

Przedoperacyjne zastosowanie analogów somatostatyny o przedłużonym działaniu u chorych z akromegalią

Pharmacological pretreatment with long acting somatostatin analogue in acromegaly

Joanna Witek¹, Andrzej Styk², Grzegorz Zieliński²

¹ Poradnia Diabetologiczna, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie; dyrektor: dr n. med. Tomasz Maciejewski

² Klinika Neurochirurgii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Andrzej Koziarski

Streszczenie. Celem pracy była ocena wpływu analogu somatostatyny (aSS) u chorych z akromegalią w przebiegu guza przysadki na stężenie hormonu wzrostu (GH) i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), wielkość guza przysadki oraz zakres naciekania zatok jamistych. Dokonano analizy wyników leczenia farmakologicznego aSS u 17 chorych (11 kobiet i 6 mężczyzn, średnia wieku 43,35 roku, w zakresie 32–64 lat). W trakcie badania oceniano stężenia GH, IGF-1 oraz objętość guza i zakres wzrostu okolicznych tkanek. Średnie początkowe stężenia GH i IGF-1 wynosiły 20,506 ng/ml i 864,824 ng/ml. Po leczeniu stężenia analizowanych hormonów uległy zmniejszeniu do 7,259 ng/ml i 544,765 ng/ml. Średnia początkowa objętość guza wynosiła 3332,765 mm³ i uległa zmniejszeniu do 2345,206 mm³. Uzyskane wyniki były istotnie statystycznie. U żadnego z badanych chorych nie stwierdzono zmian w zakresie inwazji zatoki jamistej przez gruczolaka przysadki w czasie leczenia. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że aSS powoduje istotne statystycznie zmniejszenie stężenia GH oraz IGF-1 i wpływa istotnie na objętość gruczolaka przysadki. Stosowane leczenie nie miało znaczenia dla wzrostu okolicznych tkanek guza przysadki.

Słowa kluczowe: gruczolak przysadki, akromegalia, hormon wzrostu, analog somatostatyny

Abstract. The aim of the study was to evaluate the impact of the long acting somatostatin analogue (aSS, lanreotide) for the serum GH and IGF-I concentration, pituitary tumor volume and its invasiveness. The results of pharmacological aSS treatment in 17 patients (11 females and 6 males, mean age 43.–35 years, range: 32–64 years) were analyzed. GH, IGF-1 levels, tumor volume and its invasiveness were measured. Mean initial serum GH and IGF-1 levels were 20.506 ng/ml and 864.824 ng/ml, respectively, while after the treatment they decreased to 7.259 ng/ml and 544.765 ng/ml, respectively. Mean initial pituitary tumor volume was 3332.765 mm³ and decreased to 2345.206 mm³, which was statistically significant. None of the patients showed invasive lesions caused by the pituitary tumor during the treatment. The results demonstrated that aSS significantly decreases serum level of GH and IGF-1 and shrinks pituitary tumor. The authors did not observe any impact of the treatment on the pituitary tumor invasiveness.

Key words: pituitary adenoma, acromegaly, growth hormone, somatostatin analogue

Nadesłano: 23.01.2017. Przyjęto do druku: 13.03.2017

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2017; 95 (2): 154–159

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

ptk dr hab. n. med. Grzegorz Zieliński
Klinika Neurochirurgii CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel. +48 261 816 902
e-mail: gzielinski@wim.mil.pl

Wstęp

Akromegalia jest rzadką chorobą. Charakteryzuje się powiększeniem twarzoczaszki, rąk i stóp, rozrostem tkanek miękkich, kości oraz narządów wewnętrznych w następstwie autonomicznego wydzielania hormonu wzrostu

(*growth hormone* – GH), a wtórnie insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin-like growth factor* – IGF-1) [1]. W znacznej większości przypadków choroba jest spowodowana przez gruczolaka przysadki mózgowej wywodzącego się z komórek somatotropowych. Wyjątkowo rzadko przyczyną akromegalii są guzy podwzgórze

Tabela 1A. Szczegółowe dane grupy badanej – guz przysadki w chwili rozpoznania choroby
Table 1A. Detailed data of analyzed group of patients – pituitary tumor at diagnosis

pacjent	wiek	pleć	GH (ng/ml)	IGF-1 (ng/ml)	stopień wg skali Knospa	wymiary gruczolaka (mm)	objętość guza wg DiChiro-Nelsona
1	41	K	17,5	890	1	12 × 12 × 17	1281,1
2	46	K	35	1120	2	28 × 23 × 20	6740,5
3	32	K	17,2	610	1	30 × 18 × 17	4804,2
4	39	K	19,4	967	1	19 × 13 × 12	1551,2
5	64	K	16,2	670	1	14 × 22 × 13	2095,4
6	39	M	8,3	530	2	25 × 18 × 21	4945,5
7	39	K	23,1	970	2	14 × 13 × 14	2028,4
8	37	K	30,1	893	1	25 × 20 × 20	5233,3
9	49	M	32,4	923	2	24 × 22 × 20	5526,4
10	35	M	11,8	820	0	12 × 12 × 13	979,7
11	43	K	24,8	960	2	24 × 12 × 14	2110,1
12	41	M	23,7	1050	3	24 × 19 × 21	5011,4
13	62	K	9,7	745	1	13 × 12 × 10	816,4
14	38	M	16,7	810	2	14 × 15 × 10	1099,0
15	45	M	21,4	930	4	20 × 30 × 15	4710,0
16	43	K	8,9	924	2	21 × 15 × 24	3956,4
17	44	K	32,4	890	1	20 × 18 × 20	3768,0

albo nowotwory neuroendokrynne wydzielające somatoliberynę (*growth hormone-releasing hormone* – GH-RH) lub GH. Nadmierne niekontrolowane wydzielanie GH i IGF-1 jest przyczyną typowych objawów somatycznych oraz powikłań narządowych, m.in. sercowo-naczyniowych, kostno-stawowych, oddechowych i metabolicznych (stan przedcukrzycowy i cukrzyca), które istotnie pogarszają jakość życia chorych i zwiększają chorobowość oraz ryzyko zgonu w stosunku do populacji ogólnej [1-2].

Postępowaniem z wyboru w akromegalii jest selektywne przezklinowe usunięcie guza przysadki, które prowadzi do normalizacji wydzielania GH i IGF-I. Skuteczność tego leczenia jest uzależniona od wielkości guza, naciekania sąsiadujących struktur i doświadczenia operującego neurochirurga. Zgodnie z zaleceniami PTE chorzy z rozpoznaną akromegalią w przebiegu guza przysadki powinni być przygotowani do leczenia operacyjnego jednym z dostępnych analogów somatostatyny w celu ograniczenia objawów choroby, zmniejszenia przedoperacyjnego stężenia GH oraz próby zmniejszenia objętości guza przysadki [2].

Cel pracy

Celem pracy była ocena wpływu długo działającego analogu somatostatyny (Lanreotydu, Somatuline Auto-gel 120 mg) u chorych z rozpoznaną akromegalią w przebiegu gruczolaka przysadki na:

- stężenie GH i IGF-1,
- wielkość/objętość gruczolaka przysadki,
- zakres naciekania zatok jamistych przez guza przysadki.

Materiał

Do badania włączono 17 kolejnych chorych z rozpoznaną akromegalią, 11 kobiet i 6 mężczyzn w wieku 32–64 lat (średnia wieku 43,35 roku, SD ±8,49 roku) leczonych następnie operacyjnie w Klinice Neurochirurgii WIM w Warszawie w okresie od stycznia do grudnia 2014 roku.

Szczegółowe dane grupy badanej przedstawiono w tabeli 1.

Metody

Akromegalię rozpoznano na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego i nieprawidłowych wyników badań biochemicznych: stężenia IGF-1 powyżej normy

Tabela 1B. Szczegółowe dane grupy badanej – guz przysadki po leczeniu analogiem somatostatyny
Table 1B. Detailed data of analyzed group of patients – pituitary tumor after treatment somatostatin analogue

pacjent	wiek	pleć	GH (ng/ml)	IGF-1 (ng/ml)	stopień wg skali Knospa	wymiary gruczolaka (mm)	objętość guza wg DiChiro-Nelsona
1	41	K	3,1	427	1	12 × 12 × 10	753,6
2	46	K	4,4	310	2	20 × 12 × 17	2135,2
3	32	K	7,9	530	1	29 × 16 × 14	3399,6
4	39	K	6,9	392	1	17 × 9 × 11	880,1
5	64	K	6,2	540	1	13 × 21 × 11	1571,6
6	39	M	1,8	317	2	23 × 14 × 20	3370,3
7	39	K	7,1	740	2	13 × 9 × 13	796,0
8	37	K	19,1	545	1	24 × 20 × 20	5024,0
9	49	M	13,4	480	2	23 × 20 × 19	4573,9
10	35	M	5,1	710	0	12 × 12 × 12	904,3
11	43	K	7,2	945	2	23 × 10 × 13	1564,8
12	41	M	9,4	610	3	24 × 19 × 19	4534,2
13	62	K	3,4	390	1	12 × 9 × 10	565,2
14	38	M	7,9	575	2	14 × 15 × 10	1099,0
15	45	M	6,1	590	4	20 × 28 × 14	4102,9
16	43	K	3,4	430	2	18 × 14 × 19	2505,7
17	44	K	11,0	730	1	19 × 14 × 15	2088,1

dla płci i wieku oraz braku hamowania wydzielania GH $\leq 1 \mu\text{g/l}$ w doustnym teście obciążenia 75 g glukozy.

Stężenie GH w osoczu oznaczano metodą elektrochemiluminescencji na analizatorze Cobas e601 firmy Hitachi (dystrybutor Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.) z zastosowaniem zestawu ELSA-ACTH, CIS bio International, Francja. Czułość analityczna stosowanego testu wynosiła 0,05 ng/ml. Za wartości referencyjne przyjęto stężenia GH w osoczu w granicach 0–5 ng/ml.

Stężenie IGF-1 oznaczano metodą ELISA testem komercyjnym firmy LDN (LABOR DIAGNOSTIKA NORD GmGH & Co.KG). Czułość analityczna testu wynosiła 9,75 ng/ml. W tabeli 2. przedstawiono wartości referencyjne IGF-1 w surowicy dla poszczególnych grup wiekowych.

U wszystkich chorych wykonano badanie MR okolicy skrzyżowania wzrokowego aparatem 1,5T (GE Signa) w projekcjach strzałkowych i czołowych w czasie T_1 - i T_2 -zależnym, przed podaniem środka kontrastowego oraz po jego podaniu, po rozpoznaniu choroby oraz po zastosowaniu 6 zastrzyków analogu somatostatyny. Na podstawie wykonanego badania oceniano trzy typowe wymiary guza – strzałkowy, czołowy, osiowy, i wyliczono objętość guza na podstawie wzoru na objętość elipsoidy obrotowej:

$$V = \frac{a \times b \times c}{6} \times \pi$$

Tabela 2. Wartości referencyjne IGF-1 w surowicy w grupach wiekowych
Table 2. Serum reference values of IGF-1 in age groups of patients

wiek (zakres w latach)	stężenie IGF-1 w ng/ml			
	średnia	mediana	min	maks.
19–39	233	219,6	138,8	353,1
40–59	176,3	159,7	111,4	256,8
60–80	137,2	127,3	86	213,8

gdzie: V – objętość guza, a – wymiar strzałkowy, b – wymiar czołowy (dwuskroniowy), c – wymiar osiowy (kraniokaudalny), π – liczba niewymierna wyrażająca stosunek długości okręgu do jego średnicy, wartość w przybliżeniu 3,14159.

Ponadto oceniano zakres wzrostu okołosiodłowego guza do zatoki jamistej, stosując kryteria skali Knospa [3].

Wszyscy chorzy otrzymali 6 zastrzyków analogu somatostatyny Lanreotyd (Somatuline P.R. firmy Ipsen) w dawce 120 mg *i.m.* w odstępach 28-dniowych. Po zakończeniu leczenia oceniano stężenie GH, IGF-1 oraz wykonano badanie MR okolicy skrzyżowania wzrokowego w celu oceny wielkości guza przysadki i jego ekspansji okołosiodłowej.

Tabela 3. Szczegółowe wyniki uzyskane w grupie badanej
Table 3. Detailed results in the study group

		wartość początkowa – rozpoznanie choroby	wartość po zastosowanym leczeniu	p
GH (ng/ml)	N	17	17	0,00001
	średnia	20,506	7,259	
	SD	8,484	4,255	
	mediana	19,4	6,9	
	minimum	8,3	1,8	
	maksimum	35	19,1	
IGF-1 (ng/ml)	N	17	17	0,000001
	średnia	864,824	544,765	
	SD	153,609	168,243	
	mediana	893	540	
	minimum	530	310	
	maksimum	1120	945	
objętość gruczolaka (mm ³)	N	17	17	0,001598
	średnia	3332,765	2345,206	
	SD	1921,345	1529,045	
	mediana	3768	2088,1	
	minimum	816,4	565,2	
	maksimum	6740,5	5024	

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej wykorzystano metody statystyki opisowej (średnia, mediana, odchylenie standardowe). Istotność różnic między wartościami średnimi zmiennej ciągłej w dwóch grupach badano testem t-Studenta (zmienne miały rozkład normalny). Przyjęto poziom istotności $p = 0,05$.

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem programu Statistica 7.1, StatSoft. Inc. 1984–2005.

Wyniki

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli 3.

W badanej grupie średnie początkowe stężenie GH wynosiło 20,506 ng/ml (mediana 19,4 ng/ml, zakres 8,3–35 ng/ml, SD $\pm 8,484$ ng/ml), a średnie początkowe stężenie IGF-1 wynosiło 864,824 ng/ml (mediana 893 ng/ml, zakres 530–1120 ng/ml, SD $\pm 153,609$ ng/ml).

Leczenie analogiem somatostatyny spowodowało zmniejszenie średniego stężenia GH do wartości 7,259 ng/ml (mediana 6,9 ng/ml, zakres 1,8–19,1 ng/ml, SD $\pm 4,255$ ng/ml), a średniego stężenia IGF-1 do wartości 544,765 ng/ml (mediana 540 ng/ml, zakres 310–945 ng/ml, SD $\pm 168,243$ ng/ml).

Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że średnie wartości stężeń GH i IGF-1 oraz ich mediany w trakcie prowadzonego leczenia uległy zmniejszeniu, a uzyskane różnice były istotne statystycznie.

W badanej grupie średnia objętość guza w chwili rozpoznania choroby wynosiła 3332,765 mm³ (mediana 3768 mm³, zakres wartości 816,4–6740,5 mm³, SD $\pm 1921,345$ mm³). Średnia objętość guza oceniana po zastosowaniu leczenia farmakologicznego zgodnie z protokołem badania wynosiła 2345,206 mm³ (mediana 2088,1 mm³, zakres wartości 565,2–5024 mm³, SD $\pm 1529,045$ mm³). Uzyskane wartości różniły się istotnie statystycznie ($p=0,001598$).

W analizowanej grupie stwierdzono 8 gruczolaków (47%) rosnących wewnątrzszluzówkowo bez naciekania zatoki jamistej (stopień 0 lub 1 wg skali Knospa), 7 guzów (41%) uciskających ścianę przysiódkową zatoki jamistej oraz 2 guzy (11%) naciekające zatokę jamistą.

Zastosowane leczenie farmakologiczne w żadnym przypadku nie wpłynęło na zakres inwazji zatoki jamistej przez gruczolaka przysadki.

Omówienie

Leczeniem z wyboru w akromegalii jest przezklinowa selektywna resekcja guza przysadki [1]. Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne zaleca przedoperacyjne przygotowanie farmakologiczne z wykorzystaniem analogów somatostatyny o przedłużonym działaniu [2]. Ocenia się, że takie postępowanie ma korzystny wpływ na przebieg kliniczny choroby przed operacją dzięki zmniejszeniu stężenia GH, IGF-1 oraz zmniejszeniu masy guza przysadki [4].

Somatostatyna jest naturalnym polipeptydem wydzielanym w podwzgórzu, innych częściach ośrodkowego układu nerwowego i przewodzie pokarmowym [5]. Działa na komórki docelowe za pośrednictwem swoistych receptorów błonowych (SSTR 1–5) sprzężonych z białkiem G [7]. Siła działania somatostatyny jest wprost proporcjonalna do ilości receptorów błonowych. Podstawowe działanie somatostatyny to hamowanie wydzielania GH i tyreotropiny (TSH) na poziomie podwzgórza i przysadki [7]. Duża ekspresja receptorów dla somatostatyny w gruczolakach somatotropowych odpowiada za efekt terapeutyczny w akromegalii. Powoduje ona zmniejszenie wydzielania GH i wtórnie IGF-1, co odpowiada za obniżenie ciśnienia tętniczego, zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę, zwiększenie aktywności ośrodka oddechowego oraz poprawę kurczliwości mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego [1,5,6]. Istotnym efektem jest działanie przeciwbólowe, co w przypadku towarzyszących zmian zwyrodnieniowych układu kostno-stawowego poprawia jakość życia chorych [2].

Wykazano, że somatostatyna, oddziałując na receptory SSTR2, wykazuje działanie antyproliferacyjne, zarówno w samym gruczolaku przysadki, jak i w innych tkankach nowotworowych [7]. Hamuje aktywność kinaz aktywowanych mitogenami z grupy ERK, zwiększa ekspresję inhibitorów kinaz zależnych od cyklin (p21 i p27) i wpływa na zahamowanie szlaku PI3K/Akt [8,9].

Istnieje wiele doniesień oceniających korzystny wpływ analogów somatostatyny na przedoperacyjne stężenie GH i IGF-1. Wass i wsp. jako jedni z pierwszych stwierdzili zmniejszenie wydzielania GH i IGF-1 u wszystkich leczonych chorych [10]. Identyczne wyniki uzyskali Lamberts i Plockinger [4,11]. Potwierdzeniem tych prac było retrospektywne badanie Colao i wsp. z 2007 roku [12]. Wykazało ono, że leczenie przedoperacyjne zmniejsza stężenia GH i IGF-1. Ponadto zastosowanie zwiększanych dawek analogu somatostatyny wpływa korzystnie na objętość guza, zwłaszcza u młodych pacjentów z dużym inwazyjnym guzem przysadki, prowadząc do jego redukcji średnio o 25%. Działanie to obarczone jest jednak niekorzystnym wpływem na gospodarkę węglowodanową. Wieloośrodkowe prospektywne badanie Mercado i wsp. wykazało zmniejszenie objętości guza o co najmniej 20% u ponad 60% badanych

po 24 tygodniach i u ponad 75% po 48 tygodniach leczenia analogiem somatostatyny [13]. Podobne obserwacje przedstawili także Attanasio i wsp. [14] Wyniki naszego badania również wskazują na korzystny wpływ postępowania z użyciem analogu somatostatyny na przedoperacyjne stężenia GH i IGF-1 oraz objętość gruczolaka przysadki.

Niewiele jest natomiast danych o wpływie takiego postępowania na zakres wzrostu okołosiodłowego guza przysadki, co bezpośrednio decyduje o wyniku leczenia neurochirurgicznego.

Analiza materiału własnego wykazała brak wpływu przedoperacyjnego leczenia analogiem somatostatyny na zakres wzrostu okołosiodłowego guza somatotropowego przysadki mierzonego skalą Knospa. Lucas i wsp. na podstawie hiszpańskiego badania wieloośrodkowego potwierdzili korzystny wpływ analogów somatostatyny na objętość guza przysadki w akromegalii [5]. Wykazali jednak brak wpływu tego leczenia na wzrost okołosiodłowego guza. Także Chang i wsp. na podstawie analizy materiału własnego stwierdzili brak wpływu leczenia przedoperacyjnego na zakres naciekania zatoki jamistej [15]. Również Colao i wsp. nie stwierdzili, by leczenie analogami somatostatyny wpływało na naciekanie zatoki jamistej przez guz somatotropowy przysadki [16]. Badania innych autorów potwierdziły tę tezę [17,18]

Wnioski

Zastosowanie w okresie poprzedzającym operację neurochirurgiczną długo działającego analogu somatostatyny u chorych z rozpoznaną akromegalią w przebiegu gruczolaka przysadki powoduje znamienne statystycznie zmniejszenie stężenia GH i IGF-1, czemu towarzyszy istotne zmniejszenie objętości gruczolaka przysadki.

Postępowanie farmakologiczne nie wpływa na zakres ekspansji okołosiodłowej gruczolaka przysadki do zatok jamistych, która jest uznawana za czynnik prognostyczny radykalności zabiegu chirurgicznego.

Piśmiennictwo

1. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014; 99 (11): 3933–3951
2. Bolanowski M, Ruchala M, Zgliczyński W, et al. Acromegaly – a novel view of the patient. Polish proposals for diagnostic and therapeutic procedures in the light of recent reports. *Endokrynol Pol*, 2014; 65 (4): 326–331
3. Knosp E, Steiner E, Kitz K. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*, 1993; 33 (4): 610–617
4. Lamberts SW, Hofland LJ. Future treatment strategies of aggressive pituitary tumors. *Pituitary*, 2009; 12 (3): 261–264
5. Lucas T, Astorga R, Catalá M. Spanish Multicentre Lanreotide Study Group on Acromegaly, Preoperative lanreotide treatment for GH-secreting pituitary adenomas: effect on tumour volume and predictive factors of significant tumour shrinkage. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003; 58 (4): 471–481

6. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, et al. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary*, 2016; 19 (3): 235–247
7. Florio T. Somatostatin/somatostatin receptor signalling: Phosphotyrosine phosphatases. *Mol Cell Endocrinol*, 2008; 286 (1–2): 40–48
8. Theodoropoulou M, Zhang J, Laupheimer S, et al. Octreotide, a somatostatin analogue, mediates its antiproliferative action in pituitary tumor cells by altering phosphatidylinositol 3-kinase signaling and inducing Zac1 expression. *Cancer Res*, 2006; 66 (3): 1576–1582
9. Theodoropoulou M, Tichomirowa MA, Sievers C, et al. Tumor ZAC1 expression is associated with the response to somatostatin analog therapy in patients with acromegaly. *Int. J. Cancer*, 2009; 125 (9): 2122–2126
10. Wass JA. Octreotide treatment of acromegaly. *Horm Res*, 1990; 33 (Suppl 1): 1–5
11. Plöckinger U, Quabbe HJ. Presurgical octreotide treatment in acromegaly: no improvement of final growth hormone (GH) concentration and pituitary function. A long-term case-control study. *Acta Neurochir (Wien)*, 2005; 147 (5): 485–493; discussion 493
12. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Beneficial effect of dose escalation of octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*, 2007; 157 (5): 579–587
13. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007; 66 (6): 859–868
14. Attanasio R, Baldelli R, Pivonello R, et al. Lanreotide 60 mg, a new long-acting formulation: effectiveness in the chronic treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88 (11): 5258–5265
15. Chang JS, Tseng HM, Chang TC. Serial follow-up of presurgical treatment using pasireotide long-acting release with or without octreotide long-acting release for naïve active acromegaly. *J Formos Med Assoc*, 2016; 115 (6): 475–480
16. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Growth hormone-secreting tumor shrinkage after 3 months of octreotide-long-acting release therapy predicts the response at 12 months. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93 (9): 3436–3442
17. Abe T, Lüdecke DK. Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical centre. *Eur J Endocrinol*, 2001; 145 (2): 137–145
18. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, et al. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014; 99 (4): 1282–1290