



ITALIAN CHAPTER

ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI (AME) e Sezione Italiana AACE LINEE GUIDA PER LA PRATICA CLINICA: ACROMEGALIA

Renato Cozzi¹, Maria Rosaria Ambrosio², Roberto Attanasio³, Alessandro Bozzao⁴,
Laura De Marinis⁵, Ernesto De Menis⁶, Edoardo Guastamacchia⁷, Andrea Lania⁸,
Giovanni Lasio⁹, Francesco Logoluso¹⁰, Pietro Maffei¹¹, Maurizio Poggi¹²,
Vincenzo Toscano¹², Michele Zini¹³

¹Divisione di Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano (dr.renatocozzi@gmail.com);
²Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche,
Università di Ferrara, Ferrara (mbrmrs@unife.it); ³Servizio di Endocrinologia, IRCCS
Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano (roberto.serena@libero.it); ⁴Neuroradiologia,
Ospedale S. Andrea, Dipartimento NESMOS (Neuroscienze, Salute Mentale, Organi di
Senso), Sapienza Università di Roma (alessandro.bozzao@uniroma1.it); ⁵Unità Ipofisi,
Dipartimento di Endocrinologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Scuola di Medicina,
Roma (laurademarinis@yahoo.it); ⁶Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Generale,
Montebelluna (TV) (ernesto.demenis@aulss2.veneto.it); ⁷Presidente AME, Università di
Bari (edoardo.guastamacchia@uniba.it); ⁸ Dipartimento di Scienze Biomediche
(andrea.lania@humanitas.it), e ⁹ Dipartimento di Neurochirurgia
(giovanni.lasio@humanitas.it), Università Humanitas e Unità di Endocrinologia, Ospedale
di Ricerca Humanitas, Rozzano; ¹⁰Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Emergenza e
Trapianti d'Organo, Scuola Medica Universitaria 'Aldo Moro', Bari (f.logoluso@gmail.com);
¹¹ Dipartimento di Medicina (DIMED), 3° Clinica Medica, Ospedale Universitario di Padova
(pietro.maffei@aopd.veneto.it); ¹²Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e
Molecolare, Ospedale S. Andrea, Sapienza Università di Roma
(mpoggi@ospedalesantandrea.it, vincenzo.toscano@uniroma1.it); ¹³Unità di
Endocrinologia, Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia
(michele.zini@asmn.re.it); tutti in Italia, in rappresentanza di AME e Sezione Italiana
AACE¹

Revisori interni

Philippe Chanson¹, Laurence Katznelson²

¹Endocrinology and Reproductive Diseases, Hôpital de Bicêtre and Université Paris-
Saclay 11, France (philippe.chanson@bct.aphp.fr); ²Department of Medicine, Stanford
University Hospital, Stanford, CA, USA (katznels@stanford.edu)

Corrispondenza: Renato Cozzi, Endocrinologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano
Niguarda, Piazza Ospedale Maggiore 3, 20162 Milano, Italia; cellulare:
+39.347.5225490; E-mail: <dr.renatocozzi@gmail.com>

Parole-chiave: acromegalia, ipofisi, neurochirurgia, analoghi della somatostatina,
cabergolina, pegvisomant, pasireotide, comorbilità, discrepanza, resistenza, aggressivi,
gammaknife

Questo documento riflette lo stato dell'arte al momento della pubblicazione e ha lo scopo di
standardizzare la pratica clinica. È opportuno che i medici utilizzino queste informazioni sempre in
associazione con il giudizio clinico, perchè le raccomandazioni qui riportate potrebbero non essere
appropriate in tutte le singole situazioni. Qualunque decisione deve essere presa in base alla situazione
concreta del singolo paziente e alle risorse locali.

INDICE

1. **RIASSUNTO**
2. **INTRODUZIONE**
 - a. Scopo del documento
 - b. Metodologia
 - c. Epidemiologia, morbilità e mortalità
3. **ASPETTI DIAGNOSTICI**
 - a. Esami ormonali
 - I. Come porre la diagnosi di acromegalia
 - II. Come monitorare l'attività di malattia
 - III. Valori discrepanti di GH e IGF-I
 - b. Neuroradiologia: nuovi dati rilevanti per la gestione clinica
 - c. Quando sospettare una forma genetica e come eseguirne lo screening
4. **ASPETTI CLINICI**
 - a. Ipertensione e malattia cardio-cerebrovascolare
 - b. Apnea del sonno
 - c. Metabolismo: diabete mellito e altro
 - d. Tumori
 - e. Coinvolgimento osseo e articolare
 - f. Fertilità e gravidanza
5. **ASPETTI TERAPEUTICI**
 - a. Scopo del trattamento
 - b. Neurochirurgia
 - c. Trattamenti farmacologici
 - I. Mono-terapie
 - II. Quando e come usare i farmaci in associazione
 - d. Trattamenti radianti
 - e. Come affrontare i casi aggressivi
 - f. Strategia generale
6. **CONCLUSIONI E PROSPETTIVE**
7. **BIBLIOGRAFIA**

Ringraziamenti: a Christian Strasburger per i preziosi commenti critici a una versione preliminare di questo documento.

Conflitti di interesse

Negli ultimi due anni:

- Alessandro Bozzao, Giovanni Lasio, Vincenzo Toscano e Michele Zini non hanno avuto nessun rapporto finanziario rilevante che possa aver pregiudicato l'imparzialità del loro contributo.
- Maria Rosaria Ambrosio ha ricevuto rimborsi per spese di iscrizione a incontri scientifici da parte di Ipsen, Novartis, Pfizer e Savio Pharma.
- Renato Cozzi è membro dell'Advisory Board di Novartis, ha ricevuto rimborsi per spese di iscrizione a incontri scientifici o onorari per presentazioni orali da Ipsen, Italfarmaco e Novartis.
- Roberto Attanasio ha ricevuto rimborsi per spese di iscrizione a incontri scientifici da parte di IBSA, Pfizer e Novartis.
- Laura De Marinis è stata coordinatore della ricerca in studi clinici per conto di Chiasma, Ipsen, Novartis e Pfizer.
- Ernesto De Menis ha ricevuto rimborsi per spese di iscrizione a incontri scientifici da parte di Ipsen, Novartis e Pfizer.
- Edoardo Guastamacchia ha ricevuto rimborsi per spese di iscrizione a incontri scientifici da parte di IBSA, Lilly, Serono e Shire.
- Andrea Lania è membro dell'Advisory Board di Novartis, ha ricevuto fondi per la ricerca da Novartis e rimborsi per spese di iscrizione a incontri scientifici da parte di IBSA, Novartis, Pfizer e Shire.
- Francesco Logoluso è stato membro dell'Advisory Board di Novartis, ha ricevuto rimborsi per spese di iscrizione a incontri scientifici da IBSA, Ipsen, Novartis, Pfizer e Shire.
- Pietro Maffei è stato membro dell'Advisory Board di Novartis e Pfizer, ha ricevuto rimborsi per spese di

iscrizione a incontri scientifici o onorari per presentazioni orali da Ipsen, Novartis e Pfizer.

- Maurizio Poggi ha ricevuto rimborsi per spese di iscrizione a incontri scientifici da parte di Eli Lilly, Ipsen e Novartis.

Elenco delle abbreviazioni

ATG: autogel	OR: odds ratio
AIP: aryl hydrocarbon receptor interacting protein	OSAS: obstructive sleep apnea syndrome (sindrome delle apnee ostruttive del sonno)
BMD: bone mineral density (densità minerale ossea)	PAOLA: Efficacy and Safety of Pasireotide Long Acting Release Versus Octreotide LAR or Lanreotide Autogel in Patients With Inadequately Controlled Acromegaly
CPAP: continuous positive airway pressure (ventilazione a pressione positiva continua)	PegV: pegvisomant
D2R: recettore dopaminergico di tipo 2	QoL: quality of life (qualità della vita)
DMT2: diabete mellito tipo 2	RCT: randomized clinical trial (studio randomizzato controllato)
DXA: dual emission X-ray assessment	RM: risonanza magnetica
FIPA: familial isolated pituitary adenoma (adenoma ipofisario familiare isolato)	RS: radiosurgery (radio-chirurgia)
FRT: fractionated radiotherapy (radioterapia frazionata)	SDS: standard deviation score (punteggio di deviazione standard)
GH: growth hormone (ormone somatotropo)	SIR: standard incidence rate (tasso standardizzato di incidenza)
GHRH: GH-releasing hormone	SMR: standard mortality rate (tasso standardizzato di mortalità)
GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation	SSA: somatostatin analogs (analoghi della somatostatina)
HDL: high density lipoprotein (lipoproteina ad alta densità)	SSTR: somatostatin receptor subtype (sottotipo recettoriale della somatostatina)
IC: intervallo di confidenza	TMZ: temozolomide
IGF: insulin-like growth factor (fattore di crescita insulino-simile)	TNS: neurochirurgia tran-sfenoidale
IQ: intelligence quotient (quoziente intellettivo)	ULNR: upper limit of normal range (limite superiore dell'intervallo di normalità)
LAR: long-acting repeatable (ripetibile a lunga durata d'azione)	X-LAG: X-linked acrogigantism (acrogigantismo legato al cromosoma X)
LoE: level of evidence (livello di evidenza)	
MEN: multiple endocrine neoplasms (neoplasie endocrine multiple)	
OGTT: oral glucose tolerance test (test di tolleranza orale al glucosio)	

Conteggio parole nel riassunto: 291

Conteggio parole nel testo: 8606

Voci bibliografiche: 221

Tabelle: 1

Figure: 0

1. RIASSUNTO

L'acromegalia è una malattia rara. È stato recentemente riportato un aumento dell'aspettativa di vita di questi pazienti, attribuito alla neurochirurgia trans-sfenoidale (TNS), ai progressi della terapia farmacologica e ai criteri più rigorosi per definire la remissione di malattia. In questo documento un gruppo di esperti italiani ha raccolto i risultati di una prolungata esperienza clinica nell'affrontare le sfide diagnostiche e terapeutiche poste dai pazienti affetti da questa malattia. Nella diagnosi e nel follow-up bisogna considerare sia i livelli di GH che di IGF-I (solo questi nei trattati con Pegvisomant - PegV). Le comorbilità (cardio-cerebro-vascolari, apnea del sonno, metaboliche, oncologiche e osteo-articolari) devono essere affrontate in modo specifico. Tutti i pazienti con acromegalia neo-diagnosticata devono essere indirizzati a un centro con esperienza multi-disciplinare nella gestione degli adenomi ipofisari, che richiede sempre una strategia individualizzata. Lo scopo del trattamento è la normalizzazione dei valori di IGF-I. Nella maggior parte dei pazienti (specie in quelli con complicanze neurologiche) la modalità di trattamento primaria è la TNS eseguita da un neurochirurgo esperto. Nei pazienti con condizioni cliniche compromesse o che rifiutano la chirurgia deve essere impiegata una terapia farmacologica primaria, inizialmente con analoghi della somatostatina (SSA). Nei pazienti che non ottengono l'obiettivo terapeutico con gli SSA depot di prima generazione, deve essere utilizzata una seconda linea farmacologica con pasireotide LAR o PegV (in mono-terapia o in combinazione con SSA). Nei pazienti con residuo tumorale post-chirurgico che non intendono proseguire una terapia farmacologica a lungo termine o in quelli con malattia persistente o crescita tumorale nonostante le terapie chirurgiche e farmacologiche, può essere proposta una terapia radiante. Dato che gli strumenti attualmente disponibili consentono il raggiungimento degli obiettivi terapeutici nella maggior parte dei casi, la qualità di vita dei pazienti acromegalici rappresenta l'ulteriore sfida da affrontare.

2. INTRODUZIONE

2a. SCOPO DEL DOCUMENTO

Le prospettive per i pazienti acromegalici sono cambiate in modo sostanziale nelle ultime due decadi, grazie al maggior utilizzo della neurochirurgia e all'efficacia delle nuove opzioni farmacologiche. Nel 2009, su incarico dell'Associazione Medici Endocrinologi (AME), un gruppo di esperti italiani di acromegalia (cinque endocrinologi e un neurochirurgo) ha pubblicato sul Journal of Endocrinological Investigation un documento di consenso sulla gestione clinica dell'acromegalia (1). Dieci anni dopo, sempre su incarico di AME e della sezione italiana dell'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), è stata raccolta la prolungata esperienza clinica di un gruppo più numeroso di esperti italiani nell'affrontare le sfide diagnostiche e terapeutiche poste dai pazienti affetti da acromegalia. Questo documento vuole definire il miglior approccio clinico e la migliore scelta fra le opzioni terapeutiche disponibili all'interno del contesto normativo italiano.

2b. METODOLOGIA

In questo documento è stato utilizzato il sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) (2,3,4), secondo cui le evidenze sono classificate in quattro livelli qualitativi (alto, moderato, basso, o molto basso) e le indicazioni sono graduate come forti ("raccomandazioni") o deboli ("suggerimenti"), in base alla qualità delle evidenze a sostegno e dell'accordo fra i componenti del gruppo di lavoro (3). Quando possibile, il livello di evidenza (LoE) è stato riportato al fianco di ogni citazione, utilizzando questi simboli: qualità molto bassa (⊗○○○), bassa (⊗⊗○○), moderata (⊗⊗⊗○) e alta (⊗⊗⊗⊗). In breve, un'evidenza di qualità molto bassa deriva da osservazioni cliniche non sistematiche (casi singoli, piccole casistiche) o evidenza molto indiretta (cioè obiettivi surrogati); un'evidenza di qualità bassa deriva da studi osservazionali o studi controllati randomizzati (RCT) con limiti molto importanti; un'evidenza di qualità moderata deriva da RCT con limiti importanti o da studi osservazionali rigorosi; un'evidenza di alta qualità deriva da RCT ben condotti e, eccezionalmente, da forti evidenze fornite da studi osservazionali privi di bias (3).

2c. EPIDEMIOLOGIA, MORBILITÀ E MORTALITÀ

L'acromegalia è una malattia rara (circa il 10% di tutti gli adenomi ipofisari) (5), con una prevalenza totale fra 2.8 e 13.7 casi per 100000 abitanti e un'incidenza annuale tra 0.2 e 1.1 casi/100000 abitanti (6).

La prevalenza è omogenea fra i sessi e l'età mediana di diagnosi è nella quinta decade (6,7,8).

Sono state descritte aggregazioni familiari di adenomi ipofisari, gigantismo e acromegalia a insorgenza in età giovanile (vedi oltre al paragrafo 3c).

In circa il 25% degli acromegalici alla diagnosi è stata descritta un'ipersecrezione associata di GH e PRL (8). Talvolta, un PRLoma puro può produrre anche GH nel follow-up.

In passato l'acromegalia è stata associata a un aumento della mortalità (9,10,11,12,13), ma di recente in questi pazienti è stato dimostrato un miglioramento dell'aspettativa di vita (11,14,15,16). Questo risultato è probabilmente dovuto al migliorato controllo di malattia in seguito ai progressi delle tecniche di neurochirurgia trans-sfenoidale (TNS), all'impiego di terapie farmacologiche più efficaci e all'utilizzo di criteri più rigorosi per definire la remissione di malattia. Questo andamento è stato confermato da due meta-analisi: la prima ha dimostrato una mortalità inferiore negli studi pubblicati dopo il 1995 rispetto ai precedenti (tasso standardizzato di mortalità – SMR – 1.62 vs. 2.11, rispettivamente) (9) e la seconda ha confermato che il SMR degli acromegalici non è differente da quello della

popolazione generale nei 9 studi pubblicati dopo il 2008 (16), specialmente nei pazienti controllati dal punto di vista biochimico o in quelli che utilizzano analoghi della somatostatina (SSA) come trattamento adiuvante.

La causa principale di morte negli acromegalici si sta spostando progressivamente, come nella popolazione generale, dalle malattie cardio-cerebrovascolari alle neoplasie (soprattutto del polmone, colon e mammella) (11,12,13,15,16).

3. ASPETTI DIAGNOSTICI

3a. ESAMI ORMONALI

3a.I. Come porre la diagnosi di acromegalia

I livelli serici di GH e IGF-I devono essere misurati solo in un appropriato contesto clinico (modificazioni somatiche o dati anamnestici individuali specifici) (17,18). È ancora dibattuto se questa misurazione debba essere eseguita routinariamente in tutti i portatori di adenoma ipofisario, soprattutto nei PRLomi.

L'**IGF-I** è il principale mediatore delle azioni periferiche del GH. Per questo motivo, i suoi livelli circolanti sono considerati il parametro migliore e più specifico per la diagnosi e il monitoraggio dell'acromegalia. L'emivita relativamente lunga dell'IGF-I circolante - 18 ore -, in confronto a quella molto breve del GH - 16 minuti -, fa sì che un singolo dosaggio dia una stima integrata della secrezione di GH. Per evitare errori interpretativi nella valutazione dei livelli di IGF-I, il clinico deve tener conto dei possibili fattori confondenti biologici (età, BMI, altezza, patologie croniche, malnutrizione, insufficienza epatica o renale, stato estrogenico) e analitici e della variabilità fisiologica individuale (19,20). Dopo l'esclusione di tali fattori, il rilievo di livelli normali di IGF-I esclude con ragionevole certezza la diagnosi di acromegalia. Gli intervalli di riferimento sono specifici per età e devono essere ricavati da coorti sufficientemente ampie di individui sani; sono metodo-specifici e non possono essere estrapolati fra i diversi metodi di dosaggio.

Dato che la secrezione di **GH** è pulsatile, non si possono usare misurazioni puntiformi di GH per diagnosticare l'acromegalia (21,22). Allo scopo di facilitare confronto e interpretazione, è attualmente raccomandato l'uso di metodi di dosaggio del GH calibrati con la preparazione di riferimento internazionale 98/574 per hGH ricombinante 22 kDA (19,21).

Livelli di GH e IGF-I spiccatamente elevati sono sufficienti a porre la diagnosi di acromegalia. Nel caso in cui i valori di IGF-I non siano dirimenti, è consigliabile ripetere il dosaggio nello stesso laboratorio o in un altro laboratorio che usi un metodo di dosaggio differente. Altrimenti, la diagnosi deve essere confermata da un test di tolleranza orale al glucosio (**OGTT**). Questo è uno strumento diagnostico semplice e con un buon rapporto costo-efficacia, da utilizzare nei casi ambigui, che consente di valutare al contempo anche il metabolismo glucidico (17,22). Sono considerati diagnostici per acromegalia la combinazione di mancata soppressione del GH (< 1 ng/mL o anche inferiore, fino a < 0.2 ng/mL, se si utilizzano dosaggi ultra-sensibili) (23,24) e aumento dei livelli di IGF-I rispetto ai limiti per età e sesso (17,22).

3a.II. Come monitorare l'attività di malattia

Scopo di qualunque trattamento dell'acromegalia è riportare i livelli circolanti di **IGF-I** all'interno degli intervalli di riferimento per età. Nella pratica clinica corrente l'IGF-I è l'unico parametro utilizzabile per monitorare l'efficacia della terapia nei pazienti trattati con l'antagonista del recettore del GH pegvisomant (PegV).

Non è ancora definitivamente accertato se livelli di IGF-I lievemente al di sopra dell'intervallo di riferimento rappresentino un reale fattore di rischio sulla mortalità e per la morbilità correlata alle complicanze sistemiche della malattia (17,22); valori < 120-130% ULNR possono essere considerati accettabili, data la variabilità individuale spontanea (20) o in casi specifici come il paziente anziano asintomatico. La diminuzione di IGF-I dopo intervento neurochirurgico può essere lenta, con stabilizzazione raggiunta di solito entro 3 mesi (25).

Il dosaggio di **GH** può essere utilizzato nel follow-up per definire il controllo di malattia del paziente acromegalico, tranne che in corso di terapia con PegV (17): la malattia può essere definita in remissione o controllata in presenza di livelli puntiformi di GH < 1.0 ng/mL (o inferiori, fino a < 0.2 ng/mL, con metodiche ultra-sensibili) (17).

È stato suggerito di impiegare lo stesso metodo di dosaggio per GH e IGF-I nel corso del follow-up del singolo paziente acromegalico (17,22).

L'uso dell'**OGTT** è raccomandato per valutare i risultati neurochirurgici (con gli stessi cut-off utilizzati in fase diagnostica) (17,26), mentre non ha nessun ruolo nel follow-up dei pazienti in trattamento farmacologico con SSA (27). Dopo l'intervento neurochirurgico, i risultati dell'**OGTT** sono attendibili già a una settimana nei pazienti che non erano stati trattati con terapia GH-soppressiva in fase pre-operatoria.

3a.III. Valori discrepanti di GH e IGF-I

Al di là dei problemi analitici correlati ai dosaggi, in alcune situazioni si possono trovare valori discordanti di GH e IGF-I: gravidanza, fase post-operatoria precoce dopo adenomectomia, diabete mellito, insufficienza renale o epatica, malnutrizione, terapia estrogenica orale (28). Tale discrepanza è riportata in circa il 25% dei casi (29) ed è attribuita soprattutto all'uso di metodi ultra-sensibili di dosaggio del GH e al trattamento con SSA.

Il termine "micromegalia" definisce un'acromegalia a bassa attività secretoria, in cui i livelli di IGF-I sono modicamente aumentati e quelli medi di GH sono bassi (intorno a 1 ng/mL), con la mancanza delle fisiologiche fluttuazioni nell'ambito indosabile.

Raccomandiamo di utilizzare sia GH che IGF-I nella diagnosi e nel follow-up dei pazienti acromegalici (solo IGF-I nei trattati con PegV).

Raccomandiamo di valutare i livelli di IGF-I in tutti i pazienti con adenoma ipofisario alla diagnosi, con l'utilizzo di intervalli di riferimento ben definiti, specifici per ogni metodica di dosaggio.

Raccomandiamo la normalizzazione dei livelli di IGF-I per età come obiettivo di ogni trattamento e **suggeriamo** di considerare accettabili in alcuni pazienti valori di IGF-I < 120-130% ULNR.

Nel caso di discrepanza fra i livelli di IGF-I e GH, **suggeriamo** di considerare più attendibile il valore di IGF-I.

Suggeriamo che tutti gli specialisti che seguono pazienti acromegalici abbiano ben presenti le caratteristiche e i limiti dei metodi impiegati per il dosaggio di GH e IGF-I.

Durante il follow-up del singolo paziente, **suggeriamo** che GH e IGF-I vengano misurati con lo stesso metodo e possibilmente nello stesso laboratorio (questa sarebbe stata una raccomandazione forte ma è stata diminuita di grado per le limitazioni della vita reale).

3b. NEURORADIOLOGIA: NUOVI DATI RILEVANTI PER LA GESTIONE CLINICA

La risonanza magnetica (RM) ipofisaria deve essere eseguita con apparecchiature ad alto campo, almeno 1.5 T, prima e dopo iniezione di Gadolinio, utilizzando piani coronali e sagittali, con sequenze T1- e T2-pesate. Lo spessore degli strati ipofisari deve essere di 2-3 mm. In alcuni casi, per identificare i microadenomi può essere utile l'impiego di

sequenze dinamiche o di campi a maggiore intensità.

I GHomi alla diagnosi sono macroadenomi nella maggior parte dei casi (30). Anche se l'invasione del seno cavernoso può essere valutata con buona accuratezza, sensibilità e specificità sono inversamente correlate e dipendono dai diversi criteri radiologici: i parametri più specifici sono la carotide interna intra-cavernosa completamente circondata da tessuto tumorale e l'obliterazione del compartimento venoso inferiore (31).

È stato riportato che durante terapia con SSA gli adenomi ipointensi in T2 hanno migliore soppressione dei valori di GH e IGF-I e più accentuata riduzione del volume tumorale rispetto a quelli iperintensi (32,33,34).

Nei pazienti acromegalici con contenuto sellare aumentato omogeneamente, senza chiara evidenza di adenoma, bisogna sospettare e ricercare una secrezione ectopica di GHRH (35), inizialmente con tomografia computerizzata toraco-addominale, seguita poi da diagnostica per immagini medico-nucleare. La secrezione ectopica di GHRH è dimostrata con il dosaggio dei livelli circolanti di GHRH, che però non è ampiamente disponibile.

La tempistica per il **follow-up** neuroradiologico post-neurochirurgia deve essere individualizzata in relazione ai risultati ormonali: nei pazienti con risposta patologica di GH a OGTT, la RM può essere eseguita a 3-4 mesi dall'intervento (per permettere l'eliminazione della componente edematosa), mentre in quelli con normalizzazione ormonale, si può tranquillamente eseguire a 6 mesi. Il follow-up neuroradiologico in corso di terapia farmacologica deve prevedere sempre il confronto dell'immagine attuale non solo con la precedente ma anche con la prima post-chirurgia, per valutare piccole variazioni progressive del volume tumorale. Nei pazienti con remissione ormonale persistente dopo neurochirurgia e in quelli con malattia stabilmente controllata dalla terapia farmacologica, la tempistica dei controlli RM può essere progressivamente allungata con sicurezza, anche fino alla sospensione, dato che la dissociazione tra il controllo ormonale e quello tumorale è una possibilità molto remota (36,37). Visto il dibattito sugli effetti a lungo termine dell'esposizione a Gadolinio, si può ipotizzare l'uso di RM senza contrasto nel follow-up di pazienti con malattia stabilizzata, in cui sia ben chiara la posizione del residuo tumorale.

La RM non è solitamente necessaria in gravidanza e nel post-partum. Deve essere presa in considerazione (ed essere eseguita senza Gadolinio) solo in circostanze particolari, come malattia non controllata in peggioramento con grave cefalea, deficit visivo o paralisi dei nervi cranici.

Raccomandiamo l'esecuzione di RM ipofisaria di almeno 1.5 Tesla con strati sottili, valutando i diametri ipofisari in almeno due piani differenti.

Raccomandiamo di considerare come vera invasione solo l'avvolgimento totale della carotide intra-cavernosa.

Raccomandiamo la valutazione dell'intensità di segnale in T2 alla diagnosi o prima della terapia con SSA.

Raccomandiamo di valutare l'intera sequenza di immagini seriate nel follow-up dei pazienti con malattia attiva.

Suggeriamo di considerare gli effetti dell'esposizione a lungo termine a Gadolinio per l'esecuzione di RM multiple.

3c. QUANDO SOSPETTARE UNA FORMA GENETICA E COME ESEGUIRNE LO SCREENING

La maggior parte dei casi di acromegalia è dovuta ad adenomi ipofisari monoclonali. Una piccola parte di questi, intorno al 3-5% in casistiche non selezionate, ha una causa genetica, ma questa percentuale può arrivare al 50% nei pazienti con gigantismo.

L'identificazione o la mancata identificazione di una specifica forma genetica hanno grande importanza clinica per il paziente e i suoi familiari.

Oltre alle forme sindromiche, con la coesistenza di altri tumori endocrini o non endocrini (neoplasie endocrine multiple – MEN – 1, MEN-4, complesso di Carney, sindrome di McCune Albright e sindrome paraganglioma/feocromocitoma familiare), esistono situazioni con la sola comparsa di adenomi ipofisari familiari isolati (FIPA) (38,39,40). I FIPA sono classificati come eterogenei o omogenei, a seconda che nella stessa famiglia si rilevino tipi differenti o uguali di adenomi ipofisari.

Tabella 1
Forme familiari di acromegalia (modificata da 38,39,40)

Gene implicato	Prevalenza nell'acromegalia	Fenotipo (oltre all'acromegalia)
AIP	50% in FIPA omogenei 4% in acromegalia apparentemente sporadica	FIPA, pazienti più giovani, tumori invasivi, poco responsivi a SSA
MEN-1	1.2%	MEN-1: iperparatiroidismo e tumori neuroendocrini pancreatici
CDKN1B	Rara	MEN-4: iperparatiroidismo e tumori neuroendocrini pancreatici
PRKARIA	65% dei pazienti con complesso di Carney	Complesso di Carney: mixomi cardiaci e cutanei, PPNAD e lesioni pigmentate di cute e mucose
SDHx	Rara	Sindrome delle 3 P: PGL/feocromocitoma
GPR101	0-4.4%	X-LAG (gigantismo a insorgenza molto precoce)
GNAS	40%	Sindrome di McCune Albright

Nella maggior parte dei casi familiari (50-86%) è presente un macroadenoma, con andamento aggressivo/invasivo in circa il 31-50% dei casi (41).

Bisogna sospettare una base genetica negli acromegalici più giovani (< 30 anni), specialmente in caso di gigantismo, tumori voluminosi e forse scarsa risposta alla terapia. È obbligatorio raccogliere un'anamnesi familiare e personale dettagliata, eseguire un esame obiettivo accurato e la misurazione della calcemia per la valutazione di una potenziale MEN. Le indagini genetiche devono essere eseguite secondo questa falsariga (26,42):

- in tutti i casi di FIPA e gigantismo ricercare le mutazioni di *AIP* (in questo ambito sono riportate fino al 50% dei casi);
- nel caso di accelerazione della crescita staturale nella prima infanzia sospettare X-LAG;
- nell'appropriato contesto clinico sospettare altre sindromi MEN.

Bisogna eseguire uno screening nei parenti dei portatori del gene mutato, perché gli esiti sono migliori nel caso di malattia diagnosticata a seguito di screening (43).

Raccomandiamo di considerare uno studio genetico nel caso di: anamnesi familiare positiva, fenotipo suggestivo, ipercalcemia, giovane età alla diagnosi, gigantismo.
Suggeriamo di inviare il paziente a consulenza genetica prima di eseguire qualunque indagine genetica.

4. ASPETTI CLINICI

4a. IPERTENSIONE E MALATTIA CARDIO-CEREBROVASCOLARE

Nell'acromegalia è frequente il coinvolgimento cardio-vascolare (44).

Nei pazienti acromegalici è stata osservata una cardiomiopatia ipertrofica specifica: questa è presente già alla diagnosi fino al 50% dei casi (15,44), anche se recentemente è stata riportata una frequenza inferiore (45). Un'aritmia può associarsi alla cardiomiopatia e i suoi effetti possono essere peggiorati dalla contemporanea presenza di ipertensione arteriosa (11,15,44).

Rispetto alla popolazione generale, nell'acromegalia l'ipertensione è più frequente (prevalenza media 35%) e compare in età più precoce, anche nelle prime fasi di malattia (15,46).

La prevalenza di valvulopatia (soprattutto aortica e mitralica) è molto variabile nelle diverse casistiche, dall'11% al 78% (15,46,47,48,49).

Non sono frequenti vasculopatia periferica e cardiopatia ischemica (44).

Aterosclerosi carotidea e disfunzione endoteliale si associano ai classici fattori di rischio cardio-vascolari (44,50).

È aumentata la frequenza di eventi cerebro-vascolari e aneurismi intra-cranici (per gli aneurismi OR 4.40 rispetto al gruppo di controllo) (51). Nel 17.3% dei pazienti acromegalici di una casistica italiana è stata riportata una nuova diagnosi di aneurismi intra-cranici (52,53).

Sono obbligatori diagnosi precoce, monitoraggio e trattamento dei fattori di rischio e delle malattie cardio-vascolari (54).

Raccomandiamo lo screening delle malattie cardio-vascolari alla diagnosi mediante la misurazione della pressione arteriosa e l'esecuzione di elettrocardiogramma ed ecocardiogramma. Questo può essere posposto nei pazienti giovani senza evidenza di malattia cardio-vascolare.

Suggeriamo l'esecuzione di angio-RM alla ricerca di aneurismi intra-cranici asintomatici.

Raccomandiamo il monitoraggio cardio-vascolare, con modalità dipendenti dalla presenza di fattori di rischio, condizioni cliniche, attività di malattia e risultati della valutazione basale.

4b. APNEA DEL SONNO

Nell'acromegalia è frequente la sindrome delle apnee del sonno, soprattutto del tipo ostruttivo (OSAS): è riportata in una media del 69% dei casi, con un'ampia variabilità (i.e. 27-100%) (55). Di conseguenza, tutti i pazienti acromegalici alla diagnosi dovrebbero essere sottoposti a una valutazione del sonno, da ripetere nel corso del follow-up in caso di risultati patologici (26,52). Questa valutazione deve essere eseguita rapidamente soprattutto nei pazienti sintomatici, con obesità o gravi comorbilità cardio-vascolari, e in quelli con attività lavorativa che li pone a rischio di incidenti sul lavoro (56,57).

Nella patogenesi dell'OSAS sono rilevanti i fattori anatomici. Il controllo di malattia può migliorare tali fattori (58,59,60), con conseguente diminuzione degli indici di gravità dell'OSAS. Nonostante la normalizzazione dell'ipersecrezione di GH e IGF-I porti a miglioramento dell'OSAS, in parecchi pazienti è necessario mantenere la terapia con ventilazione a pressione positiva continua (CPAP), probabilmente per la presenza di alterazioni anatomiche irreversibili. Gli effetti positivi della CPAP sono strettamente dipendenti dalla compliance, motivo per cui è obbligatorio il follow-up regolare da parte di uno specialista.

Raccomandiamo lo screening dell'OSAS attraverso la valutazione clinica e del punteggio di Epworth, da confermare preferibilmente con un esame polisonnografico formale.

4c. METABOLISMO: DIABETE MELLITO E ALTRO

Intolleranza glucidica e diabete mellito sono più frequenti negli acromegalici rispetto alla popolazione generale (61), con una prevalenza del 12-37%. L'ampia variabilità dipende dall'età e dalla familiarità, ma anche dalla durata e dal controllo della malattia acromegalica.

In tutti i pazienti acromegalici bisogna valutare la presenza di diabete mellito alla diagnosi e durante il follow-up. Il trattamento efficace dell'acromegalia può migliorare e anche far regredire le alterazioni del metabolismo glucidico, ma anche i farmaci impiegati nel trattamento possono talvolta influenzare tale metabolismo, in particolare PegV può migliorarlo e gli SSA possono peggiorarlo (62).

Nel 30-40% degli acromegalici sono riportate alterazioni del metabolismo lipidico, in particolare aumento di lipoproteina (a) e trigliceridi e diminuzione di colesterolo-HDL (63). Vista l'associazione di queste alterazioni con il rischio di complicanze cardio- e cerebro-vascolari, tutti i pazienti devono essere valutati da questo punto di vista alla diagnosi e durante il follow-up.

Raccomandiamo il dosaggio di glicemia a digiuno e HbA1c alla diagnosi.

Suggeriamo l'esecuzione di OGTT alla diagnosi in casi selezionati.

Raccomandiamo la valutazione dell'effetto sul metabolismo glucidico dei diversi farmaci impiegati nell'acromegalia.

Suggeriamo la valutazione del profilo lipidico nei pazienti con fattori di rischio cardio-vascolari.

4d. TUMORI

Negli studi epidemiologici recenti, in cui la mortalità degli acromegalici si è normalizzata e l'aspettativa di vita è aumentata, le cause principali di morte si sono spostate dalle complicanze cardio- e cerebro-vascolari alle patologie neoplastiche, come nella popolazione generale (15,16).

L'acromegalia è associata a moderato aumento del rischio oncologico (64). Una meta-analisi di 23 studi (65) ha indicato un tasso di incidenza standardizzato (SIR) di 1.5 per la totalità dei tumori, con intervallo di confidenza (IC) al 95% pari a 1.2-1.8. I dati epidemiologici e i registri oncologici di popolazione possono variare da paese a paese (66). In un recente studio italiano (67) con una casistica di 1512 acromegalici, il SIR per tutte le neoplasie era significativamente aumentato in confronto alla popolazione generale (SIR 1.41, IC 95% 1.18-1.68, $p < 0.001$), con aumento in particolare del cancro a livello colo-rettale (SIR 1.67, IC 95% 1.07-2.58, $p = 0.022$), renale (SIR 2.87, IC 95% 1.55-5.34, $p < 0.001$) e tiroideo (SIR 3.99, IC 95% 2.32-6.87, $p < 0.001$).

Le lesioni del colon associate all'acromegalia hanno alcuni aspetti particolari: rispetto alla popolazione non acromegalica, i polipi adenomatosi sono più grandi, multipli e più displasici (68). Né i livelli di GH né quelli di IGF-I sembrano correlarsi alla comparsa di cancro del colon, mentre quelli di IGF-I si correlano alla presenza di polipi (15). Non è ancora chiaro se, in assenza di altri fattori di rischio, lo screening tramite colonscopia debba essere effettuato in tutti i pazienti acromegalici o se sia meglio partire dopo i 40 anni. Sono disponibili solo risultati preliminari con l'utilizzo della colonografia computerizzata virtuale al posto della colonscopia in questa tipologia di pazienti (69,70).

L'apparente aumento della prevalenza di cancro della tiroide negli acromegalici può essere ascritto all'uso diffuso delle moderne tecniche diagnostiche, come nella popolazione generale (71,72). Rispetto a questa, nei pazienti acromegalici l'andamento clinico non è differente e la frequenza delle mutazioni di *BRAF* non è aumentata nel carcinoma papillare tiroideo (73).

Raccomandiamo l'esecuzione di pancolonscopia alla diagnosi nei pazienti acromegalici dopo i 40 anni, da anticipare in presenza di altri fattori di rischio come la familiarità, e **suggeriamo** di ripeterla in relazione all'attività di malattia e alle linee guida della popolazione generale.

Raccomandiamo l'esecuzione di ecografia tiroidea alla diagnosi nei pazienti con reperti sospetti all'esame obiettivo cervicale o con altri fattori di rischio.

4e. COINVOLGIMENTO OSSEO E ARTICOLARE

GH e IGF-I regolano l'omeostasi ossea (74). Anche se questi ormoni hanno effetto anabolico, che porta alla stimolazione del turnover e specialmente alla neoformazione ossea, i pazienti acromegalici hanno un'osteoporosi secondaria con aumentato rischio di frattura, anche in relazione ai differenti valori di BMD nei diversi siti scheletrici (75). Grado e durata della malattia attiva e ipogonadismo associato sono stati considerati i principali determinanti delle fratture vertebrali negli acromegalici (76,77,78). Nella prevenzione di tali fratture è quindi di importanza cruciale il controllo biochimico di malattia (79).

Negli acromegalici con fattori di rischio, quali ipogonadismo, iperparatiroidismo e trattamento sovra-fisiologico dei deficit di TSH e ACTH, è stato suggerito di valutare i livelli di vitamina D, i marcatori di turnover osseo, la densitometria con DXA, la morfologia ossea con radiografia del rachide in doppia proiezione e di correggere i fattori di rischio per malattia ossea e fratture (78,80).

L'artropatia è una complicanza comune dell'acromegalia, presente già alla diagnosi nella maggior parte dei casi. È scarsamente passibile di miglioramento anche con trattamenti efficaci della malattia acromegalica e quindi costituisce uno dei principali determinanti di disabilità e peggioramento della qualità di vita (QoL), con frequente necessità di protesizzazione (81,82). Tuttora questa è un'area in cui i bisogni dei pazienti non sono adeguatamente soddisfatti.

Raccomandiamo di eseguire una raccolta anamnestica e un esame obiettivo accurati, con la ricerca attiva dei fattori di rischio per osteoporosi e fratture patologiche.

Raccomandiamo l'esecuzione di radiografia del rachide e DXA alla diagnosi in casi selezionati, con follow-up a intervalli biennali, da eseguire in relazione ai dati strumentali iniziali, all'età e alle linee guida per la popolazione generale.

Nei pazienti con artropatia, **raccomandiamo** una collaborazione precoce con gli altri specialisti (ortopedici, fisiatri, reumatologi).

4f. FERTILITÀ E GRAVIDANZA

Anche se diversi meccanismi concorrono a diminuire la fertilità delle pazienti acromegaliche (effetto massa del macroadenoma, iperprolattinemia o iperandrogenismo), grazie all'efficacia combinata dei trattamenti per l'acromegalia e per l'infertilità, il numero di queste pazienti che entrano in gravidanza è in progressivo aumento (83).

Studi degli ultimi anni hanno consentito di chiarire alcuni aspetti di questo evento così importante nella vita di una donna. Nelle donne acromegaliche il decorso della gravidanza è abitualmente normale (83,84,85,86,87,88). Per migliorare la fertilità e prevenire l'ingrandimento gravidico dell'ipofisi (normale e tumorale) con una possibile apoplessia, è

opportuno che i tumori voluminosi o vicini alle vie ottiche vengano asportati da un neurochirurgo esperto. Per garantire il miglior risultato per la madre e il neonato, è fondamentale l'ottimizzazione del controllo di malattia prima di pianificare una gravidanza nelle pazienti con malattia attiva.

Dopo la conferma biochimica dell'avvio della gravidanza, bisogna sospendere qualunque trattamento volto a controllare l'ipersecrezione di GH. Gli alti livelli estrogenici della gravidanza mantengono nella maggior parte dei casi i livelli di IGF-I all'interno o appena al di sopra dei limiti di riferimento, pur in assenza di terapia soppressiva. In una gravidanza che procede regolarmente, solitamente non è necessario il monitoraggio dei livelli di GH e IGF-I, ma questo sarà utile nel caso di comparsa o ripresa di segni e sintomi di malattia attiva. Solo in caso di cefalea grave e improvvisa, con segni di interessamento ex-novo dei nervi cranici e deficit visivo, sarà opportuno eseguire RM senza Gadolinio.

È raro che in gravidanza l'acromegalia si manifesti in modo aggressivo. I farmaci specifici non sono approvati per l'uso in gravidanza ma in caso di malattia gravemente sintomatica è stato descritto l'uso di dopaminergici (89), SSA (90) e PegV (91) anche durante l'intera gravidanza. Gli SSA possono aumentare il rischio di basso peso alla nascita.

Aborti e malformazioni fetali non sono aumentati rispetto alla popolazione di controllo (83,85,86,87).

Il parto può essere espletato per via naturale nelle donne con piccolo residuo adenomatoso, mentre è raccomandato il cesareo in quelle con voluminoso residuo o non operate.

L'allattamento è consentito se non c'è necessità di terapia GH-soppressiva, perché non sono sufficientemente noti l'escrezione di questi farmaci nel latte né i loro effetti sul neonato.

Lo stato generale di salute e il quoziente intellettivo dei bambini nati da madri acromegaliche non sono differenti rispetto ai controlli (92).

Nei maschi acromegalici infertili con ipogonadismo ipogonadotropo è opportuno valutare l'opportunità di normalizzare i parametri seminali e la fertilità utilizzando le gonadotropine. Sono state riportate gravidanze andate a buon fine in donne acromegaliche infertili dopo induzione dell'ovulazione con gonadotropine o fecondazione in vitro in strutture specialistiche. Prima di questi trattamenti bisogna verificare l'assenza di controindicazioni alla gravidanza.

Raccomandiamo la pianificazione della gravidanza.

Raccomandiamo che in presenza di tumore collocato in prossimità delle vie ottiche, prima di avviare la gravidanza la paziente venga operata da un neurochirurgo esperto, in maniera da non ledere la funzionalità ipofisaria.

Raccomandiamo la sospensione delle terapie farmacologiche specifiche per l'acromegalia durante la gravidanza.

Raccomandiamo di evitare l'esecuzione di RM ipofisaria durante la gravidanza e all'inizio del puerperio.

5. ASPETTI TERAPEUTICI

5a. SCOPO DEL TRATTAMENTO

Il trattamento ideale normalizza rapidamente l'ipersecrezione di GH e IGF-I, elimina il tumore e i sintomi e segni della malattia acromegalica, fa regredire le comorbidità, riporta la mortalità a quella della popolazione di riferimento e migliora la QoL. Nonostante i fenomenali progressi degli attuali trattamenti rispetto a quanto disponibile in passato, siamo ancora ben lontani dall'aver raggiunto tutti questi obiettivi.

Ogni paziente di nuova diagnosi dovrebbe essere indirizzato a un'equipe multi-disciplinare con esperienza nel trattamento degli adenomi ipofisari, che comprenda almeno endocrinologi, neuroradiologi, neurochirurghi e radioterapisti (93).

5b. NEUROCHIRURGIA

L'intervento TNS, con tecnica microscopica o endoscopica, è la procedura di scelta ogni volta che sia praticabile (17,94). La percentuale di successo dipende soprattutto dall'invasività del tumore, seguita dai livelli pre-operatori di GH e dall'esperienza del neurochirurgo (95,96,97,98). I lavori più recenti dei neurochirurghi con alti volumi operatori riportano percentuali di remissione post-chirurgica fino al 75% per i macroadenomi non invasivi e fino all'85% per i microadenomi (99,100,101). Il tasso di remissione in caso di invasione del seno cavernoso è complessivamente del 40%, che si azzerà in caso di invasione di grado 4 secondo Knosp (99,102). I tassi di remissione sono molto inferiori (dal 20% al 37%) nel mondo reale, cioè secondo quanto riportato nei registri di malattia che combinano i risultati di chirurghi con diversi gradi di esperienza (103). Questo sottolinea la necessità di inviare i pazienti presso centri di riferimento con alti volumi.

Bisogna inviare all'intervento come prima linea di trattamento i pazienti con alta probabilità di guarigione chirurgica (con tumori non invasivi, sia micro che macro) e quelli con necessità di risoluzione immediata di sintomi neurologici (effetto massa locale con compressione delle vie ottiche).

I risultati delle analisi morfologiche e molecolari sui materiali operatori possono essere usati per indirizzare le successive terapie, anche se tali tecniche non sono ampiamente disponibili.

È stato suggerito che un trattamento pre-chirurgico con SSA possa migliorare la radicalità della resezione chirurgica (104), ma i dati disponibili non sono a favore dell'utilizzo routinario di tale pratica (17,22,104,105,106,107,108,109,110). Il trattamento pre-chirurgico può essere preso in considerazione per ridurre la morbilità peri-operatoria, in caso di pazienti con gravi complicanze cardio-vascolari o respiratorie dipendenti dall'acromegalia (17,104), anche se i dati pubblicati in proposito sono contrastanti (111).

Nei portatori di adenomi invasivi con risposta solo parziale agli SSA, si può considerare l'opportunità di un debulking chirurgico, che può portare a una migliore risposta post-operatoria agli SSA e fornire materiale per le analisi patologiche (17,112,113).

La mortalità peri-operatoria è quasi nulla e la morbilità del TNS è rappresentata soprattutto da diabete insipido transitorio (8%) e rinoliquorrea che richiede un re-intervento (3%). Nel 6% dei casi si può avere un danno a carico delle altre tropine ipofisarie (114).

Il re-intervento è un'opzione praticabile nel caso di voluminosi tumori intra-sellari persistenti o recidivanti, resistenti ai trattamenti farmacologici disponibili, anche se è gravato da una percentuale di complicanze lievemente superiore (115,116,117).

In caso di residuo tumorale intra-cavernoso, una buona opportunità è rappresentata dalla radiochirurgia (*vedi 3d*).

Raccomandiamo di inviare il paziente a un'equipe neurochirurgica esperta.

Raccomandiamo la neurochirurgia come prima linea se l'adenoma è totalmente resecabile ed è prevedibile la remissione ormonale o se l'adenoma provoca effetto massa, in particolare deficit campimetrico.

Suggeriamo la chirurgia di debulking nei pazienti resistenti alle terapie farmacologiche.

5c. TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

5c-I. Mono-terapie

SSA di prima generazione

Octreotide e lanreotide sono SSA di prima generazione, approvati da oltre 30 anni per il trattamento dell'acromegalia (118,119). Entrambe le molecole si legano ai recettori della somatostatina (SSTR) di tipo 2 (e 5) sulle cellule adenomatose (120). È stato anche dimostrato un effetto diretto di inibizione periferica della sintesi di IGF-I a livello epatico (0,122).

Octreotide e lanreotide inibiscono efficacemente l'ipersecrezione ormonale nella maggior parte dei pazienti, fino a ottenere livelli di IGF-I normali (o pressoché normali) in circa metà dei casi (120,0,123), senza tachifilassi anche dopo molti anni di trattamento (124). È opinione comune che non ci sia differenza reale di risposta alle due molecole, anche se il passaggio dall'una all'altra può essere utile in alcuni pazienti che lamentano effetti collaterali (125,126).

L'efficacia nel controllo ormonale non è differente tra i pazienti in precedenza sottoposti a intervento neurochirurgico e quelli trattati farmacologicamente in prima battuta (127).

Il miglioramento clinico e ormonale decorre in modo parallelo, con marcato miglioramento o addirittura scomparsa di sintomi e segni di malattia e comorbidità sistemiche (128,129,130,131).

Nella maggior parte dei pazienti, soprattutto nei primi mesi di trattamento, si ottiene una riduzione del volume dell'adenoma (132,133), che può essere rapida e progressiva (134). La riduzione volumetrica tumorale è più frequente e quantitativamente più marcata nei pazienti in cui gli SSA sono impiegati come terapia primaria (133,135,136).

Età e sesso non influenzano la risposta al trattamento con SSA, mentre è più controverso il ruolo degli alti livelli di GH (134,137,138).

La risposta del GH a un test acuto con octreotide non viene più impiegata come criterio predittivo di risposta a lungo termine (139,140), anche se l'assenza completa di risposta può essere utile per identificare i pochi pazienti totalmente resistenti. L'esito finale può essere predetto in modo attendibile dalla risposta precoce al trattamento cronico (dopo 3-6 mesi), che può suggerire al clinico l'opportunità di proseguire il trattamento in corso o di scegliere una modalità alternativa (137).

È recente la segnalazione che i pazienti con ipointensità del tessuto adenomatoso alla RM con le sequenze T2 hanno migliore soppressione ormonale e riduzione volumetrica durante il trattamento con SSA (32,33,34,141).

Alcuni parametri saranno disponibili solo dopo intervento neurochirurgico se è disponibile un laboratorio avanzato. L'aspetto dei granuli di secrezione all'esame ultra-strutturale (non è più necessaria a questo scopo la microscopia elettronica) permetterà di distinguere fra i pazienti con alta probabilità di rispondere positivamente agli SSA (adenomi con granuli densi) e quelli con bassa probabilità (adenomi con granuli sparsi) (142). L'espressione di SSTR2 a livello delle cellule adenomatose può essere utile per identificare i pazienti con maggiore probabilità di risposta agli SSA (143,144). Infine, mutazioni di gsp sono apparentemente associate a risposta positiva agli SSA (145), mentre la presenza di una forma troncata di SSTR5 è associata a resistenza (146,147).

Gli SSA sono farmaci da iniettare im (octreotide LAR) o sc (lanreotide Autogel) ogni 4 settimane. Si inizia con il dosaggio intermedio (20 o 90 mg, rispettivamente), che poi viene individualizzato secondo risposta, aumentando a 30 o 120 mg, o diminuendo a 10 o 60 mg, rispettivamente. Per valutare l'efficacia della terapia, si misurano i livelli plasmatici di GH e IGF-I su campioni prelevati subito prima della successiva somministrazione del farmaco, a intervalli di 3 mesi nella fase di titolazione e ogni 6-12 mesi a dosaggio stabilizzato.

Nel caso di pazienti molto sensibili, si può allungare l'intervallo fra le somministrazioni, migliorando la compliance e abbattendo i costi (148).

Per ottenere un miglior controllo ormonale nei pazienti parzialmente resistenti, si può aumentare la quantità di farmaco somministrata: l'aumento di dose è efficace con entrambe le molecole (per octreotide LAR è autorizzata la dose fino a 40 mg/28 giorni), mentre l'accorciamento dell'intervallo fra le somministrazioni è efficace solo con lanreotide ATG (120 mg/21 giorni) (149,150).

Al di là di casi aneddotici, la sospensione del trattamento con SSA (anche dopo molti anni di stretto controllo) è invariabilmente seguita da una ripresa di ipersecrezione (151).

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, fastidio in sede di iniezione e disturbi gastroenterici sono solitamente di intensità lieve-moderata e tendono a scomparire con le iniezioni successive (128). La colelitiasi è frequente ma raramente è sintomatica o richiede chirurgia in urgenza (152) e obesità e dislipidemia sembrano giocare un ruolo importante. È opportuno rimarcare che la colelitiasi sintomatica è invece frequente dopo sospensione degli SSA, perché si ripristina la contrattilità della colecisti che a quel punto è piena di bile densa o calcoli (153).

Gli effetti sul metabolismo glucidico sono ampiamente variabili ma raramente di rilevanza clinica (154,155). La comparsa o il peggioramento del diabete sono soprattutto a carico dei pazienti resistenti agli SSA o di quelli con familiarità diabetica. Una recente meta-analisi sugli effetti degli SSA sul metabolismo glucidico (156) concludeva che il parametro maggiormente coinvolto è la glicemia post-prandiale, che dovrebbe quindi essere l'obiettivo di farmaci mirati, come quelli che agiscono sul sistema delle incretine (0). È comunque esperienza comune che non è solitamente necessaria una terapia anti-diabetica aggressiva nei pazienti con modesto peggioramento del metabolismo glucidico in corso di terapia cronica con SSA.

SSA di seconda generazione

Pasireotide è un SSA multi-ligando, in grado di attivare differenti recettori (SSTR5, SSTR2, SSTR1, SSTR3) con differenti affinità (158).

Dopo alcuni studi pre-clinici e aperti (159,160,161), uno studio multi-centrico prospettico randomizzato di confronto diretto ha dimostrato la superiorità di pasireotide LAR rispetto a octreotide LAR nel controllo dell'ipersecrezione ormonale (162). Quello studio ha suscitato molto scalpore, perché i risultati di pasireotide LAR erano sovrapponibili a quanto comunemente osservato in precedenza con gli SSA di prima generazione, mentre i risultati di octreotide LAR erano decisamente peggiori.

Il successivo studio PAOLA (163) ha arruolato pazienti parzialmente resistenti agli SSA di prima generazione a dose massimale, e li ha randomizzati a pasireotide LAR o al proseguimento del trattamento precedente. Pasireotide LAR è risultato decisamente migliore, con risultati persistenti fino a 24 mesi (164,165). Anche un recente studio retrospettivo "real life" (166) ha dimostrato la normalizzazione di IGF-I in 19/35 pazienti che non erano adeguatamente controllati con octreotide. Dato oltremodo interessante era la completa scomparsa della cefalea nei pazienti che ne soffrivano. Gli effetti di pasireotide sulla cefalea refrattaria sono stati riportati anche da altri autori (167,168) e un recente position paper del gruppo di Rotterdam raccomanda l'uso di questo farmaco per la cefalea non responsiva agli SSA di prima generazione (169).

Il differente assetto molecolare degli SSTR, in particolare di SSTR5, nell'adenoma potrebbe spiegare la risposta differente a pasireotide rispetto agli SSA di prima generazione (170).

Gli effetti collaterali di pasireotide sono simili a quelli degli SSA di prima generazione, con l'eccezione di alterazioni glicemiche più frequenti e più gravi, soprattutto in quei pazienti che già prima del trattamento avevano uno screezio glicemico (glicemia a digiuno > 100 mg/dL) e/o erano in trattamento con farmaci anti-diabetici. Le alterazioni glicemiche non

sono correlate all'efficacia del trattamento sull'acromegalia (171). È quindi imperativo ottimizzare le terapie anti-diabetiche prima di iniziare il trattamento con pasireotide ed eseguire uno stretto monitoraggio dei livelli glicemici fin dalle prime settimane di trattamento (172,173,174).

Pasireotide LAR è autorizzato per il trattamento dell'acromegalia nel caso la neurochirurgia non sia indicata o non abbia avuto successo e nel caso le terapie farmacologiche alternative non siano state efficaci o non siano tollerate.

Pasireotide è disponibile in fiale iniettabili intramuscolo ogni 28 giorni, ai dosaggi di 20, 40 e 60 mg.

Pegvisomant

PegV è una molecola di GH modificata, in grado di legarsi al suo recettore ma non di attivare i meccanismi post-recettoriali (175). Si comporta quindi come un antagonista funzionale, bloccando la sintesi e provocando la diminuzione dei livelli circolanti di IGF-I.

PegV è autorizzato in Italia per i pazienti acromegalici con malattia ancora attiva dopo intervento neurochirurgico, se gli SSA non sono efficaci o tollerati o in attesa del risultato delle terapie radianti.

In corso di terapia con PegV l'attività di malattia può essere valutata dal punto di vista biochimico solo con il dosaggio di IGF-I.

Negli studi registrativi la mono-terapia con PegV ha ottenuto la normalizzazione di IGF-I nel 63-97% dei casi (176,177), con un parallelo miglioramento di sintomi e segni della malattia e della QoL.

PegV viene solitamente somministrato tramite iniezioni sottocutanee, partendo con la dose di 10 mg/die. La dose viene poi aggiustata, aumentandola di 5 mg/die ogni 4-6 settimane, fino a ottenere la normalizzazione dei livelli di IGF-I. Secondo le indicazioni del foglietto illustrativo, la dose massima autorizzata è di 30 mg/die, ma sono stati riportati casi in cui il successo terapeutico è stato ottenuto con la somministrazione off-label di dosi fino a 40-60 mg/die. Il successo terapeutico è stato talora ottenuto somministrando una o due volte alla settimana la dose cumulativa settimanale (anche in questo caso off-label).

Le dosi più alte possono essere necessarie nei maschi e nei pazienti con diabete, obesità o livelli molto alti di GH (178).

A equilibrio raggiunto, si consiglia il monitoraggio ogni 6-12 mesi.

Rispetto agli studi registrativi, la percentuale di successo in quelli osservazionali è inferiore (178): nella pratica clinica la normalizzazione di IGF-I si raggiunge in meno del 65-70% dei casi, dato attribuito a inadeguata titolazione della dose.

Il trattamento con PegV si accompagna di solito a miglioramento del metabolismo glucidico (178,179). Si può quindi prendere in considerazione questo trattamento di seconda linea nei diabetici, soprattutto nel caso di scompenso metabolico in corso di trattamento con SSA.

Dal punto di vista della sicurezza, anche se PegV non ha azione a livello dell'adenoma, nel corso degli studi osservazionali a lungo termine le dimensioni tumorali sono rimaste stabili nella maggior parte dei casi (178). Raramente (circa 3% dei casi) è stato riportato un incremento clinicamente significativo del volume tumorale, attribuito alla storia naturale dell'adenoma o alla sospensione di un precedente trattamento con SSA, che aveva ottenuto una riduzione di tale volume (178). In alcuni casi è stata invece osservata una riduzione delle dimensioni tumorali. È sempre raccomandata la sorveglianza con RM, soprattutto nei casi con voluminoso residuo tumorale e malattia aggressiva, non precedentemente irradiati.

In meno del 3% dei pazienti è stato riportato un transitorio aumento degli enzimi epatici in corso di terapia con PegV, soprattutto nei casi in cui questo è associato al trattamento con SSA. Si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico e biochimico (anche settimanale) nei casi in cui gli esami di funzione epatica aumentano di oltre tre volte sopra il limite

superiore dell'intervallo di normalità, con possibile necessità di rallentare la titolazione della dose o anche di sospendere transitoriamente la somministrazione. Viene raccomandata la rotazione dei siti in cui praticare l'iniezione, per minimizzare il rischio di lipo-ipertrofia.

Raccomandiamo di iniziare il trattamento farmacologico con un SSA di prima generazione.

Suggeriamo di trattare con pasireotide LAR i pazienti resistenti agli SSA di prima generazione, se hanno normale equilibrio gluco-metabolico.

Raccomandiamo di trattare con PegV i pazienti resistenti o intolleranti agli SSA dopo intervento neurochirurgico non risolutivo o in attesa degli effetti delle terapie radianti.

Raccomandiamo uno stretto monitoraggio precoce dei livelli glicemici in corso di terapia con pasireotide.

Suggeriamo di considerare la terapia con pasireotide negli acromegalici con cefalea resistente.

Raccomandiamo l'utilizzo del solo IGF-I per monitorare l'efficacia di PegV.

Raccomandiamo il monitoraggio regolare del volume tumorale, soprattutto nei pazienti con voluminoso residuo e malattia clinicamente aggressiva.

Raccomandiamo il monitoraggio dei test di funzione epatica all'inizio del trattamento con PegV e durante le fasi di titolazione del dosaggio.

5c-II. Quando e come usare i farmaci in associazione

La combinazione di due farmaci diversi, che agiscono in maniera additiva o sinergica, può migliorare l'efficacia, ridurre gli effetti collaterali delle singole molecole, diminuire la frequenza delle iniezioni e/o la dose di farmaco, migliorare la compliance a lungo termine, e perfino ridurre i costi. Non sono disponibili RCT che abbiano valutato terapie farmacologiche combinate per l'acromegalia.

SSA + Cabergolina

Fino al 45% dei pazienti con lieve aumento dei livelli di GH e IGF-I ha ottenuto la normalizzazione dei livelli di IGF-I durante trattamento con sola cabergolina (a dosi fino a 0.5 mg/die), anche se tale trattamento è tuttora off-label nell'acromegalia (17,180).

L'aggiunta di cabergolina agli SSA in pazienti parzialmente resistenti ha portato alla normalizzazione dei livelli di IGF-I nel 30-45% dei casi (17). È importante sottolineare che né i livelli di PRL, né la positività immuno-istochimica per PRL, né l'espressione di D2R sono predittivi dell'efficacia del trattamento con cabergolina (180,181,182,183).

SSA + PegV

Parecchi studi hanno dimostrato che in pazienti considerati parzialmente resistenti agli SSA, l'aggiunta di PegV (anche con uno schema di somministrazione una o due o tre volte a settimana) porta alla normalizzazione dei livelli di IGF-I nel 62-100% dei casi (184,185,186,187,188,189). Anche l'associazione con pasireotide LAR ha avuto successo in piccole casistiche (190,191).

Secondo i dati disponibili, l'associazione di SSA e PegV è da prendere in considerazione nei pazienti con risposta parziale agli SSA e nei pazienti con voluminoso residuo tumorale che non hanno raggiunto il controllo ormonale.

Pegvisomant + Cabergolina

Anche se non sono ancora disponibili dati conclusivi (192,193), l'associazione di PegV e cabergolina può essere presa in considerazione nei pazienti con modesto aumento dei livelli di IGF-I in corso di mono-terapia con PegV o in quelli con ipersecrezione mista GH-

PRL (17).

Suggeriamo un trattamento combinato per migliorare l'efficacia o ridurre gli effetti collaterali associati ai singoli farmaci, diminuire la frequenza delle iniezioni e/o la dose dei farmaci, migliorare la compliance e ridurre i costi.

Nel caso vi sia l'indicazione a una terapia farmacologica combinata, **suggeriamo** la somministrazione di una combinazione con efficacia dimostrata: SSA + cabergolina o SSA + PegV.

In una donna acromegalica, indipendentemente dai livelli di ipersecrezione o controllo, gli estrogeni orali (come la pillola estro-progestinica in età fertile) o i modulatori selettivi del recettore estrogenico possono ridurre i livelli di IGF-I anche fino alla normalizzazione, sia da soli che in combinazione con altri trattamenti (194).

5d. TRATTAMENTI RADIANTI

Possono essere presi in considerazione nei pazienti con malattia ancora attiva dopo neurochirurgia. In relazione a dimensioni del residuo, vicinanza alle vie ottiche e disponibilità locale, si potrà ricorrere a radioterapia frazionata stereotassica (FRT) o radiochirurgia (RS) con gamma-knife, cyber-knife o proton beam. La RS consente la somministrazione di una dose maggiore al bersaglio, ma è praticabile solo su un residuo tumorale piccolo, con una distanza minima di 2-3 mm dalle vie ottiche.

Efficacia (e sicurezza) dei trattamenti radianti sono dipendenti dalla dose impiegata, dall'apparecchiatura e dall'operatore.

Dopo 3 anni dal trattamento con gammaknife, il 50% degli acromegalici ottiene la remissione ormonale, percentuale che arriva al 65% dopo 10 anni (195). Anche l'ipopituitarismo si sviluppa progressivamente, comparso a 6 anni dal trattamento nel 30% di coloro che già non ne erano affetti (196). Nella stragrande maggioranza dei casi l'irradiazione ottiene il controllo delle dimensioni tumorali.

Una recente meta-analisi (197) di 30 studi con 2464 pazienti ha confrontato i risultati di FRT e RS. Anche se il confronto diretto è reso difficile dai diversi livelli di ipersecrezione ormonale e volume irradiato, sembra che RS si associ a migliore soppressione dei livelli di IGF-I e maggior tasso di remissione, ma tale tendenza non è significativa. L'ipopituitarismo sembra meno frequente dopo RS che dopo FRT, ma anche in questo caso la differenza non è significativa. Si sta ancora valutando la tossicità a lungo termine (oltre 10 anni) dell'irradiazione sul tessuto cerebrale (198): le alterazioni neuroradiologiche della sostanza bianca nei pazienti irradiati rappresentano motivo di preoccupazione per quanto riguarda funzione cognitiva, alterazioni vascolari e sviluppo di secondo tumore.

Non è ancora chiaro se sia necessario sospendere la terapia GH-soppressiva in fase di irradiazione, per permettere che questa agisca su una cellula in piena attività.

Alla luce della grande efficacia dei trattamenti farmacologici nel controllare la malattia acromegalica, della lunga latenza degli effetti e delle preoccupazioni sulla tossicità a lungo termine, l'irradiazione deve essere riservata ai pazienti con malattia aggressiva, a quelli con resistenza o intolleranza ai farmaci, oppure proposta a quelli che desiderano ottenere una cura definitiva, eliminando i problemi correlati a una terapia farmacologica che deve essere prolungata per tutta la vita.

Per valutare efficacia e sicurezza dell'irradiazione, il monitoraggio deve essere almeno annuale. Se i livelli di IGF-I scendono sotto la mediana dell'intervallo di normalità in corso di trattamento farmacologico, questo può essere scalato e infine sospeso. La funzione ipofisaria deve essere monitorata (199) per rilevare tempestivamente la necessità di iniziare una terapia sostitutiva nel caso non sia già in corso.

Raccomandiamo l'irradiazione nei pazienti con malattia aggressiva o che sono resistenti (o intolleranti) ai farmaci.

Sugeriamo di prendere in considerazione l'irradiazione nei pazienti che vogliono ottenere una cura definitiva della malattia, indipendentemente dalla sensibilità ai farmaci.

Raccomandiamo di scegliere la tecnica di irradiazione in relazione alle dimensioni del residuo tumorale e alla sua vicinanza alle vie ottiche.

Raccomandiamo che il trattamento radiante, indipendentemente dalla tecnica scelta, sia eseguito da un operatore esperto.

Raccomandiamo un follow-up annuale per valutare efficacia e sicurezza dell'irradiazione.

5e. COME AFFRONTARE I CASI AGGRESSIVI

La presentazione clinica più comune di un tumore ipofisario aggressivo è la recidiva precoce dopo asportazione neurochirurgica, con rapida crescita locale nonostante le terapie standard ottimali che combinano chirurgia, farmaci e radioterapia (200,201,202). Dato che i carcinomi ipofisari vengono definiti solo in base alla presenza di metastasi (203), è stato proposto di considerare i tumori ipofisari aggressivi come tumori potenzialmente maligni senza metastasi (204).

La gestione dei tumori ipofisari aggressivi è una sfida, che richiede un approccio multi-modale (202,205). Dato che non esistono marcatori predittivi di comportamento aggressivo, non è ancora chiaro come distinguere chi richiede un trattamento aggressivo fin dall'esordio (206).

Se la malattia non è ancora controllata dal punto di vista secretorio e tumorale dopo chirurgia di prima linea e terapia farmacologica standard a dosi massimali, bisogna prendere in considerazione ulteriore debulking chirurgico e/o radioterapia.

Alla fine si può ricorrere a temozolomide (TMZ) (202), molecola approvata per il trattamento di adenomi ipofisari aggressivi e carcinomi, alla dose standard di 150–200 mg/m² al giorno per 5 giorni ogni 28 giorni. L'espressione tumorale di metilguanin-metiltransferasi è stata associata a resistenza a TMZ nel trattamento dei gliomi, ma la determinazione di questo enzima non è ampiamente disponibile e quindi non deve essere utilizzata per selezionare i pazienti da avviare al trattamento (207,208). L'assenza di risposta tumorale dopo 3 cicli di trattamento è predittiva di resistenza. I risultati di TMZ sono peggiori negli adenomi somatotropi rispetto a quelli clinicamente non funzionanti (209,210,211,212).

La terapia radio-recettoriale si basa sulla somministrazione di una dose tossica di radiazione a specifiche cellule neoplastiche che esprimono SSTR, usando analoghi radio-marcanti con ⁹⁰Y o ¹⁷⁷Lu. Le evidenze finora disponibili sono limitate e non consentono quindi di trarre conclusioni (213,214).

Raccomandiamo un trattamento intensivo multi-modale dei pazienti con malattia aggressiva.

Raccomandiamo di inviare i pazienti con malattia aggressiva a centri di riferimento con esperienza specifica.

5f. STRATEGIA GENERALE

La gestione terapeutica del paziente acromegalico richiede una strategia personalizzata. L'intervento TNS eseguito da un neurochirurgo esperto è la modalità di trattamento primaria per la maggior parte dei pazienti, con micro-o macro-adenoma, specialmente nel caso vi siano complicanze neurologiche (danno visivo, ipertensione endocranica, coinvolgimento dei nervi cranici). Il reintervento deve essere proposto solo ai pazienti in cui il primo intervento è stato inefficace con voluminoso residuo, o nel caso molto raro di

tumore aggressivo non controllabile con la terapia farmacologica.

Nei pazienti con adenoma ampiamente invasivo e prevedibile insuccesso neurochirurgico, o condizioni cliniche scadute o che rifiutano l'intervento, bisogna proporre una terapia farmacologica primaria. Gli SSA depot di prima generazione ottengono i migliori risultati e devono essere somministrati alla dose massimale per ottenere la massima inibizione di GH/IGF-I.

La cabergolina deve essere riservata ai pazienti con ipersecrezione lieve di GH/IGF-I, indipendentemente dai livelli di PRL.

Nei pazienti non sottoposti a neurochirurgia, in cui il trattamento farmacologico primario non è riuscito a ottenere livelli di IGF-I <120-130% ULNR e/o a tenere sotto controllo le dimensioni tumorali, deve essere raccomandato l'intervento TNS.

Nei pazienti con persistenza di valori patologici di GH/IGF-I dopo neurochirurgia, deve essere avviato il trattamento farmacologico con SSA depot di prima generazione o cabergolina (questa in caso di ipersecrezione lieve), in mono-terapia o in combinazione in caso di risposta parziale agli SSA. Ai pazienti che non raggiungono l'obiettivo terapeutico con questa strategia, devono essere proposte due alternative:

- pasireotide LAR, indipendentemente dalla resistenza totale o parziale agli SSA di prima generazione;
- PegV, in mono-terapia o in combinazione con SSA nel caso sia presente un voluminoso residuo tumorale.

In questa scelta bisogna prendere in considerazione diversi fattori: compenso gluco-metabolico, dimensioni e localizzazione del residuo tumorale, costo dei farmaci e preferenze individuali.

Nei pazienti con cefalea non responsiva agli SSA di prima generazione è fortemente raccomandato l'utilizzo di pasireotide LAR.

Nei pazienti con minimo residuo chirurgico che vogliono evitare una terapia farmacologica a lungo termine, la RS rappresenta un'opzione eccellente. I pazienti con attività di malattia persistente o crescita tumorale nonostante chirurgia e terapia farmacologica, devono essere irradiati con la tecnica appropriata in relazione a dimensioni e localizzazione del residuo tumorale.

La strategia individualizzata per la gestione terapeutica dell'acromegalia deve sempre considerare il costo complessivo di ogni scelta. Questo non si deve limitare a considerare soli il prezzo grezzo di ogni farmaco (o procedura) ma deve sempre prevedere una valutazione integrata di eventuali effetti collaterali, QoL, trattamento delle comorbidità, giorni lavorativi persi, ecc.

6. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

L'acromegalia è una malattia rara, probabilmente sotto-diagnosticata, la cui diagnosi è spesso ritardata. Le prospettive per i pazienti sono migliorate in modo sostanziale nelle ultime decadi, per il miglioramento delle tecniche neurochirurgiche, la disponibilità di nuovi farmaci e l'aumentata conoscenza delle comorbidità sistemiche che richiedono una terapia specifica.

Si possono ipotizzare diverse prospettive per il futuro. È necessario aumentare la capacità di sospettare la presenza della malattia da parte dei medici di medicina generale e degli altri specialisti, per arrivare a una diagnosi più precoce, prima dello sviluppo di complicanze irreversibili, soprattutto a livello scheletrico e articolare. Potranno essere d'aiuto a questo scopo nuovi strumenti, come l'analisi computerizzata delle immagini corporee (215) o i punteggi di attività clinica (216,217). Bisognerà sempre più perseguire una strategia terapeutica individualizzata per ridurre l'inerzia terapeutica e accelerare il controllo di malattia. Se non tutti, almeno i pazienti con malattia aggressiva o complicata

devono essere inviati a centri di riferimento con esperienza specifica multi-disciplinare di alto livello. È auspicabile che tutti i centri periferici entrino in una rete integrata. I registri nazionali ed europei potranno contribuire a delineare meglio la storia naturale e gli esiti a lungo termine della malattia. La collaborazione con le Associazioni dei Pazienti sarà indispensabile per affrontare i bisogni ancora insoddisfatti.

Sono in cantiere nuove modalità di trattamento che potranno essere disponibili nei prossimi anni: octreotide orale (218), SSA a lunga durata d'azione con iniezioni trimestrali (219), oligonucleotidi anti-senso (220). Gli aspetti molecolari della biologia tumorale, come il profilo dei SSTR nell'adenoma, sono un campo in veloce sviluppo che potranno in futuro aiutare il clinico nella scelta di un trattamento su misura per il singolo individuo.

Infine, la sempre maggiore disponibilità di nuovi strumenti terapeutici che consentono il raggiungimento degli obiettivi terapeutici nella maggior parte dei casi (o lo faranno entro breve tempo), sposta l'asticella verso una maggiore attenzione alla QoL di questi pazienti (221): sarà indispensabile tener conto della loro richiesta di affrontare alcuni problemi ritenuti di importanza cruciale ma non sufficientemente valorizzati dai medici che li seguono.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Cozzi R, Baldelli R, Colao AM, Lasio G, Zini M, Attanasio R, Chanson P, Giustina A, Ghigo E, Strasburger C. AME Position Statement on clinical management of Acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2009, 32 suppl 6: 2-25. [PMID: 19923883](#). (no LoE)
2. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004, 328 (7454): 1490-1497. [DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490](#). (no LoE)
3. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, Montori VM. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation System. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93 (3): 666–673. [DOI: 10.1210/jc.2007-1907](#). (no LoE)
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008, 336 (7560): 924-926. [DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD](#). (no LoE)
5. Fernandez A, Karavitaki N, Wass AH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010, 72 (3): 377-382. [DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667](#). (LoE ⊗⊗○○)
6. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* 2017, 20 (1): 4-9. [DOI: 10.1007/s11102-016-0754-x](#). (LoE ⊗⊗⊗○)
7. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999, 2 (1): 29-41. [DOI: org/10.1023/A:1009965803750](#). (no LoE)
8. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, Auriemma R, Diallo AM, Hulting AL, Ferone D, Hana V Jr, Filipponi S, Sievers C, Nogueira C, Fajardo-Montañana C, Carvalho D, Hana V, Stalla GK, Jaffrain-Réa ML, Delemer B, Colao A, Brue T, Neggers SJCM, Zacharieva S, Chanson P, Beckers A. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey

- (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer* 2017, 24 (10): 505-518. [DOI: 10.1530/ERC-17-0253](https://doi.org/10.1530/ERC-17-0253). (LoE ⊗⊗⊗○)
9. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med* 1970, 39 (153): 1–16. [DOI: org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067196](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067196). (LoE ⊗⊗○○)
 10. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93 (1): 61–67. [DOI: org/10.1210/jc.2007-1191](https://doi.org/10.1210/jc.2007-1191) (LoE ⊗⊗⊗○)
 11. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchiolla P, Borraccino A, De Marinis L, Pivonello R, Grottoli S, Losa M, Cannavò S, Minuto F, Montini M, Bondanelli M, De Menis E, Martini C, Angeletti G, Velardo A, Peri A, Faustini-Fustini M, Tita P, Pigliaru F, Borretta G, Scaroni C, Bazzoni N, Bianchi A, Appetecchia M, Cavagnini F, Lombardi G, Ghigo E, Beck-Peccoz P, Colao A, Terzolo M, Italian Study Group of A. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol* 2012, 167 (2): 189–198. [DOI: 10.1530/EJE-12-0084](https://doi.org/10.1530/EJE-12-0084). (LoE ⊗⊗⊗○)
 12. Ritvonen E, Löytyniemi E, Jaatinen P, Ebeling T, Moilanen L, Nuutila P, Kauppinen-Mäkelin R, Schalin-Jäntti C. Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. *Endocr Relat Cancer* 2016, 23 (6): 469-480. [DOI: 10.1530/ERC-16-0106](https://doi.org/10.1530/ERC-16-0106). (LoE ⊗⊗⊗○)
 13. 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 (5): 459-469. [DOI: 10.1530/EJE-18-0015](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0015). (LoE ⊗⊗○○)
 14. Varadhan L, Reulen RC, Brown M, Clayton RN. The role of cumulative growth hormone exposure in determining mortality and morbidity in acromegaly: a single centre study. *Pituitary* 2016, 19 (3): 251-261. [DOI: 10.1007/s11102-015-0700-3](https://doi.org/10.1007/s11102-015-0700-3). (LoE ⊗○○○)
 15. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, Chabre O, Francois P, Bertherat J, Cortet-Rudelli C, Chanson P, French Acromegaly Registry. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol* 2017, 176 (5): 645-655. [DOI: 10.1530/EJE-16-1064](https://doi.org/10.1530/EJE-16-1064). (LoE ⊗⊗○○)
 16. 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 (1): 59–71. [DOI: 10.1530/EJE-18-0255](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0255). (LoE ⊗⊗⊗○)
 17. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99 (11): 3933-3951. [DOI: 10.1210/jc.2014-2700](https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700). (no LoE)
 18. Galerneau LM, Pépin JL, Borel AL, Chabre O, Sapene M, Stach B, Girey-Rannaud J, Arnol N, Tamisier R, Caron P; scientific of the French national sleep apnoea registry (OSFP).council and investigators. Acromegaly in sleep apnoea patients: a large observational study of 755 patients. *Eur Respir J* 2016, 48 (5): 1489-1492. [DOI: 10.1183/13993003.01229-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.01229-2016). (LoE ⊗⊗○○)
 19. Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer J, Ribeiro-Oliveira A Jr, Bidlingmaier M. Growth hormone: isoforms, clinical aspects and assays interference. *Clin Diabetes Endocrinol* 2018, 4: 18. [DOI: 10.1186/s40842-01898/574](https://doi.org/10.1186/s40842-01898/574). (no LoE)
 20. Milani D, Carmichael JD, Welkowitz J, Ferris S, Reitz RE, Danoff A, Kleinberg D. Variability and reliability of single serum IGF-I measurements: impact on determining predictability of risk ratios in disease development. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89 (5): 2271-2274. [DOI: 10.1210/jc.2003-032150](https://doi.org/10.1210/jc.2003-032150). (LoE ⊗○○○)
 21. Junnila RK, Strasburger CJ, Bidlingmaier M. Pitfalls of insulin-like growth factor-I and growth hormone assays. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2015, 44 (1): 27–34. DOI:

- [10.1016/j.ecl.2014.10.003](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.10.003). (no LoE)
22. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, van der Lely AJ, Strasburger CJ, Lamberts SW, Ho KK, Casanueva FF, Melmed S. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2014, 10 (4): 243–248. [DOI: 10.1038/nrendo.2014.21](https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.21). (no LoE)
 23. Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83 (11): 3808-3816. [DOI: 10.1210/jcem.83.11.5266](https://doi.org/10.1210/jcem.83.11.5266). (LoE ⊗⊗○○)
 24. Schilbach K, Gar C, Lechner A, Nicolay SS, Schwerdt L, Haenelt M, Dal J, Jorgensen JOL, Störmann S, Schopohl J, Bidlingmaier M. Determinants of the growth hormone nadir during oral glucose tolerance test in adults. *Eur J Endocrinol* 2019, 181 (1): 55-67. [DOI: 10.1530/EJE-19-0139](https://doi.org/10.1530/EJE-19-0139). (LoE ⊗⊗⊗○)
 25. Feelders RA, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Janssen JA, Uitterlinden P, Hofland LJ, Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW. Postoperative evaluation of patients with acromegaly: clinical significance and timing of oral glucose tolerance testing and measurement of (free) insulin-like growth factor I, acid-labile subunit, and growth hormone-binding protein levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90 (12): 6480-6489. [DOI: 10.1210/jc.2005-0901](https://doi.org/10.1210/jc.2005-0901). (LoE ⊗⊗○○)
 26. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly—2011 update. *Endocr Pract* 2011, 17 (suppl 4): 1-44. [DOI: org/10.4158/EP.17.S4.1](https://doi.org/10.4158/EP.17.S4.1). (no LoE)
 27. Reimondo G, Bondanelli M, Ambrosio MR, Grimaldi F, Zaggia B, Zatelli MC, Allasino B, Laino F, Arosio E, Termine A, Conton P, Paoletta A, DeMenis E, Uberti ED, Terzolo M. Growth hormone values after an oral glucose load do not add clinically useful information in patients with acromegaly on long-term somatostatin receptor ligand treatment. *Endocrine* 2014, 45 (1): 122-127. [DOI: 10.1007/s12020-013-9996-9](https://doi.org/10.1007/s12020-013-9996-9). (LoE ⊗⊗○○)
 28. Schilbach K, Strasburger CJ, Bidlingmaier M. Biochemical investigations in diagnosis and follow up of acromegaly, *Pituitary* 2017, 20 (1): 33–45. [DOI: 10.1007/s11102-017-0792-z](https://doi.org/10.1007/s11102-017-0792-z). (no LoE)
 29. Kanakis GA, Chrisoulidou A, Bargiota A, Efstathiadou ZA, Papanastasiou L, Theodoropoulou A, Tigas SK, Vassiliadi DA, Tsagarakis S, Alevizaki M. The ongoing challenge of discrepant growth hormone and insulin-like growth factor I results in the evaluation of treated acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2016, 85 (5): 681–688. [DOI: 10.1111/cen.13129](https://doi.org/10.1111/cen.13129). (LoE ⊗⊗○○)
 30. Romano A, Coppola V, Lombardi M, Lavorato L, Di Stefano D, Caroli E, Rossi Espagnet MC, Tavanti F, Minniti G, Trillò G, Bozzao A. Predictive role of dynamic contrast enhanced T1-weighted MR sequences in pre-surgical evaluation of macroadenomas consistency. *Pituitary* 2017, 20 (2): 201-209. [DOI: 10.1007/s11102-016-0760-z](https://doi.org/10.1007/s11102-016-0760-z). (LoE ⊗⊗○○)
 31. Dhandapani S, Singh H, Negm HM, Cohen S, Anand VK, Schwartz TH. Cavernous sinus invasion in pituitary adenomas: systematic review and pooled data meta-analysis of radiologic criteria and comparison of endoscopic and microscopic surgery. *World Neurosurg* 2016, 96 (12): 36-46. [DOI: 10.1016/j.wneu.2016.08.088](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.08.088). (LoE ⊗⊗⊗○)
 32. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Alexopoulou O, Borot S, Sahnoun-Fathallah M, Castinetti F, Devuyst F, Jaffrain-Rea ML, Briet C, Luca F, Lapoirie M, Zoicas F, Simoneau I, Diallo AM, Muhammad A, Kelestimur F, Nazzari E, Garcia Centeno R, Webb SM, Nunes ML, Hana V, Pascal-Vigneron V, Ilovayskaya I, Nasybullina F,

- Achir S, Ferone D, Neggers SJCMM, Delemer B, Petit JM, Schöfl C, Raverot G, Goichot B, Rodien P, Corvilain B, Brue T, Schillo F, Tshibanda L, Maiter D, Bonneville JF, Beckers A. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Relat Cancer* 2016, 23 (11): 871-881. [DOI: 10.1530/ERC-16-0356](https://doi.org/10.1530/ERC-16-0356). (LoE ⊗⊗○○)
33. Shen M, Zhang Q, Liu W, Wang M, Zhu J, Ma Z, He W, Li S, Shou X, Li Y, Zhang Z, Ye H, He M, Lu B, Yao Z, Lu Y, Qiao N, Ye Z, Zhang Y, Yang Y, Zhao Y, Wang Y. Predictive value of T2 relative signal intensity for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Neuroradiology* 2016, 58 (11): 1057–1065. [DOI: 10.1007/s00234-016-1728-4](https://doi.org/10.1007/s00234-016-1728-4). (LoE ⊗⊗○○)
 34. Potorac I, Beckers A, Bonneville JF. T2-weighted MRI signal intensity as a predictor of hormonal and tumoral responses to somatostatin receptor ligands in acromegaly: a perspective. *Pituitary* 2017, 20 (1): 116–120. [DOI: 10.1007/s11102-017-0788-8](https://doi.org/10.1007/s11102-017-0788-8). (no LoE)
 35. Ghazi AA, Amirbaigloo A, Dezfooli AA, Saadat N, Ghazi S, Pourafkari M, Tirgari F, Dhall D, Bannykh S, Melmed S, Cooper O. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. *Endocrine* 2013, 43 (2): 293-302. [DOI: 10.1007/s12020-012-9790-0](https://doi.org/10.1007/s12020-012-9790-0). (LoE ⊗○○○)
 36. Casarini APM, Pinto EM, Jallad RS, Giorgi RR, Neto DG, Bronstein MD. Dissociation between tumor shrinkage and hormonal response during somatostatin analog treatment in an acromegalic patient: Preferential expression of somatostatin receptor subtype 3. *J Endocrinol Invest* 2006, 29 (9): 826-30. [DOI: 10.1007/BF03347378](https://doi.org/10.1007/BF03347378). (LoE ⊗○○○)
 37. Resmini E, Dadati P, Ravetti J-L, Zona G, Spaziante R, Saveanu A, Jaquet P, Culler MD, Bianchi F, Rebora A, Minuto F, Ferone D. Rapid pituitary tumor shrinkage with dissociation between antiproliferative and antisecretory effects of a long-acting octreotide in an acromegalic patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92 (5): 1592–9. [DOI: 10.1210/jc.2006-2084](https://doi.org/10.1210/jc.2006-2084). (LoE ⊗○○○)
 38. Gadelha M, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. *Pituitary* 2017, 20 (1): 10-21. [DOI: 10.1007/s11102-017-0789-7](https://doi.org/10.1007/s11102-017-0789-7). (no LoE)
 39. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr Rev* 2013, 34 (2): 239-277. [DOI: 10.1210/er.2012-1013](https://doi.org/10.1210/er.2012-1013). (no LoE)
 40. Iacovazzo D, Caswell R, Bunce B, Jose S, Yuan B, Hernández-Ramírez LC, Kapur S, Caimari F, Evanson J, Ferraù F, Dang MN, Gabrovská P, Larkin SJ, Ansoorge O, Rodd C, Vance ML, Ramírez-Rentería C, Mercado M, Goldstone AP, Buchfelder M, Burren CP, Gurlek A, Dutta P, Choong CS, Cheetham T, Trivellin G, Stratakis CA, Lopes MB, Grossman AB, Trouillas J, Lupski JR, Ellard S, Sampson JR, Roncaroli F, Korbonits M. Germline or somatic GPR101 duplication leads to X-linked acrogigantism: a clinico-pathological and genetic study. *Acta Neuropath Commun* 2016, 4 (1): 56. [DOI: 10.1186/s40478-016-0328-1](https://doi.org/10.1186/s40478-016-0328-1). (LoE ⊗⊗○○)
 41. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 2007, 156 (2): 203-216. [DOI: 10.1530/eje.1.02326](https://doi.org/10.1530/eje.1.02326). (no LoE)
 42. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97 (9): 2990-3011. [DOI: 10.1210/jc.2012-1230](https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230). (no LoE)
 43. de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR, Kluijfhout WP, Hermus AR, Pereira AM, van der Horst-Schrivers AN, Drent ML, Bisschop PH, Havekes B, de Herder WW,

- Valk GD. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: results from the DutchMEN1 study group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100 (9): 3288-3296. [DOI: 10.1210/JC.2015-2015](https://doi.org/10.1210/JC.2015-2015). (LoE ⊗⊗○○)
44. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, Galdiero M, Colao A. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* 2017, 20 (1): 46-62. [DOI: 10.1007/s11102-017-0797-7](https://doi.org/10.1007/s11102-017-0797-7). (no LoE)
 45. Warszawski L, Kasuki L, Sá R, Dos Santos Silva CM, Volschan I, Gottlieb I, Pedrosa RC, Gadelha MR. Low frequency of cardiac arrhythmias and lack of structural heart disease in medically-naïve acromegaly patients: a prospective study at baseline and after 1 year of somatostatin analogs treatment. *Pituitary* 2016, 19 (6): 582-589. [DOI: 10.1007/s11102-016-0749-7](https://doi.org/10.1007/s11102-016-0749-7). (LoE ⊗⊗○○)
 46. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine* 2017, 55 (2): 346-359. [DOI: 10.1007/s12020-016-1191-3](https://doi.org/10.1007/s12020-016-1191-3). (no LoE)
 47. Colao A. Improvement of cardiac parameters in patients with acromegaly treated with medical therapies. *Pituitary* 2012, 15 (1): 50-58. [DOI: 10.1007/s11102-011-0318-z](https://doi.org/10.1007/s11102-011-0318-z). (no LoE)
 48. Sharma AN, Tan M, Amsterdam EA, Singh GD. Acromegalic cardiomyopathy: Epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Cardiol* 2018, 41 (3): 419-425. [DOI: 10.1002/clc.22867](https://doi.org/10.1002/clc.22867). (no LoE)
 49. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, Vitale G, Bonaduce D, Lombardi G. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88 (7): 3196–3201. [DOI: 10.1210/jc.2002-021099](https://doi.org/10.1210/jc.2002-021099). (LoE ⊗⊗⊗○)
 50. Parolin M, Dassie F, Martini C, Mioni R, Russo L, Fallo F, Rossato M, Vettor R, Maffei P, Pagano C. Preclinical markers of atherosclerosis in acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary* 2018, 21 (6): 653-662. [DOI: 10.1007/s11102-018-0911-5](https://doi.org/10.1007/s11102-018-0911-5). (LoE ⊗⊗⊗○)
 51. Oshino S, Nishino A, Suzuki T, Arita H, Tateishi A, Matsumoto K, Shimokawa T, Kinoshita M, Yoshimine T, Saitoh Y. Prevalence of cerebral aneurysm in patients with acromegaly. *Pituitary* 2013, 16 (2): 195-201. [DOI: 10.1007/s11102-012-0404-x](https://doi.org/10.1007/s11102-012-0404-x). (LoE ⊗⊗○○)
 52. Manara R, Maffei P, Citton V, Rizzati S, Bommarito G, Ermani M, Albano I, Della Puppa A, Carollo C, Pavesi G, Scanarini M, Ceccato F, Sicolo N, Mantero F, Scaroni C, Martini C. Increased rate of intracranial saccular aneurysms in acromegaly: an MR angiography study and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96 (5): 1292-1300. [DOI: 10.1210/jc.2010-2721](https://doi.org/10.1210/jc.2010-2721). (LoE ⊗⊗○○)
 53. Manara R, Gabrieli J, Citton V, Ceccato F, Rizzati S, Bommarito G, Briani C, Della Puppa A, Dassie F, Milanese L, Di Salle F, Ermani M, Scaroni C, Martini C, Maffei P. Intracranial internal carotid artery changes in acromegaly: a quantitative magnetic resonance angiography study. *Pituitary* 2014, 17 (5): 414-422. [DOI: 10.1007/s11102-013-0516-y](https://doi.org/10.1007/s11102-013-0516-y). (LoE ⊗⊗○○)
 54. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA, Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 2013, 16 (3): 294–302. [DOI: 10.1007/s11102-012-0420-x](https://doi.org/10.1007/s11102-012-0420-x). (no LoE)
 55. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95 (2): 483-495. [DOI: 10.1210/jc.2009-1912](https://doi.org/10.1210/jc.2009-1912). (LoE ⊗⊗○○)
 56. Woodmansee, Gordon MB, Molitch ME, Ioachimescu AG, Carver DW, Mirakhur B, Cox D, Salvatori R. Screening for comorbid conditions in patients enrolled in the SODA registry: a 2-year observational analysis. *Endocrine* 2018, 61 (1): 105-117.

- [DOI: 10.1007/s12020-018-1615-3](https://doi.org/10.1007/s12020-018-1615-3). (LoE ⊗⊗○○)
57. De Menis E, Giustina A, Colao A, Degli Uberti E, Ghigo E, Minuto F, Bogazzi F, Drigo R, Cattaneo A, Aimaretti G; COM.E.T.A. Italian Study Group. Assessment of the awareness and management of sleep apnea syndrome in acromegaly. The COM.E.T.A Italian study group. *J Endocrinol Invest* 2011, 34 (1): 60-64. [DOI: org/10.1007/BF03346696](https://doi.org/10.1007/BF03346696). (LoE ⊗⊗○○)
 58. Castellani C, Francia G, Dalle Carbonare L, Ferrari M, Viva E, Cerini R, Zaccarella A, Trevisiol L, Davì MV. Morphological study of upper airways and long-term follow-up of obstructive sleep apnea syndrome in acromegalic patients. *Endocrine* 2016, 51 (2): 308-316. [DOI: 10.1007/s12020-015-0659-x](https://doi.org/10.1007/s12020-015-0659-x). (LoE ⊗⊗○○)
 59. Berg C, Wessendorf TE, Mortsch F, Forsting M, Teschler H, Weischer T, Mann K, Saller B, Herrmann BL. Influence of disease control with pegvisomant on sleep apnoea and tongue volume in patients with active acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2009, 161 (6): 829–835. [DOI: 10.1530/EJE-09-0694](https://doi.org/10.1530/EJE-09-0694). (LoE ⊗⊗○○)
 60. Pagano C, Parolin M, Dassie F, Alessio L, Wennberg A, Vettor R, Rossato M, Maffei P. Obstructive sleep apnea in acromegaly and the effect of treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* (accepted for publication JCEM/jc.2019-01361R1). (LoE ⊗⊗⊗○)
 61. Dreval AV, Trigolosova IV, Misnikova IV, Kovalyova YA, Tishenina RS, Barsukov IA, Vinogradova AV, Wolffenbuttel BH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr Connect* 2014, 3 (2): 93–98. [DOI: 10.1530/EC-14-0021](https://doi.org/10.1530/EC-14-0021). (LoE ⊗⊗○○)
 62. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, Guerrero DP, Barrera CA, Franco HI, Ribeiro-Oliveira A Jr, Vilar L, Jallad RS, Duarte FG, Gadelha M, Boguszewski CL, Abucham J, Naves LA, Musolino NR, de Faria ME, Rossato C, Bronstein MD. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary* 2016, 19 (4): 448-457. [DOI: 10.1007/s11102-016-0725-2](https://doi.org/10.1007/s11102-016-0725-2). (no LoE)
 63. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary* 2017, 20 (1): 22-32. [DOI: 10.1007/s11102-016-0772-8](https://doi.org/10.1007/s11102-016-0772-8). (no LoE)
 64. Boguszewski CL, Ayuk J. Acromegaly and cancer risk: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol* 2016, 175 (4): R147-156. [DOI: 10.1530/EJE-16-0178](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0178). (no LoE)
 65. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, Farkas DK, Bengtsen M, Kistorp C, Nielsen EH, Andersen M, Feldt-Rasmussen U, Dekkers OM, Sørensen HT, Jørgensen JOL. Cancer incidence in patients with acromegaly: a cohort study and meta-analysis of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2018, 103 (6): 2182–2188. [DOI: 10.1210/jc.2017-02457](https://doi.org/10.1210/jc.2017-02457). (LoE ⊗⊗⊗○)
 66. Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Dimopoulou C, Stalla G, Jaursch-Hancke C, Mai M, Schopohl J, Schöfl C. The incidence of cancer among acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100 (10): 3894-3902. [DOI: 10.1210/jc.2015-2372](https://doi.org/10.1210/jc.2015-2372). (LoE ⊗⊗⊗○)
 67. Terzolo M, Reimondo G, Berchiolla P, Ferrante E, Malchiodi E, De Marinis L, Pivonello R, Grottoli S, Losa M, Cannavò S, Ferone D, Montini M, Bondanelli M, De Menis E, Martini C, Puxeddu E, Velardo A, Peri A, Faustini-Fustini M, Tita P, Pigliaru F, Peraga G, Borretta G, Scaroni C, Bazzoni N, Bianchi A, Berton A, Serban AL, Baldelli R, Fatti LM, Colao A, Arosio M; Italian Study Group of Acromegaly. Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy. *Endocr Relat Cancer* 2017, 24 (9): 495–504. [DOI: 10.1530/ERC-16-0553](https://doi.org/10.1530/ERC-16-0553). (LoE ⊗⊗⊗○)
 68. Lois K, Bukowczan J, Perros P, Jones S, Gunn M, James RA. The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines. *Pituitary* 2015, 18 (4): 568-574. [DOI: 10.1007/s11102-014-0586-5](https://doi.org/10.1007/s11102-014-0586-5). (no LoE)

69. Resmini E, Tagliafico A, Bacigalupo L, Giordano G, Melani E, Rebora A, Minuto F, Rollandi GA, Ferone D. Computed tomography colonography in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94 (1): 218-222. [DOI: 10.1210/jc.2008-1479](https://doi.org/10.1210/jc.2008-1479). (LoE ⊗○○○)
70. Ramos O Jr, Boguszewski CL, Teixeira S, De Bem R, Parolim B, Prolla JC. Performance of computed tomographic colonography for the screening of colorectal polyp in acromegalic patients: a prospective study. *Arq Gastroenterol* 2009, 46 (2): 90-96. [DOI: org/10.1590/S0004-28032009000200003](https://doi.org/10.1590/S0004-28032009000200003). (LoE ⊗○○○)
71. Colonna M, Uhry Z, Guizard AV, Delafosse P, Schvartz C, Belot A, Grosclaude P; FRANCIM network. Recent trends in incidence, geographical distribution, and survival of papillary thyroid cancer in France. *Cancer Epidemiol* 2015, 395 (4): 511–518. [DOI: 10.1016/j.canep.2015.04.015](https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.04.015). (LoE ⊗⊗⊗○)
72. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016, 375 (7): 614-617. [DOI: 10.1056/NEJMp1604412](https://doi.org/10.1056/NEJMp1604412). (no LoE)
73. Aydin K, Aydin C, Dagdelen S, Tezel GG, Erbas T. Genetic alterations in differentiated thyroid cancer patients with acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016, 124 (3): 198–202. [DOI: 10.1055/s-0035-1565061](https://doi.org/10.1055/s-0035-1565061). (LoE ⊗○○○)
74. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev* 2008, 29 (5): 535-559. [DOI: 10.1210/er.2007-0036](https://doi.org/10.1210/er.2007-0036). (no LoE)
75. Bima C, Chiloiro S, Mormando M, Piacentini S, Bracaccia E, Giampietro A, Tartaglione L, Bianchi A, De Marinis L. Understanding the effect of acromegaly on the human skeleton. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2016, 11 (3): 263-270. [DOI: org/10.1080/17446651.2016.1179108](https://doi.org/10.1080/17446651.2016.1179108). (no LoE)
76. Chiloiro S, Mormando M, Bianchi A, Giampietro A, Milardi D, Bima C, Grande G, Formenti AM, Mazziotti G, Pontecorvi A, Giustina A, De Marinis L. Prevalence of morphometric vertebral fractures in "difficult" patients with acromegaly with different biochemical outcomes after multimodal treatment. *Endocrine* 2018, 59 (2): 449-453. [DOI: 10.1007/s12020-017-1391-5](https://doi.org/10.1007/s12020-017-1391-5). (LoE ⊗⊗○○)
77. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, Mormando M, Maffezzoni F, Cristiano A, Giampietro A, De Marinis L, Giustina A. Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98 (8): 3402-3410. [DOI: 10.1210/jc.2013-1460](https://doi.org/10.1210/jc.2013-1460). (LoE ⊗⊗⊗○)
78. Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, Spinelli M, Serra V, Maroldi R, Floriani I, Giustina A. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100 (2): 384-394. [DOI: 10.1210/jc.2014-2937](https://doi.org/10.1210/jc.2014-2937). (LoE ⊗⊗⊗○)
79. Chiloiro S, Mazziotti G, Giampietro A, Bianchi A, Frara S, Mormando M, Pontecorvi A, Giustina A, De Marinis L. Effects of pegvisomant and somatostatin receptor ligands on incidence of vertebral fractures in patients with acromegaly. *Pituitary* 2018, 21 (3): 302-308. [DOI: 10.1007/s11102-018-0873-7](https://doi.org/10.1007/s11102-018-0873-7). (LoE ⊗⊗⊗○)
80. Mazziotti G, Lania AGA, Canalis E. Bone disorders associated with acromegaly: mechanisms and treatment. *Eur J Endocrinol* 2019, 181 (2): R45–R56. [DOI: org/10.1530/EJE-19-0184](https://doi.org/10.1530/EJE-19-0184). (no LoE)).
81. Claessen KMJA, Mazziotti G, Biermasz NR, Giustina A. Bone and joint disorders in acromegaly. *Neuroendocrinology* 2016, 103 (1): 86-95. [DOI: 10.1159/000375450](https://doi.org/10.1159/000375450). (no LoE)
82. Fatti LM, Cangiano B, Vitale G, Persani L, Mantovani G, Sala E, Arosio M, Maffei P, Dassie F, Mormando M, Giampietro A, Tanda L, Masiello ER, Nazzari E, Ferone D, Corbetta S, Passeri E, Guaraldi F, Grottoli S, Cannavò S, Torre MLT, Soranna D, Zambon A, Cavagnini F, Scacchi M, on behalf of The Study Group on Motor Disability in Acromegaly of the Italian Society of Endocrinology. Arthropathy in

- acromegaly: a questionnaire-based estimation of motor disability and its relation with quality of life and work productivity. *Pituitary* 2019, [DOI: org/10.1007/s11102-019-00966-8](https://doi.org/10.1007/s11102-019-00966-8). (LoE ⊗⊗○○)
83. Abucham J, Bronstein MD, Dias ML. Management of endocrine disease: Acromegaly and pregnancy: a contemporary review. *Eur J Endocrinol* 2017, 177 (1): R1-R12. [DOI: 10.1530/EJE-16-1059](https://doi.org/10.1530/EJE-16-1059). (no LoE)
 84. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *Eur J Endocrinol* 2006, 155 (2): 279-284. [DOI: 10.1530/eje.1.02215](https://doi.org/10.1530/eje.1.02215). (LoE ⊗○○○)
 85. Caron P, Broussaud S, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Cortet-Rudelli C, Chanson P. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95 (10): 4680-4687. [DOI: 10.1210/jc.2009-2331](https://doi.org/10.1210/jc.2009-2331). (LoE ⊗⊗○○)
 86. Dias M, Boguszewski C, Gadelha M, Kasuki L, Musolino N, Vieira JG, Abucham J. Acromegaly and pregnancy: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 2013, 170 (2): 301-310. [DOI: 10.1530/EJE-13-0460](https://doi.org/10.1530/EJE-13-0460). (LoE ⊗⊗○○)
 87. Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M, Medvedovsky V, Akirov A, Duarte FH, Bronstein MD. Outcome of pregnancies in a large cohort of women with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018, 88 (6): 896-907. [DOI: 10.1111/cen.13599](https://doi.org/10.1111/cen.13599). (LoE ⊗⊗○○)
 88. Chanson P, Vialon M, Caron P. An update on clinical care for pregnant women with acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2019, 14 (2): 85-96. [DOI: 10.1080/17446651.2019.1571909](https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1571909). (no LoE)
 89. Karaca Z, Yarman S, Ozbas I, Kadioglu P, Akturk M, Kiliçli F, Dokmetas HS, Colak R, Atmaca H, Canturk Z, Altuntas Y, Ozbey N, Hatipoglu N, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. How does pregnancy affect the patients with pituitary adenomas: a study on 113 pregnancies from Turkey. *J Endocrinol Invest* 2018, 41 (1): 129-141. [DOI: 10.1007/s40618-017-0709-8](https://doi.org/10.1007/s40618-017-0709-8). (LoE ⊗⊗○○)
 90. Maffei P, Tamagno G, Nardelli GB, Videau C, Menegazzo C, Milan G, Calcagno A, Martini C, Vettor R, Epelbaum J, Siculo N. Effects of octreotide exposure during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010, 72 (5): 668-677. [DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03706.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03706.x). (LoE ⊗○○○)
 91. van der Lely AJ, Gomez R, Heissler JF, Åkerblad AC, Jönsson P, Camacho-Hübner C, Kołtowska-Häggström M. Pregnancy in acromegaly patients treated with pegvisomant. *Endocrine* 2015, 49 (3): 769-773. [DOI: 10.1007/s12020-014-0508-3](https://doi.org/10.1007/s12020-014-0508-3). (LoE ⊗⊗○○)
 92. Haliloglu O, Dogangun B, Ozcabi B, Kural HU, Keskin FE, Ozkaya HM, Pamukcu FC, Bektas E, Poyraz BC, Buber H, Evliyaoglu O, Kadioglu P. General health status and intelligence scores of children of mothers with acromegaly do not differ from those of healthy mothers. *Pituitary* 2016, 19 (4): 391-398. [DOI: 10.1007/s11102-016-0717-2](https://doi.org/10.1007/s11102-016-0717-2). (LoE ⊗○○○)
 93. Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klibanski A, Laws ER, Loeffler JS, Melmed S, Mortini P, Wass J, Giustina A; Pituitary Society, Expert Group on Pituitary Tumors. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary* 2017, 20 (5): 489-498. [DOI: 10.1007/s11102-017-0838-2](https://doi.org/10.1007/s11102-017-0838-2). (no LoE)
 94. Li A, Liu W, Cao P, Zheng Y, Bu Z, Zhou T. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal surgery in the treatment of pituitary adenoma: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 2017, 101 (5): 236-246. [DOI: 10.1016/j.wneu.2017.01.022](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.022). (LoE ⊗⊗⊗○)
 95. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 2005, 152 (3): 379-387. [DOI: 10.1530/eje.1.01863](https://doi.org/10.1530/eje.1.01863). (LoE ⊗⊗○○)

96. Lissett C, Peacey S, Laing I, Tetlow L, Davis JR, Shalet SM. The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone (GH) secreting adenoma. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1998, 49 (5): 653–657. [DOI: org/10.1046/j.1365-2265.1998.00581.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00581.x). (LoE ⊗⊗○○)
97. Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RC, Adams CB, Wass JA. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1999, 50 (5): 561–567. [DOI: org/10.1046/j.1365-2265.1999.00760.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00760.x) (LoE ⊗⊗○○)
98. Wang YY, Higham C, Kearney T, Davis JRE, Trainer P, Gnanalingham KK. Acromegaly surgery in Manchester revisited - The impact of reducing surgeon numbers and the 2010 consensus guidelines for disease remission. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012, 76 (3): 399–406. [DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04193.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04193.x). (LoE ⊗⊗○○)
99. Anik I, Cabuk B, Gokbel A, Selek A, Cetinarslan B, Anik Y, Ceylan S. Endoscopic transsphenoidal approach for acromegaly with remission rates in 401 patients: 2010 consensus criteria. *World Neurosurg* 2017, 108 (12): 278-290. [DOI: 10.1016/j.wneu.2017.08.182](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.182). (LoE ⊗⊗⊗○)
100. Jane JA Jr, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorner MO, Marshall JC, Laws ER Jr, Vance ML. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96 (9): 2732–2740. [DOI: 10.1210/jc.2011-0554](https://doi.org/10.1210/jc.2011-0554). (LoE ⊗⊗○○)
101. Honegger J, Grimm F. The experience with transsphenoidal surgery and its importance to outcomes. *Pituitary* 2018, 21 (5): 545-555. [DOI: 10.1007/s11102-018-0904-4](https://doi.org/10.1007/s11102-018-0904-4). (LoE ⊗⊗○○)
102. Briceno V, Zaidi HA, Doucette JA, Onomichi KB, Alreshidi A, Mekary RA, Smith TR. Efficacy of transsphenoidal 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): 387-398. [DOI: 10.1080/01616412.2017.1296653](https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1296653). (LoE ⊗⊗○○)
103. Bates PR, Carson MN, Trainer PJ, Wass JA; UK National Acromegaly Register Study Group (UKAR-2). Wide variation in surgical outcomes for acromegaly in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, 68 (1): 136-142. [DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03012.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03012.x). (LoE ⊗⊗○○)
104. 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 pre-operative medical therapy? *Endocr Pract* 2015, 21 (6): 668-673. [DOI: 10.4158/EP14575.DSCR](https://doi.org/10.4158/EP14575.DSCR). (no LoE)
105. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Svartberg J, Cooper JG, Hald JK, Fougner SL, Bollerslev J; Preoperative Octreotide Treatment of Acromegaly study group. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93 (8): 2984–2990. [DOI: 10.1210/jc.2008-0315](https://doi.org/10.1210/jc.2008-0315). (LoE ⊗⊗⊗○)
106. Mao ZG, Zhu YH, Tang HL, Wang DY, Zhou J, He DS, Lan H, Luo BN, Wang HJ. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial. *Eur J Endocrinol* 2010, 162 (4): 661–666. [DOI: 10.1530/EJE-09-0908](https://doi.org/10.1530/EJE-09-0908). (LoE ⊗⊗⊗⊗)
107. Li ZQ, Quan Z, Tian HL, Cheng M. Preoperative lanreotide treatment improves outcome in patients with acromegaly resulting from invasive pituitary macroadenoma. *J Int Med Res* 2012, 40 (2): 517–524. [DOI: 10.1177/147323001204000213](https://doi.org/10.1177/147323001204000213). (LoE

⊗⊗⊗⊗)

108. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Direct postoperative and follow-up results of transsphenoidal surgery in 19 acromegalic patients pretreated with octreotide compared to those in untreated matched controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84 (10): 3551–3555. [DOI: 10.1210/jcem.84.10.6027](https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6027). (LoE ⊗⊗○○)
109. Losa M, Mortini P, Urbaz L, Ribotto P, Castrignanó T, Giovanelli M. Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates. *J Neurosurg* 2006, 104 (6): 899-906. [DOI: 10.3171/jns.2006.104.6.899](https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.6.899). (LoE ⊗⊗⊗○)
110. Nunes VS, Correa JMS, Puga MES, Silva EMK, Boguszewski CL. Preoperative somatostatin analogues versus direct transsphenoidal surgery for newly-diagnosed acromegaly patients: a systematic review and meta-analysis using the GRADE system. *Pituitary* 2015, 18 (4): 500-508. [DOI: 10.1007/s11102-014-0602-9](https://doi.org/10.1007/s11102-014-0602-9). (LoE ⊗⊗⊗○)
111. Losa M, Donofrio CA, Gemma M, Barzaghi LR, Mortini P. Pretreatment with somatostatin analogs does not affect the anesthesiologic management of patients with acromegaly. *Pituitary* 2019, 22 (2): 187-194. [DOI: org/10.1007/s11102-019-00952-0](https://doi.org/10.1007/s11102-019-00952-0). (LoE ⊗⊗○○)
112. Colao AM, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, Lodrini A, Lombardi G, Cozzi R. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91 (1): 85-92. [DOI: 10.1210/jc.2005-1208](https://doi.org/10.1210/jc.2005-1208). (LoE ⊗⊗○○)
113. Schwyzer L, Starke RM, Jane JA Jr, Oldfield EH. Percent reduction of growth hormone levels correlates closely with percent resected tumor volume in acromegaly. *J Neurosurg* 2015, 122 (4): 798-802. [DOI: 10.3171/2014.10.JNS14496](https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS14496). (LoE ⊗⊗○○)
114. Chen CJ, Ironsided N, Pomeranec IJ, Chivukula S, Buell TJ, Ding D, Taylor DG, Dallapiazza RF, Lee CC, Bergsneider M. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications. *Acta Neurochir* 2017, 159 (11): 2193-2207. [DOI: 10.1007/s00701-017-3318-6](https://doi.org/10.1007/s00701-017-3318-6). (LoE ⊗⊗⊗○)
115. Hazer DB, Işık S, Berker D, Güler S, Gürlek A, Yücel T, Berker M. Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria. *J Neurosurg* 2013, 119 (6): 1467-1477. [DOI: 10.3171/2013.8.JNS13224](https://doi.org/10.3171/2013.8.JNS13224). (LoE ⊗⊗⊗○)
116. Negm HM, Al-Mahfoudh R, Pai M, Singh H, Cohen S, Dhandapani S, Anand VK, Schwartz TH. Reoperative endoscopic endonasal surgery for residual or recurrent pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2017, 127 (2): 397-408. [DOI: 10.3171/2016.8.JNS152709](https://doi.org/10.3171/2016.8.JNS152709). (LoE ⊗⊗○○)
117. Esquenazi Y, Essayed WI, Singh H, Mauer E, Ahmed M, Christos PJ, Schwartz TH. Endoscopic endonasal versus microscopic transsphenoidal surgery for recurrent and/or residual pituitary adenomas. *World Neurosurg* 2017, 101 (5): 186-195. [DOI: 10.1016/j.wneu.2017.01.110](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.110). (LoE ⊗⊗⊗○)
118. Castinetti F, Saveanu A, Morange I, Brue T. Lanreotide for the treatment of acromegaly. *Adv Ther* 2009, 26 (6): 600–612. [DOI: 10.1007/s12325-009-0035-4](https://doi.org/10.1007/s12325-009-0035-4). (no LoE)
119. Cozzi R, Attanasio R. Octreotide LAR for acromegaly. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012, 5 (2): 125-43. [DOI: 10.1586/ecp.12.4](https://doi.org/10.1586/ecp.12.4). (no LoE)
120. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary* 2017, 20 (1): 100–108. [DOI: 10.1007/s11102-017-0791-0](https://doi.org/10.1007/s11102-017-0791-0). (no LoE)

121. Freda PU, Katznelson Murray RD, Kim K, Ren SG, Chelly M, Umehara Y, Melmed S. Central and peripheral actions of somatostatin on the growth hormone-IGF-I axis. *J Clin Invest* 2004, 114 (3): 349-356. [DOI: 10.1172/JCI19933](https://doi.org/10.1172/JCI19933). (no LoE)
122. Paragliola, SM Corsello, R Salvatori. Somatostatin receptor ligands in acromegaly: clinical response and factors predicting resistance. *Pituitary* 2017, 20 (1): 109–115. [DOI: 10.1007/s11102-016-0768-4](https://doi.org/10.1007/s11102-016-0768-4). (no LoE)L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90 (8): 4465–4473. [DOI: 10.1210/jc.2005-0260](https://doi.org/10.1210/jc.2005-0260). (LoE ⊗⊗⊗○)
123. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93 (8): 2957-2968. [DOI: 10.1210/jc.2008-0027](https://doi.org/10.1210/jc.2008-0027). (no LoE)
124. Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, Bennet A, Caron P. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clin Endocrinol* 2007, 67 (2): 282–289. [DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02878.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02878.x). (LoE ⊗⊗○○)
125. Andries M, Glintborg D, Kvistborg A, Hagen C, Andersen M. A twelve month randomised cross-over study on the effects of Lanreotide Autogel and Octreotide long-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 2008, 68 (3): 473-80. [DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03067.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03067.x). (LoE ⊗⊗⊗○)
126. Tutuncu Y, Berker D, Isik S, Ozuguz U, Akbaba G, Kucukler FK, Aydin Y, Guler S. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary* 2012, 15 (3): 398-404. [DOI: 10.1007/s11102-011-0335-y](https://doi.org/10.1007/s11102-011-0335-y). (LoE ⊗⊗⊗○)
127. Alquraini H, Del Pilar Schneider M, Mirakhur B, Barkan A. Biochemical efficacy of long-acting lanreotide depot/Autogel in patients with acromegaly naïve to somatostatin-receptor ligands: analysis of three multicenter clinical trials. *Pituitary* 2018, 21 (3): 283-289. [DOI: 10.1007/s11102-018-0867-5](https://doi.org/10.1007/s11102-018-0867-5). (LoE ⊗⊗○○)
128. Lancranjan I, Atkinson BA, the Sandostatin LAR Group. Results of a European multicentre study with Sandostatin LAR in acromegaly patients. *Pituitary* 1999, 1 (2): 105–114. [DOI: org/10.1023/A:1009980404404](https://doi.org/10.1023/A:1009980404404). (LoE ⊗⊗○○)
129. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Houchard A, Sert C, Webb SM, The PRIMARYS Investigators Group. Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study. *Pituitary* 2016, 19 (2): 149–157. [DOI: 10.1007/s11102-015-0693-y](https://doi.org/10.1007/s11102-015-0693-y). (LoE ⊗⊗○○)
130. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004, 25 (1): 102-152. [DOI: 10.1210/er.2002-0022](https://doi.org/10.1210/er.2002-0022). (no LoE)
131. Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, Giustina A, Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92 (5): 1743-1747. [DOI: 10.1210/jc.2006-2547](https://doi.org/10.1210/jc.2006-2547). (LoE ⊗⊗⊗○)
132. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, Vance ML, Rhew D, Kleinberg D, Barkan A. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90 (7): 4405–4410. [DOI: 10.1210/jc.2004-2466](https://doi.org/10.1210/jc.2004-2466). (LoE ⊗⊗⊗○)
133. Bevan JS. The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90 (3): 1856-1863. [DOI: 10.1210/jc.2004-1093](https://doi.org/10.1210/jc.2004-1093). (no LoE)
134. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini A, Doneda P, Cortesi L, Pagani G. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to 9 years) prospective study on its efficacy in the control of disease activity and on tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91 (4): 1397-1403. [DOI: 10.1210/jc.2005-](https://doi.org/10.1210/jc.2005-)

[2347](#). (LoE ⊗⊗○○)

135. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prévost G, Maisonobe P, Clermont A, PRIMARYS Investigators. 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. [DOI: 10.1210/jc.2013-3318](#). (LoE ⊗⊗○○)
136. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. *Pituitary* 2016, 19 (2): 210–221. [DOI: 10.1007/s11102-015-0677-y](#). (LoE ⊗⊗○○)
137. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S, Barausse M, Albizzi M, Dallabonzana D, Pedroncelli AM. Four-year treatment with Octreotide-Long-Acting Repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88 (7): 3090-3098. [DOI: 10.1210/jc.2003-030110](#). (LoE ⊗⊗○○)
138. Colao A, Pivonello R, Cappabianca P, Briganti F, Tortora F, Auriemma RS, De Martino MC, Marzullo P, Lombardi G. Effect of gender and gonadal status on the long-term response to somatostatin analogue treatment in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63 (3): 342-349. [DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02351.x](#). (LoE ⊗⊗○○)
139. Karavitaki N, Botusan I, Radian S, Coculescu M, Turner HE, Wass JAH. The value of an acute octreotide suppression test in predicting long-term responses to depot somatostatin analogues in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 62 (3): 282-288. [DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02191.x](#). (LoE ⊗⊗○○)
140. Pokrajac A, Claridge AG, Shakoob SKA, Trainer PJ. The octreotide test dose is not a reliable predictor of the subsequent response to somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2006, 154 (2): 267–274. [DOI: 10.1530/eje.1.02073](#). (LoE ⊗⊗○○)
141. Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Pettersen J, Bollerslev J. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clin Endocrinol* 2012, 77 (1): 72–78. [DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04286.x](#). (LoE ⊗⊗○○)
142. Fougner SL, Casar-Borota O, Heck A, Berg JP, Bollerslev J. Adenoma granulation pattern correlates with clinical variables and effect of somatostatin analogue treatment in a large series of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 2012, 76 (1): 96–102. [DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04163.x](#). (LoE ⊗⊗○○)
143. Taboada GF, Luque RM, Neto LV, Machado Ede O, Sbaffi BC, Domingues RC, Marcondes JB, Chimelli LM, Fontes R, Niemeyer P, de Carvalho DP, Kineman RD, Gadelha MR. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1–5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to in vivo hormonal and tumor volume responses to treatment with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol* 2008, 158 (3): 295–303. [DOI: 10.1530/EJE-07-0562](#). (LoE ⊗⊗○○)
144. Casarini AP, Jallad RS, Pinto EM, Soares IC, Nonogaki S, Giannella-Neto D, Musolino NR, Alves VA, Bronstein MD. Acromegaly: correlation between expression of somatostatin receptor subtypes and response to octreotide-LAR treatment. *Pituitary* 2009, 12 (4): 297–303. [DOI: 10.1007/s11102-009-0175-1](#). (LoE ⊗⊗○○)
145. Barlier A, Gunz G, Zamora AJ, Morange-Ramos I, Figarella-Branger D, Dufour H, Enjalbert A, Jaquet P. Prognostic and therapeutic consequences of Gs alpha mutations in somatotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83 (5): 1604–1610. [DOI: 10.1210/jcem.83.5.4797](#). (LoE ⊗⊗○○)
146. Duran-Prado M, Gahete MD, Martinez-Fuentes AJ, Luque RM, Quintero A, Webb SM, Benito-Lopez P, Leal A, Schulz S, Gracia-Navarro F, Malagon MM, Castano JP.

- Identification and characterization of two novel truncated but functional isoforms of the somatostatin receptor subtype 5 differentially present in pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94 (7): 2634–2643. [DOI: 10.1210/jc.2008-2564](https://doi.org/10.1210/jc.2008-2564). (no LoE)
147. Luque RM, Ibanez-Costa A, Neto LV, Taboada GF, Hormaechea-Agulla D, Kasuki L, Venegas-Moreno E, Moreno-Carazo A, Galvez MA, Soto-Moreno A, Kineman RD, Culler MD, Gahete MD, Gadelha MR, Castano JP. Truncated somatostatin receptor variant sst5TMD4 confers aggressive features (proliferation, invasion and reduced octreotide response) to somatotropinomas. *Cancer Lett* 2015, 359 (2): 299–306. [DOI: 10.1016/j.canlet.2015.01.037](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.01.037). (no LoE)
 148. Neggers SJ, Pronin V, Balceri I, Lee MK, Rozhinskaya L, Bronstein MD, Gadelha MR, Maisonobe P, Sert C, van der Lely AJ, LEAD Study Group. 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 (3): 313–323. [DOI: 10.1530/EJE-15-0215](https://doi.org/10.1530/EJE-15-0215). (LoE ⊗⊗○○)
 149. Giustina A, Bonadonna S, Bugari G, Colao A, Cozzi R, Cannavò S, De Marinis L, Degli Uberti E, Bogazzi F, Mazziotti G, Minuto F, Montini M, Ghigo E. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2009, 161 (2): 331–338. [DOI: 10.1530/EJE-09-0372](https://doi.org/10.1530/EJE-09-0372). (LoE ⊗⊗⊗○)
 150. Giustina A, Mazziotti G, Cannavò S, Castello R, Arnaldi G, Bugari G, Cozzi R, Ferone D, Formenti AM, Gatti E, Grottoli S, Maffei P, Maffezzoni F, Montini M, Terzolo M, Ghigo E. High-dose and high-frequency lanreotide autogel in acromegaly: a randomized, multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017, 102 (7): 2454–2464. [DOI: 10.1210/jc.2017-00142](https://doi.org/10.1210/jc.2017-00142). (LoE ⊗⊗⊗⊗)
 151. Casagrande A, Bronstein MD, Jallad RS, Moraes AB, Elias PCL, Castro M, Czepielewski MA, Boschi A, Ribeiro-Oliveira A Jr, Schweizer JROL, Vilar L, Nazato DM, Gadelha MR, Abucham J. Long-term remission of acromegaly after octreotide withdrawal is an uncommon and frequently unsustainable event. *Neuroendocrinology* 2017, 104 (3): 273–279. [DOI: 10.1159/000446542](https://doi.org/10.1159/000446542). (LoE ⊗⊗○○)
 152. Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, Cozzi R, Montini M, Carzaniga C, Grottoli S, Cortesi L, Albizzi M, Testa RM, Fatti L, De Giorgio D, Scaroni C, Cavagnini F, Loli P, Pagani G, Ghigo E. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 2008, 31 (8): 704–710. [DOI: 10.1007/BF03346419](https://doi.org/10.1007/BF03346419). (LoE ⊗⊗⊗○)
 153. Paisley AN, Roberts ME, Trainer PJ. Withdrawal of somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly is associated with an increased risk of acute biliary problems. *Clin Endocrinol* 2007, 66 (5): 723–726. [DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02811.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02811.x). (LoE ⊗⊗○○)
 154. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94 (5): 1500–1508. [DOI: 10.1210/jc.2008-2332](https://doi.org/10.1210/jc.2008-2332). (LoE ⊗⊗⊗○)
 155. Mazziotti G, Porcelli T, Bogazzi F, Bugari G, Cannavò S, Colao A, Cozzi R, De Marinis L, degli Uberti E, Grottoli S, Minuto F, Montini M, Spinello M, Giustina A. Effects of high-dose octreotide LAR on glucose metabolism in patients with acromegaly inadequately controlled by conventional somatostatin analog therapy. *Eur J Endocrinol* 2011, 164 (3): 341–347. [DOI: 10.1530/EJE-10-0811](https://doi.org/10.1530/EJE-10-0811). (LoE ⊗⊗○○)
 156. Cozzolino A, Feola T, Simonelli I, Puliani G, Pozza C, Giannetta E, Gianfrilli D, Pasqualetti P, Lenzi A, Isidori AM. Somatostatin analogs and glucose metabolism in acromegaly: a meta-analysis of prospective interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2018, 103 (6): 2089–2099. [DOI: 10.1210/jc.2017-02566](https://doi.org/10.1210/jc.2017-02566). (LoE ⊗⊗⊗○)

157. Baroni MG, Giorgino F, Pezzino V, Scaroni C, Avogaro A. Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2016, 39 (2): 235-255. [DOI: 10.1007/s40618-015-0404-6](https://doi.org/10.1007/s40618-015-0404-6). (no LoE)
158. Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, Weckbecker G. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. *Eur J Endocrinol* 2002, 146 (5): 707–716. [ISSN: 1479-683X](https://doi.org/10.1079-683X). (no LoE)
159. Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, Mohideen P, Colao A, Abs R, Buchelt A, Ho YY, Hu K, Farrall AJ, Melmed S, Biller BM; Pasireotide Acromegaly Study Group. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, Phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95 (6): 2781–2789. [DOI: 10.1210/jc.2009-2272](https://doi.org/10.1210/jc.2009-2272). (LoE ⊗⊗⊗⊗)
160. Petersenn S, Bollerslev J, Arafat AM, Schopohl J, Serri O, Katznelson L, Lasher J, Hughes G, Hu K, Shen G, Reséndiz KH, Giannone V, Beckers A. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of pasireotide LAR in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, open-label, phase I study. *J Clin Pharmacol* 2014, 54 (11): 1308-1317. [DOI: 10.1002/jcph.326](https://doi.org/10.1002/jcph.326). (LoE ⊗⊗⊗⊗)
161. Petersenn S, Farrall AJ, Block C, Melmed S, Schopohl J, Caron P, Cuneo R, Kleinberg D, Colao A, Ruffin M, Hermsillo Reséndiz K, Hughes G, Hu K, Barkan A. Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter, Phase II extension study. *Pituitary* 2014, 17 (2): 132-140. [DOI: 10.1007/s11102-013-0478-0](https://doi.org/10.1007/s11102-013-0478-0). (LoE ⊗⊗⊗⊗)
162. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely AJ, Farrall AJ, Hermsillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Sheppard M; Pasireotide C2305 Study Group. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99 (3): 791–799. [DOI: 10.1210/jc.2013-2480](https://doi.org/10.1210/jc.2013-2480). (LoE ⊗⊗⊗⊗)
163. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, Pronin V, Raverot G, Shimon I, Lievre KK, Fleck J, Aout M, Pedroncelli AM, Colao A; 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 (11): 875-884. [DOI: 10.1016/S2213-8587\(14\)70169-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70169-X). (LoE ⊗⊗⊗⊗)
164. Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, Serri O, De Marinis L, Naves L, Rozhinskaya L, Hermsillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Colao A. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study. *Pituitary* 2015, 18 (3): 385-394. [DOI: 10.1007/s11102-014-0585-6](https://doi.org/10.1007/s11102-014-0585-6). (LoE ⊗⊗⊗⊗)
165. Bronstein MD, Fleseriu M, Neggers S, Colao A, Sheppard M, Gu F, Shen CC, Gadelha M, Farrall AJ, Hermsillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Freda P; Pasireotide C2305 Study Group. Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, Phase III study. *BMC Endocr Dis* 2016, 16: 16. [DOI: 10.1186/s12902-016-0096-8](https://doi.org/10.1186/s12902-016-0096-8). (LoE ⊗⊗⊗⊗)
166. Shimon I, Adnan Z, Gorshtein A, Baraf L, Saba Khazen N, Gershinsky M, Pauker Y, Abid A, Niven MJ, Shechner C, Greenman Y. Efficacy and safety of long-acting pasireotide in patients with somatostatin-resistant acromegaly: a multicenter study. *Endocrine* 2018, 62 (2): 448-455. [DOI: 10.1007/s12020-018-1690-5](https://doi.org/10.1007/s12020-018-1690-5). (LoE ⊗⊗○○)
167. Marina D, Burman P, Klose M, Casar-Borota O, Luque RM, Castaño JP, Feldt-Rasmussen U. Truncated somatostatin receptor 5 may modulate therapy response to

- somatostatin analogues--Observations in two patients with acromegaly and severe headache. *Growth Horm IGF Res* 2015, 25 (5): 262-267. [DOI: 10.1016/j.ghir.2015.07.003](https://doi.org/10.1016/j.ghir.2015.07.003). (LoE ⊗○○○)
168. Amarawardena WKMG, Liyanarachchi KD, Newell-Price JDC, Ross RJM, Iacovazzo D, Debono M. Pasireotide: successful treatment of a sparsely granulated tumour in a resistant case of acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017, 2017 (1): 17-0067. [DOI: 10.1530/EDM-17-0067](https://doi.org/10.1530/EDM-17-0067). (LoE ⊗○○○)
 169. Coopmans EC, Muhammad A, van der Lely AJ, Janssen JAMJL, Neggens SJCMM. How to position pasireotide LAR treatment in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, 104 (6): 1978-1988. [DOI: 10.1210/jc.2018-01979](https://doi.org/10.1210/jc.2018-01979). (no LoE)
 170. Iacovazzo D, Carlsen E, Lugli F, Chiloiro S, Piacentini S, Bianchi A, Giampietro A, Mormando M, Clear AJ, Doglietto F, Anile C, Maira G, Lauriola L, Rindi G, Roncaroli F, Pontecorvi A, Korbonits M, De Marinis L. Factors predicting pasireotide responsiveness in somatotroph pituitary adenomas resistant to first-generation somatostatin analogues: an immunohistochemical study. *Eur J Endocrinol* 2016, 174 (2): 241–250. [DOI: 10.1530/EJE-15-0832](https://doi.org/10.1530/EJE-15-0832). (LoE ⊗⊗○○)
 171. Schmid HA, Brue T, Colao A, Gadelha MR, Shimon I, Kapur K, Pedroncelli AM, Fleseriu M. Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine* 2016, 53 (1): 210-219. [DOI: 10.1007/s12020-016-0895-8](https://doi.org/10.1007/s12020-016-0895-8). (LoE ⊗⊗⊗⊗)
 172. Colao A, De Block C, Gaztambide MS, Kumar F, Seufert J, Casanueva FF. Managing hyperglycemia in patients with Cushing's disease treated with pasireotide: medical expert recommendations. *Pituitary* 2014, 17 (2): 180-186. [DOI: 10.1007/s11102-013-0483-3](https://doi.org/10.1007/s11102-013-0483-3). (no LoE)
 173. Samson SL. Management of hyperglycemia in patients with acromegaly treated with pasireotide LAR. *Drugs* 2016, 76 (13): 1235-1243. [DOI: 10.1007/s40265-016-0615-y](https://doi.org/10.1007/s40265-016-0615-y). (no LoE)
 174. Fleseriu M, Rusch E, Geer EB, on behalf of the ACCESS Study Investigators. Safety and tolerability of pasireotide long-acting release in acromegaly—results from the acromegaly, open-label, multicenter, safety monitoring program for treating patients who have a need to receive medical therapy (ACCESS) study. *Endocrine* 2017, 55 (1): 247–255. [DOI: 10.1007/s12020-016-1182-4](https://doi.org/10.1007/s12020-016-1182-4). (LoE ⊗⊗○○)
 175. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev* 2002, 23 (5): 623-646. [DOI: 10.1210/er.2001-0022](https://doi.org/10.1210/er.2001-0022). (no LoE)
 176. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, Dimaraki EV, Stewart PM, Friend KE, Vance ML, Besser GM, Thorner MO, Parkinson C, Klibanski A, Powell JS, Barkan AL, Sheppard MC, Maldonado M, Rose DR, Clemmons DR, Johannsson G, Bengtsson BA, Stavrou S, Kleinberg DL, Cook DM, Phillips LS, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Hackett S, Zib K, Bennett WF, Davis RJ, Scarlett JA. Treatment of acromegaly with the growth hormone–receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000, 342 (16): 1171–1177. [DOI: 10.1056/NEJM200004203421604](https://doi.org/10.1056/NEJM200004203421604). (LoE ⊗⊗⊗⊗)
 177. van der Lely AJ, Hutson TK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, Klibanski A, Herman-Bonert V, Melmed S, Vance ML, Freda PU, Stewart P, Friend KE, Clemmons DR, Johannsson G, Stavrou S, Cook DM, Phillips LS, Strasburger CJ, Hackett S, Zib K, Davis RJ, Scarlett JA, Thorner MO. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001, 358 (9295): 1754–1759. [DOI: org/10.1016/S0140-6736\(01\)06844-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06844-1). (LoE ⊗⊗⊗○)
 178. Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK, Webb SM, Brue T, Strasburger CJ, Ghigo E, Camacho-Hubner C, Pan K, Lavenberg J, Jonsson P, Hey-Hadavi JH. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in

- ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol* 2018, 179 (6): 419-427. [DOI: 10.1530/EJE-18-0616](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0616). (LoE ⊗⊗⊗○)
179. Feola T, Cozzolino A, Simonelli I, Sbardella E, Pozza C, Giannetta E, Gianfrilli D, Pasqualetti P, Lenzi A, Isidori AM. Pegvisomant improves glucose metabolism in acromegaly: a meta-analysis of prospective interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, 104 (7): 2892–2902. [DOI: 10.1210/jc.2018-02281](https://doi.org/10.1210/jc.2018-02281). (LoE ⊗⊗⊗○)
 180. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96 (5): 1327–1335. [DOI: 10.1210/jc.2010-2443](https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443). (LoE ⊗⊗⊗○)
 181. Mattar P, Alves Martins MR, Abucham J. Short- and long-term efficacy of combined cabergoline and octreotide treatment in controlling IGF-I levels in acromegaly. *Neuroendocrinology* 2010, 92 (2): 120–127. [DOI: 10.1159/000317314](https://doi.org/10.1159/000317314). (LoE ⊗⊗○○)
 182. Vilar L, Azevedo MF, Naves LA, Casulari LA, Albuquerque JL, Montenegro RM, Montenegro RM Jr, Figueiredo P, Nascimento GC, Faria MS. Role of the addition of cabergoline to the management of acromegalic patients resistant to longterm treatment with octreotide LAR. *Pituitary* 2011, 14 (2): 148–156. [DOI: 10.1007/s11102-010-0272-1](https://doi.org/10.1007/s11102-010-0272-1). (LoE ⊗⊗⊗○)
 183. Suda K, Inoshita N, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Nishizawa H, Yamamoto M, Yamada S, Takahashi Y. Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature. *Endocr J* 2013, 60 (4): 507–515. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0272>. (LoE ⊗○○○)
 184. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JA, van der Lely AJ. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 2005, 365 (9471): 1644–1646. [DOI: 10.1016/S0140-6736\(05\)63011-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)63011-5). (LoE ⊗⊗○○)
 185. Neggess SJ, van Aken MO, Janssen JA, Feelders RA, de Herder WW, van der Lely AJ. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92 (12): 4598–4601. [DOI: 10.1210/jc.2007-1234](https://doi.org/10.1210/jc.2007-1234). (LoE ⊗⊗○○)
 186. Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009, 71 (4): 549–557. [DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03620.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03620.x). (LoE ⊗⊗⊗⊗)
 187. van der Lely AJ, Bernabeu I, Cap J, Caron P, Colao A, Marek J, Neggess S, Birman P. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. *Eur J Endocrinol* 2011, 164 (3): 325–333. [DOI: 10.1530/EJE-10-0867](https://doi.org/10.1530/EJE-10-0867). (LoE ⊗⊗○○)
 188. Bianchi A, Valentini F, Iuorio R, Poggi M, Baldelli R, Passeri M, Giampietro A, Tartaglione L, Chiloiro S, Appetecchia M, Gargiulo P, Fabbri A, Toscano V, Pontecorvi A, De Marinis L. Long-term treatment of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin analogs: a retrospective analysis of clinical practice and outcomes. *J Exp Clin Cancer Res* 2013, 32: 40. [DOI: 10.1186/1756-9966-32-40](https://doi.org/10.1186/1756-9966-32-40). (LoE ⊗⊗○○)
 189. Neggess SJ, Franck SE, de Rooij FW, Dallenga AH, Poublon RM, Feelders RA, Janssen JA, Buchfelder M, Hofland LJ, Jorgensen JO, van der Lely AJ. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99 (10): 3644–3652. [DOI: 10.1210/jc.2014-2032](https://doi.org/10.1210/jc.2014-2032). (LoE ⊗⊗○○)

190. Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitzma IK, Janssen JAMJL, Neggers SJCMM. 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, 103 (2): 586-595. [DOI: 10.1210/jc.2017-02017](https://doi.org/10.1210/jc.2017-02017). (LoE ⊗⊗⊗○)
191. Chiloiro S, Bima C, Tartaglione T, Giampietro A, Gessi M, Lauretti L, Anile C, Colosimo C, Rindi G, Pontecorvi A, De Marinis L, Bianchi A. Pasireotide and pegvisomant combination treatment in acromegaly resistant to second line therapies: A longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, [DOI: 10.1210/jc.2019-00825](https://doi.org/10.1210/jc.2019-00825) [Epub ahead of print]. (LoE ⊗⊗○○)
192. Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S, Bidlingmaier M, Drake WM, Lewis A, Martin NM, Moyes V, Newell-Price J, Trainer PJ. Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97 (4): 1187–1193. [DOI: 10.1210/jc.2011-2603](https://doi.org/10.1210/jc.2011-2603). (LoE ⊗⊗○○)
193. Bernabeu I, Alvarez-Escola C, Paniagua AE, Lucas T, Pavon I, Cabezas-Agricola JM, Casanueva FF, Marazuela M. Pegvisomant and cabergoline combination therapy in acromegaly. *Pituitary* 2013, 16 (1): 101–108. [DOI: 10.1007/s11102-012-0382-z](https://doi.org/10.1007/s11102-012-0382-z). (LoE ⊗○○○)
194. Stone JC, Clark J, Cuneo R, Russell AW, Doi SA. Estrogen and selective estrogen receptor modulators (SERMs) for the treatment of acromegaly: a meta-analysis of published observational studies. *Pituitary* 2014, 17 (3): 284-295. [DOI: 10.1007/s11102-013-0504-2](https://doi.org/10.1007/s11102-013-0504-2). (LoE ⊗⊗○○)
195. Kim EH, Oh MC, Chang JH, Moon JH, Ku CR, Chang WS, Lee EJ, Kim SH. Postoperative gamma knife radiosurgery for cavernous sinus-invading growth hormone-secreting pituitary adenomas. *World Neurosurg* 2018, 110 (2): e534-e545. [DOI: 10.1016/j.wneu.2017.11.043](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.043). (LoE ⊗⊗○○)
196. Zibar Tomic K, Dušek T, Kraljević I, Heinrich Z, Solak M, Vučinović A, Ozretić D, Mihailović Marasanov S, Hršak H, Kaštelan D. Hypopituitarism after gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma. *Endocr Res* 2017, 42 (4): 318-324. [DOI: 10.1080/07435800.2017.1323913](https://doi.org/10.1080/07435800.2017.1323913). (LoE ⊗⊗○○)
197. Abu Dabrh AM, Asi N, Farah WH, Mohammed K, Wang Z, Farah MH, Prokop LJ, Katznelson L, Murad MH. Radiotherapy versus radiosurgery in treating patients with acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 2015, 21 (8): 943-945. [DOI: org/10.4158/EP14574.OR](https://doi.org/10.4158/EP14574.OR). (LoE ⊗⊗⊗○)
198. Milanese L, Martini C, Scaroni C, Dassie F, Ceccato F, Della Puppa A, Denaro L, Bommarito G, Citton V, Ermani M, Maffei P, Manara R. Radiotherapy in acromegaly: Long-term brain parenchymal and vascular magnetic resonance changes. *J Neuroradiol* 2018, 45 (5): 323-328. [DOI: 10.1016/j.neurad.2018.02.004](https://doi.org/10.1016/j.neurad.2018.02.004). (LoE ⊗⊗○○)
199. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101 (11): 3888-3921. [DOI: 10.1210/jc.2016-2118](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118). (no LoE)
200. Di Ieva A, Rotondo F, Syro LV, Cusimano MD, Kovacs K. Aggressive pituitary adenomas — diagnosis and emerging treatments. *Nat Rev Endocrinol* 2014, 10 (7): 423–435. [DOI: 10.1038/nrendo.2014.6](https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.6). (no LoE)
201. Chatzellis E, Alexandraki KI, Androulakis II, Kaltsas G. Aggressive pituitary tumors. *Neuroendocrinology* 2015, 101 (2): 87–104. [DOI: 10.1159/000371806](https://doi.org/10.1159/000371806). (no LoE)
202. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Dekkers OM, on behalf of The European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of

- aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2018, 178 (1): G1-G24. [DOI: org/10.1530/EJE-17-0796](https://doi.org/10.1530/EJE-17-0796). (no LoE)
203. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol* 2017, 134 (4): 521-5. [DOI: 10.1007/s00401-017-1769-8](https://doi.org/10.1007/s00401-017-1769-8). (no LoE)
 204. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, Delgrange E, Earls P, Ezzat S, Grossman A, Ikeda H, Inoshita N, Karavitaki N, Korbonits M, Laws ER, Lopes MB, Maartens N, McCutcheon IE, Mete O, Nishioka H, Raverot G, Roncaroli F, Saeger W, Syro LV, Vasiljevic A, Villa C, Wierinckx A, Trouillas J, and the attendees of 14th Meeting of the International Pituitary Pathology Club, Annecy, France, November 2016. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer* 2017, 24 (4): C5-C8. [DOI: 10.1530/ERC-17-0004](https://doi.org/10.1530/ERC-17-0004). (no LoE)
 205. Donoho DA, Bose N, Zada G, Carmichael JD. Management of aggressive growth hormone secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2017, 20 (1): 169–178. [DOI: 10.1007/s11102-016-0781-7](https://doi.org/10.1007/s11102-016-0781-7). (no LoE)
 206. Mete O, Ezzat S, Asa SL. Biomarkers of aggressive pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol* 2012, 49 (2): R69–R78. [DOI: 10.1530/JME-12-0113](https://doi.org/10.1530/JME-12-0113). (no LoE)
 207. Bengtsson D, Schröder HD, Andersen M, Maiter D, Berinder K, Feldt Rasmussen U, Krogh Rasmussen A, Johannsson G, Hoybye C, van der Lely AJ, Petersson M, Ragnarsson O, Burman P. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100 (4): 1689-1698. [DOI: 10.1210/jc.2014-4350](https://doi.org/10.1210/jc.2014-4350). (LoE ⊗⊗○○)
 208. Raverot G, Sturm N, de Fraipont F, Muller M, Salenave S, Caron P, Chabre O, Chanson P, Cortet-Rudelli C, Assaker R, Dufour H, Gaillard S, Francois P, Jouanneau E, Passagia JG, Bernier M, Cornelius A, Figarella-Branger D, Trouillas J, Borson-Chazot F, Brue T. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95 (10): 4592-4599. [DOI: 10.1210/jc.2010-0644](https://doi.org/10.1210/jc.2010-0644). (LoE ⊗○○○)
 209. Lasolle H, Cortet C, Castinetti F, Cloix L, Caron P, Delemer B, Desailoud R, Jublanc C, Lebrun-Frenay C, Sadoul JL, Taillandier L, Batisse-Lignier M, Bonnet F, Bourcigaux N, Bresson D, Chabre O, Chanson P, Garcia C, Haissaguerre M, Reznik Y, Borot S, Villa C, Vasiljevic A, Gaillard S, Jouanneau E, Assié G, Raverot G. Temozolomide treatment can improve overall survival in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2017, 176 (6): 769–777. [DOI: 10.1530/EJE-16-0979](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0979). (LoE ⊗○○○)
 210. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, Burman P, on behalf of the ESE survey collaborators. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol* 2018, 178 (3): 265-276. [DOI: org/10.1530/EJE-17-0933](https://doi.org/10.1530/EJE-17-0933). (LoE ⊗○○○)
 211. Halevy C, Whitelaw BC. How effective is temozolomide for treating pituitary tumours and when should it be used? *Pituitary* 2017, 20 (2): 261-266. [DOI: 10.1007/s11102-016-0745-y](https://doi.org/10.1007/s11102-016-0745-y). (no LoE)
 212. Syro LV, Rotondo F, Ortiz LD, Kovacs K. Treatment of pituitary tumors with temozolomide: an update. *Endocr Relat Cancer* 2018, 25 (8): T159-T169. [DOI: org/10.1530/ERC-18-0015](https://doi.org/10.1530/ERC-18-0015). (no LoE)
 213. Maclean J, Aldridge M, Bomanji J, Short S, Fersht N. Peptide receptor radionuclide therapy for aggressive atypical pituitary adenoma/carcinoma: variable clinical response in preliminary evaluation. *Pituitary* 2014, 17 (6): 530-538. [DOI: 10.1007/s11102-013-0540-y](https://doi.org/10.1007/s11102-013-0540-y). (LoE ⊗○○○)

214. Waligórska-Stachura J, Gut P, Sawicka-Gutaj N, Liebert W, Gryczyńska M, Baszko-Błaszyk D, Blanco-Gangoo R, Ruchała M. Growth hormone–secreting macroadenoma of the pituitary gland successfully treated with the radiolabeled somatostatin analog ⁹⁰Y-DOTATATE: case report. *J Neurosurg* 2016, 125 (2): 346–349. [DOI: 10.3171/2015.6.JNS15363](https://doi.org/10.3171/2015.6.JNS15363). (LoE ⊗○○○)
215. Kong X, Gong S, Su L, Howard N, Kong Y. Automatic detection of acromegaly from facial photographs using machine learning methods. *EBioMedicine* 2018, 27 (1): 94–102. [DOI: org/10.1016/j.ebiom.2017.12.015](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.12.015). (LoE ⊗⊗○○)
216. Giustina A, Bevan JS, Bronstein MD, Casanueva FF, Chanson P, Petersenn S, Thanh XM, Sert C, Houchard A, Guillemin I, Melmed S, SAGIT Investigator Group. SAGIT®: clinician-reported outcome instrument for managing acromegaly in clinical practice-development and results from a pilot study. *Pituitary* 2016, 19 (1): 39–49. [DOI: 10.1007/s11102-015-0681-2](https://doi.org/10.1007/s11102-015-0681-2). (LoE ⊗○○)
217. van der Lely AJ, Gomez R, Pleil A, Badia X, Brue T, Buchfelder M, Burman P, Clemmons D, Ghigo E, Jørgensen JOL, Luger A, van der Lans-Bussemaaker J, Webb SM, Strasburger CJ. Development of ACRODAT®, a new software medical device to assess disease activity in patients with acromegaly. *Pituitary* 2017, 20 (6): 692-701. [DOI: 10.1007/s11102-017-0835-5](https://doi.org/10.1007/s11102-017-0835-5). (LoE ⊗○○○)
218. Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M, Mercado M, van der Lely AJ, Biermasz N, Bolanowski M, Coculescu M, Schopohl J, Racz K, Glaser B, Goth M, Greenman Y, Trainer P, Mezosi E, Shimon I, Giustina A, Korbonits M, Bronstein MD, Kleinberg D, Teichman S, Gliko-Kabir I, Mamluk R, Haviv A, Strasburger C. Safety and efficacy of oral octreotide in acromegaly: results of a multicenter phase III trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100 (4): 1699-1708. [DOI: 10.1210/jc.2014-4113](https://doi.org/10.1210/jc.2014-4113). (LoE ⊗⊗⊗○)
219. Chieffo C, Cook D, Xiang Q, Frohman LA. Efficacy and safety of an octreotide implant in the treatment of patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98 (10): 4047-4054. [DOI: 10.1210/jc.2013-2262](https://doi.org/10.1210/jc.2013-2262). (LoE ⊗⊗⊗○)
220. Trainer PJ, Newell-Price JDC, Ayuk J, Aylwin SJB, Rees A, Drake W, Chanson P, Brue T, Webb SB, Fajardo C, Aller J, McCormack AI, Torpy DJ, Tachas G, Atley L, Ryder D, Bidlingmaier M. A randomised, open-label, parallel group phase 2 study of antisense oligonucleotide therapy in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2018, 179 (2): 97–108. [DOI: 10.1530/EJE-18-0138](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0138). (LoE ⊗⊗⊗○)
221. Webb SM, Prieto L, Badia X, Albareda M, Catala M, Gaztambide S, Lucas T, Páramo C, Picó A, Lucas A, Halperin I, Obiols G, Astorga R. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clin Endocrinol* 2002, 57 (2): 251–258. [DOI: org/10.1046/j.1365-2265.2002.01597.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01597.x). (LoE ⊗⊗○○)