

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Factori de prognostic în evoluția sub tratament a acromegaliei

---

Doctorand **Carla – Liana Palcău (Scânteie)**

---

Conducător de doctorat Prof. Dr. **Cristina Ghervan**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA



# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	9
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	11
<b>1. Acromegalia – caracteristici generale</b>	13
1.1. Definiție	13
1.2. Epidemiologie	13
1.3. Fiziopatologie	13
1.3.1. Acromegalia sporadică	14
1.3.1.1. Dereglarea transducerii semnalului	14
1.3.1.2. Alterarea ciclului celular	15
1.3.1.3. Alterarea expresiei GHRH sau a GH	15
1.3.2. Cauze genetice ale acromegaliei	15
1.3.2.1. Sindromul MEN1	15
1.3.2.2. Sindromul MEN4	15
1.3.2.3. Complexul Carney (CNC)	16
1.3.2.4. Sindromul McCune-Albright	16
1.3.2.5. Adenoame pituitare familiale izolate (FIPA)	16
1.3.2.6. Acrogigantismul X-linkat (XLAG)	16
1.3.2.7. Sindromul acromegalie și paragangliom/feocromocitom (3PA)	17
1.4. Tablou clinic	17
1.4.1. Manifestări subiective	17
1.4.2. Manifestări obiective	18
1.4.2.1. Semne periferice	18
1.4.2.2. Semne viscerale	18
1.5. Complicații	18
1.5.1. Complicații cardiovasculare	19
1.5.2. Complicații respiratorii	20
1.5.3. Complicații metabolice	20
1.5.3.1. Metabolismul glucidic	20
1.5.3.2. Metabolismul lipidic	21
1.5.4. Artropatia acromegală	22
1.5.5. Complicații tumorale	22
1.5.6. Complicații neuro-psihiatrice	22
<b>2. Metode de diagnostic</b>	23
2.1. Confirmarea hipersecreției de hormon de creștere	23

2.1.1. Dozarea IGF-1	23
2.1.2. Testul toleranței la glucoză orală (TTGO)	23
2.1.3. Alte teste	24
2.2. Demonstrarea sursei tumorale a hipersecreției de GH	24
2.2.1. Radiografia profilului de craniu axată pe hipofiză	25
2.2.2. Radiografia de mâini, picioare și a coloanei vertebrale	25
2.2.3. Examinarea computer tomograf a hipofizei	25
2.2.4. Imagistica prin rezonanță magnetică a hipofizei	26
2.2.5. Imagistica PET-CT cu [ <sup>11</sup> C]Metionină	27
2.3. Evaluarea funcției hipofizare restante	27
2.4. Metabolomica în acromegalie	27
2.5. Metode de screening	28
<b>3. Tratament</b>	28
3.1. Tratamentul chirurgical	28
3.1.1. Pattern histopatologic	29
3.2. Tratamentul medicamentos	30
3.2.1. Analogii de somatostatină	30
3.3.1.1. Analogii de somatostatină de generația I	30
3.3.1.2. Analogii de somatostatină de generația II	30
3.2.2. Corelații imagistico-histologice-SSA	31
3.2.3. Agoniștii dopaminergici	31
3.2.4. Antagonistul receptorului de GH – pegvisomant	31
3.2.5. Combinații medicamentoase	32
3.3. Radioterapia	32
3.4. Noi perspective de tratament	33
3.4.1. Capsule de octreotide oral	33
3.4.2. CAM2029 – noua formulă de octreotide	33
3.4.3. Paltusotine	33
3.4.4. Oligonucleotide antisens	34
3.4.4.1. ATL1103	34
3.4.4.2. ISIS 766720 (IONIS-GHR-Rx)	34
3.4.5. Medicamente în studii pre-clinice și de fază I	34
3.4.5.1. Octreotide nazal (DP1038)	34
3.4.5.2. Veldoreotide (COR-005/Somatoprim)	34
3.4.5.3. ONO-ST-5788 și ONO-ST-468	34
<b>4. Calitatea vieții</b>	35
<b>5. Funcția neurocognitivă</b>	35
<b>6. Acromegalia și COVID-19</b>	36
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	37

<b>1. Ipoteza de lucru/obiective</b>	39
<b>2. Metodologie generală</b>	41
2.1. Populația inclusă în studiu	41
2.2. Criterii de includere și de excludere	43
2.2.1. Criterii de includere generale	43
2.2.2. Criterii de excludere generale	43
2.2.3. Criterii de includere și de excludere specifice	43
2.2.3.1. Criterii de includere specifice pentru Studiul 1	43
2.2.3.2. Criterii de excludere specifice pentru Studiul 1	43
2.2.3.3. Criterii de includere specifice pentru Studiul 2	44
2.2.3.4. Criterii de excludere specifice pentru Studiul 2	44
2.2.3.5. Criterii de includere specifice pentru Studiul 3	44
2.2.3.6. Criterii de includere specifice pentru Studiul 3	44
2.3. Evaluare clinică și demografică	45
2.4. Determinări biochimice și hormonale	46
2.5. Determinări imagistice	46
2.6. Determinări histologice	47
2.7. Studiul calității vieții	48
2.8. Chestionare neurocognitive	49
2.8.1. Mini-Mental State Examination (MMSE)	49
2.8.2. Testul Kingshill	49
2.8.3. Single Letter Cancellation Test (SLCT) și SLCT corectat	50
2.8.4. Double Letter Cancellation Test (DLCT) și DLCT corectat	50
2.8.5. Trail Making Test (TMT) A și B	51
2.8.6. Digit Span Test (DST)	52
2.9. Analiza statistică	52
<b>3. Studiul 1. Răspunsul terapeutic al adenoamelor hipofizare în funcție de intensitatea semnalului la IRM în secvența T2</b>	53
3.1. Introducere	53
3.2. Ipoteza de lucru	54
3.3. Material și metodă	54
3.4. Rezultate	57
3.5. Discuții	63
3.6. Concluzii	66
<b>4. Studiul 2. Analiza tipului de granulație și a receptorilor SSTR2 și SSTR5 la nivelul adenoamelor hipofizare secretante de GH</b>	69
4.1. Introducere	69
4.2. Ipoteza de lucru	70
4.3. Material și metodă	70
4.4. Rezultate	72

4.5. Discuții	81
4.6. Concluzii	83
<b>5. Studiul 3. Calitatea vieții și statusul neurocognitiv la pacienții cu acromegalie</b>	<b>85</b>
5.1. Introducere	85
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	86
5.3. Material și metodă	87
5.4. Rezultate	88
5.5. Discuții	118
5.6. Concluzii	125
<b>6. Concluzii generale</b>	<b>127</b>
<b>7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	<b>129</b>
<b>REFERINȚE</b>	<b>131</b>

**Cuvinte cheie: acromegalie, analogi de somatostatina, receptori SSTR2 și SSTR5, IRM T2, calitatea vieții, status neurocognitiv**

## INTRODUCERE

Acromegalia este o boală rară și severă, caracterizată prin hipersecreția de hormon de creștere, în majoritatea cazurilor de către un adenom hipofizar. Boala are consecințe morfologice (creșterea în dimensiuni a extremităților și visceromegalie), funcționale și metabolice, cu un impact profund asupra pacientului, determinând complicații severe, unele ireversibile, chiar în cazul vindecării acesteia. În ultimele 3 decenii s-au făcut progrese esențiale pentru tratamentul acestei boli, atât prin descoperirea de molecule terapeutice eficiente, ca analogii de somatostatina (SSA) sau inhibitorul receptorului de hormon de creștere (GH) – pegvisomant (PEG), dar și prin perfecționarea metodelor de radioterapie și a celor chirurgicale. Totuși, deși prognosticul pacienților cu acromegalie s-a îmbunătățit radical, răspunsul la tratamentul medicamentos este destul de diferit de la un pacient la altul, ceea ce creează dificultăți în standardizarea terapiei. În această teză mi-am propus să identific și să analizez factori care ar putea influența răspunsul la terapia medicamentoasă. Un alt aspect de interes a fost acela al modificărilor psiho-comportamentale ale pacienților cu acromegalie activă și evoluția acestora, o dată cu ameliorarea sau vindecarea bolii, precum și impactul bolii asupra calității vieții acestor pacienți.

Obiectivul acestei teze de doctorat este de a urmări, pe parcursul a 3 studii distincte, dar complementare, evaluarea factorilor de prognostic care ar putea îmbunătăți evoluția sub tratament a pacienților cu acromegalie. Astfel, chiar de la diagnosticul bolii, cu ajutorul imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM) de înaltă performanță, se conturează 3 categorii de pacienți, cei cu somatotropinoame hipointense manifestând o tendință de a prezenta un răspuns mai bun la tratamentul

cu analogi de somatostatină (aspect evaluat în studiul 1). Substratul histologic al somatotropinoamelor le împarte în alte 3 categorii, pe baza tipului de granulație, adenoamele dens granulate (DG) fiind în cea mai mare parte spontan hipointense la IRM în secvența T2, având o densitate mai mare de receptori specifici, SSTR2, care le conferă o rată de răspuns mai bun la analogii de somatostatină de generația I (aspect evaluat în studiul 2).

Datorită dezvoltării insidioase a bolii și a naturii sale lent progresive, diagnosticul este frecvent întârziat, motiv pentru care boala este grevată de apariția a numeroase complicații, unele severe și ireversibile, care pot altera calitatea vieții. De asemenea, diferitele tipuri de tratament (intervenția chirurgicală, tratamentul medicamentos, radioterapia) pot contribui la apariția unor noi complicații sau la agravarea celor existente, necesitând evaluare complexă și monitorizare frecventă pe o durată mai lungă de timp (aspect evaluat în studiul 3).

Ca urmare a expunerii prelungite la nivele crescute de hormon de creștere, pe lângă alterarea patologică endocrină, împreună cu comorbiditățile cunoscute, acromegalia se asociază cu performanțe cognitive reduse, cu tulburări afective și cu depresie. Este bine-cunoscută reducerea globală a capacității funcționale cerebrale, a memoriei, atenției, a flexibilității mentale, a integrității memoriei auditive (aspect evaluat în studiul 3).

Deși literatura de specialitate internațională oferă multiple articole cu tematică similară, în România reprezintă un domeniu relativ nou de cercetare, după cunoștințele noastre fiind prima lucrare care abordează acromegalia într-o manieră complexă (imagistică, histologică, neurocognitivă și psiho-socială).

## CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

**1. Ipoteza de lucru/obiective:** În ultimii ani asistăm la numeroase evidențe ale implicațiilor majore ale acromegaliei, precum și la încercările cercetătorilor de a observa și de a analiza cât mai îndeaproape posibilitățile de tratament, cu scopul de a obține o evoluție cât mai rapid favorabilă pentru cât mai mulți dintre pacienți. Numeroase studii susțin ipoteza că, încă de la diagnosticul imagistic al acromegaliei, cu ajutorul IRM în secvența T2, am putea prezice răspunsul tumoral la tratament. Din punct de vedere histologic, adenoamele DG și cele T se comportă asemănător, dar diferit față de adenoamele SG, cu privire la trăsăturile clinice de bază și la răspunsul lor la terapia medicamentoasă. Calitatea vieții și statusul neurocognitiv pot fi sever afectate în decursul evoluției bolii, dar și după vindecarea acesteia. Studiul nostru are ca obiectiv principal identificarea factorilor de prognostic care ar putea duce la selecția anumitor categorii de pacienți din rândul pacienților cu acromegalie, cu scopul de a beneficia de tratamente mai rapide și/sau mai agresive.

**2. Metodologie generală:** Toți pacienții cu acromegalie au fost pacienți ai Clinicii de Endocrinologie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca, România, iar persoanele cu obezitate au fost recrutate parțial din cadrul pacienților Cliniei de Endocrinologie și parțial din rândul unor voluntari clinic sănătoși, persoane neînrudite

cu pacienții cu acromegalie. Datele clinice și paraclinice ale pacienților au fost obținute din cadrul bazei de date electronice și a foilor de observație a Clinicii de Endocrinologie Cluj-Napoca, datele imagistice au fost obținute din cadrul bazei de date a Clinicii de Radiologie Cluj-Napoca, iar probele histologice au fost obținute de la Catedra de Anatomie Patologică a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca. Pentru evaluarea calității vieții s-a folosit chestionarul Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL) iar pentru evaluarea statusului neurocognitiv s-au folosit: Mini Mental State Examination (MMSE), Testul Kingshill, Single și Double Letter Cancellation Tests (SLCT și DLCT), Trail Making Test A și B, Digit Span Test (DST). Analiza statistică s-a realizat folosind programul R Commander versiunea 3.2.3, o valoare a lui  $p$  two-tailed  $<0.05$  a fost considerată ca având semnificație statistică.

### **3. Studiul 1. Răspunsul terapeutic al adenoamelor hipofizare în funcție de intensitatea semnalului la IRM în secvența T2**

**Introducere. Ipoteza de lucru.** Examinarea IRM poate deveni tehnica non-invazivă standard, care poate fi folosită la diagnostic pentru a prezice răspunsul somatotropinoamelor la tratament. Intensitatea semnalului IRM în secvența T2 (fără contrast) variază, fiind hipo-, hiper- sau izointensă. Acest aspect este foarte important pentru analiza ulterioară în ceea ce privește alegerea tipului de tratament. Multe studii au evidențiat faptul că intensitatea semnalului în secvența T2 s-a corelat cu răspunsul la tratamentul cu analogii de somatostatină și cu subtipul histologic. Majoritatea somatotropinoamelor fiind hipointense, datorită subtipului histologic dens granulat, au avut un răspuns mai bun pe termen lung la SSA. Scopul acestui studiu a fost evaluarea răspunsului terapeutic al somatotropinoamelor postoperator și după tratament de scurtă (3 luni) și lungă (12 luni) durată cu analogi de somatostatină, având în vedere intensitatea semnalului la IRM în secvența T2 și corelarea acestuia cu variabilele clinice și hormonale.

**Material și metodă.** Studiul a fost de tip observațional, analitic, retrospectiv, cu culegere prospectivă a datelor, de tip cohortă, în care au fost incluși 46 de pacienți cu acromegalie, având vârsta medie la diagnostic de  $50.34 \pm 11.61$  ani (interval de vârstă, 21-73 ani), dintre care 31 femei (67.4%) și 15 bărbați (32.6%). Analiza statistică ulterioară a fost realizată doar pe datele pacienților care au suferit intervenție chirurgicală drept prima linie de tratament (31 de pacienți). Au fost înregistrate următoarele date demografice: sex, vârstă, vârsta la diagnostic, statusul bolii, tipul de tratament (chirurgical, medicamentos – cu analogi de somatostatină – Sandostatin LAR sau Somatuline PR). Diagnosticul imagistic a avut la bază prezența unui adenom hipofizar la IRM, utilizând același aparat de 1.5-Tesla (SIGNA Explorer MRI System – General Electric Medical Systems, United States), folosind imagini în vedere axială, sagitală și coronală în secvențele T1 și T2 nativ și după administrarea substanței de contrast.

**Rezultate.** S-au observat diferențe statistice semnificative între bărbați și femei în ceea ce privește vârsta la diagnostic ( $p=0.027$ ), bărbații fiind diagnosticați la vârste mai mici. Valorile IGF-1 și ale GH au fost mai mari în cazul macroadenoamelor



comparativ cu microadenoamele ( $p=0.005$ , respectiv  $p<0.001$ ). IGF-1 și GH au scăzut semnificativ la somatotropinoamele hipointense după 12 luni de tratament ( $p=0.013$ , respectiv  $p<0.001$ ). De asemenea, valorile IGF-1 și GH s-au redus semnificativ ca urmare a tratamentului cu Sandostatin LAR ( $p=0.004$ , respectiv  $p<0.001$ ). Cel mai mare procent de pacienți controlați sub tratament cu SSA a fost observat în cazul somatotropinoamelor hipointense (50%), urmat de cele hiperintense (42.85%) și de cele izointense (7.15%).

### **Concluzii.**

1. Majoritatea somatotropinoamelor au fost macroadenoame (63.04%), cu o secreție mai mare de GH decât în cazul microadenoamelor.
2. Volumul tumoral de la diagnostic a fost mai mare în rândul adenoamelor spontan hiperintense (1.5 (0.19-4.91) cm<sup>3</sup>).
3. Cele mai multe somatotropinoame au fost hipointense (50%).
4. Valorile IGF-1 și GH au scăzut semnificativ după 12 luni de tratament cu analogi de somatostatina, în cazul somatotropinoamelor hipointense (IGF-1 (% ULN): 355.28 (272.08-440.87) la diagnostic vs 101.76 (87.59-119) după 12 luni de tratament cu SSA, respectiv GH bazal (ng/ml): 15.7 (12.35-24.7) la diagnostic vs 1.74 (1.46-5.23) după 12 luni de tratament cu SSA).
5. Volumul tumoral pre- și post-operator s-a corelat semnificativ cu secreția hormonală a somatotropinoamelor.
6. Eficacitatea tratamentului cu Sandostatin LAR a fost mai mare decât cea cu Somatuline PR.
7. Procentul pacienților controlați optim a crescut la 12 luni de tratament cu analogi de somatostatina.
8. Intensitatea semnalului în secvența T2 ar putea fi de ajutor în clasificarea somatotropinoamelor într-un grup hipointens cu un răspuns terapeutic mai bun post-operator și după tratament de lungă durată cu analogi de somatostatina.

## **4. Studiul 2. Analiza tipului de granulație și a receptorilor SSTR2 și SSTR5 la nivelul adenoamelor hipofizare secretante de GH**

**Introducere. Ipoteza de lucru.** Din punct de vedere morfologic, somatotropinoamele sunt clasificate în funcție de tipul de granulație – adenoame DG, T și SG, în funcție de densitatea granulelor secretorii care conțin GH și prezența corpiilor fibroși. Intensitatea semnalului în ponderația T2 se corelează cu subtipul histologic. Disponibilitatea SSA a îmbunătățit foarte mult eficacitatea tratamentului medical și a contribuit la dobândirea unui prognostic mai bun în cazul pacienților cu acromegalie. Totuși, deși majoritatea pacienților este tratată eficient cu SSA, la o treime dintre aceștia poate să apară rezistența la tratament, aceasta fiind dată de o reducere a densității receptorilor de somatostatina, a expresiei diferențiate a acestor receptori sau a mutației acestora. Somatotropinoamele exprimă 5 tipuri diferite de receptori, SSTR 1-5, cel mai frecvent fiind întâlnite fiind subtipurile 2 (SSTR2) și 5 (SSTR5), în proporție de 90%, care au un rol major în reducerea, atât a secreției de GH, cât și a secreției de IGF-1. Obiectivul acestui studiu a fost investigarea diferenței răspunsului

terapeutic în cazul adenoamelor DG, SG și T, precum și identificarea prezenței receptorilor SSTR2 și SSTR5 la nivelul somatotropinoamelor și corelarea acestora cu variabilele clinice și biochimice, precum și cu efectele tratamentului de scurtă durată (3 luni) cu SSA.

**Material și metodă.** Studiul a fost de tip observațional, analitic, retrospectiv, de tip cohortă, în care au fost incluși 13 pacienți cu acromegalie, pacienți care au fost tratați cu SSA doar postoperator. Aceștia au fost divizați în 3 grupe, în funcție de tipul de granulație al adenoamelor: DG, SG și T (pe baza criteriilor lui Obari et al.) caracteristicile bazale fiind descrise pentru toți. Analiza statistică ulterioară a fost efectuată doar asupra a două grupuri, adenoamele T fiind asimilate adenoamelor DG. De asemenea, au fost analizați receptorii SSTR2 și SSTR5 folosind un protocol imunohistochemic care a folosit anticorpi monoclonali direcționați împotriva domeniilor intracelulare și extracelulare.

**Rezultate.** Cele mai multe adenoame controlate medicamentos la 3 luni de tratament cu SSA au fost cele DG/T. S-a observat o reducere semnificativă a valorilor IGF-1 și GH la 3 luni de tratament în cazul adenoamelor DG/T comparativ cu cele SG ( $p=0.014$ , respectiv  $p=0.042$ ). Prezența celulelor pozitive >75% la nivelul receptorilor SSTR2 a fost observată la 46.15% dintre somatotropinoame, precum și prezența celulelor pozitive 25-75% de la nivelul receptorilor SSTR5. Grupul adenoamelor DG/T a avut cea mai mare proporție de celule pozitive SSTR2, în timp ce grupul adenoamelor SG a avut cea mai mare proporție de celule pozitive SSTR5.

#### **Concluzii.**

1. Majoritatea somatotropinoamelor au fost macroadenoame SG (66.67%);
2. Cele mai multe dintre adenoamele DG (75%) au prezentat cea mai mare densitate de receptori SSTR2 (>75%);
3. 33.33% dintre adenoamele SG au prezentat o densitate a receptorilor SSTR5 de >75%, sugerând că acest tip de adenom este o țintă preferențială pentru pasireotide;
4. Valorile IGF-1 și ale GHb s-au redus semnificativ la 3 luni de tratament cu SSA, în cadrul grupului de adenoame DG/T, comparativ cu cele SG;
5. Nu s-a observat o asociere între procentul receptorilor SSTR2 și SSTR5 și tipul de control al acromegaliei.

### **5. Studiul 3. Calitatea vieții și statusul neurocognitiv la pacienții cu acromegalie**

**Introducere. Ipoteza de lucru.** Acromegalia este o boală debilitantă severă datorită naturii sale lent progresive. Efectele secreției prelungite de GH și IGF-1 determină complicații sistemice severe, care pot influența morbiditatea, calitatea vieții (QoL) și mortalitatea. Printre cele mai debilitante complicații ale acromegaliei se numără cele cardiovasculare, respiratorii, cerebrovasculare, metabolice și neoplazice, alături de diabetul zaharat. Există rezultate în contradictoriu asupra faptului că acromegalia controlată sau efectele terapiei cu analogi de somatostatina ar evidenția o îmbunătățire a statusului psihologic al pacienților. Pacienții cu acromegalie vindecată de multă vreme au o prevalență mai mare a psihopatologiei și a trăsăturilor de

personalitate dezadaptative. Aceste rezultate sugerează efecte ireversibile ale excesului de GH anterior, mai mult decât efectele adenoamelor pituitare per se și/sau ale tratamentului, asupra sistemului nervos central. Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea calității vieții și a statusului psihologic și neurocognitiv la pacienții cu acromegalie în comparație cu persoanele cu obezitate. De asemenea s-a încercat evidențierea impactului diferitelor variabile clinice și hormonale asupra statusului neurocognitiv la pacienții cu acromegalie activă, controlată și vindecată, precum și prezența complicațiilor asupra acestora, folosind unelte specifice.

**Material și metodă.** Studiul a fost de tip observațional, analitic, transversal, de tip caz-martor, în care au fost incluși 98 de pacienți, 49 cu acromegalie (activă, controlată și vindecată) și 49 cu obezitate. Pentru a evalua calitatea vieții, s-a folosit chestionarul AcroQoL. Pentru a evalua statusul neurocognitiv, s-au folosit următoarele chestionare: MMSE, testul Kingshill (teste care evaluează starea mentală), SLCT și SLCT corectat, DLCT și DLCT corectat (teste care evaluează prezența și severitatea deficitelor de scanare vizuală), TMT A și B (teste care evaluează atenția, rapiditatea și flexibilitatea mentală, testând organizarea spațială, obiectivele vizuale, amintirea și recunoașterea), DST (test care evaluează integritatea memoriei auditive).

**Rezultate.** Tabelul I prezintă comparația scorurilor între pacienții cu acromegalie și persoanele cu obezitate.

**Tabel I:** Comparație scoruri acromegalie – obezitate:

	Acromegalie (n=49)	Obezitate (n=49)	p
<b>AcroQoL</b>			
PHY	26 (18-29)	33 (30-36)	<0.001
PSY	50 (35-58)	63 (60-67)	<0.001
PSY/APP	21 (16-25)	31 (29-33)	<0.001
PSY/PER	28 (19-32)	33 (30-35)	<0.001
Scor total	77 (53-86)	96 (90-102)	<0.001
<b>Teste neuro-cognitive</b>			
MMSE	27 (26-28)	29 (28-30)	<0.001
Kingshill	4 (2-5)	0 (0-2)	<0.001
SLCT corectat* (s)	125 (100-160)	99 (89-109)	<0.001
SLCT	104 (102-105)	105 (104-105)	0.01
DLCT corectat* (s)	78 (65-90)	61 (50-72)	<0.001
DLCT	38 (36-39)	39 (38-40)	0.002
TMT-A* (s)	42 (34-57)	34 (28-45)	0.003
TMT-B* (s)	130 (82-187)	65 (51-112)	<0.001
DST	9 (7-11)	12 (10-14)	<0.001

*Legendă: rezultatele sunt prezentate ca mediană (interval între quartila Q1-Q3) a punctelor (scorurilor, respectiv mediana secundelor \*(s)) înregistrate de pacient. Abrevieri: s = secunde, PHY = dimensiune fizică, PSY = dimensiuni psihologică, PSY/APP = aspect, PSY/PER = relații personale, MMSE = Mini-Mental State Examination, SLCT = Single Letter Cancellation Test, DLCT = Double Letter Cancellation Test, TMT-A = Trail Making Test partea A, TMT-B = Trail Making Test partea B, DST = Digit Span Test.*

### Concluzii.

1. Pacienții cu acromegalie au prezentat o QoL mai redusă decât persoanele cu obezitate. De asemenea, au prezentat deficit cognitiv, deficite de scanare vizuală, deficite ale atenției, memoriei, ale rapidității și flexibilității mentale, precum și reducerea integrității memoriei auditive senzoriale, a capacității de memorare a cifrelor cu ajutorul memoriei de lucru.

2. Femeile au avut scoruri mai mici decât bărbații în ceea ce privește dimensiunea fizică și subscala aspectului din cadrul chestionarului AcroQoL. De asemenea, au necesitat o durată mai lungă de timp pentru finalizarea testului DLCT.
3. Pacienții cu acromegalie cu studii universitare au înregistrat scoruri mai mari în cadrul chestionarului AcroQoL, decât pacienții cu studii primare/liceale, dovedind o calitate a vieții mai bună, cu excepția dimensiunii fizice.
4. Pacienții cu studii primare/liceale au dovedit un posibil deficit cognitiv ușor în comparație cu pacienții cu studii universitare, înregistrând scoruri mai mici la testele MMSE și Kingshill.
5. Pacienții din mediul rural au prezentat o calitate a vieții mai redusă decât pacienții din mediul urban. De asemenea, au înregistrat minime deficite cognitive.
6. Pacienții cu macroadenoame au prezentat un scor mai mic în cadrul subscalei aspect din cadrul chestionarului AcroQoL decât cei cu microadenoame.
7. Cele mai frecvente complicații ale acromegaliei au fost complicațiile cardiovasculare (84%), complicațiile articulare (73%) și dislipidemia (65%).
8. S-a observat o reducere semnificativă a calității vieții la pacienții cu complicații cardiovasculare, articulare, metabolice și la cei cu diabet zaharat.
9. Complicațiile digestive, oftalmologice, respiratorii și insuficiența hipofizară nu au redus semnificativ calitatea vieții și nici nu au contribuit la modificări ale statusului neurocognitiv.
10. Nu au existat diferențe statistic semnificative nici în ceea ce privește calitatea vieții și nici în ceea ce privește statusul neurocognitiv cu privire la tipul de tratament: intervenție chirurgicală, tratament medicamentos, respectiv radioterapie.

## **6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei.**

Această teză este prima lucrare din România care abordează toate categoriile de pacienți cu acromegalie (de novo, activă, controlată, vindecată) într-o analiză complexă: imagistică, histologică și psiho-socială.

Au fost identificați factori care pot orienta strategia terapeutică (intensitatea semnalului IRM în T2, aspectul histologic al adenomului, densitatea receptorilor SSTR), ceea ce realizează unul din dezideratele tezei, anume acela de a facilita stabilirea unor algoritmi de tratament luând în considerare inclusiv acești factori. Astfel, această lucrare deschide oportunitatea studierii în detaliu a mecanismelor moleculare care stau la baza apariției rezistenței la terapia cu SSA, prin evaluarea expresiei mutației germinale a AIP, a ZAC1, a markerilor de invazivitate ki-67 și p53, și a proteinei de adeziune, E-caderina. În aprecierea din ce în ce mai mare a nevoii de medicină personalizată, abilitatea de a prezice răspunsul la SSA ar ajuta foarte mult la planificarea terapiei adecvate pentru fiecare pacient în parte. În plus, studii ulterioare sunt imperios necesare pentru a dezvolta compuși de o siguranță și eficacitate și mai mare, exploatând la maximum cantitatea imensă de noi perspective în fiziopatologia SSTR obținută de-a lungul anilor.

Pe plan internațional este primul studiu care compară calitatea vieții și statusul neurocognitiv la pacienți cu acromegalie față de un lot martor alcătuit din persoane cu obezitate. Concluziile obținute atrag atenția asupra acestor aspecte prea puțin evaluate

în practica curentă, dar care au un impact semnificativ asupra bolnavilor. Aceste rezultate sugerează faptul că clinicienii ar trebui să aibă în vedere în aditie la screeningul standard pentru complicații, introducerea sistematică, în practica curentă, a chestionarelor de calitate a vieții și a testelor neurocognitive, la fel ca și evaluarea psihologică, urmată de terapie, acolo unde se dovedește necesar. Alte teste, implicând imagistică cerebrală și dozări sangvine pot fi necesare pentru a determina cauzele acestor observații.

Având în vedere constrângerile produse de numărul mic de cazuri luat în studiu și a faptului că acromegalia rămâne, totuși, o condiție dificil de gestionat, studii multicentrice ar fi utile pentru a clarifica mai bine aspectele prezentate. Înființarea recentă a Registrului Național de Acromegalie deschide mari perspective în acest sens.

---

PHD THESIS ABSTRACT

# Prognostic factors in the evolution under treatment of acromegaly

---

PhD Student **Carla – Liana Palcău (Scânteie)**

---

PhD Scientific Coordinator Prof. Dr. **Cristina Ghervan**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	9
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	11
<b>1. Acromegaly – general characteristics</b>	13
1.1. Definition	13
1.2. Epidemiology	13
1.3. Pathophysiology	13
1.3.1. Sporadic acromegaly	14
1.3.1.1. Disturbance of signal transduction	14
1.3.1.2. Cell cycle alteration	15
1.3.1.3. Alteration of GHRH or GH expression	15
1.3.2. Genetic causes of acromegaly	15
1.3.2.1. MEN1 syndrome	15
1.3.2.2. MEN4 syndrome	15
1.3.2.3. Carney Complex (CNC)	16
1.3.2.4. McCune-Albright syndrome	16
1.3.2.5. Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA)	16
1.3.2.6. X-linked acrogygantism (XLAG)	16
1.3.2.7. Acromegaly and paraganglioma/pheochromocytoma syndrome (3PA)	17
1.4. Clinical picture	17
1.4.1. Subjective manifestations	17
1.4.2. Objective events	18
1.4.2.1. Peripheral signs	18
1.4.2.2. Visceral signs	18
1.5. Complications	18
1.5.1. Cardiovascular complications	19
1.5.2. Respiratory complications	20
1.5.3. Metabolic complications	20
1.5.3.1. Carbohydrate metabolism	20
1.5.3.2. Lipid metabolism	21
1.5.4. Acromegal arthropathy	22
1.5.5. Tumor complications	22
1.5.6. Neuro-psychiatric complications	22
<b>2. Diagnostic methods</b>	23
2.1. Confirmation of hypersecretion of growth hormone	23

2.1.1. IGF-1 dosage	23
2.1.2. Oral glucose tolerance test (OGTT)	23
2.1.3. Other tests	24
2.2. Demonstration of the tumour source of GH hypersecretion	24
2.2.1. Radiography of the skull profile focused on the pituitary	25
2.2.2. Radiography of the hands, feet and spine	25
2.2.3. Computer tomograph examination of the pituitary	25
2.2.4. Magnetic resonance imaging of the pituitary	26
2.2.5. PET-CT imaging with [ <sup>11</sup> C]Methionine	27
2.3. Evaluation of the remaining pituitary function	27
2.4. Metabolomics in acromegaly	27
2.5. Screening methods	28
<b>3. Treatment</b>	28
3.1. Surgical treatment	28
3.1.1. Histopathological pattern	29
3.2. Drug treatment	30
3.2.1. Somatostatin analogues	30
3.3.1.1. I generation somatostatin analogues	30
3.3.1.2. II generation somatostatin analogues	30
3.2.2. Imaging-histological-SSA correlations	31
3.2.3. Dopamine agonists	31
3.2.4. GH receptor antagonist – pegvisomant	31
3.2.5. Drug combinations	32
3.3. Radiation therapy	32
3.4. New treatment prospects	33
3.4.1. Oral octreotide capsules	33
3.4.2. CAM2029 – the new octreotide formula	33
3.4.3. Paltusotine	33
3.4.4. Antisense oligonucleotides	34
3.4.4.1. ATL1103	34
3.4.4.2. ISIS 766720 (IONIS-GHR-Rx)	34
3.4.5. Medicinal products in pre-clinical and phase I studies	34
3.4.5.1. Nasal octreotide (DP1038)	34
3.4.5.2. Veldoreotide (COR-005/Somatoprim)	34
3.4.5.3. ONO-ST-5788 și ONO-ST-468	34
<b>4. Quality of life</b>	35
<b>5. Neurocognitive function</b>	35
<b>6. Acromegaly and COVID-19</b>	36
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	37



<b>1. Working hypothesis/objectives</b>	39
<b>2. General methodology</b>	41
2.1. Population included in the study	41
2.2. Inclusion and exclusion criteria	43
2.2.1. General inclusion criteria	43
2.2.2. General exclusion criteria	43
2.2.3. Specific inclusion and exclusion criteria	43
2.2.3.1. Specific inclusion criteria for Study 1	43
2.2.3.2. Specific exclusion criteria for Study 1	43
2.2.3.3. Specific inclusion criteria for Study 2	44
2.2.3.4. Specific exclusion criteria for Study 2	44
2.2.3.5. Specific inclusion criteria for Study 3	44
2.2.3.6. Specific exclusion criteria for Study 3	44
2.3. Clinical and demographic assessment	45
2.4. Biochemical and hormonal determinations	46
2.5. Imaging determinations	46
2.6. Histological determinations	47
2.7. Quality of life study	48
2.8. Neurocognitive questionnaires	49
2.8.1. Mini-Mental State Examination (MMSE)	49
2.8.2. Kingshill test	49
2.8.3. Single Letter Cancellation Test (SLCT) and corrected SLCT	50
2.8.4. Double Letter Cancellation Test (DLCT) and corrected DLCT	50
2.8.5. Trail Making Test (TMT) A and B	51
2.8.6. Digit Span Test (DST)	52
2.9. Statistical analysis	52
<b>3. Study 1. The therapeutic response of pituitary adenomas in correlation with the MRI T2 signal intensity</b>	53
3.1. Introduction	53
3.2. Working hypothesis	54
3.3. Material and method	54
3.4. Results	57
3.5. Discussion	63
3.6. Conclusions	66
<b>4. Study 2. Granulation pattern and SSTR2 and SSTR5 receptors analysis in GH secreting pituitary adenomas</b>	69
4.1. Introduction	69
4.2. Working hypothesis	70
4.3. Material and methods	70
4.4. Results	72

4.5. Discussion	81
4.6. Conclusions	83
<b>5. Study 3. Quality of life and neurocognitive status in patients with acromegaly</b>	<b>85</b>
5.1. Introduction	85
5.2. Working hypothesis/objectives	86
5.3. Material and methods	87
5.4. Results	88
5.5. Discussion	118
5.6. Conclusions	125
<b>6. General conclusions</b>	<b>127</b>
<b>7. Originality and innovative contributions of the thesis</b>	<b>129</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>131</b>

**Key words: acromegaly, somatostatin analogues, SSTR2 and SSTR5 receptors, MRI T2, quality of life, neurocognitive status**

## **INTRODUCTION**

Acromegaly is a rare and severe disease characterized by hypersecretion of growth hormone, in most cases by a pituitary adenoma. The disease has morphological consequences (increase in size of the extremities and visceromegaly), functional and metabolic, with a profound impact on the patient, causing severe complications, some irreversible, even in the case of its cure. In the last 3 decades essential advantages for the treatment of this disease have been made, both by the discovery of effective therapeutic molecules, such as somatostatin analogues (SSA) or growth hormone (GH) receptor inhibitor – pegvisomant (PEG), but also by improvement of radiotherapy and surgical methods. However, although the prognosis of patients with acromegaly has improved radically, the response to drug treatment is quite different from one patient to another, which creates difficulties in standardizing therapy. In this thesis I set out to identify and analyze factors that could influence the response to drug therapy. Another aspect of interest was that of the psycho-behavioral changes of the patients with active acromegaly and their course, with the improvement or cure of the disease, as well as the impact of the disease on the quality of life of these patients.

The objective of this PhD thesis is to follow, over the course of 3 distinct, but complementary, studies, the evaluation of prognostic factors that could improve the course under treatment of patients with acromegaly. Thus, even from the diagnosis of the disease with the help of high performance magnetic resonance imaging (MRI), 3 categories of patients are outlined, those with hypointense somatotropinomas manifesting a tendency to present a better response to the treatment with somatostatin analogues (aspect evaluated in Study 1). The histological substrate of the

somatotropinomas divide them in 3 other categories, based on the type of granulation, the densely granulated (DG) adenomas being mostly hypointense at T2 MRI, having a higher density of specific receptors, SSTR2, which gives them a better response rate to first-generation somatostatin analogues (aspect assessed in Study 2).

Due to the insidious development of the disease and its slowly progressive nature, the diagnosis is frequently delayed, which is why the disease is encumbered by the appearance of numerous complications, some severe and irreversible, which can alter the quality of life. Also, the different types of treatment (surgical intervention, drug treatment, radiation therapy) can contribute to the emergence of new complications or aggravation of existing ones, requiring complex evaluation and frequent monitoring on a longer duration of time (aspect assessed in Study 3).

As a result of prolonged exposure to increased levels of growth hormone, on next to pathological endocrine alteration, along with known comorbidities, acromegaly is associated with reduced cognitive performance, affective disorders and depression. It is well-known the overall reduction in brain function capacity, in memory, attention, mental flexibility, integrity of auditory memory (aspect assessed in Study 3).

Although the international literature offers multiple similar themed articles, in Romania it represents a relatively new field of research, according to our knowledge being the first work that approaches acromegaly in a complex manner (imaging, histological, neurocognitive and psychosocial).

## PERSONAL CONTRIBUTION

**1. Working hypothesis/objectives:** In recent years we have witnessed numerous records of the major implications of acromegaly, as well as in the attempts of researchers to observe and analyse as closely as possible the possibilities of treatment, with a view to get a favorable evolution as quickly as possible for as many of the patients as possible. Numerous studies support the hypothesis that, since the imaging diagnosis of acromegaly, with MRI aid in T2 sequence, we could predict tumor response to treatment. From histologically point of view, DG and T adenomas behave similarly, but different from SG adenomas, in terms of basic clinical features and their response to drug therapy. Quality of life and neurocognitive status can be severely affected during the course of the disease, but also after its cure. Our study has as main objective the identification of prognostic factors that could lead to the selection of certain categories of patients among the patients with acromegaly, with the aim of benefitting from faster and/or more aggressive treatments.

**2. General methodology:** All patients with acromegaly were patients of the Clinic of Endocrinology within the Clinical County Emergency Hospital in Cluj-Napoca, Romania. People with obesity were partially recruited from the patients of the Clinic of Endocrinology, and partly among clinically healthy volunteers, unrelated people with patients with acromegaly. Clinical and paraclinical data of patients were obtained within the electronic database and observation sheets of the Endocrinology Clinic Cluj-

Napoca, the imaging data were obtained from the database of the Radiology Clinic Cluj-Napoca, and the histological samples were obtained from the Department of Pathological Anatomy of the Clinical Emergency County Hospital Cluj-Napoca. For the evaluation of quality of life, the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL) was used and for the evaluation of the neurocognitive status were used: Mini Mental State Examination (MMSE), Kingshill Test, Single and Double Letter Cancellation Tests (SLCT and DLCT), Trail Making Test A and B, Digit Span Test (DST). Statistical analysis was conducted using R Commander program version 3.2.3, a two-tailed p-value of <0.05 was considered to have statistical significance.

### **3. Study 1. The therapeutic response of pituitary adenomas in correlation with the MRI T2 signal intensity**

**Introduction. Working hypothesis.** MRI examination can become the standard noninvasive technique, which can be used in the diagnosis to predict the response of somatotropinomas at treatment. MRI signal intensity in T2 sequence (without contrast) varies, being hypo-, hyper- or iso-intense. This is very important for further analysis in terms of the choice of the type of treatment. Many studies highlighted that the signal intensity in T2 sequence correlated with the response to treatment with somatostatin analogues and with the histological subtype. Most somatotropinomas, being hypointense due to the densely granulated histological subtype, had a better long-term response to SSA. The purpose of this study was the evaluation of the therapeutic response of somatotropinomas postoperatively and after treatment of short (3 months) and long (12 months) duration with somatostatin analogues, having regard to the signal intensity at the MRI in T2 sequence and its correlation with clinical and hormonal variables.

**Material and method.** The study was of an observation type, analytical, retrospective, with cohort-type prospective data collection, including 46 patients with acromegaly, having the average age at diagnosis of  $50.34 \pm 11.61$  years (age range, 21-73 years), of which 31 women (67.4%) and 15 men (32.6%). Subsequent statistical analysis was carried out only on the data of patients who underwent surgical intervention as the first line of treatment (31 patients). The following demographic data have been recorded: sex, age, age at diagnosis, disease status, type of treatment (surgical, medical – with somatostatin analogues – Sandostatin LAR and Somatuline PR). The imaging diagnosis was based on the presence of a pituitary adenoma on the MRI, using the same 1.5-Tesla device (SIGNA Explorer MRI System – General Electric Medical Systems, United States), using images in axial, sagittal and coronal vision, in the native T1 and T2 sequences and after administration of contrast.

**Results.** Statistically significant differences between men and women were observed regarding the age at diagnosis ( $p=0.027$ ), men being diagnosed at a younger age. IGF-1 and GH values were higher in the case of macroadenomas compared to microadenomas ( $p=0.005$ ,  $p<0.001$ , respectively). IGF-1 and GH decreased significantly in hypointense somatotropinomas after 12 months of treatment ( $p=0.013$ ,  $p<0.001$ , respectively). Also, IGF-1 and GH values have been significantly reduced as following

treatment with Sandostatin LAR ( $p=0.004$ ,  $p<0.001$ , respectively). The highest percentage of patients controlled under SSA treatment was observed in the case of hypointense somatotropinomas (50%), followed by hyperintense (42.85%) and those isointense (7.15%).

### **Conclusions.**

7. The majority of somatotropinomas were macroadenomas (63.04%), with a higher GH secretion than in the case of microadenomas.
8. Tumor volume from the diagnosis was higher among spontaneous hyperintense adenomas (1.5 (0.19-4.91) cm<sup>3</sup>).
9. Most somatotropinomas were hypointense (50%).
10. IGF-1 and GH values decreased significantly after 12 months of treatment with somatostatin analogues, in case of hypointense somatotropinomas (IGF-1 (% ULN): 355.28 (272.08-440.87) at diagnosis vs 101.76 (87.59-119) after 12 months of SSA treatment, respectively basal GH (ng/ml): 15.7 (12.35-24.7) at diagnosis vs 1.74 (1.46-5.23) after 12 months of SSA treatment).
11. Pre- and post-operative tumor volume correlated significantly with hormonal secretion of the somatotropinomas.
12. The effectiveness of Sandostatin LAR treatment was higher than that with Somatuline PR.
13. The percentage of optimally controlled patients increased to 12 months of treatment with somatostatin analogues.
14. The signal intensity in T2 sequence could be helpful in classifying somatotropinomas in a hypointense group with a better therapeutic response post-operative and after long-term treatment with somatostatin analogues.

## **4. Study 2. Granulation pattern and SSTR2 and SSTR5 receptors analysis in GH secreting pituitary adenomas.**

**Introduction. Working hypothesis.** From a morphological point of view, somatotropinomas are classified according to the type of granulation – DG, T and SG adenomas, depending on the density of GH-containing secretory granules and the presence of fibrous bodies. The signal intensity in T2 sequence correlates with the histological subtype. The availability of SSA has greatly improved the effectiveness of medical treatment and contributed to the acquisition of a better prognosis in patients with acromegaly. However, although most patients are treated effectively with SSA, one-third of them may experience resistance to treatment, which is due to a reduction in density of somatostatin receptors, to a differentiated expression of these receptors or to their mutation. Somatotropinomas express 5 different types of receptors, SSTR 1-5, the most common being the subtypes 2 (SSTR2) and 5 (SSTR5), in 90% proportion, which have a major role in reducing both GH secretion and IGF-1 secretion. The objective of this study was to investigate the difference in therapeutic response in the case of DG, SG and T adenomas, as well as the identification of the presence of SSTR2 and SSTR5 receptors and their correlation with clinical and biochemical variables, as well as with the effects of short-term treatment (3 months) with SSA.

**Material and method.** The study was of observational type, analytical, retrospective, of cohort type, in which 13 patients with acromegaly were included, patients who were treated with SSA only postoperatively. They were divided into 3 groups, depending on the type of granulation of the adenomas: DG, SG and T (based on the criteria of Obari et al.), basal characteristics being described for all. The subsequent statistical analysis was carried out on only two groups, the T adenomas being assimilated to the DG adenomas. SSTR2 and SSTR5 receptors were also analysed using an immunohistochemical protocol that used monoclonal antibodies directed against intracellular and extracellular domains.

**Results.** Most drug-controlled adenomas at 3 months of treatment with SSA were those of DG/T pattern. A significant reduction of IGF-1 and GH values was observed at 3 months of treatment in the case of DG/T adenomas compared to those of SG ( $p=0.014$ ,  $p=0.042$ , respectively). The presence of >75% positive cells at the SSTR2 receptor level was observed in 46.15% of somatotropinomas, as well as the presence of positive cells 25-75% at the SSTR5 receptor level. DG/T adenomas group had the highest proportion of SSTR2 positive cells, while the group of SG adenomas had the highest proportion of positive SSTR5 cells.

#### **Conclusions.**

1. The majority of somatotropinomas were SG macroadenomas (66.67%).
2. Most of the DG adenomas (75%) showed the highest density of SSTR2 receptors (>75%).
3. 33.33% of SG adenomas showed a density of SSTR5 receptors of >75%, suggesting that this type of adenoma is a preferential target for psireotide.
4. The values of IGF-1 and bGH were significantly reduced at 3 months of treatment with SSA, within the SG/T group, as compared to those SG.
5. No association was observed between the percentage of SSTR2 and SSTR5 receptors and the type of control of acromegaly.

### **5. Study 3. Quality of life and neurocognitive status in patients with acromegaly**

**Introduction. Working hypothesis.** Acromegaly is a severe debilitating disease due to its slowly progressive nature. Effects of prolonged of GH and IGF-1 causes severe systemic complications, which can influence morbidity, quality of life (QoL) and mortality. Among the most debilitating complications of acromegaly include cardiovascular, respiratory, cerebrovascular, metabolic and neoplastic complications, along with diabetes mellitus. There are contradictory results on the fact that controlled acromegaly or the effects of therapy with somatostatin analogues would reveal an improvement of the psychological status of the patients. Patients with cured acromegaly for a long time have a higher prevalence of psychopathology and traits of maladaptive personality. These results suggest irreversible effects of previous GH excess, more than the effects of pituitary adenomas per se and/or of treatment, on the central nervous system. The objective of this study was the evaluation of the quality of life and of the psychological and neurocognitive status in patients with acromegaly compared to people with obesity. It was also tried highlighting the impact of different

clinical and hormonal variables on neurocognitive status in patients with active, controlled and cured acromegaly, as well as the presence of complications over them, using specific tools.

**Material and method.** The study was an observational, analytical, transverse, control-case study, in which 98 patients were included, 49 with acromegaly (active, controlled and cured) and 49 with obesity. To assess the quality of life, it was used the AcroQoL questionnaire. To assess neurocognitive status, the following questionnaires were used: MMSE, Kingshill test (tests that assess mental state), SLCT and corrected SLCT , DLCT and corrected DLCT (tests that assess the presence and severity of visual scanning deficits), TMT A and B (tests that assess attention, speed and mental flexibility, visual goals, memory and recognition), DST (test that assesses the integrity of auditory memory).

**Results.** Table I shows the comparison of scores between patients with acromegaly and people with obesity.

**Table I:** Comparison of scores between patients with acromegaly and obesity:

	Acromegaly (n=49)	Obesity (n=49)	p
<b>AcroQoL</b>			
PHY	26 (18-29)	33 (30-36)	<0.001
PSY	50 (35-58)	63 (60-67)	<0.001
PSY/APP	21 (16-25)	31 (29-33)	<0.001
PSY/PER	28 (19-32)	33 (30-35)	<0.001
Scor total	77 (53-86)	96 (90-102)	<0.001
<b>Neurocognitive tests</b>			
MMSE	27 (26-28)	29 (28-30)	<0.001
Kingshill	4 (2-5)	0 (0-2)	<0.001
Corrected SLCT* (s)	125 (100-160)	99 (89-109)	<0.001
SLCT	104 (102-105)	105 (104-105)	0.01
Corrected DLCT* (s)	78 (65-90)	61 (50-72)	<0.001
DLCT	38 (36-39)	39 (38-40)	0.002
TMT-A* (s)	42 (34-57)	34 (28-45)	0.003
TMT-B* (s)	130 (82-187)	65 (51-112)	<0.001
DST	9 (7-11)	12 (10-14)	<0.001

*Legend: the results are presented as the median (interval between the quartile Q1-Q3) of the points (scores, respectively, the median of the seconds (\*s)) recorded by the patient. Abbreviations: s = seconds, PHY = physical dimension, PSY = psychological dimension, PSY/APP = appearance, PSY/PER = personal relationships, MMSE = Mini-Mental State Examination, SLCT = Single Letter Cancellation Test, DLCT = Double Letter Cancellation Test, TMT-A = Trail Making Test part A, TMT-B = Trail Making Test part B, DST = Digit Span Test.*

### Conclusions.

1. Patients with acromegaly had lower QoL than people with obesity. They also showed cognitive deficit, visual scanning deficits, deficit of attention, memory, mental quickness and flexibility, as well as reducing the integrity sensory and auditory memory, the ability to memorize figures with the help of working memory.
2. Women had lower scores than men in terms of physical dimension and appearance of the AcroQoL questionnaire. Also, they needed a longer time to complete the DLCT test.

3. Patients with acromegaly with a university degree recorded higher scores in the framework of the AcroQoL questionnaire, the patients with primary/high-school education, proving a better quality of life, except for the physical dimension.
4. Patients with primary/high-school education have proven a possible mild cognitive deficit in comparison with patients with university studies, registering lower scores at MMSE and Kingshill tests.
5. Rural patients had a lower quality of life than patients in urban areas. They also recorded minimal cognitive deficits.
6. Patients with macroadenomas had a lower score within the subscale aspect of the AcroQoL questionnaire than those with microadenomas.
7. The most common complications of acromegaly were cardiovascular complications (84%), joint complications (73%) and dyslipidemia (65%).
8. A significant reduction in the quality of life has been observed in patients with cardiovascular, joint, metabolic complications and diabetes mellitus.
9. Digestive, ophthalmic, respiratory complications and pituitary insufficiency have not significantly reduced the quality of life, nor have contributed to the changes in neurocognitive status.
10. There were no statistically significant differences in quality of life nor in terms of neurocognitive status regarding the type of treatment: surgical intervention, drug treatment and radiotherapy.

## **6. Originality and inovative contributions of the thesis.**

This thesis is the first paper in Romania that addresses all categories of patients with acromegaly (de novo, active, controlled, cured) in a complex analysis: imaging, hystological and psychosocial.

Factors that can guide the therapeutic strategy have been identified (the intensity of MRI signal in T2 sequence, the histological pattern of the adenoma, the density of the SSTR receptors), which achieve one of the desiderata of the thesis, namely that of facilitating the establishment of treatment algorithms taking into account these factors. Thus, this paper opens the opportunity to study in detail the molecular mechanisms that are the basis for the emergence of the resistance to SSA therapy, by evaluating the expression of the germinal mutation of AIP, ZAC1, of the markers of invasiveness ki-67 and p53 and of the protein of adhesion, E-cadherin. In the growing appreciation of the need for personalized medicine, the ability to predict the response to the SSA would help a lot to plan the appropriate therapy for each individual patient. In addition, further studies are imperative to develop compounds of even more safety and efficacy, exploiting to the maximum the huge amount of new perspectives in SSTR pathophysiology obtained over the years.

Internationally, this is the first study to compare quality of life and neurocognitive status in patients with acromegaly versus a control group made up of people with obesity. The conclusions obtained draw attention to these aspects that are too poorly assessed in current practice, but having a significant impact on the sick. These results suggest that clinicians should consider adding to the standard screening for complications, systematic introduction, into current practice, of quality of life



questionnaires and neurocognitive tests, as well as psychological evaluation, followed by therapy, where it proves necessary. Brain imaging and blood dosages may be necessary to determine the causes of these observations.

In view of the constraints caused by the small number of causes studied, and of the fact that acromegaly remains, however, a difficult condition to manage, multicenter studies would be useful to better clarify the issues presented. The establishment of the National Registry of Acromegaly opens up great prospects in this regard.