

Таргетная терапия акромегалии и болезни Кушинга

Расширенный реферат статьи Mooney M.A., Simon E.D., Little A.S. Advancing Treatment of Pituitary Adenomas through Targeted Molecular Therapies: The Acromegaly and Cushing Disease Paradigms // Front Surg. 2016 Jul 28;3: 45.

Реферат подготовлен С.Э. Мошениной.

Адекватное лечение аденом гипофиза это баланс консервативного и хирургического лечения, а в некоторых случаях и молекулярной терапии. Лечение акромегалии — развивающаяся область, наше понимание молекулярных принципов медикаментозной терапии упростит лечение пациентов с избытком гормона роста.

Введение

Более 90 % всех опухолей гипофиза это аденомы — вторые по распространенности незлокачественные опухоли головного мозга [1]. Клиническая картина у пациентов с аденомами гипофиза разнообразна и зависит от эндокринологической функции опухоли, ее размера или сочетания обоих этих факторов. С учетом широкого применения нейровизуализирующих исследований, проведенных за последнее десятилетие, значительное число изменений гипофиза было выявлено случайно; распространенность опухолей гипофиза в общей популяции составляет около 17 % [2]. Гетерогенность клинических проявлений в сочетании с относительно высоким уровнем распространенности «молчащих» аденом ставит перед врачами разных специальностей (эндокринологами, нейроофтальмологами, нейрохирургами) нелегкую задачу.

Для определения тактики лечения решающее значение имеет гормональная активность опухоли. Хотя основным методом лечения макроаденом с компрессией сосудисто-нервных структур и многих гормонально-активных микроаденом является хирургическая резекция, фармакотерапия может сыграть решающую роль в лечении таких пациентов. Последние достижения в области генетического и молекулярного анализа аденом гипофиза выявили новые закономерности роста и секреторной активности таких опухолей и позволили дать более точную характеристику каждой

конкретной аденомы. Эти достижения привели к развитию направленной молекулярной терапии в лечении нескольких подтипов аденом гипофиза и выработке индивидуального подхода к фармакотерапии для некоторых пациентов с аденомами.

Акромегалия — это заболевание гипофиза, постулаты лечения которого в последние годы были изменены. Хотя медикаментозная терапия и не заменила аденомэктомию как основной метод лечения, однако в последние годы впечатляющие успехи были достигнуты в области направленной молекулярной терапии. В настоящее время появилась возможность реализовать различные варианты индивидуального лечения пациентов с акромегалией, и потенциал такого метода лечения возрастает по мере роста понимания молекулярной патологии этих опухолей. Мы считаем, что комбинированное хирургическое лечение, направленная медикаментозная и лучевая терапия, применяемые при акромегалии, представляют собой «золотой стандарт» лечения, позволяющий получить хороший результат не только при соматотропиномах, но и у других гормонально-активных и «молчащих» аденом.

В настоящем обзоре рассматриваются данные современной литературы по диагностике и лечению акромегалии с акцентом на актуальность направленной молекулярной терапии. Мы также отметим новые стандарты лечения болезни Кушинга и обсу-

дим перспективные направления этой области.

Аденомы, секретирующие гормон роста (ГР), манифестируют клиническим синдромом акромегалии — хроническими изменениями в результате избыточного роста конечностей, сердечно-сосудистой патологии, инсулинорезистентности, артритов, синдрома обструктивного апноэ во сне [3]. У детей до закрытия эпифизарных пластин избыток продукции гормона роста аденомой приводит к гигантизму. Учитывая разнообразие проявлений гиперсекреции гормона роста, а также часто вялотекущие физиологические изменения в организме пациента, постановка диагноза акромегалии часто затягивается. В отсутствие лечения акромегалия приводит к значительным осложнениям и повышенному риску смерти пациентов [4]. Диагностика акромегалии строится на показателях ГР в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) и уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке. В норме происходит снижение продукции гормона роста после пероральной нагрузки, тогда как этого не происходит у пациентов с акромегалией; такие критерии используются для точной верификации диагноза акромегалии [5]. Кроме того, ИФР-1 в сыворотке крови повышается у пациентов с акромегалией из-за увеличения его синтеза в печени. Циркулирующий гормон связывается со своими рецепторами на гепатоцитах и активирует сигнальный каскад,

что приводит к увеличению секреции ИФР-1 [3]. Уровень ИФР-1 зависит от пола и возраста, референсные значения его определены [5–9]. ИФР-1 оказывает воздействие на многочисленные чувствительные к нему ткани организма, что способствует росту заболеваемости и смертности среди пациентов с акромегалией [4].

Хирургическая резекция является основным методом лечения акромегалии, вызванной соматотропиномой. Однако не все пациенты являются кандидатами на операцию и не все аденомы поддаются полной резекции. Поскольку хирургическое лечение не всегда успешно, большая роль отводится разработанным для таких пациентов методам фармакотерапии и стереотаксической радиохирургии. Усовершенствование молекулярного понимания аденом гипофиза дает больше возможностей для фармакотерапии пациентов с акромегалией, и, по нашему предположению, это может дать старт новым алгоритмам лечения акромегалии. В этой статье нами были рассмотрены литературные данные по показателям эффективности хирургического лечения и направленной молекулярной терапии при акромегалии. Показатели успешности радиохирургии и экспертных заключений по реализации этой стратегии были рассмотрены в других работах [10–12].

Хирургическое лечение

Показатели успеха хирургического лечения широко варьируются в литературе и зависят от размера опухоли, степени инвазии, опытности хирурга, адъювантной терапии, а также лабораторными показателями ремиссии заболевания. В 2016 г. было проведено исследование успешно проведенных хирургических вмешательств у 688 пациентов с акромегалией в одном из медицинских центров [13]. Критерии успешного лечения пациентов соответствовали текущим стандартам определения биохимичес-

кой ремиссии, а именно нормализация базального уровня гормона роста ниже 2,5 нг/л, подавление гормона роста менее 1 нг/л в ходе ОГТТ и нормальный для возраста и пола уровень ИФР-1. В данном исследовании ремиссия заболевания у пациентов с любой опухолью, удаленной с помощью трансфеноидальной аденомэктомии, составляла 57,3 % при 3-месячном наблюдении. Следует отметить, что успех в значительной степени варьируется в зависимости от размера опухоли и степени ее инвазии: 75,3 % хирургической ремиссии при микроаденомах и 41,5 % при макроаденомах с параселлярным ростом. Только у двух пациентов с хирургической ремиссией возник рецидив акромегалии в течение 10 лет.

Многочисленные исследования в литературе подтверждают представленные данные, частота хирургической ремиссии составляет до 60 % [14–20]. Сообщается и о частоте рецидивирования заболевания, которая варьируется в зависимости от разности критериев биохимической ремиссии и составляет от 0,4 до 19 % [7, 13, 17, 21–23]. В метаанализе, проведенном в 2012 г., сообщается о 6 % рецидивов в течение 10 лет [20].

Направленная молекулярная терапия

Для множества пациентов с акромегалией, не достигших биохимической ремиссии после операции, и для тех пациентов, которые не могут или не желают подвергнуться оперативному вмешательству, важную роль играет фармакотерапия. Медикаментозная терапия акромегалии была впервые использована в 1970-х гг., и с тех времен наше понимание соматотропином значительно улучшилось [24]. После получения более точных представлений о молекулярной биологии ГР-секретирующих клеток стало возможным введение направленных препаратов, и теперь мы имеем возможность лучше адаптировать схемы фармакотерапии индивидуально для каждого пациента.

Клетки передней доли гипофиза, которые секретируют гормон роста и ассоциированы с акромегалией, были определены в начале XX века и в настоящее время известны как соматотрофные клетки [24]. Как и другие типы клеток передней доли гипофиза, соматотрофные клетки остаются под жестким физиологическим контролем гипоталамуса посредством положительной и отрицательной обратной связи.

Соматотрофные клетки экспрессируются двумя классами рецепторов с отрицательной обратной связью — дофаминовых рецепторов и рецепторов соматостатина. Оба пути были успешно использованы в фармакотерапии акромегалии для уменьшения секреции ГР у пациентов. Третий путь, связь с рецептором ГР, также успешно используется в фармакотерапии акромегалии. Мы рассмотрим все три варианта.

Дофаминовые рецепторы кодируются пятью отдельными генами (DRD1–DRD5). Однако DRD2 и DRD4 это два гена, которые преимущественно экспрессируются в нормальном гипофизе [25]. DRD2 хорошо представлены в соматотрофных клетках и лактотрофах, и связывание дофамина (или препаратов — агонистов дофамина) с DRD2 запускает ингибирующий сигнальный каскад для уменьшения секреции пролактина. О рецепторах дофамина заговорили после синтеза агониста дофамина бромокриптин в 1970-х гг., однако в настоящее время доказано, что агонист дофамина каберголин — более эффективный препарат благодаря селективности воздействия на DRD2 и более длительного периода полужизни [26, 27]. Интересно, что уровень экспрессии DRD2 в соматотрофных клетках коррелирует с ответом на введение агонистов дофамина как *in vitro*, так и *in vivo*, и анализ на пролактин был предложен для контроля качества медикаментозного лечения пациентов с акромегалией [28–31]. Кроме того, агонисты дофамина рекомендуются для лечения аденом, секре-

тирующих как ГР, так и пролактин, при условии, что медикаментозная терапия требуется после оперативного лечения, так как влияет на оба пути патогенеза [32].

Рецепторы соматостатина также кодируются пятью отдельными генами (SSTR1–SSTR5), и подтипы SSTR2 и SSTR5 составляют 90–95 % экспрессируемых рецепторов при соматотропиномах [33]. Два стандартных аналога соматостатина, используемых сегодня, октреотид и ланреотид, ингибируют выработку гормонов в гормонально-активных аденомах. Существует значительная гетерогенность клинической реакции на эти препараты, последние исследования показывают, что это может быть связано с гетерогенностью подтипов SSTR у разных пациентов [34, 35]. Еще совсем недавно был разработан аналог соматостатина пасиреотид, имеющий повышенное по сравнению с октреотидом и ланреотидом сродство к SSTR2 и SSTR5. Пасиреотид показал высокую эффективность при биохимическом контроле у больных с акромегалией в некоторых исследованиях [36]. Этот класс препаратов является примером того, как улучшение молекулярного понимания соматотрофных клеток может обеспечить более эффективные варианты лечения пациентов с акромегалией, однако необходимы дальнейшие исследования, прежде чем профили экспрессии рецептора могут быть использованы для клинической практики.

Антагонисты рецептора ГР — это третий и последний пример успешной направленной молекулярной терапии акромегалии. Рецепторы ГР находятся в основном в печени и хрящевой ткани, так как активация запускает JAK–STAT (тирозинкиназа/преобразователи сигнала и активаторы транскрипции) путь, что приводит к регуляции клеточной пролиферации и синтезу антиапоптозных белков, в том числе ИФР-1 [3]. Пегвисомант — в настоящее время единственный антагонист

рецепторов ГР, доступный для лечения акромегалии и одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA); это пегилированный аналог человеческого ГР, который напрямую конкурирует за связывание с рецепторами с ГР плазмы [37]. Связывание пегвисоманта с рецептором ГР предотвращает димеризацию его и тем самым блокирует сигнальный каскад, что приводит к снижению синтеза ИФР-1. Следует отметить, что этот механизм существенно отличается от механизма действия дофамина и аналогов соматостатина, потому что он блокирует эффекты ГР независимо от вида опухоли [3, 38]. Пегвисомант может использоваться у пациентов, для которых не подходит лечение аналогами соматостатина, или у пациентов с сахарным диабетом [32, 39].

Настоящее и будущее клинической практики

Полная хирургическая резекция секретирующей ГР аденомы остается на сегодня лечением первой линии при акромегалии. Хирургическое излечение может быть высокоэффективно, с низкими показателями заболеваемости и смертности, когда оперативное лечение проводится опытной нейрохирургической командой. Для пациентов с персистирующей или рецидивирующей после операции акромегалией, для тех, кто не может или не хочет проводить хирургическое вмешательство, остаются другие варианты лечения, такие как медикаментозная терапия и стереотаксическая радиохирургия. Несколько вариантов фармакотерапии акромегалии были использованы в качестве адъювантной терапии (после операции), неоадъювантной терапии (перед операцией) и в качестве первичной терапии (вместо операции). Эффективность и внедрение стереотаксической радиохирургии для гормонально-активных аденом гипофиза широко рассмотрены в других публикациях [10–12].

Многочисленные исследования были посвящены оценке эффективности фармакотерапии при рецидивирующем заболевании после хирургической резекции; для таких пациентов аналоги соматостатина рассматриваются в качестве терапии первой линии [40]. Известно, что 30–60 % пациентов с рецидивом болезни после резекции достигли биохимической ремиссии после присоединения к терапии аналогов соматостатина [41–44]. Также есть пациенты, достигшие биохимической ремиссии после применения агонистов дофамина, пегвисоманта или комбинации данных препаратов. Радиологические исходы у этих пациентов следует интерпретировать с осторожностью. Уменьшение размеров опухоли часто наблюдается при послеоперационном лечении аналогами соматостатина, однако это не четко коррелирует с биохимической ремиссией [42, 45]. В частности, в некоторых исследованиях отмечена корреляция между преобразованием соматостатина и дофамина в аденоме с лечением, которое может обеспечить более индивидуализированный подход к фармакотерапии таких пациентов в будущем [2, 29, 30, 34, 35, 46–49]. ГР и ИФР-1 должны тщательно контролироваться у пациентов с имеющейся остаточной тканью опухоли, перенесших адъювантную терапию, а направленность лечения рецидива акромегалии должна быть индивидуализирована.

Неoadъювантная терапия аналогами соматостатина была предпринята с некоторым успехом у пациентов с макросоматотропиномами. Предоперационное лечение макроаденом аналогами соматостатина было изучено в нескольких исследованиях, показавших, что такое лечение может уменьшить объем опухоли и уровень секреции ГР у пациентов до операции [50]. Кроме того, краткосрочные (3–4 месяца после операции) показатели биохимической ремиссии были улучшены при применении неоадъювантной терапии. Однако этот эф-

фект не был четко продемонстрирован при долгосрочном контроле, дальнейшие исследования на эту тему еще предстоит осуществить. Хотя предоперационное применение аналогов соматостатина может уменьшить объем опухоли, оно не может преобразовать неоперабельную, инвазивную опухоль в операбельную. Мы считаем, что это может ограничить область применения, таким образом, предоперационное лечение аналогами соматостатина имеет значение только у небольшой когорты пациентов.

Наиболее впечатляющий вклад в фармакотерапию акромегалии внес успех монотерапии аналогами соматостатина у некоторых пациентов. Недавние исследования показали хороший биохимический контроль при такой терапии [36, 51–53]. При интерпретации биохимических параметров ремиссии важно учитывать, был ли пациент восприимчив к терапии аналогами соматостатина и какое еще лечение он получил. Эйфория от применения аналогов соматостатина уменьшалась по мере накопления опыта их использования. Хотя большинство исследований на сегодняшний день сосредоточены на монотерапии октреотидом или ланреотидом, мы предполагаем, что оценка нового поколения аналогов соматостатина, таких как пасиреотид, смогли продемонстрировать превосходные результаты. Предварительные исследования с пасиреотидом показывают значительно более высокие показатели биохимического контроля в сравнении с октреотидом [36, 54]. В нашем учреждении лечением первой линии является аденомэктомия. У больных с остаточной тканью опухоли, не поддающейся дальнейшей резекции, с повышенным уровнем ГР и ИФР-1 в послеоперационном периоде, была начата адъювантная терапия аналогами соматостатина. Некоторым пациентам одновременно проводилось и адъювантное радиохирургическое лечение совместно с аналогами соматостатина с учетом рас-

положения и объема остаточной ткани опухоли. По мере расширения наших представлений о соматотрофных клетках и возможностях новых препаратов, роль фармакотерапии акромегалии будет продолжать расширяться. Хотя хирургическая резекция остается сегодня основой лечения, в будущем, скорее всего, произойдет сдвиг стратегии лечения в сторону молекулярной терапии (рисунок).

В основе индивидуализированного подхода к фармакотерапии акромегалии лежит оценка молекулярной составляющей опухоли, однако необходимы дальнейшие исследования для получения возможности использования такого лечения у пациентов с акромегалией.

Другие функционирующие аденомы гипофиза

Болезнь Кушинга

Адренокортикотропный гормон (АКТГ)-секретирующая аденома (кортикотропинома) гипофиза клинически выражается болезнью Кушинга. Избыточная секреция АКТГ приводит к гиперкотицизму, для которого характерны центральное ожирение, полнокровие лица, аменорея и изменения кожи. Хирургическая резекция кортикотропиномы в настоящее время является основой лечения пациентов с болезнью Кушинга. Однако, как и

при акромегалии, роль фармакотерапии в лечении этого заболевания растет. С ростом нашего понимания молекулярных основ болезни развивается и медикаментозная терапия, предлагающая различные варианты препаратов для лечения рецидивов после операции, а также для тех пациентов, которые не могут или не хотят оперироваться.

Сегодня частота послеоперационной биохимической ремиссии после хирургического удаления микроаденомы составляет около 75 %, а ремиссии после удаления макроаденомы составляет около 43 % [55–57]. Для пациентов с рецидивом и нежеланием или невозможностью оперативного лечения фармакотерапия играет ключевую роль. Цели фармакотерапии болезни Кушинга имеют три направления: секреторное действие на уровне гипофиза, стероидогенез и воздействие на уровне рецепторов к глюкокортикоидам [58]. Как и с акромегалией, повышение уровня знаний об экспрессии рецепторов кортикотрофов привело к расширению вариантов лечения этого заболевания.

Кортикотрофы хорошо представлены в рецепторах SSTR5 и DRD2, так же как и соматотрофные клетки [59]. Фармакотерапия воздействует на эти рецепторы с помощью агонистов соматостатина и дофамина, что приводит к снижению продукции АКТГ аде-

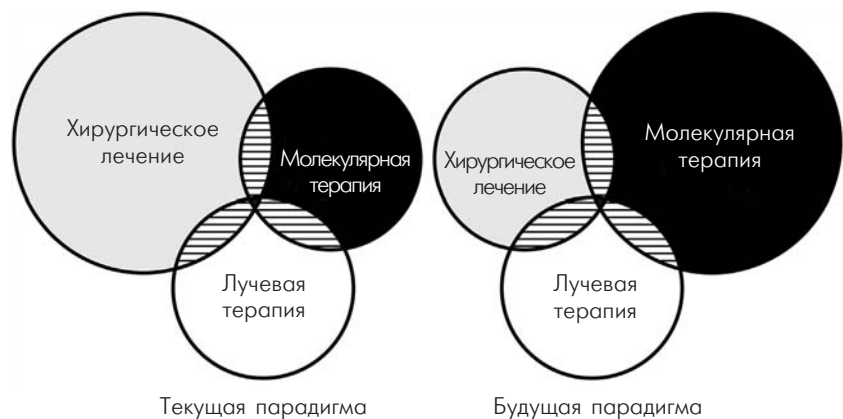


Рисунок. Диаграмма, иллюстрирующая относительное влияние противоопухолевого лечения акромегалии, как это практикуется сегодня и как она может выглядеть в будущем. Используется с разрешения Неврологического института Барроу в Финиксе, Аризона

ной. В частности, пасиреотид продемонстрировал эффективность у пациентов с болезнью Кушинга из-за его относительно высокого сродства с SSTR5 [60]. Фазы II и III клинических испытаний, использующих пасиреотид у пациентов, которые не подвергались оперативному лечению, продемонстрировали значительное снижение уровня свободного кортизола в моче, а также уменьшение проявлений гиперкортицизма [61]. В настоящее время проводится крупное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование III фазы применения пасиреотида в качестве монотерапии для таких пациентов. Каберголин, воздействуя на секреторную активность кортикотрофов, также используется для лечения болезни Кушинга. Ряд испытаний продемонстрировал его эффективность как *in vitro*, так и *in vivo* [62–64]. В случае частичной или полной резистентности отдельных препаратов комбинированная терапия пасиреотидом и каберголином приводит к эффективному снижению экскреции свободного кортизола с мочой [65]. Другие аналоги соматостатина и агонистов дофамина (октреотид, ланреотид, и бромкриптин) не столь эффективны при болезни Кушинга, как при акромегалии, эти препараты в клинической практике сегодня не используются.

Кетоконазол и метирапон — наиболее широко используемые ингибиторы стероидогенеза у пациентов с резистентной болезнью Кушинга; однако не было ни одного проспективного исследования по применению этих препаратов при болезни Кушинга, их применение сегодня является *off-label* [66]. Исследования альтернативных ингибиторов стероидогенеза продолжаются [67]. Мифепристон в настоящее время является единственным антагонистом глюкокортикоидных рецепторов, доступных для использования при болезни Кушинга, препарат был одобрен FDA для лечения гипергликемии при синдроме Кушинга

[61]. В большом многоцентровом исследовании он продемонстрировал долгосрочную эффективность [68], однако его применение противопоказано у беременных женщин, а также ассоциировано с увеличением размеров аденомы, подтвержденным при проведении магнитно-резонансной томографии [69].

Хотя существует множество направлений фармакотерапии при болезни Кушинга, наиболее безопасным и эффективным остается трансфеноидальная резекция кортикотропиномы. Более глубокое понимание молекулярных основ кортикотрофов и конечных рецепторов позволяет синтезировать другие лекарственные средства для лечения акромегалии и болезни Кушинга.

Выводы и тенденции

Аденомы гипофиза являются относительно распространенными опухолями, а трансфеноидальная аденомэктомия — безопасный и эффективный вариант их лечения. Хирургическая резекция опухоли опытным нейрохирургом остается основой терапии акромегалии и болезни Кушинга. Тем не менее значительный процент больных имеют неоперабельные или рецидивирующие новообразования. В середине 1970-х гг. появилось более глубокое понимание молекулярной биологии этих заболеваний, появилась молекулярная терапия, ограничивающая рост, секреторную функцию и ее влияние на органы-мишени. Наибольший успех в фармакотерапии был достигнут с появлением аналогов соматостатина, и новые знания об экспрессии подтипов рецепторов в аденоме гипофиза помогают в выборе оптимальной стратегии лечения. Дальнейшие исследования в этой области должны привести к индивидуализированным подходам к лечению пациентов. Хотя некоторые исследования уже сейчас поддерживают такую тактику ведения пациентов, тем не менее необходимо дальнейшее развитие этого направления, прежде чем такая терапия может

быть внедрена в широкую клиническую практику. Мы считаем, что направленная фармакотерапия может подойти, а в конечном итоге и превзойти эффективность хирургической резекции при лечении аденом гипофиза.

Литература

- Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS Statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012 // *Neuro Oncol* (2015) 17 (Suppl 4): iv1–62. doi: 10.1093/neuonc/nov189
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review // *Cancer* (2004) 101 (3): 613–9. doi: 10.1002/cncr.20412
- Manjila S, Wu OC, Khan FR, et al. Pharmacological management of acromegaly: a current perspective // *Neurosurg Focus* (2010) 29 (4): E14. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS.10168
- Melmed S. Medical progress: acromegaly // *N Engl J Med* (2006) 355 (24): 2558–73. doi: 10.1056/NEJM-ra062453
- Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly – 2011 update: executive summary // *Endocr Pract* (2011) 17 (4): 636–46. doi: 10.4158/EP.17.4.636
- Brabant G. Insulin-like growth factor-I: marker for diagnosis of acromegaly and monitoring the efficacy of treatment // *Eur J Endocrinol* (2003) 148 (Suppl 2): S15–20. doi: 10.1530/eje.0.148S015
- Freda PU. Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly // *Growth Horm IGF Res* (2003) 13 (4): 171–84. doi: 10.1016/S1096-6374(03)00029-7
- Subbarayan SK, Fleseriu M, Gordon MB, et al. Serum IGF-1 in the diagnosis of acromegaly and the profile of patients with elevated IGF-1 but normal glucose-suppressed growth hormone // *Endocr Pract* (2012) 18 (6): 817–25. doi: 10.4158/EP11324.OR
- Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, et al. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly // *Pituitary* (2016) 19 (3): 235–47. doi: 10.1007/s11102-015-0684-z
- Stapleton CJ, Liu CY, Weiss MH. The role of stereotactic radiosurgery in the multimodal management of growth hormone-secreting pituitary adenomas // *Neurosurg Focus* (2010) 29 (4): E11. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10159
- Jagannathan J, Yen CP, Pouratian N, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a comprehensive review of indications, techniques and long-term results using the Gamma Knife // *J Neurooncol* (2009) 92 (3): 345–56. doi: 10.1007/s11060-009-9832-5

12. Lee CC, Vance ML, Lopes MB, et al. Stereotactic radiosurgery for acromegaly: outcomes by adenoma subtype // *Pituitary* (2015) 18 (3): 326–34. doi: 10.1007/s11102-014-0578-5
13. 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): 379–87. doi: 10.1530/eje.1.01863
14. Starke RM, Raper DM, Payne SC, et al. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission // *J Clin Endocrinol Metab* (2013) 98 (8): 3190–8. doi: 10.1210/jc.2013-1036
15. Shin SS, Tormenti MJ, Paluzzi A, et al. Endoscopic endonasal approach for growth hormone secreting pituitary adenomas: outcomes in 53 patients using 2010 consensus criteria for remission // *Pituitary* (2013) 16 (4): 435–44. doi: 10.1007/s11102-012-0440-6
16. Wang YY, Higham C, Kearney T, et al. Acromegaly surgery in Manchester revisited – the impact of reducing surgeon numbers and the 2010 consensus guidelines for disease remission // *Clin Endocrinol* (2012) 76 (3): 399–406. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04193.x
17. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis // *Pituitary* (2012) 15 (1): 71–83. doi: 10.1007/s11102-011-0347-7
18. Hofstetter CP, Shin BJ, Mubita L, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas // *Neurosurg Focus* (2011) 30 (4): E10. doi: 10.3171/2011.1.FOCUS10317
19. Campbell PG, Kenning E, Andrews DW, et al. Outcomes after a purely endoscopic transsphenoidal resection of growth hormone-secreting pituitary adenomas // *Neurosurg Focus* (2010) 29 (4): E5. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10153
20. Marko NF, LaSota E, Hamrahian AH, Weil RJ. Comparative effectiveness review of treatment options for pituitary microadenomas in acromegaly // *J Neurosurg* (2012) 117 (3): 522–38. doi: 10.3171/2012.4.JNS11739
21. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly // *J Neurosurg* (1998) 89 (3): 353–8. doi: 10.3171/jns.1998.89.3.0353
22. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab* (2000) 85 (12): 4596–602. doi: 10.1210/jcem.85.12.7042
23. Mathioudakis N, Salvatori R. Management options for persistent postoperative acromegaly // *Neurosurg Clin N Am* (2012) 23 (4): 621–38. doi: 10.1016/j.nec.2012.06.005
24. de Herder WW. The history of acromegaly // *Neuroendocrinology* (2016) 103 (1): 7–17. doi: 10.1159/000371808
25. Neto LV, Machado Ede O, Luque RM, et al. Expression analysis of dopamine receptor subtypes in normal human pituitaries, nonfunctioning pituitary adenomas and somatotropinomas, and the association between dopamine and somatostatin receptors with clinical response to octreotide-LAR in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94 (6): 1931–7. doi: 10.1210/jc.2008-1826
26. Abs R, Verhelst J, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients // *J Clin Endocrinol Metab* (1998) 83 (2): 374–8. doi: 10.1210/jcem.83.2.4556
27. Moyes VJ, Metcalfe KA, Drake WM. Clinical use of cabergoline as primary and adjunctive treatment for acromegaly // *Eur J Endocrinol* (2008) 159 (5): 541–5. doi: 10.1530/EJE-08-0306
28. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab* (1997) 82 (2): 518–23. doi: 10.1210/jcem.82.2.3648
29. Saveanu A, Jaquet P, Brue T, Barlier A. Relevance of coexpression of somatostat in and dopamine D2 receptors in pituitary adenomas // *Mol Cell Endocrinol* (2008) 286 (1–2): 206–13. doi: 10.1016/j.mce.2007.12.008
30. Saveanu A, Gunz G, Guillen S. Somatostatin and dopamine-somatostatin multiple ligands directed towards somatostatin and dopamine receptors in pituitary adenomas // *Neuroendocrinology* (2006) 83 (3–4): 258–63. doi: 10.1159/000095536
31. Ferone D, de Herder WW, Pivonello R, et al. Correlation of in vitro and in vivo somatotrophic adenoma responsiveness to somatostatin analogs and dopamine agonists with immunohistochemical evaluation of somatostatin and dopamine receptors and electron microscopy // *J Clin Endocrinol Metab* (2008) 93 (4): 1412–7. doi: 10.1210/jc.2007-1358
32. Fleseriu M, Delashaw JB Jr, Cook DM. Acromegaly: a review of current medical therapy and new drugs on the horizon // *Neurosurg Focus* (2010) 29 (4): E15. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10154
33. Bronstein MD. Acromegaly: molecular expression of somatostatin receptor subtypes and treatment outcome // *Front Horm Res* (2006) 35: 129–34. doi: 10.1159/000094315
34. Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab* (2005) 90 (11): 6290–5. doi: 10.1210/jc.2005-0998
35. Casarini AP, Jallad RS, Pinto EM, et al. 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
36. Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study // *J Clin Endocrinol Metab* (2014) 99 (3): 791–9. doi: 10.1210/jc.2013-2480
37. 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): 623–46. doi: 10.1210/er.2001-0022
38. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY // *J Clin Endocrinol Metab* (2012) 97 (5): 1589–97. doi: 10.1210/jc.2011-2508
39. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update // *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94 (5): 1509–17. doi: 10.1210/jc.2008-2421
40. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly // *Nat Rev Endocrinol* (2014) 10 (4): 243–8. doi: 10.1038/nrendo.2014.21
41. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, et al. 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
42. Tutuncu Y, Berker D, Isik S, et al. 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
43. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, et al. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs // *Eur J Endocrinol* (2005) 152 (1): 61–6. doi: 10.1530/eje.1.01824
44. Shanik MH, Cao PD, Ludlam WH. Historical response rates of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly: a systematic review // *Endocr Pract* (2015) 22 (3): 350–6. doi: 10.4158/EP15913.RA
45. Amato G, Mazziotti G, Rotondi M, et al. Longterm effects of lanreotide SR and octreotide LAR on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly // *Clin Endocrinol* (2002) 56 (1): 65–71. doi: 10.1046/j.0300-0664.2001.01438.x
46. Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH, et al. Growth hormone granulation pattern and

- somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience // *Pituitary* (2013) 16 (4): 490–8. doi: 10.1007/s11102-012-0445-1
47. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. Novel pathway for somatostatin analogs in patients with acromegaly // *Trends Endocrinol Metab* (2013) 24 (5): 238–46. doi: 10.1016/j.tem.2012.11.007
48. Gatto F, Feelders RA, van der Pas R, et al. Immunoreactivity score using an anti-sst2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab* (2013) 98 (1): E66–71. doi: 10.1210/jc.2012-2609
49. Flseriu M. Advances in the pharmacotherapy of patients with acromegaly // *Discov Med* (2014) 17 (96): 329–38.
50. Flseriu 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): 668–73. doi: 10.4158/EP14575. DSCR
51. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, et al. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naive patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis // *J Clin Endocrinol Metab* (2014) 99 (11): 4003–14. doi: 10.1210/jc.2014-2900
52. Colao A, Cappabianca P, Caron P, et al. Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study // *Clin Endocrinol* (2009) 70 (5): 757–68. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03441.x
53. Petersenn S, Buchfelder M, Reincke M, et al. Results of surgical and somatostatin analog therapies and their combination in acromegaly: a retrospective analysis of the German Acromegaly Register // *Eur J Endocrinol* (2008) 159 (5): 525–32. doi: 10.1530/EJE-08-0498
54. Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, et al. 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): 385–94. doi: 10.1007/s11102-014-0585-6
55. Nieman LK, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing's syndrome // *Am J Med* (2005) 118 (12): 1340–6. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.059
56. Chen JC, Amar AP, Choi S, et al. Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test // *J Neurosurg* (2003) 98 (5): 967–73. doi: 10.3171/jns.2003.98.5.0967
57. Kelly DF. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a review of success rates, remission predictors, management of failed surgery, and Nelson's syndrome // *Neurosurg Focus* (2007) 23 (3): E5. doi: 10.3171/foc.2007.23.3.7
58. Cuevas-Ramos D, Flseriu M. Treatment of Cushing's disease: a mechanistic update // *J Endocrinol* (2014) 223 (2): R19–39. doi: 10.1530/JOE-14-0300
59. de Bruin C, Pereira AM, Feelders RA, et al. Coexpression of dopamine and somatostatin receptor subtypes in corticotroph adenomas // *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94 (4): 1118–24. doi: 10.1210/jc.2008-2101
60. Bruns C, Lewis I, Briner U, et al. 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): 707–16. doi: 10.1530/eje.0.1460707
61. Flseriu M. Medical treatment of Cushing disease: new targets, new hope // *Endocrinol Metab Clin North Am* (2015) 44 (1): 51–70. doi: 10.1016/j.ecl.2014.10.006
62. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery // *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94 (1): 223–30. doi: 10.1210/jc.2008-1533
63. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, et al. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease // *Eur J Endocrinol* (2010) 163 (5): 709–16. doi: 10.1530/EJE-10-0382
64. Lila AR, Gopal RA, Acharya SV, et al. Efficacy of cabergoline in uncured (persistent or recurrent) Cushing disease after pituitary surgical treatment with or without radiotherapy // *Endocr Pract* (2010) 16 (6): 968–76. doi: 10.4158/EP10031.OR
65. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease // *N Engl J Med* (2010) 362 (19): 1846–8. doi: 10.1056/NEJMc1000094
66. Gadelha MR, Vieira Neto L. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review // *Clin Endocrinol* (2014) 80 (1): 1–12. doi: 10.1111/cen.12345
67. Bertagna X, Pivonello R, Flseriu M, et al. LCI699, a potent 11beta-hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study // *J Clin Endocrinol Metab* (2014) 99 (4): 1375–83. doi: 10.1210/jc.2013-2117
68. Flseriu M, Biller BM, Findling JW, et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* (2012) 97 (6): 2039–49. doi: 10.1210/jc.2011-3350
69. Flseriu M, Findling JW, Koch CA, et al. Changes in plasma ACTH levels and corticotroph tumor size in patients with Cushing's disease during long-term treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone // *J Clin Endocrinol Metab* (2014) 99 (10): 3718–27. doi: 10.1210/jc.2014-1843