

# TRATAMIENTO DE LOS PROLACTINOMAS Y TUMORES SECRETORES DE HORMONA DE CRECIMIENTO. Revisión.

**Ruth Mangupli**

Servicio de Neurocirugía, Sección de Neuroendocrinología, Hospital Universitario de Caracas-Venezuela.

## RESUMEN

Los adenomas hipofisarios representan el 10% de todos los tumores intracraneales diagnosticados y 25% de los tumores cerebrales que son intervenidos quirúrgicamente. Los objetivos del tratamiento de un paciente con un adenoma de la pituitaria son: eliminar el efecto de la masa tumoral (compresión sobre estructuras vecinas) disminuir la producción excesiva de hormonas, restaurar la función normal de la pituitaria y evitar la recurrencia.

El tratamiento de elección para todos los prolactinomas es con un agonista de la dopamina. La bromocriptina y la cabergolina son efectivas para reducir el tamaño del tumor y para restaurar la función gonadal. El tratamiento quirúrgico debe recomendarse sólo cuando falla el tratamiento médico.

Los tumores de la pituitaria productores de hormona de crecimiento son tratados preferentemente mediante adenomectomía transesfenoidal, pero la normalización de los niveles de HC y de IGF-1 ocurre en menos de la mitad de los pacientes con macroadenomas; por lo tanto, un importante número de pacientes acromegálicos requiere un tratamiento adicional. Los análogos de la somatostatina son en la actualidad los medicamentos que más usados para el control de la acromegalia. En grupos especiales de pacientes, el tratamiento con agonistas de la dopamina y somatostatina parece que suprimen mejor los niveles de HC que cuando se administran esos fármacos en forma separada. El Pegvisomant, un antagonista del receptor de la HC promete lograr un alto porcentaje de normalización de la IGF-1 en pacientes con acromegalia.

**Palabra clave:** Prolactinoma, tumores productores de hormona de crecimiento, tratamiento.

## ABSTRACT

Pituitary adenomas represent 10% of all the diagnosed intracranial tumors, and 25% of the surgically treated brain tumors. The goals of treatment in a patient with a pituitary adenoma include elimination of the mass effect, lowering excessive hormone production, restoration of normal pituitary function, and prevention of recurrence.

The primary therapy for all prolactinomas is a dopamine agonist. Bromocriptine and cabergoline are both effective in reducing the size of the tumor and restoring gonadal function. Surgery should be recommended only when medical therapy have failed.

Growth hormone secreting pituitary tumors are usually treated first with surgical resection by a transphenoidal adenomectomy, but strict normalization of HC and IGF-1 values occur in less than half of patients with a macroadenoma, therefore a substantial number of acromegalic patients require additional therapy. Somatostatin analogs are at present the most widely used drugs for control of acromegaly with excellent results.

In selected patients combined treatment with dopamine agonist and somatostatin seems to suppress HC levels better than either drug given separately.

Pegvisomant is a HC receptor antagonist that promises a very high HC rate of normalization of IGF-1 in patients with acromegaly.

**Key words:** Prolactinoma, growth hormone tumors, treatment.

Los adenomas hipofisarios representan el 10% de todos los tumores intracraneales diagnosticados, y 25% de los tumores cerebrales que son intervenidos

quirúrgicamente. La incidencia aumenta con la edad y en los análisis de autopsias se encuentra que un 30% de las personas mayores de 50 años presentan

Recibido: Septiembre 2004; aceptado Diciembre 2004.

**Dirigir correspondencia a:** Dra. Ruth Mangupli; correo electrónico: Mangupli@reacciu.ve.

tumores de hipófisis clínicamente no funcionantes. En estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) se ha identificado anomalías hipofisarias en el 20 % de la población general<sup>1</sup>.

Con las técnicas de biología molecular se ha demostrado el origen monoclonal de los adenomas hipofisarios y se conoce que existe un balance muy delicado entre señales estimulantes y factores inhibitorios que pueden ser interrumpidos en cualquier lugar para dar inicio al proceso de génesis tumoral.

Hay muchas patologías que se presentan con lesiones ubicadas en el área selar pero los adenomas hipofisarios son los tumores más frecuentes de esa región. Los pacientes con estos tumores acuden a la consulta por síntomas de exceso o déficit hormonal, o manifestaciones neurológicas que son consecuencia del efecto del tumor sobre los tejidos cerebrales<sup>2</sup>. La RMN es en este momento el mejor estudio disponible para identificar adenomas hipofisarios y observarlos en relación a las estructuras anatómicas vecinas.

En un registro actualizado de 246 pacientes estudiados en la clínica de patología hipofisaria del Hospital Universitario de Caracas se ha demostrado que los prolactinomas ocupan el primer lugar con un total de 106 casos, seguidos por los tumores secretores de HC, 80 casos.

El prolactinoma es el tumor más frecuente de la adenohipófisis y tiene una prevalencia de 1 caso cada diez mil habitantes. Se manifiesta con síntomas de hipogonadismo y esterilidad en las mujeres en edad reproductiva<sup>3</sup>. En los adolescentes hay infantilismo sexual y en el hombre el motivo de consulta más frecuente es la disfunción gonadal y los trastornos visuales por compresión del quiasma óptico<sup>4</sup>.

#### TRATAMIENTO DE LOS PROLACTINOMAS

Los prolactinomas se clasifican de acuerdo a su tamaño en micro o macroadenomas. Los primeros tienen menos de 10 mm de diámetro y se asocian con valores más bajos de prolactina sérica. Los macroadenomas tienen más de 10 mm, y pueden a su vez comportarse en forma agresiva invadiendo los senos cavernosos, el seno esfenoidal y la cisterna supraselar<sup>5</sup>. Debido a que la cirugía transesfenoidal normaliza los valores de prolactina solo en un 50 a 70% de los microadenomas<sup>6</sup>, esta es inefectiva en la mayoría de los macroadenomas y la recurrencia de la enfermedad es muy frecuente en el postoperatorio. El tratamiento con bromocriptina es la primera opción terapéutica en los prolactinomas. En dosis de 2,5 hasta 10 mg por día, este medicamento normaliza los niveles de prolactina en 80 a 90% de

los casos, disminuye el tamaño del tumor y mejora los campos visuales<sup>7</sup> (Fig 1 y 2). Los efectos secundarios se relacionan generalmente con la forma de administración de la droga, que debe tomarse fraccionada dos o tres veces al día y siempre con las comidas.

El pergolide y quinagolide son también agonistas de la dopamina con los cuales se tiene experiencia más limitada en el tratamiento de los prolactinomas.

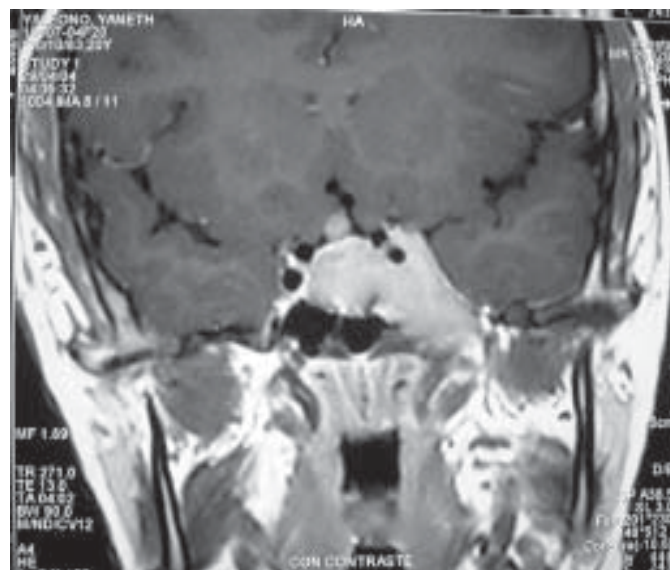


Figura 1. Paciente de 20 años quien consultó por amenorrea primaria. El estudio de RMN muestra un macroadenoma que invade el seno cavernoso izquierdo y envuelve la carótida del mismo lado.

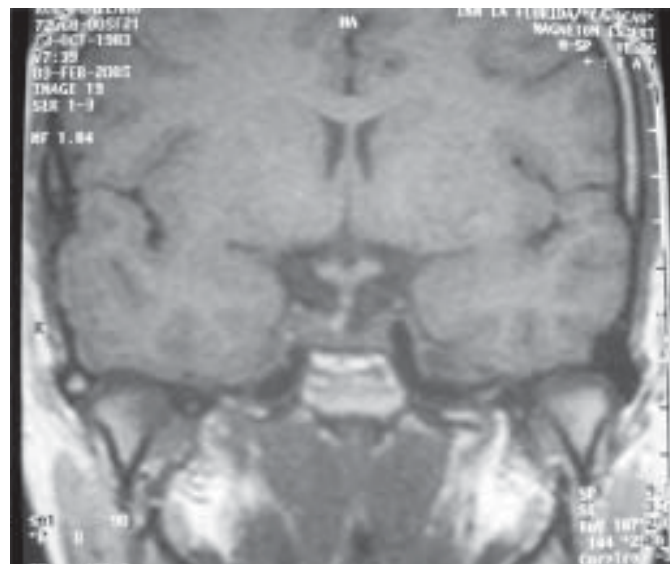


Figura 2. RMN de control 10 meses después de tratamiento con un agonista dopaminérgico. Corte coronal en T1. No se observa tumor. Tallo hipofisario central y quiasma óptico libre.

La cabergolina es un derivado no ergotamínico, con alta afinidad por los receptores dopaminérgicos de los lactotrofos, tiene una acción mas prolongada que la bromocriptina y puede ser administrada una o dos veces por semana. Muchos estudios demuestran que es mejor tolerada que la bromocriptina y hay menos abandono del tratamiento.

En un análisis de tres series comparables, se observó normalización de prolactina en 66, 68 y 100% de los pacientes tratados con bromocriptina, pergolide y cabergolina respectivamente<sup>8</sup>. Con respecto a la disminución del tamaño del tumor la resistencia observada fue de un tercio con bromocriptina, 15 % con pergolide y 10 % con cabergolina.

El costo del medicamento puede ser un factor importante al seleccionar un agonista dopaminérgico. El pergolide es el menos costoso y la cabergolina la mas costosa.

También el deseo de embarazo es un factor que debe tenerse en cuenta. La experiencia más amplia se tiene con bromocriptina en nacimientos registrados en mujeres que tomaron esta droga durante el embarazo, no se observaron anomalías ni teratogénesis<sup>9</sup>.

Se describe en la literatura que un 5 a 20 % de los prolactinomas son resistentes al tratamiento con agonistas de dopamina, siendo este hallazgo mas frecuente en pacientes jóvenes<sup>8</sup>. Se atribuye este problema a un defecto en el número de los receptores D2.

La dosis de cabergolina en estos casos puede ser aumentada hasta 7 mg semanales y si no se obtiene respuesta en relación a la disminución de los valores de prolactina y tamaño del tumor, debe considerarse la resección transesfenoidal y la radioterapia.

En los pacientes refractarios al tratamiento con bromocriptina y ausencia absoluta de receptores D2, se encontró que tenían receptores al factor de crecimiento nervioso (NGF) y que al exponer estas células tumorales con NGF se inducía la expresión de receptores D2<sup>10</sup>. Hasta el momento no ha tenido valor en la aplicación clínica ya que la dosis necesaria de NGF recombinante para lograr la expresión genética de receptores D2 en humanos debe ser muy elevada y se asocia a efectos secundarios indeseables. Recientemente, se ha desarrollado un nuevo análogo de somatostatina, denominado SOM230, que tiene gran afinidad por cuatro subtipos de receptores de somatostatina y es muy efectivo para suprimir la liberación de hormona de crecimiento (HC). También se ha demostrado que inhibe la liberación de prolactina y sub unidad alfa en los adenomas clínicamente no funcionantes<sup>11</sup>.

Los antagonistas de receptores de prolactina son

compuestos que se han desarrollado para inhibir los efectos proliferativos de la prolactina sobre tejidos como mama y próstata, observados en ratas transgénicas con prolactinomas<sup>12</sup>.

## CONCLUSIONES

El tratamiento indicado para todos los prolactinomas debe ser un agonista dopaminérgico.

La bromocriptina y la cabergolina son muy efectivos para reducir el tamaño del tumor y restablecer la función gonadal.

La bromocriptina debe ser utilizada siempre que se planifique un embarazo.

La cabergolina es mas cara que la bromocriptina pero es mas fácil de administrar, mejor tolerada y útil en pacientes que no responden a la bromocriptina.

La cirugía debe ser recomendada solo cuando el tratamiento farmacológico sea inefectivo, teniendo en cuenta que el éxito postoperatorio es muy bajo y que la hiperprolactinemia recurre en la mayoría de los casos.

## TRATAMIENTO DE LOS TUMORES SECRETORES DE HORMONA DE CRECIMIENTO

La acromegalia es una patología ocasionada por exceso de hormona de crecimiento (HC) que proviene en la mayoría de los casos de un tumor hipofisario. A pesar que los jóvenes pueden estar afectados, la enfermedad predomina en personas de mediana edad y resulta en graves trastornos metabólicos y muerte prematura<sup>13</sup>.

El curso de la enfermedad es lento y progresivo, hay crecimiento de huesos y cartilagos que son causa de artralgias, puede haber atrapamiento de raíces nerviosas por engrosamiento de los tejidos, y síndrome del tunel carpiano<sup>14</sup>. Las consecuencias más graves de la enfermedad están ocasionadas por la hipertensión arterial, diabetes mellitus, apnea de sueño y enfermedad cardiovascular que aumentan en forma significativa la mortalidad con respecto a la población general.

El adenoma hipofisario responsable del exceso de HC es casi siempre un macroadenoma sin signos de compresión de estructuras vecinas y la cefalea que acompaña al cuadro clínico no tiene relación con el tamaño del tumor.

La acción estimulante de la HC está mediada por IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1), cuya secreción es predominantemente hepática y su determinación es útil tanto para diagnóstico como para definir criterios de curación<sup>15</sup>. Con el desarrollo de análisis de laboratorio ultrasensibles (utilizando métodos radioinmunométricos) se ha demostrado que pacientes con acromegalia activa pueden tener

niveles bajos de HC y suprimir con glucosa a menos de 2 mg/L<sup>16</sup>, sin embargo los niveles de IGF-1 están elevados y este parámetro debe ser tomado como el verdadero marcador de enfermedad<sup>17</sup>.

El objetivo del tratamiento está dirigido a controlar la enfermedad suprimiendo la hipersecreción de HC, normalizar los niveles de IGF-1, reducir el tamaño del tumor y mejorar las patologías asociadas como diabetes, hipertensión y apnea de sueño<sup>18</sup>.

La mayoría de los pacientes con acromegalia son sometidos a cirugía transesfenoidal lo que puede resultar en mejoría si se trata de un microadenoma pero sólo entre 12 a 48 % de los macroadenomas normalizan los niveles de HC luego de la cirugía<sup>19</sup>.

Los resultados varían también en forma importante dependiendo de la experiencia del neurocirujano y utilizando criterios bioquímicos estrictos se puede decir que 80 % de los micro y menos del 50% de los macro están controlados cuando se reevalúan al año de la operación<sup>20</sup>.

En estudios recientes se demuestra que la falla quirúrgica está relacionada con el incremento de mortalidad, la cual es dos veces mayor para los pacientes que permanecen activos después de este procedimiento<sup>21</sup> y que este incremento de mortalidad puede reducirse si se logra bajar los valores de HC a menos de 1 o 2 mg/L acompañado de normalización de IGF-1<sup>22</sup>.

Cuando registramos los niveles de HC e IGF-1 en 20 pacientes acromegálicos que habían sido operados e irradiados en el Hospital Universitario de Caracas pudimos comprobar que en ningún caso la HC suprimía a menos de 2 mg/L con una carga de 75 gr de glucosa oral y que la IGF-1 estaba indefectiblemente elevada (datos presentados en el VIII Congreso Internacional de Patología Hipofisaria, Nueva York Junio 2003).

Los beneficios de la radioterapia en el tratamiento de la acromegalia se observan a largo plazo y aunque un 90% de los pacientes puede tener una HC menor de 5 mg/L, luego de 18 años de tratados los niveles de IGF-1 se normalizan solo en 20 % de los casos<sup>23</sup>.

Los resultados con radiocirugía estereotáxica parecen alentadores ya que producen efectos más rápidos sobre la secreción de HC sin las consecuencias neuropsicológicas ocasionadas por la radiación convencional en los tejidos extrahipofisarios<sup>24</sup>.

Los agonistas de dopamina son efectivos en el tratamiento de la acromegalia, aunque no con los resultados que se obtienen en los prolactinomas. Pueden mejorar los síntomas hasta en un 30 % de los pacientes y hay trabajos que demuestran 85 % de mejoría clínica con bromocriptina pero solo normalizaron IGF-1 menos del 20%. Los tumores que

co-secretan HC y prolactina responden mejor disminuyendo IGF-1 que los secretores de HC puros<sup>25</sup>. La nueva generación de agonistas dopaminérgicos (cabergolina y quinagolide) debe ser tenida en cuenta cuando hay intolerancia a la bromocriptina<sup>26</sup>.

Los antagonistas de hormona de crecimiento (Pegvisomant) son moléculas alteradas de HC donde se ha sustituido un solo aminoácido en la posición 120 y se han adherido polímeros de polietilenglicol para aumentar la vida media y reducir la inmunogenicidad. Se administra diariamente en inyecciones subcutáneas. Es efectivo para reducir los niveles de IGF-1 en 90 % de los casos y ya está aprobado por la FDA para el tratamiento de la acromegalia con el nombre de Somavert. Algunos efectos indeseables se relacionan con elevación reversible de transaminasas hepáticas y aumento del tamaño del tumor<sup>27</sup>.

El octreótido es el primer análogo de somatostatina introducido al mercado para uso clínico. Inhibe la liberación de HC, glucagon e insulina. Se une con muy alta afinidad a receptores de somatostatina subtipos 2 y 5 y la presencia de estos receptores es indispensable para el éxito del tratamiento en acromegalia<sup>28</sup>.

El efecto clínico de esta droga es rápido con mejoría de todos los síntomas y signos de la enfermedad y supresión de los valores de HC. La aplicación mensual de una ampolla de Sandostatin LAR intramuscular resulta en normalización de los niveles de IGF-1 en 60 % de los pacientes luego de seis meses de tratamiento con reducción del tamaño del tumor en un 30 % de los casos<sup>29,30</sup>.

El SOM230 es un nuevo análogo de somatostatina que se une con gran afinidad a los receptores subtipo 1,2,3 y 5, suprimiendo la liberación de HC<sup>11</sup>. Puede ser útil en los adenomas resistentes al octreótido que posean concentraciones muy bajas de receptores subtipo 2.

En el Hospital Universitario de Caracas realizamos un estudio clínico en 11 pacientes con acromegalia activa. Luego de probar tolerancia por cuatro semanas con octreótido subcutáneo, los tratamos con Sandostatin LAR(MR) por el lapso de seis meses<sup>31</sup>.

Los síntomas y signos referidos por los pacientes mejoraron y en algunos casos desaparecieron (cefaleas, sudoración, aumento de volumen de partes blandas). Hubo mejoría de la tensión arterial y franca disminución de los niveles de glucemia.

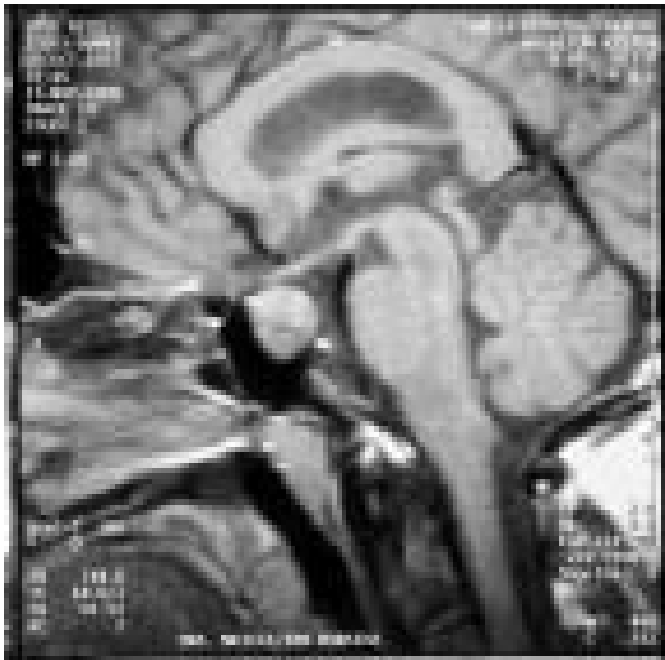
Los valores de HC promedio pre tratamiento fueron de 27,3 ng/mL y se obtuvo un descenso hasta 5,03 ng/mL en nueve de ellos al completar la sexta dosis de Sandostatin LAR.

Los niveles de IGF-1 registraron un promedio al inicio del tratamiento de 889 ng/mL con un descenso de los valores hasta 483 ng/mL en nueve pacientes a los seis meses de tratamiento. Las reacciones adversas como flatulencias, náuseas y esteatorrea fueron leves y cedieron sin modificar el tratamiento. En dos casos hubo que interrumpir la terapia porque desarrollaron litiasis biliar sintomática. En dos pacientes la reducción del tamaño del tumor a los seis meses de tratamiento fue sorprendente, solo observándose en la RMN un aracnoidocele secundario (Fig. 3).

los criterios de curación son actualmente más estrictos para esta enfermedad (32), debemos utilizar terapias individualizadas con el objetivo de normalizar los parámetros bioquímicos de manera rápida tratando de disminuir el tamaño del tumor y preservar el resto de la función hipofisaria.

A pesar que la cirugía es considerada como el principal método terapéutico, generalmente no alcanza estos objetivos, que son indicadores de mejoría significativa de la función cardíaca en pacientes acromegálicos<sup>33</sup>.

Los análogos de somatostatina representan una



a



b

**Figura 3. a. Adenoma secretor de hormona de crecimiento en un paciente masculino de 49 años. b. Respuesta al tratamiento con octreotide LAR(MR) durante seis meses. Corte sagital de RMN muestra que el tumor ha sido reemplazado por un aracnoidocele.**

### CONCLUSIONES

La acromegalia es una enfermedad crónica que aumenta en forma importante la mortalidad y se acompaña de efectos físicos y psíquicos devastadores. La hipersecreción de HC/IGF-1 establecen el diagnóstico y los estudios de imágenes demuestran casi siempre un macroadenoma hipofisario.

Considerando que estudios recientes indican que la mortalidad en la acromegalia está directamente relacionada con los niveles de HC e IGF -1 , y que

alternativa para aquellos acromegálicos que no han sido curados por la cirugía ni radioterapia, los que rechacen el tratamiento quirúrgico y como primera opción en todos los casos donde se considere que la cirugía ofrece pocas posibilidades de lograr remisión. Los agonistas de dopamina mantienen un lugar en el control de los síntomas relacionados con hipersecreción de HC, y posiblemente los antagonistas de hormona de crecimiento sean en el futuro próximo la mejor opción para mejorar la calidad de vida de estos pacientes<sup>34</sup>.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ezzat, Shereen, Asa, Silvia : Current views on pathogenesis of pituitary tumors. *Curr Opin Endocrinol Diab* 2004;11:281-286.
2. Vance Mary Lee. Medical treatment of functional pituitary tumors: *Neurosurg Clin NA* 2003;14:81-87.
3. Mangupli Ruth. Tumores de Hipófisis : Manual de Diagnóstico y Tratamiento, julio 1994, No. de registro 3245. LILACS/CDROM 34ED
4. Mangupli Ruth. Prolactinomas en pacientes masculinos. *Rev José María Vargas (Venz)* 1985; IX:67-73.
5. Corsello SM, Ubertini G, Altomare M, Lovicu RM, Migneco MG, Rota CA, Colosimo C.. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol* 2003;58:662-770.
6. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 1983;309:280-283.
7. Schlechte Janet. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349:2035-2041.
8. Molitch Mark. Dopamine Resistance of Prolactinoma: *Pituitary* 2003;6:19-27.
9. Molitch Mark E. Pathologic Hyperprolactinemia. *Endocrin Metab Clin North Am* 1992;21:877-900.
10. Missale C, Losa M, Boroni F, Giovanelli M, Balsari A, Spano PF : Nerve growth factor and bromocriptine: a sequential therapy for human bromocriptine – resistant prolactinomas . *Brit J Cancer* 1995; 72: 1397-99
11. Murray D Robert, Kiwon Kim, Ren SG, Lewis I, Weckbecker G, Bruns C, Melmed S. The novel somatostatin ligand (SOM 230 ) regulates human and rats anterior pituitary hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3027-3032.
12. Goffin V, Bernichtein S, Kayser C, Kelly PA. Development of new prolactin analogs acting as pure prolactin receptor antagonists. *Pituitary* 2003;6:89-95.
13. Melmed Sh. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990;322:966-977.
14. Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, Doppman J, Gorden P. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: A long term follow up study. *Clin Endocrinol* 1988;28:515-524.
15. Chang-De, Moranville BM, Jackson IMD. Diagnosis and endocrine testing in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;221:649-668.
16. Spagnoli A, Rosenfeld RG. The mechanisms by which growth hormone brings about growth . *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:615-631.
17. Freda PU. Pitfalls in the biochemical assessment of acromegaly. *Pituitary* 2003;6:135-140.
18. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med* 1993;86:293-299.
19. Jenkins D, O'Brien I, Johnson A, Shakespear R, Sheppard MC, Stewart PM. The BirminHCam pituitary database: Auditing the outcome of the treatment of acromegaly. *Clin Endocrinol* 1995;43:517-522.
20. Lisset CA, Peacey SR, Laing I, Tetlow L, Davis JRE, Shaalet SM. The outcome of surgery : The need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone(HC) secreting adenoma. *Clin Endocrinol* 1998;49:653-657.
21. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM. Does treatment of acromegaly affect life expectancy ? *Metabolism* 1995;44:1-5.
22. Holdaway Ian M, Raja C, Rajasoorya, Greg Gamble. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:667-674.
23. Barkan AI, Halasz I, Dornfeld KJ, Jaffe CA, Friberg RD, Chandler WF, Sandler HM. Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin like growth factor in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3187-3191.
24. Laws ER, Sheehan JP, Sheehan JM, Jagnathan J, Jane JA Jr, Oskouian R. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature. *J Neurocol* 2004;69:257-272.
25. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, Mahler C, Beckers A. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients . *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:374-378.
26. Colao A, Ferone D, Marzullo P, DiSamo A, Cerbone G, Samacchiaro F, Cirillo S, Merola B, Lombardi G. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:518-523.
27. Ben Shlomo, Anat, Vivien, Herman-Bonert, Melmed Shlomo. Pegvisomant: the role of a growth hormone receptor antagonist in the treatment of acromegaly. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 2004;11:276-80.
28. Lamberts SW, van der Lely A.J. Octreotide (Drug Therapy). *N Engl J Med* 1996;334:246-253.
29. Newman CB. Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Synder P, Young V, Klibanski A, Molitch ME, Gagel R, Sheeler L, Cook D, Malarkey W, Jackson I, Vance ML, Barkan A, Frohman L, Kleinberg DL. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3034-3040.
30. Davies PH, Stewart SE, Lancrajan I, Sheppard MC, Stewart PM. Long term therapy with long-acting octreotide (Sandostatin LAR) for the management of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:311-316.
31. Mangupli R, Lisette A, Ivett C, Paul C, de los Rios V, Luis CJ. Improvement of acromegaly after octreotide LAR treatment. *Pituitary* 2003; 6:29-34.
32. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K,

- Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-529.
33. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Florimonte L, Salvatore M, Lombardi G. Effects of one year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;84:17-23.
34. Clemmons DR, Chihara K, Freda PU, Ho KK, Klibanski A, Melmed S, Shalet SM, Strasburger CJ, Trainer PJ, Thomer MO. Optimizing control of acromegaly: integrating a growth hormone receptor antagonist into the treatment algorithm. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4759-4767.