

CONTROVERSIAS EN INDICACIONES Y TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (HGH)

Seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento: rhGH y cáncer

Isabel González Casado, Ana Coral Barreda Bonís

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción

Desde el inicio del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) en 1985 por la FDA, su papel oncogénico y, por tanto, su perfil de seguridad, han sido ampliamente debatidos.

Desde que se describió el primer caso de leucemia en un niño tratado con rhGH en Japón en 1988¹, numerosas publicaciones han discutido su posible patogenicidad. De este modo, estudios de experimentación animal han demostrado que exposiciones a dosis suprafiológicas de rhGH favorecen ciertos cánceres, mientras que animales hipofisectomizados están protegidos frente a diferentes carcinógenos². Asimismo, en humanos existe un aumento de riesgo de cáncer en algunos polimorfismos del eje GH/IGF1, en la acromegalia, así como una clara relación entre niveles elevados de IGF1 y aparición de tumores en mama, próstata, colon y pulmón³.

En el siguiente artículo se revisará la evidencia disponible hasta la fecha sobre el tratamiento con rhGH y su relación con el cáncer. Dicha evidencia se abordará según los siguientes apartados:

- I. Riesgo oncogénico durante el tratamiento con rhGH en niños.
- II. Riesgo de recurrencia maligna o 2º neoplasias en pacientes supervivientes de cáncer durante el tratamiento con rhGH para las indicaciones pediátricas existentes en la actualidad.
- III. Riesgo en etapa adulta.

I. Riesgo oncogénico durante el tratamiento con rhGH en niños

Tras la aparición de leucemia en pacientes tratados con rhGH en Japón, estudios posteriores se pusieron en marcha para investigar esa posible asociación. Con este objetivo, en 1999 se recopila a más de 32.000 pacientes en tratamiento con GH con edades comprendidas entre 0-15 años y entre los años 1975-1997, objetivándose una incidencia similar de leucemia a la esperada para la población general y en sujetos sin factores de riesgo (3 casos/10⁵ pacientes-año de tratamiento). Sólo en aquellos niños con antecedentes como anemia de Fanconi, exposición a radiación o quimioterapia se pudo observar una mayor tasa de leucemia⁴.

En esta línea de investigación menciono aparte merecen los datos recogidos por la *National Cooperative Growth Study* (NCGS) y *Pfizer International Growth Database* (KIGS), por la experiencia acumulada a lo largo de numerosos años y el tamaño de la población estudiada.

La NCGS es un estudio retrospectivo, multicéntrico y observacional elaborado en EE.UU. que evalúa la aparición de efectos adversos desde la implantación de rhGH en 1985 hasta 2006, en una población de 54.996 niños, lo que implica el estudio de 195.419 pacientes-año de tratamiento. Tras más de 20 años de seguimiento se objetivaron la aparición de 29 casos de cáncer *de novo* frente a 26 esperados (SIR: *Standard Incidence Ratio*: ratio entre lo observado y esperado, de 1,12), siendo para el subgrupo de leucemia la incidencia mucho menor (3 casos observados para 5,6 esperados: SIR 0,54). Así, los autores concluyen que tras más de 20 años de observación de pacientes en tratamiento con rhGH, la aparición

de neoplasias no está incrementada en sujetos sin factores de riesgo. Entre estos factores de riesgo, se encuentran el antecedente de neoplasia previa, histiocitosis, quimioterapia, radiación, inmunosupresión, trasplante de médula ósea, ciertas alteraciones cromosómicas o anomalías congénitas como síndrome de Bloom, la anemia aplásica, la anemia de Fanconi y el síndrome de Down, entre otros⁵.

A conclusiones similares se llega en el estudio KIGS⁶, base de datos fármaco-epidemiológica internacional con información recogida de 58.603 pacientes (197.173 pacientes-años de tratamiento) a lo largo del periodo comprendido entre 1987-2008. La dosis media de rhGH recibida fue 0,25 mg/Kg/semana (0,035 mg/kg/día). Se identifican 32 casos de nuevas neoplasias malignas con edad media de aparición a los 11,9 años y habiendo recibido 3,6 años como media de tratamiento con rhGH. Con tales datos, la incidencia global vuelve a ser similar a la población general (casos observados 32, esperados 25,3, SIR 1,26), siendo la neoplasia más frecuente los tumores del SNC (SIR 1,49). La leucemia no presenta más riesgo que la población general, sino algo menor (SIR 0,48). Agrupados en función de la patología de base, la mayoría de pacientes que desarrollaron neoplasias correspondieron al subgrupo de déficit de GH idiopático que, por otro lado, fue la principal etiología de indicación de tratamiento con rhGH en la casuística (31.690 pacientes, 14 casos de cáncer, esperados 13,8, SIR 1,01). Como dato de interés, cabe destacar que el SIR más alto se obtuvo en los dos primeros años de seguimiento, sin que existiese un aumento de éste a lo largo del tiempo de tratamiento, lo que sugiere que posiblemente algunas neoplasias ya estuvieran presentes previo al inicio de la terapia con rhGH. No fueron descritos casos de cáncer de colon como se documentaron en estudios anteriores en relación a GH extraída de hipófisis humanas⁷.

Las limitaciones a las que ambos estudios se enfrentan son varias: la primera de ellas es la falta de un grupo control sin tratamiento con rhGH y de similar patología de base, con la que establecer la comparativa en cuanto a tasa de incidencia de cáncer, dado que la estimación se realiza en base a la población general. Actualmente este obstáculo es difícil de solventar pues son indicaciones formales de tratamiento con rhGH y por ello subsidiarias de terapia. Por otro lado, el seguimiento realizado durante el tratamiento y tras la finalización del mismo sigue siendo escaso. En el KIGS, el 84% de los pacientes-año analizados se acumulan en los cinco primeros años tras el inicio, situación que limita en cierta medida las conclusiones. Por tanto, son necesarios más estudios para evaluar la seguridad a largo plazo, especialmente tras la finalización del tratamiento y en la etapa adulta⁶.

Otra base de datos más minoritaria es el OZGROW, donde recogen datos de 2922 niños tratados entre 1986-1994 (8.75 años) de Australia y Nueva Zelanda, esto es, el equivalente a 9004 pacientes-año de tratamiento. En ella no se recogieron casos de neoplasias *de novo*⁸.

Así mismo Quigley analiza 5 estudios multicéntricos: dos estudios en pacientes con talla baja idiopática, uno en déficit de GH, y dos estudios en pacientes con síndrome de Turner. Aproximadamente se analizan 300 sujetos (1.200 pacientes-año de tratamiento) con dosis que oscilaron entre 0,18-0,37 mg/kg/semana (0,025-0,052 mg/kg/día), hallándose 6 casos de cáncer en pacientes con déficit de GH (un sujeto previamente irradiado y trasplantado en contexto de leucemia y cuatro recurrencias de tumores intracraniales), dos en los estudios de talla baja idiopática (progresión de un linfoma preexistente y tumor desmoplásico de células pequeñas redondas en paciente con traslocación cromosómica de riesgo) y ninguno se documentó en las afectas de síndrome de Turner. Se concluye que no existe relación entre las neoplasias y el tratamiento con rhGH, si bien, señalan la limitación del tamaño muestral (300 pacientes) y la necesidad de un seguimiento a largo plazo, especialmente en aquellos casos donde no existía patología de base conocida como es la talla baja idiopática⁹.

El subgrupo de talla baja idiopática merece especial cautela debido a la inexistencia de una patología de base definida que genere el hipocrecimiento, y a su recién inclusión como indicación de rhGH (en 2003 por la FDA). Dosis inferiores a 0,37mg/kg/semana (0,052 mg/kg/día) se perfilan seguras¹⁰. En el KIGS, con 28.097 pacientes analizados, se detectaron 3 casos de neoplasia, tasa inferior a la esperada (3,5 pacientes; SIR 0,87)⁶; en la NCGS se hallaron 5 casos de cáncer para los 3,6 esperados (SIR 1,4)¹¹. Con estos datos se concluye que, actualmente, el tratamiento ofrece fiabilidad.

Dentro del tratamiento con rhGH en niños, otro subgrupo de especial relevancia son aquellas niñas afectas de síndrome de Turner (ST), donde los beneficios a nivel auxológico y metabólico están claramente avalados. En la NCGS se analizaron 5.220 casos de ST, con hallazgo de 10 casos de neoplasia. Tras excluir a aquellos pacientes con factores de riesgo se objetiva una SIR de 2,1⁵, similar a la obtenida en el KIGS (SIR 2,2) y en comparación con la población general⁶. Curiosamente no se detectaron casos de cáncer de colon, vejiga, cérvix y neuroblastoma, previamente descritos¹². Se desconoce si esta tendencia más elevada a neoplasias en estas pacientes con ST se debe a un riesgo específico inherente a esta entidad.

A modo de conclusión, la evidencia muestra que el riesgo de desarrollo de nuevas neoplasias, incluí-

da la leucemia, para pacientes en tratamiento con rhGH sin factores de riesgo añadidos (radiación, quimioterapia, inmunosupresión, anomalías cromosómicas o anomalías congénitas como síndrome de Bloom, la anemia aplásica, la anemia de Fanconi o el síndrome de Down) no es superior al de la población general, ajustado a edad y sexo. Aquellas pacientes afectas de síndrome de Turner en tratamiento con rhGH muestran tasas de incidencia algo superiores con respecto a población general, quizá predisuestas por el propio síndrome.

II. Riesgo de recurrencia maligna o 2º neoplasias en pacientes supervivientes de cáncer, durante el tratamiento con rhGH en indicaciones pediátricas

La tasa de supervivencia de niños con cáncer ha mejorado sustancialmente en los últimos 30 años habiéndose situado, en términos globales, en torno al 70% a los 5 años del diagnóstico. Los efectos deletéreos de las terapias que han mejorado dicha supervivencia conllevan, sin embargo, frecuentes alteraciones endocrinológicas. El déficit de hormona de crecimiento, fruto del daño del área hipotálamo-hipofisaria por tumores o irradiación a este nivel, constituye una de las más frecuentes (hasta un 60% de los pacientes irradiados¹³, y la terapia sustitutiva con rhGH, una necesidad en muchos casos por el compromiso de talla y metabólico¹⁴.

Dado que la GH es mitógena, resulta lógico plantearse un riesgo teórico en estos supervivientes de recurrencia del tumor primario o desarrollo de segundas neoplasias, mayor cuando los niveles de IGF-1 circulante son elevados y/o reducidos los de IGF-BP3^{15, 16}. Con objeto de evaluar la existencia de tal riesgo se han llevado a cabo numerosos estudios, si bien, la mayoría de ellos centrados en supervivientes de tumores del sistema nervioso central.

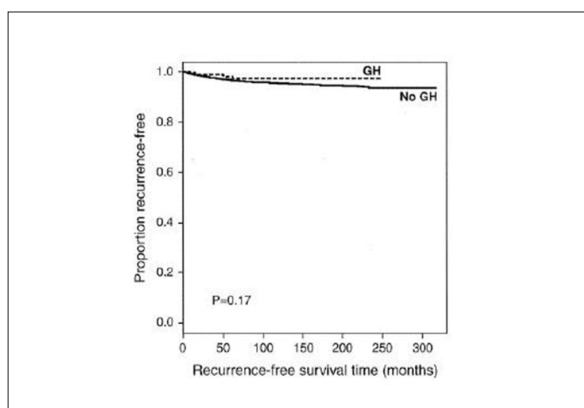


Figura 1. Se comparan tasa de recurrencias del tumor primario en pacientes tratados con GH frente a aquellos supervivientes sin tratamiento. Se objetiva una tasa de recurrencias similar¹⁷.

Sklar *et al.*¹⁷ llevaron a cabo un estudio retrospectivo en supervivientes de cáncer del Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) a partir de una cohorte que incluía un total de 13.539 pacientes (5 años libres de enfermedad) diagnosticados entre los años 1970 y 1986. 361 pacientes fueron tratados con GH (43 GH extraída de hipófisis humanas, 279 rhGH, 27 ambas, 12 casos origen desconocido), comparados con 39 que no recibieron dicha terapia, con un seguimiento medio de 6,2 años (0,4-20,6 años). Para todos los tipos de cáncer no hubo diferencias entre ambos grupos en lo que respecta a recidiva del tumor primario o recurrencia de la enfermedad (Figura 1); incluso ésta resultó ser menos frecuente en aquellos supervivientes de tumores cerebrales tratados con GH comparado con controles. Sin embargo, el riesgo para segundas neoplasias fue mayor en los tratados que en los controles (riesgo relativo de 3,21), si bien nuevamente el subgrupo de supervivientes de tumores cerebrales no mostró diferencias. De hecho el subgrupo de supervivientes que habían padecido inicialmente leucemia aguda y linfoma con historia previa de radiación, fueron los únicos con mayor riesgo para segunda neoplasia (RR 4,98).

Estos autores ampliaron el tiempo de seguimiento en un segundo estudio¹⁸ a 32 meses y lo estratificaron para eliminar posibles factores de confusión, obteniendo un riesgo relativo de segundos tumores menor (2,5) aunque predominante para supervivientes de leucemias (2,3) y, en menor grado, para supervivientes de tumores del sistema nervioso central (1,42). En concordancia con el estudio previo, cabe destacar que la totalidad de segundas neoplasias fueron tumores sólidos, y no se encontró relación con la dosis o duración del tratamiento con GH. Los meningiomas fueron la segunda neoplasia más frecuentemente encontrada (9 casos de 20 totales), habiendo recibido todos los sujetos radioterapia craneal previamente. En ellos, el periodo de latencia hasta el desarrollo de este segundo tumor fue menor entre los tratados con GH (12,2 años) respecto al grupo no tratado (19 años). La causalidad en esta asociación permanece en controversia, pues si bien se ha descrito expresión de receptores para GH e IGF1 en los meningiomas¹⁶, los autores señalan un posible sesgo al estar los sujetos tratados con GH a más vigilancia y conducir pues a una posible sobreestimación en su incidencia.

En conclusión los autores afirman que los pacientes tratados con GH no tienen más riesgo de recidivas de sus tumores primarios ni de mortalidad, aunque sí mayor riesgo de segundas neoplasias, especialmente en aquellos supervivientes de leucemias, riesgo que parece disminuir a lo largo del tiempo. Este descenso a lo largo del tiempo objetivado en el estudio ampliado se explica con el aumento de

casos de neoplasia en el grupo control. Así la hormona aceleraría el diagnóstico de tumores que, no obstante, aparecerían con el tiempo por diversos factores: radioexposición, quimioterapia, genéticos, etc. Este estudio tiene como limitaciones el tamaño muestral escaso y el hecho de ser retrospectivo con la incursión de posibles sesgos, tal como se ha señalado.

Volviendo a los datos de la *National Cooperative Growth Study* (NCGS)⁵, se estudian 2.500 pacientes (1.500 tumores intracraneales y 1.000 extracraneales) seguidos entre los años 1985-2006 tratados exclusivamente con rhGH (10.750 pacientes-año de tratamiento, 4,3 años tiempo medio de exposición). Los datos analizados arrojan tasas de recurrencia de tumor primario similares entre tratados y no, y nuevamente un aumento de riesgo en la aparición de segundas neoplasias (49 casos, 37 de ellos previamente irradiados). La leucemia vuelve a ser el grupo superviviente con mayor tasa de segundos tumores, siendo en este caso la estirpe preponderante los gliomas/glioblastomas en vez de meningiomas. En la misma línea que la CCSS se incide en la radioexposición como factor de riesgo dominante para desarrollo de segundas neoplasias, si bien se señalan factores de predisposición genética, como aquellos casos afectos de retinoblastoma (en proporción grupo con mayor tasa de la serie: 5 casos de segundas neoplasias en los 16 retinoblastomas). Los datos globales son similares a la CCSS: 4,3 casos de segunda neoplasia en 1.000 pacientes-año de tratamiento para la CCSS y 4,6 casos en 1.000 pacientes-año en la NCGS.

En el estudio retrospectivo realizado por el KIGS¹⁹ en pacientes supervivientes de tumores cerebrales (1.038 craneofaringiomas, 655 meduloblastomas, 113 ependimomas, 297 germinomas y 400 astrocitomas/gliomas) y tratados con rhGH, no encontraron un incremento en la tasa de recidiva de los mismos comparada con la obtenida de estudios de pacientes no tratados con GH (11,4% en craneofaringiomas y <10% para el resto). Tampoco encontraron que dicha recidiva tuviera relación con las dosis de GH. Se encontró la tasa más baja de recidiva en aquellos sujetos afectos de meduloblastoma (0,015 casos/año de tratamiento) y la tasa más alta en craneofaringiomas (0,036), quizás sujeta a más tiempo de seguimiento y debut en edades más tempranas. Ello limitaría el empleo de radioterapia coadyuvante en el tratamiento de craneofaringioma en estos pacientes y por ello el pronóstico libre de recidivas, más que el riesgo inherente al empleo de rhGH²⁰. Hay que reseñar que aquellos sujetos con mal pronóstico o recidiva en los primeros 2 años se excluyeron del tratamiento con rhGH en este análisis.

Swerdlow *et al.*²¹ también analizaron los datos de 1.071 pacientes supervivientes de tumores del sis-

tema nervioso central, excluido el craneofaringioma, e irradiados. fueron tratados 180 con GH frente a 891 no tratados, y seguidos durante 6,4 años de media los primeros y 4,5 años los segundos. La recidiva del tumor en los tratados con GH fue del 19,4% *versus* el 49% de los no tratados, resultados que ajustados a factores de confusión como edad del diagnóstico, sexo, histología, etc. permitieron concluir un riesgo de recurrencia menor (RR de 0,6) en tratados frente a no tratados con GH.

Recientemente Mackenzie *et al.*²² publican una serie retrospectiva de 220 pacientes diagnosticados de tumores intracraneales y estratificados según radiación, comparando la tasa de segundas neoplasias entre tratados con rhGH y no tratados. El seguimiento se llevó a cabo entre los años 1994-2009, con una media de tratamiento con rhGH de 8 años y una vigilancia posterior de 14,5 años, documentado con estudios de neuroimagen. La tasa de recurrencias de tumor primario y aparición de segundas neoplasias fueron similares entre ambos grupos, siendo la segunda neoplasia más frecuente los meningiomas con un tiempo de latencia de aparición similar entre ambas cohortes (24 años en tratados vs. 23,5 en no tratados con rhGH). A diferencia de la CCSS se aleatorizó en función de radiación un grupo control adecuado, con vigilancia exhaustiva mediante neuroimagen antes y después de tratamiento, sin embargo la limitación que ofrece el tamaño muestral es importante en comparación con otras casuísticas.

Recientemente se han publicado datos del estudio GENESIS (*Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study*) con conclusiones similares a las extraídas de la CCSS y NCGS, incidiendo en el aumento de riesgo de las segundas neoplasias en estos pacientes²³.

En conclusión, los estudios publicados hasta la fecha permiten afirmar que no existe riesgo de recidiva de la neoplasia primaria en pacientes tratados con rhGH. Sin embargo, sí parece existir dicho riesgo para segundas neoplasias, especialmente en supervivientes de neoplasias hematológicas; dependiendo fundamentalmente de otros factores como radioterapia, quimioterapia, genéticos, etc. El riesgo parece disminuir con el tiempo, si bien son necesarios estudios a largo plazo.

III. Riesgo en etapa adulta

El tratamiento con GH durante la etapa adulta también ha sido objeto de estudios de seguridad. La indicación de terapia sustitutiva de déficit de GH en el adulto es relativamente reciente (1995), lo que limita los estudios concernientes a seguridad a largo plazo. Así, existen posturas controvertidas en cuanto a si los sujetos con déficit de GH sustituidos

y no sustituidos presentan más riesgo de desarrollo de cáncer.

Svensson estudia 1.411 hipopituitarismos en Suecia sin tratamiento sustitutivo y prospectivamente 289 hipopituitarismos tratados (media 5 años de duración, 1.443 pacientes-año de tratamiento) y los compara con población general. Observa que la tasa de neoplasias en tratados son similares a la población, y en los sujetos no tratados observa un incremento en la mortalidad por cáncer colorrectal y cardiopatía isquémica²⁴. Ello no ha sido confirmado en otros estudios para aquellos pacientes sin terapia sustitutiva²⁵. Por otro lado quedan atrás los estudios con GH extraída de hipófisis humanas donde se objetivaron mayores tasas de mortalidad para cáncer de colon y linfoma Hodgkin⁷ y leucemia frente a población general²⁶. Actualmente este preparado está retirado del mercado y entonces aquellas dosis eran suprafisiológicas.

Caben destacar dos estudios en relación a la seguridad del tratamiento con rhGH en etapa adulta: el SAGhE (*Safety and Appropriateness of Growth Hormone Treatments in Europe*) y el HypoCCS (*Hypopituitary Control and Complications Study pharmacoepidemiological database*).

SAGhE es un estudio internacional multicéntrico con la participación de ocho países europeos (Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, Suecia, Suiza y Gran Bretaña) que evalúan durante la etapa adulta a aquellos pacientes que durante su infancia recibieron tratamiento con rhGH en el período comprendido entre 1985-1997 para las indicaciones que catalogan de "riesgo bajo de mortalidad": déficit de GH idiopático, talla baja idiopática y pequeño para la edad gestacional. En 2009 el grupo francés (6.928 niños) hizo saltar la alarma por un incremento en la tasa de mortalidad en los pacientes tratados (*Standardized Mortality Ratio-SMR*: 1,33) en relación con la aparición de tumores óseos (SMR 5), eventos cardiovasculares (SMR 3,07) o hemorragia cerebral o subaracnoidea (SMR 6,66), especialmente en el subgrupo de pacientes con dosis de rhGH superiores a 0.050 mg/Kg/día (2,7-2,9 veces mayor mortalidad frente a dosis inferiores)²⁷. Ante esta publicación el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publicó una nota informativa limitando el estudio francés por cuestiones metodológicas y restándole consistencia. En dicha publicación se remarca el beneficio-riesgo de la terapéutica con somatotropina para las indicaciones establecidas a las dosis pertinentes, sin exceder 0,050 mg/Kg/día, contraindicándose en pacientes con evidencia de actividad tumoral. De hecho, datos publicados con posterioridad de Países Bajos y Suecia del mismo estudio con 2.543 pacientes (16.273 pacientes-año de tratamiento,

30.283 pacientes-año después de su finalización) mostraron 21 fallecimientos, siendo el 76% debidas a accidentes o suicidio; ninguno murió por causa cardiovascular o neoplásica²⁸. Los resultados globales del SAGhE están pendientes de publicación definitiva.

HypoCCS (*Hypopituitary Control and Complications Study pharmacoepidemiological database*) tiene como objetivo principal el análisis de la seguridad a largo plazo en cuanto a neoplasias de la terapia sustitutiva con rhGH en hipopituitarismos de diferentes países europeos y EE.UU. Con una media de seguimiento de 3,7 años/paciente y datos de 6.840 tratados (81% déficit diagnosticado en etapa adulta, 21% en etapa infantil) vs 940 no tratados no se observó un riesgo superior para neoplasias en pacientes tratados (SIR0.88). Sin embargo se halló un riesgo superior en el grupo estadounidense para el subgrupo de <35 años de edad (SIR 3,79) y con diagnóstico de déficit de GH en la infancia (SIR 2,74), teniendo 5 de los 6 casos antecedentes de tumores intracraneales o leucemia y por ello exposición a radiación^{23, 29}. Son necesarios estudios a largo plazo para establecer parámetros de seguridad más fiables³⁰.

En conclusión pese a que los datos de estudios más antiguos ofrecen posturas controvertidas, los resultados de casuísticas recientes apoyan la seguridad de la terapia con rhGH en el adulto en relación a neoplasias y eventos cardiovasculares, siempre que no se excedan las dosis de 0,05 mg/Kg/día. Así mismo aquellos con factores de riesgo previos merecen una vigilancia más estrecha, en especial en aquellos casos de menor edad.

Conclusiones

A la vista del conocimiento actual y con las limitaciones previamente mencionadas de los estudios realizados, la terapia con rhGH ofrece seguridad dado que no supone un riesgo añadido para la aparición de nuevas neoplasias ni leucemia en niños sin factores de riesgo y para los supervivientes de cáncer en cuanto a la recidiva de su tumor primario. Ello se hace extensible a la etapa adulta.

Merecen especial atención aquellos pacientes con antecedentes de radiación, quimioterapia, inmunosupresión y trastornos genéticos (síndrome de Turner, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, retinoblastoma, etc.) donde el riesgo es superior, así como la aparición de segundas neoplasias en aquellos pacientes con antecedente de cáncer, fundamentalmente en aquellos supervivientes de leucemia y tras radiación. Aunque el riesgo parece decaer con el tiempo, los datos en adultos apoyan un seguimiento cauteloso en pacientes de mediana edad.

No obstante, existen estudios pendientes de resultados finales, así como investigaciones a largo plazo que respalden estas aseveraciones.

Bibliografía

1. Watanabe S, Tsunematsu Y, Komiyama A, Fujimoto J. Leukemia in patients treated with growth hormone. *Lancet*. 1988;1:1159–60.
2. Farris GM, Miller GK, Wollenberg GK, Molon-Noblot S, Chan C, Prahallada S. Recombinant rat and mouse growth hormones: risk assessment of carcinogenic potential in 2-year bioassays in rats and mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2007 Jun;97(2):548–61.
3. Cohen P, Clemmons DR, Rosenfeld RG. Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? Growth hormone & IGF research : *official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2000 Dec;10(6):297–305.
4. Nishi Y, Tanaka T, Takano K, Fujieda K, Igarashi Y, Hanew K, *et al*. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. GH Treatment Study Committee of the Foundation for Growth Science, Japan. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999 Jun;84(6):1961–5.
5. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010 Jan;95(1):167–77.
6. Wilton P, Mattsson AF, Darendeliler F. Growth hormone treatment in children is not associated with an increase in the incidence of cancer: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *The Journal of pediatrics*. 2010 Aug;157(2):265–70.
7. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet*. 2002 Jul 27;360(9329):273–7.
8. Cowell CT, Dietsch S. Adverse events during growth hormone therapy. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 8(4):243–52.
9. Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, Robling K, Chipman JJ, Rose SR, *et al*. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005 Sep;90(9):5188–96.
10. Allen DB. Safety of growth hormone treatment of children with idiopathic short stature: the US experience. *Hormone research in paediatrics*. 2011 Jan;76 Suppl 3:45–7.
11. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, *et al*. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005 Sep;90(9):5247–53.
12. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *The lancet oncology*. 2008 Mar;9(3):239–46.
13. Shalet SM, Beardwell CG, Pearson D, Jones PH. The effect of varying doses of cerebral irradiation on growth hormone production in childhood. *Clinical endocrinology*. 1976 May;5(3):287–90.
14. Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999 Jun 16;91(12):1051–8.
15. Pollak M. Insulin-like growth factor physiology and cancer risk. *Eur J Cancer*. 2000;36:1124–228.
16. Khandwala H, McCutcheon I, Flyvbjerg A, Friend K. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev*. 2000;21:215–44.
17. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, *et al*. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002 Jul;87(7):3136–41.
18. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W, *et al*. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006 Sep;91(9):3494–8.
19. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, Anthony Price D, *et al*. Recurrence of brain tumours in patients treated with growth hormone: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2006 Oct;95(10):1284–90.
20. Olsson DS, Buchfelder M, Wiendieck K, Kremenevskaja N, Bengtsson B-Å, Jakobsson K-E, *et*

- a). Tumour recurrence and enlargement in patients with craniopharyngioma with and without GH replacement therapy during more than 10 years of follow-up. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2012 Jun;166(6):1061–8.
21. Swerdlow AJ, Reddingius RE, Higgins CD, Spoudeas HA, Phipps K, Qiao Z, *et al*. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000 Dec;85(12):4444–9.
22. Mackenzie S, Craven T, Gattamaneni HR, Swindell R, Shalet SM, Brabant G. Long-term safety of growth hormone replacement after CNS irradiation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011 Sep;96(9):2756–61.
23. Woodmansee W, Zimmermann AG, Child CJ, Rong Q, Erfurth EM, Beck-Peccoz P, *et al*. Incidence of Second Neoplasm in Childhood Cancer Survivors Treated with Growth Hormone: An Analysis of GeNeSIS and HypoCCS. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013 Jan 28;
24. Svensson J, Bengtsson B-A, Rosén T, Odén A, Johannsson G. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004 Jul;89(7):3306–12.
25. Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet*. 1990 Aug 4;336(8710):285–8.
26. Fradkin JE, Mills JL, Schonberger LB, Wysowski DK, Thomson R, Durako SJ, *et al*. Risk of leukemia after treatment with pituitary growth hormone. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*. 1993 Dec 15;270(23):2829–32.
27. Carel J-C, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, *et al*. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012 Feb;97(2):416–25.
28. Säwendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, Borgström B, Carel J-C, Henrard S, *et al*. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012 Feb;97(2):E213–7.
29. Child CJ, Zimmermann AG, Woodmansee WW, Green DM, Li JJ, Jung H, *et al*. Assessment of primary cancers in GH-treated adult hypopituitary patients: an analysis from the Hypopituitary Control and Complications Study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2011 Aug;165(2):217–23.
30. Hartman ML, Xu R, Crowe BJ, Robison LL, Erfurth EM, Kleinberg DL, *et al*. Prospective Safety Surveillance of GH-Deficient Adults: Comparison of GH-Treated vs Untreated Patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013 Mar;98(3):980–8.