

# Personalizovaná léčba akromegalie – predikce terapeutické odpovědi

Filip Gabalec, Jan Drugda, Jan Čáp

IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Univerzita Karlova,  
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Článek se zabývá problematikou personalizované léčby akromegalie s důrazem na predikci terapeutické odpovědi. V kontextu rychle se rozvíjející oblasti personalizované medicíny zdůrazňuje variabilitu klinických, biochemických a radiologických rysů akromegalie a potřebu přesnější klasifikace a personalizovaných terapeutických přístupů. Chirurgie zůstává hlavním terapeutickým přístupem a v článku jsou analyzovány předoperační prediktory úspěšné operace, jako jsou vyšší koncentrace růstového hormonu před zákrokem a negativní vliv invaze kavernózního sinu. Při terapii somatostatinovými analogy jsou zkoumány faktory, včetně intenzity signálu na MRI a exprese receptorů SSTR2A a SSTR5. Dále je diskutován význam matematických analýz a modelů umělé inteligence při předpovědi terapeutické odpovědi. V současné době je nezbytné vyvinout nové algoritmy pro výběr terapie, aby bylo možné léčit pacienty s akromegalií efektivněji.

**Klíčová slova:** personalizovaná medicína, akromegalie, precizní medicína, somatostatinová analogia, neurochirurgie.

## Personalized treatment of acromegaly – prediction of therapeutic response

The article deals with the issue of personalized treatment of acromegaly with emphasis on prediction of therapeutic response. In the context of the rapidly developing field of personalized medicine, it emphasizes the variability of the clinical, biochemical and radiological features of acromegaly and the need for more accurate classification and personalized therapeutic approaches. Surgery remains the main therapeutic approach, and this article analyzes preoperative predictors of successful surgery, such as higher growth hormone concentrations before surgery and the negative impact of cavernous sinus invasion. Factors including signal intensity on MRI and SSTR2A and SSTR5 receptor expression are investigated during somatostatin analogue therapy. The importance of mathematical analyses and artificial intelligence models in predicting therapeutic response is also discussed. Currently, it is necessary to develop new algorithms for therapy selection in order to treat patients with acromegaly more effectively.

**Key words:** personalized medicine, acromegaly, precision medicine, somatostatin analogues, neurosurgery.

## Úvod

Rychle se rozvíjející možnosti personalizované medicíny, její uznání lékaři, zdravotnickými systémy, farmaceutickým průmyslem i samotnými pacienty zásadním způsobem mění tradiční lékařské postupy a praxi.

Výrazy precizní, personalizovaná a individualizovaná medicína se v anglické literatuře používají často a zaměnitelně. Mnoho lékařů tvrdí, že individualizovanou a personalizovanou medicínu praktikovali vždy. Precizní medicínu definujeme jako léčbu zaměřenou na potřeby jednotlivých pacientů na základě genetických, biomarkerových, fenotypových

nebo psychosociálních charakteristik, které daného pacienta odlišují od ostatních pacientů s podobnými klinickými projevy. Cílem personalizované medicíny je (podle definice) zlepšení klinických výsledků u konkrétních pacientů a minimalizace nežádoucích účinků u jedinců s nízkou pravděpodobností adekvátní terapeutické odpovědi (1).

Akromegalie je tradičně považována za monomorfní poruchu, k níž dochází v důsledku hormonálně aktivního benigního adenomu hypofýzy. Stále více důkazů však poukazuje na to, že tato porucha je spojena s variabilním spektrem klinických, biochemických a radiolo-

gických rysů a s rozdílnými terapeutickými výsledky, které se přisuzují různým charakteristikám buněk nádorů. Tyto údaje zdůrazňují potřebu vyvinout dokonalejší systém klinicko-patologické stratifikace tumoru a zavést personalizované cílené terapeutické přístupy (2). V tomto článku se věnujeme různým prediktivním faktorům, které by nám v léčbě akromegalie mohly pomoci vylepšit náš přístup.

### Poznámka ke klinicko patologické klasifikaci

Aktuálně existují dvě klasifikace nádorů – klasifikace nádorů CNS z roku 2021 a klasifikace nádorů endokrinních orgánů z roku 2022 (3, 4). Zatímco klasifikace CNS tumorů připouští označení adenom hypofýzy anebo pituitární neuroendokrinní tumor (PitNET), klasifikace nádorů endokrinních jednoznačně preferuje označení PitNET (ačkoliv pojem adenom lze i nadále používat).

### Současné možnosti terapie

Cílem úspěšné léčby akromegalie je dosáhnout kompletního odstranění nebo významného snížení objemu nádoru a následně dosáhnout biochemické remise onemocnění. V případě objemných nádorů je dalším významným terapeutickým cílem dekomprese zrakového nervu. Výsledky terapie lze monitorovat prostřednictvím laboratorního biochemického vyšetření, vyšetření perimetru a pomocí zobrazovacích metod – zejména magnetické rezonance (MRI). Měření koncentrací růstového faktoru podobného inzulinu (IGF)-I a růstového hormonu (GH) se běžně používají jako biochemické markery aktivity onemocnění pro diagnostiku a sledování akromegalie. Koncentrace IGF-I odrážejí působení GH na periferní tkáň, především v játrech, zatímco koncentrace GH odrážejí sekreční aktivitu somatotropního adenomu. V současné době existují pro léčbu akromegalie modality chirurgické, farmakologické a radioterapeutické. Léčba onemocnění je pak možná buď pouze jednotlivými metodami, nebo častěji jejich kombinací v závislosti na klinickém kontextu.

### Neurochirurgie

Neurochirurgická léčba somatotropního adenomu, obvykle prováděná zkušeným neurochirurgem endoskopickým transsfenoidálním přístupem, je jedinou léčbou (s výjimkou radioterapie, pokud je indikována), u níž lze očekávat trvalou normalizaci sekrece růstového hormonu. Její účinnost závisí na velikosti adenomu a zkušenostech neurochirurga: podle nedávné metaanalýzy se ve zkušených rukou pohybuje míra pooperační remise od 78 % u mikroadenomu po 53 % u makroadenomu a 29 % u invazivního adenomu (5). Podle jiné metaanalýzy je u „naivních“ pacientů účinnost neurochirurgické léčby vyšší (65 %) než účinnost medikamentózní léčby (45 %) (6). Zdá se, že chirurgický zákrok je přínosný i v případě, že zanechá reziduum, neboť pooperační medikamentózní léčba rezidua somatotropního adenomu se zdá být účinnější než medikamentózní léčba neoperovaného somatotropního adenomu (7).

### Předoperační prediktory úspěšné operace

Několik retrospektivních přehledových studií identifikovalo předoperační a chirurgické faktory, které předpovídají remisi akromegalie po operaci. Neexistují přesvědčivé důkazy, že pohlaví předpovídá šanci

na remisi po operaci, četné studie však zjistily, že vyšší koncentrace GH před operací předpovídá biochemickou aktivitu po operaci (8). Dalším negativním prediktorem remise akromegalie je předoperační invaze kavernózního sinu. Dvě metaanalýzy zjistily, že invaze kavernózního sinu je nezávislým prediktorem horší míry biochemické remise (5, 9). Vysoká předoperační koncentrace GH a invaze kavernózního sinu byly dva nejsilnější prediktory předpovídající biochemickou remisi po operaci akromegalie.

### Farmakologická léčba akromegalie

Standardní léčbou je chirurgické odstranění adenomu hypofýzy, který vylučuje růstový hormon. V některých regionech může být v případě zpoždění chirurgického zákroku, respektive v důsledku nedostatku specializovaných neurochirurgů podávána předoperační medikamentózní léčba ke zmírnění průběhu onemocnění. Pokud je adenom velký a šance na chirurgický úspěch jsou nízké, může být upřednostněna primární medikamentózní léčba. Farmakologická léčba je potom použita tam, kde je operace neúspěšná a/nebo do nástupu efektu radioterapie.

Ve farmakologické léčbě akromegalie se uplatňují tři skupiny léčivých přípravků: dopaminoví agonisté (DA), somatostatinová analoga (SSA) a antagonisty receptoru pro růstový hormon (pegvisomant). Dokud byla dostupná v terapii pouze SSA první generace, která se nyní používají výhradně ve formě s prodlouženým uvolňováním, problém neexistoval. S nástupem pegvisomantu a pasireotidu (somatostatinový analog působící na více receptorů a s jinou afinitou než SSA první generace) je téma volby přípravku daleko aktuálnější. Při volbě přípravku zvažujeme cenu a neznámou účinnost (u konkrétního pacienta). Farmakologická léčba akromegalie je v současné době založena na strategii pokus-omyl, kdy jsou analoga somatostatinu první generace doporučována jako léčba první linie podle všech současných klinických doporučení ve stanoveném pořadí (10). „Když léčba selže, prostě zkuste jinou látku!“ Přibližně 50 % pacientů však na ligandy somatostatinových receptorů první generace adekvátně neodpovídá (11, 12). Kromě toho může být odpověď na SSA první generace částečná, aniž by bylo dosaženo úplné kontroly hormonálního excesu. Z tohoto důvodu by personalizovaná medicína znamenala pro pacienty s akromegalií podstatné zlepšení, které by lékařům umožnilo použít pro každý individuální případ nejvhodnější a nejúčinnější léčbu.

### Mohli bychom předvídat terapeutickou odpověď na SSA?

Při výběru farmakologické léčby je třeba zohlednit konsenzus odborníků, který již v roce 2018 obsahoval prediktivní faktory léčebné odpovědi, zejména granularitu adenomu a jeho velikost. Užitečná by mohla být T2 vážená intenzita signálu při zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) v protokolu T2WSI (7) hustě granulované adenomy i hypointenzní adenomy vykazovaly lepší odpověď na SSA první generace (13–16). Důkazy týkající se prediktivní role exprese receptorů SSTR2A a SSTR5 pomocí imunohistochemie (IHC) byly považovány za velmi nekvalitní, protože chyběla harmonizace skóre a prospektivní validace. Ačkoli bylo skutečně opakovaně zjištěno, že exprese receptorů SSTR2A

pozitivně koreluje nebo souvisí s biochemickou odpovědí na SSA první generace (17–20), studie analyzující prediktivní roli exprese receptorů SSTR2A a SSTR5 jsou vesměs retrospektivní, uvádějí odlišné míry exprese a některé zahrnovaly pacienty, kteří dostávali SSA před operací, což by mohlo modifikovat expresi. Studií hodnotících biochemickou odpověď na pasireotid vzhledem k expresi receptorů SSTR2A a SSTR5 je málo a přinesly rozporuplné výsledky (21, 22). V naší vlastní práci se ukázala chybějící exprese SSTR2 jako negativní prediktor léčebné odpovědi na SSA první generace. V případě přítomné exprese ovšem míru odpovědi nelze určit (23). Prospektivní studie provedená Illie s kolegy dává předchozím datům za pravdu; bohužel, žádný z parametrů nedosahuje potřebné specifity a senzitivity (24). Dalším studovaným markerem je E-cadherin. Přestože je nízká exprese E-cadherinu prediktorem špatného výsledku, nepodařilo se nám prokázat její hodnotu nezávisle na histologickém podtypu nádoru a podle našeho názoru je charakteristická pouze pro sparsely granulated adenomy, které obecně vykazují horší odpověď (23). Nicméně jiné studie tvrdí, že exprese E-cadherinu u somatotropinomů je zatím nejlepším prediktorem odpovědi na SSA (25). Dalšími studovanými parametry byly také AIP, Ki-67, kallikrein 10, DRD2, arrestin beta-1 (ARRB1), ghrelin, intron 1 ghrelin, pleiomorphic adenoma genelike 1 (PLAGL1) a Raf kinase inhibitory protein (PEBP1 nebo RKIP) a mutace v GNAS, avšak oproti výše zmíněným s nízkou senzitivitou a specificitou.

Vrátíme-li se k samotné granularitě adenomů – klinické projevy těchto různých nádorů se liší. Obecně platí, že hustě granulované somatotropní a mammosomatotropní nádory bývají spojeny s vysokými koncentracemi GH a IGF-1 a s floridní symptomatologií (2, 13, 26). V současné době je hlavní nevýhodou implementace významu výše uvedených markerů do klinické praxe překrývání hodnot těchto markerů mezi kategoriemi léčebné odpovědi, které neumožňuje definovat jasné hraniční hodnoty. Navíc je obtížné zohlednit mnoho biologických, klinických a molekulárních proměnných s malým, ale přidaným vlivem na odpověď na SSA první generace.

## Matematické analýzy a AI modely

Pomocí data mining (vytěžování dat), což je způsob matematické analýzy umožňující účinnou subklasifikaci heterogenních populací (jímž nádory produkující GH jsou), je potenciálně možné získat různé kombinace molekulárních markerů exprimovaných v somatotropinomech. Tyto markery s prediktivní hodnotou byly již dříve publikovány (např. E-cadherin, SSTR2, PEBP1, GHRL a In-1-GHRL a AIP). Nicméně se ukázalo, že jednotlivé markery nejsou dostatečně silné, aby bylo možné dosáhnout vysoce přesné a diskriminační schopnosti kategorizace odpovědi na SSA první generace u tak heterogenního onemocnění, jako je akromegalie.

Joan Gil s kolegy přišla s myšlenkou, že použitím data mining kombinací již objevených biomarkerů odpovědi na SSA a klinického fenotypu pacienta bychom dosáhli lepší stratifikace pacientů než použitím jednotlivých markerů (27). Prvním obecným zjištěním v jejich práci byla souvislost mezi odpovědí na SSA první generace a invazivními nádory. Dále byly objeveny rozdíly mezi pohlavími – zatímco u žen byl spojen s predikcí odpovědi na SSA více PEBP1, u mužů se dal považo-

vat za prediktivní faktor zase věk. Potvrdil se i význam hypointenzity signálu T2 na MRI.

Wildenberg a kol. hodnotili expresi SSTR2 jako marker odpovědi na SSA a zjistili senzitivitu 100 % a specificitu 38 % (28), což představuje lepší senzitivitu, ale horší specificitu ve srovnání s daty Puig-Dominga a kol. (60 %, resp. 75 %) (25). Tyto rozdíly mohou být způsobeny použitím různých metodik pro kvantifikaci SSTR2 (imunohistochemie, RT-qPCR), různými kritérii použitými pro kategorizaci léčebné odpovědi nebo biologickými rozdíly mezi kohortami, protože tyto nádory jsou vysoce heterogenní.

Dosud nejlepší jednotlivý marker je schopen předpovědět léčebnou odpověď s přesností nepřesahující pouhých 70 %. Ve studii Gil a kol. bylo dosaženo přesnosti nad 70 % a v některých případech se pohybovala v závislosti na algoritmu od 80 % do 100 %. Jednotlivé algoritmy jsou uvedeny přímo v publikaci (27).

## Reálná klinická praxe

Zatím žádné nové guidelines a konsenzus odborníků tyto nové algoritmy nezohledňují. Algoritmy musí být navíc validovány na velkých souborech. Je ale více než jisté, že v budoucnu budou pacienti s akromegalií se specifickými charakteristikami pravděpodobně vyžadovat specifické rozhodovací algoritmy pro výběr správného farmaka. Dosavadní přístup „pokus–omyl“ (leckdy vyžadovaný pojišťovnou) bude považován za neetický a nepraktický.

Nové biomarkery, které dosud nebyly identifikovány, by mohly mít potenciál výrazně zvýšit celkovou přesnost získaných výsledků. Tato perspektiva zdůvodňuje smysl dalšího průzkumu s využitím omických metod.

## Radioterapie u akromegalie

Pro léčbu akromegalie se využívá stereotaktická radiochirurgie, obvykle pomocí Leksellova gama nože. Radiochirurgie, pokud nelze aplikovat, potom jiné formy radioterapie, jsou většinou indikovány v případě selhání chirurgické a farmakologické terapie, nicméně v České republice je na některých pracovištích indikována již v případě pooperačního rezidua tumoru anebo u pacientů s kontraindikací chirurgického výkonu. Do nástupu efektu radioterapie je využívána kombinace s léčbou farmakologickou. Metaanalýza 13 studií s pacienty s akromegalií léčených stereotaktickou radiochirurgií pomocí gama nože odhalila pětiletou odhadovanou míru endokrinní remise (ER) 46 % (rozmezí 35–57 %) (29). Jako klíčové faktory určující výsledky léčby u pacientů s akromegalií byly identifikovány koncentrace hormonů před ozářením, použití SSA a podaná dávka záření. Studie navrhly doporučenou mezní dávku na okraj tumoru mezi 20 Gy a 25 Gy a nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v míře ER nebo době do ER pro mezní dávky jedné frakce v rozmezí 18–32 Gy. Pozoruhodné je, že přerušení aplikace SSA jeden měsíc před a během radioterapie bylo spojeno s vyšší mírou endokrinní remise, zejména u pacientů s koncentrací IGF-I pod 2,25 násobku horní hranice normy. V jiných studiích však byly zaznamenány rozporuplné výsledky, přičemž nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve výsledcích s přerušením léčby před stereotaktickou radioterapií (SRS) a během ní nebo bez přerušení (30, 31).

## Závěr

V éře precizní medicíny je velmi důležité, aby si endokrinologie stále uvědomovala význam klasifikace nádorů na základě patologického nálezu a hodnoty biomarkerů, které mohou předpovídat dostatečnou terapeutickou odpověď. U mnoha onkologických onemocnění se stalo standardem péče zajistit přesnou subklasifikaci před stanovením terapeutických postu-

pů. V případě hypofýzy se často stále setkáváme s diagnózou „adenom hypofýzy“ nebo třeba „adenom hypofýzy produkující GH“. U pacientů s akromegalií je však nejdůležitější detailní patologické a imunohistochemické vyšetření, které může nasměrovat naše další léčebné kroky. Na to, jaké budou finální algoritmy pro výběr terapie, si však ještě musíme počkat.

*Tento výstup vznikl v rámci programu Cooperatio, vědní oblasti METD.*

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Endocrinology TLD&. Precision medicine: improving accuracy, reducing error. Lancet Diabetes Endocrinol. 1. listopad 2023;11(11):783.
2. Asa SL, Kucharczyk W, Ezzat S. Pituitary acromegaly: not one disease. Endocr Relat Cancer. 2017;24(3):C1-4.
3. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. Endocr Pathol. 2022;33(1):6-26.
4. 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary | Neuro-Oncology | Oxford Academic [Internet]. [citován 23. leden 2024]. Available from <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/23/8/1231/6311214>
5. Starnoni D, Daniel RT, Marino L, et al. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. Acta Neurochir (Wien). 2016;158(11):2109-21.
6. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, et al. Surgical Interventions and Medical Treatments in Treatment-Naïve Patients With Acromegaly: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):4003-14.
7. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(9):552-61.
8. Agrawal N, Ioachimescu AG. Prognostic factors of biochemical remission after transphenoidal surgery for acromegaly: a structured review. Pituitary. 2020;23(5):582-94.
9. Briceno V, Zaidi HA, Doucette JA, Onomichi KB, Alreshidi A, Mekary RA, et al. Efficacy of transphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. Neurol Res. 2017;39(5):387-98.
10. Brue T, Rahabi H, Barry A, et al. Position statement on the diagnosis and management of acromegaly: the French National Diagnosis and Treatment Protocol (NDTP). Ann Endocrinol. 2023;S0003-4266(23)00686-8.
11. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, et al. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. Pituitary. 2016;19:235-47.
12. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, et al. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. Pituitary. 2017;20(1):100-8.
13. Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH, Delashaw JB, Fleseriu M. Growth hormone granulation pattern and somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience. Pituitary. 2013;16(4):490-8.
14. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, et al. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. Endocr Relat Cancer. 2016;23(11):871-81.
15. Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, et al. Magnetic Resonance Imaging as a Predictor of Response to Somatostatin Analogs in Acromegaly after Surgical Failure. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(11):4973-8.
16. Nista F, Corica G, Castelletti L, et al. Clinical and Radiological Predictors of Biochemical Response to First-Line Treatment With Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly: A Real-Life Perspective. Front Endocrinol. 2021;12:677919.
17. Fougner SL, Borota OC, Berg JP, et al. The clinical response to somatostatin analogues in acromegaly correlates to the somatostatin receptor subtype 2a protein expression of the adenoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;68(3):458-65.
18. Ozkaya HM, Comunoglu N, Sayitoglu M, et al. Germline mutations of aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) gene and somatostatin receptor 1-5 and AIP immunostaining in patients with sporadic acromegaly with poor versus good response to somatostatin analogues. Pituitary. 2018;21(4):335-46.
19. Gatto F, Feelders RA, Van Der Pas R, Kros JM, Waaijers M, Sprij-Mooij D, et al. Immunoreactivity Score Using an Anti-sst2A Receptor Monoclonal Antibody Strongly Predicts the Biochemical Response to Adjuvant Treatment with Somatostatin Analogs in Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(1):E66-71.
20. Wildemberg LEA, Neto LV, Costa DF, et al. Low somatostatin receptor subtype 2, but not dopamine receptor subtype 2 expression predicts the lack of biochemical response of somatotrophinomas to treatment with somatostatin analogs. J Endocrinol Invest [Internet]. leden 2013 [cited 10. 12. 2023];36(1). Available from <https://doi.org/10.3275/8305>
21. Muhammad A, Coopmans EC, Gatto F, et al. Pasireotide Responsiveness in Acromegaly Is Mainly Driven by Somatostatin Receptor Subtype 2 Expression. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(3):915-24.
22. Iacovazzo D, Carlsen E, Lugli F, et al. Factors predicting pasireotide responsiveness in somatotroph pituitary adenomas resistant to first-generation somatostatin analogues: an immunohistochemical study. Eur J Endocrinol. 2016;174(2):241-50.
23. Soukup J, Hornychova H, Manethova M, et al. Predictive and prognostic significance of tumour subtype, SSTRI-5 and e-cadherin expression in a well-defined cohort of patients with acromegaly. J Cell Mol Med. 2021;25(5):2484-92.
24. Ilie MD, Tabarin A, Vasiljevic A, et al. Predictive Factors of Somatostatin Receptor Ligand Response in Acromegaly—A Prospective Study. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(11):2982-91.
25. Puig-Domingo M, Gil J, Sampedro-Nuñez M, et al. Molecular profiling for acromegaly treatment: a validation study. Endocr Relat Cancer. 2020;27(6):375-89.
26. Trouillas J, Sassolas G, Guigard MP, et al. Relationships between pathological diagnosis and clinical parameters in acromegaly. Metab – Clin Exp. 1996;45:53-6.
27. Gil J, Marques-Pamies M, Sampedro M, et al. Data mining analyses for precision medicine in acromegaly: a proof of concept. Sci Rep. 28. květen 2022;12(1):8979.
28. Wildemberg LE, da Silva Camacho AH, Miranda RL, et al. Machine Learning-based Prediction Model for Treatment of Acromegaly With First-generation Somatostatin Receptor Ligands. J Clin Endocrinol Metab. 1. červenec 2021;106(7):2047-56.
29. Albano L, Losa M, Barzaghi LR, Niranjan A, Siddiqui Z, Flickinger JC, et al. Gamma Knife Radiosurgery for Pituitary Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers. leden 2021;13(19):4998.
30. Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB. Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. J Neurosurg. 2007;106(5):833-8.
31. Losa M, Gioia L, Picozzi P, Franzin A, Valle M, Giovannelli M, et al. The Role of Stereotactic Radiotherapy in Patients with Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(7):2546-52.