

КОНСЕНСУСНОЕ РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ АКРОМЕГАЛИИ

S. MELMED, F. F. CASANVUEVA, F. CAVAGNINI, P. CHANSON, L. FROHMAN, A. GROSSMAN, K. HO, D. KLEINBERG, S. LAWS, G. LOMBARDI, M. L. VANCE, K. VON WERDER, J. WASS и A. GUISTINA
для Участников Консенсусного Рабочего Совещания по Лечению Акромегалии.

The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 87 (9): 4054-4058,2002

В мае 2000 года было проведено рабочее совещание по лечению акромегалии, целью которого являлась разработка руководства, отражающего интегрированный опыт 68 лидирующих нейроэндокринологов и нейрохирургов из разных стран мира.

Акромегалия — это коварное заболевание, обусловленное избыточной секрецией гормона роста (GH) при аденоме гипофиза, что в свою очередь приводит к значительному повышению уровня циркулирующего GH и инсулиноподобного фактора-1 (IGF-1) (1). К сожалению, ни один из существующих на сегодняшний день методов терапии в отдельности не позволяет добиться полного контроля над заболеванием и его клиническими проявлениями, и каждому из

применяемых методов терапии присущи свои побочные эффекты и клинические недостатки (2). Хирургическое лечение, облучение и медикаментозная терапия позволяют добиться снижения гиперсекреции GH и IGF-1 — контролировать рост и давление опухолевой массы, и приводят к улучшению состояния пациентов (3). В ходе проведенных исследований были разработаны рациональные подходы, позволяющие контролировать гиперсекрецию GH и IGF-1 — главных факторов, обуславливающих высокий уровень смертности этих больных (4-6). Главными целями терапии, вне зависимости от метода, является снижение уровня GH до значения < 1 мкг/л после орального теста с нагрузкой глюкозой (Рисунок 1), нормализация уровня IGF-1 в соответствии с половыми и возрастными нормами, удаление или уменьшение объема опухолевой массы и профилактика рецидивов и смягчение клинически значимых осложнений, в особенности со стороны сердечно-сосудистой системы, легких и метаболических нарушений (7,8).



Рисунок 1.

Контроль означает уровень $GH < 1$ нг/мл после орального теста с глюкозой и нормализация уровня IGF-1 по полу и возрасту.

Контроль над заболеванием

Хирургическое лечение

Транссфеноидальная резекция опухоли является методом выбора при проведении терапии первой линии. Краниотомия показана в крайне редких случаях (4,5,9-12). Эффективность лечения акромегалии должна оцениваться по строгим биохимическим и местным анатомическим критериям. Анатомической целью терапии является полная резекция опухоли при микроаденоме или максимальное ее удаление в случае макроаденомы. При отсутствии ремиссии после оперативного лечения, определяемой в соответствии со строгими биохимическими критериями, или рецидиве, подтвержденном по данным ЯМР, возможно проведение повторной операции с целью удаления резидуальной опухоли. Пациентам с тяжелыми осложнениями акромегалии перед проведением операции может быть показана предварительная терапия лигандами соматостатиновых рецепторов (SRL) (13), однако на сегодняшний день вопрос о влиянии этой терапии на исход оперативного лечения остается открытым.

Такие дополнительные методы, как эндоскопия, нейронавигация, интраоперационное определение уровня гормонов и интраоперационное ЯМР исследование, позволяют улучшить результаты хирургического лечения и сократить количество осложнений, однако до сих пор еще не получены точные данные о влиянии этих методов на исход операции.

Определение профиля GH должно выполняться на ранних сроках после операции. Оральный тест на толерантность к глюкозе и определение уровня IGF-1 следует выполнять спустя 2-4 месяца после операции и интерпретировать на основании последних строгих критериев контроля над заболеванием (8,14). Улучшения результатов оперативного лечения можно добиться, если операция выполняется в условиях специализированного центра с комплексным подходом к терапии, которая проводится командой врачей, включая опытных эндокринологов, нейрохирургов и патологов. Личный опыт хирурга является важнейшим фактором, определяющим исход операции. Его можно определить по результатам хирургического лечения с обязательной оценкой эффекта как по эндокринным, так и хирургическим критериям и данным наблюдения, по личному опыту хирурга, который должен составлять более 100 операций на гипофизе и по хирургической активности — более 25 операций в год. Желательно наличие патолога, специализирующегося на заболеваниях гипофиза, и обязательно наличие иммунологической лаборатории для точной оценки результатов оперативного лечения.

Медикаментозная терапия

GH-секретирующие аденомы экспрессируют несколько подклассов рецепторов к соматостатину. Складывается впечатление, что рецепторы 2 подкласса (SSTR2) являются главными медиаторами, ингибирующими секрецию GH (15). Лиганды рецепторов к соматостатину, назначаемые в виде подкожных или внутримышечных инъекций, позволяют эффективно контролировать профиль GH у 50-70% пациентов (16-18), обеспечивают значительное снижение уровня гормонов и исчезновение мягкотканых проявлений акромегалии в течение всего срока их применения (19). Эти препараты рекомендуется применять в качестве основной медикаментозной терапии. Было показано, что оральные агонисты допамина эффективны всего у 10% пациентов, и у пациентов с гиперсекрецией пролактина они могут применяться в качестве основной медикаментозной терапии выбора, а комбинированная терапия с SRL позволяет увеличить эффективность лечения (20). Предпочтительнее использовать депонированные формы SRL длительного действия и пролонгированные допаминэргические препараты (21-24).

Антагонисты GH-рецепторов (25) представляют собой новый терапевтический подход к лечению акромегалии. Эти препараты применяются главным образом для лечения пациентов с резистентностью к аналогам соматостатина (26). Хотя препараты этой группы являются экспериментальными, и долгосрочный профиль их безопасности еще не определен, они могут особенно эффективно применяться у пациентов с персистирующим повышением уровня IGF-1.

Облучение

Облучение (в общей дозе 45-50 Гр) является традиционным методом терапии акромегалии и, помимо развития гипопитуитаризма, сопровождается относительно небольшим количеством осложнений. Облучение проводится в фракционированных дозах, не превышающих 1,75 Гр/сеанс, и является методом выбора при неоперабельных опухолях или для лечения резидуальной опухоли после безуспешной медикаментозной терапии и/или в случае отказа пациента от других методов терапии. Снижение уровня GH и IGF-1 после проведения фракционированного облучения происходит медленно (27,28), с максимальным темпом в течение первых 2 лет. Медикаментозная терапия, обычно аналогами соматостатина, назначается в латентный период до наступления эффекта облучения. Повторный рост опухоли после облучения наблюдается редко, однако сроки сокращения опухоли могут быть различными. Во время проведения облучения пациент должен находиться под наблюдением квалифицированного персонала, включая эндокринолога, радиолога-онколога и нейрохирурга.

Существует несколько методик облучения, включая использование линейного ускорителя, гамма ножа и протонного пучка. Развитие стереоскопических технологий с компьютерной визуализацией и максимальной прицельностью действия позволило увеличить эффективность терапии и минимизировать поле теневого облучения, уменьшить сроки терапии и сократить латентный период до наступления эффекта (29-31). Большинство имеющихся данных опирается на результаты десятилетней и более давности, когда критерии контроля над заболеванием еще не были установлены и применялись старые технологии. Поэтому необходимо провести анализ данных, полученных с использованием стереоскопических методик, который позволил бы оценить преимущества эффективности и безопасности новых технологий. В целом облучение рассматривается в качестве адекватной терапии перед проведением первичного хирургического или медикаментозного лечения (29-31).

Контроль над массой опухоли.

Растущая опухоль гипофиза может давить на жизненно важные центры мозга, поэтому устранение компрессии является важнейшей целью терапии акромегалии. Размер опухоли следует определять на основании новых стандартизованных критериев, включая определение размера в трех измерениях, точное определение диаметра опухоли и расстояния до важнейших структур мозга (32). Оперативное лечение позволяет получить немедленный результат, и особенно эффективно для устранения компрессии зрительного нерва и снятия головной боли. Предварительная терапия аналогами соматостатина может способствовать сокращению опухоли и, возможно, тем самым улучшать результаты оперативного лечения, однако данный факт нужно доказать в контролируемых проспективных исследованиях (13). При применении агонистов дофамина сокращение опухоли наблюдается крайне редко, тогда как аналоги соматостатина демонстрируют данный эффект примерно у 50% пациентов. У большинства пациентов наблюдается среднее (<50%) уменьшение размеров, и в крайне редких случаях может наблюдаться значительное сокращение опухоли. Сокращение опухоли обычно наблюдается в течение 3 месяцев от начала терапии, в редких случаях - спустя год от начала терапии. Со временем дозу препарата можно уменьшить, причем эпизодов повторного роста опухоли на фоне терапии не наблюдалось (17). Однако после отмены терапии может отмечаться повторный рост опухоли. Облучение, как правило, приводит к сокращению опухоли, однако для данного метода терапии характерен длительный латентный период до наступления эффекта, иногда составляющий несколько лет. По своей эффективности прицельное облучение, по меньшей мере, не уступает традиционным методам, и возможно способствует более быстрому проявлению эффекта, однако имеющихся на сегодняшний день данных пока не достаточно.

Сравнение влияния различных методов терапии на осложнения и смертность.

Снижение уровня GH и IGF-1 является ценным и точным маркером улучшения проявлений акромегалии. Успешное удаление аденомы позволяет быстро и радикально уменьшить массу опухоли. Кроме того, оперативный метод может применяться для уменьшения размеров опухоли при некоторых инвазивных или крупных опухолях, особенно если полное удаление не представляется возможным. Перед операцией можно провести медикаментозную терапию для сокращения размеров опухоли и снижения уровня GH, но только после проведения тщательного анализа возможных факторов риска и преимуществ каждого из методов терапии. Вопросы о тактике медикаментозной терапии или хирургического лечения должны решаться коллегиально на клинических консилиумах после оценки первичного ответа на терапию первой линии аналогами соматостатина. Рекомендуется определить уровень GH и IGF-1 через 2-3 месяца медикаментозной терапии для контроля адекватности дозы. Медикаментозная терапия, в отличие от других методов терапии, не приводит к развитию гипопитуитаризма, а выраженное длительное угнетение уровня GH, наблюдаемое у многих пациентов, является хорошим прогностическим фактором и ассоциировано с уменьшением уровня смертности. Однако, наличие положительного влияния предоперационной медикаментозной терапии на результаты оперативного лечения доказано не было. Через 6-9 месяцев после операции рекомендуется выполнить контрольное ЯМР исследование, а при проведении медикаментозной терапии ЯМР следует проводить после стабилизации биохимических параметров.

Как во время, так и после проведения специфической терапии необходимо проводить тщательный мониторинг сопутствующих заболеваний и осложнений акромегалии. Необходимо применять агрессивную тактику лечения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при гипертензии, аритмиях и сердечной недостаточности. Пациентам с документированными респираторными осложнениями необходимо провести исследование сна. Пациентам с апноэ во сне, мониторинг функции дыхания следует проводить во время, и после начала терапии. Колоноскопия должна проводиться каждые 3-5 лет по клиническим показаниям, а также в зависимости от семейного анамнеза и предшествующих эпизодов их обнаружения анамнезе. Все другие осложнения и сопутствующие заболевания должны также тщательно мониториться и лечиться, особенно диабет, артриты, поражения почек и мандибулярная дисфункция.

Ограничения различных методов терапии

Хирургия

В опытных руках оперативное лечение не является жизнеугрожающим методом терапии и серьезные осложнения, включая летальные исходы, поражение зрительного тракта и менингит, встречаются менее чем у 2% пациентов. Подтекание спинномозговой жидкости, переднелобарная недостаточность, несахарный диабет и местные осложнения со стороны носа наблюдаются у 5% пациентов. В неспециализированных хирургических центрах частота развития этих осложнений может быть в 3-4 раза выше (32,33). Относительные противопоказания к проведению оперативного лечения включают в себя отказ пациента и психические нарушения, а также наличие осложнений акромегалии. Пациентам с кардиомиопатией, нарушениями кровоснабжения мозга и/или обструкцией дыхательных путей необходимо провести тщательную подготовку к операции, после чего решить вопрос о возможности ее проведения.

Медикаментозная терапия

При терапии агонистами допамина лечение следует начать с низких, пусть даже менее эффективных доз из-за возможности развития побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Аналоги соматостатина также могут вызывать проходящие желудочно-кишечные симптомы и бессимптомную желче-каменную болезнь, однако данные побочные эффекты не имеют клинической значимости на протяжении первых двух лет терапии. Проведение УЗИ органов брюшной полости не является обязательной диагностической процедурой перед началом терапии. Однако пациент должен дать согласие на длительную терапию (без фиксированного срока окончания) аналогами соматостатина. К ограничениям медикаментозной терапии относятся тяжелая непереносимость препаратов и постоянный рост цен на препараты. На сегодняшний день не было зарегистрировано никаких тяжелых побочных эффектов при применении аналогов соматостатина или агонистов допамина, которые могли бы ограничить их применение (24).

Облучение

В течение 5-10 лет после облучения более чем у 60% пациентов развивается гипопитуитаризм. Кроме того, могут наблюдаться такие редкие, но тяжелые осложнения как поражение зрительного нерва, радиационное поражение височной доли и вторичные опухоли мозга, главным образом у пациентов с нарушением функции сосудов мозга или органическими поражениями мозга (34,35). Возможный нейрпсихо-логический эффект и развитие вторичных опухолей требует дальнейших исследований. Недостатки облучения включают в себя: медленное снижение уровня ГН (36) и возможность поражения зрительного нерва при распространении аденомы по зрительному тракту.

Резюме

Выбор тактики лечения акромегалии определяется наличием квалифицированной эндокринологической и хирургической помощи по месту жительства и диагностическими возможностями (компьютерная визуализация), а также доступностью для пациентов дорогостоящих методов обследования и медикаментов. Все эти факторы могут сильно варьировать между различными регионами и странами. Но так или иначе целью терапии должно быть оптимальное угнетение уровня ГН (37). При выборе тактики терапии для получения биохимического контроля и устранения компрессионного эффекта опухолевой массы, необходимо тщательно взвесить все факторы риска и преимущества, противопоказания и побочные эффекты для каждого пациента (2,38). Также необходимо учитывать такие факторы, как тяжесть заболевания, давление опухоли на жизненно-важные центры, субвариант рецептора к соматостатину, экспрессируемого опухолью, и отдаленные последствия поражения гипофиза, особенно у молодых пациентов репродуктивного возраста. У пациентов с низким уровнем ГН и с уже имеющимся необратимым гипопитуитаризмом, облучение может быть терапией выбора благодаря отсутствию риска развития данного осложнения, хотя удаление опухоли часто способствует уменьшению компрессионного гипопитуитаризма.

В приведенном в данной статье алгоритме терапии хирургическое лечение приводится в качестве терапии первой линии, после чего при неэффективности оперативного лечения следует медикаментозная терапия. Некоторым больным с высоким риском общей анестезии, сердечно-сосудистых или пульмональных осложнений, или пациентам с макроаденомой, не распространяющейся на перекрест зрительных нервов, в качестве терапии первой линии можно предложить аналоги соматостатина (13,39). При неадекватном контроле на комбинированной терапии максимальными дозами аналогов соматостатина с агонистами допамина, можно провести облучение или продолжить начатую терапию, в зависимости от активности заболевания и уровня полученного биохимического контроля. При резистентности к хирургическому и медикаментозному лечению и облучению можно рассмотреть вопрос о проведении повторной операции или терапии экспериментальными препаратами — антагонистами ГН рецепторов (25,26).

И в заключении, принимая во внимание тяжелые побочные эффекты каждого метода терапии, ограничивающие их применение, решение о выборе тактики лечения пациентов с акромегалией должно быть интегрированным и приниматься опытной командой врачей эндокринологов, хирургов и радиологов. Выбор терапии со стороны пациента должен основываться на четком понимании всех возможных недостатков и преимуществ каждого из существующих методов лечения и профилактики осложнений этого комплексного метаболического заболевания и их влияния на уровень смертности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Melmed S 1990 Acromegaly. N Engl J Med 322:966-977
2. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A 1998 Current treatment guidelines for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 83:2646-2652
3. Frohman LA 1996 Acromegaly: what constitutes optimal therapy? J Clin Endocrinol Metab 81:443-445

4. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Igibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT 1998 Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3419-3426
5. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB 1998 Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3411-3418
6. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK 1994 Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol* (Oxf) 41:95-102
7. Bales AS, Van Hout W, Jones JM, Clayton RN 1993 An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med* 86:293-299
8. 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* 85:5265-29
9. Ross DA, Wilson CB 1988 Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg* 68:854-867
10. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M 1992 Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:669-692
11. Jenkins D, O'Brien I, Johnson A, Shakspear R, Sheppard MC, Stewart PM 1995 The Birmingham pituitary database: auditing the outcome of the treatment of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43:517-22
12. Davis DH, Laws Jr ER, Ilstrup DM, Speed JK, Caruso M, Shaw EC, Abboud CF, Scheithauer BW, Root LM, Schleck C 1993 Results of surgical treatment for growth hormone-secreting pituitary adenomas. *J Neurosurg* 79:70-75
13. Colao A, Ferone D, Cappabianca P, del Basso De Caro MI, Marzullo P, Monticelli A, Alfieri A, Merola B, Cali A, de Divitiis E, Lombardi C 1997 Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3308-3314
14. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD 1998 Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg* 89:353-358
15. Shimon L, Van X, Taylor JE, Weiss MH, Culler MD, Melmed S 1997 Somatostatin receptor (5HT₂) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. *J Clin Invest* 100:2386-2392
16. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ 1996 Octreotide. *N Engl J Med* 334:246-254
17. Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Levy R, Stewart WN, Klibanski A, Molitch ME, Cagel RF 1995 Safety and efficacy Long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients—a clinical research center study (published erratum appears in *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Nov;80(11):3238]. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2768-2775
18. Giusti M, Ciccarelli E, Dallabonzana D, Delitala G, Faglia C, Liuzzi A, Gussoni C, Giordano Disem G 1997 Clinical results of long-term slow-release lanreotide treatment of acromegaly. *Eur J Clin Invest* 27:277-284
19. Chanson P 1997 Predicting the effects of long-term medical treatment in acromegaly. At what cost? For what benefits? *Eur J Endocrinology* 136:359-61
20. Jaffe CA, Barkan AL 1992 Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:713-735
21. Fiogstad AK, Halse J, Bakke S, Lancranjan I, Marbach P, Bruns C, Jervell J 1997 Sandostatin LAR in acromegalic patients: long-term treatment. *J Clin Endocrinol Metab*.82:23-28
22. 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
23. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens G, Mahler C, Backers A 1998 Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 83:374-378
24. Gillie JC, Noble S, Coa KL 1997 Octreotide long-acting release (LAR). A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acromegaly. *Drugs* 53:681-699
25. 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, Thorner MO, Parkinson C, Klibanski A, Powell JS, Barkan AL, Sheppard MC, Malsonado M, Rose DR, Clemmons DR, Johannsson C, Bengtsson BA, Stavrou S, Kleinberg DL, Cook DM, Phillips LS, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Hackett S, Zib K, Bennett WF, Davis RJ 2000 Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 342:1171-1177
26. Herman-Bonert VS, Zib K, Scarlett JA, Melmed S 2000 Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol Metab*.85:2958-2961
27. Eastman RC, Gordon P, Glatstein E, Roth J 1992 Radiation therapy of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:693-712
28. Freda PU, Andreadis CI, Khandji AC, Khoury M, Bruce JN, Jacobs TP, Wardlaw SL. 2000 Long-term treatment of prolactin-secreting macroadenomas with pergolide. *J Clin Endocrinol Metab*.85:8-13

29. Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, Wellis G 1998 Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg* 88:1002-1008
30. Laws ER, Vance ML 1999 Radiosurgery for pituitary tumors and craniopharyngiomas. *Neurosurg Clin N Am* 10:327-336
31. Thalassinos NC, Tsagarakis S, Ioannides G, Travers I, Papavasiliou C 1998 Megavoltage pituitary irradiation lowers but seldom leads to safe GH levels in acromegaly: a long-term follow up study. *Eur J Endocrinol* 138:160-163
32. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D 1997 Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 40:22537
33. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, Huneidi AH, Afshar P, Mcdbak S, Grossman AB, Besser GM, Wass JA 1996 Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45:407-413
34. Brada M, Ford D, Ashley S, Bliss JM, Crowley S, Mason M, Rajan B, Traish D 1992 Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *Br Med J* 304:1343-1346
35. Tsang RW, Laperriere NJ, Simpson WJ, Brierley J, Panzarella T, Smyth HS 1993 Glioma arising after radiation therapy for pituitary adenoma. A report of four patients and estimation of risk. *Cancer* 72:2227-2233
36. Barkan AL, Halasz I, Domfeld KJ, Jaffe CA, Friberg RD, Chandler WF, Sandier HM 1997 Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor 1 in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3187-3191
37. Melmed S 1998 Tight control of growth hormone: an attainable outcome for acromegaly treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3409-3410
38. Consensus statement: benefits versus risks of medical therapy for acromegaly 1994 Acromegaly Therapy Consensus Development Panel. *Am J Med* 97:468-473
39. Newman CB, Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Snyder P, Young W, Klibanski A, Molitch ME, Gagel R, Sheelcr L, Cook D, Malarkey W, Jackson I, Vance ML, Barkan A, Frohman L, Kleinberg DL. 1998 Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3034-3040