



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

## Il ruolo del debulking chirurgico nella risposta alla terapia con analogo della somatostatina nell'acromegalia

**Relatore:** Professore Diego Ferone

**Candidato:** Elena Beltrametti

**Correlatore:** Dottore Federico Gatto

Anno Accademico 2018-2019



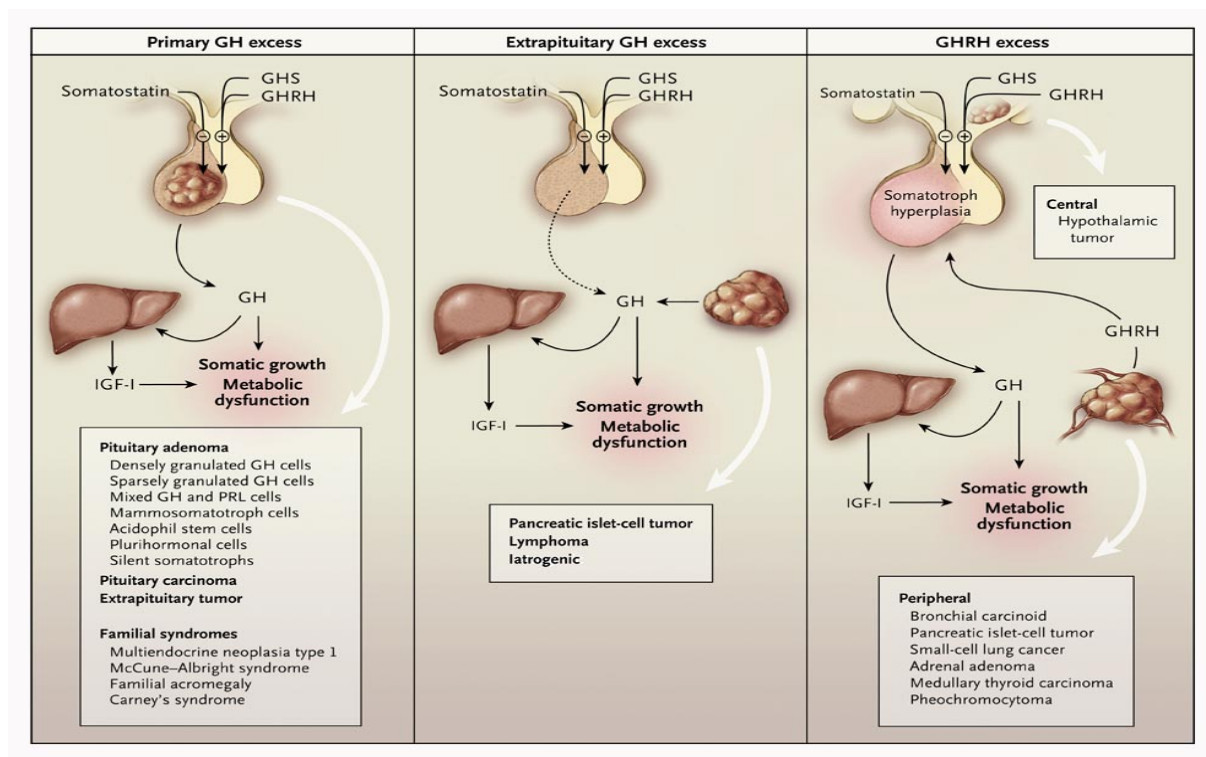
# Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>4</b>
1.1	Epidemiologia	5
1.2	Diagnosi	6
1.3	Sintomi e Complicanze	9
1.3.1	Apparato Cardiovascolare	10
1.3.2	Apparato Respiratorio	12
1.3.3	Apparato Osteo-articolare	13
1.3.4	Complicanze Neoplastiche	14
1.3.5	Alterazioni Metaboliche	16
1.3.6	Alterazioni ipofisarie	17
1.4	Trattamento	19
1.4.1	Intervento chirurgico	20
1.4.2	Terapia Medica	22
1.4.2.1	Analoghi della somatostatina	22
1.4.2.2	Dopamino Agonisti	24
1.4.2.3	Antagonista periferico del recettore del GH: pegvisomant	25
1.4.3	Radioterapia	26
1.4.4	Pretrattamento con SSA	26
1.4.5	Ruolo del debulking chirurgico in pazienti trattati con SSA	28
1.5	Background e Scopo dello studio	30
<b>2</b>	<b>Materiali e Metodi</b>	<b>32</b>
2.1	Criteri di inclusione	32
2.2	Disegno dello studio	32
2.3	Analisi Statistica	34
<b>3</b>	<b>Risultati</b>	<b>35</b>
<b>4</b>	<b>Discussione</b>	<b>46</b>
<b>5</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>49</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>50</b>

# 1 Introduzione

L'acromegalia è una patologia rara caratterizzata da elevati valori di ormone della crescita (GH), dalla presenza di deformazioni somatiche (soprattutto a livello di viso ed estremità), complicanze sistemiche e, qualora non sia adeguatamente trattata, da aumentata mortalità.

Nel 95-98% dei casi questa patologia è determinata dalla presenza di un adenoma ipofisario GH-secrente; in meno del 5% dei casi da un'eccessiva produzione di GHRH da parte dell'ipotalamo o di un tumore neuroendocrino (NET) secernente GHRH o, in percentuale ancora inferiore, GH (Melmed S et al., 2009) **Figura 1.**



**Figura 1:** Cause dell'acromegalia: nella maggior parte dei pazienti è determinata da un'ipersecrezione di GH da parte dell'ipofisi, in casi più rari può dipendere da una secrezione ectopica di GH o ancora può essere una conseguenza di elevati livelli di GHRH di produzione ipotalamica o ectopica.

**Fonte:** Melmed S. 2006. Acromegaly. The New England Journal of Medicine.

Molto raramente GH può essere una patologia geneticamente determinata. È stata riscontrata in caso di mutazione del gene AIP (*aryl hydrocarbon receptor interacting protein*), lo stesso gene responsabile delle forme di adenomi ipofisari isolati familiari FIPA (*familial isolated pituitary adenoma*). Tipicamente le forme genetiche hanno

un'insorgenza precoce, sono forme aggressive e hanno una peggior risposta alla terapia con SSA (analogo della somatostatina) selettivo sui recettori SST2 (Daly A. et al., 2019). Esistono inoltre forme associate a sindromi ereditarie tra cui le neoplasie endocrine multiple 1 (MEN 1), la sindrome di McCune-Albright o il complesso di Carney (Vierimaa O. et al., 2006).

Gli adenomi ipofisari GH-secernenti possono essere classificati in base a diversi parametri. In base alle dimensioni si distinguono microadenomi (<10 mm), macroadenomi (>10 mm) ed adenomi giganti (>40 mm) (Nomikos et al., 2005).

Un'ulteriore distinzione può essere fatta in base alle caratteristiche secretive dell'adenoma: la maggior parte (90%) secreta solamente GH, in una minor percentuale di casi si ha la secrezione di altri ormoni oltre al GH (nella maggior parte dei casi prolattina) e in una minoranza di casi il GH è espresso all'interno delle cellule ma non viene secreto (Melmed S. et al., 2006).

Tra gli adenomi GH-secernenti può infine essere fatta una distinzione anatomopatologica: adenomi densamente granulati ed adenomi con granuli sparsi. I primi sono generalmente più piccoli ma biochimicamente molto attivi in quanto composti da cellule somatotrope ben differenziate, hanno una prognosi migliore ed un tasso di recidiva inferiore. Gli adenomi con granuli sparsi invece sono tendenzialmente più aggressivi e più frequenti nei giovani (Kiseljak-VassiliadesK et al., 2012).

## 1.1 Epidemiologia

L'acromegalia è una patologia rara con una prevalenza di 2,8-13,7/ 100.000 persone. L'incidenza annuale invece viene riportata intorno al 0,2-1,1 casi/100.000 persone (Lavrentaki A. et al., 2017; Dal J. et al., 2016); anche se in alcuni studi, ad esempio in un recente lavoro islandese (Hoskuldottir GT. et al., 2015) viene riportata un'incidenza maggiore, fino a 7 casi/milione di persone.

Questa tendenza è stata confermata da ulteriori studi (Christofides EA, 2016; Fleseriu M. et al., 2010) e resta ad oggi da chiarire se si tratti di un reale incremento di incidenza o sia, più probabilmente, una conseguenza di una maggior accuratezza diagnostica.

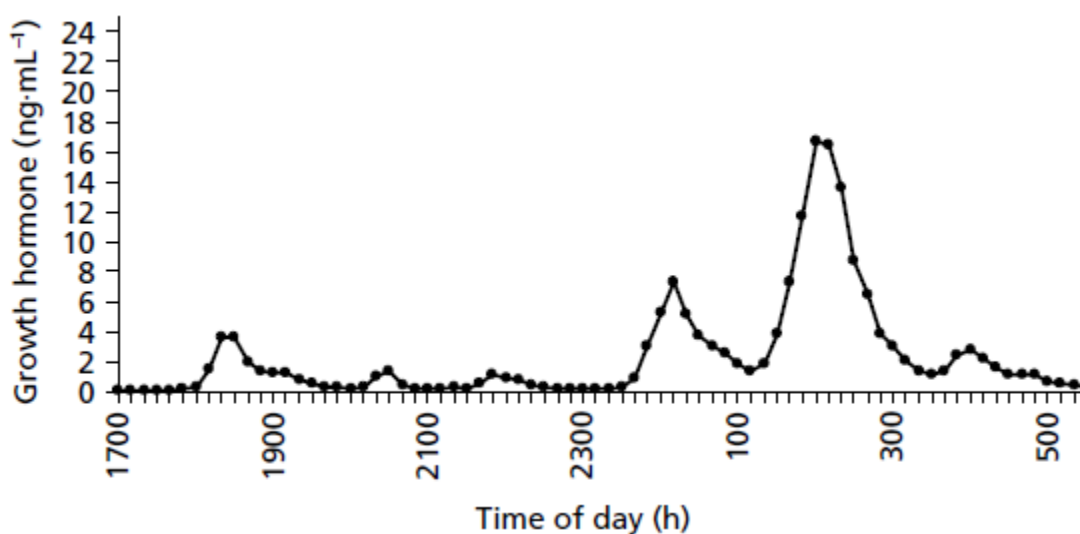
Questa patologia colpisce i due sessi in egual misura e la diagnosi avviene solitamente tra la quarta e la quinta decade di vita. La diagnosi ancora oggi è tardiva e può essere

effettuata anche dopo cinque-dieci anni dall'esordio dei sintomi (Ghadelha M. et al., 2018).

## 1.2 Diagnosi

Il sospetto di acromegalia è in primo luogo clinico, ed è dato dal riscontro di crescita acrale e di alterazioni morfologiche tipiche (prognatismo, sporgenza dell'osso frontale, macroglossia, diastasi dentaria e ispessimento delle labbra). Lo screening deve inoltre essere effettuato in caso di associazione di comorbidità tipiche della patologia acromegalica, in particolare apnee notturne, diabete mellito di tipo 2, artrite ed ipertensione (Katznelson L. et al. 2014).

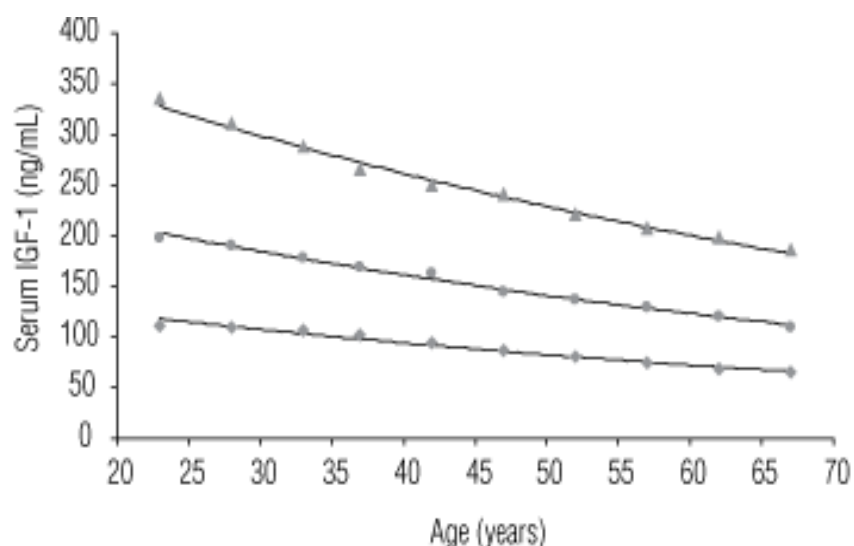
Lo screening viene effettuato con il dosaggio di IGF-1 poichè è un parametro più stabile rispetto al GH che fisiologicamente mostra diversi picchi nell'arco delle 24 ore **Figura 2**.



**Figura 2:** Andamento dei valori di GH nelle 24h.

**Fonte:** <https://nutridylan.files.wordpress.com/2012/04/24hr-gh-release2.png>

I livelli di IGF-1 variano fisiologicamente nel corso degli anni per cui è importante utilizzare i limiti di normalità adeguati per età e sesso (**Figura 3 e Tabella 1**) (Katznelson L. et al. 2014).



**Figura 3:** Andamento dell'IGF-1 in funzione dell'età.  
**Fonte:** Normal values of serum IGF-1 in adults: results from a Brazilian population. Rosario P. (2010).

**Tabella 1:** Range di normalità per età di IGF-1.

Age, y	IGF-I, ng/mL		
	Median	Central 95% Range	0.1%ile
21-25	203	116 – 358	84
26-30	196	117 – 329	87
31-35	188	115 – 307	87
36-40	176	109 – 284	83
41-45	164	101 – 267	76
46-50	154	94 – 252	70
51-55	144	87 – 238	65
56-60	135	81 – 225	60
61-65	126	75 – 212	55
66-70	118	69 – 200	51
71-75	110	64 – 188	47
76-80	102	59 – 177	43
81-85	95	55 – 166	40

È inoltre importante valutare possibili fattori confondenti sui valori di IGF-1. Quest'ultimo può essere infatti ridotto in caso di epatopatia avanzata, digiuno prolungato e carenza nutrizionale, insufficienza renale cronica e assunzione cronica di alcool oppure di estrogeni (es. contraccettivo estro-progestinico). Al contrario, si possono riscontrare valori elevati in momenti particolari della vita come :la pubertà, la

gravidanza o ancora in caso di aumento dei valori di testosterone e di deidroepiandrosterone solfato (DHEA-s) (Zeinalizadeh, Habibi et al. 2015).

Qualora vengano riscontrati valori elevati di IGF-1 è indicato effettuare la conferma diagnostica mediante il test da carico orale di glucosio (OGTT), che prevede la somministrazione di 75g di glucosio e successiva valutazione dei livelli di GH a 60 e 120 minuti. La mancata soppressione del GH ( $\text{GH} > 1 \mu\text{g/L}$ ) conferma la diagnosi di acromegalia.

La risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto rappresenta il *gold standard* per individuare l'adenoma ipofisario (in caso di controindicazione può essere effettuata una TC), permette inoltre di definirne dimensioni e caratteristiche densitometriche: dati necessari per definire il successivo *management* del paziente.

Nel caso in cui nessun adenoma fosse riscontrato all'RM si può ipotizzare che si tratti di un microadenoma non visibile all'imaging che quindi può meritare una valutazione endoscopica transfenoidale ma vi è comunque l'indicazione ad effettuare ulteriori indagini come la valutazione dei valori ematici di GHRH o ancora l'esecuzione di indagini radiologiche toraciche ed addominali eventualmente correlate a metodiche nucleari quali l'Octreoscan per escludere la presenza di focolai di secrezione ectopica (Daud S. et al., 2011).

A completamento diagnostico è utile effettuare l'esame del campo visivo per escludere eventuali deficit campimetrici determinati dall'effetto massa dell'adenoma sul chiasma ottico e valutare la restante funzione ipofisaria per escludere la presenza di ipopituitarismo (Katznelson L. et al., 2001).

Data la frequente diagnosi tardiva di questa patologia è inoltre indicata la valutazione di eventuali complicanze per mezzo di ecocolordoppler cardiaco, ecografia addominale per valutare l'eventuale visceromegalia, ecografia tiroidea e colonscopia. (Katznelson L. et al., 2014).



### 1.3 Sintomi e Complicanze

L'acromegalia è una patologia sistemica con una prognosi severa qualora non sia adeguatamente trattata. Le tipiche alterazioni somatiche e metaboliche sono principalmente determinate dall'incremento dell'*insulin-like growth factor 1* (IGF-1), un mediatore periferico del GH, secreto dai tessuti e dal fegato che aumenta conseguentemente all'incremento dei valori di GH.

I tipici sintomi lamentati dai pazienti ed anche quelli che inducono al sospetto clinico di questa patologia sono, in primis, le alterazioni acrali e quelle fisionomiche: si riscontra un aumento di dimensioni di mani e piedi, prognatismo mandibolare, accentuazione delle bozze frontali e diastasi dentaria. Un altro effetto importante dell'IGF-1 è l'iperplasia e l'ipertrofia dei tessuti molli con conseguenti alterazioni sistemiche a carico di vari apparati tra cui quello cardiovascolare, respiratorio e articolare. Gli elevati valori di GH causano inoltre insulino-resistenza, aumentato rischio di diabete mellito ed ipercolesterolemia.

L'effetto massa dell'adenoma può invece determinare alterazioni visive (la compressione del chiasma determina difetti campimetrici della vista, tipicamente bitemporali e, raramente, può essere presente deficit dell'acuità visiva in caso di danno al nervo ottico), ipopituitarismo e cefalea. Quest'ultima può essere determinata da una sollecitazione delle fibre dolorifiche, da un incremento della pressione intracranica oppure ancora da una distensione del pavimento sellare innervato dal nervo trigemino (Melmed S. et al., 2009; Ben-Shlomo et al., 2008).

L'acromegalia, come detto in precedenza, è una patologia sistemica e pertanto le complicanze interessano diversi apparati (sistema cardiovascolare, respiratorio, osteo-articolare, ecc...) (Ghadela M. et al., 2018).

**Tabella 2:** Caratteristiche cliniche dell'acromegalia. Melmed S. 2006 Acromegaly. The New England Journal of Medicine.

<b>Local tumor effects</b>	<b>Visceromegaly</b>
Pituitary enlargement	Tongue
Visual-field defects	Thyroid gland
Cranial-nerve palsy	Salivary glands
Headache	Liver
<b>Somatic systems</b>	Spleen
Acral enlargement, including thickness of soft tissue of hands and feet	Kidney
Musculoskeletal system	Prostate
Gigantism	<b>Endocrine and metabolic systems</b>
Prognathism	Reproduction
Jaw malocclusion	Menstrual abnormalities
Arthralgias and arthritis	Galactorrhea
Carpal tunnel syndrome	Decreased libido, impotence, low levels of sex hormone-binding globulin
Acroparesthesia	Multiple endocrine neoplasia type 1
Proximal myopathy	Hyperparathyroidism
Hypertrophy of frontal bones	Pancreatic islet-cell tumors
<b>Skin and gastrointestinal system</b>	Carbohydrate
Hyperhidrosis	Impaired glucose tolerance
Oily texture	Insulin resistance and hyperinsulinemia
Skin tags	Diabetes mellitus
Colon polyps	Lipid
<b>Cardiovascular system</b>	Hypertriglyceridemia
Left ventricular hypertrophy	Mineral
Asymmetric septal hypertrophy	Hypercalciuria, increased levels of 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub>
Cardiomyopathy	Urinary hydroxyproline
Hypertension	Electrolyte
Congestive heart failure	Low renin levels
<b>Pulmonary system</b>	Increased aldosterone levels
Sleep disturbances	Thyroid
Sleep apnea (central and obstructive)	Low thyroxine-binding-globulin levels
Narcolepsy	Goiter

### 1.3.1 Apparato Cardiovascolare

Il sistema cardiovascolare è di particolare rilevanza in quanto le complicanze legate ad esso rappresentano circa l'80% delle cause di morte dei pazienti acromegalici (Holdaway et al., 2004). L'ipertrofia cardiaca rappresenta una delle principali complicanze cardiovascolari ed è dovuta alla presenza di recettori del GH in alta concentrazione sia sul miocardio che sui vasi (Saccà L. et al., 1994). In particolare, si ha in una fase iniziale ipertrofia del tessuto miocardico, soprattutto localizzata a livello del ventricolo sinistro e incremento della frequenza cardiaca; successivamente l'ipertrofia si fa più marcata ed

insorge fibrosi interstiziale. Questo porta a difetti di riempimento diastolico e successivamente anche sistolico ed insufficienza cardiaca in un quadro di cardiomiopatia dilatativa (Sharma T. et al., 2018).

Mentre in passato si riteneva che il paziente acromegalico avesse un maggior rischio di eventi ischemici miocardici acuti (IMA) sia per la maggior incidenza di alterazioni metaboliche e di ipertensione che per il già discusso impatto del GH sul miocardio, attualmente questa evidenza è dibattuta. Infatti, un recente studio tedesco riporta un'incidenza di IMA nei pazienti acromegalici del tutto sovrapponibile a quella della popolazione generale (Schofl C. et al., 2017).

Anche l'aumentato rischio di aritmie è tutt'ora oggetto di dibattito (Ghadelha M. et al., 2018).

I pazienti affetti da acromegalia sono inoltre a maggior rischio di alterazioni valvolari e questo può essere ricondotto ad una disregolazione della matrice extracellulare e del collagene a livello dei lembi valvolari, che rendono la valvola più fragile e soggetta al rigurgito. La valvola aortica e mitralica sono le più colpite (Pereira et al., 2004). L'esposizione prolungata ad alti livelli di GH ed IGF-1 inoltre comporta la progressione di valvulopatie preesistenti in misura ancora maggiore rispetto all'insorgenza di valvulopatie de-novo (Van der Klaauw A. et al., 2006).

L'ipertensione è una condizione altrettanto rilevante con un'incidenza nei pazienti acromegalici compresa tra il 18% e il 60%, anche se dati recenti indicano una sovrastima dovuta a misurazioni pressorie spesso effettuate esclusivamente in regime ambulatoriale anziché a domicilio o mediante Holter pressorio (Bondanelli et al., 2001; Ghadelha M. et al., 2018). La fisiopatologia dell'ipertensione nell'acromegalia è ancora oggetto di dibattito. Una delle cause più accreditate sembra essere l'incremento di volume plasmatico, secondario all'incremento di sodio. Questo viene spiegato da alcuni come un effetto mediato dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, a sua volta stimolato dal GH, e da altri viene invece spiegato come diretto effetto del GH sulla corticale renale e in particolare sui canali del sodio presenti a livello tubulare (Kamenicky et al., 2008). L'IGF-1 ha invece un effetto ipotensivante e riduce le resistenze vascolari (Kamenicky et al., 2014). L'instaurarsi di ipertensione dipende dunque dall'equilibrio tra queste due componenti opposte, oltre alla predisposizione individuale (Ghadelha M. et al., 2018).

### 1.3.2 Apparato Respiratorio

Le complicanze respiratorie sono le seconde per frequenza e rilevanza (Colao A. et al., 2004). Le forme più frequenti sono le sindromi da apnee notturne (OSA) ad origine sia ostruttiva che centrale e l'insufficienza respiratoria (Dostalova S. et al., 2001).

Le alterazioni sono sia morfologiche (coinvolgono sia lo scheletro osseo che i tessuti molli del distretto cranio-faciale, le mucose respiratorie, i volumi polmonari e modificando la geometria della gabbia toracica) che funzionali (Colao A. et al., 2004). In questo stesso lavoro si evidenzia come la mortalità riferibile a problematiche respiratorie sia compresa tra il 12% e il 25%.

Elevati valori di GH ed IGF-1 possono causare l'insorgenza di apnee notturne che determinano macroglossia, edema perifaringeo e perilaringeo, inspessimento delle corde vocali e crescita mandibolare e mascellare. La riduzione della forza muscolare della parte alta delle vie aeree, che si instaura con il sopraggiungere del sonno, contribuisce poi al verificarsi delle apnee. In questo modo si ha un transitorio collabimento delle vie aeree durante gli atti respiratori con conseguenti fenomeni di russamento, sonno non ristoratore e conseguente sonnolenza diurna (Dostalova et al., 2001). Il controllo biochimico di malattia può portare un rapido miglioramento di questa sintomatologia (Ghadelha M. et al., 2018).

L'insufficienza respiratoria, invece, deriva dal simultaneo incremento dei volumi di riempimento polmonare (ben dimostrabili alle prove spirometriche e con immagini radiografiche) e delle dimensioni alveolari associate però ad ipertrofia interstiziale e riduzione dell'elasticità polmonare nonché della forza muscolare respiratoria. Questo in molti pazienti si traduce in una ventilazione non ottimale che porta a ridotti valori di saturazione di ossigeno anche se spesso subclinici. A differenza di quanto avviene per le OSA, queste alterazioni sembrano perdurare più a lungo dopo il raggiungimento del controllo di malattia (Luboshitzky R. et al., 1980).

### 1.3.3 Apparato Osteo-articolare

Il metabolismo osseo è influenzato da GH ed IGF-1 sia per quanto riguarda l'aspetto anabolico che catabolico (Riggs BL. et al., 1972). È ormai ampiamente riconosciuto il ruolo del GH e dell'IGF1 come mediatori dell'effetto del paratormone e come stimolo sugli osteoblasti sia per quanto riguarda la differenziazione che per quanto concerne l'incremento di accumulo di osteoprotegerina a livello della matrice (DiGirolamo DJ. Et al., 2007).

I meccanismi alla base dell'aspetto catabolico sono meno conosciuti e sembrano essere una conseguenza dell'aumento di citochine proinfiammatorie come IL-6 e TNF $\alpha$  (Uronen-Hansson H. et al., 2003).

Nei pazienti acromegalici vi è un mancato equilibrio tra anabolismo e catabolismo osseo con una prevalenza di quest'ultimo. Secondo recenti studi vi è inoltre sproporzione tra l'abbondante osseo trabecolare a scapito però di un carente spessore della componente corticale. Questo fa sì che, nonostante la densità minerale ossea (BMD) sia conservata, ci sia un rischio di frattura soprattutto vertebrale aumentato (Lim SV. Et al., 2015).

I pazienti acromegalici inoltre possono presentare ipercalcemia e ipercalciuria (Halse J. et al., 1980). Escludendo i casi di un concomitante iperparatiroidismo, questo fenomeno può derivare da un aumentato assorbimento intestinale della vitamina D e da un incremento della sua idrossilazione a livello renale (Ueda M. et al., 2005).

In altri studi è stata invece rilevata la presenza di ipovitaminosi D, conseguenza di ridotta biodisponibilità dovuta ad un maggior legame con le *binding proteins* (Halupczok-Z yła J. et al., 2015).

L'artropatia è un'importante conseguenza di questa malattia e si ritiene sia presente nel 50-70% dei pazienti, arrivando quindi ad avere un'incidenza quasi doppia rispetto alla popolazione generale (Barkan AL. et al. 2001). Le articolazioni più colpite sono l'articolazione scapolo-omerale, del ginocchio e l'articolazione coxofemorale. L'artropatia è di particolare rilevanza per i pazienti perchè impatta notevolmente la funzionalità fisica e la qualità di vita. Le manifestazioni radiologiche possono essere visibili, soprattutto a livello della colonna e del bacino, anche nel caso in cui non venga lamentata una sintomatologia correlata. Questo tipo di artropatia si considera degenerativa ma si differenzia dalle altre forme in quanto in questi pazienti è

evidenziabile l'ipertrofia della cartilagine articolare e la massiva presenza di osteofitosi che comportano l'aumento della rima articolare (che al contrario si riduce nelle altre forme di artrosi degenerativa) (Barkan AL. et al., 2001).

Dal punto di vista fisiopatologico questo è dovuto all'effetto del GH e dell'IGF-1 sui recettori localizzati a livello dei condrociti. In una prima fase questi cambiamenti sono reversibili e la sintomatologia regredisce con il controllo biochimico di malattia; negli stadi più avanzati l'ipertrofia della cartilagine e la conseguente lassità dei legamenti comportano un danno irreversibile e non è più possibile ripristinare la normale mobilità articolare (Barkan AL. et al., 2001).

#### 1.3.4 Complicanze Neoplastiche

L'ormone della crescita e l'IGF-1 stimolano la proliferazione cellulare, il loro differenziamento e la loro migrazione; promuovono inoltre la sintesi proteica, l'angiogenesi ed inibiscono l'apoptosi. Esistono meccanismi di modulazione di questi fenomeni che includono molecole come l'IGF1BP che limitano l'azione dell'IGF1 e quindi la crescita tumorale (Cohen P. et al., 2000; Boguszewski CL. et al., 2016).

Sulla base di questo è stata ipotizzata una correlazione tra acromegalia e forme neoplastiche. La reale incidenza di tumori in questi pazienti resta tuttavia sconosciuta e non tutti gli studi riportano dati concordi: in una recente review si riporta una prevalenza media di 4,8%-21,3%, significativamente superiore alla popolazione globale (Boguszewski CL. et al., 2016).

Inoltre vi sono evidenze di un aumento di mortalità in pazienti già affetti precedentemente da forme neoplastiche, soprattutto per il riscontro di diminuiti periodi senza recidiva e riduzione dell'*overall survival* in pazienti affetti da carcinoma mammario, endometriale o da epatocarcinomi (Wu ZS. et al., 2011).

In vitro sono stati condotti studi su cellule mammarie in cui si è visto che la normale secrezione di progesterone stimola a sua volta la produzione locale di GH che mantiene il pool di cellule staminali. Nel 72% dei tumori duttali è stato osservato un incremento di questa popolazione di cellule, in cui era espresso in superficie il recettore per il GH (Raccurt M. et al., 2002). Nei pazienti acromegalici la neoplasia mammaria rappresenta circa il 13% di tutte le forme neoplastiche (Colao A. et al. 2004).

Nei pazienti acromegalici vi è un aumentato rischio di polipi intestinali tuttavia i dati epidemiologici circa l'incidenza di cancro del colon rimangono controversi (Colao A. et al., 2004). In un recente studio italiano la prevalenza di polipi nei pazienti acromegalici che si sono sottoposti a colonscopia (68% dei 143 pazienti considerati nello studio) è risultata del 32%; più della metà di questi erano polipi adenomatosi con un basso grado di displasia, mentre nei casi restanti, si trattava di polipi iperplastici (Parolin M. et al., 2018). Come è noto tuttavia, anche da questo tipo di formazioni è possibile che si viri verso una trasformazione neoplastica delle cellule, fino alla comparsa di un carcinoma. La presenza di polipi del colon è risultata correlata ai livelli di GH ed IGF-1 ed è risultata maggiore nei pazienti non trattati (Parolin M. et al., 2018). Questo supporta le attuali indicazioni ad effettuare una colonscopia di screening al momento della diagnosi e, in base all'esito di questa, a stabilire il successivo follow-up (Katznelson L. et al., 2014). Circa la diretta correlazione tra i livelli di IGF1 e le dimensioni dei polipi non si è ancora sicuri, ma certo è che un buon controllo biochimico di malattia porta ad una significativa riduzione di crescita di queste formazioni.

Un discorso analogo può essere fatto per i noduli tiroidei e il carcinoma della tiroide. Infatti il riscontro di noduli tiroidei nei pazienti affetti da acromegalia è molto frequente, circa tre o quattro volte maggiore rispetto alla popolazione generale.

Questo è dovuto al fatto che le cellule tiroidee esprimono i recettori per l'IGF-1 in superficie e inoltre, siccome quest'ultimo è secreto in modo autocrino in seguito all'elevazione del GH, vi è un'aggiuntiva azione dell'IGF-1 (già di per sé elevato) sui recettori che porta ad un incremento della proliferazione. Infine GH ed IGF-1 esercitano un'azione facilitante sul TSH. (Wolinski K. et al., 2014).

L'incidenza di carcinoma della tiroide sembra però essere sovrapponibile alla popolazione generale, infatti uno studio del 2014 ha evidenziato la presenza di carcinoma tiroideo nel 7,8% dei pazienti acromegalici con noduli tiroidei, dato analogo a quanto si evidenzia nei pazienti non acromegalici affetti da gozzo multinodulare (Wolinski K. et al., 2014).

In conclusione, ponendo particolare attenzione alle neoplasie sopracitate, nonostante in questi pazienti gli elevati livelli di GH ed IGF-1 esercitino uno stimolo proliferativo, non vi è attualmente evidenza di un aumentato rischio neoplastico (Ghadelha M. et al., 2018). È comunque raccomandato seguire in modo particolarmente attento lo screening

previsto per la popolazione generale adeguato per età e per diverse forme neoplastiche, nonché effettuare periodicamente colonscopia ed ecografia tiroidea (Katznelson L. et al., 2014).

### 1.3.5 Alterazioni Metaboliche

L'ormone della crescita è uno dei principali ormoni anabolizzanti in condizioni di restrizione alimentare. Nei soggetti sani determina lipolisi e ossidazione lipidica sopperendo così alla carenza di carboidrati e proteine. La sua azione quindi determina la liberazione in circolo di acidi grassi e glicerolo ed una conseguente redistribuzione del grasso corporeo (Møller N. et al., 2009). Il GH inoltre stimola la secrezione di insulina ed induce l'insulino-resistenza. Questo effetto è dovuto all'azione del GH sul substrato del recettore dell'insulina che conseguentemente modifica la via di segnalazione intracellulare. In alcuni casi si nota anche un danno alle cellule  $\beta$  pancreatiche e una conseguente alterazione nella secrezione insulinica (Frara S. et al., 2016).

L'IGF-1 svolge un'azione esattamente opposta: promuove il *re-uptake* di acidi grassi negli adipociti ed epatociti con una conseguente riduzione dei livelli ematici degli stessi e stimola la lipogenesi (Rajpathak SN. et al., 2009).

Nei pazienti acromegalici l'effetto del GH prevale sull'effetto del IGF-1 determinando quindi una riduzione del *re-uptake* di glucosio e una riduzione dei suoi canali di trasporto nonché, sebbene in modo meno influente, un incremento della gluconeogenesi.

Ciò determina un conseguente incremento ematico dei livelli di glicemia ed emoglobina glicosilata (HbA1c) e pone il soggetto acromegalico a maggior rischio di sviluppo di diabete mellito (Frara S. et al., 2016).

Per quanto riguarda il metabolismo lipidico si assiste ad un significativo incremento di acidi grassi che si traduce agli esami ematochimici come un incremento di trigliceridi e una diminuzione di HDL; le LDL solitamente sono paragonabili ai valori di soggetti sani o solo di poco aumentate (Beentjes et al., 2000). L'alterazione del metabolismo lipidico è associata ad uno stato infiammatorio del tessuto adiposo indotto dalla patologia (Ozkan C. et al., 2015). Alla diagnosi è una condizione che si ritrova nel 13%-51% dei pazienti (Ghadela et al., 2014).



La prevalenza di diabete nei pazienti acromegalici è compresa tra il 11% e il 53% (Alexopoulou O. et al., 2014), in ogni caso tali dati risultano superiori rispetto alla popolazione generale (Fieffe S. et al., 2011).

Lo sviluppo di diabete mellito non è solo correlato ai livelli di GH ed IGF-1 ma anche con la predisposizione genetica, il BMI e l'età. La maggioranza dei pazienti riesce ad ottenere un buon controllo del diabete mellito seguendo una dieta ipoglicidica, sono però riportati in letteratura anche casi sporadici di chetoacidosi diabetica. (Frara S. et al., 2016).

È quindi importante effettuare un attento monitoraggio glico-metabolico con cadenza annuale (o con intervallo inferiore in caso di soggetti con particolare suscettibilità). Tale aspetto è inoltre rilevante per il successivo iter terapeutico in quanto, come verrà approfondito più avanti, alcune terapie impattano notevolmente sull'aspetto metabolico (Katznelson L. et al., 2014).

### 1.3.6 Alterazioni ipofisarie

Le principali alterazioni riferibili alla ghiandola ipofisi nei pazienti acromegalici sono l'iperprolattinemia e l'ipopituitarismo.

L'iperprolattinemia può essere determinata sia da una distensione del peduncolo ipofisario, conseguente all'effetto massa dell'adenoma, che determina un'interruzione della fisiologica via di inibizione dopaminergica sia da un'ipersecrezione di prolattina da parte dell'adenoma.

Nel secondo caso può essere fatta un'ulteriore precisazione in quanto gli adenomi che secernono anche prolattina (PRL) oltre al GH possono essere costituiti da cellule somatotrope e lattotrope che secernono rispettivamente GH e PRL, oppure da un unico pool di cellule che co-secernono GH-PRL (Ghadela et al., 2014).

Con ipopituitarismo si intende il deficit secretivo totale o parziale degli ormoni prodotti dall'ipofisi ed è una condizione severa che porta ad un aumentato rischio di mortalità (Pappachan JM. et al., 2015). Può essere una conseguenza dell'effetto massa, soprattutto da parte dei macroadenomi, sulla ghiandola o anche essere un effetto collaterale del trattamento chirurgico o radioterapico che, pur essendo mirati

esclusivamente sull'adenoma, possono, in taluni casi, alterare la restante funzione ipofisaria colpendo la ghiandola sana (Roelfsema F. et al., 2009).

L'insufficienza surrenalica secondaria viene riscontrata in circa il 20% dei soggetti (Gordon DA. et al., 1962), l'ipotiroidismo centrale nel 9% (Gordon DA. et al., 1962), mentre è invece molto più frequente l'ipogonadismo centrale che si riscontra fino al 70% nelle donne e fino al 50% negli uomini (Grynberg M. et al., 2010; Katznelson L. et al., 2001).

L'ipopituitarismo in generale è stato descritto tra il 23% e il 40% della popolazione acromegalica, con un trend in netta diminuzione nel tempo (Ghadela M. et al., 2014). Questa riduzione è imputabile in prima ipotesi all'uso molto più sporadico della radioterapia, inoltre anche il miglioramento della tecnica chirurgica può aver ridotto la comparsa di ipopituitarismo (Ghadela M. et al., 2014).

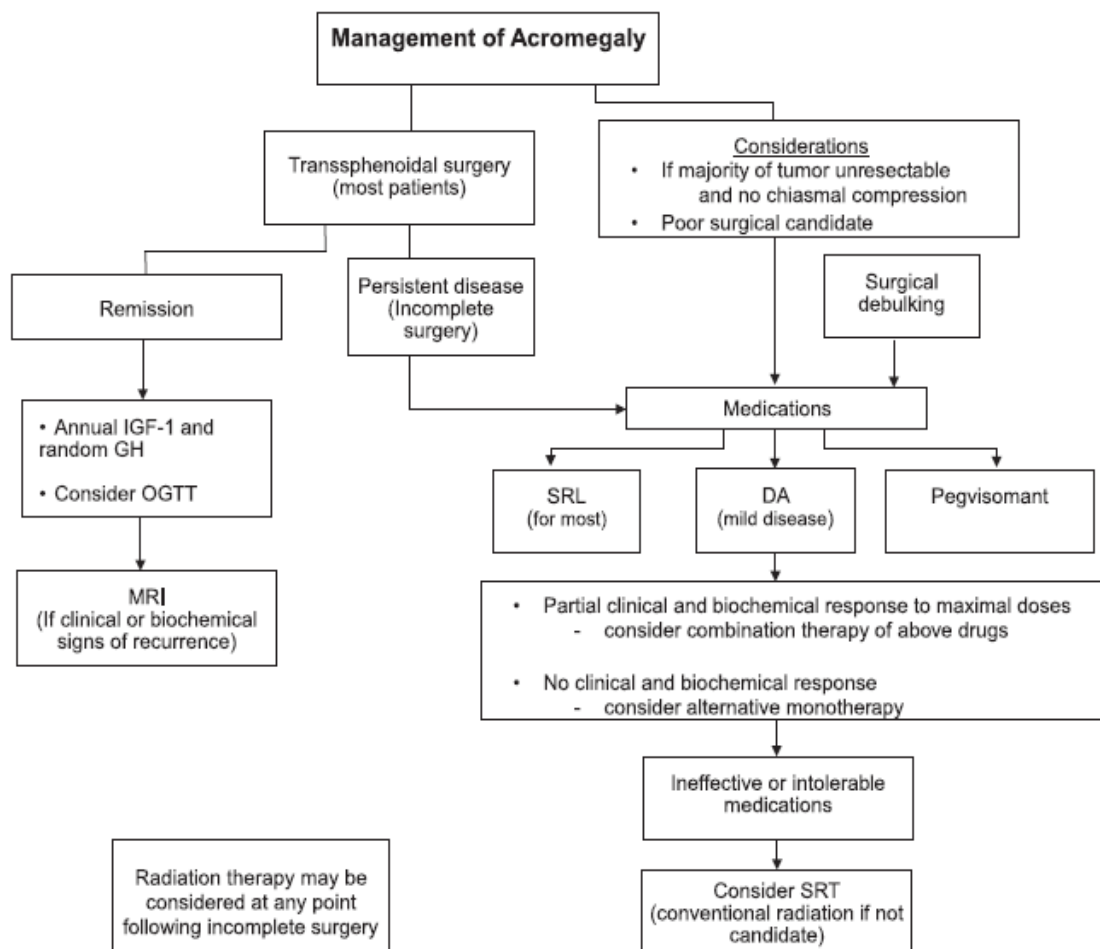
## 1.4 Trattamento

Gli obiettivi del trattamento della patologia acromegalica consistono in:

- controllo biochimico (normalizzazione dell'IGF-1 per età e ottenimento di livelli di GH inferiori a 1 µg/L);
- riduzione della mortalità;
- controllo delle complicanze e riduzione della sintomatologia;
- miglioramento della qualità della vita (QoL) (Melmed S. et al., 2018).

Come detto in precedenza, l'acromegalia, se non adeguatamente trattata causa un aumento della mortalità nei soggetti affetti. In particolare, la malattia in fase attiva determina un rischio di morte raddoppiato rispetto alla popolazione generale, soprattutto per cause cardiovascolari, cerebrovascolari e, secondo i report più recenti, per cause neoplastiche (Bolfi F. et al., 2018). È stato dimostrato che però, con un adeguato controllo biochimico, i pazienti hanno lo stesso rischio rispetto alla popolazione generale (Holdaway I. et al., 2004; Bolfi F. et al., 2018).

L'algoritmo terapeutico può essere così schematizzato **Figura 4**:



**Figura 4:** Algoritmo terapeutico nell'acromegalia. Katznelson L. et al. JCEM 2014

#### 1.4.1 Intervento chirurgico

L'approccio chirurgico rimane nelle linee guida attuali il trattamento di prima scelta per l'acromegalia (Melmed S. et al., 2018). L'intervento viene svolto nella quasi totalità dei casi per via transfenoidale, con tecniche di microchirurgia o per mezzo di sonde endoscopiche (StarkeRM. et al., 2013). L'intervento chirurgico deve essere effettuato da un neurochirurgo esperto in patologia ipofisaria in quanto questo rappresenta uno dei fattori predittivi più importanti per la guarigione (McLaughlin N. et al., 2012). In centri specializzati la percentuale di successo dell'intervento con cura della patologia è di circa 80% nel caso di microadenoma e del 40%-50% nel caso di macroadenoma (JaneJAJ et al., 2011). Le dimensioni e la localizzazione dell'adenoma infatti incidono sulla possibilità di effettuare un intervento radicale (ovvero di rimozione completa dell'adenoma): in modo particolare l'invasione del seno cavernoso e l'estensione extrasellare in prossimità

del chiasma ottico sono le condizioni che più frequentemente possono comportare una resezione parziale dell'adenoma (Nomikos P. et al., 2005). In queste situazioni, o nel caso di presenza di controindicazioni anestesologiche, può essere indicato effettuare un pretrattamento con analoghi della somatostatina (SSA) e successivamente effettuare l'intervento di adenectomia (Katznelson L. et al., 2001).

La valutazione biochimica dopo esecuzione dell'intervento chirurgico deve essere effettuata dopo almeno 12 settimane; l'obiettivo è ottenere un IGF-1 adeguato per età e un'adeguata soppressione del GH dopo OGTT ( $<0.4 \mu\text{g/L}$  utilizzando kit di dosaggio ultrasensibili o  $<1 \mu\text{g/L}$  utilizzando kit di dosaggio meno sensibili) (Melmed S. et al., 2018).

L'intervento di adenomectomia presenta un basso tasso di complicanze ( $<2\%$  dei pazienti operati) ed un tasso di mortalità minimo ( $<0,1\%$  dei pazienti) (Nomikos P. et al., 2005). Le complicanze più frequenti sono: rinoliquorrea (e raramente meningite), diabete insipido transitorio o permanente ed ipopituitarismo. Molto più raramente si possono riscontrare lesioni delle carotidi o danni a livello dei nervi ottici con conseguenti deficit visivi (JaneJA Jr et al., 2011).

La rimozione dell'adenoma o comunque il suo *debulking* comporta:

- la riduzione rapida dei valori di GH ed IGF-1 con conseguente miglioramento, fino talvolta alla risoluzione, della sintomatologia e delle complicanze ad essi correlati;
- la risoluzione o comunque il miglioramento dei sintomi connessi all'effetto massa dell'adenoma;
- la possibilità di effettuare analisi anatomopatologiche sul campione bioptico prelevato: valutazione dell'aggressività (tramite l'indice di proliferazione Ki-67 e l'indice mitotico), il grado di granulazione delle cellule e la conferma delle caratteristiche di secrezione da parte dell'adenoma (GH, GH-PRL ecc...) (Rieger A. et al., 1997).

## 1.4.2 Terapia Medica

La terapia medica rappresenta la prima linea terapeutica nei pazienti non candidabili ad intervento chirurgico o che lo rifiutano (Katznelson L. et al., 2001). Viene altrimenti utilizzata per migliorare il controllo di malattia in quei pazienti in cui l'intervento chirurgico non risulti sufficiente per il raggiungimento della normalizzazione dei valori di IGF-1 (Katznelson L. et al., 2001).

I farmaci attualmente disponibili sono:

- gli analoghi della somatostatina (SSA);
- l'antagonista periferico del recettore del GH (pegvisomant);
- i dopamino-agonisti (DA) (Katznelson L. et al., 2001).

### 1.4.2.1 Analoghi della somatostatina

Questa classe di farmaci rappresenta la prima scelta nel trattamento farmacologico degli adenomi GH-secerenti (Melmed 2018).

La somatostatina è una molecola fisiologicamente prodotta in vari distretti corporei: viene prodotta a livello ipotalamico con una conseguente modulazione della secrezione di ormoni ipofisari (tra cui il GH), a livello pancreatico dove inibisce la secrezione di insulina e a livello del tratto gastro enterico dove regola la secrezione di gastrina, degli enzimi digestivi intestinali e della bile. Gli SSA si legano, con affinità diversa, ai 5 tipi di recettori (SSTR) presenti e mimano l'azione della somatostatina (Fleseriu M. et al., 2010).

Gli adenomi ipofisari esprimono maggiormente il tipo 2 (SSTR2) e il tipo 5 (SSTR5) (Feelders et al., 2009).

Tra gli SSA possiamo individuare i farmaci di prima generazione (Octreotide LAR e Lanrotide autogel) mentre il Pasireotide rappresenta l'SSA di seconda generazione.

L'Octreotide LAR è una formulazione in microsfere a lento rilascio che consente di mantenere una concentrazione stabile nel tempo tale da permettere un'unica somministrazione intramuscolare mensile. Il dosaggio iniziale è di 20 mg ogni 28 giorni e può essere aumentato fino a 40 mg (Fleseriu M. et al., 2010).

Il Lanreotide autogel è una preparazione *depot* della molecola, si presenta in una siringa pre-riempita e deve essere somministrato con un'iniezione sottocutanea profonda. Il dosaggio di partenza è 90 mg e può essere aumentato fino a 120 mg o ridotto a 60 mg in caso di scarsa tolleranza (Fleseriu M. et al., 2010).

In entrambi i casi la risposta biochimica è valutata a 3 mesi dall'inizio della terapia mediante dosaggio di GH ed IGF-1 (Katznelson L. et al., 2001). L'efficacia dei due farmaci è sovrapponibile (Freda P. et al., 2008). Il controllo biochimico di malattia con questi farmaci si ottiene nel 50% dei pazienti trattati (Melmed S. et al., 2018).

Gli SSA agiscono inoltre a livello dell'adenoma determinando una riduzione volumetrica dello stesso (posseggono un effetto antiproliferativo diretto ed indiretto). Questo effetto correla nella maggior parte dei casi, seppur non in tutti, con la risposta biochimica (Melmed S. et al., 2018). È stato riportato uno *shrinkage* significativo fino al 70% dei pazienti trattati (Fleseriu M. et al., 2010).

Questi farmaci hanno inoltre un ottimo profilo di sicurezza, sono molto ben tollerati e gli effetti collaterali sono lievi e poco frequenti. Il principale effetto lamentato dai pazienti riguarda disturbi gastrointestinali (dolori addominali, diarrea e flatulenza) che tendono però ad attenuarsi con il progredire della terapia (Cozzi R. et al., 2006). Un altro potenziale effetto collaterale è la comparsa di *sludge* o di calcoli biliari: questi sono riscontrabili ecograficamente fino al 25% dei pazienti mentre un incremento degli indici di colestasi è stato evidenziato solamente in una minoranza di pazienti (circa il 4%) (Attanasio R. et al., 2008). Come detto precedentemente, la somatostatina ha un effetto anche sulla secrezione di insulina e glucagone, ma i dati in merito all'impatto sul metabolismo sono ancora controversi. Una recente metanalisi evidenzia una riduzione dell'insulino-resistenza ed una concomitante riduzione della secrezione insulinica con incremento dei livelli di emoglobina glicata (Ferraù F. et al., 2018). Molto raramente può essere presente *effluvium capitis* ed alopecia.

Il terzo farmaco appartenente a questa classe è il pasireotide (SSA di seconda generazione), che presenta un'affinità di legame fino quattro volte superiore rispetto ad octreotide sul recettore SSRT5. Il pasireotide è indicato come seconda linea di terapia medica in pazienti in cui non è possibile ottenere il controllo biochimico di malattia con l'SSA di prima linea, soprattutto in presenza di residuo adenomatoso.

La sua efficacia è stata confrontata con gli SSA di prima linea sia in pazienti resistenti ad essa sia in pazienti *naive* alla terapia medica. In entrambi gli studi è stata dimostrata la superiorità del pasireotide nell'ottenimento del controllo biochimico di malattia rispetto agli SSA di prima generazione (Colao A. et al., 2014; Gadelha M. et al., 2014).

Anche il pasireotide, come gli SSA di prima generazione, induce *shrinkage* dell'adenoma ipofisario (fino all'80% dei pazienti trattati).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza è sovrapponibile agli SSA di prima generazione ad eccezione di una maggior frequenza di eventi avversi correlati all'iperglicemia: è stato rilevato un aumento delle glicemie in quasi il 50% dei pazienti e fino al 25% dei pazienti hanno avuto successiva insorgenza di diabete mellito (Colao A. et al., 2014; Gadelha M. et al., 2014).

#### 1.4.2.2 Dopamino Agonisti

I farmaci dopamino-agonisti (DA) sono stati i primi farmaci impiegati nella cura della patologia acromegalica. Attualmente sono disponibili tre differenti molecole appartenenti a questa classe di farmaci: bromocriptina, quinagolide e cabergolina. Quest'ultima è di più recente introduzione ed attualmente la più utilizzata per la sua maggior efficacia.

Queste molecole si legano a livello dei recettori D2 presenti sulla superficie dell'adenoma e possono esercitare un effetto antisecretivo e anti-tumorale (Kasuki, Vieira Neto et al. 2014). Si tratta di farmaci vengono somministrati per via orale.

I DA sono indicati in caso di acromegalia lievemente attiva (in caso di livelli di IGF-1 entro 2,5 volte i valori di normalità) in quanto il tasso di controllo di malattia utilizzando solo questo farmaco è stata riportato intorno al 35% e soprattutto in caso di malattia lieve (Melmed S. et al., 2018).

I DA possono inoltre essere utilizzati come terapia combinata con SSA nel caso in cui con questi ultimi si ottenga solamente un controllo parziale di malattia (Melmed 2018). Infine i DA possono essere utilizzati, nel caso di adenomi misti secernenti GH e PRL, non solo per ridurre i livelli di GH ed IGF-1 ma anche per ridurre i livelli di prolattina (Ferone D. et al., 2001).



I DA sono molto ben tollerati; i principali effetti collaterali, seppur rari, sono cefalea, nausea, vomito, costipazione, epistassi e disturbi dell'umore.

#### *1.4.2.3 Antagonista periferico del recettore del GH: pegvisomant*

Il pegvisomant inibisce perifericamente l'azione del GH bloccando la dimerizzazione del suo recettore e quindi limitando la produzione di IGF-1. Conseguentemente questo farmaco non ha azione a livello dell'adenoma ipofisario e la secrezione di GH non viene limitata, anzi in alcuni casi può subire un incremento (Katznelson L. et al., 2007).

Il farmaco viene somministrato con iniezioni sottocutanee giornaliere con dosaggi di 10 mg, 15 mg oppure 20 mg. La sua efficacia viene valutata esclusivamente con la misurazione dei livelli ematici di IGF-1 poiché, come è stato detto precedentemente, la produzione di GH non è inibita; vi è inoltre il rischio di dosare il farmaco e riscontrare pertanto valori ulteriormente elevati dalla determinazione della molecola stessa (Barkan AL. et al., 2005; Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer J. et al., 2018).

Questo farmaco permette di ottenere il controllo di malattia in circa il 63% dei pazienti secondo un ampio studio riguardante 1288 pazienti, sebbene altri studi riportino percentuali di controllo di malattia superiori (Van der Lely AJ. et al., 2012).

Questo farmaco inoltre, a differenza degli SSA, esercita un effetto benefico sul metabolismo glicemico (riduzione dell'insulino-resistenza e della glicemia a digiuno) (Ferraù 2018). Per queste caratteristiche è indicato in seconda linea nei pazienti in cui non è possibile ottenere il controllo di malattia con gli SSA di prima generazione, soprattutto nel caso di pazienti in cui siano già presenti alterazioni del metabolismo glucidico (Melmed S. et al., 2018).

Il pegvisomant possiede un ottimo profilo di sicurezza, gli effetti collaterali sono rari e limitati a tossicità epatica (rialzo degli enzimi epatici, reversibile dopo sospensione del farmaco), reazioni cutanee o insorgenza di lipodistrofia nel sito di inoculo (van der Lely 2012; Feenstra J. et al., 2006). In considerazione della possibile tossicità epatica, è raccomandato il monitoraggio delle transaminasi mensilmente nei primi sei mesi di terapia e successivamente con cadenza semestrale (Fleseriu M. et al., 2010).

### 1.4.3 Radioterapia

La radioterapia rappresenta la terapia di terza linea nei casi di tumori particolarmente aggressivi che si siano dimostrati resistenti al trattamento chirurgico e farmacologico (Katznelson L. et al., 2014).

Attualmente sono disponibili diverse metodiche: radioterapia stereotassica frazionata o radiochirurgia (*gamma-knife* o *cyber-knife*) (Gheorghiu et al., 2017).

L'irradiazione sull'adenoma determina la riduzione dei valori di GH, e conseguentemente di IGF-1, nel corso degli anni successivi alla terapia e riduce, o almeno stabilizza, il volume dell'adenoma stesso. L'effetto collaterale più frequente è rappresentato dall'insorgenza di ipopituitarismo che viene riportato nel 10%-50% dei pazienti dopo 5 anni (Littley et al., 1989 e Gheorghiu et al., 2017). Altri rari effetti collaterali sono lesioni ai vasi cerebrali, danni ai nervi cranici, sviluppo di tumori secondari e radionecrosi (Gheorghiu et al., 2017).

### 1.4.4 Pretrattamento con SSA

Come detto in precedenza, gli SSA rappresentano la prima linea di terapia medica. L'utilizzo degli SSA è indicato in caso di persistenza di elevati valori di GH ed IGF-1 dopo intervento chirurgico e dunque come terapia adiuvante I (Katznelson L. et al., 2001) oppure in prima linea in casi selezionati quali:

- controindicazioni ad effettuare l'intervento chirurgico;
- rifiuto dello stesso da parte del paziente;
- presenza di adenomi ipofisari invasivi in cui l'exeresi completa dell'adenoma sarebbe improbabile.

L'utilizzo di SSA prima di effettuare l'intervento chirurgico potrebbe trovare il suo razionale per raggiungere un migliore *outcome* chirurgico (sia a breve che a lungo termine), per ottenere una riduzione volumetrica dell'adenoma, per avere una percentuale di pazienti maggiore che ottengono la normalizzazione dei valori di GH ed IGF-1 (dunque un miglior controllo di malattia) e nell'ottica di una riduzione dei rischi anestesilogici (Jacob J. et al., 2010; Ferone D. et al., 2012).

Tuttavia, ad oggi l'utilizzo di SSA prima di effettuare l'intervento neurochirurgico è oggetto di dibattito e non ne è raccomandato l'uso routinariamente (Melmed S. et al., 2018). I dati esistenti in letteratura sono tutt'ora controversi e difficilmente confrontabili.

Innanzitutto in diversi studi è stata utilizzata una definizione di controllo di malattia differente e la selezione dei pazienti non è omogenea in quanto, ad esempio, il pretrattamento è stato eseguito con tempistiche diverse (Ferone D. et al., 2012).

Per quanto riguarda l'impatto degli SSA sul rischio chirurgico non è ancora stato dimostrato un vantaggio nell'effettuare terapia medica prima dell'intervento rispetto al trattamento chirurgico in prima linea. In particolare, sebbene in un ampio studio retrospettivo (Colao A. et al., 1997) sia stata dimostrata una minor durata della degenza nei pazienti che hanno assunto SSA prima dell'intervento e uno studio prospettico abbia evidenziato una minor frequenza di rinoliquorrea nei pazienti pretrattati con SSA, due ampi studi prospettici hanno mostrato una frequenza sovrapponibile di complicanze chirurgiche e un'analoga durata del ricovero nei due gruppi di pazienti (pretrattamento con SSA e intervento chirurgico in prima linea) (Mao ZG. et al.; 2010 e Losa et al., 2006). Un altro fattore da tenere in considerazione è la possibile riduzione volumetrica dell'adenoma determinata dagli SSA che potrebbe, in linea teorica, migliorare l'*outcome* chirurgico. È stato evidenziato, a supporto di questa ipotesi in un lavoro di Shen M. e colleghi la riduzione dell'invasività degli adenomi dopo 6 mesi di trattamento con SSA e un tasso di resezione completa dell'adenoma significativamente maggiore in questo gruppo rispetto ai pazienti trattati con intervento chirurgico in prima linea (Shen M. et al., 2010). Tuttavia questa evidenza non trova sempre riscontro: in un ampio studio italiano non è stata evidenziato un miglioramento statisticamente significativo dell'*outcome* chirurgico (Losa et al., 2006).

Anche per quanto riguarda la remissione di malattia a lungo termine dopo l'intervento chirurgico i dati sono contrastanti: in alcuni casi non è stato ottenuto un vantaggio qualora l'intervento chirurgico fosse preceduto da trattamento con SSA (Biersmaz NR. et al., 1999) mentre in altri studi vi è un vantaggio, soprattutto in caso di macroadenomi, nel tasso di remissione. Questo dato non si conferma però a 5 anni dall'intervento chirurgico, quando invece i due gruppi risultano sovrapponibili in termini di controllo di malattia (Fougner S.L. et al., 2014). Questi risultati dunque sembrano indicare un

beneficio a breve termine che si perde tuttavia nel tempo: a parere degli Autori questo potrebbe essere giustificato dall' effetto cosiddetto di *hang over* degli analoghi della somatostatina assunti prima dell'intervento che, a causa della loro particolare cinetica, potrebbero conservare l'effetto fino a due o tre mesi dopo l'ultima assunzione (Fougner S.L. et al., 2014).

È stato inoltre osservato come il pretrattamento con SSA agisca sulla consistenza dell'adenoma rendendolo più morbido (Stevenaert A. et al., 1993), dato però non confermato dai successivi studi. Al contrario è stato riscontrato un indurimento della massa nei pazienti trattati con SSA prima dell'intervento chirurgico (Carlsen SV. Et al., 2008).

In conclusione, una *review* del 2012 evidenziava come, sebbene non vi siano al momento dati sufficienti per raccomandare l'uso di SSA routinariamente, la maggioranza degli studi condotti, nonostante le numerose limitazioni presenti, riporti un risultato favorevole o quantomeno una non inferiorità del trattamento neoadiuvante con SSA rispetto all'intervento chirurgico in prima linea. (Ferone D. et al., 2012).

#### 1.4.5 Ruolo del debulking chirurgico in pazienti trattati con SSA

Un altro aspetto da considerare è il ruolo dell'intervento chirurgico nei pazienti che presentano macroadenomi invasivi ed in cui pertanto la probabilità di cura chirurgica risulta pressoché nulla. Come detto in precedenza il controllo dell'acromegalia è ottenuto in circa il 50% dei pazienti trattati con SSA (Melmed S. et al., 2018). Dunque è stato valutato, in questa sottocategoria di pazienti se l'intervento chirurgico possa, nonostante una resezione non radicale dell'adenoma, migliorare il tasso di controllo dell'acromegalia che non sarebbe in tutti adeguato con la sola terapia medica.

Il primo studio che ha valutato questo aspetto è stato effettuato da Petrossian e colleghi. Si tratta di uno studio retrospettivo su 24 pazienti trattati per almeno un mese con SSA prima dell'intervento chirurgico e che dopo questo, in considerazione della persistenza di attività di malattia, hanno proseguito con un trattamento con SSA per almeno un mese (Petrossian 2005). La normalizzazione dei livelli di GH (nello studio considerato < 2µg/L) è stata ottenuta in una percentuale significativamente maggiore di pazienti durante il trattamento effettuato dopo l'intervento chirurgico rispetto al trattamento

farmacologico effettuato in prima linea (54% rispetto a 29%,  $p < 0.01$ ). È stato però notato che la percentuale di riduzione del GH non differiva in modo significativo nei due gruppi. Anche per quanto riguarda l'IGF-1 è stato evidenziato un miglioramento dei tassi di normalizzazione (ottenuta dal 78% dei pazienti durante il trattamento medico con SSA effettuato dopo il *debulking* chirurgico rispetto al 46% ottenuto con il trattamento con SSA in prima linea,  $p < 0.01$ ). Questo primo lavoro evidenziava dunque come l'intervento chirurgico, seppur non radicale, permettesse di ottenere un maggior controllo della patologia acromegalica e proponeva l'ipotesi che l'intervento chirurgico non determinasse un incremento di efficacia degli SSA sulla riduzione del GH (Petrossian P. et al., 2005).

Questi dati sono stati confermati da un successivo studio prospettico (Karavitaki 2008) che mostrava un incremento del numero di pazienti controllati con SSA (lanreotide) dopo *debulking* chirurgico (88.5% vs 42% per quanto riguarda la normalizzazione dell'IGF-1 e 69.2% vs 30.7% per quanto riguarda il raggiungimento di  $\text{GH} < 2 \mu\text{g/L}$ ) (Karavitaki N. et al., 2008). Questo studio è però limitato dal numero esiguo di pazienti che hanno effettuato il trattamento con lanreotide dopo l'intervento chirurgico ( $n=6$ ).

Infine un gruppo italiano ha presentato uno studio più ampio (86 pazienti), retrospettivo, su pazienti che hanno effettuato un trattamento di almeno sei mesi con analogo sia prima che dopo l'intervento chirurgico. Anche in questo caso il tasso di normalizzazione è stato ottenuto in una percentuale maggiore di pazienti dopo *debulking* chirurgico (raggiungimento di valori di  $\text{GH} < 2,5 \mu\text{g/L}$  nel 56% dei casi dopo trattamento adiuvante rispetto al 14% ottenuto nei pazienti durante il trattamento neoadiuvante; normalizzazione dell'IGF-1 nel 55% dei pazienti dopo il trattamento adiuvante rispetto al 10% ottenuto durante il trattamento neoadiuvante). Sia per il dato di GH che di IGF-1 la differenza è risultata statisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). È stata inoltre evidenziata una correlazione tra la risposta biochimica (valutata come normalizzazione di IGF-1 e raggiungimento di livelli di  $\text{GH} < 2.5$ ) e l'entità volumetrica del *debulking* chirurgico (Colao A. et al., 2006).

I lavori presenti in letteratura sono quindi concordi nell'indicare che l'intervento chirurgico permetta di ottenere il controllo biochimico di malattia in un numero maggiore di pazienti durante il successivo trattamento con SSA, rispetto alla percentuale di pazienti in cui lo si ottiene con lo stesso farmaco utilizzato in prima linea. Deve essere

però sottolineato come ad oggi le evidenze siano comunque limitate (solamente 3 studi, di cui uno solo prospettico, e con numerosità limitata) ed inoltre deve essere considerato che in tutti gli studi presenti in letteratura è stata somministrata in una quota considerevole di pazienti la formulazione short-acting di octreotide, non più utilizzata nella pratica clinica.

## 1.5 Background e Scopo dello studio

Gli analoghi della somatostatina (SSA) di prima generazione (ocreatide e lanreotide), come già detto in precedenza, rappresentano la prima linea di terapia medica e sono pertanto indicati in caso di persistenza di malattia dopo esecuzione dell'intervento chirurgico e, in casi selezionati, come terapia neoadiuvante prima dell'intervento chirurgico (Melmed S. et al., 2018).

Ci si è chiesti se l'utilizzo degli SSA come terapia neoadiuvante (prima dell'intervento chirurgico) possa migliorare il controllo di malattia e se l'intervento chirurgico a sua volta modifichi in qualche modo la risposta all'analogo (Karavitaki N. et al., 2008; Colao A. et al., 2005).

Come detto in precedenza, è stato osservato come l'intervento chirurgico permetta di ottenere il controllo biochimico di malattia in un numero maggiore di pazienti durante il successivo trattamento con SSA, rispetto a quanto non si ottenga con lo stesso farmaco utilizzato in prima linea (Petrossian P. et al., 2005; Colao A. et al., 2005; Karavitaki N. et al., 2008).

Ad oggi però le evidenze sono limitate in quanto questo aspetto è stato analizzato solamente in tre studi (di cui uno solo prospettico) e la numerosità dei pazienti valutati risulta limitata. Un'ulteriore limitazione consiste nell'utilizzo in una quota considerevole di pazienti la formulazione short-acting di octreotide non più utilizzata nella pratica clinica.

In questo contesto si colloca il nostro studio che si pone l'obiettivo di valutare la risposta alla terapia con SSA di prima generazione prima e dopo l'intervento chirurgico.

Nello specifico, sono stati considerati 4 gruppi di pazienti che hanno effettuato: trattamento medico con SSA in prima linea senza successivo intervento chirurgico; trattamento medico con SSA prima e dopo intervento chirurgico di *debulking* e

trattamento medico con SSA come terapia adiuvante successivamente all'intervento di adenectomia effettuato in prima linea.

In modo particolare, a differenza di altri studi che hanno posto l'accento sulla normalizzazione dei valori di GH ed IGF-1, abbiamo considerato la risposta agli SSA valutata come riduzione percentuale dei *marker* biochimici di malattia (GH ed IGF-1).

## 2 Materiali e Metodi

### 2.1 Criteri di inclusione

Il lavoro svolto è uno studio retrospettivo monocentrico in pazienti afferenti la UO Clinica Endocrinologica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità mediche (Di.M.I), Ospedale Policlinico “San Martino”, di Genova negli ultimi 20 anni.

I pazienti che sono stati presi in considerazione rispondono ai seguenti criteri di inclusione:

- pregressa diagnosi di acromegalia;
- somministrazione di monoterapia con SSA di prima generazione della durata di almeno sei mesi
- disponibilità di documentazione clinica dettagliata.

Sono stati dunque considerati come criteri di esclusione:

- terapia medica combinata di SSA con dopamino-agonisti (DA) oppure SSA con pegvisomant, o monoterapia con DA o pegvisomant.
- durata di assunzione di SSA per un periodo inferiore a sei mesi

### 2.2 Disegno dello studio

Su un totale di 133 pazienti valutati 55 sono stati inclusi nell’analisi finale.

Di tutti i pazienti inclusi sono stati valutati dati anagrafici (data di nascita e sesso), età alla diagnosi, dimensioni dell’adenoma alla diagnosi (ed in particolare se si trattasse di microadenoma o di macroadenoma), trattamento effettuato (durata, dosaggio e molecola utilizzata), eventuale esecuzione dell’intervento chirurgico, valori di GH ed IGF-1 alla diagnosi (o prima dell’avvio della terapia medica) e dopo 6 mesi ( $\pm 1$  mese) di trattamento. In coloro che hanno effettuato l’intervento chirurgico sono stati registrati valori di GH ed IGF-1 prima del riavvio della terapia medica dopo l’intervento chirurgico e 6 mesi ( $\pm 1$  mese) dopo riavvio di SSA.



La risposta biochimica è stata valutata 6 mesi dopo l'avvio di SSA in tutti i *setting* terapeutici poichè i livelli di GH e IGF-1 si stabilizzano entro 6 mesi dall'avvio del trattamento (generalmente 3-6 mesi).

Nel disegno specifico dello studio i pazienti sono stati suddivisi in quattro gruppi:

1) prima linea: 30 pazienti che hanno effettuato sei mesi di terapia con SSA in prima linea di trattamento, senza effettuare un successivo intervento chirurgico. In questi pazienti quindi sono stati considerati come valori basali di GH ed IGF-1 i valori alla diagnosi e sono stati poi valutati i valori dopo sei mesi di terapia.

2) pre-intervento: 15 pazienti che hanno effettuato sei mesi di terapia con SSA neoadiuvante prima di sottoporsi ad intervento chirurgico. Anche in questo caso i valori di GH ed IGF-1 sono stati valutati alla diagnosi e dopo sei mesi di terapia.

3) post-intervento: si tratta degli stessi pazienti del gruppo 2 (pre-intervento), rivalutati però successivamente all'esecuzione dell'intervento chirurgico, dopo documentata persistenza e/o recidiva di malattia per cui è stato necessario il riavvio del trattamento con SSA. In questo caso i valori basali di GH ed IGF-1 considerati sono quelli antecedenti il riavvio del farmaco e i dati dopo sei mesi di SSA.

4) adiuvante: 10 pazienti che hanno effettuato in prima linea l'intervento chirurgico e che hanno successivamente avviato la terapia medica a scopo adiuvante per persistenza di elevati valori di GH ed IGF-1. Anche in questo caso i valori basali di GH ed IGF-1 sono quelli antecedenti il riavvio del farmaco e dopo sei mesi di trattamento con SSA.

Per quanto riguarda i 15 pazienti dei gruppi 2 (pre-intervento) e 3 (post-intervento) sono stati considerati i dati appaiati. Poiché i valori di IGF-1 non sono disponibili per tutti i soggetti, i grafici e le analisi statistiche riferite all'IGF-1 considerano solo 13 pazienti, mentre per quanto riguarda il GH sono stati considerati tutti i 15 pazienti.

## 2.3 Analisi Statistica

È stato utilizzato il programma di analisi statistica GraphPad v. 5.02. L'analisi statistica è stata eseguita su 55 pazienti. I risultati delle variabili continue sono stati espressi come media  $\pm$  deviazione standard (DS) e come mediana. I risultati delle variabili categoriche sono stati espressi come percentuali.

Per confrontare le variabili continue sono stati effettuati test non parametrici: Test U di Mann-Whitney per 2 variabili e Test di Kruskal-Wallis per più variabili. Le analisi tra 2 variabili categoriali sono state esaminate con Test esatto di Fisher. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di  $p < 0,05$ .

### 3 Risultati

Dei 55 pazienti valutati 19 (34,45%) sono maschi e 36 (65,45%) sono femmine. L'età media alla diagnosi è di  $52,6 \pm 13,7$  anni (con un range da 24 a 78 anni). Solamente in 13 (23,6%) pazienti alla risonanza magnetica era presente un microadenoma alla diagnosi mentre nella maggioranza dei pazienti ( $n=42$ , 76%) era presente un macroadenoma. Considerando successivamente i pazienti suddivisi nei quattro gruppi l'età media alla diagnosi risulta, rispettivamente, nel primo gruppo di  $57,4 \pm 12,02$  anni, nel secondo e terzo gruppo di  $48,3 \pm 13,1$  anni e nel gruppo 4 di  $44,80 \pm 14,6$  anni. Per quanto riguarda la distribuzione di microadenomi e macroadenomi in tutti i gruppi vi è una maggior prevalenza di macroadenomi (**Tabella 3**).

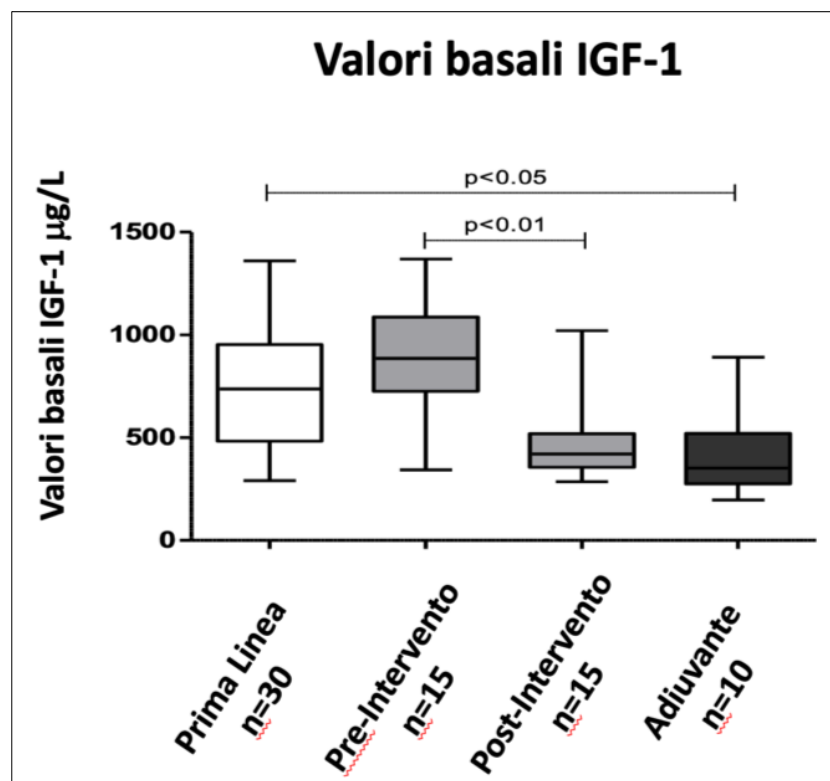
**Tabella 3:** Dati demografici e clinici per i quattro gruppi di pazienti.

	Prima linea	Pre-intervento	Post-intervento	Aiuvante
N° pazienti	30	15	15	10
M:F	12 (40%) / 18 (60%)	5 (33%) / 10 (67%)	5 (33%) / 10 (67%)	2 (20%) / 8 (80%)
Età alla diagnosi (Media $\pm$ DS)	57.37 $\pm$ 12.02	48.13 $\pm$ 13.13	48.13 $\pm$ 13.13	44.80 $\pm$ 14.57
Microadenoma/ Macroadenoma	11 (37%) / 19 (63%)	1 (7%) / 14 (93%)	1 (7%) / 14 (93%)	1 (10%) / 9 (90%)
GH inizio terapia ( $\mu$ g/L) (media $\pm$ DS; mediana)	17.44 $\pm$ 20.81; 12.5	31.64 $\pm$ 39.02; 16.45	11.50 $\pm$ 30.06; 4.24	7.52 $\pm$ 7.46; 5.79
IGF-1 inizio terapia ( $\mu$ g/L) (media $\pm$ DS; mediana)	750.83 $\pm$ 303.82; 743.00	892.43 $\pm$ 251.11; 855.50	490.71 $\pm$ 189.80; 458.50	423.67 $\pm$ 212.00; 352.00
IGF-1xULN inizio terapia (media $\pm$ DS; mediana)	3.44 $\pm$ 1.16; 3.70	3.37 $\pm$ 1.32; 3.20	2.00 $\pm$ 0.77; 1.93	1.69 $\pm$ 0.54; 1.70

I valori medi basali di GH all'avvio del trattamento medico sono risultati significativamente differenti nei quattro gruppi ( $p=0,0002$ ). In particolare nel gruppo in cui il trattamento con SSA è stato effettuato in prima linea il GH era di  $17,44 \pm 20,81$   $\mu$ g/L, nel gruppo trattato prima dell'intervento chirurgico era di  $31,64 \pm 39,02$   $\mu$ g/L mentre negli stessi pazienti dopo esecuzione dell'intervento chirurgico era di  $11,50 \pm 30,06$   $\mu$ g/L ed infine nel gruppo in cui la terapia con SSA è stata utilizzata solo dopo l'intervento chirurgico era di  $7,52 \pm 7,46$   $\mu$ g/L.

Analogamente, i valori medi basali di IGF-1 sono risultati differenti in modo statisticamente significativo nei 4 gruppi ( $p < 0.0001$ ). In particolare, nel gruppo in cui il trattamento con SSA è stato effettuato in prima linea l'IGF-1 era di  $750,83 \pm 303.82 \mu\text{g/L}$ , nel gruppo trattato prima dell'intervento chirurgico era di  $892,43 \pm 251.11 \mu\text{g/L}$ , mentre negli stessi pazienti dopo esecuzione dell'intervento chirurgico era di  $490,71 \pm 189.80 \mu\text{g/L}$  ed infine nel gruppo in cui la terapia con SSA è stata utilizzata solo dopo l'intervento chirurgico era di  $423.67 \pm 212.00 \mu\text{g/L}$  (Figura 5). La differenza raggiunge la significatività statistica considerando i quattro gruppi separatamente con  $p < 0,05$  e, in particolare, nel confronto tra i valori ottenuti sui soggetti che hanno effettuato il trattamento sia prima che dopo il *debulking* chirurgico ( $p < 0,01$ ).

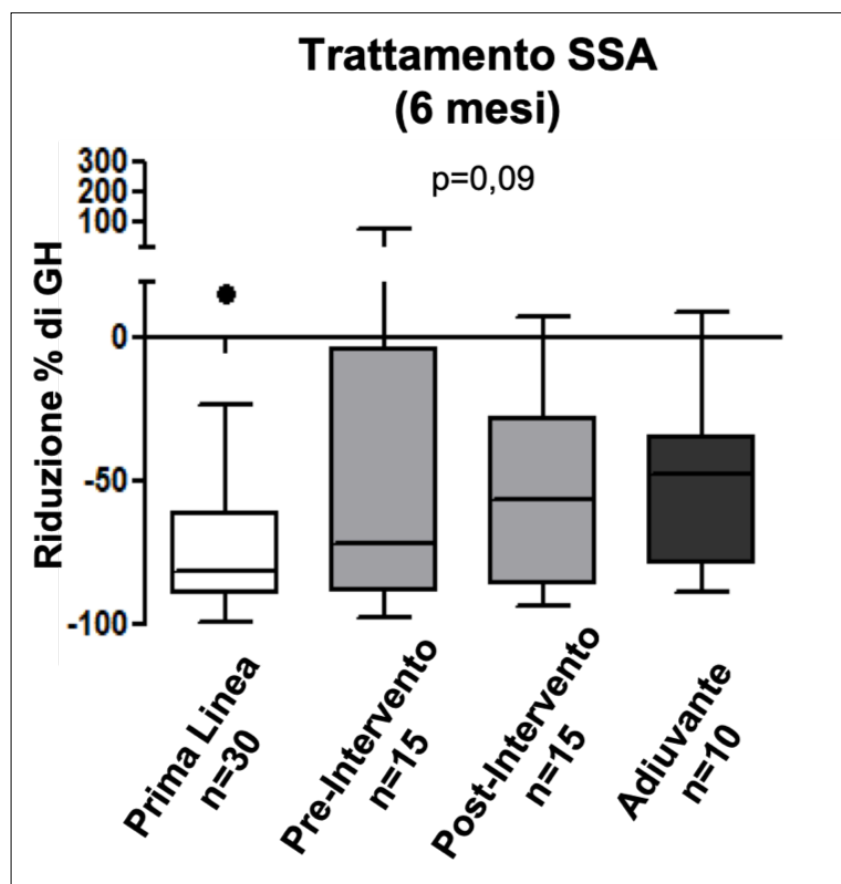
Anche valutando i valori di IGF-1 normalizzati per età si può notare una attività di malattia maggiore nel gruppo in cui il trattamento con SSA è stato utilizzato in prima linea (IGF-1xULN  $3.44 \pm 1.16$ ) e prima dell'intervento chirurgico ( $3.37 \pm 1.32$ ) rispetto agli stessi pazienti rivalutati dopo l'intervento chirurgico ( $2.00 \pm 0.77$ ) oppure nei pazienti in cui il trattamento con SSA è stato utilizzato solo dopo l'intervento chirurgico ( $1.69 \pm 0.54$ ).



**Figura 5:** Valori basali di IGF-1 nei gruppi di pazienti trattati in prima linea (n=30), pre-intervento e post-intervento (n=15) e con terapia adiuvante (n=10)

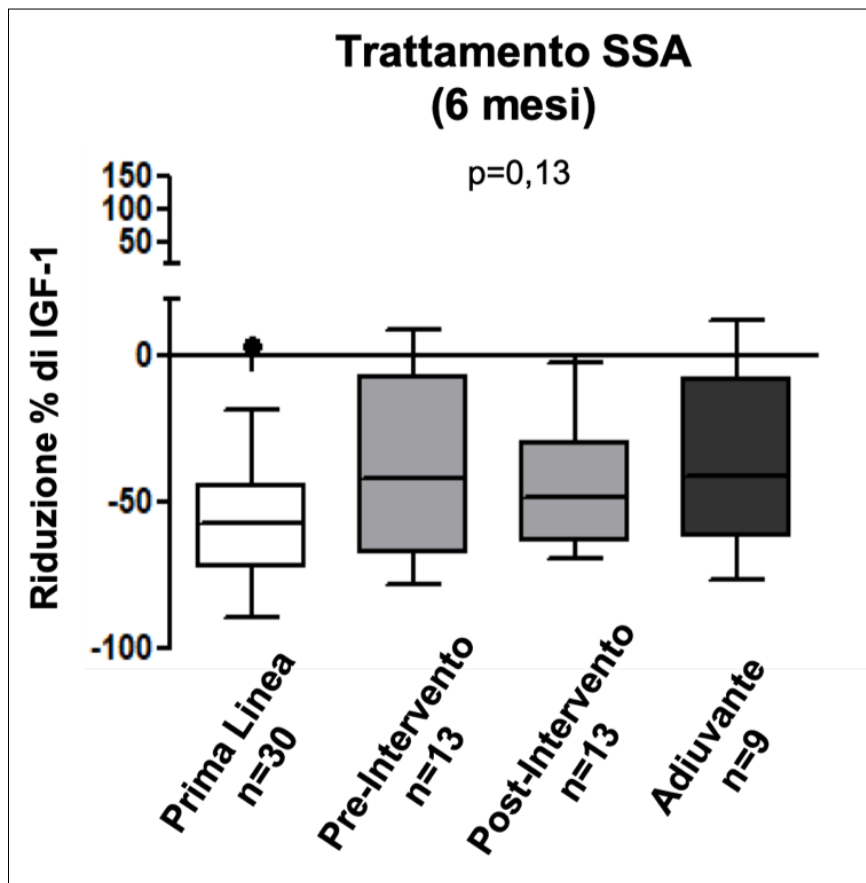
Nei diversi gruppi sono quindi state valutate le riduzioni percentuali dei valori di GH ed IGF-1 dopo sei mesi di terapia con SSA.

Per quanto riguarda il GH non vi è differenza statisticamente significativa nella riduzione percentuale di questo parametro dopo il trattamento ( $p=0,0940$ ) (**Figura 6**). In particolare nel primo gruppo, composto da pazienti che hanno assunto SSA in prima linea, si è riscontrata una riduzione di GH media del  $73 \pm 25,79\%$ , nel secondo gruppo, composto da pazienti che hanno assunto SSA in *setting* neoadiuvante pre-intervento, si è riscontrata una riduzione del GH media del  $47 \pm 53,82\%$ , nel terzo gruppo, composto dagli stessi soggetti del gruppo 2 ma osservati nel setting terapeutico adiuvante post-intervento, si è riscontrata una riduzione del GH media del  $52 \pm 33,41\%$  ed infine nel quarto gruppo, composto da pazienti che hanno assunto SSA solamente come trattamento adiuvante dopo l'intervento chirurgico, si è riscontrata una riduzione media del  $51 \pm 31,40\%$ .



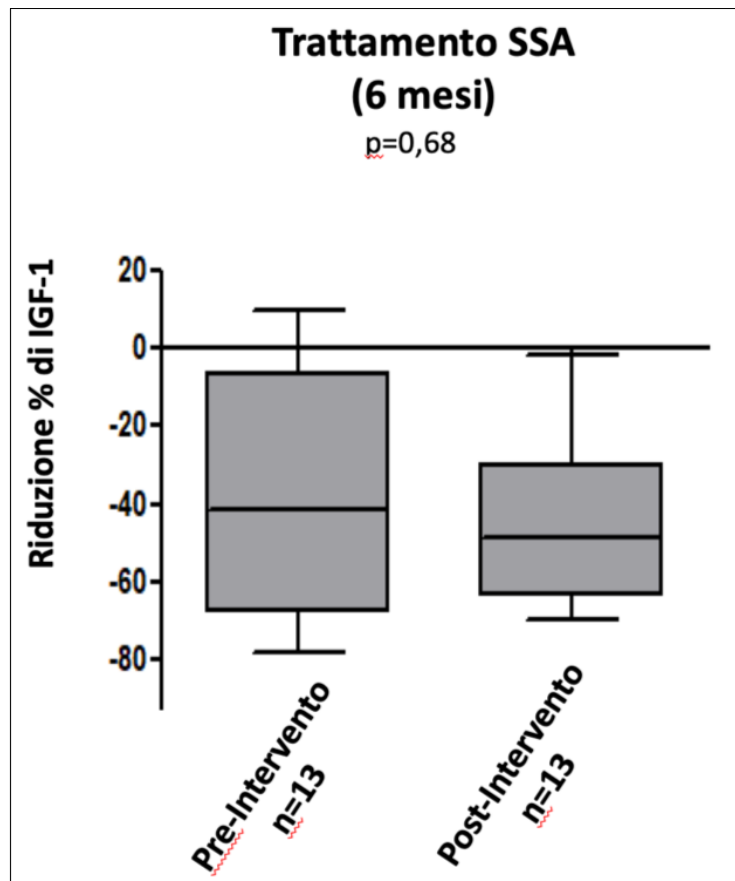
**Figura 6:** Riduzione percentuali dei valori di GH dopo sei mesi di terapia nei quattro gruppi: prima linea (n=30), nei pazienti appaiati prima dell'intervento e dopo l'intervento (n=15) e adiuvante (n=10)

Anche la valutazione della riduzione percentuale dei livelli di IGF-1 è risultata sovrapponibile nei 4 gruppi ( $p= 0,1265$ ). In particolare nel primo gruppo, composto da pazienti che hanno assunto SSA in prima linea, si è riscontrata una riduzione media del  $56\% \pm 22,99\%$ , nel secondo gruppo, composto da pazienti che hanno assunto SSA in *setting* neoadiuvante pre-intervento, si è riscontrata una riduzione media del  $38\% \pm 31,23\%$ , nel terzo gruppo, composto dagli stessi soggetti del gruppo 2 ma osservati nel *setting* terapeutico adiuvante post-intervento, si è riscontrata una riduzione media del  $46\% \pm 20,60\%$  ed infine nel quarto gruppo, composto da pazienti che hanno assunto SSA solamente come trattamento adiuvante dopo l'intervento chirurgico, si è riscontrata una riduzione media del  $35\% \pm 30,77\%$  (Figura 7).



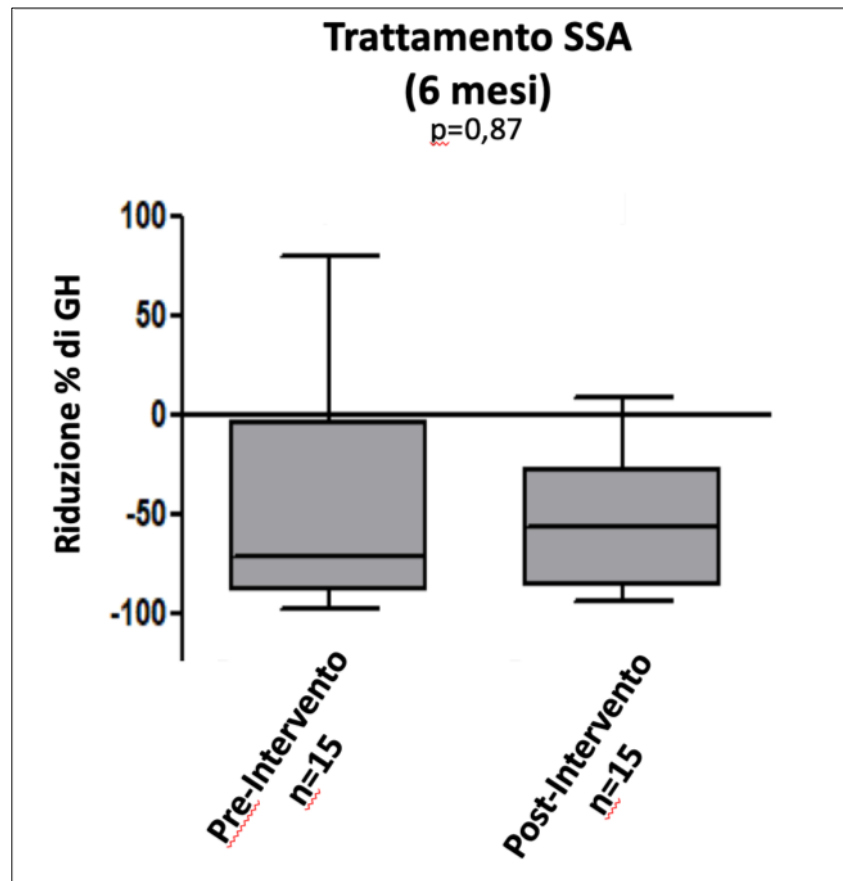
**Figura 7:** Riduzione percentuale dei valori di IGF-1 dopo sei mesi di terapia con SSA nei quattro gruppi: prima linea (n=30), pazienti appaiati prima e dopo l'intervento chirurgico (n=13) e terapia adiuvante (n=9)

Questo dato si conferma valutando separatamente i gruppi 2 e 3 composti dagli stessi pazienti sottoposti al trattamento sia prima dell'intervento chirurgico che successivamente allo stesso. In particolare, per quanto riguarda l'IGF-1, come detto in precedenza, si è ottenuta una riduzione percentuale media del 38% durante la terapia pre-intervento mentre durante la terapia effettuata dopo l'intervento la riduzione è risultata del 46% ( $p=0,68$ ) (Figura 8).



**Figura 8:** Riduzione percentuale dei valori di IGF-1 nei gruppi pre-intervento e post-intervento dopo sei mesi di terapia con SSA. L'analisi statistica è stata condotta su n=13

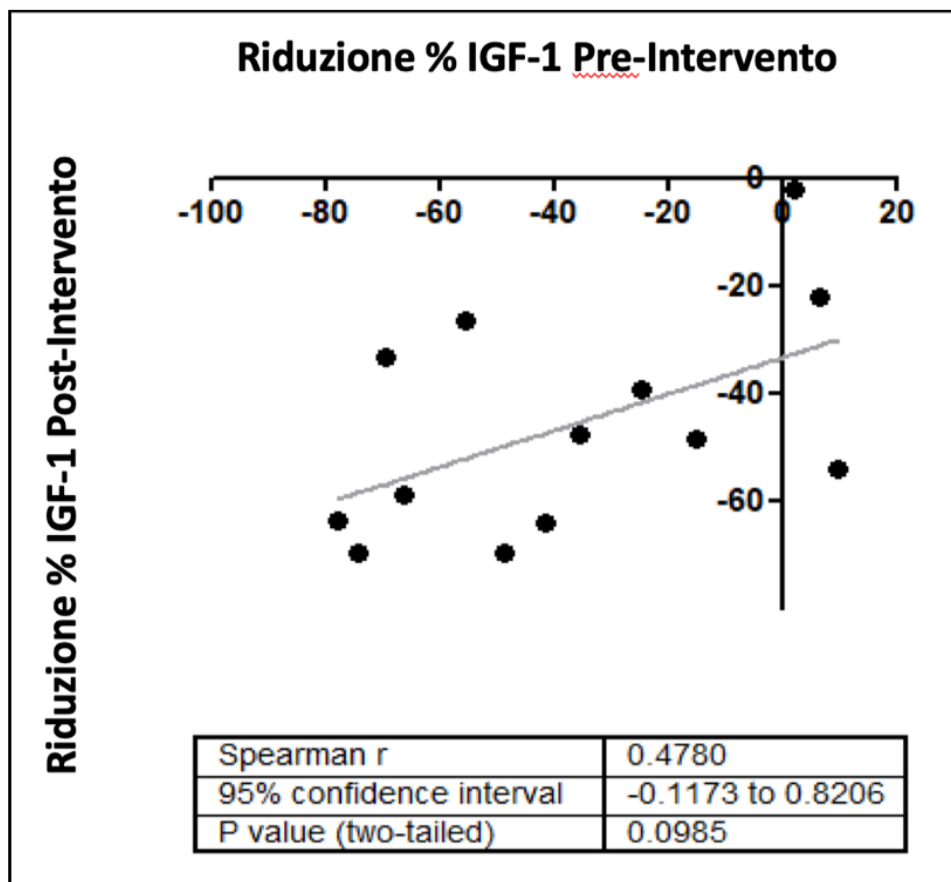
Per quanto riguarda invece il GH, come detto in precedenza, il trattamento neoadiuvante ha permesso di ottenere una riduzione percentuale media del 47% mentre la terapia adiuvante ha portato ad una riduzione percentuale media del GH di 52% ( $p=0.87$ ) (Figura 9).



**Figura 9:** Riduzione percentuale dei valori di GH nei gruppi pre-intervento e post-intervento dopo sei mesi di terapia con SSA. L'analisi statistica è stata condotta su n=15



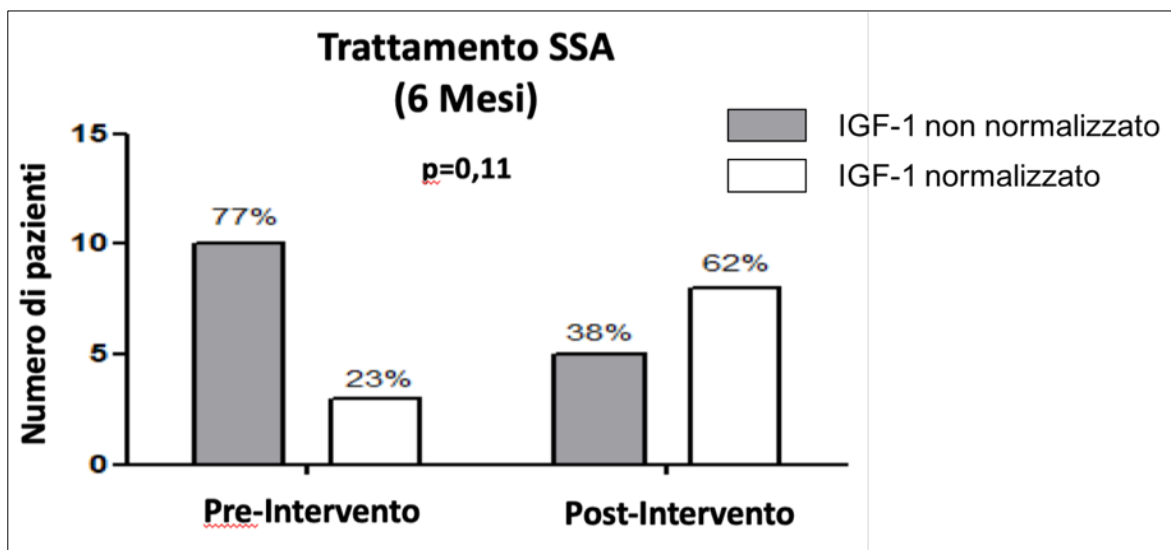
In questo sottogruppo di pazienti, ossia coloro che hanno assunto la terapia con analogo sia prima che successivamente all'intervento chirurgico, vi è la tendenza, seppur non statisticamente significativa ( $p=0.0985$ ), alla correlazione tra la risposta alla terapia con SSA ottenuta somministrando il farmaco prima di effettuare l'intervento chirurgico e quella ottenuta successivamente al debulking chirurgico ( $r$  di Spearman 0,4780, intervallo di confidenza al 95% compreso tra -0,1173 e 0,8206). Anche in questo caso la risposta alla terapia è stata valutata con la riduzione percentuale di IGF-1 (**Figura 10**).



**Figura 10:** Correlazione tra la riduzione percentuale dei valori di IGF-1 con la terapia con SSA della durata di sei mesi pre-intervento e post-intervento (n=13)

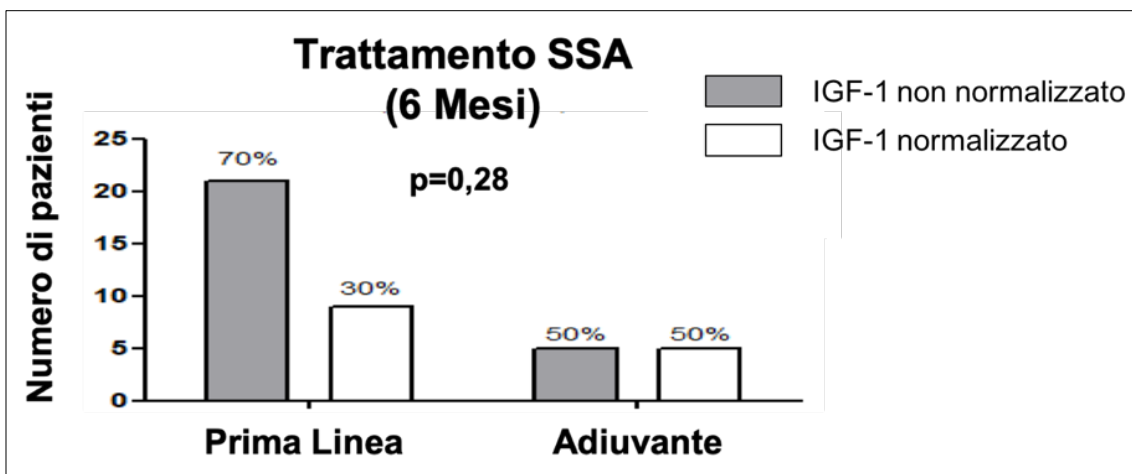
Successivamente, di questi stessi pazienti è stata considerata e confrontata la normalizzazione dei valori di IGF-1 nei due diversi *setting* terapeutici.

Si può notare come (**Figura 11**) i pazienti dopo i 6 mesi di trattamento neoadiuvante mostrino una normalizzazione dei valori di IGF-1 nel 23% dei casi mentre gli stessi pazienti, trattati con SSA dopo il *debulking* chirurgico ottengano la normalizzazione dei livelli di IGF-1 nel 62% dei casi. La differenza non risulta però statisticamente significativa ( $p=0,1107$ ).



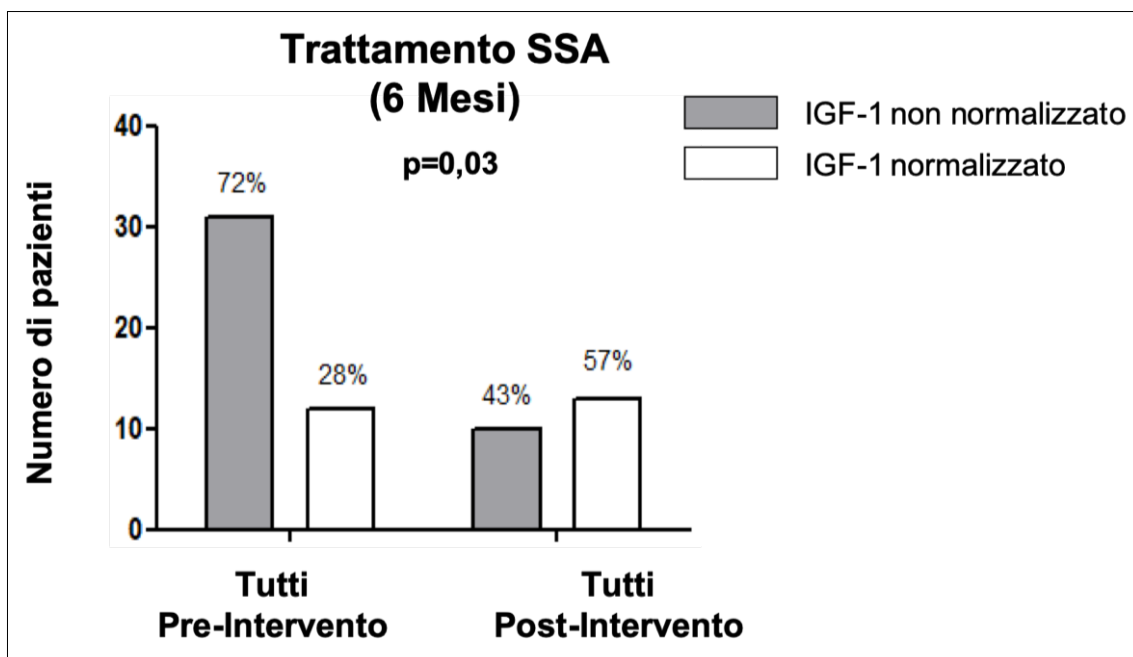
**Figura 11:** Percentuali di pazienti che hanno ottenuto la normalizzazione di IGF-1 (in bianco) e di pazienti che non hanno raggiunto la normalizzazione dei livelli di IGF-1 (in grigio) nei gruppi trattati con SSA per 6 mesi prima dell'intervento chirurgico e successivamente ad esso (n=13)

Abbiamo poi eseguito la stessa valutazione sui pazienti che hanno effettuato il trattamento con SSA in prima linea, senza effettuare l'intervento chirurgico (gruppo 1), ed i pazienti che hanno effettuato la terapia con SSA solamente dopo l'intervento chirurgico (gruppo 4). Anche in questo caso nei pazienti che hanno assunto SSA dopo l'intervento chirurgico si è ottenuto un maggior tasso di normalizzazione dei livelli di IGF-1 (50% rispetto a 30%) (Figura 12). La differenza non è risultata tuttavia statisticamente significativa ( $p=0,2779$ ).



**Figura 12:** Percentuali di pazienti che hanno ottenuto la normalizzazione IGF-1 (in bianco) e che non ha raggiunto la normalizzazione dell'IGF-1 (in grigio) nei gruppi trattati con SSA in prima linea (n=30) e solamente dopo l'intervento chirurgico (n=10) per sei mesi

Abbiamo infine valutato contemporaneamente l'intera coorte di pazienti e confrontato le percentuali di pazienti in cui è stata ottenuta la normalizzazione dei livelli di IGF-1 nel *setting* terapeutico neoadiuvante (considerando insieme il gruppo che ha effettuato il trattamento con SSA in prima linea ed il gruppo in cui la terapia è stata effettuata prima dell'intervento chirurgico) rispetto al *setting* terapeutico adiuvante (considerando quindi insieme il gruppo in cui il trattamento è stato effettuato dopo il *debulking* ma che aveva già effettuato il pretrattamento ed il gruppo in cui l'SSA è stato utilizzato solamente come terapia adiuvante dopo l'intervento chirurgico). Si osserva come prima dell'intervento chirurgico ottengano la normalizzazione dell'IGF-1 solamente il 28% dei pazienti mentre dopo l'intervento chirurgico la normalizzazione si ottenga nel 57% dei pazienti (**Figura 13**). In questo caso il dato ha raggiunto una significatività statistica al test di Fisher ( $p=0,0332$ ).

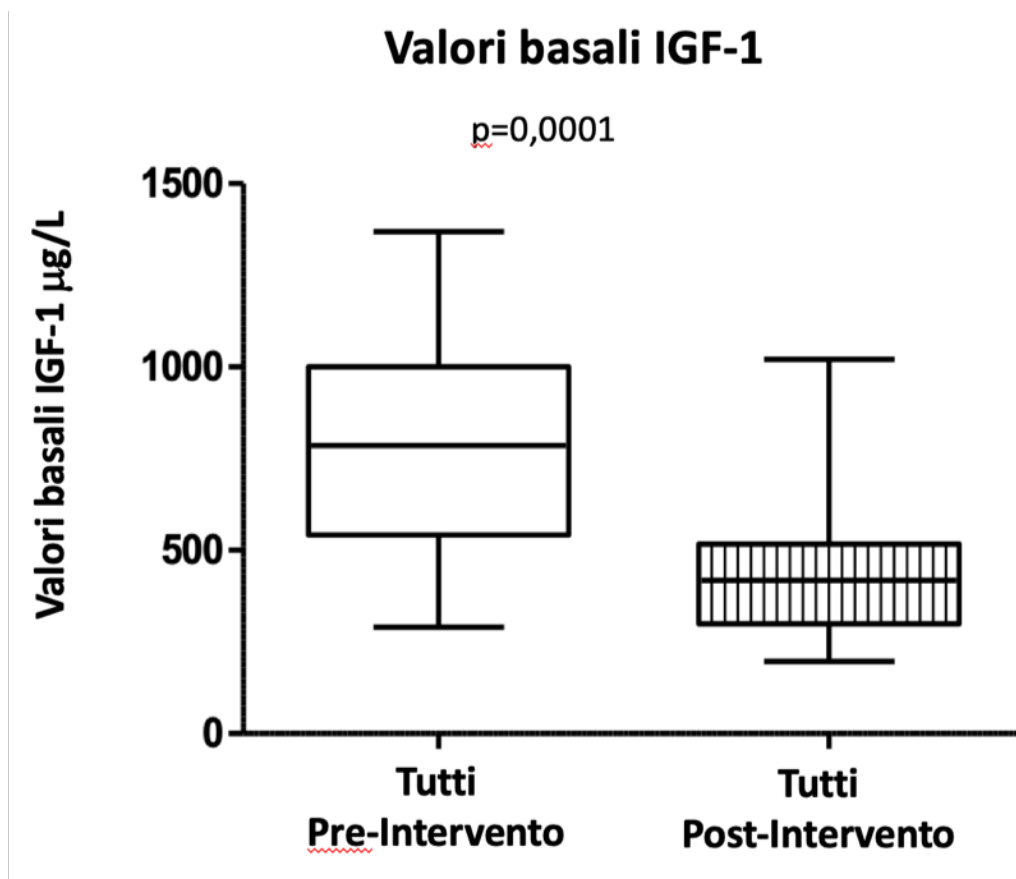


**Figura 13:** Percentuali di pazienti che hanno ottenuto la normalizzazione IGF-1 in *setting* neoadiuvante (n=43), quindi tra i pazienti trattati in prima linea e pazienti trattati pre-intervento, e in *setting* adiuvante (n=23), quindi tra pazienti trattati post-intervento e pazienti trattati con terapia adiuvante

Quindi sono stati presi in considerazione i valori di IGF-1 basale e quindi confrontati nei diversi *setting* terapeutici. Come detto in precedenza, si nota che, i valori basali medi di IGF-1 sono statisticamente differenti nei quattro gruppi (**Figura 5**).

Abbiamo nuovamente suddiviso l'intera coorte di pazienti in due gruppi (*setting* terapeutico neoadiuvante e *setting* terapeutico adiuvante) e valutato l'IGF-1 prima dell'avvio del trattamento con SSA.

Il valore medio di IGF-1 per i pazienti trattati prima dell'intervento è significativamente ( $p < 0.0001$ ) più elevato ( $798,03 \pm 291,9 \mu\text{g/L}$ ) rispetto ai pazienti trattati dopo l'intervento chirurgico ( $463,89 \pm 198,6 \mu\text{g/L}$ ) (Figura 14).



**Figura 14:** Valori basali di IGF-1 in pazienti trattati in setting neoadiuvante (n=43) quindi tra i pazienti trattati in prima linea e pazienti trattati pre-intervento e in setting adiuvante (n=23) quindi tra pazienti trattati post-intervento e pazienti trattati con terapia adiuvante

## 4 Discussione

Lo studio ha l'obiettivo di valutare la risposta biochimica al trattamento con SSA in diversi *setting* terapeutici e di studiare il ruolo che svolge il *debulking* chirurgico nel controllo di malattia.

Abbiamo valutato un gruppo di 55 pazienti che soddisfacessero i requisiti del disegno dello studio. Come si è detto in precedenza sono stati considerati eligibili pazienti con pregressa diagnosi di acromegalia che avessero assunto SSA in monoterapia per almeno sei mesi. Non sono state fatte distinzioni tra le diverse molecole di analogo assunto nella valutazione dei dati, vista l'equivalenza terapeutica dimostrata in vari studi (Freda P. et al., 2008).

In questo gruppo emerge una modesta prevalenza del sesso femminile (65%), questo dato è presente in altri studi (Petrossians P. et al. 2017) anche se gli ultimi lavori riportano una prevalenza analoga nei due sessi per la patologia acromegalica (Ghadelha M. et al., 2018). L'età media di diagnosi è risultata 52 anni tra i nostri pazienti, dato in accordo con la letteratura che riporta l'età media di diagnosi intorno alla quinta decade di vita (Ghadelha M. et al., 2018). Per quanto riguarda il volume dell'adenoma vi è una prevalenza di macroadenomi, anche questo in accordo con la letteratura, dove anzi spesso si parla di percentuali di macroadenomi ancora più elevate (Krzentowska-Korek A. et al., 2011).

Per quanto riguarda la risposta alla terapia con SSA, considerata come riduzione percentuale dei valori di GH e di IGF-1, non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa nei diversi *setting* terapeutici considerati. Ciò indica dunque che la risposta a SSA sembra essere analoga sia nel caso in cui esso venga utilizzato in prima linea, sia nel caso in cui sia utilizzato dopo il *debulking* chirurgico.

In particolare tale dato si conferma valutando separatamente i gruppi 2 e 3 che, come si è detto in precedenza, sono costituiti dagli stessi soggetti osservati in *setting* terapeutici differenti (pre e post intervento). In questo modo risulta ancora più evidente come, nello stesso paziente, quindi eliminando il possibile *bias* di differente risposta a SSA in soggetti diversi, la riduzione percentuale di IGF-1 ( $38 \pm 31,23\%$  vs  $46 \pm 20,60\%$ ) e di

GH ( $47 \pm 53,82\%$ ;  $52 \pm 33,41\%$ ) sia del tutto sovrapponibile rispettivamente ( $p=0,1265$  e  $p=0,940$ ) in risposta alla terapia assunta prima o dopo l'intervento chirurgico.

In questi pazienti esiste una correlazione, seppur non statisticamente significativa, tra la risposta a SSA prima e dopo l'intervento chirurgico. Verosimilmente il dato non raggiunge la significatività per la scarsa numerosità del campione (13 pazienti).

Petrossian e colleghi avevano già evidenziato un decremento dei livelli di GH analogo nella coorte di pazienti considerati nello studio ( $n=24$ ) trattati prima dell'intervento e successivamente ad esso. In questo studio non è però stata valutata la riduzione percentuale dei livelli di IGF-1 e sono stati osservati i pazienti dopo trattamento con SSA effettuato per una durata inferiore (almeno un mese pre-intervento e post-intervento).

I restanti studi presenti in letteratura valutavano la risposta alla terapia definendola come normalizzazione dei valori di IGF-1 ed adeguato controllo dei valori di GH (Biersmaz NR. et al., 1999; Carlsen SV. et al., 2008; Fougner S.L. et al., 2014 e Shen M. et al., 2010).

Dunque sembra possibile affermare che il debulking chirurgico svolga esclusivamente un ruolo nella riduzione della massa adenomatosa ma non influisca in alcun modo nella risposta delle cellule tumorali all'SSA.

Infatti, valutando i 13 pazienti in cui il trattamento con SSA è stato effettuato sia prima che dopo la chirurgia, il tasso di normalizzazione dei livelli di IGF-1 è risultato maggiore quando l'SSA è stato utilizzato successivamente al debulking chirurgico (23% vs 62%). Anche in questo caso, per la scarsa numerosità non viene raggiunta la significatività statistica.

Valutando però l'intera coorte di pazienti, suddivisi in trattamento prima dell'intervento chirurgico e trattamento successivamente all'adenomectomia, si conferma un maggior tasso di normalizzazione ottenuto nei pazienti dopo il *debulking* (57% vs 28%) e viene raggiunta la significatività statistica ( $p=0,0332$ ).

Il maggior tasso di normalizzazione ottenuto nei pazienti dopo il *debulking*, dato osservato sia nel nostro studio che in report precedenti (Colao A. et al., 2005; Karavitaki N. et al., 2008), può essere giustificato da una minor attività di malattia dopo l'intervento neurochirurgico rispetto alla diagnosi. Infatti i pazienti, al riavvio della terapia medica dopo l'adenomectomia presentavano livelli di IGF-1 significativamente inferiori. Questo dato era presente sia sui 13 pazienti in cui il trattamento è stato effettuato sia prima che

dopo il debulking ( $p=0.01$ ) che sull'intera coorte di pazienti ( $p=0,05$ ). Sembra dunque cruciale il ruolo della chirurgia per raggiungere il controllo biochimico di malattia, soprattutto nel caso in cui siano presenti livelli di IGF-1 molto elevati alla diagnosi.

Colao e colleghi (2006) avevano infatti già evidenziato come la rimozione di parte dell'adenoma correlasse con la riduzione dei valori di IGF-1 e di come, in particolare, tanto maggior volume di adenoma fosse rimosso tanto maggior successo si ottenesse anche in termini di controllo biochimico di malattia.

Il *debulking* permette pertanto di ridurre i livelli di GH ed IGF-1 e dunque, pur rimanendo invariata la percentuale di riduzione di tali ormoni con la terapia con SSA, di ottenerne la normalizzazione dopo trattamento farmacologico nella maggioranza dei pazienti.



## 5 Conclusioni

La risposta alla terapia con SSA, valutata come riduzione percentuale dei livelli di GH ed IGF-1, risulta sovrapponibile nei diversi setting di trattamento (prima linea, pre-trattamento e terapia adiuvante).

Questo sembra essere particolarmente evidente analizzando i dati dei pazienti che hanno effettuato la terapia farmacologica sia prima che dopo l'intervento.

È importante sottolineare come, seppur vi sia una riduzione percentuale sovrapponibile nelle diverse linee terapeutiche, il trattamento farmacologico dopo intervento chirurgico determini, in una percentuale maggiore di pazienti, la normalizzazione dei valori di IGF-1.

Questo dato sembra essere riconducibile in prima istanza al riscontro di livelli di GH ed IGF-1 inferiori dopo l'intervento di adenomectomia rispetto ai valori riscontrati alla diagnosi.

Dunque la terapia con SSA, pur determinando una simile riduzione percentuale dei valori biochimici, sarà più frequentemente in grado di indurre il controllo biochimico di malattia in pazienti che si sottopongono all'intervento di *debulking* della massa ipofisaria. In quest'ultimi infatti, in caso di persistenza di malattia dopo l'intervento, la terapia viene riavviata con valori basali inferiori rispetto ai valori con cui avviano la terapia farmacologica i pazienti che la assumono in prima linea.

Dunque, l'exeresi chirurgica dell'adenoma non sembra risultare in una sensibilizzazione del residuo tumorale al trattamento con SSA ma, sembra svolgere esclusivamente un ruolo nella riduzione della massa, con un conseguente decremento di cellule tumorali GH-secernenti e dunque con la riduzione dei livelli circolanti di GH ed IGF-1. Questo fa sì che con la terapia medica post-chirurgica si ottenga più facilmente il controllo di malattia.

## Bibliografia

- Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, Mahler C, Beckers A: Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab*; 1998, 83: 374-378.
- Alexopoulou O, Bex M, Kamenicky P, Mvoula AB, Chanson P, Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary*; 2014, 17(1): 81–89.
- Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, Cozzi R, Montini M, Carzaniga C, Grottoli S, Cortesi L, Albizzi M, Testa RM, Fatti L, De Giorgio D, Scaroni C, Cavagnini F, Loli P, Pagani G and Ghigo E. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest*; 2008, 31: 704–710.
- Barkan AL, Lloyd RV, Chandler WF, Hatfield MK, Gebarski SS, Kelch RP, et al: Preoperative treatment of acromegaly with long-acting somatostatin analog SMS 201-995: shrink- age of invasive pituitary macroadenomas and improved surgi- cal remission rate. *J Clin Endocrinol Metab* ;1988, 67: 1040–1048.
- Barkan AL. Acromegalic arthropathy. *Pituitary*; 2001, 4(4): 263–264.
- Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*; 2005, 90: 5684 –5691.
- Beentjes JA, van Tol A, Sluiter W J and Dullaart R P. Low plasma lecithin: cholesterol acyltransferase and lipid transfer protein activities in growth hormone deficient and acromegalic men: role in altered high density lipoproteins. *Atherosclerosis*; 2000, 153(2): 491-498.
- Ben-Shlomo A and Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 2008, 37(1): 101-122.
- Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Direct postoperative and follow-up results of transsphenoidal surgery in 19 acromegalic patients pre- treated with octreotide compared to those in untreated matched controls. *J Clin Endocrinol Metab*; 1999, 84: 3551–3555

- Boguszewski CL, Boguszewski MC, Kopchick JJ. Growth hormone, insulin-like growth factor system and carcinogenesis. *Endokrynol Pol*; 2016, 67(4): 414–426.
- Boguszewski CL, Ayuk J. Management of endocrine disease Acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol*; 2016, 175(4): R147–R156.
- Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL and Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*; 2018, 179(1): 59-71.
- Bondanelli M, Ambrosio M R and degli Uberti E C. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*; 2001, 4(4): 239-249.
- Carlsen SV, Morten J, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen Ø, Svartberg J, Cooper JG, Hald JK, Fougner Stine L, Bollerslev J and Preoperative Octreotide Treatment of Acromegaly study group. Preoperative Octreotide Treatment in Newly Diagnosed Acromegalic Patients with Macroadenomas Increases Cure Short-Term Postoperative Rates: A Prospective, Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*; 2008, 93(8): 2984-90.
- Caron P, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prévost G, Maisonobe P and Clermont A, on behalf of the PRIMARYS Investigators. Tumor Shrinkage with Lanreotide Autogel 120 mg as Primary Therapy in Acromegaly: Results of a Prospective Multicenter Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*; 2014, 99(4): 1282-90.
- Cohen P, Clemmons DR, Rosenfeld RG. Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? *Growth Horm IGF Res*; 2000, 10(6): 297–305.
- Colao A, Ferone D, Cappabianca P, et al. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*; 1997, 82:3308 –3314.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P and Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr. Rev*; 2004, 25: 102–152.
- Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, Lodrini A, Lombardi G and Cozzi R. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*; 2006, 91: 85–92.
- Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*; 2014, 99: 791–799.

- Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L and Pagani G. 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. *J Clin Endocrinol Metab*; 2006, 91: 1397–1403.
- Christofides EA. Clinical importance of achieving biochemical control with medical therapy in adult patients with acromegaly. *Patient Prefer Adherence*; 2016, 13; 10:1217-25.
- Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LO, Laurberg P, Pedersen L, Dekkers OM, Sørensen HT and Jørgensen JO. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*; 2016, 175(3): 181–190.
- Daly A, Rostomyan L, Betea D, Bonneville JF, Villa C, Pellegata N, Waser B, Reubi JC, Waeber Stephan C, Christ E and Beckers A. AIP-mutated acromegaly resistant to first-generation somatostatin analogs: long-term control with pasireotide LAR in two patients. *Endocr Connect*; 2019, 8(4): 367–377.
- Daud S, Weil RJ H, Hamaty M, Prayson RA and Olansky L. Acromegaly with negative pituitary MRI and no evidence of ectopic source: the role of transphenoidal pituitary exploration? *Pituitary*; 2011, 14: 414–417.
- DiGirolamo DJ, Mukherjee A, Fulzele K, Gan Y, Cao X, Frank SJ and Clemens TL. Mode of growth hormone action in osteoblasts. *J Biol Chem*; 2007, 282(43): 31666–31674.
- Dostalova S, Sonka K, Smahel Z, Weiss V, Marek J and Horinek D. Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly. *Eur J Endocrinol*; 2001, 144(5): 491-497.
- Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, Borson-Chazot F, Brue T and Delemer B; French Acromegaly Registry. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol*; 2011, 164(6): 877–884.
- Feelders RA, Hofland LJ, van Aken MO, Neggers SJ, Lamberts SW, de Herder WW and van der Lely AJ. Medical therapy of acromegaly: efficacy and safety somatostatin analogues. *Drugs*; 2009, 69: 2207–2226.
- Feenstra J, van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA and van der Lely AJ. Drug-induced hepatitis in an acromegalic patient during combined treatment with pegvisomant

- and octreotide long-acting repeatable attributed to the use of pegvisomant. *Eur. J. Endocrinol*; 2006, 154: 805– 806.
- Ferone D, Gatto F and Minuto F. Pre-surgical treatment with somatostatin analogues in patients with acromegaly: the case for. *J. Endocrinol. Invest*; 2012, 35(6): 613–615.
- Ferraù F, Albani A, Ciresi A, Giordano C and Cannavò S. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 2018, 9: 358.
- Fleseriu M, Delashaw JB and Cook M. Acromegaly: a review of current medical therapy and new drugs on the horizon. *Neurosurg Focus*; 2010, 29 (4): E15.
- Fougner SL, Bollerslev J, Svartberg J, Øksnes M, Cooper J and Carlsen SM. Preoperative octreotide treatment of acromegaly: long-term results of a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol*; 2014, 171(2): 229-35.
- Frara S, Maffezzoni F, Mazziotti G, Giustina A. Current and emerging aspects of diabetes mellitus in acromegaly. *Trends Endocrinol Metab*; 2016, 27(7): 470–483.
- Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 2005, 90: 4465– 4473.
- Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, Pronin V, Raverot G, Shimon I, Lievre KK, Fleck J, Aout M, Pedroncelli AM, Colao A; Pasireotide C2402 Study Group. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*; 2014, 2(11): 875-84.
- Gadelha M, Kasuki L, ST Lim D and Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev*; 2019, 40(1): 268-332.
- Gheorghiu ML. Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly. *Pituitary*, 2017, 20(1): 154-168.
- Gordon DA, Hill FM and Ezrin C. Acromegaly: a review of 100 cases. *Can Med Assoc J*; 1962, 87: 1106–1109.
- Grynberg M, Salenave S, Young J and Chanson P. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*; 2010, 95(10): 4518–4525.

- Halse J and Haugen HN. Calcium and phosphate metabolism in acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh)*; 1980, 94(4): 459–467.
- Halupczok-Żyła J, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Bolanowski M. Patients with active acromegaly are at high risk of 25(OH)D deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 2015, 6: 89.
- Holdaway IM, Rajasoorya RC and Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*; 2004, 89(2): 667-674
- Hoskuldottir GT, Fjalldal SB and Sigurjonsdottir HA. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. *Pituitary*. 2015;18(6):803–807.
- Jacob Jubbin J and Bevan SJ. Should all patients with acromegaly receive somatostatin analogue therapy before surgery and, if so, for how long? *Clin Endocrinol (Oxf)*; 2014, 81(6): 812-817.
- Jaffe CA and Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*; 1992, 21: 713–735.
- Jane JA Jr, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorner MO, Marshall JC, Laws ER Jr and Vance ML. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab*; 2011, 96: 2732–2740.
- Kamenicky, P, Viengchareun S, Blanchard A, Meduri G, Zizzari P, Imbert-Teboul M, Doucet A, Chanson P and Lombes M. Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly. *Endocrinology*; 2008, 149(7): 3294-3305.
- Kamenicky P, Mazziotti G, Lombes M, Giustina A, and Chanson P. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev*; 2014, 35(2): 234–281.
- Karavitaki N, Turner HE, Adams CB, Cudlip† S, Byrne‡, Fazal-Sanderson V, Rowlers§ S, Trainer§ PJ and Wass JA H. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clinical Endocrinology*; 2008, 68: 970–975.

- Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA and Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; 2014, 99(11): 3933-3951.
- Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML, Stavrou S, 642. Pulaski KJ, Schoenfeld DA, Hayden DL, Wright ME, Woodburn CJ and Klibanski A. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 2001, 54(2): 183–188.
- Katznelson L. Pegvisomant for the treatment of acromegaly-translation of clinical trials into clinical practice. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*; 2007, 3: 514–515.
- Kiseljak-Vassiliades K, Shafi S, Kerr JM, Phang TL, Kleinschmidt- DeMasters BK and Wierman ME. Clinical implications of growth hormone-secreting tumor subtypes. *Endocrine*; 2012, 42: 18 –28.
- Krzentowska-Korek A, Golkowski F, Baldys-Waligorska F and Hubalewska-Dydejczyk A. Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly. *Pituitary*; 2001, 14(2): 157-162.
- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass AH J and Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Eur J Endocrinol*; 2018, 18: 411.
- Lim SV, Marenzana M, Hopkinson M, List EO, Kopchick JJ, Pereira M, Javaheri B, Roux JP, Chavassieux P, Korbonits M and Chenu C. Excessive growth hormone expression in male GH transgenic mice adversely alters bone architecture and mechanical strength. *Endocrinology*; 2015, 156(4): 1362– 1371.
- Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G and Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumors in adults. *Q J Med*; 1989, 70(262): 145-160.
- Losa M, Mortini P, Urbaz L, Ribotto P, Castrignanó T and Giovanelli M. Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates. *Journal of Neurosurgery*; 2006, 104: 899–906.
- Luboshitzky R and Barzilai D. Hypoxemia and pulmonary function in acromegaly. *Am Rev Respir Dis*; 1980, 121(3): 471–475.
- Mao ZG, Zhu YH, Tang HL, Wang DY, Zhou J, He DS, Lan H, Luo BN and Wang HJ. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas

- increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomized trial. *European Journal of Endocrinology*; 2010, 162: 661–666.
- McLaughlin N, Laws ER, Oyesiku NM, Katznelson L and Kelly DF. Pituitary centers of excellence. *Neurosurgery*. (2012); 71:916–924; discussion 924–926.
- Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA and Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*; 2013, 16(3): 294–302.
- Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, Jervis P, Roldan P, Mendoza V, López-Félix B and Guinto G. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 2014, 99: 4438–4446.
- Melmed S, Braunstein GD, Horvath E, Ezrin C, Kovacs K. Patho- physiology of acromegaly. *Endocr Rev*; 1983, 4: 271–290.
- Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, Vance M-L, Rhew D, Kleinberg D, Barkan A. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin En- docrinol Metab*; 2005, 90: 4405–4410
- Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*; 2006, 355(24): 2558-2573.
- Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*; 2009,119(11): 3189-3202).
- Melmed S, Bronstei M, Chanson P, Klibanski A, Casanueva F, Wass J AH, Strasburger C, Luger A, Clemmons D and Giustina A. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*; 2018, 14(9): 552-561.
- Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*; 2009, 30(2): 152–177.
- Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Levy R, Stewart WN, Klibanski A, Molitch ME and Gagel RF. Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients- a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*; 1995, 80: 2768-2775.



- Nomikos P, Buchfelder M and Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol*; 2005, 152(3): 379-387.
- Ozkan C, Altinova AE, Cerit ET, Yayla C, Sahinarslan A, Sahin D, Dincel AS, Toruner FB, Akturk M and Arslan M. Markers of early atherosclerosis, oxidative stress and inflammation in patients with acromegaly. *Pituitary*; 2015, 18(5): 621–629.
- Parolin M, Dassi F, Russo L, Mazzocut S, Ferrata M, De Carlo E, Mioni R, Fallo F, Vettor R, Martini C and Maffei P. Guidelines versus real life practice: the case of colonoscopy in acromegaly. *Pituitary*; 2018, 21(1): 16–24.
- Pappachan JM, Raskauskiene D, Kutty VR and Clayton RN. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab*; 2015, 100(4): 1405–1411.
- Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, Smit JW, Romijn JA and Bax JJ. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*; 2004, 89(1): 71-75.
- Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, Daly A, Betea D, Valdes-Socin H, Stevenaert A, Chanson P and Beckers A. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *European Journal of Endocrinology*; 2005, 152: 61–66
- Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, Auriemma R, Diallo AM, Hulting AL, Ferone D, Hana V, Filipponi Jr S, Sievers C, Nogueira C, Fajardo-Montanana C, Carvalho D, Hana V, Stalla GK, Jaffrain-Rea ML, Delemer B, Colao A, Brue T, Neggers S, Zacharieva S, Chanson P and Beckers A. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liege Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer*; 2017, 24(10): 505-518.
- Raccurt M, Lobie PE, Moudilou E, Garcia-Caballero T, Frappart L, Morel G and Mertani HC. High stromal and epithelial human gh gene expression is associated with proliferative disorders of the mammary gland. *J Endocrinol*; 2002, 175(2): 307–318.
- Rajpathak SN, Gunter MJ, Wylie-Rosett J, Ho GY, Kaplan RC, Muzumdar R, Rohan TE and Strickler HD. The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in

- glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*; 2009, 25(1): 3–12.
- Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer J, Ribeiro-Oliveira A Jr and Bidlingmaier M. Growth hormone: isoforms, clinical aspects and assays interference. *Clin Diabetes Endocrinol*; 2018, 4: 18.
- Rieger A, Rainov NG, Ebel H, Sanchin L, Shibib K, Helfrich C, Hoffmann O and Burkert W. Factors predicting pituitary adenoma invasiveness in acromegalic patients. *Neurosurg Rev*; 1997, 20: 182–187.
- Riggs BL, Randall RV, Wahner HW, Jowsey J, Kelly PJ and Singh M. The nature of the metabolic bone disorder in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*; 1972, 34(6): 911–918.
- Roelfsema F, Biermasz NR, Frolich M, Keenan DM, Veldhuis JD, Romijn JA. Diminished and irregular thyrotropin secretion with preserved diurnal rhythm in patients with active acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*; 2009, 94(6): 1945–1950.
- Saccà L, Cittadini A and Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev*; 1994, 15(5): 555–573.
- Shen M, Shou X, Wang Y, Zhang Z, Wu J, Mao Y, Li S and Zhao Y. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study. *Endocrine Journal*; 2010, 57: 1035–1044.
- Schöfl C, Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Stalla G, Jausch-Hancke C, Störmann S and Schopohl J. Incidence of myocardial infarction and stroke in acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *Pituitary*; 2017, 20(6): 635–642.
- Sharma AN, Tan M, Amsterdam EA and Singh GD. Acromegalic cardiomyopathy: Epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Cardiol*; 2018, 41(3): 419–425.
- Starke RM, Raper DM, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH and Jane JA Jr. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *J Clin Endocrinol Metab*; 2013, 98: 3190–3198.
- Stevens A and Beckers A. Presurgical octreotide treatment in acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh)*; 1993, 129(Suppl 1): 18–20.

- Ueda M, Inaba M, Tahara H, Imanishi Y, Goto H and Nishizawa Y. Hypercalcemia in a patient with primary hyperparathyroidism and acromegaly: distinct roles of growth hormone and parathyroid hormone in the development of hypercalcemia. *Intern Med*; 2005, 44(4): 307–310.
- Uronen-Hansson H, Allen ML, Lichtarowicz-Krynska E, Aynsley-Green A, Cole TJ, Höidé'n-Guthenberg I, Fryklund L and Klein N. Growth hormone enhances proinflammatory cytokine production by monocytes in whole blood. *Growth Horm IGF Res*. 2003; 13(5):282–286.
- van der Klaauw AA, Bax JJ, Roelfsema F, Bleeker GB, Holman ER, Corssmit EP, van der Wall EE, Smit JW, Romijn JA and Pereira AM. Uncontrolled acromegaly is associated with progressive mitral valvular regurgitation. *Growth Horm IGF Res*; 2006, 16(2): 101–107.
- van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, Hey-Hadavi J, Lundgren F, Rajcic N, Strasburger CJ, Webb SM and Koltowska-Häggström M. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab*; 2012, 97: 1589 – 1597.
- Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly-meta-analysis and systematic review. *PLoS One*; 2014, 9(2): 887.
- Wu ZS, Yang K, Wan Y, Qian PX, Perry JK, Chiesa J, Mertani HC, Zhu T and Lobie PE. Tumor expression of human growth hormone and human prolactin predict a worse survival outcome in patients with mammary or endometrial carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*; 2011, 96(10): E1619–E1629.
- Zeinalizadeh M, Habibi Z, Fernandez-Miranda JC, Gardner PA, Hodak SP and Challinor SM. Discordance between growth hormone and insulin-like growth factor-1 after pituitary surgery for acromegaly: a stepwise approach and management. *Pituitary*; 2015, 18(1): 48-59.

## Ringraziamenti

Per primo vorrei ringraziare il Professor Ferone per avermi accolto in questo progetto di ricerca e per avermi, fin da subito, fatto appassionare alla materia.

Poi vorrei ringraziare, in modo particolare, il mio correlatore il Dottor Federico Gatto, per tutto il tempo che mi ha dedicato, per le moltissime cose che mi ha insegnato e soprattutto per avermi dato un grandissimo esempio di come ci si possa prendere cura di un paziente. Cercherò di ricordarmi sempre della sua calma e dei suoi sorrisi.

Un altro grazie infinito è per te Dott.ssa Claudia Campana che, con molta pazienza, hai risposto alle mie infinite domande, mi hai insegnato a districarmi in un database, ti sei letta e riletta la mia tesi.

Infine ci tengo a ringraziare le Dott.sse Giuliana, Marta e Marsida che mi hanno accolta in ambulatorio facendomi sentire a casa fin dal primo giorno.

Non posso poi non ringraziare le mie compagne di avventura Alli, Chiara, Giulia e Monica, con cui ho iniziato ripetendo fino allo sfinimento esami su esami, con cui ho poi condiviso molto più della sola vita universitaria e che sono diventate delle Amiche speciali.

Gli altri Colleghi Senesi e Non, non si sentano di certo meno importanti perché citarvi tutti sarebbe lungo, ma siete stati dei punti di riferimento durante questo percorso che ci ha dato il privilegio di diventare medici e auspicabilmente di fare uno dei mestieri più belli del mondo.

Un grazie speciale anche a tutti voi Amici, siete una preziosa seconda famiglia scelta e costruita negli anni, mi avete supportato e sopportato esame dopo esame, davvero ciascuno di voi, a modo suo, è stato fondamentale per consentirmi di arrivare in fondo a questi sei bellissimi anni.

Grazie Siena per essere stata la mia casa durante l'inizio di questa avventura, per avermi offerto un magnifico Orto dei Tolomei dove ripetere la "biohimiha" e per avermi messo a disposizione delle colline meravigliose dove fare una cavalcata alla fine di ogni esame. Grazie anche a te mia amata Punta, senza il tuo mare e il tuo pergolato sicuramente ogni esame sarebbe stato più pesante.

E infine grazie alla mia famiglia, non siete numerosi ma siete stati fin dal primo giorno, quando ancora sembrava che sarei finita a Palermo, i miei più grandi sostenitori. Direi che per i miei standard ho detto fin troppo, ma a quanto pare l'emozione della laurea fa capitare anche questo...