

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

KARINA ZANLORENZI BASSO MANOSSO

RESPOSTA BIOQUÍMICA E TUMORAL AOS LIGANTES DO RECEPTOR DA
SOMATOSTATINA DE PRIMEIRA GERAÇÃO NA ACROMEGALIA EM DOIS
CENTROS DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS HIPOFISÁRIAS NO BRASIL

CURITIBA

2021

KARINA ZANLORENZI BASSO MANOSSO

RESPOSTA BIOQUÍMICA E TUMORAL AOS LIGANTES DO RECEPTOR DA
SOMATOSTATINA DE PRIMEIRA GERAÇÃO NA ACROMEGALIA EM DOIS
CENTROS DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS HIPOFISÁRIAS NO BRASIL

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna,
no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna,
Setor de Ciências da Saúde, da Universidade
Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Cesar Luiz Boguszewski

CURITIBA

2021

M285 Manosso, Karina Zanlorenzi Basso

Resposta bioquímica e tumoral aos ligantes do receptor da somatostatina de primeira geração na acromegalia em dois centros de referência para doenças hipofisárias no Brasil [recurso eletrônico] / Karina Zanlorenzi Basso Manosso. – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Cesar Luiz Boguszewski

1. Acromegalia. 2. Somatostatina. 3. Doenças da hipófise. I. Boguszewski, Cesar Luiz. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLM: WK 500

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **KARINA ZANLORENZI BASSO MANOSSO** intitulada: **RESPOSTA BIOQUÍMICA E TUMORAL AOS LIGANTES DO RECEPTOR DA SOMATOSTATINA DE PRIMEIRA GERAÇÃO NA ACROMEGALIA EM DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS HIPOFISÁRIAS NO BRASIL.**, sob orientação do Prof. Dr. CÉSAR LUIZ BOGUSZEWSKI, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Abril de 2021.

Assinatura Eletrônica

03/05/2021 09:24:35.0

CÉSAR LUIZ BOGUSZEWSKI

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

30/04/2021 14:25:59.0

CLÉO OTAVIANO MESA JÚNIOR

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

18/05/2021 12:21:42.0

MÔNICA ROBERTO GADELHA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 90302

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 90302

AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação de mestrado contou com importantes apoios e incentivos sem os quais não teria se tornado uma realidade e aos quais estarei eternamente grata.

Ao professor, dr. Cesar Luiz Boguszewski, pela sua orientação, total apoio e disponibilidade, pelas opiniões e críticas, disposição para solucionar problemas e dúvidas que surgiram ao longo da realização deste trabalho e pelas palavras de incentivo.

À professora, dra. Monica Gadelha, por aceitar participar deste estudo, incluindo os pacientes em acompanhamento no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Aos drs. Leandro Kasuki e Ximene Antunes pelo auxílio na coleta de dados dos pacientes provenientes do Rio de Janeiro.

À acadêmica de medicina Carolina Labigalini Sampaio que participou ativamente na coleta de dados dos pacientes do Serviço de Endocrinologia e Metabologia (SEMPR) do HC-UFPR.

Ao professor, dr. Bernardo Corrêa de Almeida Teixeira, que colaborou com a análise de algumas imagens de ressonância magnética.

Ao Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR) e ao Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, que permitiram que esse trabalho se concluísse com êxito através da contribuição das informações clínicas, bioquímicas e radiológicas.

Aos pacientes que nos permitem alcançar o aprendizado e a compreensão dos problemas de saúde, auxiliando no progresso da ciência.

Ao meu esposo, Giovani Manosso, pela compreensão e paciência durante todo o período da realização desta pesquisa científica.

À minha mãe Laurete, pelo apoio e pelo auxílio no cuidado de minha filha durante o tempo dispendido para a realização deste trabalho.

À minha filha Laura, por ser a luz da minha vida e por me motivar a ser uma pessoa melhor a cada dia.

Por fim agradeço a Deus pelo dom da vida e pela bênção de ter uma família que é meu porto seguro e a quem dedico este trabalho!

“Queremos escrever nossa história ou queremos
entregar esse poder a outra pessoa?
Optar por escrever a própria história
significa encarar o desconforto,
escolher a coragem em vez do conforto.”

BRENÉ BROWN

RESUMO

Introdução: Os ligantes do receptor da somatostatina (LRS) de primeira geração são medicações de primeira escolha no tratamento da acromegalia. Apresentam efeito anti-secretivo e anti-proliferativo, podendo reduzir tanto os níveis de GH e IGF-I como o volume tumoral, porém as taxas de resposta bioquímica e tumoral variam entre os estudos. A maioria dos adenomas produtores de GH apresenta algum grau de redução tumoral em resposta aos LRS, a qual é influenciada principalmente pelo tipo de tratamento realizado, se primário ou adjuvante, e pelo tempo de tratamento. Apesar de os guidelines recomendarem análise conjunta dos níveis de GH randômico (GHr) e IGF-I na determinação do controle bioquímico, o IGF-I é geralmente considerado mais relevante para decisões terapêuticas quando os resultados bioquímicos são discordantes. **Objetivo:** Avaliar e comparar a resposta bioquímica e tumoral entre dois centros de referência para tratamento de doenças hipofisárias no Brasil após 6 e 12 meses de tratamento com LRS de primeira geração. **Métodos:** Considerando os níveis pré-tratamento de GH e IGF-I, os pacientes foram classificados em não respondedores (NR), respondedores parciais (RP) e respondedores completos (RC) após 6 e 12 meses de tratamento com LRS de acordo com os critérios a seguir: [critério A: GH+IGF-I] IGF-I normal e GHr < 1 ng/mL (RC); ≥ 50% de decréscimo do IGF-I e/ou do GHr (RP); < 50% de decréscimo do IGF-I e do GHr (NR); [critério B: somente IGF-I] IGF-I normal (RC); ≥ 50% de decréscimo do IGF-I (RP); < 50% de decréscimo do IGF-I (NR). Quanto à resposta tumoral, os pacientes foram classificados em bons respondedores (tBR) ou não respondedores (tNR) se a redução tumoral foi ≥ 20% ou < 20%, respectivamente, após 12 meses de tratamento com LRS. **Resultados:** Foram analisados 219 pacientes com acromegalia (59% mulheres, com idade média de 43,2 ± 14 anos), 73 provenientes do Centro I e 146 do Centro II. Não houve diferença estatística entre os dois centros em relação à idade, gênero, tamanho do tumor, realização de radioterapia prévia e tipo de tratamento com LRS (primário ou adjuvante). A proporção de RC, RP e NR pelos critérios A e B foi de 30,2% vs 49,1%, 52,8% vs 21,2% e 17% vs 29,7%, respectivamente (p<0,001). Considerando os critérios A e B separadamente, não houve diferença na proporção de RC, RP e NR entre os dois centros. No entanto, comparando o critério A com o B, o Centro I apresentou uma diferença maior no número de pacientes classificados como RC (30,9%) em relação ao Centro II, que mostrou diferença de 13,2% na taxa de RC entre os dois critérios (p=0,006). A taxa de tBR foi de 51,4% dos pacientes, sem diferença entre os dois centros. **Conclusão:** A taxa de RC após 12 meses de tratamento com LRS na acromegalia foi significativamente maior quando avaliada pelo critério B (somente IGF-I) do que pelo critério A (GH+IGF-I), sem diferença entre os dois centros de referência avaliados.

Palavras-chave: acromegalia, ligantes do receptor da somatostatina, resposta bioquímica, resposta tumoral, discrepância bioquímica

ABSTRACT

Introduction: First generation somatostatin receptor ligands (LRS) are the first-line medical treatment for acromegaly. They present an antisecretive and antiproliferative effect and can reduce both GH and IGF-I levels as well as tumor volume, however biochemical and tumor response rates vary among studies. Most GH-secreting pituitary adenomas have some degree of tumor shrinkage in response to LRS, which is mainly influenced by the type of treatment performed, whether primary or adjuvant, and the treatment duration. Despite guidelines recommendation to measure both random GH (rGH) and IGF-I levels to determine biochemical control, IGF-I is usually considered more relevant for therapeutic decisions when the results are discordant. **Objective:** To analyze and compare biochemical and tumor response rates between two reference centers for pituitary diseases in Brazil after 6 and 12 months of somatostatin receptor ligands (SRL) therapy. **Methods:** Considering pre-treatment rGH and IGF-I levels, patients were classified as non-responders (NR), partial responders (PR) and full responders (FR) to 6 and 12-months SRL therapy according to the following criteria: [criteria A: GH+IGF-I] normal IGF-I and rGH < 1 ng/mL (FR); ≥ 50% decrease of IGF-I and/or rGH levels (PR); ≤ 50% decrease of IGF-I and rGH levels (NR); [criteria B: only IGF-I] normal IGF-I levels (FR); ≥ 50% decrease of IGF-I levels (PR); ≤ 50% decrease of IGF-I (NR). Tumor shrinkage < 20% defined poor responders (tPR) and ≥ 20% good responders (tGR). **Results:** We studied 219 acromegaly patients (59% women, age 43.2 ± 14 years; 73 from Center I and 146 from Center II). There were no differences between two centers groups in relation to age, gender, tumor size, previous radiotherapy and SRL treatment performed (primary or adjuvant). After SRL treatment, the proportion of FR, PR and NR by criteria A and B was 30.2% vs 49.1%, 52.8% vs 21.2% and 17% vs 29.7%, respectively (p<0.001). Considering criteria A or B separately, there was no difference in the proportion of FR, PR and NR between two centers. However, when comparing criteria A and B, Center I showed a greater difference in the number of patients classified as FR (30.9%) compared to Center II, which showed a 13.2% difference in the FR rate between the two criteria (p=0.006). tGR were 51.4% of patients, with no differences between the centers. **Conclusion:** The FR rate after 12 months of SRL treatment in acromegaly was significantly higher when evaluated by criteria B (IGF-I only) than by criteria A (GH+IGF-I), with no difference between the two reference centers evaluated.

Key-words: acromegaly, somatostatin receptor ligands, biochemical response, tumor response, biochemical discrepancy

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	10
2.1.	OBJETIVO GERAL.....	10
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
3	REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1.	TAXAS DE RESPOSTA BIOQUÍMICA AOS LRS DE PRIMEIRA GERAÇÃO.....	12
3.2.	TAXAS DE RESPOSTA TUMORAL AOS LRS DE PRIMEIRA GERAÇÃO.....	13
3.3.	DEFINIÇÕES DE RESPOSTA AOS LRS DE PRIMEIRA GERAÇÃO.....	14
3.4.	FATORES QUE INFLUENCIAM NA RESPOSTA AOS LRS DE PRIMEIRA GERAÇÃO.....	16
3.4.1.	Fatores laboratoriais.....	16
3.4.2.	Fatores tumorais.....	17
3.4.3.	Duração do tratamento.....	18
4	MATERIAIS E MÉTODOS	20
4.1.	PACIENTES.....	20
4.2.	RESPOSTA BIOQUÍMICA.....	20
4.3.	RESPOSTA TUMORAL.....	21
4.4.	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5.1	ARTIGO CIENTÍFICO	24
6	CONCLUSÃO	48
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
	APÊNDICE 1 - REGISTRO DE SUBMISSÃO DO ARTIGO À REVISTA CIENTÍFICA ENDOCRINE EM 16/02/2021	55
	APÊNDICE 2 - REGISTRO DE SUBMISSÃO DO ARTIGO À REVISTA CIENTÍFICA ENDOCRINE EM 13/04/2021	56
	APÊNDICE 3 - PARECER CONSUBSTANCIADO DE APROVAÇÃO DO ESTUDO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR	59

1 INTRODUÇÃO

Acromegalia é uma doença crônica associada ao aumento dos níveis circulantes do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (IGF-I), geralmente devido a um adenoma hipofisário produtor de GH. (BEN-SHLOMO E MELMED S., 2008; CAPATINA et al., 2015) Pacientes com acromegalia apresentam comorbidades com mais frequência, com complicações musculoesqueléticas, cardiovasculares, respiratórias, metabólicas e neoplásicas que contribuem para o aumento da mortalidade, principalmente quando não é obtido o controle da doença. (MELMED et al., 2009; COLAO et al., 2004) Portanto, a normalização dos níveis de GH e IGF-I e a redução da massa tumoral são importantes alvos terapêuticos, permitindo controle de comorbidades, melhora dos sinais e sintomas da doença, melhora da qualidade de vida, além de maior sobrevida. (MELMED et al., 2009; HOLDAWAY et al., 2004; KATZNELSON et al., 2011)

Os ligantes do receptor da somatostatina (LRS) de primeira geração são recomendados como tratamento medicamentoso de primeira linha na acromegalia, mas tanto as definições como as taxas de resposta terapêutica variam entre os estudos. (MELMED et al., 2009) Guidelines recentes definem como ótimo controle bioquímico da acromegalia a obtenção de GH randômico (GHr) < 1 ng/mL e níveis normais de IGF-I ajustado para idade e gênero. (GIUSTINA et al., 2010; MELMED et al., 2018) Apesar da recomendação da análise conjunta do GHr e do IGF-I, este é geralmente considerado mais relevante para decisões terapêuticas quando os resultados de ambos são discordantes, pois reflete melhor a atividade da doença. (MELMED et al., 2018) Contudo, a resposta bioquímica aos LRS também depende do tempo de tratamento e da dose da medicação utilizada, tornando estes fatores importantes variáveis a serem consideradas na definição de resposta aos LRS. (COLAO et al., 2016)

Utilizando um ponto de corte do GHr $\leq 2,5$ ng/mL, uma meta-análise realizada em 2005 encontrou uma taxa de 48% e 57% para Octreotide LAR (OCT) e Lanreotide-Autogel (LAN), respectivamente. Normalização do IGF-I foi observada em 47% dos pacientes com OCT-LAR e 67% dos pacientes com LAN-ATG. (FREDA et al., 2005) Em contraste, se aplicados os critérios bioquímicos

mais rigorosos, considerando como responsivos apenas os pacientes com IGF-I normal e GHr < 1 ng/ml, a taxa de resposta pode ser tão baixa quanto 25% em pacientes com tratamento primário não pré-selecionados. (MELMED et al., 2018) É importante salientar ainda que uma meta-análise recente confirmou que a normalização do GH e do IGF-I durante o tratamento com LRS é influenciada pela duração do tratamento, enquanto que o controle do GH mas não do IGF-I também está associado à terapia prévia com LRS e ano da publicação do estudo. Utilizando apenas níveis normais de IGF-I como alvo, a meta-análise concluiu que 55% dos pacientes obtêm controle bioquímico da acromegalia com LRS. (CARMICHAEL et al., 2014)

A maioria dos adenomas hipofisários produtores de GH apresentam algum grau de redução tumoral em resposta aos LRS, que normalmente ocorre nos primeiros meses de tratamento e continua depois. (MELMED et al., 2018; COLAO et al., 2016) Porém, fatores como marcadores de tamanho tumoral (volume ou medida linear), duração de tratamento e porcentagem de redução tumoral foram arbitrariamente definidos entre diferentes séries, resultando em variação dos resultados obtidos. Tratamento primário com LRS apresenta maior redução do volume tumoral em comparação ao tratamento adjuvante. (COLAO et al., 2011) Além disso, as respostas bioquímicas e tumorais estão geralmente associadas, mas alguns pacientes podem apresentar resultados dissociados. (COLAO et al., 2016)

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a resposta bioquímica após 12 meses de tratamento com LRS de primeira geração de acordo com dois diferentes critérios e comparar os resultados obtidos entre os dois centros de referência para doenças hipofisárias no Brasil incluídos no estudo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a resposta bioquímica após 6 meses de tratamento com LRS de primeira geração utilizando dois critérios bioquímicos e comparar os resultados obtidos entre os dois centros de referência.

Avaliar a resposta tumoral após 12 meses de tratamento com LRS e comparar os resultados entre os dois centros estudados.

Avaliar discordância bioquímica entre os níveis de GH e IGF-I.

Avaliar fatores que influenciam a resposta bioquímica e a resposta tumoral após 12 meses de tratamento com LRS.

Correlacionar a resposta bioquímica e tumoral após 12 meses de tratamento.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Acromegalia é uma doença crônica causada pelo aumento dos níveis circulantes do GH e IGF-I, geralmente devido a um adenoma hipofisário produtor de GH. (BEN-SHLOMO E MELMED S., 2008; CAPATINA et al., 2015)

A extensão e a gravidade das comorbidades associadas à acromegalia depende da magnitude e do tempo de exposição ao excesso de GH e IGF-I. Portanto, diagnóstico e tratamento precoces são importantes. (ABREU et al., 2016)

Os objetivos do tratamento da acromegalia incluem a normalização dos níveis séricos de GH e IGF-I, redução da massa tumoral, melhora dos sinais e sintomas da doença e redução da morbimortalidade. (PUIG DOMINGO, 2015) O controle bioquímico nem sempre reflete um controle efetivo das comorbidades. (GIUSTINA et al., 2010) Portanto, o screening e tratamento específico das comorbidades também se faz necessário para controle da morbidade e redução de mortalidade. (ABREU et al., 2016)

Os ligantes do receptor da somatostatina de primeira geração são considerados medicações de primeira linha no tratamento da acromegalia. Podem ser utilizados como tratamento adjuvante nos casos não curados com a cirurgia ou como tratamento primário, em casos selecionados, quando há baixa chance de cura com a cirurgia, nos casos onde a cirurgia não está indicada ou para pacientes que se recusam ao procedimento cirúrgico. (MELMED et al., 2009; KATZNELSON et al., 2011)

A atuação desta classe de medicamentos ocorre mediante interação com os receptores da somatostatina (sstr), principalmente com o subtipo 2 (sstr2), mas também com os subtipos 5 e 3 (sstr5) em menor intensidade. (CASARINI et al., 2009; BRONSTEIN, 2006) Apresentam efeito anti-secretivo e anti-proliferativo, podendo reduzir tanto os níveis de GH e IGF-I como o volume tumoral, sendo que a magnitude desta ação irá depender da expressão dos sstr nos somatotropinomas. (MELMED et al., 2009). Pacientes com maior proporção de sstr2 em relação ao sstr5 apresentam melhor resposta aos LRS de primeira geração. (PUIG DOMINGO, 2015)

As preparações de longa ação disponíveis comercialmente no Brasil são o Octreotide-LAR (OCT-LAR) e o Lanreotide-Autogel (LAN-ATG), os quais

mostraram eficácia semelhante no controle da acromegalia. (MURRAY; MELMED, 2008)

3.1 TAXAS DE RESPOSTA BIOQUÍMICA AOS LRS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

Ao longo dos anos, guidelines e consensos relacionados ao manejo da acromegalia mudaram substancialmente devido a um melhor conhecimento da doença, melhoria dos ensaios de GH e IGF-I e desenvolvimento de novas opções terapêuticas. (COLAO et al., 2019) Guidelines mais recentes definem como ótimo controle bioquímico da acromegalia a obtenção de GHr < 1 ng/mL e níveis normais de IGF-I ajustado para idade e gênero. (GIUSTINA et al., 2010; MELMED et al., 2018) Nos casos onde houver discrepância bioquímica, os níveis de IGF-I devem ser considerados mais relevantes para tomada de decisão terapêutica, pois refletem melhor a atividade da doença, sendo sua normalização o objetivo principal do controle bioquímico. (MELMED et al., 2018)

Estudos com OCT-LAR anteriores a 2006 mostram uma taxa de controle da acromegalia de 50-70%. (COLAO et al., 2011) Uma meta-análise realizada por Freda e cols, encontrou níveis de GH < 2,5 ng/mL em 48% e 57% dos pacientes em uso de Octreotide-LAR (n=612) e Lanreotide-Autogel (n=914), respectivamente. (FREDA et al., 2005) A normalização do IGF-I foi observada em 47% dos pacientes com Octreotide-LAR e 67% dos pacientes com Lanreotide-Autogel. Neste estudo não foi realizada análise conjunta dos dados de GH e IGF-I. Já Mercado e cols, analisaram 68 pacientes em uso de Octreotide-LAR por 48 semanas e encontraram uma taxa de controle da acromegalia de 25%, considerando conjuntamente um nível de GH < 2,5 ng/mL e IGF-I normal para idade. (MERCADO et al., 2007) Da mesma forma, os ensaios clínicos prospectivos mais recentes, que avaliaram a resposta ao tratamento com Octreotide-LAR e Lanreotide-Autogel por um período de 6 a 108 meses, encontraram taxas de controle da acromegalia (com GH < 2,5 ng/mL e IGF-I normal) mais baixas, entre 19-57%, estando a maioria abaixo de 42%. (COLAO et al., 2009; KARACA et al., 2011; COLAO et al., 2014; COZZI et al., 2006; MELMED et al., 2010; SALVATORI et al., 2010; SHIMATSU et al., 2013) Se considerados apenas estudos prospectivos com pacientes sem nenhum

tratamento prévio para acromegalia, a porcentagem de pacientes que obtiveram níveis de GH < 2,5ng/mL e normalização do IGF-I após 12 meses de tratamento foi de 25-27% para o OCT-LAR (COLAO et al., 2009 e 2016; KARACA et al., 2011; MERCADO et al., 2007) e 33-54% para o LAN-ATG. (ANNAMALAI et al., 2013; COLAO et al., 2016; COLAO; AURIEMMA et al., 2009) Em contraste, se aplicados os critérios bioquímicos mais rigorosos, considerando como responsivos apenas os pacientes com IGF-I normal e GHr < 1 ng/ml, a taxa de resposta pode ser tão baixa quanto 25% em pacientes com tratamento primário não pré-selecionados. (MELMED et al., 2018)

Apesar de haver vários fatores que podem influenciar as respostas ao tratamento, os resultados dos estudos acima sugerem que as taxas de resposta ao tratamento primário são em geral menores do que as obtidas em pacientes que realizaram cirurgia e/ou radioterapia e/ou utilizaram LRS previamente. (COLAO et al., 2016)

Uma meta-análise recente (CARMICHAEL et al., 2014) confirmou que a normalização do GH e do IGF-I é influenciada pelo tempo de tratamento com LRS. Já o controle do GH, mas não do IGF-I, também está relacionado com uso prévio dos LRS e ano de publicação do estudo. Esta mesma meta-análise mostrou, que se considerados apenas os níveis de IGF-I, 55% dos pacientes obtêm controle bioquímico da acromegalia. Já a taxa de normalização do GH (<2,5 ng/mL) foi de aproximadamente 56%.

3.2 TAXAS DE RESPOSTA TUMORAL AOS LRS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

A maioria dos adenomas hipofisários produtores de GH apresentam algum grau de redução tumoral em resposta aos LRS. (COLAO et al., 2016; MELMED et al., 2018) Mas uma redução tumoral significativa ocorre com mais frequência em pacientes submetidos a tratamento primário em comparação com o tratamento adjuvante (COLAO et al., 2011) Estudos que avaliaram o efeito tumoral do OCT-LAR no tratamento primário da acromegalia durante um período de 6-24 meses, observaram uma taxa de redução significativa do volume tumoral (> 20-30% em relação ao basal) em 73-85% dos pacientes, com uma redução média do volume tumoral de 35-68%. (COLAO; AURIEMMA; PIVONELLO, 2016)

Já as taxas de redução tumoral observadas no tratamento adjuvante são mais baixas, variando de 28 a 34,9%. (BEVAN, 2005; TUTUNCU et al., 2012) Há menos dados referentes à redução tumoral com LAN-ATG em comparação com o OCT-LAR, mas as taxas de redução no tratamento primário variam de 63-79%. (COLAO; AURIEMMA; PIVONELLO, 2016) Por outro lado, aumento do volume tumoral durante tratamento com LRS foi observada em uma porcentagem $\leq 2\%$ dos pacientes. (COLAO et al., 2011)

Em geral, há uma concordância entre resposta bioquímica e anatômica, mas a redução tumoral pode ocorrer mesmo sem resposta bioquímica. (MELMED et al., 2009) Um estudo realizado por Colao et al (COLAO et al., 2006), avaliou 99 pacientes submetidos a tratamento primário com LRS quanto a redução tumoral após 12 meses. Deste total, 42,4% obtiveram controle bioquímico da doença com normalização de GH e IGF-I, mas 75,5% dos pacientes apresentaram redução tumoral $> 25\%$, com 14,1% apresentando redução maior que 75%. A maior redução tumoral foi observada nos pacientes com controle bioquímico. A porcentagem de redução tumoral foi semelhante entre os pacientes que utilizaram OCT-LAR e LAN-ATG. A porcentagem de queda do IGF-I com 12 meses foi o melhor preditor de redução tumoral após o mesmo período de tratamento neste estudo. A redução tumoral após 3 meses de tratamento também pode ser um fator preditor da magnitude de redução tumoral após 12 meses de uso contínuo do LRS. (BESSER et al., 2005) Um estudo brasileiro que avaliou a resposta tumoral em 25 pacientes com tratamento primário, observou uma taxa de redução tumoral significativa de 76%. (JALLAD et al., 2005) A magnitude da redução tumoral se correlacionou positivamente com a normalização do IGF-I neste estudo, sendo que a taxa de normalização do IGF-I nos pacientes com redução tumoral $> 75\%$, entre 51-75% e 25-50% foi de 100%, 66% e 50%, respectivamente.

3.3 DEFINIÇÕES DE RESPOSTA AOS LRS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

Uma das primeiras sugestões de definição de resistência aos LRS foi feita por Gola et al (GOLA et al., 2006), que definiu resistência bioquímica como persistência de hipersecreção de GH (GH basal $> 2 \mu\text{g/L}$ ou falha de supressão do GH $< 1 \mu\text{g/L}$ após TOTG) e IGF-I elevado, ajustado para idade e gênero, após

12 meses de tratamento. Resistência tumoral foi definida como redução tumoral < 20% ou aumento da lesão adenomatosa também após 12 meses de tratamento.

Na sequência, em 2007, Mercado et al propôs uma classificação da resposta bioquímica em três categorias: (1) “sucesso total”, com níveis de GH médio < 2,5 µg/L e IGF-I normal para idade e (2) “sucesso parcial”, com duas possíveis apresentações laboratoriais. A primeira, com GH médio entre 2,5 – 5,0 µg/L e IGF-I normal ou com redução ≥ 50% em relação ao basal e, a segunda, com GH médio ≤ 2,5 µg/L e IGF-I com redução ≥ 50% em relação ao basal, sem normalização. A terceira categoria desta classificação foi definida como (3) “falha ao tratamento”, englobando todos os outros possíveis resultados laboratoriais. (MERCADO et al., 2007)

Em uma definição mais recente, Colao et al (COLAO et al., 2011) propõem uma classificação conjunta da resposta bioquímica e tumoral para estabelecimento de resposta aos LRS. Também foram definidas três categorias de resposta e o período estabelecido para análise da resposta foi de 12 meses. (TABELA 1)

Tabela 1. Definição de resposta após 12 meses de tratamento com LRS na acromegalia.

Resposta completa	Normalização do GH <u>e</u> IGF-I <u>e</u> redução tumoral > 20% em pacientes com tratamento primário. Normalização do GH <u>e</u> IGF-I <u>e</u> redução tumoral > 20% ou estabilização do tumor em pacientes com tratamento adjuvante.
Resposta parcial	Redução > 50% do GH <u>e/ou</u> IGF-I sem normalização de ambos <u>e/ou</u> redução tumoral > 20% em pacientes com tratamento primário ou adjuvante.
Resposta ausente ou resistência ao LRS	Redução do GH <u>e</u> IGF-I < 50% <u>sem</u> normalização de ambos, <u>sem</u> redução tumoral em pacientes com tratamento primário <u>ou</u> aumento do tumor em qualquer paciente.

Adaptado de (Colao et al., 2011)

3.4 FATORES QUE INFLUENCIAM NA RESPOSTA AOS LRS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

3.4.1 Fatores laboratoriais

As diferentes metodologias aplicadas para dosagem do GH e a evolução dos ensaios bioquímicos que se tornaram mais sensíveis ao longo dos anos, levando a uma mudança do ponto de corte definido como seguro, dificultam as comparações dos resultados obtidos entre os estudos. (VAN ESDONK et al. 2018)

A preferência atual para avaliação do GH durante tratamento medicamentoso com LRS é a utilização do GH randômico (com ponto de corte de 1,0 ng/mL), dosado pelos ensaios atuais mais sensíveis e sempre que possível utilizando o mesmo ensaio para cada paciente ao longo do tratamento. (COLAO et al., 2019; GIUSTINA et al., 2010) A avaliação do GH nadir após TOTG acaba sendo mais aplicada na confirmação diagnóstica em casos duvidosos e para avaliação da resposta após a cirurgia. Há dificuldade em padronizar um ponto de corte universal do GH nadir, pois os níveis de GH variam de acordo com o ensaio utilizado durante o TOTG, sendo recomendado considerar como normais valores de GH < 0,4 ng/mL com os ensaios mais sensíveis. (ARAFAT et al., 2008) É preciso lembrar ainda, que até 30% dos pacientes com acromegalia apresentam resposta paradoxal ao TOTG, com aumento dos níveis de GH. (COLAO et al., 2019)

Com relação ao IGF-I, a recomendação dos consensos atuais é utilizar o valor limite superior do normal para cada faixa etária (GIUSTINA et al., 2010; MELMED et al., 2018), mas há alguns estudos que estabeleceram pontos de corte um pouco acima para definir a resposta bioquímica aos LRS. (VAN ESDONK et al. 2018)

Segundo metanálise realizada por Holdaway et al, tanto o GH quanto o IGF-I são bons preditores de mortalidade na acromegalia. A obtenção de níveis randômicos de GH < 2,5 µg/L (dosado por radioimunoensaio) mostrou redução da mortalidade, com taxas equivalentes à da população em geral. Quando avaliada a mortalidade por níveis de GH, as menores taxas foram observadas com GHr < 1 µg/L, sugerindo que este deve ser o ponto de corte alvo utilizando

os ensaios mais sensíveis atuais. (HOLDAWAY et al., 2008)

Outro fator que precisa ser considerado é a discrepância entre os níveis de GH e IGF-I. Um estudo Belga que avaliou 229 pacientes com acromegalia não controlada, encontrou 35% de discrepância entre os níveis de GH e IGF-I. (ALEXOPOULOU et al., 2008) O grupo com GH elevado era caracterizado por mulheres jovens estrogênio-suficientes e baixo índice de massa corporal. Já o grupo com IGF-I elevado era caracterizado por um pior perfil metabólico, sugerindo que o IGF-I e não o GH, é indicativo de doença ativa persistente. (ALEXOPOULOU et al., 2008) Outro estudo também demonstrou que o IGF-I elevado é melhor preditor de hipertensão arterial do que as concentrações de GH. (FEDRIZZI et al., 2011) A discrepância entre os níveis de GH e IGF-I pode ser influenciada por fatores metodológicos (como tipo de ensaio utilizado, faixas de normalidade e valores de corte empregados) e biológicos, os quais devem ser considerados na interpretação dos resultados bioquímicos. (FRARA et al., 2016) O consenso mais recente de acromegalia ainda recomenda a análise conjunta dos níveis de GH e IGF-I para definição de resposta bioquímica aos LRS, mas nos casos discordantes, a orientação é considerar os níveis de IGF-I para tomada de decisão por ser o parâmetro que melhor reflete a atividade da doença. (MELMED et al., 2018) Resultados discrepantes entre GH e IGF-I são mais frequentes nos pacientes em tratamento medicamentoso com LRS em comparação com outros tratamentos disponíveis e o padrão de discrepância “GH elevado com IGF-I normal” é o predominante neste subgrupo de pacientes. (CARMICHAEL et al., 2009; KANAKIS et al., 2016) A significância clínica deste padrão de discrepância é incerta, mas pode indicar um maior risco de recorrência, com aumento dos níveis de IGF-I ao longo do tempo. (FREDA, 2009) Contudo, as evidências relacionadas à necessidade de supressão dos níveis de GH para dentro da faixa de normalidade quando o IGF-I está normal ainda são insuficientes. (FREDA, 2009; GIUSTINA et al., 2010)

3.4.2 Fatores tumorais

Semelhante ao conceito de resistência bioquímica aos LRS, a definição de resistência tumoral também tem sido alvo de debate. Os marcadores utilizados para avaliação do tamanho do adenoma hipofisário (p. ex., volume e

maior diâmetro do adenoma), a duração do tratamento com LRS e a porcentagem de redução tumoral considerada significativa foram arbitrariamente definidos entre diferentes séries. (COLAO et al., 2016) Segundo metanálise realizada em 2012 que avaliou os efeitos do OCT-LAR na massa tumoral, alguns fatores se correlacionaram positivamente com maior redução tumoral: 1) dimensão tumoral avaliada por volume e não por medida linear; 2) tempo de tratamento maior que 12 meses em comparação com tratamentos mais curtos; e 3) tratamento primário em comparação com o adjuvante. (GIUSTINA et al., 2012) Nos pacientes em tratamento adjuvante, a resposta bioquímica passa a ser o principal parâmetro responsável pela determinação de resposta aos LRS. (COLAO et al., 2011)

Em casos de dissociação entre a resposta bioquímica e tumoral, onde a presença de redução tumoral significativa não é acompanhada do controle bioquímico, associação de outra classe medicamentosa ao LRS e não a sua substituição pode ser uma decisão mais acertada pela manutenção do efeito tumoral do LRS, sendo este em geral o motivo da recomendação da análise conjunta das respostas bioquímica e tumoral na definição de resistência aos LRS por alguns autores. (COLAO et al., 2011) A taxa de concordância entre a obtenção de controle bioquímico e redução tumoral significativa ($\geq 25\%$) observada por Cozzi et al em um estudo com pacientes em tratamento primário com OCT-LAR foi de 44,8%, enquanto 35% dos pacientes apresentaram redução tumoral sem normalização do GH. (COZZI et al., 2006)

3.4.3 Duração do tratamento

A duração do tratamento com LRS influencia tanto a resposta bioquímica quanto a tumoral, sendo observadas melhores taxas de ambas as respostas quanto maior o tempo de tratamento.

Estudos prospectivos que avaliaram a resposta bioquímica com 6 a 13 meses de tratamento com LRS, encontraram taxas de normalização do GH e IGF-I entre 19-41% (23-58%, se considerado apenas o IGF-I). (COLAO et al., 2014; MELMED et al., 2010; MERCADO et al., 2007; SALVATORI et al., 2010; SHIMATSU et al., 2013) Por outro lado, estudos mais prolongados, com duração de 18 até 108 meses, observaram taxas de controle da acromegalia de 57-68%,

considerando dados de GH e IGF-I em conjunto e, 67-75% se considerado apenas o IGF-I. (COZZI et al., 2003, 2006; TUTUNCU et al., 2012)

Um estudo que avaliou a resposta bioquímica de 68 pacientes por 18 meses com uso de OCT-LAR (36 pacientes) e LAN-ATG (32 pacientes), observou um maior percentual de redução tanto dos níveis de GH quanto do IGF-I entre os primeiros 3 e 6 meses de tratamento, sugerindo que este possa ser um fator preditor de resposta final aos LRS. (TUTUNCU et al., 2012) Redução progressiva dos níveis de GH e IGF-I ainda foi observada até o final do estudo, mas 50% dos pacientes com OCT-LAR e 56% daqueles com LAN-ATG foram submetidos a um aumento da dose da medicação com 6 meses de tratamento. Da mesma forma, outros dois estudos também observaram uma maior redução dos níveis de GH e IGF-I após 3 meses de tratamento com LRS e que persistiu até o final do estudo, (COLAO et al., 2014; JALLAD et al., 2005) sendo que no estudo brasileiro esta queda foi observada principalmente no grupo de pacientes que obtiveram normalização do IGF-I no final do estudo. (JALLAD et al., 2005)

Com relação à resposta tumoral, tem sido demonstrado que a redução tumoral progride com o tempo de tratamento com LRS, principalmente nos pacientes em tratamento primário. (COLAO; AURIEMMA; PIVONELLO, 2016) Segundo Cozzi et al, que avaliou 67 pacientes em tratamento primário com OCT-LAR por 6 a 108 meses, 46% dos pacientes apresentaram redução tumoral progressiva, principalmente aqueles com maior tempo de seguimento. (COZZI et al., 2006) Outro estudo mais recente, que avaliou 45 pacientes em tratamento primário com OCT-LAR e LAN-ATG por 5 anos, também observou redução tumoral progressiva ao longo do tempo, mas a redução tumoral relativa foi maior no primeiro ano em comparação com o restante do período e ausente após o quarto ano. (COLAO; AURIEMMA; GALDIERO; et al., 2009) A porcentagem de redução tumoral após 5 anos neste estudo apresentou correlação significativa com a redução tumoral após 12 meses e com os níveis de IGF-I, mas não com os níveis de GH, após 12 meses de tratamento. As taxas médias de redução tumoral após 5 anos com OCT-LAR e LAN-ATG foram de 74,9% e 78,2%, respectivamente.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo retrospectivo, transversal e observacional, baseado na revisão de prontuários, aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – HC-UFPR (ANEXO A) e do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

4.1 PACIENTES

Os pacientes incluídos neste estudo apresentavam idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de acromegalia confirmado pela presença de achados clínicos da doença, níveis elevados de IGF-I e GH (ou não supressão do GH após teste oral de tolerância a glicose com 75g de glicose – TOTG) e pela presença de um adenoma hipofisário nos exames de imagem.

Os pacientes selecionados eram provenientes de dois centros brasileiros de referência para tratamento de doenças hipofisárias, sendo o Centro I representado pelo Serviço de Endocrinologia e Metabologia (SEMPR) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e o Centro II representado pela Universidade de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Foram analisados pacientes em tratamento primário ou adjuvante com LRS (OCT-LAR ou LAN-ATG) por pelo menos 6 meses, nos quais os níveis séricos de GH e IGF-I foram avaliados no diagnóstico, antes do início do LRS, e após 6 e/ou 12 meses de tratamento medicamentoso. O tamanho do tumor hipofisário foi determinado no diagnóstico, antes do início do LRS e após 12 meses de tratamento medicamentoso. Pacientes com dados incompletos foram excluídos da análise.

4.2 RESPOSTA BIOQUÍMICA

Considerando os níveis de GHr e IGF-I pré-tratamento, os pacientes foram classificados em 3 grupos de acordo com a resposta bioquímica após 6 e 12 meses de tratamento com LRS: resistentes ou não respondedores (NR),

respondedores parciais (RP) e respondedores totais ou completos (RC). As taxas de resposta foram avaliadas de acordo com dois critérios, baseados nas definições atuais de ótimo controle bioquímico da acromegalia e na definição de resposta aos LRS proposta por Colao et al., conforme descrito abaixo:

- Critério A (GH + IGF-I): (RC) GH randômico < 1 ng/mL e IGF-I normal ajustado para idade; (RP) redução \geq 50% dos níveis de GH e/ou IGF-I em relação ao basal; (NR) redução < 50% dos níveis de GH e IGF-I em relação ao basal.
- Critério B (somente IGF-I): (RC) níveis normais de IGF-I ajustado para idade; (RP) redução \geq 50% dos níveis de IGF-I; (NR) redução < 50% dos níveis de IGF-I.

No Centro I, os níveis séricos de GH foram avaliados ao longo dos anos através de três métodos diferentes, incluindo o radioimunoensaio (RIA) (Diagnostic Products Corporation, IRP 66/217, sensibilidade 0,9 μ g/L), ensaios imunoradiométricos (IRMAs) (Immunotech, Beckman Coulter, IRP 80/505, sensibilidade 0,1 μ g/L; Diagnostic System Laboratories Inc., IRP 88/624, sensibilidade 0,01 μ g/L) e um ensaio de quimioluminescência (ICMA) (Immulite, Diagnostic Products Corporation, IRP 98/574, sensibilidade 0,01 μ g/L), todos com coeficientes de variação (CV) intra e inter-ensaio abaixo dos 11%, de acordo com os fabricantes. Os níveis de IGF-I foram determinados por IRMA (DSL5600 ACTIVETM, Diagnostic System Laboratories, Inc, IRP 87/512, sensibilidade não especificada) em poucos casos e na grande maioria dos pacientes por ICMA (Liaison XL, Diasorin, IRP 02/254, sensibilidade 3 ng/mL; Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation, IRP 87/518, sensibilidade 20 ng/mL), todos com CV intra e inter-ensaio abaixo de 9%, tal como fornecido pelos fabricantes. No Centro II, ambos os níveis de GH e IGF-I foram determinados pela ICMA Immulite.

4.3 RESPOSTA TUMORAL

Para avaliação da resposta tumoral, os pacientes foram classificados em

não respondedores (tNR) ou bons respondedores (tBR) ao tratamento com LRS se a redução tumoral foi $< 20\%$ ou $\geq 20\%$, respectivamente, após 12 meses de tratamento. A determinação do tamanho do tumor foi feita predominantemente pela medida linear do maior diâmetro do tumor (95,4% dos casos), mas também pelo volume tumoral. Dentre os pacientes classificados como bons respondedores (tBR), a redução tumoral foi subsequentemente categorizada em leve (entre 20-50%), moderada (51-75%) ou significativa ($> 75\%$).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Resultados de variáveis quantitativas foram descritos por média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. Para variáveis categóricas foram apresentados frequências e percentuais. O IGF-I foi expresso em “vezes” acima do limite superior do normal ajustado para cada faixa de idade e gênero (IGF-I-xLSN). A condição de normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A comparação das variáveis quantitativas entre o Centro I e o Centro II foi feita por meio do teste t de Student para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Em relação a variáveis categóricas, as comparações foram feitas através do teste exato de Fisher, teste de Qui-quadrado ou teste de simetria de Stuart-Maxwell. Para a análise univariada e multivariada de fatores associados à resposta completa e à resposta tumoral, foram ajustados modelos de Regressão Logística. O teste da razão de verossimilhança foi usado para avaliar a significância de cada fator. A medida de associação estimada foi a odds ratio para a qual foi apresentado intervalo de confiança de 95%. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão serão apresentados por meio do artigo intitulado “GH AND IGF-I LEVELS AND TUMOR SHRINKAGE IN RESPONSE TO FIRST GENERATION SOMATOSTATIN RECEPTOR LIGANDS IN ACROMEGALY: A COMPARATIVE STUDY BETWEEN TWO REFERENCE CENTERS FOR PITUITARY DISEASES IN BRAZIL”, submetido pela segunda vez à revista *Endocrine* em 13/04/2021, de classificação A3 segundo o novo Qualis da CAPES de 2019, após efetuadas as alterações sugeridas pelos revisores.

A primeira versão deste artigo, intitulada “COMPARISON OF THERAPEUTIC OUTCOMES TO FIRST GENERATION SOMATOSTATIN RECEPTOR LIGANDS (SRL) IN ACROMEGALY IN TWO REFERENCE CENTERS FOR PITUITARY DISEASES IN BRAZIL”, foi submetida à revista *Endocrine* em 16/02/2021.

As comprovações das submissões estão expostas nos apêndices 1 e 2. O artigo está formatado de acordo com os parâmetros exigidos pelo periódico.

5.1 ARTIGO CIENTÍFICO

GH AND IGF-I LEVELS AND TUMOR SHRINKAGE IN RESPONSE TO FIRST GENERATION SOMATOSTATIN RECEPTOR LIGANDS IN ACROMEGALY: A COMPARATIVE STUDY BETWEEN TWO REFERENCE CENTERS FOR PITUITARY DISEASES IN BRAZIL

Karina Zanlorenzi Basso Manosso¹, Carolina Labigalini Sampaio¹, Leandro Kasuki^{2,3,4}, Ximene Antunes^{2,3}, Monica R. Gadelha^{2,3}, Cesar Luiz Boguszewski¹

¹ SEMPR, Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil

² Centro de Pesquisa em Neuroendocrinologia, Divisão de Endocrinologia, Faculdade de Medicina e Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

³ Serviço de Neuroendocrinologia, Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Secretaria Estadual de Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

⁴ Serviço de Endocrinologia, Hospital Federal de Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Corresponding author:

Cesar Luiz Boguszewski (ORCID 0000-0001-7285-7941)

SEMPR, Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Agostinho Leão Junior 285 - Curitiba, PR, Brazil – 80030-110

Phone: +55 41-99981-1506; e-mail: clbogus@uol.com.br

Abbreviated title: Somatostatin receptor ligands in acromegaly

Number of words: 3497 words

ABSTRACT

Purpose: To compare biochemical and tumor response rates between two reference centers for pituitary diseases in Brazil after primary and adjuvant therapy with somatostatin receptor ligands (SRL) in acromegaly. **Methods:** Patients were classified as non-responders (NR), partial responders (PR) and full responders (FR) to 12-months SRL therapy according to: [criteria A] normal IGF-I and random GH (rGH) < 1 ng/mL (FR); $\geq 50\%$ decrease of IGF-I and/or rGH (PR); < 50% decrease of IGF-I and rGH (NR); [criteria B] normal IGF-I (FR); $\geq 50\%$ decrease of IGF-I (PR); < 50% decrease of IGF-I (NR). Tumor shrinkage < 20% defined poor responders (tPR) and $\geq 20\%$ good responders (tGR). **Results:** We studied 219 acromegaly patients (59% women, age 43.1 ± 13.9 years; 73 from Center I and 146 from Center II). After SRL therapy, the proportion of FR, PR and NR by criteria A and B was 30.2% vs 49.1%, 52.8% vs 21.2% and 17% vs 29.7%, respectively ($p < 0.001$). Considering criteria A or B separately, there was no difference in the proportion of FR, PR and NR between two centers. However, when comparing criteria A and B, the Center I showed a difference of 30.9% in classification of FR in relation to 13.2% observed in Center II ($p = 0.006$). tGR were 51.4% of patients, with no differences between the centers. **Conclusions:** IGF-I alone significantly increased positive response rates to SRLs, whereas the inclusion of rGH levels into therapeutic decision might lead to a significant increment on the cost-effectiveness of acromegaly management.

Keywords: Acromegaly; Somatostatin receptor ligands; Octreotide; Lanreotide;

Therapeutic outcomes

INTRODUCTION

Acromegaly is a chronic disease associated with excessive circulating levels of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I), mostly often due to a GH-secreting pituitary adenoma [1, 2]. Patients with acromegaly frequently present with many comorbidities, including musculoskeletal, cardiovascular, respiratory, metabolic and neoplastic complications, which collaborate to an increased mortality, particularly when disease control is not achieved [3, 4]. Therefore, normalization of GH and IGF-I levels and control of tumor mass are important therapeutic targets, enabling improvement of disease manifestations, quality of life, and survival [3, 5-6].

The first-generation somatostatin receptor ligands (SRLs) octreotide and lanreotide are recommended as first-line medical treatment in acromegaly, but both definition and rates of therapeutic responses vary among studies [3]. Recent guidelines have defined optimal biochemical control when an IGF-I level within the age-adjusted normal range and a random GH level < 1 ng/mL are achieved [7, 8]. Despite the recommendation to measure both random GH and IGF-I, the latter is usually considered more relevant for therapeutic decisions when the results are discordant, as it seems to better reflect disease activity [7, 9]. According to the Belgian Acromegaly Registry (AcroBel), discordant GH and IGF-I values can be found in approximately 35% of non-cured patients with acromegaly [10].

In a meta-analysis published in 2005, a response rate of 48% and 57% for Octreotide LAR (OCT-LAR) and Lanreotide-autogel (LAN-ATG), respectively, was found using a GH cut-off value ≤ 2.5 ng/mL, whereas normal IGF-I was observed in 47% of patients with OCT-LAR and 67% of patients with LAN-ATG [11]. In contrast, if more rigorous biochemical criteria are applied, considering responsive only patients with normal IGF-I and GH < 1 ng/mL, response rates can be as low as 25% in unselected treatment-naïve acromegaly patients [8]. Noteworthy, a recent meta-analysis confirmed that GH and IGF-I normalization during SRLs are influenced by treatment duration, while GH but not IGF-

I control, was also associated with prior SRL therapy and year of study publication. Using only normal IGF-I as target, the meta-analysis concluded that approximately 50% of patients reach acromegaly biochemical control with SRL treatment [12].

Similar to the concept of biochemical resistance to SRL, the definition of tumor resistance has also been a matter of debate. Markers, treatment duration and percentage of tumor shrinkage have been arbitrarily defined among different series. In addition, biochemical and tumor responses are usually associated, but some patients might exhibit dissociated outcomes [9]. Nevertheless, most GH-secreting pituitary adenomas show some degree of shrinkage in response to SRL, which normally occurs in the first months of therapy and continues thereafter [8, 9].

In the present study, we retrospectively examined two cohorts of acromegaly patients treated with SRL either as first-line or as adjuvant therapy, and followed at two pituitary reference centers in Brazil. We evaluated tumor shrinkage and biochemical response rates according to two different criteria (GH+IGF-I or only IGF-I), with the aim of comparing the therapeutic outcomes between the two centers and evaluating the potential impact of including GH levels in the cost-effectiveness of acromegaly management.

PATIENTS AND METHODS

Study Groups

All adult patients (≥ 18 years-old) included in this study had the diagnosis of acromegaly confirmed by the presence of clinical features of the disease, elevated and/or not-suppressible GH levels after a 75 g oral glucose tolerance test (oGTT), elevated IGF-I levels and a pituitary adenoma at imaging. For the current study, we screened the cohort for the inclusion of patients on primary or adjuvant treatment with SRL (OCT-LAR or LAN-

ATG) for at least 6 months, in which serum GH and IGF-I levels were assessed at diagnosis, before SRL initiation, and after 6 and/or 12 months of medical treatment. Tumor size was determined at diagnosis, before SRL initiation and after 12 months of medical treatment. Patients with incomplete data were excluded from the analysis. The two cohorts of patients were from two academic research centers in Curitiba (Center I) and Rio de Janeiro (Center II). The study was approved by the Ethic Committees of both institutions and registered at Plataforma Brazil with number 73133317.2.0000.0096.

Biochemical response

The study group was classified as non-responders (NR), partial responders (PR) and full responders (FR) to SRL therapy, and the response rates were evaluated according to two different criteria based on definition of optimal biochemical control by recent guidelines [7, 8] and on definition of SRL resistance proposed by Colao et al. [13], as follows:

[Criteria A, GH+IGF-I]: (FR) normal IGF-I and random GH < 1 ng/mL; (PR) \geq 50% decrease of IGF-I and/or GH levels compared to baseline; (NR) < 50% decrease of IGF-I and GH levels compared to baseline;

[Criteria B, only IGF-I]: (FR) normal IGF-I levels; (PR) \geq 50% decrease of IGF-I levels, without normalization; (NR) \leq 50% decrease of IGF-I.

The primary goal was the therapeutic outcomes after 12 months of treatment, but we have also examined the responses after 6 months of SRL treatment.

In Center I, serum GH levels were measured over the years by three different methods, including radioimmunoassay (RIA) (Diagnostic Products Corporation, IRP 66/217, sensitivity 0.9 μ g/L), immunoradiometric assays (IRMAs) (Immunotech, Beckman

Coulter, IRP 80/505, sensitivity 0.1 µg/L; Diagnostic System Laboratories Inc., IRP 88/624, sensitivity 0.01 µg/ L) and a chemiluminescence (ICMA) assay [Immulate, Diagnostic Products Corporation, IRP 98/574, sensitivity 0.01 µg/L), all with intra- and interassay coefficients of variation (CV) below 11%, as provided by the manufacturers. IGF-I levels were determined by IRMA (DSL5600 ACTIVETM, Diagnostic System Laboratories, Inc, IRP 87/512, sensitivity not specified) in few cases and in the vast majority of patients by ICMA (Liaison XL, Diasorin, IRP 02/254, sensitivity 3 ng/mL; Immulate 2000, Diagnostic Products Corporation, IRP 87/518, sensitivity 20 ng/mL), all with intra- and interassay CVs below 9%, as provided by the manufacturers. In Center II, both GH and IGF-I levels were determined by the ICMA Immulate.

Tumor response

The study group was classified as poor responders (tPR) and good responders (tGR) to SRL therapy, if a tumor shrinkage < 20% or ≥ 20%, respectively, was observed after 12 months of treatment, using either tumor volume or largest diameter as the measurement of tumor size. Among tGR patients, tumor shrinkage was subsequently categorized as mild (between 20-50%), moderate (between 51-75%) and remarkable (> 75%).

Statistical analysis

Results of quantitative variables were described by mean ± SD (standard deviation) or median, minimum and maximum. For categorical variables frequencies and percentages were presented. To standardize the results, serum IGF-I levels were expressed in times above the upper limit of normal (xULN-IGF-I) for age-matched range of each method as provided in the kit inserts. Normality distribution of continuous variables was evaluated by the Kolmogorov-Smirnov test. To compare quantitative variables between Center I

and Center II, the Student's t test for independent samples or the non-parametric Mann-Whitney test was applied. In relation to categorical variables, comparisons were made using Fisher's exact test, Chi-square test or Stuart-Maxwell symmetry test. Logistic Regression models were adjusted for univariate and multivariate analysis of factors associated with complete biochemical response and tumor response. Likelihood Ratio (LR) test was used to assess the significance of each factor. The estimated measure of association was the odds ratio for which a 95% confidence interval was presented. The statistical significance was considered for two-sided p values < 0.05. The data were analyzed with Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

RESULTS

A total of 219 adult acromegaly patients [89 men, 130 women; age 43.2 ± 14 yrs (range 18-80 yrs)] treated with SRL were included in the study: 73 [31 men, 42 women, 40.8 ± 12.5 yrs (range 18-70 yrs)] from Center I (Curitiba) and 146 [58 men, 88 women, age 44.4 ± 14.6 yrs (range 18-80 yrs)] from Center II (Rio de Janeiro). In 163 patients (74.4%), SRL was initiated as adjuvant therapy after surgery (n=140) or after surgery plus radiotherapy (n=23). Primary therapy was indicated in 56 patients (25.6%): 45 with macroadenomas and 11 with microadenomas. The indications of primary medical treatment were tumors invading cavernous sinus with low probability of surgical cure, patients with poor clinical conditions, and for microadenomas, a prolonged waiting time for transsphenoidal surgery in our public health system.

In the adjuvant treatment group, 151 patients had macroadenomas (31 greater than 3 cm in the largest diameter and 46 with cavernous sinus invasion), 6 had microadenomas and 6 patients had no description of the pituitary adenoma size before surgery. Fifty-one patients showed no residual tumor on MRI before starting medical treatment with SRL. OCT-LAR was the main SRL used (95% of the cases). Arterial hypertension and diabetes

mellitus were present in 47.2% and 33% of patients at diagnosis, respectively. There were no statistical differences between the two centers in relation to age, gender, comorbidities, tumor size, previous radiotherapy and type and frequency of SRL treatment performed (primary or adjuvant). Baseline characteristics of the study groups are shown in Table 1.

Biochemical response

Mean GH levels before SRL was 19.7 ± 45.9 ng/mL and decreased to 7.4 ± 39.2 ng/mL after 6 months and 4.2 ± 12.0 ng/mL after 12 months of treatment. Mean xULN-IGF-I levels before SRL, after 6 and 12 months of SRL treatment were 2.7 ± 1.3 , 1.5 ± 0.9 and 1.3 ± 0.9 , respectively. In patients under primary treatment with SRL for 12 months, normal GH and IGF-I was observed in 38.9% and 37%, respectively, while in those in adjuvant therapy the corresponding numbers were 40.5% and 53.2%, respectively.

After 6 months of SRL treatment

Analysis of biochemical response were performed in 189 patients after 6 months of SRL treatment. Considering only criteria A, forty patients (21.2%) were classified as FR, 104 patients (55.0%) as PR and 45 patients (23.8%) as NR, whereas using criteria B, 60 patients (31.7%) were classified as FR, 40 (21.2%) as PR and 89 (47.1%) as NR (Table 2). The differences between criteria A and B were statistically significant ($p < 0.001$) (Figure 1).

Comparing biochemical response between the two centers, the proportion of FR, PR and NR by criteria A from Center I and Center II was 14.9% vs 23.3%, 59.6% vs 53.5% and 25.5% vs 23.2%, respectively ($p = 0.48$). In relation to criteria B, the proportion of FR, PR

and NR from Center I and Center II was 23.4% vs 34.5%, 27.7% vs 19.0% and 48.9% vs 46.5%, respectively ($p=0.26$). When we compared the ratio of patients classified as FR, PR and NR by criteria A versus criteria B, we found no significant differences in the classification between the two centers ($p=0.59$) (Figure 1).

After 12 months of SRL treatment

Analysis of response rates after 12 months of SRL treatment were performed in 212 patients: 64 patients (30.2%) were classified as FR by Criteria A, 112 patients (52.8%) as PR and 36 patients (17.0%) as NR. Analysis of Criteria B showed 104 patients (49.1%) classified as FR, 45 patients (21.2%) as PR and 63 patients (29.7%) as NR, values significantly different than those of criteria A ($p<0.001$) (Figure 1 and Table 2).

Considering only criteria A, the proportion of FR, PR and NR from Center I and Center II was 25.0% vs 32.6%, 58.8% vs 50% and 16.2% vs 17.4%, respectively ($p=0.45$). In relation to criteria B, the proportion of FR, PR and NR from Center I and Center II was 55.9% vs 45.8%, 16.2% vs 23.6% and 27.9% vs 30.6%, respectively ($p=0.32$). As shown in Figure 1, when we compared the ratio of patients classified as FR by criteria A versus criteria B, Center I showed a difference of 30.9% versus 13.2% observed in Center II ($p=0.006$). There was no statistical difference in biochemical response between primary and adjuvant treatment.

Multivariate analysis was performed to evaluate possible factors associated with FR after 12 months of SRL therapy. By criteria A (GH+IGF-I), older age at diagnosis [OR=1.03 (1.004-1.06), $p=0.023$], lower basal GH level [OR=0.94 (0.90-0.98), $p<0.001$], and previous radiation [OR=3.66 (1.32-10.1), $p=0.012$] were independently and significantly associated with higher odds of FR. The type of treatment (adjuvant or primary), gender, and tumor size did not show statistical significance. By criteria B (only IGF-I), lower

baseline GH level [OR=0.98 (0.97-0.997), $p=0.003$], female gender [OR=2.30 (1.26-4.19), $p=0.006$] and adjuvant treatment [OR=2.14 (1.10-4.19), $p=0.024$] were independently and significantly associated with FR. Age, tumor size, type of treatment and prior radiation therapy did not significantly influence biochemical response.

Discrepancy between GH and IGF-I levels

The discordance rates between GH and IGF-I levels after 6 and 12 months of SRL therapy in the study group were 19.6% (37/189 patients) and 28.8% (61/212 patients), respectively. The pattern of normal IGF-I and elevated rGH levels (“Normal IGF-I”) was predominant over normal rGH and elevated IGF-I levels (“Normal rGH”) either after 6 months (10.6% vs 9%) or 12 months (18.8% vs 10%) of SRL therapy.

There were no statistical differences in proportion of discordant patterns between Center I and Center II after 6 months of SRL therapy ($p=0.16$). The proportion of discordant cases showing a “Normal IGF-I” pattern in Centers I and II after 12 months of treatment was not different (52.5% vs 47.5%, respectively), while the proportion of cases with a “Normal rGH” pattern was 28.6% in Center I and 66.7% in Center II, showing a trend to reach statistical difference ($p=0.07$).

Tumor response

Evaluation of tumor response was performed in 109 patients (46 in primary treatment and 63 in adjuvant treatment; 29 from Center I and 80 from Center II). Tumor shrinkage $\geq 20\%$ (tGR) was observed in 51.4% of these patients after 12 months of SRL treatment (56.5% primary and 47.6% adjuvant therapy) (Figure 2). There were no significant differences in tumor response both at primary and adjuvant therapy between the two

centers (Table 3). Among tGR group, mild, moderate and remarkable shrinkage was observed in 53.6%, 14.3% and 32.1% of patients, respectively. The proportion of mild, moderate and remarkable shrinkage among tGR in primary and adjuvant therapy was 65.4% vs 43.4%, 3.8% vs 23.3% and 30.8% vs 33.3%, respectively ($p=0.08$). Out of 53 patients (48.6%) classified as tPR, four (3.7%) presented increase in tumor size, all from Center II (2 were on primary and 2 on adjuvant treatment).

According to univariate analysis of tumor response, FR by criteria A (GH+IGF-I) was significantly associated with tumor shrinkage $\geq 20\%$ [OR=3.57 (1.35-9.43); $p=0.007$]. However, in the multivariate analysis, none of the factors analyzed (age, gender, basal GH level, tumor size, prior radiotherapy, adjuvant or primary treatment) significantly influenced tumor response.

DISCUSSION

In the present study, using most strict biochemical criteria of normal IGF-I levels and rGH < 1 ng/ml, the prevalence of FR after 6 and 12 months of SRL treatment was 23.8% and 30.2%, respectively, whereas using only normal IGF-I levels the numbers increased significantly to 31.7% and 49.1%. Of note, the ratio of patients classified as FR by the two distinct biochemical criteria in Center I was significantly higher than that observed in Center II.

The prevalence of discrepant results between GH and IGF-I levels after 6 and 12 months of SRL therapy were 19.6% and 28.8%, respectively, with a predominant “High GH” pattern in both periods. Discordant results are more common in patients receiving SRL therapy than in other therapies and the “High GH” has been shown to be the predominant pattern in this subgroup of patients [14,15]. Discordant GH and IGF-I values can be influenced by methodological (type of assay, normative ranges and cutoffs values used)

and several biological factors, which must be taken into account when interpreting the results [16]. The difference in GH levels observed between the two centers in our study may have been influenced by the different methods used to evaluate GH. Measurement of both parameters are recommended to biochemically define disease activity by most recent guidelines [7,8], but in cases of discrepancy, IGF-I is usually considered more relevant for therapeutic decisions, as it seems to better reflect disease activity [7, 9, 17]. Accordingly, it has been reported that patients with elevated IGF-I and normal GH present a worse metabolic profile than those with high GH and normal IGF-I levels [10]. Elevated IGF-I levels have also been shown to better predict arterial hypertension than GH concentrations [18]. The clinical significance of the “High GH group” is uncertain, but it may indicate higher risk of recurrence, with increase in IGF-I levels over time [17]. In contrast, there is still insufficient evidence that GH levels need to be suppressed into the normal range when IGF-I levels are normal [7, 17]. In our own clinical practice, patients with the “High GH” pattern are usually managed without changing the therapeutic approach.

Medical treatment with SRL is responsible for a substantial cost in acromegaly management and, therefore, interpretation of biochemical parameters may have a profound impact when cost-effectiveness issues are considered [19-23]. Both first generation SRLs OCT-LAR and LAN-ATG are provided for acromegaly treatment by the Brazilian Unified Public Health System (SUS). Annual costs of medical treatment per patient in Brazil varies from \$ 29,375.34 to \$ 60,523.56 depending on the dose and type of SRL used [24]. Thus, the inclusion of normal rGH levels as therapeutic target as in criteria A might result in significant increase in the costs if a decision to initiate SRL or to change the dose is based on both parameters.

In the present study, the most significant decline in GH and IGF-I levels occurred in the first 6 months of SRL treatment, as previously observed in other series [25, 26]. The proportion of FR after 12 months of SRL treatment by Criteria A resembles that observed

by Andries and co-workers in a 12-month randomized crossover study with OCT-LAR and LAN-ATG [27]. Other prospective clinical trials have shown response rates varying from 19 to 41%, but applying a higher cut-off GH level of 2.5 ng/mL [28-32]. In agreement with the study by Colao et al. [9], we have observed a low rate of full resistance to SRL treatment, corresponding to 17% of patients after 12 months.

The rate of IGF-I normalization of 49.1% observed in our study after 12 months of SRL treatment is in accordance with a meta-analysis that evaluated biochemical efficacy rates during SRL treatments [12]. The higher proportion of NR after 6 months in relation to 12 months in our cohort is explained by patients with an IGF-I level very close to normal levels at 6 months who evolved to normalization at 12 months. This observation further supports a “wait-and-see” approach in partially SRL responsive patients since a proportion of them achieve normal IGF-I levels after more prolonged treatment.

In our study, the full biochemical response after 12 months of SRL treatment was significantly influenced by factors like older age, female gender, lower basal GH level, prior radiotherapy and the use of SRL as adjuvant therapy. Most of these factors have been associated with better biochemical response in other studies [13, 33-34] and we could also demonstrated an association between normalization of GH and IGF-I levels with tumor shrinkage $\geq 20\%$ in an univariate analysis. However, dissociated responses were also observed in our study, in agreement with other series [26]

In our cohorts, tumor shrinkage $\geq 20\%$ was obtained in 51.4% of 109 patients, similarly to the number reported in an Italian study with a follow-up period ranging from 18 to 48 months [35]. In contrast, we found an increased tumor size in four (3.7%) cases, a prevalence higher than 2% or less observed in the literature [36]. When only results of primary therapy with SRL were analyzed, tGR was observed in 56.5% of our patients, a rate slightly lower than in other series [28, 37-39]. These differences may be due to study designs (retrospective vs prospective), tumor measurement (diameter vs volume) and

heterogeneity of study populations. However, no differences in tumor responses were noted between the two Brazilian centers either in primary or in adjuvant therapy. We had some patients with microadenomas submitted to SRL primary therapy.

The limitations of our study include its cross-sectional retrospective design, since data sets are often incomplete, variable or difficult to access. This was particularly important in relation to the number of images unavailable to estimate the effects of SRL therapy in tumor mass. In some cases, analysis of tumor size was based on the magnetic resonance reports. Another limitation was the lack of data to investigate whether patients biochemically classified by GH+IGF (criteria A) or using only IGF-I (criteria B) differ in clinical manifestations and presence of comorbidities. In this regard, Damjanovic et al. [40] have shown that patients who have discordant GH and IGF-I levels had similar beneficial changes in clinical markers as those who achieved complete biochemical remission, suggesting that FR might not be always necessary to attain favorable clinical outcomes [40]. Unfortunately, it was also not possible to evaluate the potential impact of different criteria on mortality in this study. Nevertheless, further prospective trials involving large group of patients are needed to accurately evaluate the impact of discordant GH and IGF-I levels after SRL therapy in the morbidities and mortality of acromegaly.

In summary, the use of IGF-I as the sole biochemical parameter increased significantly the response rates to SRLs, and consequently, the inclusion of GH levels into therapeutic decision might lead to a significant increment on the cost-effectiveness of acromegaly management.

Acknowledgements

M.R.G. receives unrestricted research grants from Fundação de Amparo a Pesquisa do

Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ)

Funding

No funding was received for conducting this study.

Conflict of interest

K.Z.B.M., C.L.S. and X.A. have nothing to declare. M.R.G. has received lecture fees from Novartis, Ipsen, Pfizer and Crinetics, has participated on advisory boards of Novartis, Ipsen and Crinetics, and has served as principal investigator in clinical trials of Novartis and Crinetics. L.K. has received lecture fees and has participated as a coinvestigator in clinical trials of Novartis and Ipsen. C.L.B. has received lecture fees from Novartis and Ipsen and has served as principal investigator in clinical trials of Novartis and Crinetics.

Data availability

Data are available upon request.

Ethical approval

The study was approved by the Ethic Committees of the Universidade Federal do Parana and Universidade Federal do Rio de Janeiro and conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

REFERENCES

1. Ben-Shlomo, Melmed S (2008) Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37(1):101-22, viii
2. Capatina C, Wass JAH (2015) 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Acromegaly. *J Endocrinol* 226(2): T141–160

3. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A (2009) Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 94(5):1509–1517
4. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, Bolanowski M, Bonert V, Bronstein MD, Casanueva FF, Clemmons D, Colao A, Ferone D, Fleseriu M, Frara S, Gadelha MR, Ghigo E, Gurnell M, Heaney AP, Ho K, Ioachimescu A, Katznelson L, Kelestimur F, Kopchick J, Krsek M, Lamberts S, Losa M, Luger A, Maffei P, Marazuela M, Mazziotti G, Mercado M, Mortini P, Neggers S, Pereira AM, Petersenn S, Puig-Domingo M, Salvatori R, Shimon I, Strasburger C, Tsagarakis S, van der Lely AJ, Wass J, Zatelli MC, Melmed S (2020) A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 105(4):e937-946
5. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD (2004) Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89(2):667-74
6. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK (2011) American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly—2011 update: executive summary. *Endocr Pract* 17(4):636-646
7. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S (2010) A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 95(7):3141-8
8. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A (2018) A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol* 14(9):552-561
9. Colao A, Auriemma R, Pivonello R, Kasuki L, Gadelha MR (2016) Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary* 19(3):235-47
10. Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Velkeniers B, Maiter D. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Apr;93(4):1324-30
11. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D (2005) Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 90(8):4465–4473

12. Carmichael JD, Bonert VS, Nuño M, Ly D, Melmed S (2014) Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments—a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 99(5):1825–1833
13. Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R (2011) Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev* 32(2):247–271
14. 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 (Oxf)*. 2016 Nov;85(5):681-688
15. Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb;94(2):523-7
16. Frara S, Maffezzoni F, Mazziotti G, Giustina A. The Modern Criteria for Medical Management of Acromegaly. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;138:63-83
17. Freda PU. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-I levels are discrepant? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Aug;71(2):166-70
18. Fedrizzi D, Rodrigues TC, Costenaro F, Scalco R, Czepielewski MA. Hypertension-related factors in patients with active and inactive acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011 Oct;55(7):468-74
19. Elbaum M, Mizera Ł, Bolanowski M. The real costs of acromegaly: analysis of different therapies. *Endokrynol Pol*. 2019;70(1):74-85
20. Marko NF, LaSota E, Hamrahian AH, Weil RJ. Comparative effectiveness review of treatment options for pituitary microadenomas in acromegaly. *J Neurosurg*. 2012 Sep;117(3):522-38
21. Didoni G, Grottol S, Gasco V, Battistini M, Ferone D, Giusti M, Ragazzoni F, Ruffo P, Ghigo E, Minuto F. Cost-of-illness study in acromegalic patients in Italy. *J Endocrinol Invest*. 2004 Dec;27(11):1034-9
22. Roset M, Merino-Montero S, Luque-Ramírez M, Webb SM, López-Mondéjar P, Salinas I, Soto A, Bernal C, Villabona C, De Luis D, Donnay S, Pascual H, Pérez- Luis

J; Spanish group of the OASIS study. Cost of clinical management of acromegaly in Spain. *Clin Drug Investig*. 2012 Apr 1;32(4):235-45

23. Lesén E, Granfeldt D, Houchard A, Dinet J, Berthon A, Olsson DS, Björholt I, Johannsson G. Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: a register-linkage population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2017 Feb;176(2):203-212

24. CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS): Pegvisomanto para acromegalia. Report no. 348, March 2018

25. Tutuncu Y, Berker D, Isik S, Ozuguz U, Akbaba G, Kucukler FK, Aydin Y, Guler S (2012) Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary* 15(3):398–404

26. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD (2005) Treatment of acromegaly with octreotide-LAR: extensive experience in a Brazilian institution. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63(2):168–175

27. Andries M, Glintborg D, Kvistborg A, Hagen C, Andersen M (2008) A 12-month randomized crossover study on the effects of lanreotide Autogel and octreotide long-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68(3):473–480

28. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang T-C, Chervin A, Farrall AJ, Patocs A, Petersenn S, Podoba J, Safari M, Wardlaw J (2007) A prospective, multicenter study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (longacting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66(6):859–868

29. Karaca Z, Tanriverdi F, Elbuken G, Cakir I, Donmez H, Selcuklu A, Durak A, Dokmetas H, Colak R, Unluhizarci K, Kelestimur F (2011) Comparison of primary octreotide-lar and surgical treatment in newly diagnosed patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 75(5):678–684

30. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely AJ, Farrall AJ, Hermosillo 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 Mar;99(3):791-9

31. Melmed S, Cook D, Schopohl J, Goth MI, Lam KS, Marek J (2010) Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary* 13(1):18–28
32. Shimatsu A, Teramoto A, Hizuka N, Kitai K, Ramis J, Chihara K (2013) Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sustained-release lanreotide (lanreotide Autogel) in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism. *Endocr J* 60(5):651–663
33. Buliman A, Tataranu LG, Ciubotaru V, Cazac TL, Dumitrache C (2016). The multimodal management of GH-secreting pituitary adenomas: predictive factors, strategies and outcomes. *J Med Life* 9(2):187-92
34. Petersenn S, Houchard A, Sert C, Caron PJ; PRIMARYS Study Group (2020). Predictive factors for responses to primary medical treatment with lanreotide autogel 120 mg in acromegaly: post hoc analyses from the PRIMARYS study. *Pituitary* 23(2):171-181
35. 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-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *J Clin Endocrinol Metab* 88(7):3090–3098
36. Ben-Shlomo A, Melmed S (2008) Somatostatin agonists for treatment of acromegaly. *Mol Cell Endocrinol* 286(1-2):192-198.
37. Colao A, Auriemma RS, Rebola A, Galdiero M, Resmini E, Minuto F, Lombardi G, Pivonello R, Ferone D (2009) Significant tumour shrinkage after 12 months of lanreotide Autogel-120 mg treatment given first-line in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 71(2):237–245
38. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L, Pagani G (2006) Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a longterm (up to 9 years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 91(4):1397–1403
39. Attanasio R, Lanzi R, Losa M, Valentini F, Grimaldi F, De Menis E, Davi MV, Battista C, Castello R, Cremonini N, Razzore P, Rosato F, Montini M, Cozzi R (2008) Effects of lanreotide Autogel on growth hormone, insulin like growth factor 1, and tumor size in acromegaly: a 1-year prospective multicenter study. *Endocr Pract* 14(7):846–855

40. Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, Popovic V, Macut D, Vukojevic P, Joksimovic MM (2005) Clinical indicators of biochemical remission in acromegaly: does incomplete disease control always mean therapeutic failure? Clin Endocrinol (Oxf) 62(4):410-7

TABLE 1. Baseline characteristics of the two cohorts of acromegaly patients followed at Curitiba (Center I) and Rio de Janeiro (Center II) before starting treatment with somatostatin receptor ligands (SRL)

Variable	Total (N=219)	Center I (N=73)	Center II (N=146)	P value
Age at diagnosis (years)	43.2 ± 14	40.8 ± 12.5	44.4 ± 14.6	0.07
Men/Women, n	89/130	31/42	58/88	0.77
Arterial hypertension, n (%)	103 (47.2)	33 (45.2)	70 (48.3)	0.67
Diabetes mellitus, n (%)	72 (33)	20 (27.4)	52 (35.9)	0.28
Macroadenoma, n (%)	196 (92.0)	69 (95.8)	127 (90.1)	0.18
Previous radiotherapy, n (%)	24 (11)	8 (11)	16 (11)	1
Primary treatment, n (%)	56 (25.6)	17 (23.3)	39 (26.7)	0.62
Adjuvant treatment, n (%)	163 (74.4)	56 (76.7)	107 (73.3)	0.62
GH levels before SRL	19.7 ± 45.9	24.6 ± 64.7	17.2 ± 32.0	0.96
xULN-IGF-I before SRL	2.7 ± 1.3	2.5 ± 1.3	2.7 ± 1.3	0.12

xULN, times upper limit of normal

TABLE 2. Full responders (FR), partial responders (PR) or non-responders (NR) according to criteria A (GH+IGF-I) and criteria B (only IGF-I) after 6 and 12 months of SRL therapy in acromegaly patients.

Biochemical Criteria	Biochemical Response	Total (%)	Center I (%)	Center II (%)
6 months (N=189)				
Criteria A (GH+IGF-I)	FR	23.8	14.9	23.3
	PR	55.0	59.6	53.5
	NR	21.2	25.5	23.2
Criteria B (IGF-I)	FR	31.7	23.4	34.5
	PR	21.2	27.7	19.0
	NR	47.1	48.9	46.5
12 months (N=212)				
Criteria A (GH+IGF-I)	FR	30.2	25.0	32.6
	PR	52.8	58.8	50.0
	NR	17.0	16.2	17.4
Criteria B (IGF-I)	FR	49.1	55.9	45.8
	PR	21.2	16.2	23.6
	NR	29.7	27.9	30.6

TABLE 3. Tumor response rates after 12 months of SRL therapy in acromegaly during primary or adjuvant therapy. Patients were classified as good responders (tGR) or poor responders (tPR) according to a tumor shrinkage $\geq 20\%$ or $< 20\%$, respectively

Type of Therapy	Tumor Response	Total N=109 (%)	Center I N=29 (%)	Center II N=80 (%)
Primary (N=46)	tGR	56.5	62.5	53.3
	tPR	43.5	37.5	46.7
Adjuvant (N=63)	tGR	47.6	53.8	46.0
	tPR	52.4	46.2	54.0

LEGENDS TO THE FIGURES

Figure 1. Biochemical responses rates according to criteria A (black bars) and criteria B (gray bars) in Center I, Center II and in the total study group, after 6 months (graphs “a”, “b” and “c”) and after 12 months (graphs “d”, “e” and “f”) of SRL therapy in acromegaly. Patients were classified as full responders (FR); partial responders (PR) or non-responders (NR). The asterisk in graph “d” represents a significant difference in the ratio of patients classified as FR by criteria A and criteria B in Center I versus Center II ($p=0.006$).

Figure 2. Tumor responses after 12 months of SRL therapy in Center I, Center II and in the total study group, considering primary therapy (a) or adjuvant therapy (b). Good responders (tGR, black bars) = tumor shrinkage $\geq 20\%$; Poor responders (tPR, gray bars) = tumor shrinkage $< 20\%$.

Figure 1

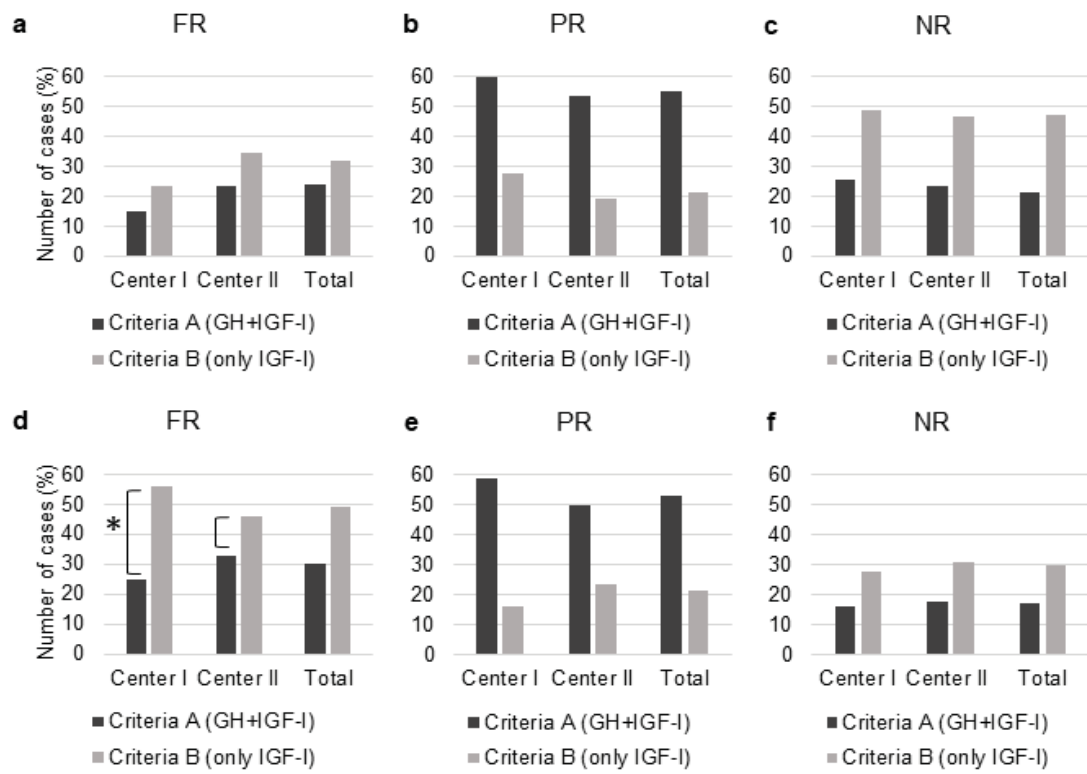
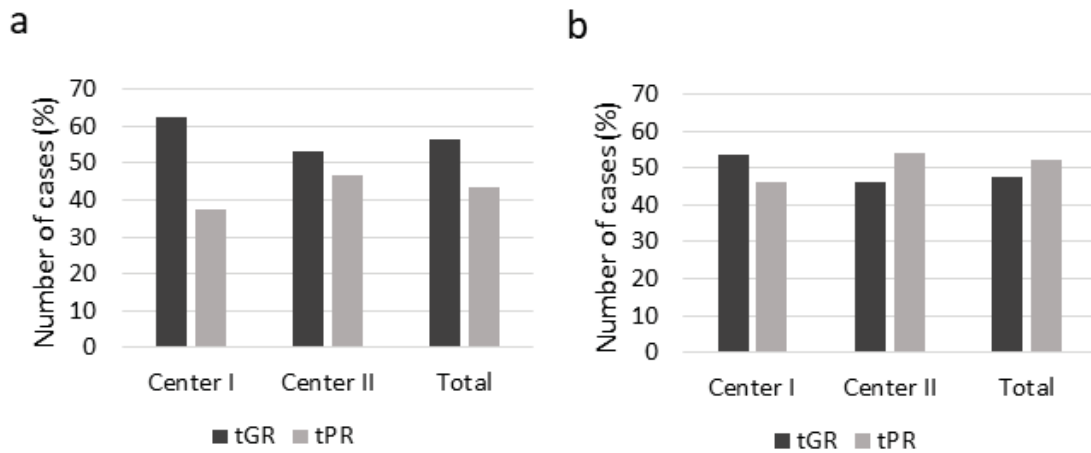


Figure 2



6 CONCLUSÕES

A taxa de RC após 12 meses de tratamento com LRS na acromegalia foi significativamente maior quando avaliada pelo critério B (IGF-I) do que pelo critério A (GH+IGF-I), sem diferença entre os dois centros de estudo.

A taxa de RC após 6 meses de tratamento com LRS na acromegalia também foi significativamente maior quando avaliada pelo critério B (IGF-I) do que pelo critério A (GH+IGF-I), sem diferença entre os dois centros de estudo.

A resposta tumoral foi observada em 51,4% dos pacientes com acromegalia após 12 meses de tratamento com LRS, sem diferença entre os centros.

Discordância bioquímica entre GH e IGF-I ocorreu em 19,6% após 6 meses e 28,8% após 12 meses de tratamento com LRS, com predomínio do padrão "GHr elevado e IGF-I normal".

Maior idade ao diagnóstico, sexo feminino, menor nível de GH basal, radioterapia prévia e tratamento adjuvante influenciaram significativamente a RC após 12 meses de tratamento com LRS.

E, por fim, a resposta completa pelo critério A (GH+IGF-I) se correlacionou positivamente com a resposta tumoral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, A.; TOVAR, A. P.; CASTELLANOS, R.; et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. **Pituitary**, 2016.

ALEXOPOULOU, O.; BEX, M.; ABS, R.; et al. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 4, p. 1324–1330, 2008.

ANNAMALAI, A. K.; WEBB, A.; KANDASAMY, N.; et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, n. 3, p. 1040–1050, 2013.

ARAFAT, A. M.; MÖHLIG, M.; WEICKERT, M. O.; et al. Growth hormone response during oral glucose tolerance test: The impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 4, p. 1254–1262, 2008.

BEN-SHLOMO, A.; MELMED, S. Acromegaly. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, 2008.

BESSER, G. M.; BURMAN, P.; DALY, A. F. Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly. **European Journal of Endocrinology**, v. 153, n. 2, p. 187–193, 2005.

BEVAN, J. S. Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 90, n. 3, p. 1856–1863, 2005.

BRONSTEIN, M. D. Acromegaly: Molecular expression of somatostatin receptor subtypes and treatment outcome. **Frontiers of Hormone Research**, v. 35, p. 129–134, 2006.

CAPATINA, C.; WASS, J. A. H. Acromegaly. **Journal of Endocrinology**, v. 226, n. 2, p. T141–T160, 2015.

CARMICHAEL, J. D.; BONERT, V. S.; MIROCHA, J. M.; MELMED, S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 2, p. 523–527, 2009.

CARMICHAEL, J. D.; BONERT, V. S.; NUÑO, M.; LY, D.; MELMED, S. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: A meta-analysis. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 5, p. 1825–1833, 2014.

CASARINI, A. P. M.; JALLAD, R. S.; PINTO, E. M.; et al. Acromegaly: Correlation between expression of somatostatin receptor subtypes and response to octreotide-lar treatment. **Pituitary**, v. 12, n. 4, p. 297–303, 2009.

COLAO, A.; AURIEMMA, R. S.; GALDIERO, M.; LOMBARDI, G.; PIVONELLO, R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: A prospective study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 10, p. 3746–3756, 2009.

COLAO, A.; AURIEMMA, R. S.; LOMBARDI, G.; PIVONELLO, R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. **Endocrine Reviews**, v. 32, n. 2, p. 247–271, 2011.

COLAO, A.; AURIEMMA, R. S.; PIVONELLO, R. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. **Pituitary**, v. 19, n. 2, p. 210–221, 2016.

COLAO, A.; AURIEMMA, R. S.; PIVONELLO, R.; KASUKI, L.; GADELHA, M. R. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. **Pituitary**, v. 19, n. 3, p. 235–247, 2016.

COLAO, A.; AURIEMMA, R. S.; REBORA, A.; et al. Significant tumour shrinkage after 12 months of lanreotide Autogel-120 mg treatment given first-line in

acromegaly. **Clinical Endocrinology**, v. 71, n. 2, p. 237–245, 2009.

COLAO, A.; BRONSTEIN, M. D.; FREDA, P.; et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: A head-to-head superiority study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 3, p. 791–799, 2014.

COLAO, A.; CAPPABIANCA, P.; CARON, P.; et al. Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: A randomized, open-label, multicentre study. **Clinical Endocrinology**, v. 70, n. 5, p. 757–768, 2009.

COLAO, A.; FERONE, D.; MARZULLO, P.; LOMBARDI, G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. **Endocrine Reviews**, 2004.

COLAO, A.; GRASSO, L. F. S.; GIUSTINA, A.; et al. Acromegaly. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, n. 1, p. 1–17, 2019.

COLAO, A.; PIVONELLO, R.; AURIEMMA, R. S.; et al. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: A prospective study in 99 patients. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 6, p. 2112–2118, 2006.

COZZI, R.; ATTANASIO, R.; MONTINI, M.; et al. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: Predictive value of short-term results? **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 88, n. 7, p. 3090–3098, 2003.

COZZI, R.; MONTINI, M.; ATTANASIO, R.; et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: A long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 4, p. 1397–1403, 2006.

VAN ESDONK, M. J.; VAN ZUTPHEN, E. J. M.; ROELFSEMA, F.; et al. How are growth hormone and insulin-like growth factor-1 reported as markers for drug effectiveness in clinical acromegaly research? A comprehensive methodologic review. **Pituitary**, v. 21, n. 3, p. 310–322, 2018.

FEDRIZZI, D.; RODRIGUES, T. C.; COSTENARO, F.; SCALCO, R.; CZEPIELEWSKI, M. A. Hypertension-related factors in patients with active and inactive acromegaly. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 55, n. 7, p. 468–474, 2011.

FRARA, S.; MAFFEZZONI, F.; MAZZIOTTI, G.; GIUSTINA, A. The Modern Criteria for Medical Management of Acromegaly. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v. 138, p. 63–83, 2016.

FREDA, P. U. Monitoring of acromegaly: What should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? **Clinical Endocrinology**, v. 71, n. 2, p. 166–170, 2009.

FREDA, P. U.; KATZNELSON, L.; VAN DER LELY, A. J.; et al. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: A meta-analysis. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 90, n. 8, p. 4465–4473, 2005.

GIUSTINA, A.; CHANSON, P.; BRONSTEIN, M. D.; et al. A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 7, p. 3141–3148, 2010.

GIUSTINA, A.; MAZZIOTTI, G.; TORRI, V.; et al. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, 2012.

GOLA, M.; BONADONNA, S.; MAZZIOTTI, G.; AMATO, G.; GIUSTINA, A. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly: An evolving concept? **Journal of Endocrinological Investigation**, 2006.

HOLDAWAY, I. M.; BOLLAND, M. J.; GAMBLE, G. D. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. **European Journal of Endocrinology**, v. 159, n. 2, p. 89–95, 2008.

HOLDAWAY, I. M.; RAJASOORYA, R. C.; GAMBLE, G. D. Factors Influencing Mortality in Acromegaly. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 2, p. 667–674, 2004.

JALLAD, R. S.; MUSOLINO, N. R. C.; SALGADO, L. R.; BRONSTEIN, M. D.

Treatment of acromegaly with octreotide-LAR: Extensive experience in a Brazilian institution. **Clinical Endocrinology**, v. 63, n. 2, p. 168–175, 2005.

KANAKIS, G. A.; CHRISOULIDOU, A.; BARGIOTA, A.; et al. 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. **Clinical Endocrinology**, v. 85, n. 5, p. 681–688, 2016.

KARACA, Z.; TANRIVERDI, F.; ELBUKEN, G.; et al. Comparison of primary octreotide-lar and surgical treatment in newly diagnosed patients with acromegaly. **Clinical Endocrinology**, v. 75, n. 5, p. 678–684, 2011.

KATZNELSON, L.; ATKINSON, J. L. D.; COOK, D. M.; et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly--2011 update: executive summary. **Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists**, v. 17, n. 4, p. 636–646, 2011.

MELMED, S.; BRONSTEIN, M. D.; CHANSON, P.; et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 9, p. 552–561, 2018.

MELMED, S.; COLAO, A.; BARKAN, A.; et al. Guidelines for acromegaly management: An update. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 5, p. 1509–1517, 2009.

MELMED, S.; COOK, D.; SCHOPOHL, J.; et al. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel ® therapy: A randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. **Pituitary**, v. 13, n. 1, p. 18–28, 2010.

MERCADO, M.; BORGES, F.; BOUTERFA, H.; et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR® (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. **Clinical Endocrinology**, v. 66, n. 6, p. 859–868, 2007.

MURRAY, R. D.; MELMED, S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 8, p. 2957–2968, 2008.

PUIG DOMINGO, M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine. **Clinical Endocrinology**, v. 83, n. 1, p. 3–14, 2015.

SALVATORI, R.; NACHTIGALL, L. B.; COOK, D. M.; et al. Effectiveness of self- or partner-administration of an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide in lanreotide-naïve patients with acromegaly. **Pituitary**, v. 13, n. 2, p. 115–122, 2010.

SHIMATSU, A.; TERAMOTO, A.; HIZUKA, N.; et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sustained-release lanreotide (lanreotide Autogel) in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism. **Endocrine Journal**, v. 60, n. 5, p. 651–663, 2013.

TUTUNCU, Y.; BERKER, D.; ISIK, S.; et al. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. **Pituitary**, v. 15, n. 3, p. 398–404, 2012.

APÊNDICE 1 - REGISTRO DE SUBMISSÃO DO ARTIGO À REVISTA CIENTÍFICA ENDOCRINE EM 16/02/2021

Endocrine

COMPARISON OF THERAPEUTIC OUTCOMES TO FIRST GENERATION SOMATOSTATIN RECEPTOR LIGANDS (SRL) IN ACROMEGALY IN TWO REFERENCE CENTERS FOR PITUITARY DISEASES IN BRAZIL

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	ENDO-D-21-00220
Full Title:	COMPARISON OF THERAPEUTIC OUTCOMES TO FIRST GENERATION SOMATOSTATIN RECEPTOR LIGANDS (SRL) IN ACROMEGALY IN TWO REFERENCE CENTERS FOR PITUITARY DISEASES IN BRAZIL
Article Type:	Original Article
Corresponding Author:	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI, M.D., Ph.D. SEMPR HC UFPR CURITIBA, PR BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	SEMPR HC UFPR
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Karina Zanlorenzi Basso Manosso, Postgraduate student
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Karina Zanlorenzi Basso Manosso, Postgraduate student Carolina Labigalini Sampaio, MD Leandro Kasuki, MD PhD Ximene Antunes, MD PhD Monica Roberto Gadelha, MD PhD CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI, M.D., Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	<p>Purpose To compare biochemical and tumor response rates between two reference centers for pituitary diseases in Brazil after 12 months of somatostatin receptor ligands (SRL) therapy. Methods Patients were classified as non-responders (NR), partial responders (PR) and full responders (FR) to 12-months SRL therapy according to [criteria A] normal IGF-I and random GH (rGH) <math>\leq 1\text{ ng/mL}</math> (FR); $\geq 50\%$ decrease of IGF-I and/or rGH (PR); <math>\geq 50\%</math> decrease of IGF-I and rGH (NR) and [criteria B] normal IGF-I (FR); <math>\geq 50\%</math> decrease of IGF-I (PR); <math>\geq 50\%</math> decrease of IGF-I (NR). Tumor shrinkage <math>\geq 20\%</math> defined poor responders (tPR) and <math>\geq 20\%</math> good responders (tGR). Results We studied 219 acromegaly patients (59% women, age 43.1 ± 13.9 years; 73 from Center I and 146 from Center II). After SRL treatment, the proportion of FR, PR and NR by criteria A and B was 30.2% vs 49.1%, 52.8% vs 21.2% and 17% vs 29.7%, respectively ($p < 0.001$). Considering criteria A or B separately, there was no difference in the proportion of FR, PR and NR between two centers. However, when comparing criteria A and B, the Center I showed a difference of 30.9% in classification of FR in relation to 13.2% observed in Center II ($p = 0.006$). tGR were 51.4% of patients, with no differences between the centers. Conclusions IGF-I as a sole biochemical parameter significantly increased positive response rates to SRLs, whereas the inclusion of rGH levels into therapeutic decision might lead to a significant increment on the cost-effectiveness of acromegaly management.</math></math></p>
Suggested Reviewers:	Diego Ferone ferone@unige.it expert in the field
	Justo P Castaño justo@uco.es expert in the field

APÊNDICE 2 - REGISTRO DE SUBMISSÃO DO ARTIGO À REVISTA CIENTÍFICA ENDOCRINE EM 13/04/2021

Endocrine

GH AND IGF-I LEVELS AND TUMOR SHRINKAGE IN RESPONSE TO FIRST GENERATION SOMATOSTATIN RECEPTOR LIGANDS IN ACROMEGALY: A COMPARATIVE STUDY BETWEEN TWO REFERENCE CENTERS FOR PITUITARY DISEASES IN BRAZIL

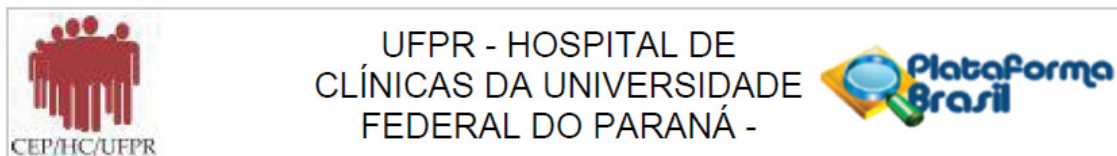
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	ENDO-D-21-00220R1
Full Title:	GH AND IGF-I LEVELS AND TUMOR SHRINKAGE IN RESPONSE TO FIRST GENERATION SOMATOSTATIN RECEPTOR LIGANDS IN ACROMEGALY: A COMPARATIVE STUDY BETWEEN TWO REFERENCE CENTERS FOR PITUITARY DISEASES IN BRAZIL
Article Type:	Original Article
Corresponding Author:	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI, M.D., Ph.D. SEMPR HC UFPR CURITIBA, PR BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	SEMPR HC UFPR
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Karina Zanlorenzi Basso Manosso, Postgraduate student
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Karina Zanlorenzi Basso Manosso, Postgraduate student Carolina Labigalini Sampaio, MD Leandro Kasuki, MD PhD Ximene Antunes, MD PhD Monica Roberto Gadelha, MD PhD CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI, M.D., Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	<p>Purpose: To compare biochemical and tumor response rates between two reference centers for pituitary diseases in Brazil after primary and adjuvant therapy with somatostatin receptor ligands (SRL) in acromegaly. Methods: Patients were classified as non-responders (NR), partial responders (PR) and full responders (FR) to 12-months SRL therapy according to: [criteria A] normal IGF-I and random GH (rGH) < 1 ng/mL (FR); ≥ 50% decrease of IGF-I and/or rGH (PR); < 50% decrease of IGF-I and rGH (NR); [criteria B] normal IGF-I (FR); ≥ 50% decrease of IGF-I (PR); < 50% decrease of IGF-I (NR). Tumor shrinkage < 20% defined poor responders (tPR) and ≥ 20% good responders (tGR). Results: We studied 219 acromegaly patients (59% women, age 43.1 ± 13.9 years; 73 from Center I and 146 from Center II). After SRL therapy, the proportion of FR, PR and NR by criteria A and B was 30.2% vs 49.1%, 52.8% vs 21.2% and 17% vs 29.7%, respectively (p<0.001). Considering criteria A or B separately, there was no difference in the proportion of FR, PR and NR between two centers. However, when comparing criteria A and B, the Center I showed a difference of 30.9% in classification of FR in relation to 13.2% observed in Center II (p=0.006). tGR were 51.4% of patients, with no differences between the centers. Conclusions: IGF-I alone significantly increased positive response rates to SRLs, whereas the inclusion of rGH levels into therapeutic decision might lead to a significant increment on the cost-effectiveness of acromegaly management.</p>
Response to Reviewers:	COMMENTS TO THE REVIEWERS:

	<p>Reviewer #1:</p> <p>Major concerns</p> <p>There are different circumstances that should be also considered that could result in differences in response to SRL such as if the tumor was a micro or a macroadenoma, if it was primary or adjuvant therapy, if the patient had previous surgery and/or previous radiotherapy. Since there is just one dichotomous variable there is a possibility to perform a multivariable analysis using a logistic regression to adjust the analysis by important covariables such as the ones in Table 1 that could include tumor size, type of therapy and previous surgery and radiotherapy.</p> <p>We thank the reviewer for this suggestion. We have performed Logistic Regression models, which were adjusted for univariate and multivariate analysis of factors associated with full response (FR) in both biochemical criteria and tumor response. The Wald's test was used to assess the significance of each factor. The estimated measure of association was the odds ratio for which a 95% confidence interval was presented. These new results are included in the revised version of the manuscript. Briefly, by criteria A (GH+IGF-I), older age at diagnosis, lower basal GH level, and previous radiation were independently and significantly associated with higher odds of FR after 12 months of SRL therapy. By criteria B (only IGF-I), lower baseline GH level, female gender and adjuvant treatment were independently and significantly associated with FR.</p> <p>Instead of figures, I will recommend better to use tables to represent the percentage of response in all groups.</p> <p>We have added Tables 2 and 3 to represent the response as requested</p> <p>Minor concerns In figure 1 B change "criterio" for criteria</p> <p>It was corrected</p> <p>Reviewer #2:</p> <p>In my opinion the title and described purpose do not accurately describe the design of the study.</p> <p>We thank the reviewer for this comment, which was carefully considered. We have changed the title of the article to "GH and IGF-I levels and tumor shrinkage in response to first generation somatostatin receptor ligands in acromegaly: a comparative study between two reference centers for pituitary diseases in Brazil"</p> <p>Please make clear in the abstract that the study involves patients with acromegaly, and also that they received medical treatment both first-line or as adjuvant treatment.</p> <p>We have included this information in the abstract as requested</p> <p>What were the reasons for deciding first-line medical treatment, at least in the subset of patients harboring microadenomas?</p> <p>The indications of primary medical treatment were tumors invading cavernous sinus with low probability of surgical cure, patients with poor clinical conditions, and for microadenomas, a prolonged waiting time for transsphenoidal surgery in our public health system. This information has been added to the text.</p> <p>Was the difference in response between primary medical treatment and adjuvant treatment statistically significant?</p> <p>There was no statistical difference in biochemical response between primary and adjuvant treatment after 12 months of therapy. We have included this information in the</p>
--	--

	<p>revised version.</p> <p>How was tumor size appreciated (calculated tumor volume, maximum diameter?)</p> <p>The information about how tumors were measured is now specified in the methods. Given the retrospective characteristic of the study, there were cases where tumor size was determined only by the radiologic report, sometimes referring only the largest tumor diameter, other times including all diameters allowing calculation of tumor volume. Thus, both largest diameter and tumor volume was used to estimate size, but for a given patient, always the same method of measurement was applied to define response to SRL therapy. This limitation of our study is properly addressed in the Discussion.</p> <p>Did the two centers use the same commercial kits for measuring GH and IGF I?</p> <p>The information about assays is now included in the methods. In the majority of cases, both GH and IGF-I levels were measured by chemiluminescence (Immulite) in both centers. In Center I, there were few cases (older ones) where GH and IGF-I were determined by other assays</p> <p>Although it is explained under "Statistical analysis" in the rest of the manuscript please change ULN IGF I with either "times ULN" or "xULN" ; otherwise it appears that the actual ULN is mentioned.</p> <p>We have changed to xULN-IGF-I as suggested by the reviewer</p> <p>Was there a correlation between the tumor response and biochemical response?</p> <p>Yes, there was. We have added in the revised version the correlations between biochemical responses by criteria A and criteria B</p> <p>In figure 1 it is not clear which columns correspond to FR, PR and NR, respectively.</p> <p>In the top of each graph is given the abbreviation FR (graphs a and d), PR (graphs b and e) and NR (graphs c and f) and in the legend of the Figure 1 is explained that FR corresponds to full responders (FR), PR to partial responders and NR to non-responders.</p> <p>The potential impact of different criteria in the cost-effectiveness of acromegaly management is explained clearly but the potential impact on morbidity and mortality must also be commented on.</p> <p>We agree with the referee and this point was placed in the Discussion as one of the limitations of our study. We have added in the revised version the following sentence to highlight even more this issue: "Unfortunately, it was also not possible to evaluate the potential impact of different criteria on mortality in this study"</p>
--	--

APÊNDICE 3 - PARECER CONSUBSTANCIADO DE APROVAÇÃO DO ESTUDO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Resistência aos análogos da somatostatina no tratamento da acromegalia

Pesquisador: CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 73133317.2.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.468.161

Apresentação do Projeto:

Estudo retrospectivo de revisão de prontuários de pacientes portadores de acromegalia em tratamento com análogos da somatostatina há pelo menos 12 meses. Esta investigação será realizada associando estatisticamente análise de fatores clínicos, radiológicos e histológicos com a divisão dos pacientes nos grupos: ausência de resistência (Resposta Total), resistência parcial (Resposta Parcial) e resistência Total (Sem Resposta). Sendo a definição de resistência: 12 meses de tratamento com AS com redução menor que 20% nos níveis de IGF-I e GH e redução tumoral menor que 20%.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar fatores prognósticos na resposta ao tratamento com análogos da somatostatina (AS) na acromegalia através da avaliação de prontuários de pacientes em acompanhamento na Unidade de Neuroendocrinologia do SEMPR com diagnóstico clínico, laboratorial e radiológico de acromegalia, em tratamento com AS há pelo menos 12 meses.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

estudo retrospectivo de revisão de prontuários, risco de perda de confidencialidade dos dados coletados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

nada a declarar

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

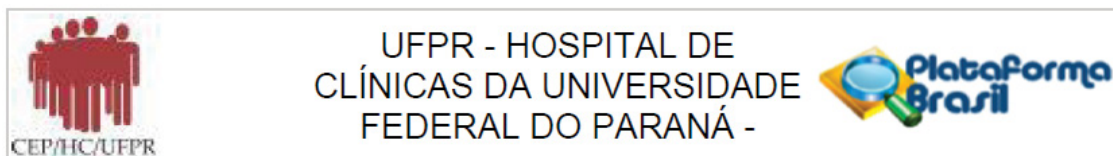
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.468.161

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

nada a declarar

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, fazer cópia fiel do TCLE aprovado e rubricado em duas vias: uma ficará com o pesquisador e outra com o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

as pendências foram corrigidas pelos pesquisadores

Considerações Finais a critério do CEP:

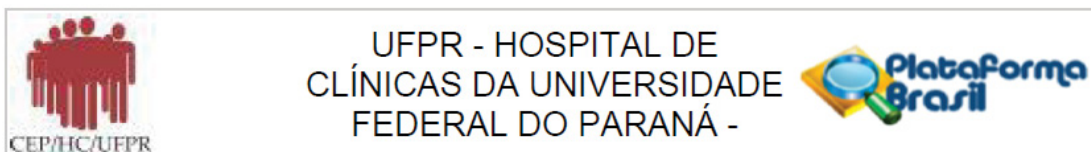
Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_955121.pdf	10/01/2018 10:21:05		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_VERSAO_10_01_18.docx	10/01/2018 10:11:34	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Outros	CARTA_FORMAL_AO_CEP_3.pdf	10/01/2018 10:09:30	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CORRIGIDO_3.pdf	10/01/2018 10:08:11	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Outros	CARTA_FORMAL_AO_CEP_2.pdf	13/12/2017	CESAR LUIZ	Aceito

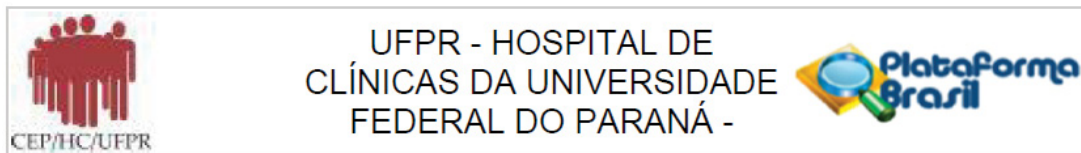
Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.468.161

Outros	CARTA_FORMAL_AO_CEP_2.pdf	21:50:38	BOGUSZEWSKI	Aceito
Outros	LATTES_FABIO.pdf	13/12/2017 21:49:52	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Outros	LATTES_CAROLINA.pdf	13/12/2017 21:49:21	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CORRIGIDO_2.pdf	13/12/2017 21:48:41	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Outros	CARTA_FORMAL_AO_CEP.pdf	25/10/2017 10:12:35	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_com_pendencia.pdf	25/10/2017 10:09:26	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CORRIGIDO.pdf	25/10/2017 10:08:09	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_novo.pdf	18/10/2017 19:57:25	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	07/08/2017 22:26:08	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Outros	concordancia_sempr.pdf	17/07/2017 20:48:31	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Outros	lattes.pdf	17/07/2017 20:47:23	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Outros	declaracao_concordancia_orientador.pdf	17/07/2017 20:46:38	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Outros	oficio_pesquisador_cep.pdf	17/07/2017 20:45:29	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Outros	termo_responsabilidade_pesquisa2.pdf	17/07/2017 20:44:11	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Outros	termo_responsabilidade_pesquisa1.pdf	17/07/2017 20:43:44	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_compromisso_pesquisadores.pdf	17/07/2017 20:42:54	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Outros	termo_compromisso_utilizacao_dados_arquivos.pdf	17/07/2017 20:42:19	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Outros	declaracao_uso_especifico_materias_dos_coletados.pdf	17/07/2017 20:41:30	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Outros	declaracao_tornar_publicos_resultados.pdf	17/07/2017 20:37:05	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Outros	termo_confidencialidade.pdf	17/07/2017	CESAR LUIZ	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181**Bairro:** Alto da Glória**CEP:** 80.060-900**UF:** PR**Município:** CURITIBA**Telefone:** (41)3360-1041**Fax:** (41)3360-1041**E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.468.161

Outros	termo_confidencialidade.pdf	20:34:25	BOGUSZEWSKI	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_assinada.pdf	17/07/2017 20:17:21	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 17 de Janeiro de 2018

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181	CEP: 80.060-900
Bairro: Alto da Glória	
UF: PR	Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041	Fax: (41)3360-1041
	E-mail: cep@hc.ufpr.br