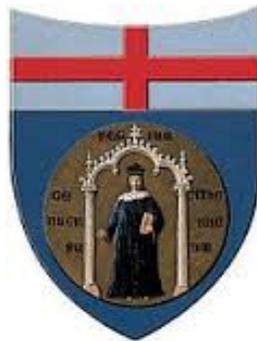


UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

Facoltà di Medicina e Chirurgia



DOTTORATO DI RICERCA IN EMATO ONCOLOGIA E MEDICINA

INTERNA CLINICO TRASLAZIONALE

CURRICULUM FISIOPATOLOGIA E CLINICA DELLE MALATTIE

ENDOCRINO-METABOLICHE, XXXIV CICLO

**Gestione dell'acromegalia in un centro di riferimento:
valutazione dei costi diretti di malattia e gestione del
paziente durante la pandemia da SARS-CoV-2**

Candidato: Dott. Francesco Cocchiara

Relatore

Ch.mo Prof. Diego Ferone

Anno accademico 2020-2021

INDICE

1. Introduzione

1.1. Acromegalia

1.2. Diagnosi

1.3. Comorbidità

1.4. Trattamento

2. Scopo dello studio

3. Pazienti e metodi

3.1. Pazienti, disegno dello studio e criteri di eleggibilità

3.2. Dosaggio di GH e IGF-1

3.3. Trattamenti e costi sanitari diretti

3.4. Analisi statistica

4. Risultati

4.1. Caratteristiche dei pazienti alla diagnosi

4.2. Strategie terapeutiche

4.3. Costi diretti per la terapia

4.4. Outcome biochimico, costi diretti per la terapia e follow-up

4.5. Gestione dei pazienti acromegalici durante la pandemia

5. Discussione

6. Conclusione

7. Bibliografia

1. INTRODUZIONE

1.1. Acromegalia

L'acromegalia è una patologia endocrina rara determinata da una prolungata e costante esposizione ad elevati livelli dell'ormone della crescita (GH) e del suo mediatore periferico: l'*insulin-like growth factor-1* (IGF-1). L'acromegalia è una manifestazione della presenza di un adenoma ipofisario GH-secernente (in circa il 98% dei pazienti). Generalmente esso si forma per l'espansione monoclonale di una cellula mutata [1] attraverso una serie di eventi che comprendono alterazioni genetiche di oncogeni e geni oncosoppressori. In circa il 40% dei casi è documentata una mutazione attivante della subunità α di una proteina G-stimolatrice, coinvolta nei meccanismi di trasduzione intracellulare del *Growth Hormone Releasing Hormone* (GH-RH) [2]. In una bassissima percentuale di casi l'acromegalia può essere osservata in caso di neoplasie neuroendocrine con una secrezione ectopica di GH-RH o, ancor più raramente, di GH [3]. Infine, raramente, l'acromegalia può rappresentare una delle manifestazioni che compongono il quadro di alcune sindromi geneticamente determinate, tra cui la sindrome delle neoplasie endocrine multiple (MEN 1), la sindrome di McCune-Albright, il Carney-Complex [4-6].

Secondo i recenti dati epidemiologici, l'acromegalia ha una prevalenza stimata di 2,8–13,7 casi/100000 persone e una incidenza annuale di 0,2–1,1 casi/100000 persone [7, 8].

La presentazione clinica della patologia è legata sia ai segni e sintomi correlati alla presenza dell'adenoma ipofisario ed al suo effetto massa, che a quelli collegati agli effetti sistemici dell'ipersecrezione cronica di GH e quindi di IGF-1.

I sintomi causati dall'effetto compressivo dell'adenoma sulle strutture circostanti sono essenzialmente: cefalea, sintomi visivi e ipopituitarismo.

Quello più caratteristico è sicuramente la cefalea determinata dalla compressione delle terminazioni dolorifiche, da un aumento della pressione intracranica oppure da uno stiramento del diaframma sellare innervato dalla prima branca del nervo trigemino. I più comuni sintomi visivi sono rappresentati da deficit campimetrici con vari gradi di severità, come l'emianopsia bitemporale legata alla compressione delle fibre dei nervi ottici che si incrociano a livello del chiasma, e dalla riduzione dell'acuità visiva. Infine, anche un quadro di ipopituitarismo, totale, parziale o unitropico, può essere un sintomo di malattia caratteristica soprattutto in presenza di adenomi di importanti dimensioni. In questi casi i segni ed i sintomi saranno riferibili al deficit di produzione e secrezione del singolo asse ormonale interessato.

L'esposizione cronica ad elevati livelli di GH e IGF-1 induce manifestazioni periferiche che rimangono sfumate per molti anni e ciò contribuisce al ritardo diagnostico della patologia. I segni e i sintomi riferibili all'ipersecrezione di GH/IGF-1 comprendono l'accrescimento acrale, le alterazioni fisionomiche (prognatismo, diastasi dentaria, allargamento della piramide nasale e accentuazione delle bozze frontali), l'ipertrofia e l'iperplasia dei tessuti molli, l'astenia, l'iperidrosi, le artralgie, il calo della libido e/o della potenza sessuale, le alterazioni del tono dell'umore [9]. L'ipertrofia e l'iperplasia dei tessuti molli sono alla base delle complicanze sistemiche dell'acromegalia riguardanti gli apparati cardiovascolare, respiratorio ed osteo-articolare ed inoltre interessano il metabolismo glico-lipidico e la presenza di neoplasie [3, 10, 11]. Proprio il ritardo diagnostico può favorire un peggioramento delle comorbidità e lo sviluppo di un danno indipendente dall'eccesso ormonale che può progredire nonostante la stabilizzazione della malattia acromegalica [11].

1.2. Diagnosi

La diagnosi di acromegalia nasce dal sospetto clinico. La presenza delle manifestazioni cliniche tipiche, soprattutto quelle fisionomiche ed acrali deve indurre la richiesta di un dosaggio di IGF-1. Una misura del valore IGF-1 è richiesto, inoltre, in assenza di sintomi clinici chiari ma in presenza di molte condizioni cliniche contemporaneamente associate, quali ipertensione arteriosa, diabete mellito tipo 2, sindrome delle apnee notturne, artriti debilitanti, sindrome del tunnel carpale e iperidrosi [12].

Il valore di IGF-1 deve essere aggiustato per età, inoltre, bisogna escludere tutte le condizioni che ne determinano un valore falsamente aumentato o ridotto. L'IGF-1 può essere ridotto per epatopatia avanzata, carenza nutrizionale o digiuno prolungato, insufficienza renale, consumo di alcol e assunzione orale di estrogeni. Invece aumenta durante la pubertà, la gravidanza, con l'azione del testosterone e del deidroepiandrosterone solfato (DHEA-s) [13].

Se il valore di IGF-1 è elevato per l'età, è utile valutare la soppressione di GH entro due ore dalla somministrazione di un test con carico orale di 75 g glucosio disciolto in acqua (OGTT). Secondo le ultime linee guida, un *nadir* di GH inferiore a 0,4 µg/L esclude la diagnosi. Sebbene gli attuali metodi di dosaggio del GH abbiano migliorato la sensibilità, comunque molti dosaggi mostrano di non avere una sufficiente accuratezza per valori inferiori ad 1 µg/L pertanto il *cutoff* di 1 µg/L è sufficiente per escludere la diagnosi [12]. Il dosaggio random di GH è poco raccomandato perché un valore alto o borderline potrebbe dipendere da un picco plasmatico di produzione pulsatile di GH. Infatti, alte concentrazioni di ormone della crescita possono essere presenti anche in soggetti sani in conseguenza della secrezione pulsatile di GH.

Inoltre anche il GH è soggetto a condizioni fisiologiche o patologiche che ne possono aumentare o ridurre i livelli plasmatici, come la pubertà, la gravidanza,

una epatopatia grave o insufficienza renale, la malnutrizione e il digiuno prolungato, lo stress psico-fisico, il diabete mellito scarsamente compensato, i glucocorticoidi, la terapia con testosterone o con estrogeni [13].

Accertata la diagnosi biochimica di acromegalia, è necessario effettuare una risonanza magnetica nucleare (RMN) della sella turcica per individuare l'adenoma ipofisario. La risonanza può inoltre mostrare segni indiretti quali asimmetria o aumento di dimensioni della ghiandola con stiramento del diaframma sellare, deviazione laterale del peduncolo, eventuale espansione sovra-sellare, segni di compressione della regione chiasmatica da parte della massa, invasione dei seni cavernosi, che possono facilitare la diagnosi. In tal caso è utile eseguire un esame campimetrico. La tomografia computerizzata (TC) della regione sellare è riservata solo in caso di controindicazione della RMN. L'assenza di chiari segni di adenoma alla RMN, o di segni indiretti, suggerisce la possibilità che l'acromegalia sia secondaria a secrezione ectopica di GH-RH da indagare mediante un esame di *imaging* del torace e dell'addome [12].

Secondo le ultime linee guida, dopo avere intrapreso le strategie terapeutiche più idonee, un paziente è controllato se mostra un valore di GH random $<1 \mu\text{g/L}$ e di IGF-1 nella norma per età. In particolar modo, dopo 12 settimane dall'intervento chirurgico un valore di GH random $<0,14 \mu\text{g/L}$ è indicativo di remissione chirurgica mentre un GH random $<1 \mu\text{g/L}$ suggerisce un controllo della malattia ed una normalizzazione del rischio di mortalità. L'IGF-1 deve essere nella norma per età. Nel caso di GH random dosabile e $>0,4 \mu\text{g/L}$ può essere effettuato un OGTT ricercando un *nadir* di GH $<1 \mu\text{g/L}$ [12].

1.3. Comorbidità

L'acromegalia si accompagna a numerosissime comorbidità.

La comorbidità cardiovascolare è quella più comune, rappresentando fino all'80% delle complicanze [14]. Essa si manifesta principalmente con lo sviluppo progressivo di una cardiomiopatia concentrica ipertrofica ventricolare (interessante soprattutto il ventricolo sinistro). Il GH e l'IGF-1 esercitano sia una azione diretta che indiretta sulle cellule del miocardio [15]. Essi aumentano la contrattilità miocardica. In una fase iniziale si verifica una ipertrofia cardiaca e un aumento della frequenza cardiaca, che configura complessivamente la sindrome ipercinetica. Successivamente, l'ipertrofia cardiaca diventa più evidente e compaiono i segni di disfunzione diastolica. Infine il danno cardiaco si presenta anche con una disfunzione sistolica (dapprima dopo sforzo e poi a riposo) e insufficienza cardiaca fino allo sviluppo della cardiomiopatia dilatativa [16]. L'ipertensione arteriosa è una delle più comuni complicanze cardiovascolari, riscontrandosi dal 18% al 60% dei casi [17]. Essa costituisce un importante elemento di morbilità che, se non adeguatamente controllata e trattata, rappresenta un elemento rilevante nella patogenesi della cardiomiopatia concentrica ipertrofica ventricolare e della successiva cardiomiopatia dilatativa [18]. Sebbene la genesi dell'ipertensione arteriosa nell'acromegalia non sia del tutto nota, sembra che l'aumento cronico del volume plasmatico possa giocare un ruolo primario. L'ipervolemia, superiore del 20-40% rispetto ai valori normali, dipende dall'incrementato riassorbimento di sodio a livello del tubulo renale distale per alterazioni nel meccanismo della pompa del sodio [19]. Nell'ambito di queste trasformazioni anatomo-funzionali si inseriscono le alterazioni del ritmo cardiaco e le disfunzioni valvolari [20]. La valvulopatia è una conseguenza della disregolazione della matrice extracellulare e della deposizione di collagene e mucopolisaccaridi a livello dei lembi valvolari [21]. Tali alterazioni inducono fragilità dei lembi e rigurgito valvolare. Le valvole più frequentemente colpite

sono la mitralica e l'aortica [22]. Le aritmie cardiache possono essere conseguenza dell'ipertrofia miocardica e della fibrosi interstiziale [23].

La seconda comorbidità più rilevante è quella dell'apparato respiratorio [24]. Include la sindrome delle apnee notturne, sia ostruttive (dovute al restringimento delle vie aeree superiori) che centrali (dovute alla diminuzione del controllo del centro respiratorio encefalico), e l'insufficienza respiratoria [25].

I cambiamenti anatomici che interessano le ossa cranio-facciali e i tessuti molli, incluso il gonfiore della lingua, i cambiamenti nella mucosa e nelle cartilagini respiratorie, il volume polmonare e la struttura della gabbia toracica, insieme alle alterazioni della struttura muscolare, alla riduzione dell'elasticità polmonare e all'aumento della distensibilità polmonare, sono i principali determinanti delle complicanze respiratorie associate all'acromegalia [11].

In molti pazienti con acromegalia, le prime manifestazioni di artropatia sono prevalentemente articolari. L'artropatia e l'artralgia possono essere reversibili nelle prime fasi della malattia e un trattamento adeguato riduce il rischio di sviluppo, sebbene possa progredire anche in presenza di livelli normali di GH e IGF-1 [26].

Il coinvolgimento articolare e l'entesopatia sono responsabili dell'aumentata disabilità di questi pazienti e coinvolgono sia i siti assiali che periferici. In ordine di frequenza abbiamo il coinvolgimento delle articolazioni periferiche del ginocchio, della spalla, dei gomiti e delle mani con presenza di gonfiore, rigidità e limitazione dei movimenti articolari [27]. La patogenesi delle complicanze articolari prevede un aumento dei livelli cartilaginei di IGF-1, oltre che dei livelli plasmatici di ormone della crescita, che induce un aumento della replicazione e dell'attività condrocitaria e un incremento della sintesi di matrice extracellulare. L'ispessimento della cartilagine porta ad un allargamento della rima articolare, a disorganizzazione della normale architettura e ad ipermobilità delle giunzioni

articolari. Il GH stimola inoltre la crescita incontrollata delle strutture periarticolari e peggioramento del quadro sopra descritto. Nel caso di progressione della malattia le superfici cartilaginee vanno incontro a processi di fissurazione, con ulteriore deposizione di fibrocartilagine che, col tempo, diviene calcifica. In queste fasi avanzate la motilità articolare può risultare limitata. In fasi ancora più avanzate possono comparire osteofiti ed esostosi sulla superficie ossea. Lo stadio finale, che caratterizza un quadro di assoluta irreversibilità, presenta ampie fissurazioni cartilaginee che possono estendersi all'osso subcondrale, con la formazione di cisti ed eburnizzazione ossea [28]. Sembrano esserci fattori di rischio specifici per la malattia articolare (sesso femminile, età, obesità, durata dell'acromegalia attiva) e per le fratture vertebrali (età, ipogonadismo, presenza di acromegalia attiva) [29]. Un precoce trattamento dell'acromegalia riduce il rischio di fratture vertebrali e il trattamento dell'ipogonadismo, secondario all'acromegalia, migliora la massa ossea e riduce il rischio di fratture. Inoltre, la perdita di peso migliora il dolore articolare nelle articolazioni portanti (ginocchia e fianchi) [30].

Le comorbidity metaboliche comprendono le alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico. Tra i primi si riscontrano diabete mellito, alterata tolleranza glucidica (IGT) e alterata glicemia a digiuno (IFG) [31, 32].

L'azione diretta del GH esercita un effetto lipolitico complessivo, inducendo l'idrolisi dei trigliceridi con formazione di acidi grassi liberi (FFA) dal tessuto adiposo e induce la resistenza all'azione dell'insulina, mentre le azioni indirette del GH, attraverso l'IGF-1, possono facilitare l'azione dell'insulina. L'aumento di FFA è uno dei principali fattori responsabili per lo sviluppo della resistenza insulinica ed è considerata il meccanismo principale per l'insorgenza dei disturbi del metabolismo glucidico nei pazienti con acromegalia, sebbene sia stata implicata anche una compromissione della funzionalità della β -cellula pancreatica

e della secrezione di insulina. L'eccesso di GH cronico porta all'insulino-resistenza sia nel fegato che nei tessuti periferici, come muscolo scheletrico e tessuto adiposo. La conseguenza dell'insulino-resistenza è l'insorgenza di una iperinsulinemia e un aumento del turnover del glucosio negli stati basale e post-assorbimento, che caratterizzano l'acromegalia; inoltre l'aumento GH-dipendente della gluconeogenesi epatica contribuisce in modo importante alla compromissione della tolleranza al glucosio e allo sviluppo di disturbi nel metabolismo del glucosio. L'esposizione cronica ad elevati livelli di GH supera i potenziali effetti benefici dell'IGF-1 sull'insulino-sensibilità [33-35].

Le modificazioni del metabolismo lipidico includono l'ipertrigliceridemia e la riduzione del colesterolo *High-Density Lipoprotein* (HDL). Sebbene l'eccesso di GH induca un aumento della lipolisi, con conseguente aumento del rilascio di FFA e sviluppo di insulino-resistenza, l'eccesso di GH può anche diminuire direttamente l'attività della lipoproteina lipasi (LPL), che potrebbe indurre una riduzione dell'assorbimento dei trigliceridi nel tessuto adiposo, aumentando i livelli di trigliceridi circolanti [36, 37].

Nei pazienti affetti da acromegalia è segnalato un incremento di incidenza di patologie neoplastiche, anche se queste non costituiscono la principale causa di morte [38]. Gli esatti meccanismi alla base dei processi neoplastici nell'acromegalia non sono stati completamente chiariti; elevati livelli circolanti di GH e IGF-1 esercitano effetti mitogeni e anti-apoptotici in molti tessuti attraverso la regolazione di differenti meccanismi di trasduzione intracellulare [38-40]. L'azione di GH e IGF-1 può essere esercitata sia mediante meccanismo endocrino, che paracrino ed autocrino [41]. Un piccolo aumento del tasso di turnover cellulare per un lungo periodo di tempo potrebbe risultare in un innalzamento notevole del numero di divisioni cellulari, con conseguente accumulo di mutazioni somatiche cancerogeniche all'interno delle stesse cellule [42].

I tumori maggiormente rappresentativi dei pazienti con acromegalia sono quelli al colon e retto [43]. Nel colon, l'eccesso di GH e IGF-1 porta ad un aumento della proliferazione delle cellule epiteliali e alla diminuzione del tasso di apoptosi [44]; le cellule del colon-retto normali e tumorali esprimono infatti una notevole quantità di recettori per il GH e per l'IGF-1 [45]. Il tumore della mammella costituisce il 13% di tutte le neoplasie maligne che si riscontrano nell'acromegalia [24]. La combinazione di elevati livelli di IGF-1 e bassi valori di *IGF Binding Proteins* (IGFBPs) aumenta il rischio relativo di cancro mammario [46].

L'aumento di volume della tiroide in presenza di elevati livelli di GH ed IGF-1 è considerato uno degli aspetti tipici della visceromegalia acromegalica. Un gozzo multinodulare è rilevabile in molti pazienti e la possibilità di sviluppare noduli tiroidei aumenta all'aumentare della durata della malattia [47]. Tuttavia il rischio di insorgenza di tumore della tiroide non sembra più elevato rispetto a quello della popolazione generale [24]. Il cancro della tiroide costituisce il 3,1% di tutte le neoplasie maligne che si riscontrano negli acromegalici [24].

1.4. Trattamento

La terapia chirurgica transfenoidale è il trattamento di scelta nell'acromegalia, perché può fornire una rapida riduzione dei livelli di GH e IGF-1, migliorando così la morbilità e la mortalità. Fanno eccezione i pazienti con un elevato rischio chirurgico, coloro che hanno una neoplasia non resecabile e quelli che rifiutano il trattamento chirurgico. Circa il 50% dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico non raggiungono un controllo della patologia acromegalica. In questi casi, è indicato il trattamento farmacologico [48]. Oggi disponiamo delle seguenti categorie farmacologiche: gli analoghi della somatostatina (SRL) di prima e seconda generazione, l'antagonista periferico del recettore del GH, i dopamino-agonisti. Appartengono alla categoria degli SRL di prima generazione l'octreotide

con la sua formulazione *long-acting release* (LAR) e la recente formulazione orale in capsule [49], il lanreotide *slow-release* (SR) e autogel; il pasireotide LAR è un SRL di seconda generazione. Questi agiscono attraverso il legame e l'attivazione di specifici recettore della somatostatina. In particolare modo, l'octreotide e il lanreotide hanno una maggiore affinità di legame per il sottotipo recettoriale 2 della somatostatina [12]. Il pasireotide ha una affinità di legame per i sottotipi recettoriali somatostatinerfici di tipo 1, 3 e 5 maggiore rispetto agli altri SRL, inoltre può legare il sottotipo recettoriale 2 ma con minore affinità rispetto agli SRL di prima generazione (octreotide e lanreotide) [50].

Il pegvisomant (PEG) è l'antagonista periferico del recettore del GH. Esso agisce legando il recettore del GH ed impedendone l'attivazione della cascata cellulare responsabile della produzione di IGF-1. In tal modo, il pegvisomant determina una riduzione dei livelli di IGF-1 ma non ha alcuna azione sul somatotropinoma [51]. Tra i farmaci appartenenti alla categoria dei dopamino-agonisti, è generalmente impiegata la cabergolina (CAB). Essa agisce legando i recettori di tipo 2 della dopamina e può esercitare un effetto antisecretivo e anti-tumorale [52].

Generalmente, la prima linea di terapia farmacologica è con gli SRL octreotide LAR e lanreotide autogel [53]. Secondo gli autori Colao e coll. i pazienti sottoposti a tali trattamenti possono avere: un completo controllo della patologia (definito con un valore di GH <1 µg/L e un valori di IGF-1 nella norma per età); un controllo parziale dell'acromegalia (riduzione dei valori di GH e/o di IGF-1 >50% rispetto ai valori basali senza una normalizzazione); un mancato controllo della patologia acromegalica (riduzione dei valori di GH e/o di IGF-1 <50% rispetto ai valori basali) [54]. Oltre al controllo biochimico, gli SRL possono indurre un effetto *shrinkage* sulla massa tumorale (considerato significativo se superiore al 20% rispetto al valore basale) [54]. Secondo gli attuali algoritmi terapeutici, nei pazienti con controllo parziale della malattia, si può prescrivere terapia con PEG oppure con

CAB in aggiunta alla terapia con gli SRL. Invece in caso di mancato controllo della patologia con octreotide LAR o lanreotide autogel, è possibile iniziare una terapia con pasireotide LAR oppure con PEG, in monoterapia. Pasireotide LAR ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto agli SRL di prima generazione [55].

La radioterapia (RT) è considerata una terapia di terza linea ed è riservata ai tumori aggressivi che non sono controllati dal trattamento chirurgico e farmacologico [12]. Tra gli interventi radioterapici, oggi trova maggiore spazio la RT stereotassica. Quest'ultima può essere *gamma-knife*, *cyber-knife* e acceleratore lineare, inoltre può essere somministrata come dose singola (come la *gamma-knife*) o frazionata. La RT stereotassica permette l'irradiazione il più possibile selettiva della loggia ipofisaria a dosi elevate, con irradiazione minima dei tessuti circostanti, e conduce alla normalizzazione dei livelli circolanti di IGF-1 in tempi più brevi rispetto alla RT convenzionale. La più comune complicanza a lungo termine della RT è rappresentata dalla comparsa di ipopituitarismo e varia dal 10% al 50% dei soggetti dopo 5 anni dall'irradiazione [56, 57]. Altri effetti collaterali della RT stereotassica sono molto rari e comprendono la malattia cerebrovascolare, il danno dei nervi cranici, lo sviluppo di tumori secondari, la radionecrosi e i disturbi cognitivi [56].

2. SCOPO DELLO STUDIO

L'acromegalia è una patologia rara [3]. La sintomatologia, determinata dalla presenza di un adenoma ipofisario e dall'aumento dei livelli ormonali circolanti di GH e IGF-1, si sviluppa lentamente nel tempo e ciò contribuisce ad un notevole ritardo diagnostico [11]. La latenza della diagnosi può influire negativamente sia sulle complicanze sistemiche che sulla mortalità. Infatti, è noto che gli elevati livelli ormonali di GH e IGF-1 e le comorbidità comportano un'aumentata mortalità nei pazienti con acromegalia e, conseguentemente, una riduzione della durata della vita media [12]. Una tempestiva diagnosi permette l'avvio di una strategia terapeutica adeguata. Lo scopo del trattamento dell'acromegalia è quello di ridurre e normalizzare i livelli di GH e di IGF-1, ridurre il rischio di mortalità, attenuare la sintomatologia fino alla sua totale risoluzione, controllare la massa tumorale e mantenere una fisiologica funzione ipofisaria. La normalizzazione dei livelli di GH e IGF-1 permette di influenzare positivamente l'aspettativa di vita media dei pazienti acromegalici [58]. Sebbene l'approccio chirurgico per via transfenoidale sia il *gold standard* terapeutico dell'acromegalia, sempre più pazienti intraprendono trattamenti farmacologici a scopo adiuvante per una persistenza post-chirurgica della malattia. E' possibile avviare subito la terapia medica in quei pazienti in cui il trattamento chirurgico sia controindicato o caratterizzato da una scarsa probabilità di radicalità [59, 60]. In Italia, il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) offre tutte le opportunità terapeutiche necessarie per la cura dell'acromegalia. Pertanto, oltre ad intervento chirurgico e RT, concede la prescrizione, a suo carico, delle tre categorie farmacologiche (SRL, antagonisti del recettore del GH, dopaminoagonisti) utilizzate per il controllo dell'acromegalia. La distribuzione dei farmaci ai pazienti può avvenire mediante le farmacie territoriali, le farmacie delle

aziende sanitarie locali (ASL) e/o le farmacie ospedaliere. La durata di tempo della terapia farmacologica è molto lunga a causa del mancato controllo dell'acromegalia dopo intervento chirurgico in circa il 50% dei casi [55], della cronicità della malattia e dell'aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti acromegalici se ben controllati [58].

Data la complessità della gestione dell'acromegalia, è importante che i pazienti acromegalici vengano seguiti da un'equipe multidisciplinare presso un centro di riferimento per la patologia.

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'impatto delle differenti strategie terapeutiche (chirurgia e/o terapia medica e/o RT) sui costi sanitari diretti della gestione dell'acromegalia presso un centro terziario. Inoltre, è effettuata una valutazione della correlazione tra i costi diretti del trattamento e l'*outcome* biochimico dei nostri pazienti. Poiché l'acromegalia rappresenta una patologia cronica che frequentemente necessita di una terapia medica prolungata, ci siamo anche concentrati sull'impatto della durata del follow-up sui costi diretti del trattamento, nonché sul controllo della malattia.

Infine, poiché il nostro reparto di degenza è stato convertito in un'unità COVID-19 durante le prime due ondate del 2020, abbiamo valutato l'impatto della recente pandemia da SARS-CoV2 sulla gestione dell'acromegalia nel nostro centro nel corso del 2020.

3. PAZIENTI E METODI

3.1. Pazienti, disegno dello studio e criteri di eleggibilità

Si tratta di uno studio retrospettivo condotto su una coorte di pazienti con diagnosi di acromegalia e seguiti presso la UO Clinica Endocrinologica dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova. La diagnosi di acromegalia è stata posta dopo evidenza biochimica di ipersecrezione di GH (mancata soppressione di GH $<1 \mu\text{g/L}$ dopo 2 ore dal carico orale di glucosio), valori di IGF-1 elevati per età, e la presenza di adenoma ipofisario alla RMN. Sono stati individuati 127 pazienti con malattia acromegalica seguiti presso il nostro Centro tra il 1° gennaio 2002 ed il 31 dicembre 2018. Tra questi, sono stati selezionati solo coloro che erano seguiti attivamente (con un follow-up di almeno 1 anno) e di cui erano presenti i dati completi. I dati registrati comprendevano età, sesso, informazioni cliniche peculiari (tempo della diagnosi, durata del *follow-up*, dimensioni dell'adenoma ipofisario), parametri biochimici (GH, IGF-1, IGF-1 x *upper limit normal* (ULN)) sia alla diagnosi che all'ultimo controllo disponibile, percorso terapeutico (tempo e modalità dell'intervento chirurgico, tempo e durata della terapia medica suddivisa per categorie e dosaggi, tempo della RT), costi diretti del trattamento chirurgico e costi dei farmaci per il trattamento farmacologico dell'acromegalia. I pazienti inclusi nello studio dovevano essere aderenti alle visite, così come alla somministrazione del farmaco. Sono stati considerati aderenti alla valutazione clinica solo i pazienti con almeno 2 visite/anno (in caso di malattia non controllata o cambiamenti recenti nella strategia di trattamento) e pazienti con almeno 1 visita/anno in caso di malattia controllata senza necessità di aggiustamento del trattamento. La somministrazione dei farmaci è stata verificata mediante interviste ai pazienti durante le visite, monitoraggio delle prescrizioni dei farmaci, somministrazione dei farmaci (per es. nella nostra

Regione il PEG è fornito direttamente ai pazienti dall'Azienda Ospedaliera), nonché dalla verifica della frequenza di somministrazione dei farmaci da parte del personale infermieristico sulle cartelle cliniche dei pazienti (una percentuale consistente di pazienti trattati con SRL si reca nel nostro ambulatorio per praticare l'iniezione da un infermiere specializzato). Al momento della raccolta dei dati un solo paziente è stato trattato con SRL di seconda generazione, pasireotide, con un follow-up a breve termine e, pertanto, non è stato incluso nell'analisi dei costi. Pertanto, dopo la raccolta completa dei dati, 73 pazienti erano idonei per raggiungere gli obiettivi dello studio, mentre 54 sono stati esclusi. Nel dettaglio, in 32 pazienti su 54 non si disponeva di dati sufficienti per valutare l'aderenza alle visite e la somministrazione di farmaci (26/32 pazienti sono stati trattati in centri periferici per un periodo di tempo; 6/32 hanno avuto una bassa aderenza alle visite nel nostro centro). Inoltre, 5/54 pazienti sono stati trattati per meno di 1 anno, mentre i restanti 17 pazienti sono stati arruolati in studi clinici durante la loro storia clinica, influenzando così l'analisi dei costi. Tutte le opzioni di trattamento sono state incluse nella descrizione generale del percorso clinico dei pazienti (chirurgia, trattamenti farmacologici e RT), mentre la RT non è stata inclusa nell'analisi dei costi di trattamento. I pazienti sottoposti a terapia medica sono stati classificati in cinque diversi gruppi: gruppo 1: SRL in monoterapia (sia come trattamento pre-chirurgico e/o adiuvante); gruppo 2: monoterapia con PEG; gruppo 3: terapia combinata SRL + PEG; gruppo 4: trattamento combinato con SRL + CAB; gruppo 5: terapia con SRL + PEG + CAB. Da notare che la stratificazione del gruppo è una rappresentazione semplificata del trattamento medico dei pazienti durante l'intero follow-up. Ciascun paziente incluso in uno dei cinque gruppi può essere stato sottoposto a un altro regime terapeutico nel corso della sua storia clinica (per es. i pazienti inclusi nel gruppo 3, SRL + PEG, sono stati tutti trattati con SRL in monoterapia come trattamento medico di prima linea per un periodo).

Inoltre, l'uso di regimi terapeutici combinati (SRL + PEG, SRL + DA e SRL + PEG + DA), o di monoterapie di seconda linea (come PEG), hanno determinato l'inclusione di ciascun paziente nei diversi gruppi (per es. un paziente sottoposto a monoterapia con SRL, poi passato a monoterapia con PEG, apparterrà al gruppo 2). Da notare che la monoterapia con CAB è stata considerata per la valutazione dell'analisi dei costi complessivi, mentre è stata esclusa dall'analisi del gruppo di farmaci in quanto somministrata ad un paziente. Infine, per effettuare un confronto tra esito biochimico e costi diretti del trattamento dell'acromegalia, i pazienti con livelli normali di IGF-1 aggiustati per l'età (≤ 1 xULN) all'ultima visita sono stati considerati controllati, mentre i soggetti con IGF-1 > 1 xULN sono stati classificati come non controllati.

Successivamente, al fine di valutare l'impatto della pandemia da COVID-19 presso il nostro Centro, abbiamo considerato il numero di pazienti in follow-up attivo nel biennio 2019 – 2020 identificando 95 pazienti. Abbiamo valutato il numero di visite per paziente effettuate nel 2019 e nel 2019, il numero di nuove diagnosi per ciascun anno e il controllo della malattia secondo i valori di IGF-1 aggiustati per età.

3.2. Dosaggio di GH e IGF-1

I dosaggi di GH e IGF-1 sono stati effettuati presso il Laboratorio Centrale dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino. I livelli di GH sono stati determinati con dosaggio immunometrico in fase solida a doppio sito, in chemiluminescenza (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Products) calibrato secondo WHO 98/574 International Standard (IS). Il limite di rilevamento inferiore è 0,05 $\mu\text{g/L}$, mentre la sensibilità analitica è 0,01 $\mu\text{g/L}$. I coefficienti di variazione (CV) intra-saggio e inter-saggio sono rispettivamente del 2,9–4,6% e del 4,2–6,6%. I valori di IGF-1 sono stati misurati con test immunometrico chemiluminescente

(Immulate 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Products), calibrato secondo WHO 87/518 IS. Il test ha un intervallo di rilevamento di 20–1600 µg/L e una sensibilità analitica di 20 µg/L. I CV intra-test e inter-test sono rispettivamente del 2,3–3,9% e del 3,7–8,1%.

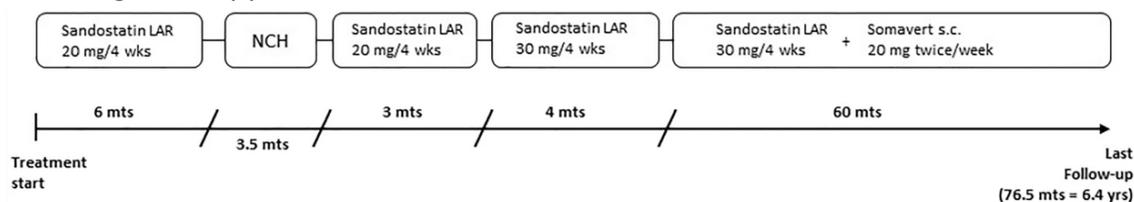
3.3. Trattamenti e costi sanitari diretti

Il costo dell'intervento neurochirurgico transfenoidale è stato ricavato dal sistema nazionale del Gruppo di Diagnosi (DRG) applicato dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) per tutti i pazienti dimessi dall'ospedale. Il costo dei diversi farmaci corrisponde al prezzo che l'Amministrazione comunale a cui appartiene il nostro Centro (ASL 3, Regione Liguria, nell'ambito del SSN), fornisce alle diverse Aziende per l'acquisto di ciascun farmaco (http://www.asl3.liguria.it/components/com_publiccompetitions/). Nel dettaglio, sono stati valutati i costi totali e annui del trattamento medico con i seguenti farmaci (somministrati da soli o in associazione): octreotide acetato (Sandostatina LAR 10, 20 e 30 mg; Longastatina LAR 10, 20 e 30 mg; entrambe iniezioni intramuscolari); lanreotide acetato Autogel (Ipstyl 60, 90 e 120 mg; iniezioni sottocutanee profonde), PEG (Somavert 10, 20 e 30 mg; iniezioni sottocutanee), CAB (Dostinex 0,5 mg; compresse orali).

Il costo totale dei trattamenti specifici per l'acromegalia per ciascun paziente è stato calcolato sulla base di una descrizione retrospettiva dettagliata del percorso di trattamento dei pazienti (vedi Figura 1). Ad esempio, considerando “X” il costo di una fiala di Sandostatina LAR 20 mg, X^1 il costo di Sandostatina LAR 30 mg, “Y” il DRG per una procedura standard di adenomectomia transfenoidale e “Z” il costo di una fiala di Somavert 20 mg (somministrato due volte/settimana = 2 x 4/mese), i costi diretti totali dei trattamenti correlati all'acromegalia per il paziente riportato come esempio in figura 1 erano: € $(X \times 6) + Y + (X \times 3) + (X^1 \times 4) + [(X^1 \times$

60) + Z (2 x 4) x 60]. Di conseguenza, il costo annuale per ciascun paziente è stato ottenuto dal costo totale calcolato diviso per il numero di anni di follow-up (es. costi totali/6,4 anni) (Figura 1). Da notare, nel presente studio non sono stati considerati altri costi diretti relativi alla gestione dell'acromegalia, come il trattamento con RT, la diagnostica, gli esami di laboratorio, nonché le visite specialistiche.

Figura 1. Rappresentazione schematica del percorso terapeutico in un paziente acromegalico rappresentativo incluso nello studio



Il costo totale del trattamento è stato calcolato come segue: $\text{€} (X \times 6) + Y + (X \times 3) + (X^1 \times 4) + [(X^1 \times 60) + Z (2 \times 4) \times 60]$. X = costo di Sandostatina LAR 20 mg, 1 fiala/mese; X^1 = costo di Sandostatina LAR 30 mg, 1 fiala/mese; Y = costo dell'adenomectomia transfenoidale (basato sul DRG per una procedura standard); Z = costo di Somavert 20 mg, 1 fiala. Poiché nel nostro paziente Somavert è stato somministrato due volte/settimana, per unificare la formula in base ai mesi di trattamento, il costo di questo farmaco è stato moltiplicato per il numero di iniezioni mensili (2 volte x 4 settimane = 8 fiale/mese). NCH: intervento neurochirurgico; wks: settimane; s.c.: sottocutaneo; mts: mesi; yrs: anni

3.4. Analisi statistica

Per l'analisi statistica è stato utilizzato SPSS 25.0 per Windows (SPSS, Chicago, IL), mentre i grafici e le figure sono stati realizzati utilizzando il software GraphPad Prism versione 5.02 (GraphPad Software, San Diego, CA). I dati quantitativi sono presentati come valori mediani (minimo - massimo), mentre le variabili categoriali sono riportate come frequenze e percentuali. I confronti tra variabili continue sono stati eseguiti utilizzando test non parametrici (test U di Mann-Whitney per due variabili e test di Kruskal-Wallis per variabili multiple). Le analisi tra variabili categoriali sono state eseguite utilizzando il test Chi-quadro o il test esatto di Fisher, quando appropriato. La curva ROC è stata utilizzata per valutare la

discriminazione predittiva di variabili specifiche (per es. lunghezza del follow-up), rispetto al controllo biochimico (valutato sia come IGF-1 ≤ 1 xULN che IGF-1 $\leq 1,2$ xULN). Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

4. RISULTATI

4.1. Caratteristiche dei pazienti alla diagnosi

Su 73 pazienti, 45 (61,6%) erano donne. La mediana dell'età dei pazienti al momento della diagnosi era di 54 anni (min-max, 18-78). I pazienti che presentavano un macroadenoma ipofisario erano 46 (63%). Il valore mediano di GH random alla diagnosi era 11,1 µg/L (min-max, 1,09–40) con una mediana di nadir GH dopo OGTT di 3,4 µg/L (min-max, 1,03–27,1). La mediana dei valori di IGF-1 alla diagnosi era 756 µg/L (min-max, 288–1519) corrispondente ad un IGF-1 corretto per età di 3,2 xULN (min-max, 1,1–7,3). La durata mediana del *follow-up* era di 8 anni (min-max, 1,01–15,3) (Tabella 1).

Tabella 1. Dati demografici e clinici dei pazienti al momento della diagnosi di acromegalia

	Popolazione
Numero pazienti eleggibili	73
Genere, n (%)	
Maschi	29 (38,4%)
Femmine	45 (61,6%)
Età alla diagnosi (anni), mediana (min–max)	54 (18–78)
Maschi	52 (18–78)
Femmine	58 (19-78)
Dimensioni adenoma, n (%)	
Microadenoma	27 (37%)
Macroadenoma	46 (61,3%)
GH random a digiuno (µg/L), mediana (min–max)	11,1 (1,09–40)
Nadir GH dopo OGTT (µg/L), mediana (min–max)	3,4 (1,03–27,1)
IGF-1 (µg/L), mediana (min–max)	756 (288–1519)
IGF-1 xULN, mediana (min–max)	3,2 (1,1–7,3)
Durata del <i>follow-up</i> (anni), mediana (min–max)	8 (1,01– 15,3)

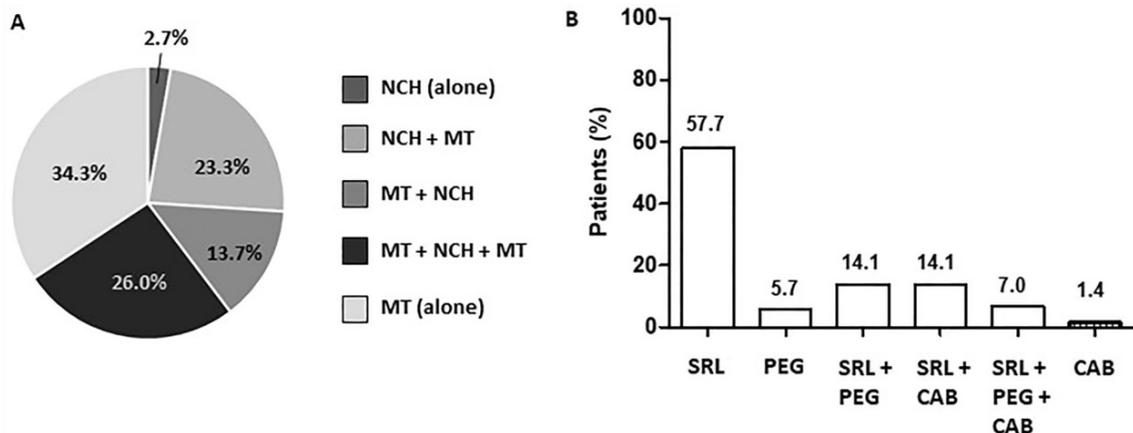
OGTT: test di tolleranza al carico orale di glucosio; ULN: upper limit of normality

4.2. Strategie terapeutiche

I pazienti sottoposti ad intervento chirurgico sono stati 48/73 (65,8%). In particolar modo, 46 pazienti sono stati sottoposti a un unico intervento chirurgico, mentre un paziente ha subito due interventi e un altro tre interventi. Solo 2 pazienti su 73 (2,7%) sono stati sottoposti curati dal trattamento neurochirurgico, mentre 46/73 (63%) sono stati trattati sia con adenomectomia transfenoidale che con terapia medica. Nel dettaglio, 17/73 pazienti (23,3%) sono stati sottoposti a

chirurgia transfenoidale e successivamente hanno iniziato la terapia medica per mancanza di controllo della malattia. Dieci pazienti su 73 (13,7%) hanno ricevuto terapia neoadiuvante con SRL prima dell'intervento chirurgico e 19/73 pazienti (26,0%) che sono stati prima sottoposti a terapia con SRL e successivamente a intervento chirurgico, hanno infine ripreso le cure mediche. Nei pazienti trattati con terapia medica prima dell'intervento chirurgico (n = 29), l'adenomectomia transfenoidale è stata eseguita dopo una mediana di 9,8 mesi (min-max, 3–41) di trattamento medico neoadiuvante. Infine, 25/73 pazienti (34,3%) hanno ricevuto solo terapia medica durante la loro storia clinica (Figura 2A).

Figura 2. Suddivisione di terapia e raggruppamento dei pazienti in base alle strategie terapeutiche



I pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti a diversi approcci terapeutici durante la loro storia clinica (A). Vari programmi di trattamento medico sono stati utilizzati nei nostri pazienti anche per ottimizzare il controllo biochimico (B). NCH: neurochirurgia; MT: terapia medica; SRL: analoghi della somatostatina; PEG: pegvisomant; CAB: cabergolina

Complessivamente, la maggior parte dei pazienti inclusi nella nostra coorte ha ricevuto terapia medica (71/73, 97,3%) (Figura 2B). La monoterapia con SRL è stata il trattamento di scelta per la maggior parte dei pazienti (41/71, 57,7%), inclusi sia i pazienti pretrattati che i soggetti sottoposti a terapia adiuvante. La dose mediana di SRL somministrata in monoterapia era rispettivamente di 29 mg/mese (min-max, 11–40) per octreotide LAR e 102 mg/mese (min-max, 61–

147 mg) per lanreotide Autogel. La monoterapia con PEG è stata eseguita in 4/71 (5,7%) pazienti, con una dose mediana di 68,3 mg/settimana (min-max, 20-87,3). La terapia medica combinata è stata somministrata a 25/71 (35,2%) pazienti. In particolar modo, 10 pazienti su 71 (14,1%) sono stati trattati con SRL + PEG, altri 10 pazienti (14,1%) con SRL + CAB, mentre in 5 pazienti è stata utilizzata una terapia combinata multipla (SRL + PEG + CAB) (7%).

Tra i 10 pazienti trattati con la combinazione SRL + PEG, le dosi mediane dei diversi farmaci erano: 31 mg/mese (min-max, 15-38) per octreotide LAR, 149 mg/mese (min-max, 55-165) per lanreotide Autogel e 46 mg/settimana (min-max, 20-140) per PEG. Analizzando i 10 pazienti trattati con SRL + CAB, abbiamo notato che octreotide LAR è stato somministrato con una dose mediana di 30 mg/mese (min-max, 17-35), lanreotide Autogel 115 mg/mese (min-max, 89-153), mentre la dose mediana di CAB era di 0,7 mg/settimana (min-max, 0,4-3,5). Per quanto riguarda la terapia combinata multipla (SRL + PEG + CAB) la dose mediana di ciascun farmaco era: 33 mg/mese (min-max, 21-40) per octreotide LAR, 120 mg/mese (min-max, 116-124) per lanreotide Autogel, 40 mg/settimana (min-max, 26-140) per PEG e 0,7 mg/settimana (min-max, 0,4-3,5) per CAB.

È interessante notare che la dose mediana di octreotide LAR era di 29 mg/mese (min-max, 11-40) se utilizzato in monoterapia e 30 mg/mese (min-max, 15-40) se somministrato in combinazione con PEG e/o CAB ($p=0,17$). Per quanto riguarda lanreotide Autogel, abbiamo osservato che i pazienti sottoposti a terapia combinata avevano una dose mediana di lanreotide significativamente più alta rispetto ai soggetti in monoterapia [124 mg/mese (min-max, 55-165) vs 102 mg/mese (min-max, 61-147); $p=0,005$]. D'altra parte, la dose mediana di PEG non differiva significativamente quando usata in monoterapia o in combinazione con SRL e/o CAB [68,3 mg/settimana (min-max, 20-87,3) vs 40,6 mg/settimana (min-

max, 20–140); $p=0,920$]. Solo un paziente ha ricevuto CAB in monoterapia (mediana 1,25 mg/settimana) durante l'intero follow-up.

Infine, 5 pazienti su 73 sono stati sottoposti a RT (6,8%). In particolar modo, dopo aver essere stati sottoposti ad intervento neurochirurgico e RT, per la presenza di una malattia aggressiva che mostrava scarsa risposta alle terapie mediche di prima linea, 3 pazienti su 5 sono stati sottoposti a terapia SRL + PEG, un paziente è stato trattato con terapia SRL + PEG + CAB, e un altro è stato sottoposto a monoterapia con PEG.

4.3. Costi diretti per la terapia

Il costo totale mediano del trattamento per paziente (incluso sia l'intervento neurochirurgico che la terapia farmacologica, ove appropriato) è stato di €47343 (min–max, 591–382744) durante l'intero follow-up (mediana 8 anni). Di conseguenza, il costo medio del trattamento per paziente per anno era di €6811 (min–max, 104–41052). Da segnalare che il costo minimo totale e quello annuo per paziente è riferito al soggetto in trattamento solamente con CAB, senza intervento chirurgico.

Il costo totale mediano per l'intervento di adenomectomia transfenoidale era di €7019 (min–max, 7019–21056), mentre il costo medio annuo era di €716 (min–max, 459–7611). Per quanto riguarda le terapie mediche, considerando tutti i potenziali programmi di trattamento, la mediana del costo totale era di €48487 (min–max, 591–375726) per paziente, mentre il costo annuo era di €6588 (min–max, 104–40299). Il costo totale medio calcolato per paziente per le terapie mediche era maggiore rispetto a quello dei costi totali del trattamento (trattamento complessivo), poiché quest'ultima valutazione include due pazienti trattati con la sola chirurgia (con un costo totale significativamente inferiore rispetto alla maggior parte dei pazienti inclusi nello studio) (Tabella 2).

Tabella 2. Costi totali ed annui relativi alle diverse strategie terapeutiche

	Trattamento complessivo (intervento chirurgico e/o terapia medica; n = 73)	Intervento chirurgico (n = 48)	Terapia medica (n = 71)
Costo totale/paziente (€), mediana (min-max)	47343* (591–382744)	7019 (7019–21056)	48487 (591-375726)
Costo annuale/paziente (€), mediana (min–max)	6811 (104–41052)	716 (459-7611)	6588 (104-40299)

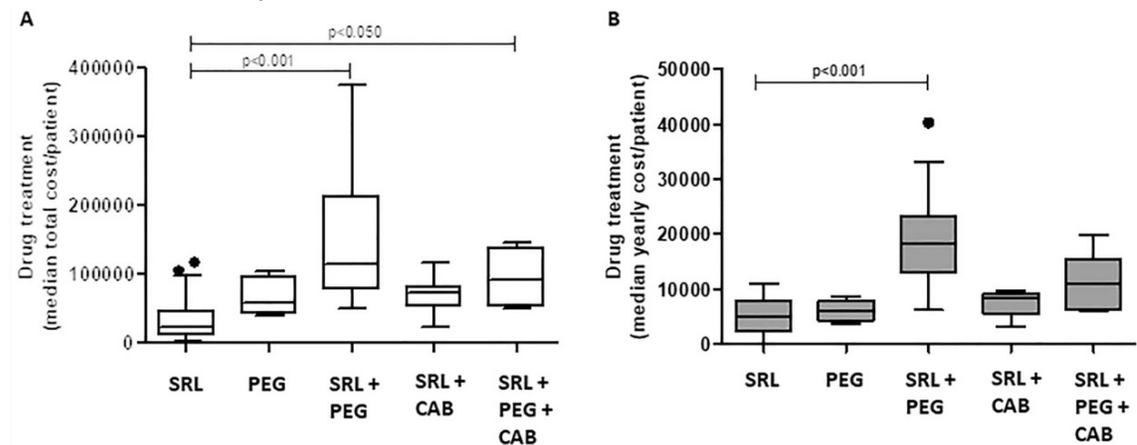
*La mediana del costo totale/paziente per il trattamento complessivo include, per definizione, tutti i pazienti (n = 73), mentre il costo totale/paziente dei farmaci è stato calcolato nei 71 pazienti sottoposti a terapia medica durante la loro storia clinica. Se si escludono dalla valutazione i due pazienti trattati solo chirurgicamente, il costo medio totale/paziente per il trattamento complessivo sale a €50320

Un intervento neurochirurgico curativo ha avuto un impatto positivo sia sui costi totali che annui. Infatti, i pazienti che non necessitavano di terapia medica adiuvante dopo l'adenomectomia avevano costi di trattamento significativamente inferiori rispetto agli altri pazienti inclusi nello studio ($p < 0,001$ sia per il costo totale che annuo per paziente).

Considerando i gruppi di pazienti stratificati in base ai vari trattamenti medici (SRL monoterapia, PEG monoterapia, SRL + PEG, SRL + CAB, SRL + PEG + CAB), i costi totali e annui erano significativamente differenti (entrambi $p < 0,001$) (Figura 3A e 3B). Infatti, i pazienti inclusi nel gruppo 1 (SRL in monoterapia) avevano un costo totale medio di €22825 (min–max, 1966–118051), con un costo medio annuo di €4927 (min–max, 201–11039). I pochi soggetti inclusi nel gruppo 2 (monoterapia PEG) avevano un costo totale medio di €58281 (min–max, 39852–105170) con un costo medio annuo di €6067 (min–max, 3719–8589). I pazienti appartenenti al

gruppo 3 (SRL + PEG) avevano un costo totale medio di €115076 (min–max, 50320–375726) con un costo medio annuo di €18211 (min–max, 6245–40299). Dieci pazienti sono stati sottoposti a terapia SRL + CAB. In questo gruppo il costo totale ha mostrato una mediana di €72494 (min–max, 24045–116802), mentre il costo annuo era di €8409 (min–max, 3282–9644). Infine, i pazienti trattati con SRL + PEG + CAB hanno mostrato un costo totale medio di €91025 (min–max, 50486–145604) e un costo medio annuo di €10968 (min–max, 5971–19811). Più in dettaglio, abbiamo osservato che il costo mediano totale per paziente dei trattamenti combinati SRL + PEG e SRL + PEG + CAB era significativamente più alto rispetto alla monoterapia con SRL ($p < 0,001$ e $p < 0,05$, rispettivamente) (Figura 3A). In linea con questi risultati, il costo medio annuo per paziente della terapia SRL + PEG era significativamente più alto rispetto alla monoterapia SRL ($p < 0,001$) (Figura 3B). È interessante notare che non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i diversi trattamenti combinati, considerando sia il costo/paziente totale che annuo.

Figura 3. Costo totale mediano per paziente (A) e costo medio annuo per paziente (B), secondo i cinque diversi schemi di trattamento individuati



La mediana del costo totale per paziente della monoterapia con SRL era significativamente inferiore rispetto ai trattamenti combinati con SRL + PEG e SRL + PEG + CAB. Il costo medio annuo per paziente della terapia con SRL + PEG era significativamente più alto rispetto alla monoterapia con SRL. SRL: analoghi della somatostatina; PEG: pegvisomant; CAB: cabergolina

Complessivamente, il costo mediano della terapia medica di prima linea (monoterapia con SRL) è stato significativamente inferiore rispetto ai trattamenti di seconda linea (monoterapia PEG o terapie combinate), considerando sia il costo totale [€22825 (min–max, 1966–118051) vs €76140 (min–max, 24045–375726); $p < 0,001$], che annuo per paziente [€4927 (min–max, 201–11039) vs €9161 (min–max, 3282–40299); $p < 0,001$]. Da notare che la mediana del follow-up è stata significativamente più lunga nei pazienti sottoposti a terapie mediche di seconda linea, rispetto a quelli trattati con SRL in monoterapia [9,3 anni (min–max, 2,5–14,5) vs 5,4 anni (min–max, 1–15,3); $p = 0,024$].

Inoltre, abbiamo valutato se i costi totali e annui fossero differenti nei pazienti con microadenoma al momento della diagnosi, rispetto a quelli con macroadenoma. Nella nostra coorte, abbiamo osservato che i pazienti con un microadenoma avevano una mediana di costo totale di €41275,71 (min–max, 8984,34–218834,10), che era solo leggermente inferiore rispetto al costo totale calcolato nei pazienti con un macroadenoma (mediana €54934,48; min–max, 590,92–382744,35; $p = 0,367$). Considerando il costo medio annuo per paziente, i costi diretti per il trattamento di micro e macroadenomi erano quasi sovrapponibili [€6811 (min–max, 821–33216) vs 6900,50 (min–max, 104–41052), $p = 0,964$].

Infine, i pazienti con acromegalia trattati con RT di solito mostrano una malattia aggressiva, che spesso necessita di un approccio multimodale. Pertanto, abbiamo eseguito una sottoanalisi dei costi mediani totali e annui dei 5 pazienti trattati con RT, rispetto agli altri soggetti inclusi nello studio. Il costo totale mediano del sottogruppo RT era di €197878 (min–max, 112189–382744), mentre il costo medio annuo era di €11502 (min–max, 9162–41052). Da notare, sia i costi totali che annui nei pazienti sottoposti a RT erano significativamente più elevati rispetto alla restante coorte ($p < 0,001$). Questa differenza era principalmente dovuta al

fatto che i pazienti RT sono stati tutti trattati con alti dosaggi di terapie mediche di seconda linea per un lungo periodo di tempo (mediana di follow-up 9,6 anni).

4.4. Outcome biochimico, costi diretti per la terapia e follow-up

Sessanta pazienti su 73 (82,2%) hanno raggiunto il controllo biochimico all'ultima visita di follow-up (cioè con IGF-1 ≤ 1 xULN). Tra i pazienti controllati, l'IGF-1 mediano era 131,5 $\mu\text{g/L}$ (min-max, 73–238) e la mediana di IGF-1 aggiustato per l'età era 0,64 xULN (min-max, 0,23–1). I restanti 13 pazienti (17,8%), che non hanno raggiunto il controllo biochimico, avevano un valore mediano di IGF-1 di 279 $\mu\text{g/L}$ (min-max, 212-496), corrispondente ad un IGF-1 aggiustato per età di 1,20 xULN (min-max, 1,02–2,14) (Tabella 3).

Tabella 3. Modalità di trattamento, costi diretti e durata del follow-up dei pazienti stratificati sulla base del controllo biochimico (valori di IGF-1)

	Controllo biochimico (IGF-1 ≤1 xULN)	Non controllati (IGF-1 >1 xULN)	Valore p
Pazienti (n, %)	60 (82,2%)	13 (17,8%)	
IGF-1 (µg/L) mediana (min-max)	131,5 (73-238)	279 (212-496)	<0,001
IGF-1 xULN mediana (min-max)	0,64 (0,23-1)	1,2 (1,02-2,14)	<0,001
Modalità di trattamento (n, %)			1,000
- Solo chirurgia			
- Monoterapia con SRL ± chirurgia	1 (1,7%) 34 (56,6%)	1 ^a (7,7%) 7 (53,8%)	
- Terapia medica di seconda linea ^b ± chirurgia			
- Monoterapia con CAB	24 (40%)	5 (38,5%)	
	1 (1,7%)	0 (0%)	
Costi diretti totali mediana (min-max)	€52425 (591-382744)	€23182 (7019-123821)	0,156
Costi diretti annui mediana (min-max)	€6936 (104-41052)	€6688 (2716-33216)	0,829
Follow-up, anni, mediana (min-max)	8,7 (1,1-15,3)	3,5 (1,01-12,5)	0,019

^a Questo paziente ha effettuato solamente terapia neurochirurgica e al momento dell'ultima visita di follow-up mostrava valori di GH a digiuno nella norma (<1 µg/L) con un valore di IGF-1 lievemente elevato per età (1,2 xULN). Basandoci sulla valutazione clinica abbiamo deciso di non avviare alcuna terapia medica ma di mantenere uno stretto monitoraggio. ^b Le terapie mediche

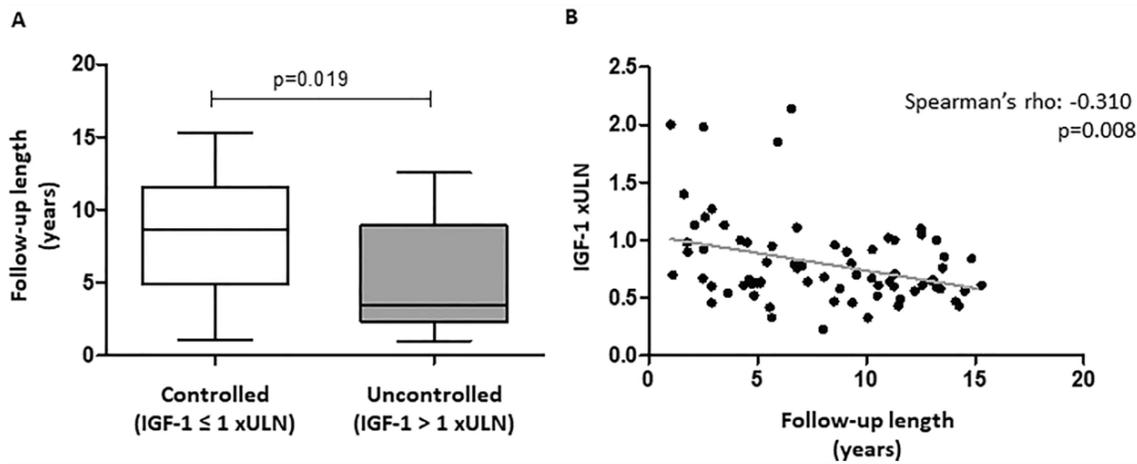
di seconda linea comprendono sia la monoterapia con pegvisomant (PEG) che le terapie combinate (per es. SRL + PEG, SRL + CAB, SRL + PEG + CAB). SRL: analoghi della somatostatina; CAB: cabergolina; ULN: upper limit normal

Considerando i diversi gruppi di trattamento farmacologico, 34 pazienti (56,6%) che hanno raggiunto il controllo biochimico sono stati trattati con SRL in monoterapia, 24 (40%) sono stati sottoposti a trattamento farmacologico di seconda linea (monoterapia con PEG o terapie di combinazione) e 1 paziente era in monoterapia CAB (1,7%). Tra i pazienti non controllati, 7 soggetti sono stati trattati con SRL in monoterapia (53,8%), mentre 5 sono stati sottoposti a PEG o trattamenti combinati (38,5%). È interessante notare che nella nostra coorte la percentuale di pazienti trattati con SRL in monoterapia o terapie mediche di seconda linea era sovrapponibile tra pazienti controllati e non controllati (test esatto di Fisher, $p=1.000$) (Tabella 3).

Concentrandosi sui costi di trattamento e sulla loro potenziale correlazione con il controllo della malattia, abbiamo osservato una tendenza, sebbene non statisticamente significativa, di costi diretti totali più elevati nei pazienti biochimicamente controllati rispetto ai pazienti non controllati [€52425 (min-max, 591–382745) vs €23182 (min-max, 7019–123821); $p=0,156$]. D'altra parte, il costo medio annuo per paziente era quasi sovrapponibile tra i due gruppi [€6936 (min-max, 104–41052) vs €6688 (min-max, 2716–33216); $p=0,829$] (Tabella 3).

In linea con questi risultati, abbiamo osservato che la durata del follow-up era significativamente più lunga nei pazienti controllati [mediana 8,7 anni (min-max, 1,1–15,3)], rispetto ai pazienti non controllati [mediana 3,5 anni (min-max, 1,01–12,5); $p=0,019$]. Inoltre, abbiamo notato che gli ultimi valori di IGF-1 disponibili (espressi come IGF-1 xULN) erano inversamente correlati alla lunghezza del follow-up (rho di Spearman: -0,310, $p=0,008$) (Figura 4).

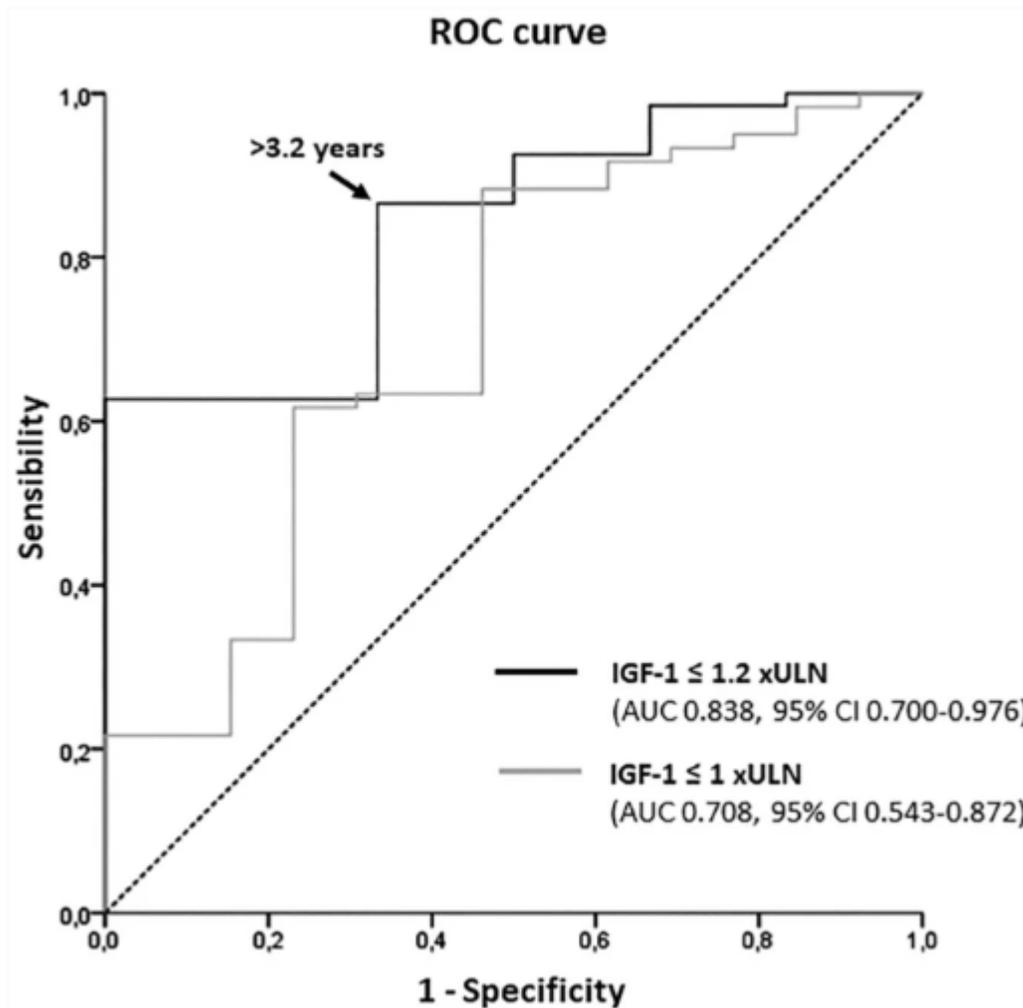
Figura 4. Durata mediana del follow-up in base ai valori di IGF-1 aggiustati per età



La durata del follow-up è stata significativamente più lunga nei pazienti controllati rispetto a quelli non controllati (A). Gli ultimi valori di IGF-1 disponibili erano inversamente correlati alla durata del follow-up

Quando si considerano livelli di IGF-1 $\leq 1,2$ xULN come obiettivo accettabile per il controllo biochimico [61-63] solo 6 pazienti (8,2%) della nostra coorte avevano una malattia attiva all'ultima valutazione. Alla luce di ciò, l'analisi della curva ROC (Figura 5) ha mostrato una buona capacità discriminativa della lunghezza del follow-up nel predire il controllo biochimico (AUC 0,838, IC 95% 0,700–0,976, $p=0,006$). In particolar modo, è probabile che i pazienti con un follow-up $>3,2$ anni raggiungessero livelli di IGF-1 $\leq 1,2$ xULN con una sensibilità dell'87% e una specificità del 67%. È interessante notare che, utilizzando i criteri più rigorosi per il controllo biochimico (IGF-1 ≤ 1 xULN), l'AUC è ridotta a 0,708 (IC 95% 0,543–0,872), sebbene mostri ancora una significatività statistica ($p=0,019$).

Figura 5. Curva ROC che mostra la sensibilità e la specificità della lunghezza del follow-up nella previsione del controllo biochimico, classificata sia come IGF-1 ≤ 1 xULN (linea grigia) che IGF-1 $\leq 1,2$ xULN (linea nera)



La freccia nera identifica il miglior cut-off della lunghezza del follow-up nel predire di IGF-1 $\leq 1,2$ xULN nella nostra coorte (3,2 anni). AUC: area sotto la curva; ULN: limite superiore di normalità; CI: intervallo di confidenza

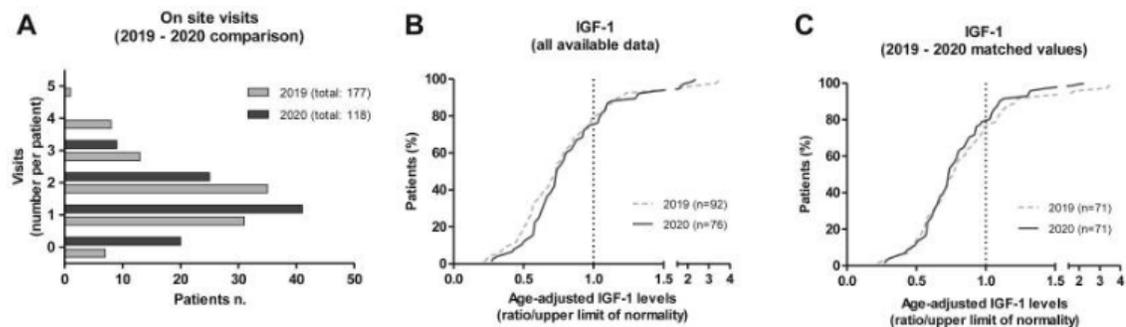
4.5. Gestione dei pazienti acromegalici durante la pandemia

Nel 2019 sono state eseguite 177 visite mediche (mediana: 2 visite per paziente l'anno) mentre nel 2020 il numero di visite specialistiche si è ridotto a 118 (mediana: 1 visita per paziente l'anno) (Figura 6A). Questa riduzione del 33% è stata parzialmente mitigata da 21 visite telefoniche. Nel 2019 abbiamo individuato 8 nuove diagnosi di acromegalia mentre nel 2020 ne abbiamo contate

4. Tuttavia, considerando la ben nota variabilità nell'incidenza dell'acromegalia, l'impatto negativo della pandemia rimane solo un'ipotesi.

La mediana dei valori di IGF-1 corretti per età nel 2019 era sovrapponibile a quella osservata alla fine del 2020 (mediana IGF-1 xULN [range interquartile, IQR]: 0,735 [0,543-0,98] vs 0,740 [0,615-1,015], $p=0,339$). Questo risultato era confermato nel sottogruppo di pazienti con una valutazione ormonale disponibile sia nel 2019 che nel 2020 (mediana IGF-1 xULN [IQR]: 0,780 [0,57-0,99] vs 0,740 [0,61-0,93], $p=0,665$). Quindi, la percentuale di pazienti controllati non cambiava significativamente tra il 2019 e il 2020, variando dal 75% al 79% (Figura 6B e C).

Figura 6. Impatto della pandemia di coronavirus 2019 sulla gestione dell'acromegalia



Rappresentazione dettagliata del numero di valutazioni ambulatoriali all'anno eseguite su pazienti con acromegalia nel 2019 e nel 2020 (A). Percentuale di pazienti con controllo biochimico per tutti i pazienti con una misurazione IGF-1 registrata nel 2019 o 2020 (B) e solo per pazienti con almeno un dosaggio di IGF-1 disponibile sia nel 2019 che nel 2020 (C)

5. DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo preso in dettaglio i costi diretti chirurgici e farmacologici per il trattamento dell'acromegalia in una coorte di pazienti seguiti presso un centro terziario per le malattie dell'ipofisi in Italia.

Le caratteristiche generali dei pazienti inclusi nell'analisi sono in linea con i dati attualmente pubblicati sull'acromegalia, per quanto riguarda la distribuzione per sesso, l'età al momento della diagnosi e le dimensioni del tumore ipofisario [64-66].

In prima istanza, abbiamo confermato precedenti report che valutavano l'acromegalia come una malattia cronica con un importante carico economico, con un onere significativo per il sistema sanitario, sebbene rappresenti una condizione rara. Infatti, considerando i costi grezzi sia per l'intervento neurochirurgico che per i trattamenti medici direttamente volti a controllare l'eccesso di GH e/o IGF-1, il costo totale mediano per i nostri pazienti, durante l'intero follow-up, è stato di €47343. Di conseguenza, il costo medio annuo era di €6811 paziente/anno. Inoltre, in linea con i risultati precedenti, abbiamo riscontrato che l'impatto del trattamento farmacologico sui costi diretti era significativamente maggiore rispetto a quello della chirurgia (cioè, l'adenomectomia transfenoidale) [67]. Alla luce di ciò, abbiamo osservato che i pazienti che non necessitavano di terapia medica adiuvante dopo una adenomectomia di successo per l'acromegalia avevano costi di trattamento significativamente inferiori (costo/paziente sia totale che annuo) rispetto agli altri soggetti inclusi nello studio.

D'altra parte, abbiamo riscontrato che i pazienti che hanno subito un intervento chirurgico e che sono stati successivamente trattati con terapia medica (a causa dell'attività residua della malattia) avevano dosaggi di farmaci e modalità di trattamento medico simili (ad es. farmaci di prima linea e di seconda linea)

rispetto ai pazienti trattati con sola terapia medica, nonché a quei pazienti che sono stati sottoposti a terapie mediche sia neoadiuvanti che adiuvanti. Pertanto, l'impatto della neurochirurgia sul percorso terapeutico complessivo del paziente (e sui relativi costi) sembra essere strettamente legato all'esito della procedura (cioè, cura vs malattia residua).

In questo studio ci siamo concentrati sui costi diretti del trattamento, in particolare sull'impatto dei diversi trattamenti farmacologici, poiché le terapie mediche sono risultate le principali determinanti dei costi totali in quasi tutti i lavori che valutavano l'impatto economico dell'acromegalia [67-70]. Secondo l'analisi condotta da Lesen e coll. sulla popolazione svedese, i costi per le terapie mediche per l'acromegalia occupano più del 70% dei costi diretti correlati alla patologia [69]. È interessante notare che nello stesso studio gli Autori hanno riscontrato un costo medio per il trattamento medico e neurochirurgico per l'acromegalia di €6500/paziente (riferito all'anno 2013). Questo risultato è quasi sovrapponibile al costo medio annuo/paziente che abbiamo calcolato nella nostra coorte (€6811), sebbene utilizzando un metodo completamente diverso.

Nonostante questo dato incoraggiante, siamo ben consapevoli delle difficoltà incontrate quando si confrontano studi che valutano l'aspetto economico dell'acromegalia, a causa dell'eterogeneità dei sistemi sanitari mondiali, nonché delle differenze nei costi dei trattamenti dell'acromegalia (sia chirurgici che farmacologici) tra i vari paesi [68]. In particolare, il costo dei farmaci è molto variabile, in quanto dipende dal prezzo stabilito dai produttori dei farmaci e dai costi di rimborso imposti da ciascun Paese. Per fornire un quadro reale dei costi dei farmaci per l'acromegalia nel nostro centro, nelle analisi abbiamo utilizzato il prezzo esatto che l'amministrazione locale fornisce alle diverse aziende per l'acquisto di ciascun farmaco (http://www.asl3.liguria.it/components/com_publiccompetitions/). Da notare

che tale prezzo è significativamente inferiore (circa 30–40%) rispetto al prezzo al pubblico riportato da organizzazioni istituzionali (per es. l’Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA). Questo approccio può spiegare, almeno in parte, le differenze osservate tra il presente studio e un precedente lavoro multicentrico italiano (che coinvolgeva anche il nostro centro) [70]. Infatti, nello studio di Didoni e coll., gli Autori hanno basato la loro analisi sui prezzi al pubblico e i costi per i farmaci per l'acromegalia disponibili in quel momento (formulazioni a breve e lunga durata d’azione di SRL di prima generazione) che variavano da € 5921 a €10279. In base alle differenze osservate tra il prezzo reale pagato dal nostro sistema sanitario e il prezzo pubblico dei vari farmaci, nel presente studio abbiamo riscontrato un costo mediano/paziente/anno di circa €5000 in quei soggetti trattati con SRL di prima generazione in monoterapia.

I pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti a diverse terapie mediche durante la loro storia clinica e sono stati classificati in diversi gruppi. Come già accennato nella sezione “Pazienti e metodi”, un gran numero di pazienti può essere stato sottoposto a terapie diverse durante il follow-up. Pertanto, al fine di rendere possibile una stratificazione (semplificata) dei pazienti, abbiamo deciso che l'uso di regimi di trattamento di combinazione o di monoterapia di seconda linea (per es. PEG) determinasse l'inclusione dei pazienti in ciascun gruppo. Questo approccio riflette in qualche modo la gestione dell'acromegalia, in cui un approccio per tentativi ed errori guida ancora il percorso di trattamento dei pazienti attraverso l'algoritmo terapeutico [55, 71]. Tuttavia, siamo consapevoli che questa classificazione mitiga le differenze di costo previste tra i vari farmaci (per es. monoterapia SRL vs monoterapia PEG o trattamenti combinati). Questa classificazione vuole essere rappresentativa dei vari percorsi terapeutici, mentre non fornisce un confronto diretto dei diversi costi dei farmaci.

Utilizzando questo approccio, abbiamo riscontrato che i costi totali e annui per i pazienti trattati con la terapia medica di prima linea (monoterapia con SRL) erano significativamente inferiori rispetto ai pazienti che necessitavano di trattamenti di seconda linea (monoterapia con PEG o terapie di combinate).

È interessante notare che quando è stata applicata la strategia di trattamento SRL + PEG, i nostri pazienti sono stati trattati con dosi relativamente elevate di SRL (mediana: 30 mg/mese per octreotide e 124 mg/mese per lanreotide), mentre sono state prescritte basse dosi di PEG (mediana: 40,6 mg/settimana). Nonostante questo approccio sia in linea con l'attuale posizione della terapia combinata nell'algoritmo di trattamento dell'acromegalia [71-73], un recente studio di Bonert e coll. sostiene che questo non è l'approccio più conveniente quando si usa la terapia combinata SRL + PEG [74]. Infatti, hanno dimostrato che gli SRL a basso dosaggio più PEG settimanale potrebbero rappresentare un'opzione più conveniente per ottenere il controllo biochimico nei pazienti con acromegalia non controllata che richiedono una terapia di combinazione, almeno nel sistema sanitario statunitense [74].

Un risultato importante del nostro studio è la mancanza di differenze evidenti nei costi di trattamento diretti sia totali che annui tra i pazienti controllati e quelli non controllati. Abbiamo osservato che i pazienti controllati mostravano una tendenza a costi totali più elevati rispetto a quelli non controllati, mentre il costo medio annuo/paziente era quasi sovrapponibile tra i due gruppi. Molteplici fattori possono contribuire a questi risultati nel nostro peculiare contesto. In primo luogo, in linea con le singole esperienze dei centri di riferimento per le malattie dell'ipofisi [75], nonché con i dati recenti dei registri nazionali [76], grazie agli approcci terapeutici multimodali attualmente disponibili, il controllo della malattia può essere ottenuto in un'alta percentuale di pazienti con acromegalia (circa 70–80%). Inoltre, i pazienti non controllati, di solito, mostrano un'attività

della malattia da lieve a moderata, come osservato nella nostra coorte (mediana del valore di IGF-1 1,2 xULN). In particolare, solo 6 pazienti inclusi nel nostro studio avevano valori di IGF-1 >1,2 xULN all'ultimo follow-up, riducendo così le differenze potenzialmente presenti tra i due gruppi (pazienti controllati vs non controllati). Inoltre, abbiamo osservato che la percentuale di pazienti trattati con SRL in monoterapia o terapie mediche di seconda linea (trattamenti con PEG da solo o combinati) era comparabile tra pazienti controllati e non controllati. A nostro avviso, questo risultato riflette l'eterogeneità intrinseca dell'acromegalia [77, 78]. In quest'ottica, alcuni pazienti possono essere controllati (e persino curati) mediante l'uso della sola neurochirurgia o semplicemente con l'aggiunta del trattamento (neo)adiuvante della SRL. D'altra parte, altri pazienti raggiungono il controllo biochimico dopo un approccio multimodale complesso, che include chirurgia, radioterapia e terapie mediche combinate. Comunque, ad oggi praticamente quasi tutti i pazienti possono essere controllati nell'ambito di un centro terziario per malattie dell'ipofisi [79]. A questo proposito, a causa dell'approccio per tentativi ed errori attualmente predominante, la durata del follow-up risulta essere il principale determinante dell'esito biochimico, nonché dei costi diretti totali per la gestione dell'acromegalia [55, 80]. Infatti, abbiamo riscontrato che nella nostra coorte la durata del follow-up era significativamente più lunga (più del doppio) nei pazienti controllati (mediana 8,7 anni), rispetto a quelli non controllati (mediana 3,5 anni). Nella pratica della *real-life*, mentre avanziamo con il follow-up, abbiamo la possibilità di personalizzare la migliore strategia di trattamento per ciascun paziente, grazie all'attuale disponibilità di diverse opzioni terapeutiche. In quest'ottica, i pazienti non controllati sembrano solo soggetti in attesa del trattamento più adatto alle loro peculiari caratteristiche.

Siamo consapevoli che il nostro studio presenta alcune limitazioni, dovute principalmente al suo disegno retrospettivo, alla bassa percentuale di pazienti curati con il solo trattamento neurochirurgico rispetto ai dati di letteratura, nonché alla mancata valutazione dei costi per la radioterapia e altri costi patologia-correlati (costi indiretti e costi diretti relativi a visite ed esami). Inoltre, dobbiamo riconoscere che il test immunologico che abbiamo utilizzato per la valutazione dei valori di IGF-1 nella nostra coorte non rappresenta l'attuale gold standard per questa misurazione (poiché è calibrato secondo WHO 87/518 IS). Tuttavia, i dati della letteratura riportano che le differenze tra il nostro test e i metodi IDS-iSYS e spettrometria di massa diventano clinicamente rilevanti solo per valori di IGF-1 >400 µg/L [81]. Alla luce di ciò, una sovrastima dei livelli di IGF-1 potrebbe essere presente nella nostra coorte alla diagnosi o nella fase iniziale del trattamento, mentre, con il progressivo abbassamento dei livelli di IGF-1 a seguito dei trattamenti, l'impatto dovrebbe essere minimo ed è improbabile che influisca sulla decisione clinica (per es. la scelta di passare ad una terapia combinata da un periodo di monoterapia).

Nel complesso, riteniamo che l'attenta descrizione di ogni singolo paziente che abbiamo eseguito possa fornire un quadro dettagliato dello scenario di vita reale quando si affronta il costo diretto del trattamento per la gestione dell'acromegalia in un centro di riferimento in Italia.

Per quanto riguarda l'impatto della pandemia COVID-19 sulla gestione dei pazienti con acromegalia, riteniamo che la nostra esperienza possa riflettere lo scenario osservato nella maggior parte dei centri di riferimento per l'acromegalia. Il tasso di guarigione nei centri terziari è generalmente elevato (>70%), i follow-up dei pazienti sono sufficientemente lunghi da stabilire una relazione di fiducia con i pazienti, educandoli all'adesione e alla persistenza nel trattamento, nonché all'autogestione [79].

6. CONCLUSIONE

In conclusione, abbiamo confermato che i costi diretti del trattamento dell'acromegalia hanno un impatto significativo sul sistema sanitario italiano. La chirurgia è il trattamento più conveniente, sebbene nella nostra coorte circa l'80% dei pazienti necessitasse di un trattamento medico adiuvante a causa della persistenza e/o della recidiva della malattia. Come previsto, il costo mediano della monoterapia con SRL era significativamente inferiore rispetto ai trattamenti di seconda linea (monoterapia PEG e terapie combinate). Tuttavia, le modalità di trattamento e i costi annui non differivano significativamente tra i pazienti controllati biochimicamente e quelli non controllati. In questo contesto, la durata del follow-up è emersa come il principale determinante del controllo della malattia nella nostra coorte. Nel loro insieme, questi risultati evidenziano che l'approccio per tentativi ed errori applicato nella gestione dell'acromegalia livella le strategie terapeutiche (e i relativi costi) nel breve termine, ritardando così l'uso del trattamento più appropriato nei casi più difficili.

Le prime due ondate della pandemia COVID-19 nel 2020 hanno determinato una redistribuzione delle risorse umane a favore dei soggetti colpiti dall'infezione da SARS-Cov2 e dalle relative complicanze. Tuttavia, nel breve tempo di gestione dei nostri pazienti, l'outcome biochimico non ha avuto un impatto negativo.

.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Melmed, S., *Medical progress: Acromegaly*. N Engl J Med, 2006. **355**(24): p. 2558-73.
2. Drange, M.R. and S. Melmed, *Molecular pathogenesis of acromegaly*. Pituitary, 1999. **2**(1): p. 43-50.
3. Melmed, S., *Acromegaly pathogenesis and treatment*. J Clin Invest, 2009. **119**(11): p. 3189-202.
4. Verges, B., et al., *Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(2): p. 457-65.
5. Bertherat, J., *Carney complex (CNC)*. Orphanet J Rare Dis, 2006. **1**: p. 21.
6. Chanson, P., S. Salenave, and P. Orcel, *McCune-Albright syndrome in adulthood*. Pediatr Endocrinol Rev, 2007. **4 Suppl 4**: p. 453-62.
7. Dal, J., et al., *Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study*. Eur J Endocrinol, 2016. **175**(3): p. 181-90.
8. Burton, T., et al., *Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database*. Pituitary, 2016. **19**(3): p. 262-7.
9. Monaco, F., *Endocrinologia Clinica*, in *Endocrinologia Clinica*. 2011, Società Editrice Universo: Roam. p. 161-162.
10. Ben-Shlomo, A. and S. Melmed, *Acromegaly*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008. **37**(1): p. 101-22, viii.
11. Pivonello, R., et al., *Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities*. Pituitary, 2017. **20**(1): p. 46-62.
12. Katznelson, L., et al., *Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(11): p. 3933-51.

13. Zeinalizadeh, M., et al., *Discordance between growth hormone and insulin-like growth factor-1 after pituitary surgery for acromegaly: a stepwise approach and management*. Pituitary, 2015. **18**(1): p. 48-59.
14. Holdaway, I.M., R.C. Rajasoorya, and G.D. Gamble, *Factors influencing mortality in acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(2): p. 667-74.
15. Colao, A., et al., *Growth hormone and the heart*. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. **54**(2): p. 137-54.
16. Sharma, A.N., et al., *Acromegalic cardiomyopathy: Epidemiology, diagnosis, and management*. Clin Cardiol, 2018. **41**(3): p. 419-425.
17. Bondanelli, M., M.R. Ambrosio, and E.C. degli Uberti, *Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly*. Pituitary, 2001. **4**(4): p. 239-49.
18. Colao, A., et al., *Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(1): p. 193-9.
19. Kamenicky, P., et al., *Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly*. Endocrinology, 2008. **149**(7): p. 3294-305.
20. Colao, A., et al., *High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(7): p. 3196-201.
21. Rabkin, E., et al., *Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves*. Circulation, 2001. **104**(21): p. 2525-32.
22. Pereira, A.M., et al., *Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(1): p. 71-5.
23. Vitale, G., et al., *Cardiac abnormalities in acromegaly. Pathophysiology and implications for management*. Treat Endocrinol, 2004. **3**(5): p. 309-18.

24. Colao, A., et al., *Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management*. *Endocr Rev*, 2004. **25**(1): p. 102-52.
25. Dostalova, S., et al., *Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly*. *Eur J Endocrinol*, 2001. **144**(5): p. 491-7.
26. Kropf, L.L., et al., *Functional evaluation of the joints in acromegalic patients and associated factors*. *Clin Rheumatol*, 2013. **32**(7): p. 991-8.
27. Tauchmanova, L., et al., *The role for growth hormone in linking arthritis, osteoporosis, and body composition*. *J Endocrinol Invest*, 2007. **30**(6 Suppl): p. 35-41.
28. Colao, A., et al., *The acromegalic arthropathy*. *J Endocrinol Invest*, 2005. **28**(8 Suppl): p. 24-31.
29. Killinger, Z., et al., *Arthropathy in acromegaly*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2010. **36**(4): p. 713-20.
30. Madeira, M., et al., *Vertebral fracture assessment in acromegaly*. *J Clin Densitom*, 2013. **16**(2): p. 238-43.
31. Ciresi, A., et al., *The metabolic profile in active acromegaly is gender-specific*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. **98**(1): p. E51-9.
32. Kreze, A., E. Kreze-Spirova, and M. Mikulecky, *Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly*. *Braz J Med Biol Res*, 2001. **34**(11): p. 1429-33.
33. Clemmons, D.R., *Roles of insulin-like growth factor-I and growth hormone in mediating insulin resistance in acromegaly*. *Pituitary*, 2002. **5**(3): p. 181-3.
34. Moller, N. and J.O. Jorgensen, *Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects*. *Endocr Rev*, 2009. **30**(2): p. 152-77.

35. Frara, S., et al., *Current and Emerging Aspects of Diabetes Mellitus in Acromegaly*. Trends Endocrinol Metab, 2016. **27**(7): p. 470-483.
36. Dal, J., et al., *Glucose and Fat Metabolism in Acromegaly: From Mice Models to Patient Care*. Neuroendocrinology, 2016. **103**(1): p. 96-105.
37. Beentjes, J.A., et al., *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): p. 491-8.
38. Melmed, S., *Acromegaly and cancer: not a problem?* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(7): p. 2929-34.
39. Perry, J.K., et al., *The oncogenic potential of growth hormone*. Growth Horm IGF Res, 2006. **16**(5-6): p. 277-89.
40. Jeay, S., et al., *Growth hormone exerts antiapoptotic and proliferative effects through two different pathways involving nuclear factor-kappaB and phosphatidylinositol 3-kinase*. Endocrinology, 2001. **142**(1): p. 147-56.
41. Daughaday, W.H., *The possible autocrine/paracrine and endocrine roles of insulin-like growth factors of human tumors*. Endocrinology, 1990. **127**(1): p. 1-4.
42. Pollak, M., *Insulin-like growth factors and prostate cancer*. Epidemiol Rev, 2001. **23**(1): p. 59-66.
43. Rokkas, T., et al., *Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(22): p. 3484-9.
44. Cats, A., et al., *Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly*. Cancer Res, 1996. **56**(3): p. 523-6.
45. Lincoln, D.T., et al., *Growth hormone and colorectal carcinoma: localization of receptors*. In Vivo, 2000. **14**(1): p. 41-9.

46. Hankinson, S.E., et al., *Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer*. *Lancet*, 1998. **351**(9113): p. 1393-6.
47. Kasagi, K., et al., *Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland*. *Thyroid*, 1999. **9**(8): p. 791-6.
48. Colao, A., R.S. Auriemma, and R. Pivonello, *The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly*. *Pituitary*, 2016. **19**(2): p. 210-21.
49. Fleseriu, M., et al., *A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines*. *Pituitary*, 2021. **24**(1): p. 1-13.
50. Gadelha, M.R., et al., *Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly*. *Pituitary*, 2017. **20**(1): p. 100-108.
51. Kopchick, J.J., et al., *Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly*. *Endocr Rev*, 2002. **23**(5): p. 623-46.
52. Kasuki, L., L. Vieira Neto, and M.R. Gadelha, *Cabergoline treatment in acromegaly: cons*. *Endocrine*, 2014. **46**(2): p. 220-5.
53. Giustina, A., et al., *Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly*. *Nat Rev Endocrinol*, 2014. **10**(4): p. 243-8.
54. Colao, A., et al., *Resistance to somatostatin analogs in acromegaly*. *Endocr Rev*, 2011. **32**(2): p. 247-71.
55. Kasuki, L., L.E. Wildemberg, and M.R. Gadelha, *MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Personalized medicine in the treatment of acromegaly*. *Eur J Endocrinol*, 2018. **178**(3): p. R89-R100.
56. Gheorghiu, M.L., *Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly*. *Pituitary*, 2017. **20**(1): p. 154-168.
57. Littley, M.D., et al., *Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults*. *Q J Med*, 1989. **70**(262): p. 145-60.

58. Colao, A., et al., *Could different treatment approaches in acromegaly influence life expectancy? A comparative study between Bulgaria and Campania (Italy)*. Eur J Endocrinol, 2014. **171**(2): p. 263-73.
59. Ribeiro-Oliveira, A., Jr. and A. Barkan, *The changing face of acromegaly-- advances in diagnosis and treatment*. Nat Rev Endocrinol, 2012. **8**(10): p. 605-11.
60. Colao, A., et al., *First-line therapy of acromegaly: a statement of the A.L.I.C.E. (Acromegaly primary medical treatment Learning and Improvement with Continuous Medical Education) Study Group*. J Endocrinol Invest, 2006. **29**(11): p. 1017-20.
61. van Esdonk, M.J., et al., *How are growth hormone and insulin-like growth factor-1 reported as markers for drug effectiveness in clinical acromegaly research? A comprehensive methodologic review*. Pituitary, 2018. **21**(3): p. 310-322.
62. van der Lely, A.J., et al., *Development of ACRODAT((R)), a new software medical device to assess disease activity in patients with acromegaly*. Pituitary, 2017. **20**(6): p. 692-701.
63. Nista, F., et al., *Clinical and Radiological Predictors of Biochemical Response to First-Line Treatment With Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly: A Real-Life Perspective*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 677919.
64. Gatto, F., et al., *Epidemiology of acromegaly in Italy: analysis from a large longitudinal primary care database*. Endocrine, 2018. **61**(3): p. 533-541.
65. Sesmilo, G., *[Epidemiology of acromegaly in Spain]*. Endocrinol Nutr, 2013. **60**(8): p. 470-4.

66. Petrossians, P., et al., *Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liege Acromegaly Survey (LAS) Database*. *Endocr Relat Cancer*, 2017. **24**(10): p. 505-518.
67. Biermasz, N.R., et al., *Cost-effectiveness of lanreotide Autogel in treatment algorithms of acromegaly*. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2009. **9**(3): p. 223-34.
68. Elbaum, M., L. Mizera, and M. Bolanowski, *The real costs of acromegaly: analysis of different therapies*. *Endokrynol Pol*, 2019. **70**(1): p. 74-85.
69. Lesen, E., et al., *Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: a register-linkage population-based study*. *Eur J Endocrinol*, 2017. **176**(2): p. 203-212.
70. Didoni, G., et al., *Cost-of-illness study in acromegalic patients in Italy*. *J Endocrinol Invest*, 2004. **27**(11): p. 1034-9.
71. Melmed, S., et al., *A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes*. *Nat Rev Endocrinol*, 2018. **14**(9): p. 552-561.
72. Giustina, A., et al., *Pegvisomant in acromegaly: an update*. *J Endocrinol Invest*, 2017. **40**(6): p. 577-589.
73. Colao, A. and G. Lombardi, *Dose optimization of somatostatin analogues for acromegaly patients*. *J Endocrinol Invest*, 2010. **33**(2): p. 125-7.
74. Bonert, V., et al., *Cost-Effectiveness and Efficacy of a Novel Combination Regimen in Acromegaly: A Prospective, Randomized Trial*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020. **105**(9).
75. Carmichael, J.D., et al., *Long-term treatment outcomes of acromegaly patients presenting biochemically-uncontrolled at a tertiary pituitary center*. *BMC Endocr Disord*, 2017. **17**(1): p. 49.

76. Maione, L., et al., *Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry*. Eur J Endocrinol, 2017. **176**(5): p. 645-655.
77. Puig-Domingo, M., et al., *Pasireotide in the Personalized Treatment of Acromegaly*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 648411.
78. Pedraza-Arevalo, S., et al., *Multilayered heterogeneity as an intrinsic hallmark of neuroendocrine tumors*. Rev Endocr Metab Disord, 2018. **19**(2): p. 179-192.
79. Casanueva, F.F., et al., *Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement*. Pituitary, 2017. **20**(5): p. 489-498.
80. Gadelha, M.R., *A paradigm shift in the medical treatment of acromegaly: from a 'trial and error' to a personalized therapeutic decision-making process*. Clin Endocrinol (Oxf), 2015. **83**(1): p. 1-2.
81. Bonert, V., et al., *Discordance between mass spectrometry and immunometric IGF-1 assay in pituitary disease: a prospective study*. Pituitary, 2018. **21**(1): p. 65-75.