



ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI
Per la qualità clinica in endocrinologia

Presidente: Roberto Valcavi

Vice Presidente: Enrico Papini

Consiglieri: Fabio Bertolissi, Roberto Castello, Piernicola Garofalo, Bruno Raggiunti

Segretario: Michele Zini - Tesoriere: Nicola Tota - Revisori dei conti: Franco Grimaldi e Rinaldo Guglielmi

AME News maggio 2004

Edizione on-line a cura di Franco Grimaldi

LA TERAPIA MEDICA CON ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA: TERAPIA PRIMARIA DELLA ACROMEGALIA ?

Dai due elaborati emergono le seguenti considerazioni:

- ✓ Il trattamento del paziente acromegalico oggi è frequentemente multimodale e richiede l'intervento di vari specialisti. La decisione sulla scelta del trattamento si basa su una varietà di fattori. Negli ultimi anni la terapia farmacologica con gli analoghi della somatostatina ha sviluppato un ruolo importante ed oggi viene proposta anche come terapia primaria, cioè come trattamento di prima scelta della malattia acromegalica
- ✓ L'Octreotide LAR normalizza i livelli di GH e di IGF-I sia come trattamento primario che come adiuvante nel 75% dei pazienti e riduce anche le dimensioni dell'adenoma ipofisario. L'efficacia finale di Octreotide LAR può essere prevista controllando i valori di GH e di IGF-I dopo 3 e 6 mesi di terapia, rispettivamente
- ✓ La soppressione di GH/IGF-I nei pazienti trattati prima con la neurochirurgia e poi (per la persistenza di malattia) con octreotide, è simile a quella che si ottiene solo con octreotide impiegato come trattamento primario
- ✓ Anche se è opportuno tener conto del problema del costo di questa terapia, questi dati sono a favore del trattamento primario dell'acromegalia con OC-LAR, almeno in alcuni gruppi di pazienti, in particolare quelli con tumore voluminoso e/o invasivo e con prognosi chirurgica sfavorevole (anziani, con patologie associate).

Renato Cozzi e Roberto Attanasio
Divisione di Endocrinologia, Ospedale Niguarda
Piazza Ospedale Maggiore 3
20162 Milano
renatocozzi@tiscalinet.it

JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 2003, 88: 3090-3098.

**Four-Year Treatment with Octreotide-Long-Acting Repeatable in 110 Acromegalic Patients:
Predictive Value of Short-Term Results?**

RENATO COZZI, ROBERTO ATTANASIO, MARCELLA MONTINI et al

Division of Endocrinology, Ospedale Niguarda (R.C., R.A., M.B., D.D.), I-20162 Milan, Italy; Endocrine Unit, Ospedali Riuniti (M.M., G.P., M.A., A.M.P.), Bergamo I-24100, Italy; and Department of Neurosurgery, Carlo Besta Institute (G.L., S.L.), Besta I-20133, Milan, Italy

COMMENTO

Gli analoghi depot della somatostatina sono una scelta terapeutica emergente per i pazienti con acromegalia. L'Octreotide LAR è efficace nel ridurre i livelli di GH e di IGF-I sia come trattamento primario che come adiuvante. Esso è efficace anche nel ridurre le dimensioni degli adenomi ipofisari GH-secernenti. L'efficacia finale di Octreotide LAR può essere prevista controllando i valori di GH e di IGF-I dopo 3 e 6 mesi di terapia, rispettivamente.

RISULTATI DELLO STUDIO

EFFETTI ORMONALI DI OCTREOTIDE LAR: normalizza la IGF-I nel 75% dei pazienti e ottiene valori "sicuri" di GH nel 72%. Aumenta progressivamente nel tempo le percentuali di normalizzazione ormonale. Il trattamento fin dall'inizio con Octreotide-LAR ottiene la stessa soppressione ormonale che dopo l'intervento. La riduzione del GH è maggiore nei casi con valori ormonali iniziali più elevati, con macroadenoma e nei pazienti anziani.

Dopo 3-6 mesi di terapia è possibile prevedere quali pazienti normalizzeranno GH e IGF-I.

EFFETTO SULLE DIMENSIONI TUMORALI: Octreotide-LAR riduce le dimensioni tumorali nel 90.9% dei pazienti trattati con fin dall'inizio con Octreotide-LAR, soprattutto in quelli con macroadenoma.

EFFETTI COLLATERALI: Nessun paziente ha sospeso la terapia, né è stato perso al follow up.

In conclusione, anche se è opportuno tener conto del problema del costo di questa terapia, questi dati sono a favore del trattamento primario dell'acromegalia con OC-LAR, almeno in alcuni gruppi di pazienti, in particolare quelli con tumore grosso e/o invasivo e con prognosi chirurgica sfavorevole (anziani, con patologie associate).

*Renato Cozzi e Roberto Attanasio
Divisione di Endocrinologia, Ospedale Niguarda
Piazza Ospedale Maggiore 3
20162 Milano
renatocozzi@tiscalinet.it*

Abstract

The effects of a very prolonged treatment with octreotide (OC)-long-acting repeatable (LAR) were retrospectively evaluated in 110 patients with acromegaly, showing a GH/IGF-I decrease of at least 20% vs. baseline after a short-term (6-month) OC-LAR challenge. OC-LAR was given (20 mg, im, every 28 d for 3 injections, then individually tailored) as adjuvant treatment (AT) in 59. The other 51 [primary treatment (PT)] were naïve or previously treated by pharmacotherapy. IGF-I normalized in 83 patients [75%; from 770 ± 26 (mean \pm SE) to 276 ± 15 g/liter; $P < 0.0001$; median follow-up, 30 months; range, 18–54 months). A progressive increase in the rate of IGF-I normalization was observed. GH fell to less than 2.5 μ g/liter in 72% and to less than 1 μ g/liter in 27% (from 20.7 ± 2.4 to 2.2 ± 0.2 μ g/liter; $P < 0.0001$). PT and AT patients achieved similar final GH/IGF-I levels and rates of normalization. Patients attaining safe GH and normal IGF-I had GH levels below 5 μ g/liter after 3 months and IGF-I levels below 550 μ g/liter after 6 months. No tachyphylaxis was observed. The up-titration to 30 mg improved IGF-I suppression. Elderly patients had greater sensitivity. Tumor shrank in 46% of assessable patients, in 77% of PT patients, and in 91% of naïve patients. The powerful suppression of GH/IGF-I levels without tachyphylaxis, the finding of progressive increase in the rate of IGF-I normalization and of superimposable effects in PT and AT patients, and the predictive value of short-term results support the role of PT of acromegaly with OC-LAR in at least some patients. (*J Clin Endocrinol Metab* 88: 3090–3098, 2003)

Sono stati valutati retrospettivamente gli effetti di un trattamento molto prolungato con octreotide (OC)-LAR in 110 pazienti acromegalici, i cui valori di GH/IGF-I diminuivano di almeno il 20% rispetto ai basali dopo un trattamento a breve termine (6 mesi) con OC-LAR. Il farmaco è stato somministrato (20 mg i.m./28 gg per tre volte, poi a dosaggio individualizzato) come terapia adiuvante (TA) in 59 pazienti; gli altri 51 (TP) erano naïve (12), o trattati in precedenza solo con farmaci. I valori di IGF-I si sono normalizzati in 83 pazienti (75%) (da 770 ± 26 μ g/L, media \pm ES, a 276 ± 15 μ g/L, $P < 0.0001$, follow-up mediano 30 mesi, range 18-54), con un progressivo aumento dei tassi di normalizzazione di IGF-I. I valori GH si sono ridotti a < 2.5 μ g/L nel 72% e a < 1 μ g/L nel 27% (da 20.7 ± 2.4 μ g/L a 2.2 ± 0.2 μ g/L, $P < 0.0001$). I pazienti dei gruppi TP e TA hanno ottenuto valori simili di GH/IGF-I e tassi di normalizzazione sovrapponibili. I pazienti in cui il trattamento otteneva valori "sicuri" di GH e la normalizzazione di IGF-I avevano GH a tre mesi < 5 μ g/L e IGF-I a sei mesi < 550 μ g/L. Non si è mai osservata tachifilassi. L'aumento della dose a 30 mg migliorava la soppressione di IGF-I. La sensibilità degli anziani al trattamento era maggiore. Si è osservata riduzione delle dimensioni tumorali nel 46% dei pazienti valutabili, nel 77% del gruppo TP e nel 91% dei naïve. La potente azione soppressiva sui livelli di GH/IGF-I senza tachifilassi, il progressivo aumento dei tassi di normalizzazione di IGF-I e gli effetti sovrapponibili del trattamento fra i pazienti dei gruppi TA e TP, uniti al valore predittivo dei risultati a breve termine sono elementi a sostegno del ruolo del trattamento primario dell'acromegalia con OC-LAR, almeno in alcuni pazienti.

LA TERAPIA DELL'ACROMEGALIA

Renato Cozzi e Roberto Attanasio

Divisione di Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano

L'acromegalia è una malattia cronica a lenta evoluzione, dovuta all'ipersecrezione di GH e IGF-I, generalmente causata dalla presenza di un adenoma ipofisario, che si associa ad aumentata morbilità e mortalità, soprattutto cardiovascolare (1). La mortalità del paziente acromegalico ritorna normale allorchè i livelli di GH vengono riportati indipendentemente dall'approccio terapeutico a valori inferiori a 2.5 µg/l, denominati quindi "sicuri" (2).

La terapia ideale per l'acromegalia dovrebbe normalizzare l'ipersecrezione di GH e i valori di IGF-I, controllare la crescita tumorale riducendone il volume, eliminare l'effetto massa e risparmiare le altre tropine ipofisarie; dovrebbe anche essere sicura, poco costosa e ben tollerata.

I criteri di guarigione attualmente considerano sia i valori di GH che di IGF-I, utilizzando per il GH il valore "sicuro" in senso epidemiologico (< 2.5 µg/l) associato alla soppressione dopo carico orale di glucosio al di sotto di 1 µg/l, e per l'IGF-I la normalizzazione per gruppo di età (3). **Le opzioni terapeutiche** disponibili sono la [neurochirurgia](#), la [radioterapia](#) e la [terapia medica](#), ognuna delle quali ha vantaggi e limiti.

La neurochirurgia con approccio transsfenoidale (TNS) è solitamente considerata l'opzione di prima scelta; molto rari sono i casi che richiedono un approccio chirurgico transcranico. I principali fattori che influenzano l'esito della neurochirurgia sono il volume dell'adenoma, i valori di GH e l'abilità del neurochirurgo. La probabilità di guarigione dopo intervento è molto alta per i microadenomi (80-91%), ma crolla al 50% per i macroadenomi e scende ancora di più nel caso di espansione extrasellare e soprattutto di invasione delle strutture circostanti (25-30%)(4).

L'altro approccio classico è quello della **terapia radiante** (RT), che è stata usata sia come terapia primaria che come complementare dopo TNS (5). I suoi effetti sono molto ritardati e spesso accompagnati da alta incidenza di effetti collaterali, come l'ipopituitarismo (13-100%), le comorbilità legate al trattamento sostitutivo, la radionecrosi (0-3%), effetti neurocomportamentali, la perdita di memoria, un rischio basso ma significativo di neuropatia ottica (1-2%), e la possibile induzione di tumori secondari. I risultati relativi alla normalizzazione dell'IGF-I sono molto discordanti, dal 79% (6, 7), a percentuali inferiori al 20% anche dopo follow up prolungato (8, 9). L'impiego negli ultimi anni delle nuove tecniche radiochirurgiche (con gamma-knife o acceleratori di particelle) ha mostrato risultati più deludenti delle aspettative: in uno studio collaborativo (10) la radiochirurgia con gamma-knife ha ottenuto livelli sicuri di GH e IGF-I normale solo nel 25% dei pazienti dopo 5 anni. Al contrario, l'efficacia della RT sul controllo della crescita tumorale è ottima qualunque tecnica si usi.

La terapia farmacologica in passato è stata impiegata soprattutto come terapia adiuvante per ridurre l'ipersecrezione di GH/IGF-I nei pazienti con persistenza di attività di malattia dopo TNS, in quelli che rifiutano l'intervento chirurgico o non sono in grado di sottoporvisi per comorbilità legata all'acromegalia. Negli ultimi anni invece la terapia farmacologica, specialmente con gli analoghi della

somatostatina, ha sviluppato un ruolo importante anche come terapia primaria, cioè come terapia di prima scelta della malattia acromegalica.

I **dopaminergici** sono stati i primi farmaci usati efficacemente nella terapia medica dell'acromegalia (11). La cabergolina, farmaco potente e con più lunga durata d'azione rispetto agli altri dopaminergici, ottiene la normalizzazione di IGF-I in una buona percentuale di pazienti, soprattutto in quelli con valori basali di GH inferiori a 20 µg/l e con iperprolattinemia (12, 13).

L'introduzione degli **analoghi della somatostatina** (SA) ha migliorato significativamente i risultati del trattamento farmacologico dell'acromegalia. L'octreotide, il capostipite di questa categoria (14), normalizza GH/IGF-I in oltre il 50% dei pazienti e riduce significativamente le dimensioni tumorali in alcuni di essi (15). La successiva introduzione delle formulazioni depot degli analoghi (con somministrazioni ogni 14-28 giorni), lanreotide-SR (16) nelle formulazioni da 30 mg (17, 18, 19), 60 mg (20, 21), e più recentemente autogel (22), e octreotide-LAR (23, 24, 25), ha messo a disposizione del clinico armi terapeutiche molto potenti, efficaci e ottimamente tollerate, che hanno migliorato i risultati e la compliance dei pazienti. Un recente editoriale (26) ha mostrato che il trattamento con octreotide-LAR raggiunge valori sicuri di GH nel 56% dei casi e normalizza la IGF-I nel 66%, mentre quello con lanreotide ottiene questi risultati nel 49% e nel 48% rispettivamente. I nostri studi collaborativi più recenti, eseguiti in gruppi molto ampi di pazienti trattati a lungo, hanno ulteriormente migliorato queste percentuali: infatti octreotide-LAR ha raggiunto valori sicuri di GH nel 72% e normalizzato la IGF-I nel 75% dei pazienti (25), mentre lanreotide 60 mg nel 63% e nel 65%, rispettivamente (21). Gli analoghi della somatostatina hanno dimostrato anche una grande efficacia nel ridurre le dimensioni tumorali. Freda, riassumendo i dati della letteratura (26), ha riscontrato presenza di shrinkage tumorale nel 30% dei pazienti, con percentuali estremamente variabili nelle varie casistiche. Negli ultimi anni l'impiego degli analoghi della somatostatina come terapia primaria ha mostrato un miglioramento marcato di questi risultati. Colao (27) e Bevan (28) hanno osservato che octreotide-LAR riduce le dimensioni del tumore in una gran parte dei pazienti trattati; questo risultato è stato confermato anche nel nostro studio, in cui le dimensioni dell'adenoma si sono ridotte nel 91% dei pazienti trattati fin dall'inizio con octreotide-LAR (25).

L'**associazione di DA e SA** in alcuni casi determina una soppressione ormonale non ottenibile con nessuno dei due farmaci somministrati singolarmente. I nostri dati più recenti dimostrano l'efficacia dell'aggiunta della cabergolina nei pazienti resistenti al trattamento con gli analoghi depot della somatostatina, con normalizzazione della IGF-I nel 41% di questi pazienti, risultato indipendente sia dai livelli plasmatici di PRL che dalla positività immunoistochimica per PRL (29).

Un approccio radicalmente differente al trattamento dell'acromegalia è stato ottenuto con pegvisomant (30), farmaco **GH-antagonista** che agisce a livello del recettore del GH, impedendo la dimerizzazione

del GH, con conseguente blocco della sintesi di IGF-I. Dagli studi finora disponibili pegvisomant normalizza l'IGF-I nel 97% dei casi. Tuttavia l'osservazione dell'aumento delle dimensioni tumorali durante trattamento in due pazienti ha sollevato il dubbio che l'ipersecrezione di GH, che rimane non controllata, possa determinare l'accrescimento tumorale; da qui il dubbio (non ancora risolto) sulla necessità di pre-irradiazione del residuo tumorale per evitarne la crescita nel corso della terapia.

Infine in rari casi in passato è stato necessario impiegare farmaci **citolitici** per controllare alcuni pazienti con malattia particolarmente aggressiva e resistente (31).

In conclusione, il trattamento del paziente acromegalico oggi è frequentemente multimodale e richiede l'intervento di vari specialisti. La **decisione sulla scelta del trattamento** si basa su una varietà di fattori, che comprendono le caratteristiche anatomiche e secretorie dell'adenoma, l'età del paziente, le sue condizioni generali di salute, la gravità della malattia acromegalica e l'esistenza di complicanze, i costi e il rapporto rischio/beneficio di una particolare modalità di trattamento. Nei casi in cui la probabilità di guarigione chirurgica è molto alta (microadenoma ipofisario o macroadenoma incluso senza estensione extrasellare) la prima linea di trattamento è la chirurgia TNS. Al contrario, nei pazienti in cui la probabilità di guarigione chirurgica è scarsa (adenoma infiltrante con invasione delle strutture extrasellari, valori ormonali > 40 µg/l) e in assenza di complicanze neurologiche od oftalmologiche, la terapia con gli analoghi della somatostatina può essere considerata la prima scelta, in quanto la soppressione di GH/IGF-I nei pazienti trattati prima con la neurochirurgia e poi (per la persistenza di malattia) con octreotide, è simile a quella che si ottiene solo con octreotide impiegato come trattamento primario (32). La terapia con gli analoghi può essere proposta come prima linea di trattamento anche nei pazienti che rifiutano l'intervento per timore di complicanze (l'ipogonadismo nel giovane), o in cui l'intervento è controindicato per l'età o patologie concomitanti. Nei casi di persistenza di ipersecrezione ormonale dopo l'intervento, sia i dopaminergici che gli analoghi della somatostatina sono appropriati nei casi con valori di GH/IGF-I modestamente elevati, mentre nei pazienti con valori di GH significativamente elevati gli analoghi della somatostatina sono il trattamento di scelta, perché sono più efficaci dei dopaminergici. Gli antagonisti del recettore del GH verranno presi in considerazione nei resistenti. Il trattamento radiante, data la grande discordanza relativa alla sua efficacia nell'ottenere la normalizzazione dei valori di GH/IGF-I e l'elevata incidenza di effetti collaterali, va considerato nei casi di resistenza al trattamento farmacologico e/o con persistenza di marcato residuo tumorale.

BIBLIOGRAFIA

1. Colao A, Lombardi G 1998 Growth hormone and prolactin excess. Lancet 352:1455-1461
2. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN 1993 An audit of outcome of treatment in acromegaly. Q J Med 86:293-299

3. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S 2000 Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 85:526-529
4. Laws ER, Vance ML, Thapar K 2000 Pituitary surgery for the management of acromegaly. *Hormone Res* 53 Suppl 3:71-75
5. Plowman PN 1999 Pituitary adenoma radiotherapy - when, who and how? *Clin Endocrinol (Oxf)* 51:265-271
6. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, et al 2000 Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: Long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3779-3785
7. Epaminonda P, Porretti S, Cappiello V, Beck-Peccoz P, Faglia G, Arosio M 2001 Efficacy of radiotherapy in normalizing serum IGF-I, acid-labile subunit (ALS) and IGFBP-3 levels in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:183-189
8. Barkan AL, Halasz I, Dornfeld KJ, Jaffe CA, Friberg RD, Chandler WF, et al 1997 Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3187-3191.
9. Cozzi R, Barausse M, Asnaghi D, Dallabonzana D, Lodrini S, Attanasio R 2001 Failure of radiotherapy in acromegaly. *Eur J Endocr* 145:717-726
10. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, Farabola M, Loli P, Beck-Peccoz P, Arosio M 2003 Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year-follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3105-3112
11. Liuzzi A, Chiodini PG, Botalla L, Cremascoli G, Muller EE, Silvestrini F 1974 Decreased plasma growth hormone (GH) levels in acromegalics following CB 154 (2-Br-alpha-ergocryptine) administration. *J Clin Endocrinol Metab* 38:910-914
12. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, Mahler C, Beckers A 1998 Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 83:374-378
13. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M, Dallabonzana D, Orlandi P, Da Re N, Branca V, Oppizzi G, Gelli D 1998 Cabergoline in acromegaly: a renewed role for dopamine agonist treatment? *Eur J Endocrinol* 139:516-521
14. Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, Petcher TJ, Pless W 1982 SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 3:1133-1140
15. Vance ML, Harris AG 1991 Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the International Multicenter Acromegaly Study Group. *Arch Int Med* 151:1573-1588
16. Heron I, Thomas F, Dero M, Poutrain JR, Henane S, Catus F, Kuhn JM 1993 Treatment of acromegaly with sustained-release lanreotide, a new somatostatin analog. *Presse Med* 22:526-531
17. Giusti M, Gussoni G, Cuttica CM, Giordano G 1996 Effectiveness and tolerability of slow release lanreotide treatment in active acromegaly: six-month report on an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2089-2097
18. Caron P, Morange-Ramos I, Cogne M, Jaquet P 1997 Three year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide *J Clin Endocrinol Metab* 82:18-22
19. Attanasio R, Barausse M, Cozzi R 2001 GH/IGF-I normalization and tumor shrinkage during long-term treatment of acromegaly by lanreotide. *J Endocrinol Invest* 24:209-216
20. Cozzi R, Barausse M, Sberna M, Lodrini A, Franzini A, Lasio G, Attanasio R 2000 Lanreotide 60 mg, a longer acting somatostatin analog: tumor shrinkage and hormonal normalization in acromegaly. *Pituitary* 3:231-238
21. Attanasio R, Baldelli R, Pivonello R, Grottoli S, Bocca L, Gasco V, Giusti M, Tamburrano G, Colao A, Cozzi R 2003 Lanreotide 60 mg, a new long-acting formulation: effectiveness in the chronic treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 88:5258-5265

22. Caron P, Beckers A, Cullen DR, Goth MI, Gutt B, Laurberg P, Pico AM, Valimaki M, Zgliczynski W 2002 Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 87:99-104
23. Stewart PM, Kane KF, Stewart SE, Lancranjan I, Sheppard MC 1995 Depot long-acting somatostatin analog (Sandostatin LAR) is an effective treatment for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3267-3272
24. Flogstad AK, Halse J, Bakke S, Lancranjan J, Marbach P, Bruns Ch, Jervell J 1997 Sandostatin LAR in acromegalic patients: long-term treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 82:23-31
25. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S, Barausse M, Albizzi M, Dallabonzana D, Pedroncelli AM 2003 Four-year treatment with octreotide-LAR in 110 acromegalic patients: the predictive value of short-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3090-3098
26. Freda PU 2002 Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3013-3018
27. Colao A, Ghigo E, Rosato F, Degli Uberti E, Siculo N, De Menis E, Mariotti S, Martino E, Beck-Peccoz P, Minuto F, Tamburrano G, Pezzino V, Pagani G, Loli P, Barreca A, Ferrara R, Alberti D, Angeletti G 2002 The effects of octreotide-LAR given as first line therapy in patients with acromegaly. Proc 10th Meeting of the European Neuroendocrine Association", Munchen, Germany, 2002, PB-308 (abstract)
28. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, Harris PE, James RA, McConnell M, Roberts GA, Scanlon MF, Stewart PM, Teasdale E, Turner HE, Wass JA, Wardlaw JM 2002 Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4554-4563
29. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogs in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol* in press
30. 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, Scarlett JA 2000 Treatment of Acromegaly with the Growth Hormone-Receptor Antagonist Pegvisomant. *N Engl J Med* 342:1171-1177
31. Attanasio R, Orlandi P, Dallabonzana D, Lodrini A, Ferrari M, Maccagnano E, Verde G, Cozzi R, Liuzzi A, Chiodini PG 1991 Doxorubicine for acromegaly: a case report. *J Endocrinol Invest* 14:493-497
32. Newman CB, Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Snyder P, Young W, Klibanski A, Molitch ME, Gagel R, Sheeler L, Cook D, Malarkey W, Jackson I, Vance ML, Barkan A, Frohman L, Kleinberg DL 1998 Octreotide as primary treatment for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3034-3040

Renato Cozzi e Roberto Attanasio
Divisione di Endocrinologia, Ospedale Niguarda
Piazza Ospedale Maggiore 3
20162 Milano
renatocozzi@tiscalinet.it