

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И**  
**ГЕРОНТОЛОГИЯ**

**АКРОМЕГАЛИЯ – СЪЗДАВАНЕ НА КЛИНИЧНА**  
**БАЗА ДАННИ И ОЦЕНКА НА НЯКОИ**  
**ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ**

**д-р Силвия Живкова Въндева-Кълвачева**

**Научен ръководител: Проф. д-р Сабина Захариева Захариева, дмн;**  
**Annamaria Colao, MD, PhD, Professore di Endocrinologia, Responsabile di**  
**Area Funzionale Complessa di Patologia Neuroendocrina, Universita**  
**Federico II di Napoli**

**Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен**

**„Доктор по медицина”**

**София, 2015**

## Съдържание

Използвани съкращения.....	стр. 5
<b>I. ВЪВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>стр. 7</b>
<b>II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....</b>	<b>стр. 9</b>
1. Епидемиология.....	стр. 9
1.1. Болестност и заболеваемост на акромегалията.....	стр. 9
1.1.1 Регистри и популационни проучвания.....	стр. 9
1.1.2. Биохимични проучвания.....	стр. 10
1.2. Демографски показатели.....	стр. 11
1.3. Смъртност и фактори, повлияващи очакваната продължителност на живота....	стр.11
1.3.1. Биохимичен контрол.....	стр. 12
1.3.2. Придружаващи заболявания.....	стр. 12
1.3.3. Радиотерапия.....	стр. 13
1.3.4. Хипопитуитаризъм.....	стр. 14
1.3.5. Медикаментозно лечение и други фактори.....	стр. 15
2. Етиология.....	стр. 16
3. Лечение.....	стр. 17
3.1. Критерии за контрол на заболяването.....	стр. 17
3.2. Хирургично лечение.....	стр. 17
3.3. Медикаментозно лечение.....	стр. 19
3.3.1. Допаминови агонисти.....	стр. 20
3.3.2. Соматостатинови аналози.....	стр. 22
3.3.3. Рецепторен антагонист на растежния хормон.....	стр. 25
3.3.4. Комбинирано медикаментозно лечение.....	стр. 25
3.3.4.1. Комбинация между соматостатинови аналози и допаминови агонисти.....	стр. 26
3.3.4.2. Комбинация между соматостатинови аналози и PАРХ.....	стр. 26
3.3.4.3. Комбинация между PАРХ и ДА.....	стр. 26
3.4. Лъчетерапия.....	стр. 27
4. Оценка на качеството на живот .....	стр. 28
4.1 Специфичен въпросник – AcroQoL.....	стр. 29
4.2. Фактори, влияещи върху качеството на живот.....	стр. 30
4.2.1. Биохимичен контрол.....	стр. 30
4.2.2. Продължителност на заболяването.....	стр. 31
4.2.3. Терапевтичен подход.....	стр. 32
4.2.3.1. Радиотерапия.....	стр. 32

4.2.3.2. Хирургично лечение.....	стр. 32
4.2.3.3. Медикаментозно лечение.....	стр. 33
4.2.4. Други фактори.....	стр. 34
<b>II. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ.....</b>	<b>стр. 35</b>
<b>III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....</b>	<b>стр. 36</b>
1. Методичен подход при създаване на клиничната база данни.....	стр.36
2. Хормонални изследвания.....	стр. 37
2.1. Определяне на PХ.....	стр. 37
2.2. Определяне на IGF-1.....	стр. 37
3. Критерии за поставяне на диагноза и ремисия на заболяването.....	стр. 38
4. Оценка на епидемиологични показатели.....	стр. 38
4.1. Заболеваемост.....	стр. 38
4.2. Болестност.....	стр. 39
4.3. Ретроспективното сравнително проучване за смъртността между България и Кампания (Италия).....	стр. 39
5. Оценка на придружаващите заболявания.....	стр. 41
6. Оценка на хипопитуитаризма.....	стр. 41
7. Ретроспективен анализ на биохимичния ефект от приложеното лечение.....	стр. 41
8. Оценка на качеството на живот при пациенти с акромегалия чрез AcroQoL.....	стр. 41
8.1. Въпросник AcroQoL.....	стр. 41
8.2. Дизайн на проучването.....	стр. 43
9. Статистически методи.....	стр. 43
<b>V. РЕЗУЛТАТИ.....</b>	<b>стр. 44</b>
1. Клинична база данни.....	стр. 44
2. Епидемиологични и демографски показатели.....	стр. 46
2.1. Разпределение по пол и възраст.....	стр. 46
2.2. Заболеваемост и болестност.....	стр. 47
3. Сравнителен анализ на смъртността между България и Кампания (Италия).....	стр. 49
3.1. Смъртност.....	стр. 53
3.2. Влияние на биохимичния контрол и други фактори върху смъртността.....	стр. 56
4. Анализ на биохимичния ефект от лечението на акромегалията.....	стр. 60
4.1. Хирургично лечение.....	стр. 61
4.2. Лечение с допаминови агонисти.....	стр. 63
4.3. Лечение със соматостатинови аналози (Sandostatin LAR).....	стр. 69
4.4. Комбинирано лечение с Cabergoline и Sandostatin LAR.....	стр. 71
4.5. Лечение с PАРХ (Pegvisomant).....	стр. 71

4.6. Лъчелечение.....	стр. 71
5. Анализ на качеството на живот при акромегалия чрез въпросника AstroQoL.....	стр. 74
5.1. Крос-секционен анализ.....	стр. 74
5.2. Проспективен анализ.....	стр. 84
<b>V. ОБСЪЖДАНЕ.....</b>	<b>стр. 91</b>
<b>VI.ИЗВОДИ .....</b>	<b>стр. 111</b>
<b>VII. ПРИНОСИ.....</b>	<b>стр. 113</b>
<b>VIII. БИБЛИОГРАФИЯ.....</b>	<b>стр. 114</b>
Публикации във връзка с дисертацията.....	стр. 136
Участия в медицински форуми, свързани с дисертацията.....	стр. 138
Научни проекти, свързани с дисертацията.....	стр. 141

## Използвани съкращения

АКТХ – адренкортикотропен хормон

АЛАТ – аланин аминотрансфераза

АН – артериално налягане

АСАТ – аспартат аминотрансфераза

АХ – артериална хипертония

ДА – допаминови агонисти

ЗД – захарен диабет

ИБС – исхемична болест на сърцето

ИТМ - индекс на телесна маса

КТ – компютърна томография

КХХНГЗ – Клиника по хипоталамо-хипофизо-надбъбречни и гонадни заболявания

КЦЕГ – Клиничен център по ендокринология и геронтология

ЛХ – лутеинизиращ хормон

МЕН-1 – множествена ендокринна хиперплазия тип 1

МЕН-4 - множествена ендокринна хиперплазия тип 4

МИ – миокарден инфаркт

МКБ-10 – международна класификация на болестите 10-то издание

МОН – министерство на образованието и науката

МУ – медицински университет

ОГТТ – орален глюкозо-толерансен тест

РАРХ – рецепторен антагонист на растежния хормон

РХ – растежен хормон

СА – соматостатинови аналози

СЗО – световна здравна организация

СКС – стандартизиран коефициент на смъртност

СН – сърдечна недостатъчност

ТСХ – тиреотропен стимулиращ хормон

ФСХ – фоликулостимулиращ хормон

УМБАЛ – Университетска многопрофилна болница за активно лечение

УСБАЛЕ – Университетска специализирана болница за активно лечение по ендокринология

ЯМР – адрено-магнитен резонанс

AcroQoL – качество на живот при акромегалия

АР – арил-хидрокарбониев рецептор-взаимодействащ протеин

ASA – американско дружество на анестезиолозите  
ATC – анатомична терапевтична и химична класификация на лекарствените вещества  
CDKN1B – циклин зависима киназа N 1B  
FIPA – фамилни изолирани хипофизни аденоми  
HADS – скала на болнична тревожност и депресия  
HR – коефициент на риск  
IGF-1 – инсулиноподобен растежен фактор 1  
IRMA – имунорадиометрични методи на анализ  
OR – отношение на шансовете  
PGWBS – Psychological General Wellbeing Schedule  
POMS – profile of Moods States  
RIA – радиоимунологичен анализ  
SF-36 – Short Form-36  
SMR – стандартизиран коефициент на смъртност  
SSS – signs and symptoms score  
SSTR2 – соматостинови рецептори подтип 2  
SSTR5 - соматостинови рецептори подтип 5  
CI – доверителен интервал интервал

## ВЪВЕДЕНИЕ

Акромегалията е състояние на повишена секреция на растежен хормон (РХ), произхождаща от доброкачествен аденом на хипофизата при повече от 95% от случаите. Заболяването се характеризира с придобито прогресивно загрубяване чертите на лицето, уголемяване на крайниците и вътрешните органи, което води до редица системни усложнения (60). Вероятно първото надеждно медицинско описание на гигантизъм/акромегалия е направено през 1567 г. от холандеца Johannes Wierus, получил лекарското си образование във Франция. Той описва около 40 годишна жена гигант, която се прехранва от събирането на входна такса от тези, които искат да я видят. Нейните родители били с нормален ръст, а на 14 години тя развила вторична аменорея и продължила да расте прогресивно и пропорционално. При описанието ѝ от Wierus тя вече се е движила бавно и е била с груби черти на лицето (251). В годините между края на XVIII и началото на XX век гигантизмът се популяризира като интересен медицински проблем. В края на 1985 г. Пиер Мари, известен френски невролог, работил в парижката болница Salpetriere, въвежда термина акромегалия (от гръцки akros – крайник и megas – голям), с който описва състоянието на двама свои пациенти. Той за пръв път изказва съмнението, че уголемената хипофиза вероятно причинява синдрома (164). През 1900 год. хистологичните методи вече са достатъчно развити, за да позволят на Benda да определи, че акромегалията е свързана с еозинофилен тумор на хипофизата (251). През 1907 год. Schloffer във Виена (222) прави първата транскраниална операция, а 1909 год. Harvey Cushing в САЩ (82) съобщава за ремисия на клиничните симптоми на акромегалия след парциална резекция на хипофизата като по този начин се потвърждава етиологията на заболяването и се разкрива потенциален метод за лечението му. През 1909 год. за пръв път е приложена и телегаматерапия като метод на лечение (36, 37).

Акромегалията е рядко заболяване и за точната оценка на различни епидемиологични, биохимични и клинични показатели е необходимо събирането на голям брой пациенти. Осъзнато е, че най-добрия начин за получаване на такава информация е чрез мултидисциплинарен и комплексен подход. Проведени са редица популационни проучвания, включващи ендокринолози, хирурзи и общопрактикуващи лекари от цели региони, за оценка на болестността и заболеваемостта. Но и от регионалните изследвания броят на пациентите остава сравнително малък за анализ на редица фактори, свързани с изхода от лечението. Така, на следващ етап се провеждат общонационални проучвания, които прерастват в регистри, съдържащи детайлна информация от проследяването на всеки пациент. В последните 10 години са публикувани няколко национални регистъра, които затвърждават убеждението, че това

е най-добрият начин за анализ на различни аспекти от заболяването. Освен големият брой пациенти, който увеличава значимостта на статистическия анализ, предимство пред проучванията със строги критерии за включване, е представянето на реалната картина от рутинната клинична практика. Към днешния момент националните регистри прерастват в част от общоевропейски (202, 264).

Установено е, че нелекуваните пациенти с акромегалия имат по-висока смъртност спрямо общата популация, за сметка основно на сърдечносъдови, респираторни и злокачествени заболявания. Адекватният контрол на заболяването обаче, води до възстановяване на преживяемостта (90). Наред с биохимичния контрол, редица други фактори, сред които и методите на лечение, могат да окажат влияние върху смъртността. Съвременният подход на лечение е многостепенен и включва хирургичен метод, медикаментозна терапия и лъчетерапия. Основният оперативен метод е трансфеноидалната аденомектомия. Опитните неврохирургични екипи докладват достигане на ремисия до над 90% от пациентите с микроаденоми. Успеваемостта при макроаденомите, които се установяват при две трети от пациентите към момента на диагностициране, е далеч по-малка. При тези пациенти се прилага медикаментозна терапия, включваща допаминови агонисти, соматостатинови аналози, рецепторен антагонист на растежния хормон, както и различни комбинации между тях. Въпреки това, редица пациенти продължават да представляват терапевтичен проблем. Ето защо, изследването на факторите, които влияят върху отговора към медикаментите, е от съществено значение за оптимизиране на терапията (255). Като последна възможност, или „терапия на отчаянието“ се нарежда радиотерапията. Въпреки въвеждането на нови методики, като стереотактичната радиохирургия, все още няма категорични доказателства за предимството им пред конвенционалната телегаматерапия.

Освен постигането на биохимичен контрол, целта на терапията е и подобряване на качеството на живот на пациентите с акромегалия. Въпросът дали постигането на ремисия е пряко свързано с подобряването на качеството на живот и кои са факторите с независимо влияние, е все още обект на дискусия.

## **II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР**

### **1. Епидемиология**

#### **1.1. Болестност и заболяемост на акромегалията**

Освен информация за честотата на дадено заболяване в различни популации, епидемиологията играе роля и за оценка на патофизиологичните механизми, както и на социалната значимост на заболяването в определена субпопулация. Изучаването на епидемиологичните характеристики се извършва под различни форми - от анализирани на пациентите от един клиничен център до създаването на детайлни регистри, даващи официална информация относно заболяемостта, болестността и смъртността на дадено заболяване.

##### **1.1.1. Регистри и популационни проучвания.**

Най-честият източник за честотата на акромегалията са данните от пациентите, посетили високо специализирани клинични центрове. Точността на такива данни зависи от това, до каква степен пациентите се обръщат към този център, както и от процента на преминалите пациенти, включени в проучването за анализ. Освен това, проблем може да създаде и определянето на точен географски район, тъй като не всички търсят медицинска помощ в района на местоживееене. Като цяло най-точни и пълни данни се извличат от регистрите за ракови заболявания. Не винаги обаче, има задължително изискване за регистриране на доброкачествените тумори, което е причина за по-ниска от действителната честота.

В България систематизираното проучване на болестността и заболяемостта при акромегалия е започнало средата на 70-те години от Найденов и сътр., когато са публикувани и първите данни – болестност 39.2 случая/милион население (между 12.9-90.9 по окръзи) и заболяемост 2.5 случая/милион/година (7). За 1981 год. заболяемостта е оценена на 2.6 случая/милион/година, а болестността 39 случая/милион от Стайков и сътр. (12). Първото съвременно регионално епидемиологично проучване върху акромегалията в Западна Европа е публикувано през 1980 г. от Alexander и сътр. (15). Обхванат е регионът на Newcastle Hospital Board с популация от 3.1 милиона души за периода 1960-1971 г. В проучването се включват общопрактикуващи лекари и специалисти, а също и неврохирурзи. Определена е заболяемост от 2.8 случая/милион население за година и честота от 38 случая/милион. По-късно проучване от Северна Ирландия съобщава по-високи показатели – заболяемост от 4 случая/милион/година и болестност от 63 случая/милион (211). Следват съобщения от редица други региони и

държави, даващи заболяемост между 2.8-6 случая/милион/година и болестност между 38-125 случая/милион/ население (22, 38, 42, 85, 89, 96, 102, 142, 148, 176, 177)

Особен интерес представляват резултатите от две съвременните епидемиологични, срезови проучвания върху честотата на хипофизните аденоми. През 2006 год. Daly и сътр. публикуват първото съвременно трансверзално проучване върху клинично значимите хипофизни аденоми в 3 отделни географски района на областта Лиеж, Белгия с население от 71,972 жители (85). В активното събиране на случаи с хипофизни аденоми участват ендокринолози, неврохирурзи и гинеколози, подобно на проучването на Davis и сътр. (89) Установява се честота на аденомите 1 на 1064 население, което е 3-5 пъти повече от проучването на Davis и сътр. (1 на 3571-5263 население) (85). Честотата на акромегалията се оказва също по-висока от изчисляваната дотогава - 125 случая/милион, в потвърждение на финландските данни, 120 случая/милион (144). Първоначалните данни от международно проучване, което обхваща популация от над 860 000 човека от няколко континента и използва същата методология, потвърждава по-високата честота на хипофизните аденоми. Съобщава се за обща честота на хипофизните аденоми 1: 909-1818, а по отношение на акромегалията – най-много до 1:6600 или 151 случая/милион (83). Тези резултати навеждат на мисълта, че действителната честота на акромегалията вероятно е по-висока от смятаната досега, като за цялостно обхващане на всички пациенти с акромегалия е необходим интердисциплинарен подход с активно търсене на нови случаи.

### **1.1.2. Биохимични проучвания**

През 2008 год. Schneider и сътр. изследват IGF-1 при 6773 пациенти от първичната медицинска помощ (223). Високи стойности като при акромегалия са установени при 7 пациенти – един от тях е бил с известна акромегалия, при двама след последващо образно изследване (ЯМР) се визуализира и аденом, а останалите четирима отказват по-нататъшно диагностично изясняване. Според това проучване биохимичен хиперсоматотропизъм може да се наблюдава при 1 на 1000 души, което предполага, че промяната във външния вид и разпознаването на други характерни клинични симптоми не са достатъчно чувствителни за идентифицирането на голяма част от случаите с акромегалия. От друга страна проучването търпи редица критики: не е обхваната общата популация, а пациенти, търсещи медицинска помощ, което би предположило, че те са с по-висок риск за различни заболявания. Освен това е изследван само IGF-1 и диагностичният процес не е завършен при половината от пациентите със съмнение за акромегалия.

Като цяло, по-високата честота на хипофизните аденоми и в частност акромегалията в по-новите популационни проучвания вероятно се дължи на много фактори: напредъкът в технологиите, улесненият достъп до диагностичните методи (образни изследвания и хормонални тестове), повишеното внимание на медицинската общност към тези заболявания (102).

### **1.2. Демографски показатели**

Средната възраст при поставяне на диагнозата акромегалия е най-често между 40 и 50 год. (28, 42, 104, 128, 142, 177, 199). Обикновено промените при акромегалия настъпват бавно, което е причина за късно поставяне на диагнозата – 7-10 години след началото на симптомите според по-старите (184) и средно 3.2 години според по-нови проучвания (185).

Една част от проучванията не откриват разлика в честота на засягане на двата пола (42, 94, 129), докато при други се наблюдава преобладаване на женския пол (28, 104, 199). Наблюдава се значимо по-голяма възраст при диагностициране на жените спрямо мъжете (22, 42, 128, 148, 199). Обикновено при поставяне на диагнозата не се наблюдава разлика в изходния РХ между половете (22, 64, 148), за разлика от изходния IGF-1, който е по-висок при мъжете (64, 148, 199, 240). Вероятно обяснение за по-ниските нива на IGF-1 при жените и съответно по-късната клинична изява на заболяването може да се търси в по-високото ниво на естрогените при жените, потискащи IGF-1 както при здрави жени, така и при пациентки с акромегалия (80, 169, 213, 249).

### **1.3. Смъртност**

Още през 1920 год. се е смятало, че пациентите с акромегалия имат по-малка очаквана продължителност на живота. В проучване от 1966 год., обхващащо 100 пациенти с акромегалия, се съобщава, че 50% умират преди 50 годишна възраст и 89% преди 60 годишна възраст (97). През 1970 год. Wright и сътр. слагат началото на съвременните систематизирани проучвания върху смъртността при акромегалия с наблюденията си върху 194 пациенти с акромегалия от Англия и Уелс (267). Установява се, че акромегалията е свързана с 2-3 пъти по-висока смъртност спрямо общата популация в по-старите ретроспективни проучвания, с тенденция за възстановяване на преживяемостта до степен близка до очакваната в последните години (227). Основните причини за смърт са сърдечносъдови заболявания при около 60% от случаите, респираторни - при 25% и злокачествени заболявания - при 15 % от случаите (71). Скоросен мета-анализ, обхващащ 16 проучвания, показва усреднен

стандартизиран коефициент на смъртност (СКС) от 1.72 (95% CI 1.62-1.83), като в съобщенията след 1995 год. СКС е 1.62, а в тези преди този период – СКС от 2.11 (90). Тази положителна тенденция в преживяемостта се обяснява с по-стриктните критерии за биохимичен контрол на заболяването и съвременните методи на лечение. Предположението е потвърдено и от мета-анализа на Holdaway и сътр., показващ, че очакваната продължителност на живота при пациентите с акромегалия от проучвания с >70% ремисия или >30% приложение на соматостатинови аналози е съизмерима с общата популация, за разлика от по-високата смъртност при пациенти от проучвания с по-ниски проценти на ремисия и приложение на соматостатинови аналози (127).

### **1.3.1. Биохимичен контрол**

Връзката между контрола на акромегалията и преживяемостта е забелязана още в най-старите проучвания (267), но за пръв път Bates и сътр. показват, че по-високата смъртност намалява до очакваната продължителност на живота при постигане на  $PX < 2.5$  нг/мл – СКС 1.42 (95% CI 0.46-3.31). Редица последващи проучвания затвърждават техните резултати (14, 20, 32, 34, 44, 129, 142, 195, 246) с усреднен СКС от 1.1 (95% CI 0.9-1.4)(127). Някои групи съобщават дори по-ниски таргетни стойности за  $PX$  – 2 нг/мл и допълнително намаляване на смъртността при снижение на  $PX$  под 1 нг/мл (28, 129). Ролята на  $PX$  към момента на последната визита като предиктор за смъртност е потвърдена чрез уни- и мултивариационни регресионни анализи в редица проучвания (22, 28, 44, 48, 129, 142). Очакваната продължителност на живота е близка до общата популация при достигане на нормални стойности на IGF-1 (34, 44, 129, 236). Въпреки че по-голяма част от пациентите с нормални стойности на IGF-1 са с контролирани стойности и на  $PX$ , независимата роля на IGF-1 като предиктор за смъртност не може да бъде демонстрирана по категоричен начин (22, 28, 48, 129, 142). Вероятно обяснение на подобни противоречиви резултати може да се търси в сравнително по-малкия брой на пациенти с налични стойности на IGF-1 спрямо тези само с  $PX$ , методологични трудности в определянето на IGF-1, както и в липсата на съгласуване с възрастта, както и наличието на референтни стойности на всяка лаборатория.

### **1.3.2. Придружаващи заболявания**

Едни от най-честите и тежки усложнения свързани с хиперсекрецията на  $PX$ , са наличието на хипертония, кардиомиопатия, въглехидратни нарушения, включително захарен диабет, и дислипидемия, които са и класически фактори за сърдечно-съдова смъртност (71). Артериална хипертония може да се наблюдава при приблизително 30-

60% от пациентите с акромегалия (8). Смята се, че патогенезата ѝ е многофакторна: увеличаване на екстрацелуларния натрий, ниски нива на атриалния натриуретичен пептид, инсулинова резистентност, директен ефект на  $PX/IGF-1$  върху съдовите ендотелни клетки, активиране на РААС (9, 10, 115). Известно е, че увеличената левокамерна маса е основен рисков фактор за сърдечносъдов инцидент (92), а пациентите с акромегалия са с риск за развитие на левокамерна хипертрофия (5). Увеличаването на левокамерната маса е ранно събитие в хода на акромегалията, може да се наблюдава до 30% при млади пациенти без съпътстваща артериална хипертония, а при възрастни пациенти с дългогодишна хормонална хиперсекреция честотата достига до 90% (63). С напредване на заболяването могат да възникнат аритмии и левокамерна диастолна и систолна дисфункции (77).

Въглехидратните нарушения са чести при пациенти с акромегалия. Хиперинсулинемия и инсулинова резистентност се наблюдават дори и при пациенти без въглехидратни нарушения (71). Изявен захарен диабет се установява при 19-56% (11, 75, 146), нарушен въгехидратен толеранс и/или висока гликемия на гладно при 13-46% от пациентите (71, 140, 146).

Противно на очакванията обаче, независимата предиктивна роля на артериалната хипертония и захарния диабет по отношение на смъртността при акромегалия е доказана само при няколко изследвания (129, 208, 267). Известно е, че сърдечносъдовите и въглехидратните нарушения зависят от контрола на заболяването, а навременното и адекватно лечение може да спре прогресията или да доведе до обратно развитие в определени случаи (22, 63). Тази взаимовръзка може да обясни защо тези съпътстващи заболявания губят значимото си влияние от унивариационните в мултивариационните регресионни анализи, където основен фактор за смъртност остава биохимичния контрол на акромегалията (22, 32, 38, 48). Въпреки това, влиянието на съпътстващите заболяване не може да се пренебрегва, тъй като за момента липсват проучвания, които задълбочено изследват сложната взаимовръзка между техния контрол, контрола на акромегалията и смъртността. Не бива да се забравя също, че акромегалията е рядко заболяване и броят на изследваните пациенти не винаги е достатъчно голям, за да осигури достатъчна надеждност на статистическите резултати.

### **1.3.3. Радиотерапия**

В последните години се обръща сериозно внимание на връзката между радиотерапията (основно телегаматерапията) и по-високата мозъчносъдова смъртност при пациенти с хипофизарни тумори (50, 241). До момента в литературата четири проучвания представят СКС при облъчени спрямо необлъчени пациенти с акромегалия

и при всички се установява по-висока смъртност при облъчените пациенти, основно за сметка на мозъчносъдови причини – West Midlands база данни със СКС 1.58 (95% CI 1.22-2.04) от 2004 год. и СКС 2.1 (95% CI 1.7-2.6) от 2009 год. (28, 229); финландското проучване със СКС 1.69 (95% CI 1.05-2.58) (142); белгийското проучване със СКС 2.7 (95% CI 1.60-4.55)(42). Освен това радиотерапията е и независим предиктор за смъртност, установено на базата на мултивариационен регресионен анализ (22, 28, 48, 177, 229).

Основната причина за негативния ефект на конвенционалната телегаматерапия е съдовата увреда, засягаща както малките, така и големите съдове, макар и в по-малка степен (99). В ранните стадии в капилярите и синусоидите се наблюдава повишен пермеабилитет и интрацелуларен едем. Впоследствие може да настъпи тромбоза с отделяне на базаланата мембрана, водещо до ендотелна некроза, съдова руптура и нарушено кръвообръщение в съответстващата микрizona. (100). В артериолите може да настъпи миоинтимна пролиферация с последващо стеснение на лумена и образуване на плаки с преобладаване на пенестите макрофаги. Може да се наблюдава и натрупване на фибрин в медията или интимата на артериолите с последваща фибриноидна некроза, а също така хиалинизация на медията и остър лимфоцитарен васкулит, обхващащ медията, интимата и адвентицията на артериолите в зоната на облъчване (99). В артерии с по-голям размер от 100  $\mu$ m могат да се наблюдават лезии подобни на атеросклеротичните, ограничени само в полето на облъчване. Установява се, че подобно на облъчените пациенти с по-висок риск от мозъчно-съдови инциденти, пациентите с Ходжкинов лимфом, облъчени в областта на сърцето, са с по-висок риск от миокарден инфаркт спрямо необлъчените (49).

Установено е също, че облъчените пациенти с хипофизни аденоми са с по-голяма честота на последващи интракраниални неоплазми. Дали това е неблагоприятен ефект от радиотерапията, следствие на по-стриктното наблюдение на такива пациенти или по-голяма склонност спрямо общата популация към образуване на неоплазми, е обект на дискусия. Все пак се предполага, че въвеждането на по-нови техники с ограничена площ на ирадиация води до по-ниска честота на вторични неоплазми (230)

#### **1.3.4. Хипопитуитаризъм.**

Разрастването на аденома и особено времето след облъчване се свързват с по-висок риск от възникване на хипопитуитаризъм при акромегалия (227). От своя страна наличието на хипопитуитаризъм е свързано с по-висока смъртност при нефункционални хипофизарни аденоми, но ролята му като независим предиктор за по-ниска преживяемост при акромегалия е обект на дискусия (241). Повечето проучвания

не могат да открият пряка връзка между смъртността и дефицита на поне една от хипофизарните оси (22, 42, 129, 177). В проучването на Bogazzi и сътр. връзката между дефицитът на поне една хипофизарна ос и повишената смъртност е близка до статистическа значимост – HR 2.39 (0.89–6.42),  $p=0.083$  (48). От друга страна, анализът на West Midlands база данни ясно показва риска за по-висока смъртност при пациенти с АКТХ дефицит, и особено при подгрупата на заместващо лечение с по-високи дози хидрокортизон ( $>25$  мг/ден). Авторите обясняват наблюдението с аналогични механизми като при надбъбречна недостатъчност и синдром на Кушинг (229).

### **1.3.5. Медикаментозно лечение и други фактори.**

Възрастта при поставяне на диагноза е друг фактор, оказващ силно влияние върху смъртността. Като цяло починалите пациенти са по-възрастни и по-увредени при диагнозата спрямо живите пациенти (22, 48). Установява се, че общото физическо състояние на пациентите при поставянето на диагнозата, оценено чрез системата на ASA (American Society of Anaesthesiologists – клас 1 – здрав пациенти, клас 2 – пациент с леко системно заболяване; клас 3 – пациент с тежко системно заболяване; клас 4 – пациент с тежко, живото-застрашаващо системно заболяване; клас 5 – умиращ пациент; клас 6 – пациент с мозъчна смърт ) е неблагоприятен фактор, въпреки постигнатия контрол на заболяването. Така например 41% от починалите пациенти в проучването на Bogazzi и сътр. са били с ремисия на акромегалията. Дванадесет от починалите пациенти са били с клас 4 на ASA, 8 от които (66.6%) с контрол на заболяването.

В същото проучване се наблюдава повишен риск от смъртност при пациенти на първостепенно лечение със соматостатинови аналози спрямо оперираните, независимо от корекцията за редица други фактори (включително IGF-1 към момента на последната визита) - HR 5.52 (95% CI 1.06–28.77);  $p=0.043$  (48). Освен това, при разделяне на пациентите на две групи в зависимост от наличието или не на захарен диабет, само групата на диабетиците на първостепенно лечение със СА са с по-висок риск от смъртност – HR 21.94 (95% CI 1.56-309.04),  $p=0.022$  спрямо пациентите без диабет HR 1.30 (95% CI 0.04-38.09)  $p=0.881$ . Трябва да се отбележи, че пациентите на първостепенна терапия със СА са били по-компрометирани, с по-дълга продължителност на заболяването, по-възрастни при поставяне на диагнозата, с по-висока честота на захарен диабет и с по-високи стойности на IGF-1. От всички пациенти, оценени с клас 4 по ASA, смъртността при лекуваните със СА е била 33,3% а при оперираните -13.3%. Аналогично, при пациенти с клас 3 по ASA процентът на починалите на първостепенно лечение със СА е бил по-висок спрямо оперираните пациенти – респективно 12%

спрямо 4%. Резултатите подкрепят идеята, че повишената смъртност се дължи на много фактори, изискващи комплексен подход и лечение на съпстващите заболявания, наред с биохимичния контрол на акромегалията. Обяснение за по-рисковия профил на първостепенното лечение със СА може да се търси и в теорията за т.нар. екстра-хепатална акромегалия (188). Изказана е хипотезата, че при лечение със СА IGF-1 дава информация за хепаталния ефект на РХ, но не в достатъчна степен за ефекта му върху периферните тъкани, където могат да персистират ефектите на хиперстимулация. В подкрепа на тази теория са и наблюденията, че РХ след ОГТТ се потиска значимо повече след трансфеноидална аденомектомия в сравнение със самостоятелно лечение със СА (216). Като цяло, към резултатите на Bogazzi и сътр.е необходимо да се подхожда внимателно, тъй като броят на анализирани пациенти е прекалено малък (което е видно и от широкия конфиденциален интервал при статистическите анализи).

## **2. Етиология**

В повече от 95% от случаите акромегалията се дължи на доброкачествен аденом на хипофизата, секретиращ РХ. В редки случаи акромегалията може да се дължи на ектопична секреция на РХ или на рилизинг-хормона на РХ от хипоталамични тумори, карционидни тумори на белия дроб или гастро-ентеро-панкреатични невроендокринни тумори (4). Аденомите, секретирани РХ, са приблизително 13-20% от всички подтипове аденоми на хипофизата (85, 89). Като цяло хипофизните тумори са спорадични, но в около 5% от случаите може да възникнат в рамките на фамилен синдром – МЕН 1 (множествена ендокринна неоплазия тип 1), комплекс на Carney, МЕН 4, Фамилни изолирани хипофизни аденоми (86). Акромегалия може да се изяви във всеки един от тези синдроми. За фамилен изолирани хипофизни аденоми (FIPA - Familial Isolated Pituitary Adenomas) се заговори началото на 2000 год., като в зависимост от вида на хормоналната хиперсекреция в едно семейство, те могат да бъдат хетерогенни (различни типове) или хомогенни (един хормонален тип). В рамките на FIPA, аденомите секретирани РХ достигат до 37% (30% соматотропиноми и 7% соматолактотропиноми) (84). По-късно се установява мутация в гена на AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein)(257) в 15 % от всички случаи и в 50% от случаите с фамилен хомогенна акромегалия (35). Важното за клиничната практика е, че аденомите с наличие на AIP мутация ( и в частност секретирани РХ) се развиват в по-млада възраст, те са по-агресивни и резистентни на лечение (87). МЕН 4 е много рядък синдром с фенотип на МЕН 1, но наличие на мутация в гена CDKN1B (Cyclin-Dependent Kinase N 1B) (198).

### **3. Лечение.**

#### **3.1.1. Критерии за контрол на заболяването**

Освен да възстанови очакваната продължителност на живота, лечението на акромегалията има за цел да намали туморния обем, облекчавайки съпътстващите неврологични нарушения, да запази функциите на здравата хипофиза, да се подобри контролът на съпътстващите заболявания, да се намали рискът от рецидиви, както и да се повиши качеството на живот на пациентите. За постигането на тези цели с годините се налагат все по-стриктни критерии за наличие на биохимичен контрол. При използването на RIA методи за определяне на PХ за добър контрол се приемат стойности на PХ между 2-10нг/мл и <2 нг/мл след ОГТТ (173). След навлизането на имунохемилюминесцентни методи, които са с по-голяма чувствителност, критериите се ревизират. През 1999 год. е приет първият консенсус за лечение на акромегалия, според който за терапевтичен контрол на заболяването се приемат стойности на PХ<1 нг/мл (2 mIU/l) след ОГТТ и нормални за съответната възраст нива на IGF-1. Възможно е да се използва и 24-часово средно ниво на PХ<2.5 нг/мл (5 mIU/l), тъй като е установена много добра корелация с резултатите след ОГТТ (113). В последващите години се оказва, че тези критерии не са достатъчно гъвкави за различните видове лечение, а с широкото навлизане на ултрасензитивни аналитични методи, границите се преценяват като прекалено високи. Установява се, че PХ след ОГТТ на фона на медикаментозно лечение дава висок процент на дисконкордантни резултати с IGF-1 (19, 55). В последния консенсус са взети под внимание всички тези съображения и критериите за контрол на акромегалията са: PХ<0.4 нг/мл след ОГТТ (при използване на ултрасензитивни аналитични методи) и нормален за съответната възраст IGF-1 след оперативна интервенция или облъчване и базален PХ<1 нг/мл и нормален за съответната възраст IGF-1 на фона на медикаментозно лечение (116).

Съвременният подход за лечение на акромегалията включва хирургично лечение, медикаментозна терапия и радиотерапия, приложени на различни етапи в зависимост от особеностите в протичането на заболяването.

#### **3.2. Хирургично лечение**

Радикалното хирургично отстраняване на хипофизните аденоми може да доведе до излекуване на заболяването с нормализиране на биохимичните показатели и обратно развитие на мекотъкания оток при подходящо избрани пациенти.

Трансфеноидалната аденомектомия е метод на първи избор при пациенти с интраселарни микроаденоми, неинвазивни макроаденоми или при симптоми на

компресия от страна тумора (171). Основни предиктори за резултата от хирургичната интервенция са размерът на аденома и наличието на инвазия в прилежащите структури, предоперативните хормонални хива, както и опитността на неврохирургичния екип, извършващ поне 50 операции на хипофизата годишно. При пациенти с добре обособени интраселарни микроаденоми успеваемостта от неврохирургичната интервенция може да достигне 75-95% (6, 165, 192). При пациенти с инвазивни макроаденоми, които са преобладаващата част при поставяне на диагнозата, успеваемостта от операцията е по-малка от 50% (6, 192). Посочените данни са валидни за висококвалифицираните неврохирургични екипи и процентът на излекувана акромегалия е значително по-нисък в публикуваните национални регистри – общо между 16.9% и 38.8% (22, 33, 42, 148, 224, 226).

В края на 90-те години е описана и нова техника на трансфеноидална аденомектомия – ендоскопска. Тя позволява по-широк панорамен изглед и по-добро осветление на оперативното поле. Могат да бъдат използвани различни ъгли, което позволява по-ефективно достигане на супра- и параселарните компоненти на аденома (54, 136). Тези особености на метода предполагат предимството му пред конвенционалната микроскопска техника при операция на инвазивни макроаденоми, което се наблюдава в някои проучвания, но предстои да бъде потвърдено в по-големи серии (259). Други иновативни методики, наред с ендоскопската трансфеноидална аденомектомия, са компютърно направляваната навигация и интраоперативния ядреномагнитен резонанс, за които също се чакат данни от по-големи проучвания.

Както вече беше споменато, вероятността за успех от хирургичната интервенция е много по-малка при макроаденомите и особено при тези с инвазия в кавернозния синус латерално от каротидната артерия или тумори с транскапсуларна интраарахноидална инвазия. Алтернативните подходи за такива аденоми включват предоперативна медикаментозна терапия или т.нар. „декомпресираща хирургия” и последваща медикаментозна и/или лъчетерапия за постигане на хормонална ремисия и контрол на размера на аденома. Няколко проучвания показват категорично, че декомпресиращото хирургично лечение на аденоми, които не могат да бъдат цялостно отстранени, може да подобри постоперативния контрол със СА, особено при отстраняване на >75% от масата на аденома (65, 138, 201). По отношение на предоперативното приложение на соматостатинови аналози, последният гайдлайн за лечение на акромегалията от 2009 год. не дава категорично становище „за” или „против”, поради липса на еднопосочни доказателства за подобрене на хирургичния изход и постоперативните усложнения (171). В последните две години са публикувани 3 мета-анализа, оценяващи предоперативното лечение със СА на пациенти с

макроаденоми. В мета-анализа на Pita-Gutierrez и сътр. в проучванията с контролни групи предимството на предоперативното лечение със СА пред първоетапното хирургично лечение е с гранична значимост – отношение на шансовете (OR) 1.62 (95% CI, 0.93-2.82). На базата на няколко проспективни контролирани проучвания се установява статистически значим ефект в полза на медикаментозното лечение - OR: 3.62 (95% CI, 1.88-6.96)(203). В мета-анализа на Zhang и сътр. пациентите с предоперативно лечение със СА са с по-голяма вероятност за ремисия спрямо тези с първоетапно хирургично лечение при краткосрочно проследяване- RR=1.72, 95%CI: 1.14-2.60, p=0.009. При дълготрайно проследяване обаче, не се наблюдава значима разлика между двата подхода - RR=1.03, 95%CI: 0.86-1.24, p=0.751 (107, 269). В мета-анализа на Fougner и сътр. 36% от пациентите с предоперативно лечение с октреотид са в ремисия спрямо 18% от тези с първоетапно хирургично лечение (p=0.06) след 6-12 мес. В дългосрочен план ремисия е постигната при 37% спрямо 19% респективно (p=0.08) (107). Бъдещи рандомизирани и мулти-центрови проучвания биха спомогнали за категоричната оценка на предоперативната медикаментозна терапия.

Усложненията след трансфеноидалната аденомектомия, извършена от опитен специалист, са много редки. При по-малко от 1% от пациентите може да възникне преходна пареза на очни нерви, влошаване на зрението, засягане на каротидната артерия, епистаксис, изтичане на цереброспинална течност, менингит, повишено вътречерепно налягане, инсипиден диабет (6, 192).

Противопоказанията за хирургична интервенция включват отказ на пациента, тежка кардиомиопатия или респираторно заболяване, както и липсата на опитен неврохирург.

### **3.3. Медикаментозно лечение**

При неуспех от хирургичната интервенция се прилага медикаментозно лечение. Към момента в клиничната практика се използват три групи медикаменти: допаминови агонисти (ДА), соматостатинови аналози (СА) и рецепторен антагонист на P<sub>1</sub> (PAPX). Показанията за първоетапно медикаментозно лечение (основно СА) включват пациенти с контраиндикации или отказ от оперативна интервенция, или наличието на макроаденом, който е малко вероятно да бъде радикално отстранен (171).

#### **3.3.1. Допаминови агонисти**

Допаминовите агонисти са първите медикаменти за лечение на акромегалия. Най-често използваните медикаменти са Bromocriptine, въведен в клиничната практика през 70те години, и Cabergoline, въведен през 90те години (130). Повечето от допаминовите

агонисти са ерго-деривати и първоначално са използвани за спиране на лактацията. Физиологично допаминът стимулира секрецията на PХ, но през 1974 г. Chiodini и сътр. показват, че парадоксално потиска хиперсекрецията на PХ при пациенти с акромегалия (61). По-късно се установява, че свързващи места за допамин има не само в аденомите със смесена секреция (соматопролактиноми), но и в чистите соматотропиноми, а експресията на D2 рецепторите е потвърдена от няколко студии (181, 234). Rocheville и сътр. изказват предположението, че D2 рецепторите и соматостатиновите рецептори могат да хетеродимеризират, повишавайки функционалната активност на двата агониста (212).

Резултатите от лечението с Bromocriptine не са обнадеждаващи, едва около 10% от пациентите постигат нормални нива на PХ/IGF-1 (132). Cabergoline е ерго-дериват, който е прилаган с успех при лечение на болест на Паркинсон и хиперпролактинемия и е показал по-голяма ефективност и по-малко странични ефекти спрямо Bromocriptine (3). Въвеждането му като средство на избор при лечението на акромегалия съвпада с настъпването на соматостатиновите аналози, които поради по-високата си ефективност се налагат като средство на първи избор в медикаментозната терапия. Поради тази причина каберголинът остава в сянка и потенциалът му не е обстойно проучен. Клиничните изследвания за ефективността на каберголина при акромегалия са малки и повечето не са рандомизирани или плацебо-контролирани (218). В скорошен мета-анализ, извършен на базата на индивидуалните данни на 150 пациенти се установява нормализиране на IGF-1 при 34% от случаите и достигане на стойности на PХ<2.5 нг/мл при 48%. При пациенти с базални стойности на IGF-1 до 150% от максималната допустима граница, съвместима с възрастта, нормализиране на този показател се наблюдава при 53% от случаите. Средната продължителност на лечение е 10.8±8.2 месеца (218). Резултати от лечението с Cabergoline са публикувани и в няколко национални регистри. В британския регистър, в който са анализирани повече от 1700 терапевтични курса с допаминови агонисти, на фона на Cabergoline нормализиране едновременно на PХ и IGF-1 се наблюдава при 25 % от всички терапевтични курса и 36% от пациентите към момента на последната визита. Като цяло отговорът към Bromocriptine е по-слаб, с изключение на периода след 2000 год. (38% от всички терапевтични курса и 56% към момента на последната визита), което авторите отдават на пре-селекция на пациенти с добър отговор към лечението от предходните години(130). В германския регистър нормализиране на IGF-1 се съобщава при 53.2% от пациентите ( от 6 на Bromocriptine и 24 на Cabergoline) към момента на последната визита (224). В AcroBel 32% (от общо 25) от пациентите на адювантно лечение с ДА постигат нормализиране на PХ и IGF-1(42). От базата данни на West Midlands 15.3% (18

20

от 118) и 37.5% (6 от 16) постигат  $PX < 2.5$  нг/мл след 1 година лечение съответно с Bromocriptine и Cabergoline. Нормализиране на IGF-1 се наблюдава съответно при 25.6% (10 от 39) и 50% (7 от 14) от пациентите (228).

Редица фактори оказват влияние върху отговора към ДА. В мултивариационен анализ Sandret и сътр. откриват сигнификантна връзка между редукцията на  $PX$  и IGF-1 и съответните им изходните нива, дозата на Cabergoline и редукцията на  $PX$ , продължителността на лечението и стойностите на пролактина и IGF-1 (218). От друга страна нормализирането на IGF-1 е свързано единствено с изходните стойности на IGF-1 ( $p=0.01$ ) и е близко по значимост с наличието на предшестваща радиотерапия ( $p=0.06$ ). Наличието на хиперпролактинемия или имунохистохимия за пролактин не повлиява значимо хормоналната редукция в West Midlands база данни (228). Същото проучване потвърждава положителната връзка между отговора към Cabergoline и предшестващо облъчване - 53% (28.8-70.9) спрямо 3.1% (-66.8 – 66.1) редукция на  $PX$  при облъчени спрямо необлъчени,  $p=0.02$  (228). Основното значение на изходните хормонални стойности за отговора към лечението е показано и от други автори. Биохимичен контрол се постига при  $>50\%$  от пациентите с изходни стойности на  $PX < 5$  нг/мл според британската база данни, която е най-голямата до момента (130).

По отношение на ефекта на Cabergoline върху туморния обем се установява, че редукцията на обема е свързана с по-високи пролактинови нива ( $144 \pm 350$  vs.  $33 \pm 45$  нг/мл,  $p=0.08$ ), по-високи изходни нива на IGF-1 ( $292 \pm 97\%$  vs.  $155 \pm 39\%$  от горната граница за съответната възраст,  $p < 0.001$ ) и предшестващо лечение (47 vs. 19%,  $p=0.04$ ) (218).

В мета-анализа на Sandret и сътр. при пациенти с нормализиране на IGF-1 средната доза на Cabergoline е  $2.5 \pm 1.4$  мг/седмица (111), което е два до пет пъти по-високо от обичайната доза при хиперпролактинемия (0.25-1 мг седмично) (3). Въпреки това честота на страничните ефекти от лечението не е по-висока спрямо тази при пролактиномите (91, 194, 207, 218). В последните години се заговори и за потенциалния риск от развитие на клапни лезии при употреба на ДА. Дозата на Cabergoline остава в пъти по-ниска спрямо тази при болест на Паркинсон, която се свързва с риск от сърдечни клапни лезии (221, 268). Клинично значими клапни лезии не са установени при пациенти, получаващи конвенционални дози Cabergoline за лечение на пролактином (47, 95, 125, 139, 149, 152, 186, 239, 248), с изключение на проучването на Colao и сътр., които откриват хемодинамично значима умерена по степен трикуспидална регургитация (72). От друга страна Еленкова и сътр. намират по-голяма честота на субклинични клапни фибрози при пациенти на ДА (95). До момента няма съобщения за клинично значими клапни лезии при пациенти с акромегалия на лечение

с Cabergoline (149, 160). Въз основа на наличните данни, е целесъобразно проследяването на пациентите, приемащи за по-продължителен период от време по-високи от конвенционалните дози Cabergoline чрез ехокардиография.

На базата на гореизложеното, допаминовите агонисти са показани при пациенти, които имат желание за перорална терапия, след хирургична интервенция при селектирани пациенти с умерено повишено ниво на PХ и IGF-1 или като допълнително лечение при пациенти с частичен отговор към СА в оптимална доза (171). При някои пациенти обаче, е постигнато нормализиране на IGF-1 въпреки много високите изходни стойности, което наред с ниската цена на медикаментите и лесния начин на приложение предполага, че допаминовите агонисти могат да се използват като средство на първи избор след неуспешна хирургична интервенция (218)

### **3.3.2. Соматостатинови аналози**

Структурата на хипоталамичната субстанция, инхибираща PХ, е разгадана през 1973 год. от научната група, ръководена от Roger Guillemin и наречена соматостатин (51). Още тогава се осъзнава, че соматостатинът може да бъде използван за лечение на акромегалия, но краткият му полуживот от 2-3 минути затруднява клиничната му употреба (122). През 1982 год. е създаден октапептидът Octreotide, който е с плазмен полуживот приблизително 90 мин., а по-късно и Lanreotide (124, 260). В съвременната клинична практика се използват депо формите на двата медикамента, което увеличава удобството за пациентите и техния къмплайънс. Octreotide long-acting repeatable (LAR) е под формата на микросфери за дълбоко интрамускулно приложение. Стартовата доза е 20 мг веднъж месечно. Lanreotide Autogel (ATG) е наситен воден разтвор за дълбоко подкожно приложение със стартов режим на приложение 60 мг на всеки 4-6 седмици. И двата препарата показват висок свързващ афинитет към соматостатин тип 2 рецепторите (SSTR2) и сравнително слаб към тип 5 рецепторите (SSTR5) (147).

Към настоящия момент соматостатиновите аналози са показани основно като средство на първи избор след неуспешна хирургична интервенция и за постигане на пълен или частичен биохимичен контрол в периода между прилагането на лъчелечение и достигане на максималния ефект от облъчването. Соматостатиновите аналози могат да бъдат и средство на първи избор при малка вероятност за радикално хирургично отстраняване на аденома (напр. при големи екстраселарни тумори без данни за централна компресивна симптоматика) (73, 81, 161, 174, 175) или като предоперативна терапия за подобряване на тежките съпътстващи заболявания и за редукция на туморния обем с цел постигане на по-добри следоперативни резултати, което бе дискутирано по-горе.

Точна оценка на ефективността на лечението и необходимостта от титриране на дозата се извършва едва след 3-месечен прием на медикамента в една и съща дозировка.

В скорошен обстоен обзор върху действието на соматостатиновите аналози на Colao и сътр. са обобщени резултатите от проучвания с повече от 10 пациенти и продължителност на лечение поне 12 месеца (66). Octreotide LAR редуцира  $PX < 2.5$  нг/мл при 60% (37-72%) от 900 пациенти, нормализира IGF-1 при 59% (34-75%) от 956 пациенти и води до редукция в туморния обем с  $>20\%$  от изходния размер при 70% (9-88%) от 627 пациенти (29, 66, 69, 79, 81, 88, 110, 134, 153, 175, 193, 247). Същите критерии при лечение с Lanreotide SR са изпълнени при 57% (31-78%), 56% (35-72%) от 474 пациенти и 22% (8-39%) от 210 пациенти респективно (23, 24, 31, 59, 112, 138, 256). При лечение с Lanreotide ATG се наблюдава контрол на  $PX$  и IGF-1 при 62% (54-85%) и 49% (37-59%) от 264 пациенти респективно (26, 58, 66, 67, 158). Редукция на туморния обем с повече от 20% се наблюдава при 73% от 22 пациенти и 77% от 26 пациенти (26, 158). Установява се по-добър биохимичен контрол на заболяването след първата година (66, 79, 81, 161) и при по-високи дозировки (74, 114). Смята се, че Octreotide LAR и Lanreotide ATG имат сходна ефективност по отношение на симптомите и биохимичния контрол при пациенти с акромегалия (183). Редица проучвания показват, че контролът на заболяването се подобрява при титриране на дозата след незадоволителен ефект от стартовия режим на приложение, както при Octreotide LAR, така и при Lanreotide ATG (26, 56, 58, 69, 70, 74, 79, 114, 153, 172, 214).

Наличието на пациенти, които не са подходящи за оперативно лечение или са с малка вероятност за добър резултат, предизвиква интерес към възможността за употреба на СА като първостепенно и самостоятелно лечение. Нормализиране на  $PX$  и IGF-1 се наблюдава между 25-78.6%, а редукция в размера на аденома с  $>20\%$  - при 22-100% от пациентите (16, 23, 29, 31, 41, 69, 70, 73, 74, 76, 79, 81, 119, 161, 175). Установява се, че антитуморният ефект на СА е по-силно изразен при първостепенното спрямо адювантното лечение (40, 118).

Няколко национални проучвания публикуват резултати от реалната клинична практика, които показват постигане на ремисия при 45-68.9% от пациентите, съобщавайки различни критерии за биохимичен контрол, различно съотношение между медикаментозно лечение на първи етап или адювантно и различни дозови режими (42, 130, 224, 228).

Отговорът към лечението със СА зависи от редица фактори. Количеството на рецепторите за соматостатин върху клетъчната мембрана, особено SSTR2 и SSTR5 корелират с отговора към медикаментите (103, 210, 238). В генетично отношение

аденомите с Gs- $\alpha$  мутация са с по-голяма вероятност да отговорят на лечението (66). От клинична гледна точка жените във фертилна възраст или тези с перорална заместителна терапия с естрогени имат по-високи стойности на P<sub>X</sub>, но по-ниски нива на IGF-1. Възрастните пациенти обикновено имат по-малки аденоми и по-ниски нива на P<sub>X</sub> и IGF-1. Тези две групи пациенти са с по-голяма вероятност да постигнат нормализиране на IGF-1 и редукция в размера на аденома в резултат на лечение със СА. От друга страна, по същите критерии младите мъже постигат по-трудно контрол под действието на СА, тъй като често имат по-агресивни макроаденоми (66). Радиотерапията също би могла да оказва влияние върху действието на СА. Значително по-ниска редукция в стойностите на IGF-1 се съобщава при облъчени пациенти в регистъра на West Midlands (228).

Както беше споменато по-горе, Octreotide и Lanreotide проявяват висок афинитет основно към соматостатин подтип 2 рецепторите. Pasireotide е соматостатинов аналог, разработен в последните години, с висок афинитет към четири от петте подтипа на соматостатиновите рецептори, включително подтип 2 и 5 (52). След като е демонстрирана ефективността на pasireotide при акромегалия, приложен двукратно дневно подкожно (200), е разработена и дългодействаща формула за приложение веднъж месечно – Pasireotide LAR (93). В двойно-сляпо мултицентрово проучване във фаза 3 на 12-тия месец се установяват сигнификантно повече пациенти с P<sub>X</sub><2.5нг/мл и нормални нива на IGF-1 на Pasireotide LAR (n=176) спрямо Octreotide LAR (n=182) – 31.35 спрямо 19.2% респективно, p=0.007. В проучването са включени пациенти, нелекувани до момента с медикаментозна терапия – 151 с предшестваща хирургична интервенция и 207 нелекувани до момента. Значимо по-голяма вероятност за достигане на ремисия с Pasireotide LAR спрямо Octreotide LAR се наблюдава и в подгрупата с предшестваща операция OR 2.34 (95% CI 1.14-4.79). Като най-чести странични реакции са описани (pasireotide LAR vs. octreotide LAR): диария (39.3% vs. 45.0%), холелитиаза(25.8% vs. 35.6%), главоболие (18.5% vs. 25.6%) и хипергликемия(28.7% vs. 8.3%) (68). В друго проучване във фаза 3 също се доказва превъзходството на Pasireotide LAR vs. Octreotide LAR или Lanreotide ATG (т. нар. активна контрола) при пациенти с неадекватен контрол на акромегалията на фона на лечение с последните два медикамента. На 24-та седмица сигнификантно по-голям брой пациентите достигат пълна ремисия лекувани с Pasireotide LAR 40 mg (15.4%) или Pasireotide LAR 60 mg (20.0%), спрямо активната контрола(0%; P=0.0006 и P<0.0001, съответно). Като цяло, профилът на безопасност на Pasireotide LAR 40 mg и 60 mg не се е отличавал

значително от този на активната контрола, с изключение на честотата и степента на хипергликемия при Pasireotide (109).

### **3.3.3. Рецепторен антагонист на PХ**

Към момента е наличен само един рецепторен антагонист на PХ за лечение на акромегалия – Pegvisomant. Той възпрепятства димеризацията на рецепторите за PХ, като по този начин блокира периферните ефекти на PХ, включително и продукцията на IGF-1 от черния дроб. Нивата на PХ не намаляват, поради което IGF-1 е единствен маркер за контрол при терапия с Pegvisomant (243). Pegvisomant е показан при персистиращи високи нива на IGF-1, въпреки максималното приложение на другите медикаменти. Възможно е и приложението му в комбинация със СА и/или ДА (171). В по-ранните проучвания се съобщава, че Pegvisomant може да нормализира нивата на IGF-1 при до 97% от пациентите (242). Съвсем скорошен анализ на резултатите от рутинната клинична практика върху повече от 1200 пациенти обаче, показва, че биохимичен контрол на акромегалията е постигнат средно при 63.2% от случаите за 5 години със средна дозировка от 18 мг/ден. Основните притеснения, свързани с безопасността на медикамента са размерите на тумора и нарушение на чернодробната функция, последното от които обикновено е преходно. Увеличаване в размера на аденома, документирано чрез централно разчитане на ЯМР се наблюдава при 3.2% от случаите, а увеличение на АЛАТ или АСАТ с повече от три пъти над нормата – при 2.5% от пациентите (253). Все още не е изяснено дали увеличаването на туморния обем се дължи на лечението с Pegvisomant или отразява продължаващия растеж на аденома при липсата на специфично лечение, контролиращо директно големината на тумора.

### **3.3.4. Комбинирано медикаментозно лечение**

Както е видно от изложението по-горе, не малка част от пациентите с акромегалия остават с неадекватен контрол на акромегалията на монотерапия в оптимални дози с някоя от трите групи медикаменти. Терапията в различни комбинации между ДА, СА и PАРХ предлага допълнителни възможности за достигане на биохимичен контрол на заболяването.

#### **3.3.4.1. Комбинация между СА и ДА**

Комбинацията между СА и ДА има синергичен ефект върху потискането на PХ, но точният механизъм все още подлежи на изясняване (150, 151, 212). Предполага се взаимодействие между G-куплираните рецептори или димеризация на мембранно или постмембранно ниво (220), парадоксална хетеродимеризация(53) или повишено

интестинално транзитно време (133). Добавянето на Cabergoline към терапията със СА подобрява отговора на РХ при пациенти без задоволителен контрол с максимални дози СА (78, 133, 166, 168, 218, 225, 235, 258). Нормализиране на РХ и IGF-1 се наблюдава съответно при 20-71% и 20-56% съответно. Положителен ефект от лечението се наблюдава независимо от наличието на хиперпролактинемия и при пациенти с ниски изходни нива на IGF-1 (218). Въпреки, че не е наблюдавано намаляване на ефективността на ДА с времето (108, 218), този въпрос заслужава да бъде по-задълбочено проучен в проспективни проучвания.

#### **3.3.4.2. Комбинация между СА и PАРХ**

Комбинацията между СА и PАРХ е описана за пръв път през 2001 год. (254). В последствие няколко проучвания съобщават резултати от комбинираната терапия със СА и седмично приложение на Pegvisomant при пациенти с предшестващ незадоволителен контрол със СА. Нормализиране на серумния IGF-1 се наблюдава при 55.5-100% от случаите. Най-честата странична реакция е била транзиторно покачване на чернодробните трансаминази (до 38%), свързано с приложението на Pegvisomant (43, 101, 187, 190, 191, 244, 252). В две проучвания сравняват ефективността на монотерапия с Pegvisomant с комбинирана терапия Pegvisomant и СА при пациенти с незадоволителен контрол на фона на СА. Нормализиране на IGF-1 се наблюдава при 56 и 62% от пациентите съответно на моно- и комбинирана терапия в проучването на Trainer и сътр. (244). В проучването на Bianchi и сътр. се наблюдава контрол на IGF-1 преди редукция в дозата на Pegvisomant при 82.8 и 66.7% ( $p>0.05$ ) съответно на моно- и комбинирана терапия с рецепторния антагонист (43).

Дозировката на Pegvisomant при комбинирана терапия със СА варира, но като цяло е по-ниска спрямо монотерапията (105). Съществуват няколко хипотези за обяснение на това наблюдение: по-високи плазмени нива на Pegvisomant с около 20%, редукция на нивото на РХ под действие на СА и редукция в броя на рецепторите за РХ върху черния дроб в резултат на понижена портална инсулинова концентрация под действието на СА (156, 182). Редица студии показват ефикасността на високи дози СА без значима промяна в профила на безопасност на тази група медикаменти, но приложението на високи дози СА в комбинирана терапия с Pegvisomant е все още недостатъчно проучено.

#### **3.3.4.3. Комбинация между ДА и PАРХ**

Към момента само две проучвания са фокусирани върху ефективността на тази комбинация. Higham и сътр. проспективно описват добавяне на минималната доза

Pegvisomant към монотерапия с Cabergoline в максимална доза 0.5 мг/седмица. Нормализиране на IGF-1 се наблюдава при 68% от пациентите, а спирането на Cabergoline, при поддържане на същата дозировка на Pegvisomant води до редукция с 26% на пациентите в ремисия. Не са били наблюдавани значими странични реакции като транзиторно покачване на чернодробните трансаминази или въглехидратни нарушения (126). Vernabeu и сътр. установяват ретроспективно, че добавянето на Cabergoline при пациенти с незадоволителен контрол на фона на СА и последваща монотерапия с Pegvisomant води до нормализиране на IGF-1 при близо 1/3 от случаите (39). Въз основа на тези проучвания може да се мисли, че комбинацията между ДА и Pegvisomant допринася за постигане на допълнителен биохимичен контрол спрямо монотерапия и показва добър профил на безопасност. Необходими са повече проучвания за потвърждаване на тези наблюдения.

С цел подобряване на биохимичния контрол и кълмплайънса на пациентите с акромегалия се провеждат изследвания върху нови дългодействащи соматостатинови аналози, перорални СА, соматостатинови мултирецепторни лиганди, химерни молекули (117).

### **3.4. Лъчетерапия**

Лъчетерапията към днешния момент се смята за лечение на „отчаянието“ и се прилага на трети етап след неуспешна хирургична интервенция и резистентност или интолерантност към медикаментозна терапия (171). Радиотерапията може да бъде приложена като конвенционална телегаматерапия или стереотактична радиохирургия. Jenkins и сътр. описват ретроспективно ефекта от приложението на конвенционална телегаматерапия при 884 пациенти от британския регистър за акромегалия. Ефективен контрол на РХ и IGF-1 се наблюдава при 60 и 63% от пациентите съответно на десетата година от облъчването. Нововъзникналите дефицити на хипофизата са 18% за ЛХ/ФСХ, 15% за АКТХ и 27% за ТСХ (135). По-съвременна алтернатива на конвенционалната телегаматерапия е стереотактичната радиохирургия, която се прилага на по-малка площ и с по-голям дозов градиент между аденома и околните тъкани с цел намаляване на радиационната токсичност и увеличаване на ефективността. Облъчването може да е еднократно или фракционирано и се осъществява с протонни лъчи или фотонна енергия от множествени радиационни източници на кобалт-60 (гама-нож) или модифициран линеен ускорител (Linac), кибернож. При разположение на аденома на по-малко от 3 мм от chiasma opticum може да се приложи само фракционирана стереотактична радиохирургия (180). Смята се, че различните видове стереотактично лечение са със сходна ефективност. В обстоен обзор

на над 1000 пациенти, лекувани със стереотактична радиохирургия, Minniti и сътр. обобщават, че за 50.6 месеца (в диапазона 6-114 месеца) 92-100% от пациентите постигат контрол на туморния размер и 17-82% биохимичен контрол. На петата година с биохимичен контрол са средно 43% (15-80%) , а на 10-тата – 62.8% (46-86%) от пациентите. Основните предиктори за ефективност са изходните хормонални нива и маргиналната доза на радиотерапията (179). Като цяло стереотактичната радиотерапия се прилага при пациенти с по-малки аденоми и няма достатъчно сравнителни проучвания между двата метода, което затруднява категоричната оценка относно ефективността им.

Все още дискутабилен остава и въпросът относно приложението на соматостатинови аналози преди облъчването. Някои студии откриват лъчепротективен ефект на СА (154, 204), докато други не установяват такова влияние (25, 57). Въпреки липсата на категорични доказателства, се предпочита спирането на СА преди осъществяването на радиотерапия (159, 266).

Стереотактичната радиохирургия не показва предимство по отношение на нововъзникналия аденохипофизарен дефицит – от 0-69% в зависимост от периода на проследяване и 6-33% на петата година (179). Поради концентриране на дозата в по-малка площ, късните съдови усложнения и вторични мозъчни неоплазми, които се наблюдават след конвенционалната телегаматерапия (дискутирани по-горе при смъртност при акромегалия), са с незначителна честота (157). Все още липсват достатъчно на брой дълготрайни проследявания, които да отговорят на този въпрос.

#### **4. Оценка на качеството на живот.**

В съвременната клинична практика или клинични проучвания, основна цел на всяко едно лечение е подобрението в качеството на живот на пациентите и повлияването на тяхното физическо, емоционално и социално състояние, наред с подобрение в симптомите на болестта. Качеството на живот се дефинира от СЗО като възприятието на всеки индивид относно собствената позиция в живота в контекста на културната и ценностна система, в която той/тя живее и във връзка със собствените цели, очаквания, стандарти и интереси (121). Различни фактори като среда, доходи, жилище или свобода могат неблагоприятно да повлияят качеството на живот. Тези проблеми обаче, са малко по-далечни по отношение на здравословни и медицински проблеми. Ето защо клиницистите поставят акцент основно върху качеството на живот, зависимо от здравето, като мярка за изход от дадена болест и лечението ѝ. Качеството на живот, зависимо от здравето, обхваща субективното физическо, психическо и

социално благополучие или дистрес и описва способността за участие в ежедневните дейности (155).

Всеки здравословен проблем може сериозно да ограничи нормалното развитие на физически, емоционални и социални аспекти от живота на човек. Нарастващият интерес към средства за измерване на субективното усещане за здраве довежда до създаването на редица надеждни и добре обосновани стандартизирани въпросници, относно качеството на живот (197).

Въпреки че въпросниците за качество на живот са по-чести в клиничните проучвания, използването им в клиничната практика би могло да помогне за получаването на стандартизирана информация относно влиянието на болестта и лечението върху качеството на живот на пациента - информация, която не може да бъде получена чрез традиционните методи на изследване, а би била от голяма полза при взимането на клинични решения.

Отделните характеристики на всеки метод като съдържание на въпросите, обхват, таргетна популация, го определят като общ или специфичен за дадена болест. Общите въпросници са с универсално съдържание и позволяват сравнение между различни болестни състояния, както и спрямо здрава популация. Известно е обаче, че те могат да пропуснат област, която е особено важна за конкретно заболяване. Ето защо специфичните за конкретно заболяване анкети с по-голяма вероятност са по-чувствителни за изследваната област (170).

#### **4.1. Специфичен въпросник - AcroQoL**

Акромегалията значително повлиява качеството на живот. По-ранни наблюдения служат като основа за определяне на аспектите с най-голямо влияние върху пациентите - външният вид, наличието на болка, депресия, лабилност в настроенията, степен на сила и енергия (13, 27, 98, 106, 163, 217, 231, 232). През 2002 е публикуван първият специфичен въпросник за акромегалия от Webb и сътр. – Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). Десет експерти в областта провеждат задълбочено интервю със 72-ма пациенти на различна възраст и с различна давност на заболяването. Въз основа на разговорите са набелязани 142 въпроса, редуцирани до 38 според степента на разбираемост, значимост и честота им, за да останат крайните 22 въпроса след Rasch анализ. Въпросникът е разделен на 2 скали: едната оценява физическите аспекти ( 8 въпроса) а другата психологическите (14 въпроса). Последната е разделена на две подскали: едната оценява външния вид, а другата влиянието на болестта върху човешките взаимоотношения (всяка с по 7 въпроса). Всеки един от въпросите се оценява между 1 и 5 точки, които се събират, а резултатът (скорът) се изчислява по

формула. Най-ниският възможен скор е 0 и отразява лошо качество на живот, а най-високият е 100, съответстващ на най-добро качество на живот (263). Валидността и надеждността на въпросника са тествани и статистически потвърдени и той е интегриран успешно в клинични проучвания и рутинната практика (17, 30, 45, 46, 123, 131, 145, 162, 167, 178, 189, 196, 205, 215, 219, 237, 245, 250, 262, 265).

AcroQoL е специфичен въпросник и поради тази причина няма нормативни данни спрямо здрава популация. Използвани са обаче редица общи въпросници като SF-36 (Short Form-36), Nottingham Health Profile; HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale); PGWBS (Psychological General Wellbeing Schedule), EuroQoL, POMS (Profile of Mood States), 15D, които показват значимо по-лоши резултати на пациентите с акромегалия спрямо здравата популация. Установява се и значима корелация между AcroQoL и общите въпросници, което е допълнително потвърждение за надеждността му (30, 46, 143, 262).

## **4.2. Фактори, влияещи върху качеството на живот**

### **4.2. 1. Биохимичен контрол**

Вече бе дискутирано, че постигането на ремисия на акромегалията категорично е свързано с намаляване на повишената смъртност до стойности близки до тези на общата популация. През последните години се натрупа опит със специфичния въпросник AcroQoL, но все още зависимостта между контрола на заболяването и качеството на живот не е определена еднозначно. Някои студии с трансверзални проучвания установяват по-добри скорове на общата, физическата и подskalата на личните взаимоотношения (245) или подskalата за външния вид от AcroQoL при пациенти в ремисия спрямо тези с активност на заболяването (167). Други не намират статистически значима разлика (46, 131, 215, 237), а трети съобщават дори за по-високи скорове, отговарящи на по-добро качество на живот при пациенти с активна акромегалия спрямо тези в пълна ремисия (145, 219). Корелационните анализи от крос-секционните проучвания не внасят допълнителна яснота. Повечето от тях не намират значима корелация между биохимичните параметри (IGF-1 и/или PX) и качеството на живот (17, 46, 215, 237), но други установяват отрицателна връзка между IGF-1 и различни скали. Треър и сътр. показват, че IGF-1 е независим негативен предиктор на общия скор (средно -0.8% за всяко покачване на IGF-1 с 10 нг/мл ; 95% CI -1.4-0.1,  $p=0.018$ ), физическата скала (средно -1.0% 95% CI -1.8-0.2,  $p=0.011$ ) и подskalата за външен вид (средно -0.8% 95% CI -1.4-0.2,  $p=0.017$ ) (245). Matta и сътр. установяват слаба, но значима обратна корелация между скалата за външен вид и IGF-1 ( $r=-0.22$ ,

$p=0.039$ ) (167), а Natipoglu и сътр. - между IGF-1 и общия скор ( $r=-0.69$ ,  $p=0.019$ ) (123).

От друга страна, повечето лонгитудинални проучвания показват подобрене в AcroQoL след приложено лечение (162, 189, 196, 219, 262). Статистически значима корелация между промяната в някои скорове (общия, физическия и скор за външен вид) и редукцията на IGF-1 обаче, е показана само от екипа на Paisley – общ скор  $r=-0.36$ ,  $p=0.006$ ; физически скор  $r=-0.33$ ,  $p=0.01$ ; скор външен вид  $r=-0.42$ ,  $p=0.001$  (196).

Интерес представлява наблюдението на Kauppinen и сътр., че качеството на живот е най-добро при стойности на PX след ОГТТ между 0.3-1 нг/мл и се влошава, както при по-ниски, така и при по-високи стойности (143). Wexler и сътр. потвърждават, че пациентите с дефицит на PX, възникнал след лечение за акромегалия, са с по-ниско качество на живот спрямо тези без наличен дефицит (265).

Всички тези резултати навеждат на мисълта, че биохимичният контрол на акромегалията не е единствен фактор, влияещ върху качеството на живот, а вероятно взаимодейства с редица други фактори.

#### **4.2.2. Продължителност на заболяването**

Фактор, до известна степен свързан с биохимичния контрол, е продължителността на заболяването. Продължителността на заболяването влошава подskalата на личните взаимоотношения от AcroQoL (17, 46, 237), но такава връзка не е установена от други автори (145, 215). Обяснение може да се търси във връзката между продължителността на заболяването и настъпилите необратими промени в резултат на продължителна хиперсекреция от една страна, или в нуждата от дългогодишно лечение дори и при постигната ремисия, от друга страна. В тази насока интерес представлява лонгитудиналното проучване на van der Klaauw и сътр., които показват, че качеството на живот при пациенти с ремисия прогресивно се влошава с течение на времето (250).

#### **4.2.3. Терапевтичен подход**

##### **4.2.3.1. Радиотерапия**

Терапевтичният подход оказва влияние върху качеството на живот. Така например, облъчването е свързано не само с по-голяма вероятност за мозъчно-съдови инциденти, но и с влошено възприятие за собственото здраве. В проучването на Rowles и сътр. приложението на радиотерапия е негативен предиктор за качеството на живот, оценено чрез AcroQoL, SSS (sings and symptoms score), EuroQoL и PGWB (Psychological General Well-Being) (215) и негативен предиктор на 15-дименсионната скала (15D), използвана във Финландия (143). Kericoglu и сътр. намират по-нисък общ скор на

AcroQoL при облъчените пациенти (145), а Anagnostis и сътр. по-ниска степен на жизненост, оценена чрез POMS (Profile of Mood States) (17). В своето лонгитудинално проучване, оценяващо промяната в качеството на живот 4 години след постигната ремисия, Van der Klaauw установяват, че облъчването е негативен предиктор за физическата скала от AcroQoL; енергия, болка и социална изолация (оценени чрез NHP – Nottingham Health Profile), физическа умора, активност и мотивация (оценена чрез MFI-20); тревожност и депресия (оценени чрез HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale) (250). В Белгия се установява гранична, но статистически незначима корелация между AcroQoL и радиотерапията ( $p=0.098$ ) (237), гранично, но без статистическа значимост влияние върху физическата скала се установява и при Postma и сътр. (205).

Могат да бъдат предложени няколко обяснения за негативното влияние на облъчването върху качеството на живот. В дългосрочен план, радиотерапията може да повлиява негативно неврокогнитивната функция, както при пациенти, облъчени поради други мозъчни тумори (233). От друга страна радиотерапията обикновено се прилага при пациенти с агресивен ход на заболяването с прогресиращи и рецидивирани аденоми, при които не е постигнат ефект след хирургична интервенция и медикаментозна терапия. Известно е, че с постигането на ремисия се подобрява клиничната симптоматика, но при продължителна предшестваща хормонална хиперсекреция настъпват необратими промени (71). Ефектът от облъчването настъпва бавно и тези пациенти са изложени по-дълго на продължителна хиперсекреция на РХ, поради което могат да се очакват и необратими промени в по-голяма степен. Въпреки че връзката между тези промени и радиотерапията не е добре проучена, редица съобщения показват засягане в най-голяма степен именно на скалата външен вид (17, 167, 196, 219, 237, 245, 250, 262) и влияние на остеоартрита върху качеството на живот (45, 178, 261).

Освен това, радиотерапията води до прогресивно увеличаване на пациентите с хипопитуитаризъм, както и на броя на дефицитните хипофизарни оси (135). Негативно влияние на хипопитуитаризма върху психологическата и подскалата на личните взаимоотношения е установено от T'Sjoen и сътр. (237), но такава връзка не се установява от други студии (17, 46, 145, 167, 215).

#### **4.2.3.2. Хирургично лечение**

Влиянието на хирургичното лечение и медикаментозната терапия върху качеството на живот, оценено чрез AcroQoL е засегнато в няколко проучвания. Matta и сътр. съобщават за по-добър скор външен вид при оперирани пациенти спрямо тези на медикаментозна терапия в групата с персистираща активност на заболяването -  $65 \pm 18$

vs.  $54 \pm 14$ ,  $p=0.009$ . Авторите обясняват наблюдението със значимо по-ниските стойности на IGF-1 при оперираните пациенти и наличието на корелация с точно тази подскала (167). Влияние на оперативното лечение върху качеството на живот или предимството му спрямо медикаментозна терапия не се установява от други групи (17, 46, 145, 162).

#### 4.2.3.3. Медикаментозно лечение

Sonino и сътр. описват при 10 пациенти, лекувани със СА (lanreotide), че редукцията на PX и IGF-1 води до значимо подобрене в психологическия дистрес, физическото състояние и социалните страхове (232). Две крос-секционни проучвания обаче, показват противоположни резултати. Hua и сътр. описват, че в групата на ремисия ( $n=30$ ) пациентите на лечение със СА ( $n=13$ ) имат по-лоши скорове във всички скали, освен физическата (131). Основната критика към проучването е малката бройка на изследваните пациенти. По-късно подобни резултати са установени и от Postma и сътр., които анализират 108 пациенти в ремисия, 41 от които на лечение със СА. В мултивариационен регресионен анализ, включващ и стойностите на IGF-1, приложението на СА се явява независим негативен предиктор за всички скорове от AcroQoL, освен подскалата за лични взаимоотношения (205). Възможни са различни обяснения. Едно от тях е в теорията за т.нар. екстрахепатална акромегалия, описано при влиянието на различните терапевтични подходи за смъртността при акромегалия (188). Възможно е и хроничното инжекционно приложение на СА да създава дискомфорт на пациентите, отразявайки се върху субективното им усещане за здраве.

От друга страна подобно негативно влияние на СА не се установява от други автори

(17, 46, 143). Нещо повече, подобно на Sonino и сътр. (232), Mangupli и сътр. показват подобрене на AcroQoL след лечение със Sandostatin LAR при 28 пациенти  $53 \pm 15$  спрямо  $70 \pm 15$ ,  $p < 0.001$  (162).

Влиянието от приложението на Pegvisomant е най-добре изследвано от Neggers и сътр. в двойно-сляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано, крос-овър проучване (189). При 20 пациенти с ремисия (нормален IGF-1) на фона на Sandostatin LAR последователно се добавят 40 мг седмично Pegvisomant или плацебо за два последователни периода от 16 седмици, с период на washout за 4 седмици. Стойностите на IGF-1 не се променят съществено, но пациентите ретроспективно съобщават, че са усещали кога са лекувани с Pegvisomant, когато и значимо се подобряват общия скор и физическата скала на AcroQoL. Проучването показва, че вероятно въпросникът е почувствителен маркер за наличие на клинично подобрене на заболяването, отколкото IGF-1 и подчертава значимостта му за клиничната практика (189). В две други

проучвания се съобщава за подобряване на качеството на живот при добавяне на Pegvisomant към незадоволителна терапия със СА, но не се прецизира статистическата значимост на резултатите (244, 252).

#### **4.2.4. Други фактори**

Редица други фактори могат да оказват влияние върху субективното възприятие за здраве. Така например мъжете са с по-високи скорове на AcroQoL в няколко проучвания (17, 237, 262), но не и в други (46, 145, 215). Интерес представлява наблюдението на Psaras и сътр., които описват различно влияние на придружаващите заболявания според пола. Наличието на артериална хипертония се отразява върху качеството на живот повече върху жените, докато наличието на остеоартропатия в по-голяма степен върху мъжете (206). Като цяло съществуват разлики между половете във възприятието на различни болестни състояния, както и в отговора към лечението (21), което отваря възможности за допълнителни изследвания в тази област.

Друг фактор, който не е свързан пряко със заболяването е възрастта. Някои студии установяват влошаване на AcroQoL или общи въпросници с напредване на възрастта (46, 143, 250), докато други не откриват влияние на възрастта (17, 145, 215, 237, 262).

В последните години се установява положителното влияние на редовната физическа активност върху качеството на живот, оценено чрез AcroQoL, както и връзката му с намаления функционален капацитет (120, 123). Установена е и връзка с ефективността на даден медикамент, страничните му ефекти, удобството на приложение и общото удовлетворение от употребата му, оценени чрез TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) (145). Търсенията за оптимална оценка на качеството на живот при пациенти с хипофизни аденоми и в частност с акромегалия продължават. Наскоро Andela и сътр. провеждат интервю с фокус група, като набелязват нови аспекти във физическото, емоционалното и социалното състояние на пациентите, които биха могли да бъдат включени в бъдещи въпросници и проучвания (18).

### **III. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ**

#### **1. Цели:**

1. Да се оценят епидемиологични показатели като заболяемост, болестност и някои демографски показатели въз основа на общонационална клинична база данни за акромегалия
2. Да се оцени смъртността при пациенти с акромегалия и факторите, които оказват влияние върху този демографски показател.
3. Да се оцени ефекта на различните методи на лечение.
4. Да се оцени качеството на живот при пациенти с акромегалия чрез специфичен въпросник и факторите, които му влияят

#### **2. Задачи:**

1. Да се създаде единна клинична база на пациенти с акромегалия, преминали през ендокринологичните клиники на 5-те медицински университета в страната.
2. Да се изчислят заболяемостта и болестността при пациенти с акромегалия въз основа на данните от клиничната база.
3. Да се определи разпределението по пол, възраст и етиологична причина при пациенти с акромегалия.
4. Да се определи смъртността при пациенти с акромегалия, преминали през клиничния център по ендокринология и геронтология, МУ – София.
5. Да се сравни смъртността при българските пациенти със смъртността при пациентите с акромегалия от областта Кампания, Италия
6. Да се установи влиянието на биохимичния контрол, приложеното лечение или други фактори върху смъртността.
7. Да се анализират методите на лечение при пациенти с акромегалия и процентното им съотношение като приложение.
8. Да се установят резултатите от приложените методи на лечение и факторите, които влияят върху ефикасността им.
9. Да се въведе специфичен въпросник, оценяващ качеството на живот при пациенти с акромегалия (AcroQoL) в клиничната практика.
10. Да се установи влиянието на биохимичния контрол, приложеното лечение и други фактори върху качеството на живот при пациенти с акромегалия.

## **IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.**

### **1. Методичен подход при създаване на клинична база данни за акромегалия**

Базата данни беше създадена от екипа на информационното отделение на УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев” под ръководството на доц. д-р Д.Чаръкчиев. Първичната информация бе подаден от специализиран екип от ендокринолози и неврохирурзи. Базата позволява нанасянето на следните данни при всяка визита на пациента: име, възраст, пол, основна и всички придружаващи диагнози, основни клинични симптоми, характерни за заболяването ( главоболие, изпотяване, болки по ставите, нарушения в гонадната ос), данни от статуса ( ръст, тегло, ИТМ, пулс, артериално налягане), гинекологична и фамилна анамнеза, практически всички биохимични и хормонални изследвания ( най-важните от които минимумът на СЗО за диагностициране на метаболитен синдром и артериална хипертония, всички хормони от соматотрофната, гонадотрофна, тиреотрофна и кортикотрофна ос, растежен хормон в хода на орален глюкозотолерантен тест), инструментални визуализиращи методи, размер и разположение на хипофизния аденом, холтер мониториране на артериалното налягане, очна периметрия, ултразвукова диагностика на щитовидна жлеза, коремни органи и малък таз, дата и метод на хирургичното и радиологичното лечение, доза на лъчетерапията, хистологично описание на аденома, извършеното медикаментозно лечение с датата за началото и приключването на терапията, дозировка на приложения медикамент, генетичен анализ, настъпили усложнения в хода на заболяването ( артериална хипертония, левокамерна хипертрофия, ИБС, СН, МИ, инсулт, очни нарушения, хипопитуитаризъм с изброяване на засегнатите оси), както и въпросник, оценяващ качеството на живот.

Клиничната база данни отговаря на европейски и международен стандарт, касаещи електронния здравен запис, управление на епизода и приемствеността на грижите (CEN EN 13606, CEN EN 13940, HL7 Архитектура на личния документ). Базата данни дава възможност за генериране и представяне на архетипи (archetypes); комбинирано приложение на стандартни унифицирани технологии като МКБ-10 за диагноза и АТС за класификация на описване на лекарственото лечение; групиране на пациентите в хомогенни групи болни с приложено групиране в DRG групи;

Нанасянето бе извършено ръчно и централизирано в референтния център по ендокринология в България – Клиниката по хипоталамо-хипофизарни, надбъбречни и гонадни заболявания (КХХНГЗ) на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев” от единствен изследовател (С.В.). Обработването на данните позволява анонимизиране на

пациентите. Достъпът до базата данни е ограничен и става след получаване на парола от системния администратор.

Създаването на клиничната база данни беше одобрено от етичните комисии в рамките на два гранта – към МУ-София и МОН.

В базата данни бяха въведени ретроспективно всички пациенти със запазена медицинска документация, с поставена диагноза и лекувани за акромегалия до края на 2009 год в някой от 5-те медицински факултета. В инициативата се включиха шестте университетски ендокринологични клиници от медицинските факултети в България – МУ - София (Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология; МУ - София (Клиника по ендокринология със сектор по остеопороза, УМБАЛ „Александровска”), МУ – Варна (Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Марина”), МУ – Пловдив (Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги”), Тракийски Университет, гр. Стара Загора (Катедра по вътрешни болести и клинична лаборатория – отделение по ендокринология, УМБАЛ „Стара Загора”) и МУ – Плевен (Клиника по ендокринология и метаболитни заболявания, УМБАЛ „Д-р Георги Странски”). След този период до края на 2012 год. проспективно са въведени всички диагностицирани и проследявани пациенти в Клиничния Център по Ендокринология и Геронтология, МУ-София. На по-късен етап бяха подадени и имената на оперираните за акромегалия пациенти в неврохирургичното отделение на УМБАЛ „Св. Иван Рилски”.

## **2. Хормонални изследвания**

### **2.1. Определяне на PХ**

Радиоимунологичното определяне на PХ е въведено в началото на 80-те години, като първоначалните методи са с относително ниска чувствителност. По-късно, в началото на 90-те години са въведени методите IRMA и Delfia (Delfia; Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Wallac Oy, Finland), базирани на сандвич техника с наличие на 2 моноклонални антитела, насочени към два различни епитопа на молекулата на PХ, отговарящи на съвременните изисквания за точности и чувствителност. Чувствителността на най-употребявания метод - Delfia е <0,03 mIU/L с интра- и интерметоден коефициент на вариабилност съответно 3,9% и 5,0% .

### **2.2. Определяне на IGF-1.**

Измерването на серумния IGF-1 бе въведено в клиничната практика в началото на 2000-та год. То се извършва по имунометричен метод след предварителна алкохолно-кисела екстракция (Immunotech; Beckman Coulter Co., France). Аналитичната

чувствителност е  $<0,26$  pmol/l. Интра- и интерметодната вариабилност са съответно 6,3% и 6,8%.

### **3. Критерии за поставяне на диагноза и ремисия на заболяването.**

Както беше споменато по-горе, в базата данни бяха включени пациенти, диагностицирани от 60-те години до наши дни. Определянето на серумното ниво на растежния хормон (РХ), както и компютърната томография (КТ) като изобразяващ метод, са въведени в рутинната практика в България едва в началото на 80-те години. Това означава, че диагнозата при всички пациенти преди 1980 год. се е извършвала на базата на клиничната симптоматика, рентгенографското изобразяване на турското седло, рентгенографските данни за наличието на положителен „тъфтинг“ симптом и увеличена дебелина на меките тъкани на петата. До началото на 2000-та год, когато у нас е въведено рутинното изследване на IGF-1, диагнозата е поставяна на базата на  $PX > 5$  mIU/l (2.5 нг/мл, конвертиращ фактор 2) в хода на ОГТТ, в редки случаи на базата на типична клинична симптоматика и наличие на хипофизарна лезия при КТ изследване. През 2000-та год. е публикуван и първият международен консенсус за диагноза и лечение на акромегалия, където е прието диагнозата да се поставя при  $PX > 2$  mIU/l (1 нг/мл) след ОГТТ и IGF-1 над горна граница за съответната възраст (113). Ядреномагнитен резонанс (ЯМР), който е стандарт за изобразяване на хипофизата, е въведен рутинно в практиката средата на 90-те год.

### **Критерии за контрол на заболяването**

До 2000 год. за ремисия на заболяването се приемат стойности на  $PX < 5$  mIU/l след ОГТТ. След 2000 критериите за ремисия са базална стойност на  $PX < 5$  mIU/l,  $PX < 2$  mIU/l след ОГТТ и IGF-1 в границите на нормата за съответната възраст. 1 мг соматотропин съответства на между 2 и 3 IU в зависимост от периода на изследване (62)

## **4. Оценка на епидемиологични показатели.**

### **4.1. Заболеваемост.**

Заболеваемостта беше изчислявана по формулата:

Брой новооткрити случаи/Брой на населението за определен период от време.

Данните за броя на населението бяха взети от сайта на Националния Статистически Институт (НСИ), гр. София ([www.nsi.bg](http://www.nsi.bg)). Заболеваемостта беше

изчислявана средно за декадите 1960-1969 год., 1970-1979 год., 1980-1989 год., 1990-1999 год. и 2000-2009 год.

#### **4.2. Болестност.**

Болестността беше изчислена по следната формула:

Брой случаи (стари +нови)/Брой на населението за определен период от време

За броя на старите случаи беше нужно да знаем дали диагностицираните в минал период от време пациенти са живи към момента на изчисляване на болестността – края на 2009 год. Жизненият статус на пациентите (жив/починал) беше установен по единен граждански номер (ЕГН) от ЕСГРАОН, като беше спазен законът за личните данни. В КЦЕГ ЕГН е наличен в история на заболяването от 1988 год. нататък.

#### **4.3. Ретроспективното сравнително проучване за смъртността между България и Кампания (Италия)**

Извършено бе ретроспективно, крос-секционно, сравнително проучване между КЦЕГ и отделението по ендокринология към университетската болница Federico II, Неапол, област Кампания, Италия, оценяващо смъртността за периода 1999-2008 год в. КЦЕГ и университетската болница Federico II са референтни центрове за двете страни, с близко по брой население 7 364 570 и 5 864 662 жители съответно за България и областта Кампания. Целта бе да се сравни смъртността между кохорта с рутинно приложение на съвременните терапевтични възможности (соматостатинови аналози и PАРХ), каквато е италианската, с кохорта, в която такива медикаменти не са използвани рутинно. Избран е периодът преди 2008 год., тъй като след това СА и PАРХ навлизат в практиката и в България. В Неапол СА се използват от 1988, а PАРХ от 2004 год.

В КЦЕГ бяха установени 407 пациенти с известен жизнен статус за горепосочения период, диагностицирани в периода 1965-2008 год. и 220 пациенти в Неапол, диагностицирани в периода 1955-2008 год. Данни за причината за смърт бяха получени от НСИ в България и съответващата институция в Неапол. Използван бе стандартизирания коефициент на смъртност (СКС) за сравняване на смъртността при пациентите с тази на общата популация. СКС представлява съотношение между наблюдаваната и очакваната смъртност. Използвахме European detailed mortality database (DMDB) на СЗО ([www.data.euro.who.int/](http://www.data.euro.who.int/)) за проверка на референтните данни за общата популация по пол, възраст и съответна календарна година. Пациентите с

последна визита преди 2006 год. или повече от 2 години преди годината на смъртта бяха третирани като изгубени от проследяването.

Очакваният брой е изчислен като произведение от специфичната за възраст, пол и календарен период смъртност в общата популация и пациенто-годините в риск, акумулирани в специфична по възраст, пол и календарен период извадка, отговаряща на изследваната кохорта от пациенти. Точните 95% доверителни интервали (CI) и P стойностите са получени, използвайки нормално приближение, при което стандартната грешка (SE) от натуралния логаритъм на SMR се получава като се раздели единица на корен квадратен от наблюдавания брой починали, за да се изчислят съответните доверителни интервали, и на очаквания брой починали, за да се изчисли P стойността. Използване са точни доверителни интервали и приближение на Poisson за p стойностите при наблюдаван брой починали <100.

В лабораторията в Неапол PX е изследван чрез съвременни имунорадиометрични (IRMA) или имуноензимни методи със сензитивност между 0.2-0.05 µg/L. Серумният IGF-1 е изследван чрез IRMA анализ след етанолова екстракция. Чувствителността на метода е 0.8 µg/l. Методите за анализ на PX и IGF-1 в КЦЕГ са описани по-горе. Използван е конвертиращият фактор 2 за превръщане на IU/l в µg/l за PX. При сравняване на IGF-1 между двете кохорти е използван IGF-1 индекс, представляващ съотношението между измерената стойност и горната граница на нормата за съответната възраст.

Наред с влиянието на биохимичния контрол, се оцени ролята на приложеното лечение, наличието на придружаващи заболявания и наличието на хипопитуитаризъм по отношение на смъртността

В КЦЕГ при пациентите, диагностицирани преди 1979 год., терапевтичен метод на първи избор е била радиотерапията, а след този период – хирургичната интервенция. При неуспешна хирургична интервенция се прилагат допаминови агонисти. При незадоволителен ефект от медикаментозната терапия, пациентите са ре-оперирани или подлагани на радиотерапия след медицинско специализирано обсъждане. Повечето облъчени пациенти са продължавали лечението с допаминови агонисти до отчитане на ефекта от радиотерапията. В Неапол до въвеждането на соматостатиновите аналози подходът е сходен, а след това СА са метод на първи избор след неуспешна хирургична интервенция. В последните години СА са използвани и като първостепенно лечение при новооткрити пациенти с акромегалия.

## **5. Оценка на придружаващите заболявания**

Анализът на придружаващите заболявания (артериална хипертония, захарен диабет и дислипидемия) е извършван към момента на последната визита. Диагнозата им е поставяне съобразно критериите за различните времеви периоди или при наличие на медикамент за контрол на съответното придружаващо заболяване. За контрол на АХ се приемат стойности систоличното артериално налягане под 140 mmHg и стойности на диастоличното налягане под 90 mmHg. За контрол на дислипидемията се приемат стойности на общ холестерол < 5.2 ммол/л, HDL холестерол > 1 ммол/л, триглицериди <1.7 ммол/л. За контрол на ЗД се приемат стойности на гликирания хемоглобин (HbA1c) <7% или препрандиална плазмена глюкоза <7.2 ммол/л, постпрандиална плазмена глюкоза <10 ммол/л (1, 2)

## **6. Оценка на хипопитуитаризма**

Оценката за наличие на преднохипофизарен дефицит е извършена на база стойностите на fT4 за тиреотропната ос в съчетание с липса на високи стойности на ТСХ, плазмени нива на кортизол в 8ч за адренкортикотропната ос, данните за менструалния цикъл при жените и стойности на ЛХ/ФСХ, стойностите на тестостерон или ЛХ/ФСХ (преди въвеждането на рутинно изследване за тестостерон) при мъжете за гонадотропната ос.

Референтни граници на лабораторията: ЛХ жени (фоликулинова фаза): 2.0-10.0 U/l; мъже 2.0-8.0 U/l; ФСХ жени (фоликулинова фаза) 1.0-10.0 U/l; мъже 3.0-12.0 U/l; Тестостерон мъже 8.7-42.0 nmol/l; fT4 9.0-24.0 U/l; пл. Кортизол в 8ч: 265-835 nmol/l.

## **7. Ретроспективен анализ на биохимичния ефект от приложеното лечение**

Беше извършен ретроспективен, крос-секционен анализ, оценяващ биохимичния ефект от проведеното лечение на пациенти с акромегалия, проследявани за периода 1980-2012 год. Бяха включени пациенти, извлечени от клиничната база данни, с наличие на поне едно проследяване след проведено лечение. Идентифицирахме 534 пациенти, които отговаряха на горепосочените критерии. Повече от 90% от тях бяха проследявани в КХХНГЗ, КЦЕГ, МУ-София. Анализирани бе ефектът от проведеното хирургично лечение, радиотерапия, медикаментозна терапия с допаминовите агонисти (Bromocriptine и Cabergoline), соматостатинов аналог (Sandostatin LAR), рецепторен антагонист на РХ (Pegvisomant), комбинация между различните медикаменти към момента на последната визита или към момента с последния терапевтичен курс от съответния медикамент.

Направи се анализ на предикторите на отговора към определен тип лечение.

## **8. Оценка на качеството на живот при пациенти с акромегалия чрез AcroQoL.**

### **8.1. Въпросник AcroQoL.**

Оценката на качеството на живот бе осъществена чрез специфичния въпросник на Webb и сътрудници, преведен и легализиран на български език и одобрен от създателите. Анкетата съдържа 22 въпроса, разделени в 2 скали: едната оценява физическите аспекти (физическа скала) ( 8 въпроса - № 1, 3, 9, 13, 14, 15, 19, 22) а другата психологическите (психологическа скала) ( 14 въпроса). Последната е разделена на две подскали: едната оценява външния вид (подскала външен вид) (№ - 2, 4, 7, 11, 12, 16, 17), а другата влиянието на болестта върху човешките взаимоотношения (подскала лични взаимоотношения) (№ - 5, 6, 8, 10, 18, 20, 21):

1. Чувствам слабост в краката
2. Чувствам се грозен/на
3. Чувствам се потиснат/а
4. На снимките се виждам ужасно
5. Ограничил/а съм излизанията с приятели/ки по вина на външния ми вид
6. Опитвам се да избягвам обществените контакти
7. Виждам се различен/на в огледалото
8. Забелязвам, че отблъсквам хората по вина на заболяването ми
9. Трудно ми е да извършвам обичайните си дейности ( например да работя, уча, да върша домакинска работа, семейни дейности или занимания през свободното време)
10. Хората ме заглеждат заради външния ми вид
11. Някои части от тялото ми ( нос, крака, ръце...) са прекалено големи
12. Трудно ми е да правя неща с ръцете, като например да шия или да си служа с инструменти
13. Болестта влияе върху производителността на труда ми или на обичайните ми дейности
14. Болят ме ставите
15. Чувствам се изморен/а
16. Нощем хъркам
17. Трудно ми е да изговарям думите заради големината на езика ми
18. Трудно ми е да водя полов живот
19. Чувствам, че съм болен/на
20. Физическите промени, причинени от болестта, обуславят живота ми
21. Имам намалено полово влечение

## 22. Чувствам се отпаднал/а

Всеки един от въпросите се оценява между 1 и 5, измервайки или честотата ( винаги, почти винаги, понякога, рядко, никога) или степента на съгласие с дадено твърдение ( напълно съгласен, до голяма степен съгласен, нито съгласен нито несъгласен, донякъде несъгласен, не съм съгласен). При събирането на точките от всички 22 отговора се получава сбор и резултатът се изчислява по следната формула

$$(X - Y)/(5Y - Y) \cdot 100$$

където X е сумата от отговори на съответната скала, а Y броя на въпросите в съответната скала. Минималният сбор е 22, а максималният - 110 точки, отговарящи на скор 0 (най-лош) и 100 (най-добър) след прилагане на формулата.

## 8.2. Дизайн на проучването.

Проучването бе разделено на две подпроучвания. В първото подпроучване бе извършен крос-секционно анализ за периода юли 2007 юни 2013 год. на 212 пациенти с акромегалия преминали през КХХНГЗ.

Второто подпроучване представляваше проспективен анализ: пациентите с активност на заболяването до края на 2010 год. (n=70) бяха проследени лонгитудинално. Пациентите от проспективната група бяха повторно оценени минимум 6 мес след проведено лечение. Към юни 2013 год. 45 от тях бяха с ремисия на акромегалията, а останалите 25 с персистираща активност.

Исключени бяха пациенти на възраст < 18 год., пациенти с активно злокачествено заболяване, тежко сърдечно-съдово заболяване, бременност и лактация.

Наличие на хипопитуитаризъм, дефиниран като дефицит на поне една преднохипофизарна ос, беше приет според критериите, изложени по-горе.

## 9. Статистически методи.

Данните бяха екстрахирани от клиничната база данни с последващо групиране и обработване в MS Excel 2003. Обработката и анализът на данните са извършени със статистическия пакет SPSS версия 17.0 (SPSS, Chicago, USA). За описанието на данните и статистическите изводи бяха използвани следните статистически методи: *Дескриптивни методи*: Количествените променливи бяха описани чрез: N (брой на наблюденията), средна аритметична или медиана в зависимост от разпределението, стандартно отклонение, минимална и максимална стойност. Качествените променливи

бяха описвани чрез N (брой на наблюденията) и относителна честота на разпределението ( в проценти).

*Методи на статистически изводи:* Нормалността на разпределението на извадката беше проверявана чрез теста на Kolmogorov-Smirnov. При наличие на две групи беше използван t-теста на Student или непараметричния тест на Mann-Whitney. При повече от две групи беше приложен дисперсионен анализ (еднофакторен ANOVA). Проверката на хипотези при качествените променливи беше извършена чрез  $\chi^2$  тест и точния критерий на Fisher. Корелационният коефициент на Pearson (r) или на Spearman (rho) бяха приложени при изследване на ваймовръзката между променливите. Използвани бяха линеен регресионен анализ за количествена оценка на зависимостта между различни променливи, логистичен регресионен анализ за количествено оценяване на рисковите и протективни фактори, Cox регресионен анализ за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори върху преживяемостта. Използван бе тест на Kaplan-Meier за оценка на времето до настъпване изследваното събитие. Решението за отхвърляне на нулевата хипотеза (за липсата на разлика) бе вземано при наблюдавана значимост (p-стойност) по-малка от 0.05 (първоначално зададено ниво на значимост).

## **V. РЕЗУЛТАТИ**

### **1. Клинична база данни**

Към края на 2009 год. в базата данни бяха въведени общо 742 пациента с акромегалия, като броят на подадените болни от всеки един клиничен център е посочено в *Табл. 1*. Част от пациентите на центровете във Варна, „Александровска болница”, София, Пловдив, Стара Загора и Плевен, съответно 20%, 32%, 37%, 66% и 50% са доуточнявани и проследявани в УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев” (*Табл. 1*). По-късно бяха добавени и пациентите, които са оперирани в клиниката по неврохирургия на УМБАЛ “Св. Иван Рилски” . От тях постоперативно 25 пациенти не са проследявани в университетските ендокринологични центрове .

**Табл. 1** Центрове, участващи в базата данни за акромегалия.

Център	Брой пациенти	Брой пациенти, лекувани в повече от 1 център
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев” Медицински университет – София	684	25
Университетска болница „Св. Марина”, Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински университет – Варна	40	8
Университетска болница „Александровска”, Клиника по ендокринология със сектор по остеопороза, Медицински университет – София	25	8
УМБАЛ „Св. Георги” Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински университет – Пловдив	8	3
МБАЛ „Стара Загора” Катедра по вътрешни болести и клинична лаборатория – отделение по ендокринология, Медицински университет – Ст. Загора	6	4
УМБАЛ „Д-р Георги Странски”, Клиника по ендокринология и метаболитни заболявания, Медицински университет – Плевен	4	2
УМБАЛ „Св. Иван Рилски” Клиника по неврохирургия. МУ-София	239	214

## 2. Епидемиологични и демографски показатели.

### 2.1. Разпределение по пол и възраст.

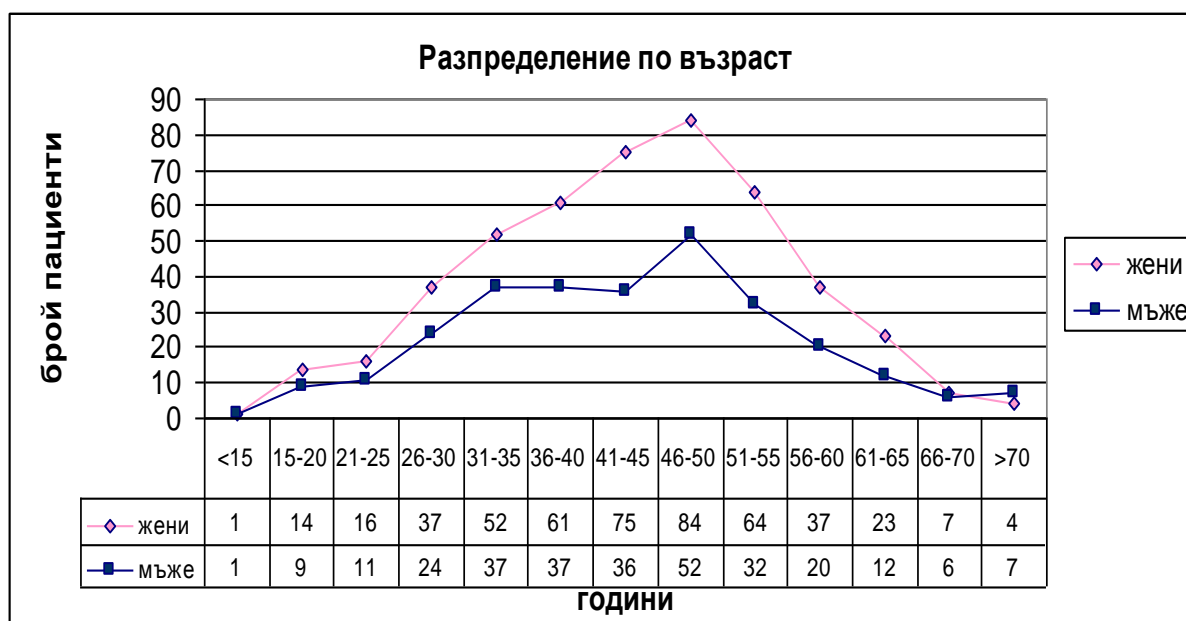
Жените са близо два пъти повече от мъжете (Фиг. 1).

Фиг.1. Разпределение на пола при пациентите с акромегалия.



Средната възраст на поставяне на диагноза е  $43,61 \pm 11,61$  при жените и  $43,46 \pm 12,59$  при мъжете. Разпределението по възраст към момента на поставяне на диагнозата е представено на Фиг. 2.

Фиг.2. Разпределени по възраст в зависимост от пола към момента на поставяне на диагнозата.



## 2.2. Заболяемост и болестност

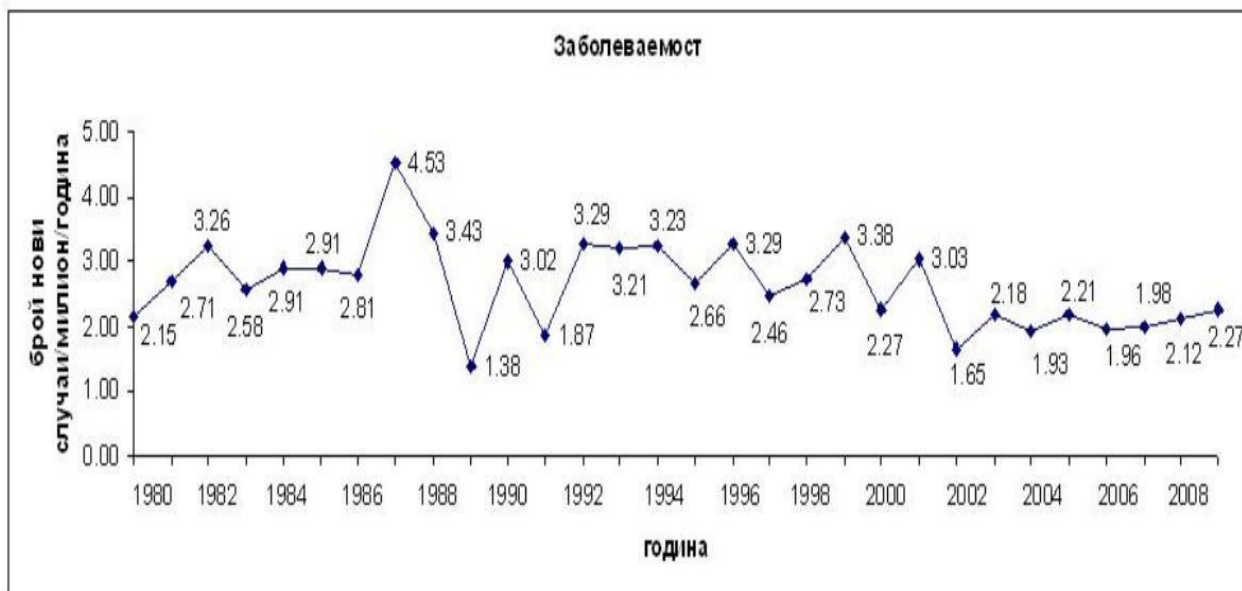
Табл.2 представя броя на новооткритите случаи за всяка декада.

**Табл. 2. Брой на новооткритите случаи на акромегалия по декади.**

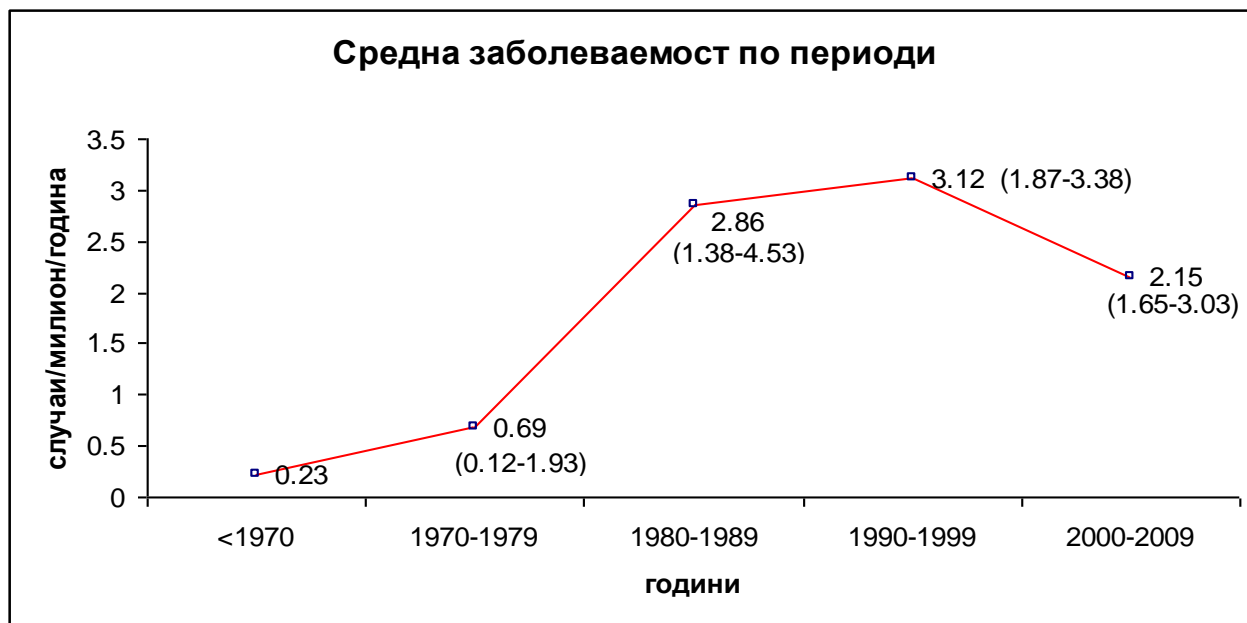
Период	Брой новооткрити случаи на акромегалия	Брой население от официално преброяване
1960-1969	19	8227866 (1965г.)
1970-1979	81	8727771 (1975г.)
1980-1989	254	8948649 (1985г.)
1990-1999	242	8487317 (1992г.)
2000-2009	167	7928701 (2001г.)

Прави впечатление увеличаването на броя на новодиагностицираните пациенти през 80-те и 90-те години с лек спад след 2000 год., който не се компенсира от общото намаляване на населението (Фиг.3; Фиг.4)

**Фиг. 3. Заболеваемост по години.**



Фиг. 4. Средна заболеваемост по декади.



От 1988 год. започва въвеждането на ЕГН в история на заболяването. На база 487 пациенти с известно ЕГН, към края на 2009 година 370 са били живи, съответно 117 починали. Така болестността за 2009 год бе оценена на  $370/7563710=48.9$  случая на милион жители. По статистически данни средната продължителност на живота на общата популация за периода 2007-2009 год. е 73.43 ([http://www.nsi.bg/sites/default/files/files/pressreleases/LifeExpectancy\\_2011-2013\\_QI2YVG3.pdf](http://www.nsi.bg/sites/default/files/files/pressreleases/LifeExpectancy_2011-2013_QI2YVG3.pdf)). Към края на 2009 година 273 от пациентите са били без известно ЕГН, като от тях 172 са били под или на 74 год. към този период. Ако към броя на известните живи пациенти причислим и тези на възраст, съответна на средната продължителност на живот, то болестността за 2009 год. би имала следното измерение:  $542/7563710=71.66$  случая/милион.

## **Етиология**

Най-честата причина за акромегалия е аденом на хипофизата. От общата група 663 пациенти имаха инструментални изследвания на хипоталамо-хипофизната област. При 334 от случаите е бил установен макроаденом, при 168 – микроаденом, при 11 – празно турско седло. От 25-те пациента при които не е визуализиран аденом, 1 пациент е с ектопична секреция на рилизинг хормон на РХ. При 37 болни аденомът е диагностициран чрез рентгенография. При 88 от случаите не е отбелязан размерът на аденома. При останалите 79 пациенти не е провеждано образно изследване. При 3 от случаите се подозира наличие на МЕН1 синдром. Осем от случаите са били в рамките на синдрома на фамилните изолираните хипофизни аденоми (familial isolated pituitary adenomas – FIPA), като 5 от случаите в рамките на фамилна изолирана акромегалия, 2 в съчетание с пролактином и един в съчетание с несекретиращ хипофизен аденом.

### **3. Сравнителен анализ на смъртността между България и Кампания (Италия).**

Смъртността бе изчислена за десетгодишен период 1999-2008, като бяха обхванати всички пациенти с известен жизнен статус, проследявани в КХХНГЗ (n=407). Извършен бе сравнителен анализ на смъртността за същия период с кохорта италиански пациенти от клиниката по ендокринология, университетска болница Federrico II, Неапол, Италия (n=220). На *Табл. 3* са представени някои от характеристиките на наблюдаваните пациенти.

Табл. 3. Характеристики на изследваните пациенти.

	КЦЕГ	Неапол	Р стойност
Брой пациенти	407	220	
Жени	268 (65.8)	112 (50.9)	<b>&lt;0.001</b>
Възраст при диагностициране (год.)	41.8±11.34	43.1±13.32	0.22
Изходно ниво на РХ (µg/l)	21.5 (0.3-100.0)	23.0 (0.5-370)	0.23
Изходно ниво на IGF-1 (индекс)	2.7 (0.72-7.26) (n=56)	2.0 (0.5-6.37) (n=184)	<b>0.001</b>
Продължителност от диагнозата (в год.)	13.73±8.6	11.24±7.34	<b>&lt;0.001</b>
Брой починали пациенти	71	7	<b>&lt;0.001</b>
Размер на аденома			
Макроаденом, n (%)	291/400 (72.5)	175 (79.6)	0.16
Придружаващи заболявания			
Артериална хипертония, n (%)	229/398 (57.5)	71 (32.3)	<b>&lt;0.001</b>
Захарен диабет, n (%)	106/393 (27)	47 (25.9)	0.144
Злокачествено заболяване, n (%)	26 (6.3)	10 (4.5)	0.375
Продължителност на проследяване (год.)	9.9±8.5	8.3±6.2	<b>0.014</b>
РХ към последната визита (µg/l)	3.33 (0.05-50.0)	1.9 (0.1-63.0)	<b>&lt;0.001</b>
IGF-1 към последната визита (индекс)	0.94 (0.05-5.06) (n=237)	0.74 (0.1-4.69) (n=188)	<b>0.006</b>
Лечение през целия период на проследяване			
Хирургия, n (%)	329 (80.8)	158 (71.8)	<b>0.012</b>
Радиотерапия, n (%)	106 (26)	34 (15.5)	<b>0.003</b>
Соматостатинови аналози, n (%)	32 (7.8)	140 (63.6)	<b>&lt;0.001</b>
Допаминови агонисти, n (%)	184 (45.2)	87 (39.5)	0.205
Pegvisomant, n (%)	0	28 (12.7)	<b>&lt;0.001</b>
Хипопитуитаризъм			
Дефицит на поне една ос, n (%)	87/356 (24.4)	43 (19.5)	0.182
Панхипопитуитаризъм, n (%)	33/356 (9.3)	9 (4.1)	<b>0.021</b>
Хипогонадизъм, n (%)	144/280 (51.4)	53 (24.1)	<b>&lt;0.001</b>
Хипотиреоидизъм, n (%)	64/354 (18.7)	28 (12.7)	0.102
Хипокортицизъм, n (%)	42/355 (11.8)	27 (12.3)	0.89

Основната разлика в терапевтичния подход между двете кохорти бе наличието на соматостатинови аналози и Pegvisomant в рутинната клинична практика. В българската кохорта СА (Vapreotide) е бил използван за кратък период от време в рамките на фармакологично клинично проучване и нито един от пациентите не е бил на това лечение към момента на последната визита. Така хирургията и радиотерапията са използвани по-често в КЦЕГ поради липса на реимбурсиране от здравната система на посочените медикаменти. Освен това, интензитетът на приложението на радиотерапия (основно конвенционална фракционирана телегаматерапия) в България остава постоянен в хода на годините. Незначителен брой пациенти са били подложени на стереотактична радиохирургия („гама-нож“) извън страната. От друга страна, приложението на радиотерапия в италианската кохорта рязко намалява след рутинното въвеждане на соматостатините аналози и конвенционалната телегаматерапия е заменена от стереотактична радиохирургия при пациентите, показани за облъчване. Приложението на допаминови агонисти преди въвеждането на соматостатиновите аналози е съизмеримо между двете кохорти (45.2% vs 39.5% съответно за българската и италианската кохорта). Но докато тази практика остава в българската кохорта, употребата им намалява до 16% (n=35) в италианската кохорта, основно в комбинация със СА или PAX.

На *Табл. 4* е представен биохимичният ефект от приложената терапия. Значимо повече пациенти от италианската кохорта постигат нормални стойности на PAX и IGF-1 към момента на последната визита, основно в резултат от медикаментозното лечение. Тъй като нито един от нашите пациенти не е бил на лечение със СА или PAX към момента на последната визита, предполагаме, че този благоприятен ефект се дължи на по-голямата ефективност именно на тези две групи медикаменти.

**Табл. 4. Биохимичен ефект от приложеното лечение към момента на последната визита в КЦЕГ и Неапол**

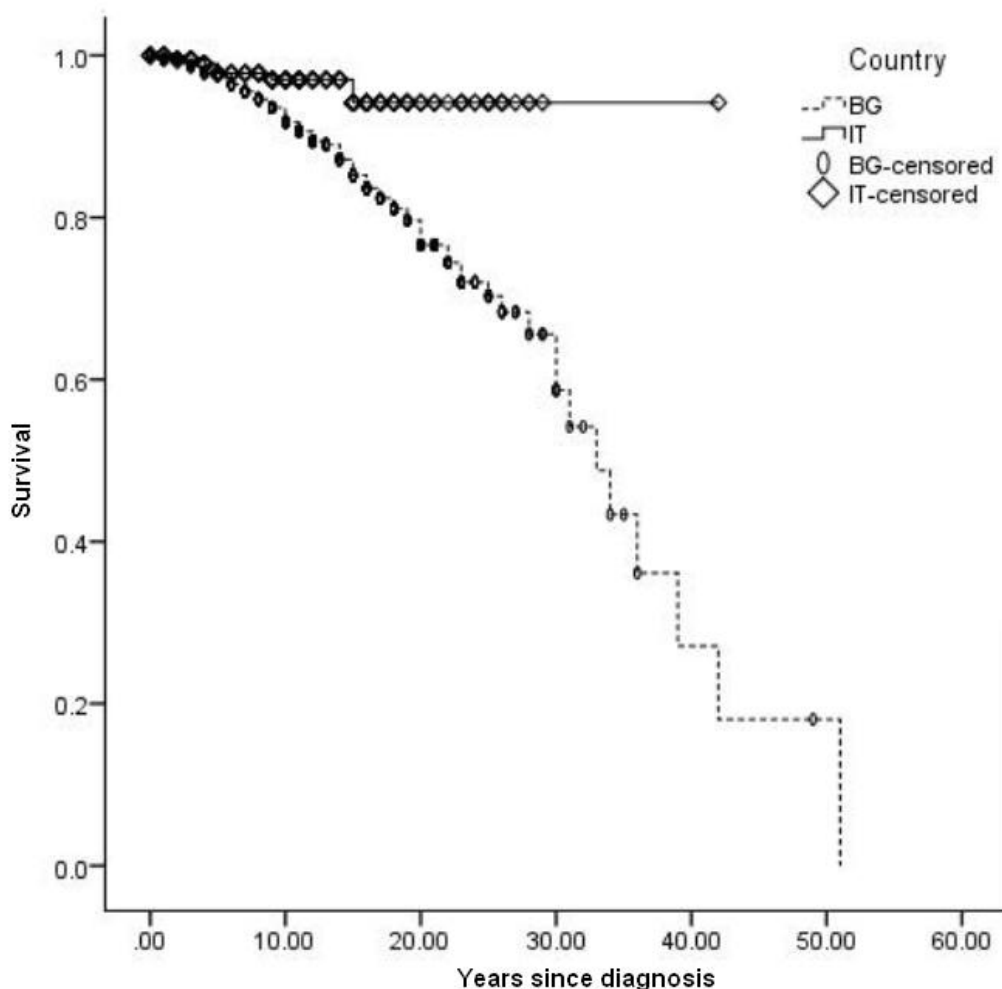
	Нормални нива на РХ*			IGF1 (индекс) ≤1.0			Комбиниран критерий†		
	КЦЕГ	Неапол	P	КЦЕГ	Неапол	P	КЦЕГ	Неапол	P
<b>Хирургия, n (%)</b>	96/165 (58.2)	27/42 (64.2)	0.598	75/108 (69.4)	24/33 (72.7)	0.829	95/165 (57.6)	28/45 (62.2)	0.612
<b>Rö без X, n (%)</b>	8/18 (44.4)	2/5 (40)	1.0	2/5 (40)	3/3 (100)	0.196	8/18 (44.4)	2/5 (40)	1.0
<b>X+M, n (%)</b>	22/81 (27.2)	42/79 (53.2)	<b>0.001</b>	20/63 (31.7)	51/80 (63.8)	<b>&lt;0.001</b>	14/81 (17.2)	41/84 (48.8)	<b>&lt;0.001</b>
<b>X+ Rö, n (%)</b>	24/39 (61.5)	11/14 (78.5)	0.333	18/25 (72)	8/10 (80)	1.0	24/41 (58.5)	11/14 (78.5)	0.215
<b>X+ Rö +M, n (%)</b>	14/42 (33.3)	9/15 (60)	0.124	20/36 (55.6)	11/14 (78.6)	0.197	12/42 (28.6)	8/15 (53.3)	0.117
<b>M, n (%)</b>	2/12 (16.7)	21/45 (46.7)	0.103	2/6 (33.3)	33/45 (73.3)	0.069	4/13 (30.8)	22/47 (46.8)	0.358
<b>други, n (%)</b>	11/47 (23.4)	3/5 (60)	0.114	2/15 (13.3)	2/3 (66.7)	0.108	2/47 (4.3)	0/10 (0)	1.0
<b>Общо, n (%)</b>	177/404 (43.8)	115/205 (56.1)	<b>0.005</b>	139/258 (53.9)	132/188 (70.2)	<b>0.001</b>	159/407 (39.1)	112/220 (50.9)	<b>0.005</b>

Rö – Радиотерапия; M– Медикаментозна терапия, X – хирургия; Други – новодиагностицирани пациенти без допълнителна информация относно последващо лечение или пациенти без лечение. \* - нормални нива на РХ са дефинирани като базален РХ < 2.5 µg/l и/или РХ в хода на ОГТТ <1 µg/l. † - ремисията се дефинира с нормални нива и на двата маркера. Ако един от маркерите липсва, биохимичният контрол се определя по единствения наличен маркер.

### 3.1. Смъртност

За периода 1999-2008 год. броят на починалите пациенти в Кампания е значимо по-малък като абсолютен брой в сранение с нашите пациенти: 7 спрямо 71 ( $p < 0.001$ ) (Фиг. 5).

**Фиг.5. Карпан-Меиер анализ на смъртността в българската и италианската кохорта.**



Освен това, съотношението наблюдавана/очаквана смъртност, изразено чрез СКС (стандартизиран коефициент на смъртност) беше значимо по-високо в българската спрямо италианската популация –  $71/35.4=2.0$  (95% CI 1.54-2.47;  $p < 0.05$ ) vs.  $7/10.6=0.66$  (95% CI 0.27-1.36,  $p > 0.05$ ) съответно. Средната възраст при диагностициране беше по-висока, но без да достига статистическа значимост в Кампания спрямо България  $53.7 \pm 16.6$  vs.  $46.4 \pm 11.5$  ( $p = 0.129$ ). Средната възраст на смърт беше съизмерима за двете

кохорти  $61.3 \pm 13.2$  vs.  $61.9 \pm 11.0$  ( $p=0.885$ ) за Кампания и България съответно. Причините за смърт в Кампания бяха както следва: 3 поради сърдечносъдови причини (един случай на миокарден инфаркт и два случая на сърдечна недостатъчност); 3 поради неоплазми (1 случай на рак на матката, 2 случая на разрастване на хипофизния аденом) 1 случай на други причини (хранителни нарушения). В България 21 пациенти са починали вследствие на мозъчносъдови причини (19 случая на инсулт и 2 случая на хронично мозъчносъдово заболяване); 31 вследствие на сърдечносъдови причини (остър миокарден инфаркт при 10, хронична исхемична болест на сърцето при 6, сърдечна недостатъчност при 5, белодробен тромбоемболизъм при 5, внезапна смърт при 4, кардиомиопатия при 1); 12 вследствие на злокачествени тумори (2 случая с рак на белите дробове, 2 случая с рак на черния дроб, по 1 случай с рак на простатата, гърдата, шийката на матката, яйчника, малкия мозък, панкреаса, колона и 1 случай на меланом); 7 са починали вследствие на други заболявания (бъбречна инфекция, ХОББ, пневмония, ХБН, захарен диабет, заболяване на храносмилателния тракт, нетоксична гуша).

Както споменахме по-горе, смъртността в италианската кохорта, изразена чрез СКС беше съизмерима с тази на общата популация, докато нашите пациенти бяха с два пъти по-висока смъртност спрямо общата популация. На *Табл. 5* е представена смъртността в българската популация по различни причини. Както облъчените, така и необлъчените пациенти бяха с по-висока смъртност с преобладаване на мозъчносъдовите причини при облъчените и сърдечносъдовите при необлъчените пациенти. Общата и съдовата смъртност беше близка до тази на общата популация при пациентите в ремисия. Все пак интерпретацията на мозъчносъдовата смъртност при пациенти в ремисия трябва да се прави внимателно, тъй като броят на починалите пациенти е малък.

Табл. 5. Смъртност по причини в българската кохорта, изразена чрез СКС.

Смъртност	Наблюдавана	Очаквана	СКС	95%CI	P
Обща	71	35.4	2.00	1.54-2.47	<0.05
Обща (ремисия)	19	15.2	1.25	0.69-1.81	NS
Сърдечносъдова	31	13.4	2.31	1.49-3.13	<0.05
Сърдечносъдова (ремисия)	6	5.7	1.05	0.21-1.89	NS
Мозъчносъдова	21	5.9	3.54	2.03-5.06	<0.05
Мозъчносъдова (ремисия)	5	2.5	1.98	0.24-3.72	NS
Злокачествени заболявания	12	8.4	1.43	0.62-2.24	NS
Други причини	7	8.2	0.85	0.22-1.49	NS
Обща (облъчени)	23	8.9	2.59	1.53-3.65	<0.05
Облъчени в ремисия	7	3.2	2.21	0.57-3.84	NS
Необлъчени	48	27	1.77	1.27-2.28	<0.05
Необлъчени в ремисия	11	11.5	0.96	0.38-1.52	NS
Мозъчносъдова (облъчени)	11	1.5	7.15	2.92-11.37	<0.05
Мозъчносъдова (необлъчени)	10	4.4	2.28	0.87-3.69	NS
Сърдечносъдова (облъчени)	7	3.4	2.08	0.54-3.62	NS
Сърдечносъдова (необлъчени)	24	10.1	2.38	1.43-3.34	<0.05

СКС – стандартизиран коефициент на смъртност; P – p стойност на статистическа значимост; NS – несигнификантна статистическа значимост.

### **3.2. Влияние на биохимичния контрол и други фактори върху смъртността.**

На базата на унивариационен Cox-регресионен анализ (коригиран за възраст и пол) бяха установени следните предиктивните фактори за смъртност в нашата кохорта: стойностите на РХ и IGF-1 към момента на последната визита, продължителността на активно заболяване, неконтролираните съпътстващи заболявания (артериална хипертония, захарен диабет и дислипидемия) и изгубени от проследяване пациенти (*Табл. б*). При включване на значимите фактори от унивариационния анализ в мултивариационен, независимата си предиктивна роля за смъртност запазиха само РХ към момента на последната визита и възрастта при диагностициране. IGF-1 не бе включен в модела на мултивариационния анализ поради малкия брой починали пациенти с налични IGF-1 стойности (n=14) и съответно недостатъчна надеждност на статистическите резултати.

Табл. 6. Предиктивна роля на хормоналните и други фактори за смъртност в българската кохорта.

	Унивариационен Cox - регресионен анализ			Мултивариационен Cox - регресионен анализ		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Пол (мъже)	0.68	0.41-1.13	0.14			
Възраст при диагностициране (год.)	1.10	1.07-1.13	<b>&lt;0.001</b>	1.11	1.08-1.15	<b>&lt;0.001</b>
PX при последната визита (µg/l)	1.02	1.01-1.03	<b>&lt;0.001</b>	1.02	1.007- 1.03	<b>0.001</b>
IGF-1 при последната визита(nmol/l)	1.01	1.01-1.03	<b>&lt;0.001</b>			
PX при диагностициране	1.002	0.99-1.01	0.541			
Размера на аденома (макроаденом)	1.31	0.76-2.26	0.33			
Радиотерапия (да vs. не)	1.51	0.89-2.58	0.128			
Излекувани след операция (не vs. да)	1.12	0.48-2.62	0.798			
Хипопитуитаризъм <sup>#</sup> (да vs. не)	2.32	0.68-7.91	0.137			
Артериална хипертония* (контр. vs. не)	2.20	1.27-3.82	<b>0.005</b>	0.87	0.45-1.67	0.673
Диабет* (контр. vs. не)	3.03	1.54-5.93	<b>0.001</b>	0.79	0.35-1.76	0.557
Дислипидемия* (контр. vs. не)	1.84	1.06-3.2	<b>0.031</b>	0.695	0.38-1.27	0.237
Изгубени от проследяване (да vs. не)	2.42	1.31-4.45	<b>0.005</b>	0.99	0.45-2.21	0.983

<sup>#</sup> - в анализа са включени пациентите с редовно проследяване; \* - към контролираните пациенти са включени и пациентите без АХ, ЗД и дислипидемия съответно.

Използвахме отделен модел на мултивариационен Cox-регресионен анализ, в който беше включена стойността на РХ преди облъчване вместо стойността към момента на последната визита. РХ и възрастта при диагностициране останаха значимите предиктори - HR 1.024 (95% CI 1.001-1.047,  $p=0.037$  и HR 1.2 (95% CI 1.11-1.30),  $p<0.001$  съответно, докато контролът на съпътстващите заболявания и изгубени от проследяване пациенти не показаха статистическа значимост.

Забелязана бе тенденция за по-висока смъртност при пациенти с неуспешна хирургична интервенция 14.6% (34/233) спрямо пациентите с трайна ремисия след операцията 7.3% (7/96),  $p=0.097$ . Cox анализът обаче, не показва значимо влияние на резултата от хирургичната интервенция върху смъртността.

Редовно проследяваните пациенти бяха със значително по-висок процент на хипопитуитаризъм (дефицит на поне една ос) спрямо изгубените от проследяване пациенти 41.8% vs. 24.4%;  $p<0.05$  съответно, което отдаваме на бавно настъпващия ефект от радиотерапията и по-кратък период на проследяване след облъчването при изгубените пациенти. Влиянието на хипопитуитаризма бе изследвано само върху редовно проследяваните пациенти. След корекция за възрастта наличието на дефицит по нито една от осите не бе свързано с увеличен риск от смъртност: за хипогонадизма HR 1.84 (95% CI 0.46-7.4;  $p=0.389$ ); за хипотиреоидизма HR 5.12 (95% CI 0.66-39.95;  $p=0.119$ ); и за хипокортицизма HR 2.5 (95% CI 0.32-19.42;  $p=0.38$ ). Наличието на панхипопитуитаризъм спрямо липса на дефицит в преднохипофизарните оси не бе свързано със значимо по-висока смъртност HR 2.002 (95% CI 0.26-15.54;  $p=0.51$ ).

Тъй като СКС поради мозъчносъдови причини бе увеличен при облъчените пациенти, изследвахме ефекта от радиотерапията допълнително върху тази подгрупа от пациенти. В унивариационния Cox регресионен анализ радиотерапията се оказа негативен предиктор за преживяемостта с HR 4.54 (95% CI 1.54-11.68),  $p=0.005$ . В мултивариационния анализ, включващ допълнително и възрастта при поставяне на диагноза, РХ към момента на последната визита, факторът изгубени от проследяване, контрол на артериалната хипертония, захарния диабет и дислипидемията, независими предиктори за смъртност останаха приложената радиотерапия с HR 5.75 (95% CI 1.75-19.2)  **$p=0.004$** , и възрастта при поставяне на диагнозата HR 1.15 (95% CI 1.08-1.22)  **$p<0.001$** . Установена бе тенденция без достигане на статистическа значимост за предиктивна роля на последната стойност на РХ HR 1.02 (95% CI 0.997-1.04)  $p=0.093$ , а останалите показатели не показаха статистически значимо влияние.

Разделихме нашите пациенти на 3 групи, за да изследваме влиянието на терапевтичния подход: група 1 (оперирани, n=165;), група 2 (лекувани с адювантна медикаментозна терапия (ДА) след неуспешна хирургична интервенция, n=81) и група 3 (оперирани и облъчени +/- медикаментозна терапия, n=83), (Табл. 7).

**Табл. 7. Характеристика на пациентите в трите терапевтични групи.**

Показател	Хирургия* n=165	X+M n=81	X+Ro N=83	P стойност
Жени, n (%)	99 (60)	54 (66.7)	64 (77.1)	<b>0.027</b>
Възраст при диагностициране (год.)	44.1±10.3	39.5±12.9	36.1±10.0	<b>&lt;0.001</b>
Макроадемом при диагностициране, n (%)	95 (61.3)	64 (79)	75 (93.8)	<b>&lt;0.001</b>
РХ към последната визита (mIU/L)	12.69±20.55	18.47±22.64	17.75±27.08	0.101
IGF-1 към последната визита (pmol/l)	39.2±33.04	56.97±30.76	48.42±42.03	<b>0.006</b>
Продължителност на проследяване (год.)	11.6±7.2	12.6±8.0	16.9±7.3	<b>&lt;0.001</b>
С контрол на АХ <sup>#</sup> , n (%)	119 (78%)	69 (86.3%)	62 (79%)	0.298
С контрол на ЗД <sup>#</sup> , n (%)	148 (94.2)	71 (87.7)	76 (95.1)	0.159
С контрол на дислипидемия <sup>#</sup> , n (%)	92 (62.1)	56 (71.8)	45 (58)	0.147
Починали пациенти, n (%)	25 (15.2)	6 (7.4)	10 (12)	0.229
Възраст умираше (год.)	57.0±9.6	56.0±12.9	57.5±8.6	0.957
Изгубени от проследяване, n (%)	84 (50.9)	23 (28.4)	26 (31.3)	<b>&lt;0.001</b>

\* - оперирани пациенти без адювантна терапия; X+M – пациенти на адювантно ДА лечение след неуспешна операция; X+Ro – оперирани и облъчени пациенти +/- адювантно медикаментозно лечение; # - към контролираните пациенти са включени и тези без съответните съпътстващи заболявания

Изгубените от проследяване пациенти спрямо редовно проследяваните пациенти бяха със значимо по-висок процент на неконтролирана артериална хипертония 60% (48/80) vs. 23.7% (32/135) p<0.001, дислипидемия 83.2% (79/95) vs. 63.3% (57/90) p=0.003 и сравним процент на недобре контролиран на захарния диабет 35.9% (14/39)

vs. 26.6% (17/64)  $p=0.378$ . Между пациентите с персистираща активност на заболяването и пациентите в ремисия не се установи статистически значима разлика в процента на неконтролирани съпътстващи заболявания: захарен диабет 31.6% (24/76) vs. 25.9% (7/27) съответно,  $p=0.634$ , артериална хипертония 36.5% (46/126) vs. 38.2% (34/89) съответно,  $p=0.886$  и дислипидемия 68.2% (73/107) vs. 80.8% (63/78) съответно,  $p=0.065$

#### **4. Анализ на биохимичния ефект от лечението на акромегалията.**

Анализът на биохимичния ефект от лечението беше извършен върху 534 пациенти, извлечени от клиничната база данни. Жените бяха 349 (65.4%). Не се установи статистически значима разлика във възрастта при диагностициране между двата пола  $42.17 \pm 11.59$  (медиана 43.0; мин-макс 12-71) спрямо  $41.51 \pm 11.98$  (медиана 41.0; 16-77) съответно при жените и мъжете,  $p=0.653$ . Мъжете бяха със значимо по-високи стойности на IGF-1 при диагностициране  $136.22 \pm 62.67$  nmol/l спрямо  $104.78 \pm 48.57$  nmol/l,  $p=0.02$ . Не се установи статистически значима разлика в стойностите на РХ при диагностициране  $52.35 \pm 44.18$  (медиана 45; 4.0-194) спрямо  $51.83 \pm 37.8$  (медиана 38.62; 0.4-280) ( $p=0.789$ ) или стойностите на РХ в хода на ОГТТ  $52.69 \pm 38.36$  (медиана 51.25; 0.9-197) vs.  $49.51 \pm 39.68$  (медиана 39.5; 0.7-240) ( $p=0.461$ ) съответно при мъжете и жените. Установи се по-кратък период между началото на симптомите и диагностицирането при жените спрямо мъжете  $4.35 \pm 3.52$  год. (3; 1-19) спрямо  $5.53 \pm 4.73$  (4; 1-23)  $p=0.013$  и по-дълъг период на проследяване след поставяне на диагнозата при жените спрямо мъжете -  $10.04 \pm 8.39$  (медиана 8.0 интервал 1-51) год. спрямо  $7.57 \pm 7.68$  (медиана 6.0; 0.5-44) год. ( $p<0.001$ ).

Към момента на диагностицирането 129 (24.2%) от пациентите са били с микроаденом, 375 (70.2%) с макроаденом, от които 158 с екстраселарна компонента, а при 6 (1.1%) пациенти не е визуализиран аденом. За 24 (4.5%) пациенти няма данни за размера на аденома.

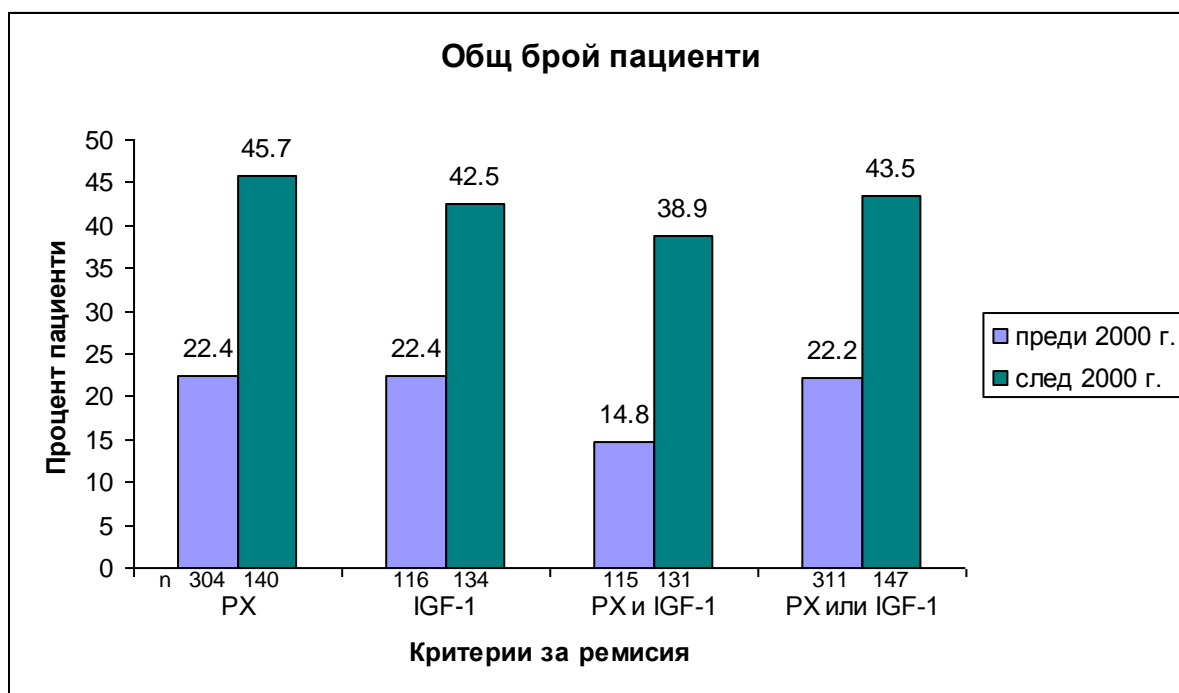
Към момента на последната визита 97% от пациентите са били с налични стойности на РХ, а след 1999 год., когато започва рутинното изследване на IGF-1, 85% са били с налични стойности на IGF-1.

#### 4.1. Хирургично лечение

За целия период на проследяване (1980-2012) 458 пациенти (35.7% от всички) са оперирани поне веднъж. 339 (74%) са с една хирургична интервенция, 95 (20.7%) с две и 24 (5.2%) с три и повече (до 5) операции. Към момента на диагностициране 135 (25.7%) са били с микроаденом, 318 (69.4%) с макроаденом, 158 (34.5%) с екстраселарен макроаденом, 22 (4.8%) са без данни за размера на аденома.

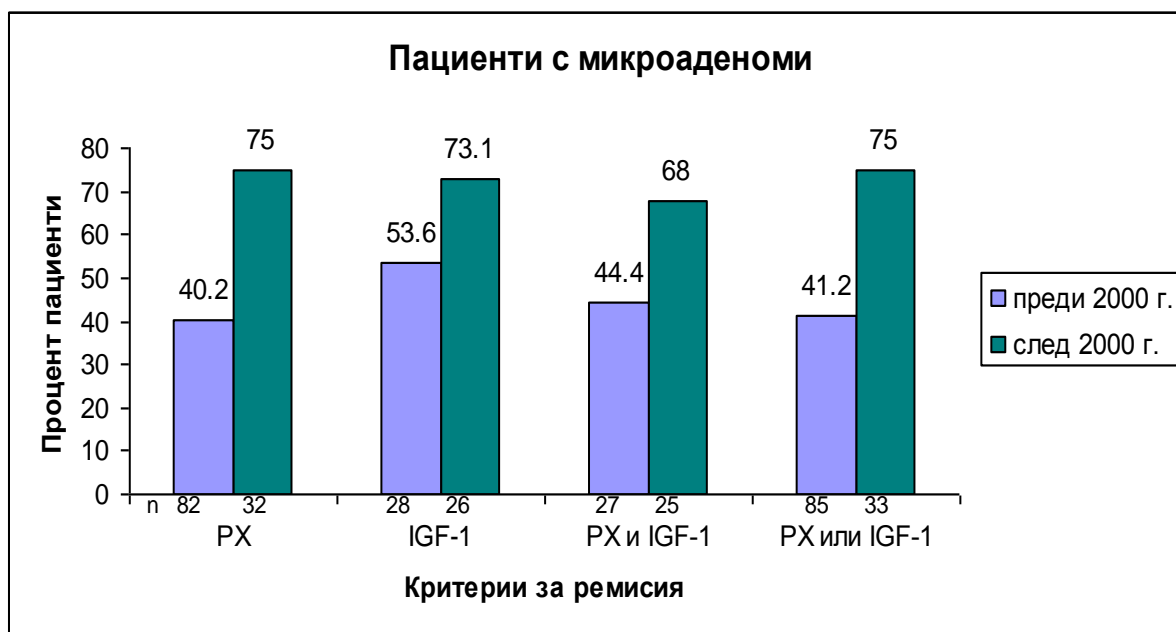
Към момента на последната визита 132 (28.8%) от оперираните пациенти средно  $8.83 \pm 7.8$  (медиана 7.0; 0.5-34) год. след интервенцията са в ремисия, 6 от които след втора хирургична интервенция. Разделихме проследяването на два периода – преди и след 2000 год. Представен е процентът на успеваемост от хирургичните интервенции в зависимост от аденома и според различни критерии за ремисия (Фиг.6, 7, 8, 9).

**Фиг. 6. Ремисия след хирургична интервенция при всички пациенти.**



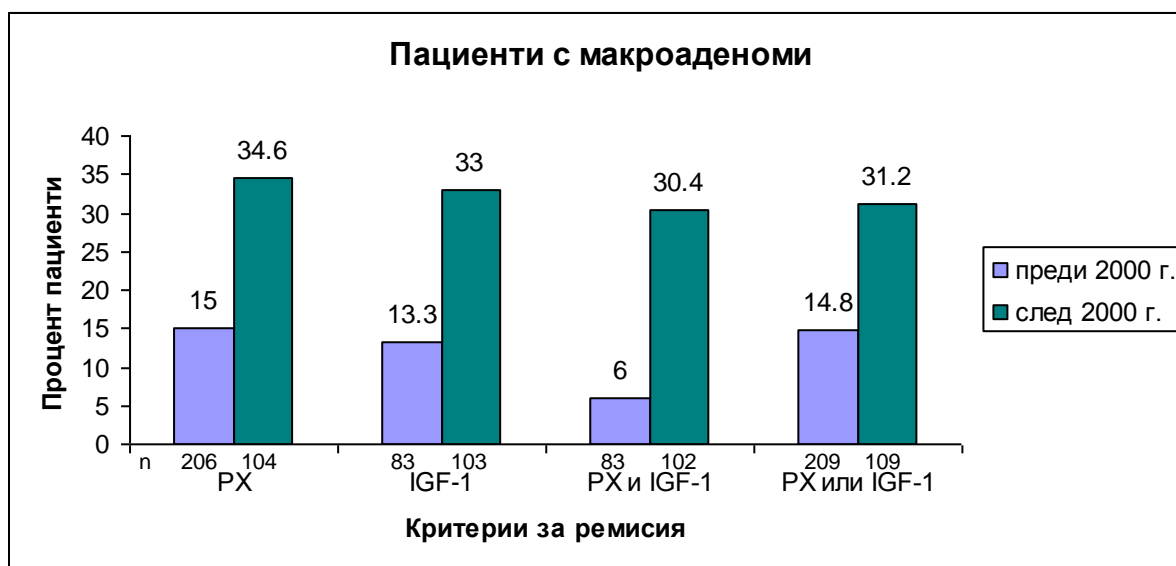
n- общ брой на анализираниите пациенти

**Фиг. 7 . Ремисия след хирургична интервенция при пациенти с микроаденоми.**



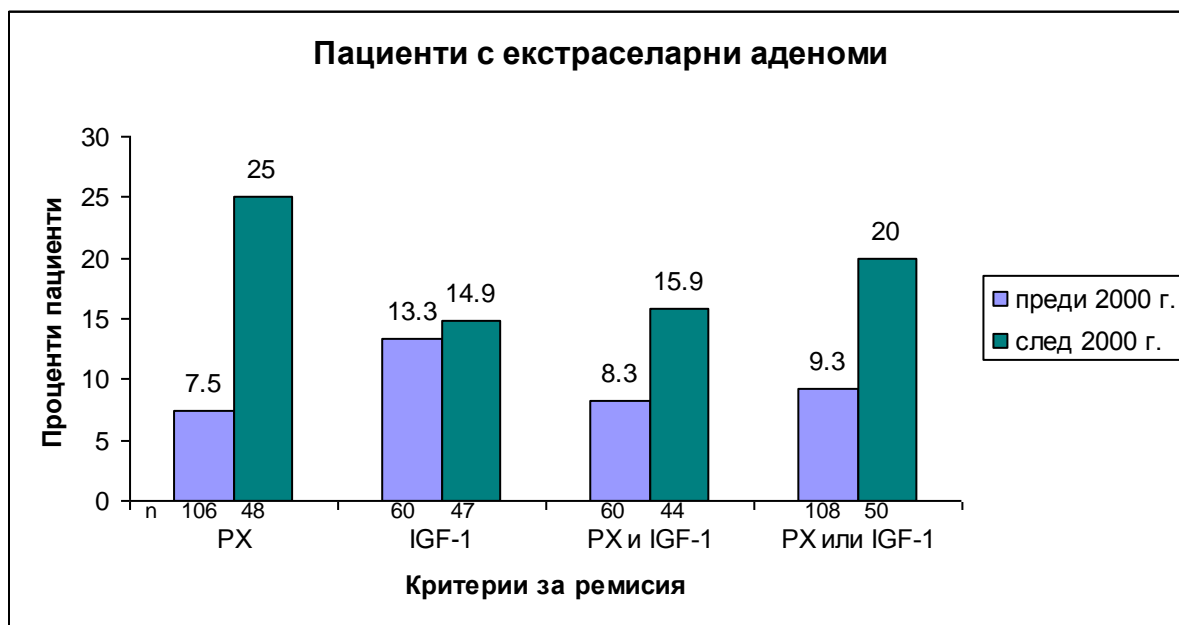
n- общ брой на анализираниите пациенти

**Фиг. 8 . Ремисия след хирургична интервенция при пациенти с макроаденоми.**



n- общ брой на анализираниите пациенти

**Фиг. 9. Ремисия след хирургична интервенция при пациенти с екстраселарни аденоми.**



n- общ брой на анализираните пациенти

За установяване на предиктори на успех от хирургичната интервенция използвахме мултивариационен логистичен регресионен анализ, в който бяха включени следните показатели: възраст при диагностициране, пол, изходни стойности на PRL, размер на аденома, наличие на екстраселарна компонента. Негативни предиктори се оказаха по-младата възраст при диагностициране – OR 1.04 (95%CI 1.01-1.06); **p=0.002**; по-високите изходни нива на PRL – OR 1.02 (95%CI 1.01-1.03); **p<0.001**; наличието на макроаденом и наличието на екстраселарна компонента OR 1.87 (95%CI 1.06-3.31); **p=0.031** и OR 2.28 (95%CI 1.21-4.32); **p=0.011** съответно.

#### **4.2. Лечение с допаминови агонисти**

##### **Лечение с Bromocriptine.**

Лечението с Bromocriptine е била единствената възможна медикаментозна терапия за пациентите след неуспешна хирургична интервенция преди 2000 год. Bromocriptine е прилаган като адювантно лечение след неуспешна операция при 133 (24.9% от анализираните 534) пациенти. Към момента на последния прием високите изходни стойности на PRL и IGF-1 са нормализирани при 18% (24/133) и 8% (2/25) от пациентите съответно. PRL и IGF-1 са в допустими граници при 21% (28/133) и 29.8% (14/47) от пациентите съответно. При комбиниране на двата биохимични маркера, 18.8

% (25/133) от пациенти са с биохимичен контрол към момента на последния прием. На Табл. 8 са представени някои характеристики на пациентите в ремисия и активност на заболяването. Пациентите с постиганата ремисия са били с по-ниски нива на изходния РХ, постигнали са по-голям процент на редукция на РХ и ефектът е бил постигнат с по-ниска дневна доза спрямо пациентите с персистираща активност на заболяването. Трима от пациентите в ремисия и седем от пациентите с активност на заболяването са проследени за по-малко от 12 месеца.

**Табл.8. Сравнителна характеристика на пациентите на адювантно лечение с Bromocriptine в зависимост от активността на заболяването.**

Показател	Ремисия (n=25)	Активност (n=108)	Р стойност
Жени n (%)	16 (64)	74 (68)	0.644
Изходен РХ в mIU/L	16.6±17.8 (8.3; 0.7-74.0)	49.1±38.4 (42.0; 3.1-216.0)	<b>&lt;0.001</b>
Редукция на РХ в %	60.8±44.9 (76.5; -100-99.0)	-1.4±152 (-127.0-95.0)	<b>0.046</b>
Радиотерапия преди или по време на приложението n (%)	7 (28)	16 (14.8)	0.142
Средна доза в мг/дн	7.5 (5-30)	15 (2.5-40)	<b>0.039</b>
Продължителност на лечението в месеци	71.8±74.0 (43; 3-336)	63.0±52.8 (45.5; 3-216)	0.49
Хиперпролактинемия n (%)	7/24 (29.2)	24/103 (23.3)	0.6

Към момента на последната визита 63 пациенти са били все още на лечение с Bromocriptine, като 30% са били в ремисия. Към момента на последната визита 52.6% (10/19) от пациентите с редовно проследяване са били с контрол на заболяването.

Използван бе логистичен регресионен анализ за установяване на факторите, влияещи върху изхода от терапията, представени на Табл. 9. От унивариационния анализ се установи, че по-високите изходни стойности на РХ и IGF-1 са негативни предиктори за отговора към лечението, а фактор с благоприятно влияние е предхождащата радиотерапия. В мултивариационния анализ бяха включени факторите със значимо или близко до статистическа значимост влияние от унивариационния анализ. IGF-1 не

беше включен поради малкия брой пациенти с известни стойности. Единственият фактор със значимо влияние (негативно) върху изхода от терапията бе изходната стойност на РХ.

**Табл. 9. Предиктори за отговора към адювантното лечение с Bromocriptine.**

Показател	Унивариационен анализ OR (95% CI)	Р стойност	Мултивариационен анализ OR (95% CI)	Р стойност
Изходни нива на РХ (mIU/L)	0.951 (0.925-0.978)	<b>&lt;0.001</b>	0.95 (0.92-0.982)	<b>0.002</b>
Изходни нива на IGF-1 (nmol/l)	0.941 (0.892-0.993)	<b>0.027</b>		
Предхождаща радиотерапия	2.918 (1.07-7.945)	<b>0.036</b>	2.295 (0.728-7.234)	0.156
Пол (ж vs. м)	1.02 (0.40-2.59)	0.969		
Възраст при диагностициране (год.)	1.01 (0.974-1.056)	0.498		
Хиперпролактинемия	0.738 (0.274-1.989)	0.548		
Дневна доза на Bromocriptine	0.936 (0.867-1.011)	0.093	1.021 (0.931-1.121)	0.654
Продължителност на лечението в мес.	1.002 (0.995-1.009)	0.579		

Съвременният подход определя приложението на радиотерапия като трети етап след незадоволителен контрол на фона на медикаментозна терапия, включваща и трите класа медикаменти (ДА, СА, РАРХ). Поради тази причина преизчислихме достигането до ремисия при необлъчени пациенти, което би дало представа за очаквания ефект при прилагане на съвременните препоръки. Ремисия при необлъчени пациенти бе достигната при 16.3% (18/110).

Първоетапно лечение с Bromocriptine е било приложено при 24 пациенти, от които при 1 (4.2%) е постигнат биохимичен контрол на акромегалията. Адювантно лечение след радиотерапия е приложено при 11 пациенти, двама от които (18.2%) са в ремисия към момента на последната визита.

## Лечение с Cabergoline

Cabergoline е въведен в рутинната клинична практика на КХХНГЗ в началото на 2000 год. и до 2008 год., когато се въвеждат рутинно соматостатиновите аналози, е медикамент на избор след неуспешна хирургична интервенция. Ефектът от адювантното му приложение му бе анализиран върху 70 пациенти с налични биохимични показатели.

Към момента на последния прием високите изходни стойности на PХ и IGF-1 са нормализирани съответно при 32.8% (21/64) и 40.8% (20/49) от пациентите. PХ и IGF-1 са в допустими граници при 38.5% (27/70) и 44.2% (27/61) от пациентите съответно. При комбиниране на двата биохимични маркера, 31.4 % (22/70) от пациенти са с биохимичен контрол към момента на последния прием.

*Табл. 10* представя сравнение на някои показатели между пациентите в ремисия и персистираща активност на акромегалията. Пациентите със задоволителен ефект от терапията спрямо тези с активност на заболяването са били с по-ниски изходни нива на PХ и IGF-1, по-висок процент на редукция спрямо изходното ниво, ефектът е постигнат с по-ниска средна седмична доза и облъчените пациенти са били значимо повече. Двама пациенти от групата с ремисия и петима от групата с активност на заболяване са проследявани по-малко от 12 месеца.

**Табл. 10. Сравнителна характеристика на пациентите на адювантно лечение с Cabergoline в зависимост от активността на заболяването.**

Показател	Ремисия (n=22)	Активност (n=48)	P стойност
Жени n (%)	18 (81.8)	32 (66.7)	0.259
Изходен PХ в mIU/L	9.56±6.89 (7.3; 1-30);	21.14±21.81 (14.4; 1.7-100) n=45	<b>0.002</b>
Редукция на PХ в %	56.14±41.65 (65.9; -90-96) n=20	-26.7±136.4 (8.2; -627.0 – 88.0) n=42	<b>0.001</b>
Изходен IGF-1 в pmol/l	56.99±19.6 (47.9; 32-99.5) n=20	93.38±51.75 (85.7; 11.6 – 231.0) n=38	<b>&lt;0.001</b>
Редукция на IGF-1 в %	50.79±24.19 (48.0; -3-84) n=17	8.3±58.4 (17.6; -277 – 67.) n=36	<b>&lt;0.001</b>
Радиотерапия преди или по време на приложението n (%)	14 (63.6)	9 (18.8)	<b>&lt;0.001</b>
Средна доза в мг/седмица	1 (1-3)	2 (1-3)	<b>0.014</b>
Продължителност на лечението в месеци	50.7±31.1 (53.5; 7-119)	41.2±34.2 (33.0; 5-144)	0.272
Хиперпролактинемия n (%)	2/21 (9.5)	14/47 (29.8)	0.120

Към момента на последната визита 29 пациенти са били все още на лечение с Cabergoline, като 48.2% са били в ремисия. Към момента на последната визита 60% (12/20) от пациентите с редовно проследяване са били с контрол на заболяването.

Използван бе логистичен регресионен анализ за установяване на факторите, предсказващи изхода от терапията, представени на *Табл. 11*. От унивариационния анализ се установи, че по-високите изходни стойности на PХ и IGF-1 са негативни предиктори за отговора към лечението, а предиктори за положителен ефект от терапията са предхождащата радиотерапия и по-ниската седмична доза на Cabergoline.

В мултивариационния анализ бяха включение факторите със значимо влияние от унивариационния анализ. Влиянието на хиперпролактинемията не бе изследвано в мултивариационния анализ поради малкия брой пациенти с високи стойности на пролактин (n=2 в групата на ремисия). Предиктори за достигане на ремисия останаха предхождаща радиотерапия и по-ниска доза на медикамента, докато изходните нива на IGF-1 имаха гранична значимост.

**Табл. 11. Предиктори за отговора към адювантното лечение с Cabergoline.**

Показател	Унивариационен анализ OR (95% CI)	P стойност	Мултивариационен анализ OR (95% CI)	P стойност
Изходни нива на РХ (mIU/L)	0.931 (0.873-0.993)	<b>0.03</b>	0.916 (0.802-1.047)	0.198
Изходни нива на IGF-1 (nmol/l)	0.972 (0.951-0.993)	<b>0.01</b>	0.977 (0.951-1.003)	0.079
Предхождаща радиотерапия ( да vs. не)	7.58 (2.45-23.51)	<b>&lt;0.001</b>	14.96 (2.26-98.79)	<b>0.005</b>
Пол (ж vs. м)	2.25 (0.652-7.764)	0.199		
Възраст при диагностициране (год.)	1.035 (0.991-1.081)	0.125		
Хиперпролактинемия (не vs. да)	0.248 (0.051-1.211)	0.085		
Седмична доза на Cabergoline	0.355 (0.142-0.889)	<b>0.027</b>	0.101 (0.017-0.605)	<b>0.012</b>
Продължителност на лечението (мес.)	1.009 (0.994-1.025)	0.226		

При необлъчените пациенти ремисия бе постигната при 18.2% (8/44).

Първостепенно лечение с Cabergoline е било приложено при 5 пациенти, от които при двама е постигнато нормализиране РХ и IGF-1. Един пациент, активен към момента на последната визита е получил Cabergoline като адювантно лечение след телегаматерапия.

### 4.3. Лечение със соматостатинови аналози (Sandostatin LAR)

През 2008 год. започва реимбурсирането на Sandostatin LAR 20 mg от здравната каса и медикаментът навлезе в рутинната клинична практика на КХХНГЗ. Анализът върху адювантното лечение със Sandostatin LAR се осъществи върху 70 пациенти. Към момента на последния прием високите изходни стойности на PХ и IGF-1 са нормализирани при 32.3% (22/68) и 46.8% (30/64) от пациентите съответно. PХ и IGF-1 са в границите на нормата при 45.7% (32/70) и 52.8% (37/70). При комбинирането на двата биохимични маркера 38.6% (27/70) от пациентите са били с биохимичен контрол към момента на последния прием.

Табл. 12 представя сравнение на някои показатели между пациентите с ремисия и персистираща активност на акромегалията. Пациентите с биохимичен контрол на заболяването спрямо тези с персистираща активност са били с по-ниски изходни нива на PХ и IGF-1, по-висок процент на редукция спрямо изходното ниво и с по-дълга продължителност на лечението.

**Табл. 12. Сравнителна характеристика на пациентите на адювантно лечение със Sandostatin LAR в зависимост от активността на заболяването.**

Показател	Ремисия (n=27)	Активност (n=43)	P стойност
Жени n (%)	18 (66.7)	29 (67.4)	1.00
Изходен PХ в mIU/L	11.68±12.01 (7.2; 1.8-61.7)	25.34±24.14 (17.8; 2.4 – 100)	<b>0.003</b>
Редукция на PХ в %	63.2±30.8 (70.45; -30 – 95)	9.8±56.7 (21.9; -121 -91)	<b>&lt;0.001</b>
Изходен IGF-1 pmol/l	64.77±44.22 (51.2; 24.9 – 248)	88.25±44.68 (76.5; 18.7-197)	<b>0.038</b>
Редукция на IGF-1 в %	56.1±18.8 (59.0; 19-89)	16.0±46.9 (27.0; -150 – 89)	<b>&lt;0.001</b>
Предходна радиотерапия n (%)	5 (18.5)	29 (34.9)	0.179
Средна доза в мг/28 дни	20	20; 20-30	0.259
Продължителност на лечението в мес.	23.3±13.5 (22; 4-48)	16.1±12.8 (12 (3-48)	<b>0.028</b>
Предшестващи ДА n (%)	19 (70.4)	28 (65.1)	0.795

Към момента на последната визита 40 пациенти все още са били на лечение със Sandostatin LAR, като 67.5% (n=27) са били в ремисия.

Табл. 13 показва факторите с предиктивна роля по отношение на отговора към лечението на базата на унивариационен и мултивариационен логистичен регресионен анализ.

**Табл. 13. Предиктори за отговора към адювантното лечение със Sandostatin LAR.**

Показател	Унивариационен анализ OR (95% CI)	P стойност	Мултивариационен анализ OR (95% CI)	P стойност
Изходни нива на PX (mIU/L)	0.95 (0.91-0.991)	<b>0.02</b>	0.94 (0.88-1.004)	0.069
Изходни нива на IGF-1 (nmol/l)	0.98 (0.97-1.0)	<b>0.05</b>	0.988 (0.982-1.015)	0.844
Предхождаща радиотерапия	2.36 (0.74-7.49)	0.146		
Липса на остатък от аденома	5.27 (1.83-15.17)	<b>0.002</b>	5.36 (1.27-22.54)	<b>0.022</b>
Пол ( ж vs. м)	1.04 (0.37-2.88)	0.946		
Възраст при диагностициране (год.)	1.09 (1.04-1.15)	<b>0.001</b>	1.12 (1.04-1.21)	<b>0.002</b>
Предхождаща терапия с ДА	0.79 (0.28-2.22)	0.649		
Продължителност на лечението в мес.	1.04 (1.003-1.08)	<b>0.032</b>	1.045 (0.992-1.101)	0.099

ДА – допаминови агонисти

Облъчените спрямо необлъчените пациенти в групата с постигната ремисия са с по-ниска процентна редукция на PX и IGF-1, без достигане на статистическа значимост - 41.9%±28.7 спрямо 68.5%±29.6, p=0.084 and 46.0%±25.9 спрямо 58.4%±16.7, p=0.189 съответно.

Sandostatin LAR е приложен като първостепенно лечение при 4 пациенти, един от които постига нормални стойности на PX и IGF-1.

#### **4.4. Комбинирано лечение с Cabergoline и Sandostatin LAR**

Общо 20 пациенти са лекувани с комбинация от Sandostatin LAR и Cabergoline след недостатъчен отговор към 20 mg Sandostatin LAR. Нормализиране на PХ и IGF-1 е постигнато при 25% (n=5) от пациентите. Средната доза на СА е била 20 mg (интервал 20-30), средната доза на ДА е била 2 мг/седмица (интервал 1-3). Продължителността на лечението е била 17.1±9.3 (медиана 14.0; 5-35) месеца.

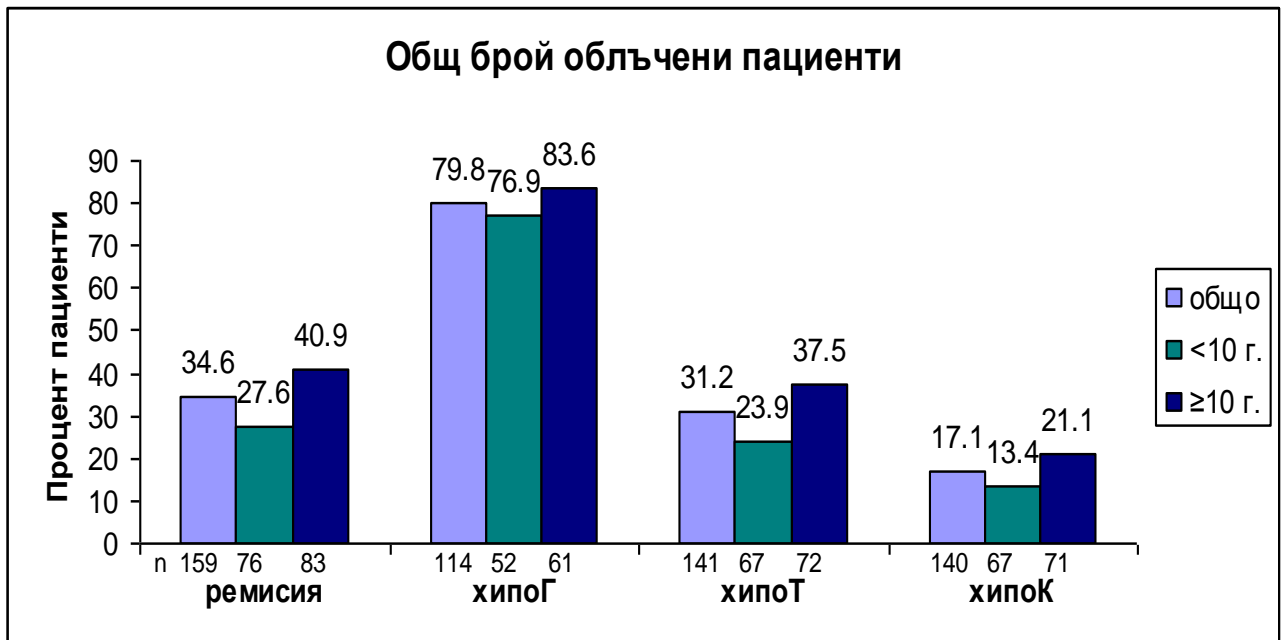
#### **4.5. Лечение с PАРХ (Pegvisomant)**

Pegvisomant е въведен в рутинната практика на КХХНГЗ през 2010 год. С него самостоятелно или в комбинация с ДА или ССА са лекувани 13 пациенти след недостатъчен ефект от приложението на Sandostatin LAR или комбинация от СА и ДА. Нормализиране на IGF-1 е отчетено при 61.5% (n=8) от пациентите. Продължителността на лечение е била 14.5±9.8 (медиана 12.0; 3-35) месеца. Средната доза на Pegvisomant е била 22.0±7.1 (медиана 20; 15-30).

#### **4.6. Лъчетерапия**

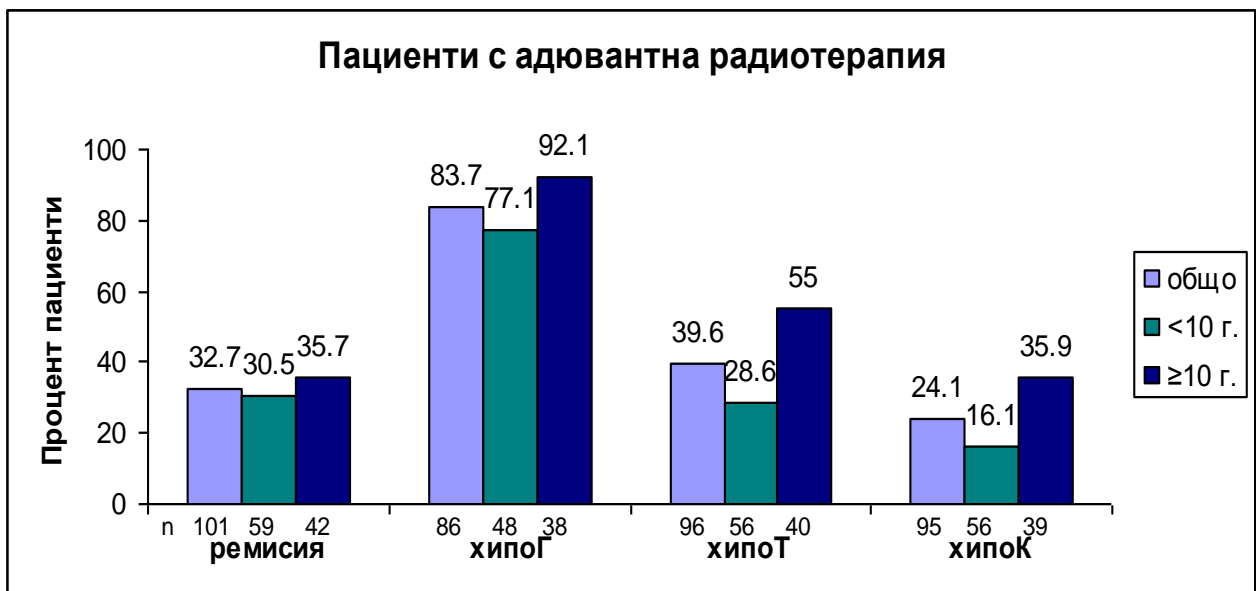
Ефектът от приложението на радиотерапия бе анализиран върху 159 пациенти. При 58 от тях лъчетерапията е приложена на първи етап и те не са оперирани, при останалите 101 е приложена като адювантна терапия след неуспешна хирургична интервенция. Последната визита е била 11.46±9.03 (медиана 10.0;1.0-54.0) год. след облъчването. Разделихме пациентите на групи в зависимост от периода след облъчването (по-малко или повече от 10 год. след облъчването) и наличието на хирургична интервенция. Процентът на ремисия, наличието на хипогонадизъм, хипотиреоидизъм и хипокортицизъм са представени на Фиг. 10, 11, 12.

**Фиг. 10. Процент на ремисия и хипопитуитаризъм при всички облъчени пациенти**



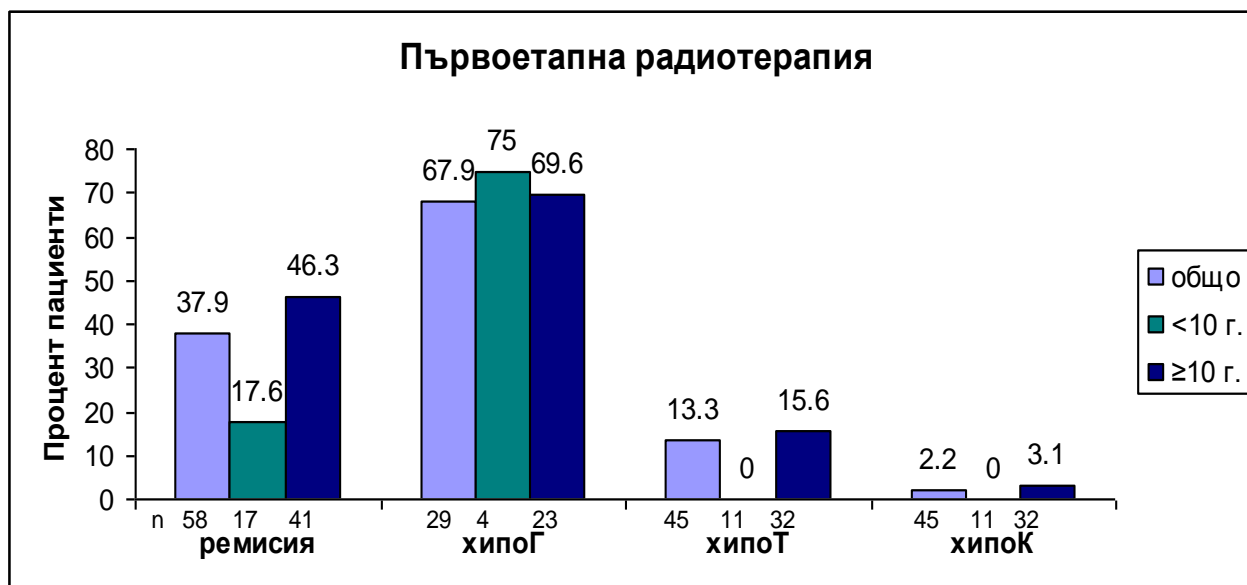
хипоГ- хипогонадизъм; хипоТ – хипотиреоидизъм; хипоК – хипокортицизъм; n – общ брой на пациентите; <10 – по-малко от 10 години от облъчването; ≥10 – 10 или повече години от облъчването.

**Фиг. 11. Процент на ремисия и хипопитуитаризъм при пациентите с адювантна радиотерапия.**



хипоГ- хипогонадизъм; хипоТ – хипотиреоидизъм; хипоК – хипокортицизъм; n – общ брой на пациентите; <10 – по-малко от 10 години от облъчването; ≥10 – 10 или повече години от облъчването.

**Фиг. 12. Процент на ремисия и хипопитуитаризъм при пациентите с първостепенна радиотерапия.**



хипоГ- хипогонадизъм; хипоТ – хипотиреоидизъм; хипоК – хипокортицизъм; n – общ брой на пациентите; <10 – по-малко от 10 години от облъчването; ≥10 – 10 или повече години от облъчването.

Като цяло общия процент на постигантата ремисия от всички 534 пациенти е 51.5% (n=275). След въвеждането на СА и PAX, от 2008 год. нататък, процентът на контролираните пациенти рязко се увеличава – 70.3% (154/219) в сравнение с 35.2% (111/315) преди 2008 год.

От всички анализирани 534 пациенти 61.2% (n=327; включително 110 пациенти с неизвестен жизнен статус) са изгубени от проследяване. Повечето от тях (68.1%) са с последна визита преди 2000 год. Към момента на последната визита изгубените от проследяване пациенти са с по-нисък процент на ремисия 42 спрямо 63% (p<0.001), по-нисък процент на повторна операция 17.2 спрямо 30.3% (p=0.001) и по-нисък процент на медикаментозна терапия 35.2 спрямо 69.7% (p<0.001) в сравнение с редовно проследяваните пациенти.

## 5. Анализ на качеството на живот при акромегалия чрез въпросника

### AcroQoL.

#### 5.1. Крос-секционен анализ

За периода юли 2007 юни 2013 бе извършено крос-секционно проучване върху 212 пациенти с акромегалия. Табл. 14 представя някои характеристики на общия брой пациенти.

**Табл. 14. Клинични и биохимични характеристики на изследваните пациенти с акромегалия (n=212), разделени според активността на заболяването.**

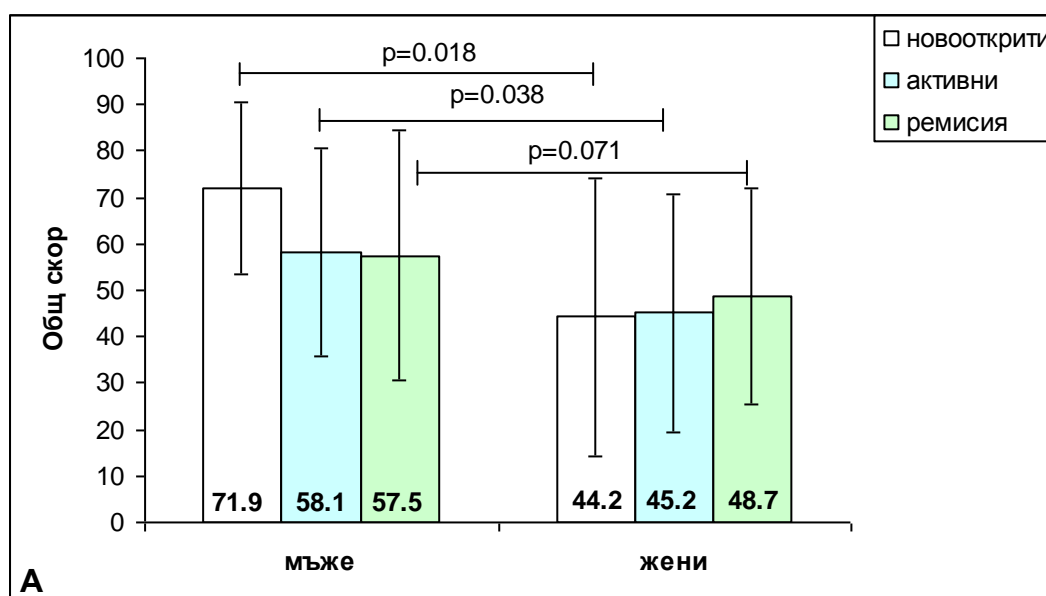
	Новооткрити (n=26)	Активност (n=74)	Ремисия (n=112)	P стойност
Пол (жени) (%)	12 (46.2)	49 (66.2)	73 (65.2)	0.170
Възраст (год.)	49.8±13.2 (50.5; 21-70)	49.4±12.9 (51; 27-76)	52.3±11.6 (54; 29-76)	0.254
Време от диагнозата (год.)		9.1±7.5 (7.5; 0.6-33)	10.3±8.5 (9.5; 0.6-32.0)	0.407
Продължителност на активност (год.)			6.9±7.8 (4; 0.3-30)	
IGF-1 (nmol/l)	81.7±27.1 (72.8; 49.5-135)	73.7±47.4 (59; 15.3-258)	24.0±10.0 (25.0; 3.7-41.0)	<0.001
PX (mIU/L)	37.1±33.9 (24.1; 3.3-122)	19.6±20.4 (12.3; 1.2-119)	2.5±1.8 (2; 0.2-5)	<0.001
Брой операции				
1 n(%)		44 (59.5)	77 (68.8)	0.211
2 или повече n(%)		25 (33.8)	32 (28.6)	0.516
Радиотерапия n (%)		17 (22.9)	30 (26.8)	0.608
Медикаменти				
ДА n(%)		28 (37.8)	24 (21.4)	<b>0.019</b>
СА n(%)		11 (14.8)	26 (23.2)	0.191
ССА+ДА n(%)		1 (1.4)	7 (6.3)	0.148
PAPX n(%)		1 (1.4)	7 (6.3)	0.148

ДА – допаминови агонисти; СА – соматостатинов аналог (Sandostatin LAR); PAPX рецепторен антагонист на PX (Pegvisomant).

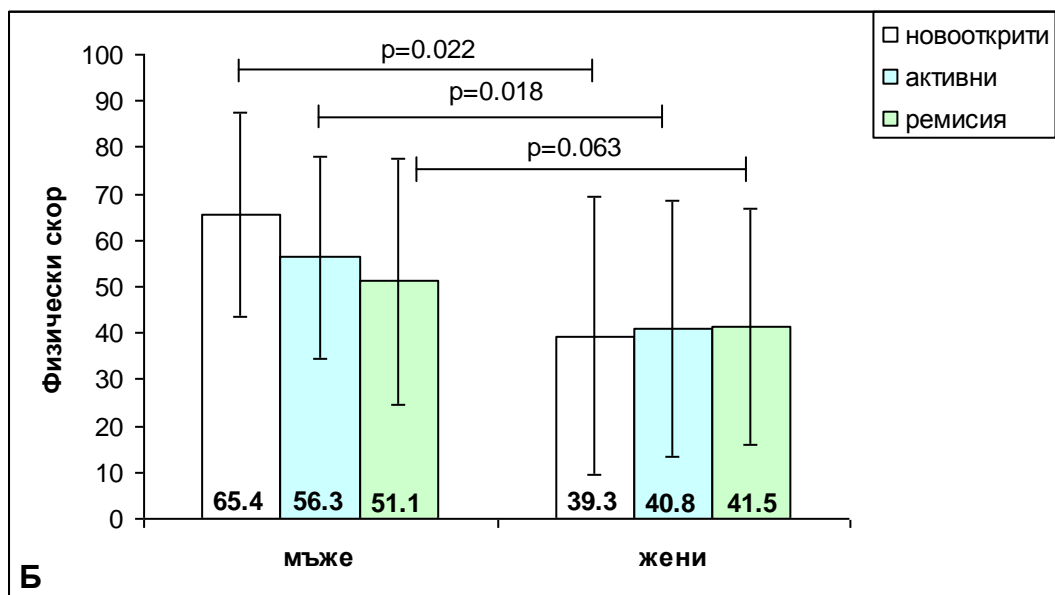
Сравнихме AcroQoL скоровете между мъже и жени, както и между новооткрити, активни пациенти и пациенти с постигната ремисия (Фиг.13). При мъжете скоровете на новооткритите пациенти бяха по-високи спрямо активните и пациентите в ремисия без да достигат статистическа значимост, с изключение на психологическия скор, където новооткритите пациенти бяха със значимо по-висок скор спрямо неконтролираните. При жените се наблюдаваше подобрене в скоровете при пациентите в ремисия, но без да се достига статистическа значимост. Жените с новооткрито заболяване или персистираща активност бяха със значимо по-ниски скорове на повечето скали спрямо мъжете. Подобна тенденция се наблюдаваше и при контролираните пациенти, но без да достига статистическа значимост.

**Фиг. 13. Сравнителен анализ на скоровете от различните скали на AcroQoL при пациенти с акромегалия в зависимост от активността на заболяването.**

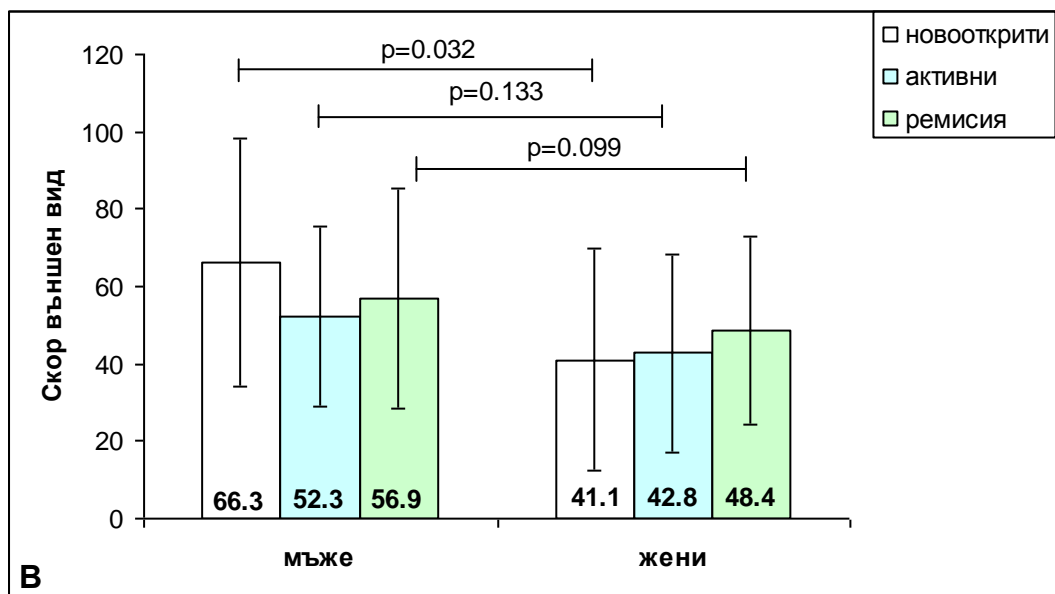
**Фиг.13А**



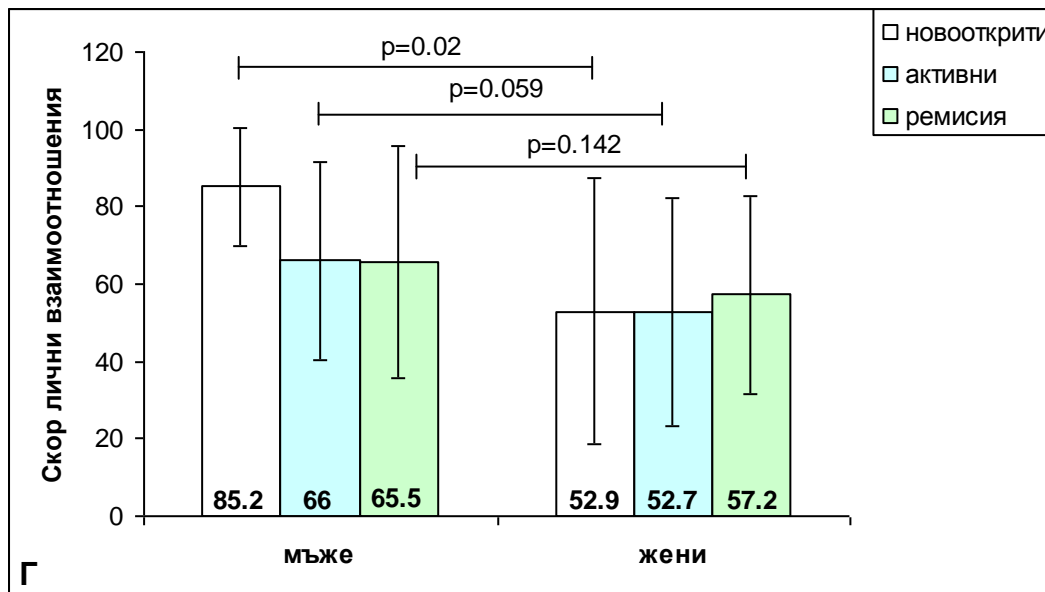
Фиг. 13Б.



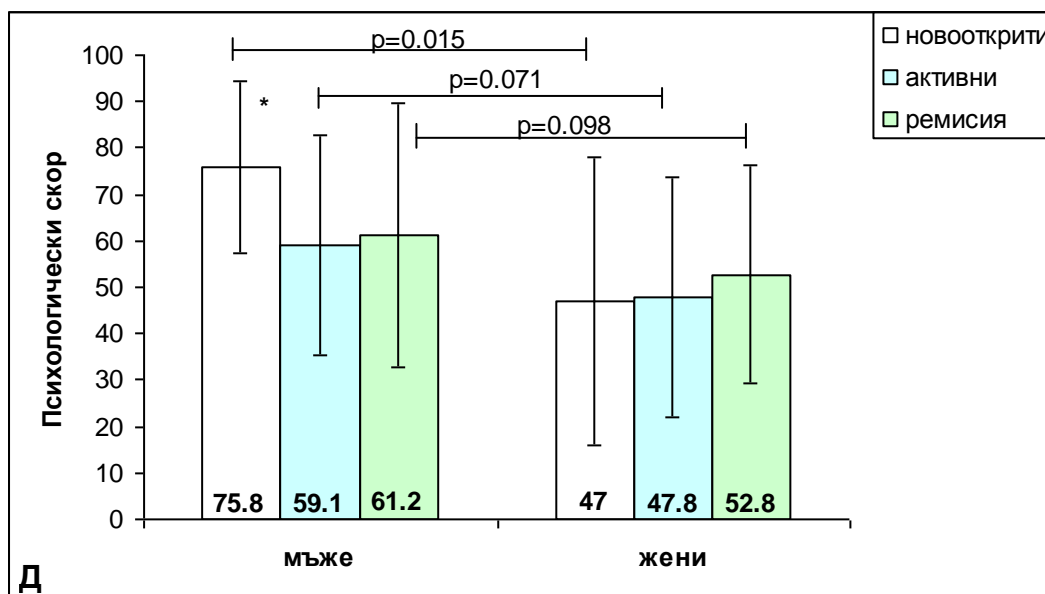
Фиг. 13В.



Фиг.13Г.



Фиг. 13Д.



\*-  $p < 0.05$  между новооткрити и активни пациенти в групата на мъжете; в основата на колонките е отбелязана средната стойност на скоровете;

Чрез корелационния анализ на Spearman изследвахме корелацията между всеки един от скоровете и възрастта, IGF-1, РХ, продължителността на активност, продължителността на ремисия, броя операции, приложението на радиотерапия, приложението на ДА и СА, наличието на хипопитуитаризъм, наличието на диагноза

артериална хипертония или захарен диабет. Към групата на активните пациенти бяха добавени и новооткритите случаи. Резултатите са представени на Табл. 15.

**Табл. 15. Оценка на корелацията между различни фактори и скоростите от АстроQoL чрез корелационен анализ на Spearman.**

Показател	ОС	ФС	СВВ	СЛВ	ПС
	Rho; p	Rho; p	Rho; p	Rho; p	Rho; p
<b>Възраст</b>					
Ремисия (n=112)	-0.281; <b>0.003</b>	-0.318; <b>0.001</b>	-0.161; 0.09	-0.298; <b>0.001</b>	-0.239; <b>0.011</b>
Активност (n=100)	-0.397; <b>&lt;0.001</b>	-0.365; <b>&lt;0.001</b>	-0.369; <b>&lt;0.001</b>	-0.37; <b>&lt;0.001</b>	-0.379; <b>&lt;0.001</b>
<b>Пол</b>					
Ремисия (n=112)	-0.184; 0.052	-0.173; 0.069	-0.164; 0.083	-0.171; 0.071	-0.171; 0.072
Активност (n=100)	-0.326; <b>0.001</b>	-0.334; <b>0.001</b>	-0.280; <b>0.005</b>	-0.331; <b>0.001</b>	-0.319; <b>0.001</b>
<b>Продължителност след диагностицирането</b>					
Ремисия (n=112)	-0.381; <b>&lt;0.001</b>	-0.374; <b>&lt;0.001</b>	-0.274; <b>0.003</b>	-0.426; <b>&lt;0.001</b>	-0.365; <b>&lt;0.001</b>
Активност (n=100)	-0.327; <b>0.001</b>	-0.253; <b>0.011</b>	-0.332; <b>0.001</b>	-0.369; <b>&lt;0.001</b>	-0.363; <b>&lt;0.001</b>
<b>Брой операции</b>					
Ремисия (n=112)	-0.091; 0.342	-0.046; 0.63	-0.136; 0.153	-0.068; 0.475	-0.116; 0.224
Активност (n=100)	-0.171; 0.089	-0.113; 0.265	-0.194; 0.053	-0.219; <b>0.029</b>	-0.219; <b>0.028</b>
<b>Радиотерапия</b>					
Ремисия (n=112)	-0.284; <b>0.002</b>	-0.242; <b>0.01</b>	-0.276; <b>0.003</b>	-0.309; <b>0.001</b>	-0.301; <b>0.001</b>
Активност (n=100)	-0.298; <b>0.003</b>	-0.238; <b>0.017</b>	-0.284; <b>0.004</b>	-0.337; <b>0.001</b>	-0.318; <b>0.001</b>
<b>Приложение на ДА</b>					
Ремисия (n=112)	-0.226; <b>0.016</b>	-0.169; 0.075	-0.198; <b>0.037</b>	-0.255; <b>0.007</b>	-0.241; <b>0.01</b>
Активност (n=100)	-0.286; <b>0.001</b>	-0.259; <b>0.001</b>	-0.283; <b>0.001</b>	-0.309; <b>0.001</b>	-0.301; <b>0.001</b>

	<b>0.004</b>	<b>0.009</b>	<b>0.004</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>
<b>Приложение на СА</b>					
<b>Ремисия (n=112)</b>	0.056; 0.56	0.094; 0.323	-0.009; 0.926	0.06; 0.532	0.024; 0.803
<b>Активност (n=100)</b>	-0.19; 0.853	0.035; 0.730	0.012; 0.904	-0.53; 0.603	-0.038; 0.706
<b>Хипопитуитаризъм</b>					
<b>Ремисия (n=112)</b>	-0.262; <b>0.005</b>	-0.253; <b>0.007</b>	-0.241; <b>0.011</b>	-0.279; <b>0.003</b>	-0.272; <b>0.004</b>
<b>Активност (n=100)</b>	0.051; 0.615	0.06; 0.555	-0.039; 0.702	0.03; 0.765	0.048; 0.639
<b>Артериална хипертония</b>					
<b>Ремисия (n=112)</b>	-0.131; 0.169	-0.166; 0.081	-0.077; 0.419	-0.115; 0.23	-0.101; 0.293
<b>Активност (n=100)</b>	-0.13; 0.196	-0.112; 0.267	-0.127; 0.209	-0.13; 0.197	-0.13; 0.198
<b>Захарен диабет</b>					
<b>Ремисия (n=112)</b>	-0.123; 0.199	-0.076; 0.43	-0.123; 0.198	-0.146; 0.125	-0.133; 0.164
<b>Активност (n=100)</b>	-0.110; 0.274	-0.112; 0.266	-0.077; 0.445	-0.130; 0.198	-0.112; 0.268
<b>IGF-1 индекс</b>					
<b>Ремисия (n=112)</b>	0.227; <b>0.016</b>	0.279; <b>0.003</b>	0.161; 0.09	0.177; 0.062	0.179; 0.059
<b>Активност (n=100)</b>	0.055; 0.589	0.033; 0.744	0.038; 0.707	0.048; 0.633	0.056; 0.581
<b>PX</b>					
<b>Ремисия (n=112)</b>	0.026; 0.787	0.058; 0.55	0.059; 0.547	-0.028; 0.772	0.017; 0.861
<b>Активност (n=100)</b>	0.026; 0.798	0.03; 0.764	0.032; 0.751	-0.015; 0.885	0.012; 0.903

ОС – общ скор; ФС – физически скор; СВВ – скор външен вид; СЛВ – скор лични взаимоотношения; ПС – психологически скор; Rho – корелационен коефициент.

В мултивариационен линеен регресионен анализ включихме възраст, пол, продължителност на активно заболяване, IGF-1 индекс, РХ, брой операции, радиотерапия, приложение на ДА, приложение на ССА, хипопитуитаризъм. Построихме и втори модел в който РХ и IGF-1 индекс бяха заменени с постигане на ремисия ( нормализиране на РХ и IGF-1) (*Табл. 16-18*).

Табл. 16. Мултивариационен регресионен анализ на факторите влияещи върху скорвете на АстроQoL при всички пациенти (n=212).

Показател	Общ скор В; р	Физически скор В; р	Скор външен вид В; р	Скор лични взаимоотношения В; р	Психологически скор В; р
Възраст	-0.72; <0.001	-0.81; <0.001	-0.604; <0.001	-0.749; <0.001	-0.677; <0.001
Пол (жени)	-10.6; <b>0.002</b>	-11.94; <b>0.001</b>	-8.99; <b>0.015</b>	-10.8; <b>0.006</b>	-9.91; <0.001
Продължителност активност	0.21; 0.447	0.354; 0.221	0.05; 0.861	0.192; 0.528	0.122; 0.663
IGF-1 индекс	-1.67; 0.355	-0.398; 0.837	-3.46; 0.073	-1.34; 0.509	-2.4; 0.199
PX	-0.1; 0.255	-0.066; 0.479	-0.099; 0.29	-0.14; 0.159	-0.12; 0.188
Радиотерапия	-15.0; <b>0.004</b>	-13.59; <b>0.014</b>	-13.3; <b>0.015</b>	-18.3; <b>0.002</b>	-15.79; <b>0.003</b>
Брой операции	-0.1; 0.255	-2.42; 0.469	-4.64; 0.164	-3.21; 0.364	-3.94; 0.224
ДА	-5.0; 0.237	-3.35; 0.459	-5.12; 0.257	-6.85; 0.152	-5.98; 0.172
СА	-1.89; 0.663	1.63; 0.726	-4.03; 0.384	-3.78; 0.44	-3.9; 0.385
хипопитуитаризъм	1.39; 0.726	-0.258; 0.951	2.839; 0.5	1.83; 0.68	2.33; 0.568
Постигане на ремисия*	-3.74; 0.268	-0.516; 0.885	-7.38; <b>0.041</b>	-3.78; 0.32	-5.59; 0.110

ДА – допаминов агонист; СА – соматостатинов аналог; \* - постигането на ремисия замества IGF-1 и PX в същия модел; В – нестандартизиран коефициент; р – стойност на статистическа значимост.

Табл. 17. Мултивариационен регресионен анализ на факторите влияещи върху скоровете на AcroQoL при пациенти с активност на акромегалията (n=100).

	Общ скор В; р	Физически скор В; р	Скор Външен вид В; р	Скор лични взаимоотношения В; р	Психологически скор В; р
Възраст	-0.78; <0.001	-0.81; <0.001	-0.74; 0.001	-0.8; 0.001	-0.77; <0.001
Пол (жени)	-14.7; 0.006	-16.02; 0.005	-10.7; 0.051	-17.2; 0.004	-13.9; 0.01
Радиотерапия	-14.99; 0.042	-14.59; 0.068	-11.93; 0.119	-18.5; 0.027	-15.2; 0.043
IGF1 индекс	-3.84; 0.102	-2.897; 0.253	-4.93; 0.044	-3.83; 0.148	-4.4; 0.067
PX	-0.118; 0.209	-0.08; 0.428	-0.112; 0.251	-0.17; 0.117	-0.14; 0.145
СА	-12.9; 0.098	-9.98; 0.238	-10.97; 0.177	-18.2; 0.04	-14.6; 0.067
ДА	-6.9; 0.246	-6.46; 0.316	-5.28; 0.393	-9.1; 0.177	-7.19; 0.235
Хипопитуитаризъм	5.28; 0.342	4.59; 0.445	5.75; 0.371	6.2; 0.326	5.69; 0.31
Брой операции	-4.64; 0.278	-4.03; 0.384	-4.54; 0.308	-5.44; 0.26	-5.02; 0.249
Продължителност на акромегалията	0.271; 0.53	0.546; 0.245	-0.11; 0.807	0.34; 0.486	0.117; 0.79

СА-соматостатинов аналог, ДА – допаминов агонист; В – нестандартизиран коефициент; р – стойност на статистическа значимост

Табл. 18. Мултивариационен регресионен анализ на факторите влияещи върху скоровете на AcroQoL при пациенти с ремисия на акромегалията (n=112).

Показател	Общ скор В; р	Физически скор В; р	Скор външен вид В; р	Скор лични взаимоотношения В; р	Психологически скор В; р
Възраст	-0.55; <b>0.01</b>	-0.71; <b>0.002</b>	-0.374; 0.132	-0.556; <b>0.017</b>	-0.45; <b>0.04</b>
Пол (жени)	-6.19; 0.215	-6.889; 0.183	-6.63; 0.223	-4.695; 0.487	-5.66; 0.273
IGF-1 индекс	10.2; 0.267	17.67; 0.069	3.42; 0.736	8.43; 0.406	5.92; 0.539
РХ	0.886; 0.497	0.124; 0.928	2.18; 0.132	0.457; 0.752	1.32; 0.336
Продължителот на ремисията	-1.09; <b>0.057</b>	-0.986; 0.103	-0.742; 0.242	-1.585; <b>0.014</b>	-1.16; <b>0.055</b>
Брой операции	-0.802; 0.884	0.919; 0.874	-4.43; 0.467	0.86; 0.887	-1.786; 0.757
Радиотерапия	-10.34; 0.155	-7.68; 0.313	-10.66; 0.185	-13.1; 0.104	-11.86; 0.121
ДА	-6.59; 0.287	-3.21; 0.62	-8.61; 0.209	-8.423; 0.219	-8.52; 0.191
СА	-1.53; 0.788	3.56; 0.55	-6.2; 0.324	-2.673; 0.67	-4.44; 0.457
Хипопитуитаризъм	-2.59; 0.671	-4; 0.532	-0.161; 0.981	-3.41; 0.613	-1.786; 0.781

СА-соматостатинов аналог, ДА – допаминов агонист; В – нестандартизиран коефициент; р – стойност на статистическа значимост

Отделен анализ между половете в групата на ремисия показва, че облъчването (контролирано за възраст и хипопитуитаризъм или хипогонадизъм) е негативен предиктор на всички скорове при мъжете, но не и при жените: общ скор  $V=-37.5$ ,  $p=0.011$ ; физически скор  $V=-33.9$ ,  $p=0.008$ ; скор външен вид  $V=-37.4$ ,  $p=0.03$ ; скор лични взаимоотношения  $V=-41.7$ ,  $p=0.013$ ; психологически скор  $V=-39.6$ ,  $p=0.016$ . В групата на ремисия се установи сигнификантно по-висок процент на неконтролиран хипогонадизъм сред мъжете спрямо жените – 20.5% (8/39) и 2.7% (2/73) съответно,  $p=0.003$ . Подобна сигнификантна разлика не бе установена за хипотиреоидизма и хопокортицизма.

## **5.2. Проспективен анализ**

Седемдесет пациенти бяха проследени проспективно. Всички от тях бяха с активност на акромегалията изходно, а към момента на повторна оценка 45 бяха в ремисия в продължение на поне 6 месеца. Сравнителният анализ между пациентите с постигната ремисия и персистираща активност както изходно, така и при проследяването, е представен на *Табл. 19*. Процентното разпределение по полове беше еднакво за групата с ремисия и групата с персистираща активност - 68.9% (31/45) vs. 68% (17/25) жени,  $p=1.0$ . Възрастта изходно беше  $50.2\pm 11.2$  (51; 26-74) спрямо  $44.9\pm 10.8$  (49; 25-60) съответно,  $p=0.06$ .

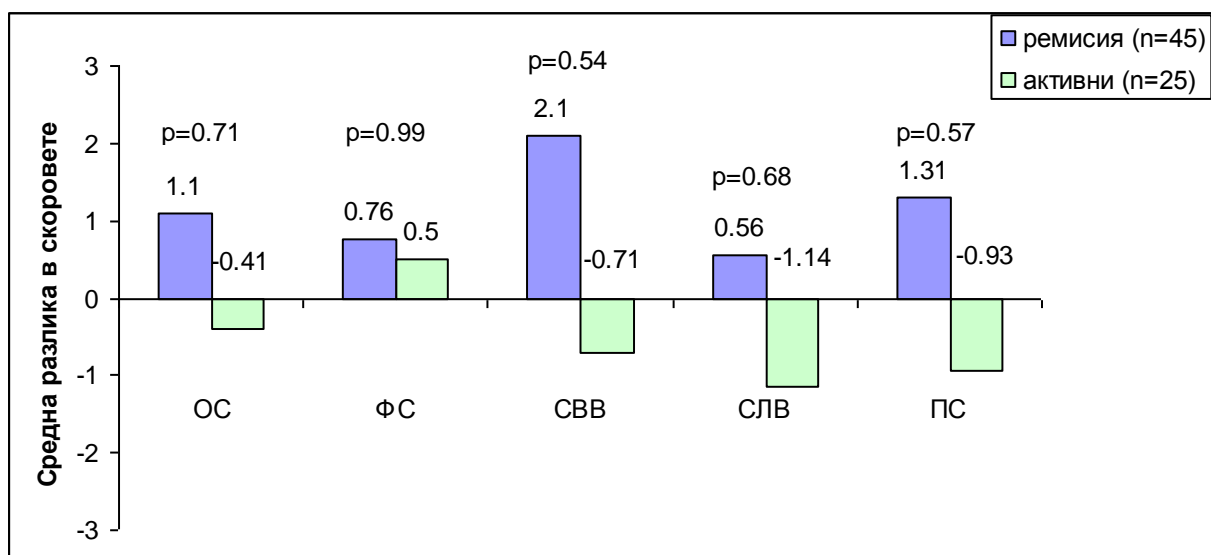
Табл. 19. Сравнителен анализ на клинични и биохимични характеристики при пациентите с лонгитудинално проследяване.

	Изходно (n=70)			При проследяване (n=70)		
	Ремисия (n=45)	Активност (n=25)	P	Ремисия (n=45)	Активност (n=25)	P
<b>PX (mIU/L)</b>	21.3±25.3 (10.8; 1-105)	20.0±27.8 (8.4; 4-100)	0.847	3.1±2.3 (2.3; 0.5-5)	11.9±14.2 (7.5; 0.5-69)	<b>0.008</b>
<b>Разлика спрямо изходно на PX</b>				17.3±23.6 (8.2;0.3-100.4)	5.8±11.3 (1.4; -9.8-31)	<b>0.003</b>
<b>IGF-1 (nmol/l)</b>	78.7±37.6 (70.0; 42.9-248)	84.4±47.5 (66.9; 29.5-239)	0.591	26.0±8.8 (25.2; 5.6-41)	60.4±37.5 (51.9;25.6-192)	<b>&lt;0.001</b>
<b>IGF-1 индекс</b>	1.9±0.9 (1.7; 1.1-6.1)	2.1±1.2 (1.7; 0.7-5.9)	0.591	0.6±0.2 (0.6; 0.1-1.0)	1.5±0.9 (1.3; 0.6-4.7)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Разлика спрямо изходно на IGF-1</b>				52.7±38.8 (44.1; 14.8-230)	22.8±37.3 (23.1; -92-105)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Време между двете оценявания (месеци)</b>				29.3±18.8 (25; 9-72)	29.6±19.7 (22; 6-72)	0.948
<b>Време след достигане на ремисия (месеци)</b>				15.7±9.8 (12; 9-54)		
<b>Време след диагностициране (години)</b>	9.5±7.5 (8; 1-29)	11.7±8.8 (9; 1-35)	0.269	11.9±8.2 (11; 2-33)	14.2±9.4 (13; 1-37)	0.302
<b>ТСА</b>						
<b>1 n(%)</b>	23 (51.1)	8 (32)	0.14	31 (68.9)	12 (48)	0.124
<b>2 или повече n(%)</b>	12 (26.7)	11 (34)	0.186	14 (31.1)	11 (44)	0.074
<b>Радиотерапия n(%)</b>	13 (28.9)	6 (24)	0.782	13 (28.9)	6 (24)	0.782
<b>ДА n(%)</b>	24 (53.4)	14 (56)	1.0	9 (20)	4 (16)	0.31
<b>СА n(%)</b>	1 (2.2)	1 (4)	1.0	20 (44.4)	10 (40)	0.804
<b>СА+ДА n(%)</b>	0	0		2 (4.4)	4 (16)	0.177
<b>РАРХ n(%)</b>	1 (2.2)	0	1.0	4 (8.9)	3 (12)	0.694
<b>Хипопитуитаризъм n(%)</b>	13 (28.9)	6 (24)	0.782	13 (28.9)	6 (24)	0.782

ТСА – трансфеноидална аденомектомия; ДА – допаминов агонист; СА – соматостатинов аналог; РАРХ – рецепторен антагонист

Средната разлика между скоровете ( $\Delta$ = скор при проследяване – изходен скор) беше по-голяма при пациентите с постигната ремисия спрямо тези с персистираща активност на заболяването, но без да достига статистическа значимост (Фиг. 14)

**Фиг. 14. Средна разлика в скоровете при пациентите с лонгитудинално проследяване**



ОС – общ скор; ФС – физически скор; СВВ – скор външен вид; СЛВ – скор лични взаимоотношения; ПС – психологически скор.

В зависимост от приложеното лечение към момента на последната визита пациентите бяха разделени на 4 групи: хирургия (оперирани пациенти без адювантно медикаментозно лечение), ДА (пациенти на лечение с допаминов агонист), СА (пациенти на лечение със Sandostatin LAR) и Пегвисомант (пациенти на лечение с PAPX – Pegvisomant). Табл. 20 представя средната разлика между скоровете ( $\Delta$ = скор при проследяване – изходен скор) при пациентите на фона на приложеното лечение. Един пациент не можа да намери място в нито една от четирите групи, тъй като при него ремисията бе в резултат на приложена радиотерапия. Въпреки че от таблицата се вижда, че оперираните пациенти, както и тези на Sandostatin LAR са с подобрене в скоровете спрямо другите две групи, разликата не беше статистически сигнификантна.

**Табл. 20. Средна разлика в скоровете при пациентите с лонгитудинално проследяване в зависимост от приложеното лечение.**

	Хирургия (n=11)	ДА (n=14)	СА (n=37)	Пегвисомант (n=7)	P
Разлика в ОС	3.51±26.1	-5.76±15.3	2.39±14.2	-3.25±6.8	0.359
Разлика във ФС	1.43±34.5	-3.12±18.9	2.36±20.5	-3.13±11.4	0.842
Разлика в СВВ	2.93±24.6	-7.39±18.9	4.83±15.5	-7.14±10.3	0.096
Разлика в СЛВ	6.5±25.7	-7.14±15.7	-0.001±13.7	0.51±9.9	0.227
Разлика в ПС	4.71±24.2	-7.27±15.7	2.41±12.5	-3.32±6.0	0.147

ОС – общ скор; ФС – физически скор; СВВ – скор външен вид; СЛВ – скор лични взаимоотношения; ПС – психологически скор; ДА – допаминов агонист; СА – соматостатинов аналог.

Използвахме логистичен регресионен анализ за установяване на факторите, свързани с вероятност за подобрение в динамика на всяка една от скалите на въпросника.

Приложението на Сандостатин ЛАР след корекция за възраст, време от диагностицирането, постигане на ремисия, наличие на хипопитуитаризъм, предходна радиотерапия и съответен изходен скор бе свързано с подобряване общата скала OR 3.14 (95% CI 1.035-9.515), **p=0.043** и подскалата външен вид. OR 4.16 (95% CI 1.29-13.44), **p=0.017**. Не се установи значимо влияние върху физическата скала – OR 2.69 (95% CI 0.81-8.89), p=0.105; скалата лични взаимоотношения – OR 0.75 (95% CI 0.27-2.08), p=0.578 и психологическата скала – OR 1.92 (95% CI 0.69-5.36), p=0.213.

В същия модел не бе установено значимо влияние на ТСА върху динамиката в скоровете: обща скала – OR 0.54 (95% CI 0.117-2.54), p=0.438; физическа скала – OR 0.72 (95% CI 0.14-3.84), p=0.702; скала външен вид OR 0.48 (95% CI 0.101-2.25), p=0.35; скала лични взаимоотношения –OR 3.36 (95% CI 0.76-14.9), p=0.11; психологическа скала - OR 0.99 (95% CI 0.23-4.35), p=0.992.

В същия модел не бе установено значимо влияние и на лечението с ДА върху динамиката в скоровете: обща скала – OR 0.37 (95% CI 0.09-1.49), p=0.161; физически

скор OR 0.47 (95% CI 0.107-2.088),  $p=0.323$ ; скала външен вид – OR 0.29 (95% CI 0.068-1.24),  $p=0.095$ ; скала лични взаимоотношения – OR 0.41 (95% CI 0.1-1.67),  $p=0.212$ ; психологически скала – OR 0.97 (95% CI 0.96-1.002),  $p=0.07$ .

Резултатите от мултивариационен анализ, включващ възраст, пол, постигане на ремисия, съответен изходен скор, време от диагностицирането, наличие на дефицит на поне една преднохипофизарна ос, хирургична интервенция без адювантно медикаментозно лечение, предшестваща радиотерапия, приложение на ДА и приложение на СА са показани на *Табл. 21*.

**Табл. 21. Логистичен регресионен анализ на факторите с предиктивно значение за подобрението в скоровете при лонгитудинално проследяваните пациенти (n=70)**

	Общ скор OR (95%CI), p	Физически скор OR (95%CI), p	Скор външен вид OR (95%CI), p	Скор лични взаимоотношения OR (95%CI), p	Психологически скор OR (95%CI), p
<b>Възраст</b>	0.98 (0.93-1.04), 0.47	0.95 (0.89-1.007), <b>0.084</b>	1.0 (0.95-1.07), 0.79	1.02 (0.96-1.08), 0.504	0.98 (0.94-1.04), 0.608
<b>Пол (м vs. ж)</b>	1.6 (0.47-5.55), 0.442	1.05 (0.29-3.79), 0.936	1.03 (0.29-3.68), 0.97	0.87 (0.26-2.91), 0.815	1.27 (0.39-4.13), 0.696
<b>Време от диагностициране</b>	1.02 (0.96-1.15), 0.311	1.0 (0.92-1.09), 0.993	0.99 (0.91-1.09), 0.951	0.99 (0.9 -1.07), 0.985	1.0 (0.92-1.09), 0.967
<b>Ремисия (да vs. не)</b>	3.08 (0.94-10.1), <b>0.062</b>	0.87 (0.27-2.83), 0.812	1.39 (0.42-4.59), 0.592	1.2 (0.39-3.91), 0.714	1.5 (0.49-4.61), 0.47
<b>Изходен скор</b>	0.98 (0.95-1.002), <b>0.071</b>	0.95 (0.93-0.98), <b>0.001</b>	0.97 (0.95-0.99), <b>0.022</b>	0.99 (0.97-1.01), 0.302	0.98 (0.96-1.003), 0.979
<b>Хипопитуитаризъм (не vs. да)</b>	4.96 (0.9-27.2), <b>0.065</b>	2.83 (0.52-15.34), 0.228	7.33 (1.19-45.27), <b>0.032</b>	0.51 (0.11-2.29), 0.378	2.1 (0.44-10.12), 0.353
<b>Радиотерапия (не vs. да)</b>	0.63 (0.13-2.97), 0.55	0.74 (0.16-3.43), 0.697	0.59 (0.11-3.13), 0.542	0.46 (0.1-2.0), 0.299	0.74 (0.16-3.34), 0.696
<b>ТСА (не vs. да)</b>	0.74 (0.08-6.94), 0.791	0.49 (0.04-5.5), 0.567	0.76 (0.06-8.92), 0.826	0.62 (0.075-5.14), 0.658	1.2 (0.15-10.3), 0.84
<b>СА (не vs. да)</b>	0.31 (0.05-2.05), 0.226	0.26 (0.04-1.88), 0.181	0.23 (0.03-1.98), 0.182	2.07 (0.35-12.08), 0.421	1.07 (0.19-6.08), 0.937
<b>ДА (не vs. да)</b>	1.21 (0.15-10.0), 0.855	0.75 (0.09-6.49), 0.794	1.19 (0.12-12.18), 0.886	4.01 (0.49-32.3), 0.191	4.98 (0.61-40.6), 0.134

М – мъже; ж – жени; ТСА – трансфеноидална аденомектомия без адювантно медикаментозно лечение; СА – соматостатинов аналог; ДА

– допаминов агонист

Табл. 22 показва резултатите от същия модел, от който са изключени трима пациенти с IGF-1 под долна граница на нормата.

**Табл. 22. Логистичен регресионен анализ на факторите с предиктивно значение за подобрието в скорвете при лонгитудинално проследяваните пациенти, с изключение на тези с IGF-1 под долна граница на нормата (n=67)**

	Общ скор OR (95%CI), p	Физически скор OR (95%CI), p	Скор външен вид OR (95%CI), p	Скор лични взаимоотношения OR (95%CI), p	Психологически скор OR (95%CI), p
<b>Възраст</b>	0.97 (0.92-1.03), 0.357	0.94 (0.88-1.003), 0.063	1.0 (0.95-1.07), 0.761	1.0 (0.96-1.08), 0.54	0.98 (0.93-1.04), 0.54
<b>Пол (м vs. ж)</b>	1.3 (0.38-4.76), 0.665	0.85 (0.23-3.16), 0.81	0.99 (0.28-3.53), 0.983	0.78 (0.23-2.66), 0.686	1.09 (0.34-3.54)
<b>Време от диагностициране</b>	1.05 (0.96-1.16), 0.305	1.0 (0.91-1.09), 0.977	0.99 (0.91-1.09), 0.893	0.98 (0.9-1.07), 0.697	0.99 (0.92-1.09), 0.953
<b>Ремисия</b>	4.09 (1.18-14.2), <b>0.026</b>	1.08 (0.32-3.64), 0.904	1.4 (0.42-4.65), 0.578	1.4 (0.43-4.44), 0.593	1.6 (0.51-4.85), 0.436
<b>Изходен скор</b>	0.97 (0.94-0.997), <b>0.032</b>	0.95 (0.92-0.98), <b>0.001</b>	0.97 (0.95-0.99), <b>0.03</b>	0.98 (0.96-1.008), 0.189	0.98 (0.96-1.006)
<b>Хипопитуитаризъм (не vs. да)</b>	5.59 (0.93-33.48), <b>0.059</b>	3.02 (0.53-17.17), 0.213	6.81 (1.1-41.9), <b>0.039</b>	0.54 (0.12-2.47), 0.423	1.5 (0.3-7.49), 0.62
<b>Радиотерапия (не vs. да)</b>	0.75 (0.15-3.81), 0.726	0.85 (0.18-4.09), 0.835	0.58 (0.11-3.04), 0.518	0.58 (0.13-2.66), 0.485	0.69 (0.15-3.16), 0.636
<b>ТСА (не vs. да)</b>	0.75 (0.15-3.81), 0.726	0.47 (0.04-6.37), 0.572	0.7 (0.06-8.51), 0.78	0.43 (0.05-3.97), 0.454	0.97 (0.12-7.99), 0.981
<b>СА (не vs. да)</b>	0.29 (0.04-2.38), 0.248	0.24 (0.03-2.18), 0.204	0.26 (0.029-2.28), 0.222	1.6 (0.24-10.3), 0.643	1.06 (0.19-5.92), 0.95
<b>ДА (не vs. да)</b>	1.4 (0.15-13.45), 0.77	0.86 (0.09-8.58), 0.898	1.25 (0.12-13.0), 0.853	3.2 (0.37-27.89), 0.292	6.6 (0.74-59.7), 0.09

М- мъже; ж – жени; ТСА – трансфеноидална аденомектомия без адювантно медикаментозно лечение; СА – соматостатинов аналог; ДА – допаминов агонист

## ОБСЪЖДАНЕ

Голяма част от настоящата работа се основава на създаването на електронна клинична база данни за акромегалия с участието на всички университетски центрове по ендокринология в страната. Поради тази причина смятаме, че се доближаваме до пълно обхващане на пациентите с акромегалия в страната до началото на 2010 год. Броят на пациентите с проследявания между средата на 60-те години и края на 2009 година е 767. Повече от 90% са проследвани в УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев”, която е референтен център за болести на хипофизата в страната. Единственото предшестващо проучване върху разпространението на акромегалията у нас датира от 1978 год. (7) . До момента в литературата има редица съобщения за национални и регионални регистри на акромегалия (Табл. 23)

**Табл. 23. Литературни данни за болестност и заболяемост.**

Държава/регион	Година на публикация	Заболяемост (случая/милион/година)	Болестност (случая/милион население)
България	1978	2.5	39.3
Нюкасъл (Великобритания) (15)	1980	2.8	38
Западна Швеция (38)	1988	3.3	69
Северна Ирландия (211)	1990	4	63
Баски регион (Испания) (96)	1993	3.1	60
Стоук-он-Трент (Великобритания) (89)	2001	4-6	40-60
Испания (177)	2004		36
Финландия (142)	2005	4	120
Област Лиеж (Белгия) (85)	2006		125
Белгия (основно Фламманска област) (42)	2007	1.9	41
Бенбъри (Великобритания)(102)	2010		86
България (настоящо проучване)	2010	2.27 за 2009 2.15 средна за 2000-2009	48.3-71.66
Италия (22)	2012		60
Малта (176)	2012	4	114
Южна Корея (148)	2013	3.9	27.9

Първото проучване с използване на компютърна база данни е публикувано 2000 год. от Drange и сътр. (94). Базата е дала възможност за оценка на демографията, терапията и хода на заболяването при 176 пациенти с хипофизни аденоми, включително с акромегалия от един клиничен център ( Cedars-Sinai Medical Center). По-късно е представено проучване върху честотата на хипогонадизма при 353 пациенти с акромегалия на 3 клинични центъра с попълване на база данни чрез интернет (Katznelson и сътр.) (141).

Общата честота на акромегалия за българската популация, приблизително 48 случая/милион и заболяемост приблизително 2 новооткрити случая/милион/година не се различават съществено от тези, посочени в преобладаващата част от литературните данни (Табл 23). Разглеждайки *фиг.3 и 4* могат да се направят някои изводи относно динамиката в честотата на новооткрити случаи от акромегалия за различните периоди от време. Ниската заболеваемост през 60-те и 70-те години би могла да се обясни с несъвършенството на диагностичните методи за този период. Наблюдава се нарастване на честотата до 4.5 случая/милион за 1997 год., средно 2.86-3.12 случая/милион за 80-те и 90-те години и лек спад в заболеваемостта, особено през последното десетилетие. Сред факторите, обясняващи тази тенденция, биха могли да се причислят новите стриктни критерии, основани на повишената чувствителност на диагностичните методи. В този период се появиха първите международни и европейски съгласувани указания за поставянето на диагноза акромегалия, както и за преценка на ремисията на заболяването. Съществена роля за наблюдаваната понастоящем по-ниска честота на заболяването вероятно играят и променените социално-икономически условия след 1989 г., както и ограничаването на достъпа на болните до специализирана ендокринологична помощ.

От последните години финландската и малтийската база данни претендират за пълно обхващане на пациентите с акромегалия (142, 176), подобно на популационното проучване в областта Лиеж, Белгия (85). Прави впечатление съизмеримите показатели на заболяемост (4 случая/милион/година) и болестност (114-125 случая/милион население) (Табл. 23) в горепосочените 3 проучвания, които са близки и до данните от голямо международно проучване, базирано на над 860000 души – болестност от максимум 151 случая/милион население (83). Подобна честота е няколко пъти по-голяма от установената при нас, както и при голяма част от другите европейски бази данни. Възможно обяснение е наличието на значителен брой пациенти, които не попадат в специализираните ендокринологични центрове в страната. В подкрепа на това предположение е и наличието на пациенти, оперирани в основния неврохирургичен център, специализиран в операции на хипофизата, които не са посетили нито една от университетските ендокринологични клиники в страната, които са местата за качествена

оценка на хормоналния статус постоперативно. В допълнение, изгубените от проследяване пациенти са повече от 50% от пациентите, за които знаем, че са живи. Малко по-горе бе коментиран и спадът на заболяемостта в последните години спрямо 80-те години. На базата на горепосочените наблюдения можем да предположим, че е нужно повишено внимание за заболяването и по-тясна мултидисциплинарна колаборация между общопрактикуващите лекари, ендокринолозите, интернистите, гинеколозите, стоматолозите, рентгенолозите и хирурзите.

Според нашата база данни акромегалията се диагностицира най-често между 40 и 50 год. възраст, средно около 43 год., което е и в съответствие с литературните данни (22, 28, 42, 102, 104, 128, 142, 177, 199). Установява се значително по-висока честота на заболяването при жените в сравнение с мъжете – 63 спрямо 37%. Преобладаване на женския пол е наблюдавано в германската популация, баския регион, областта Уест Мидланд във Великобритания и във Франция (28, 104, 177, 199). От друга страна, по-висока честота при мъжете се съобщава в канадско проучване (n=103 с 58% мъже)(34).

В повечето проучвания, сравняващи възрастта при диагностициране между половете, се установява по-късна възраст на диагностициране при жените спрямо мъжете (22, 42, 128, 148, 199). Подобна разлика се отдава от една страна на по-високите нива при диагностициране на IGF-1 при мъжете с последваща по-ранна проява на симптомите на акромегалия. От друга страна се отчита и протективната роля на естрогените, свързана с по-ниски нива на IGF-1 и съответно по-бавно проявяване на симптомите (22, 148, 169, 199, 213). Действително, подобно на други проучвания (64, 148, 199, 240) и ние установихме по-високи изходни стойности на IGF-1 при мъжете спрямо жените –  $136.22 \pm 62.67$  nmol/l спрямо  $104.78 \pm 48.57$  nmol/l,  $p=0.02$ . Въпреки това, възрастта на диагностициране бе еднаква и при двата пола. При по-внимателен поглед, обаче се вижда, че при мъжете симптомите на заболяването са се проявили по-рано, тъй като периодът от появата им до диагностицирането е по-голям при тях спрямо жените  $5.53 \pm 4.73$  спрямо  $4.35 \pm 3.52$  год,  $p=0.013$ .

По отношение на изходния РХ, не установихме сигнификантна разлика между половете, подобно и на други проучвания (22, 64, 148). Единствено при мъжете в германската база данни се установяват по-високи изходни нива на РХ, но това се обяснява с по-ранната възраст на диагностициране (199).

Подобно на други бази данни честотата на макроаденомите при диагностициране беше приблизително два пъти повече спрямо тази на микроаденомите (22, 42, 142, 148, 209, 226)

Според литературните данни нелекуваната акромегалия е свързана с 2 до 3 пъти повишена смъртност в сравнение със съпоставими по възраст и пол контроли. Най-честите причини за смърт са сърдечно-съдовите (30-62.5%), раковите (9-50%) и респираторните заболявания (3-25%) (71). Тенденцията за повишена смъртност е обратима при достигане на нива на РХ под 2-2,5 ng/ml в някои проучвания или достигане на IGF-1 до границите на нормата, съобразени с пола и възрастта в други. В нашето ретроспективно сравнително проучване между две кохорти пациенти с акромегалия, в България (КЦЕГ) и региона Кампания, Италия (университетска болница Federrico II) оценихме смъртността между 1999-2008 год. и ролята на биохимичния контрол, терапевтичното поведение и някои други фактори.

Подобно на редица други проучвания в нашата кохорта се установи повишена съдова смъртност спрямо общата популация СКС 2.31 (95% CI 1.49-3.13) за сърдечносъдови и СКС 3.54 (95% CI 2.03-5.06) за мозъчносъдови причини (28, 96, 195, 208, 229). От друга страна, по-новите изследвания показват тенденция за покачване на очакваната продължителност на живота при акромегалия (14, 20, 22, 28, 42, 44, 129, 142, 177, 195, 229, 236, 246). Предполага се, че по-голямата преживяемост се дължи на по-строгите критерии за ремисия и въвеждането на съвременното медикаментозно лечение със соматостатиновите аналози и рецепторния антагонист на РХ, отличаващи се с голяма ефективност. В потвърждение на тези разсъждения са и резултатите от мета-анализа на Holdaway и сътр., които показват, че в проучвания с използване на СА при >30% от пациентите или постигане на >70% ремисия се наблюдава нормална преживяемост, за разлика от повишената смъртност в случаите с по-ниски проценти от посочените по-горе (127). В съгласие с тези данни е и нормалната продължителност на живота в италианската кохорта със СКС 0.66 (95% CI 0.27-1.36). Нормална продължителност на живота се съобщава и в две скорошни проучвания за смъртността в италианската популация (22, 48). Поради финансови ограничения в българското здравеопазване СА и PАРХ навлизат рутинно в клиничната практика едва 2008 и 2010 год., съответно и нито един от българските пациенти не е бил на лечение с тези медикаменти към момента на последната визита. Единственото достъпно медикаментозно лечение са били допаминовите агонисти (Bromocriptine and Cabergoline), които се отличават с по-ниска ефективност спрямо СА за контрол на акромегалията (218, 228). Липсата на СА и PАРХ и по-ниската ефективност на ДА е най-вероятното обяснение за по-честото приложение на хирургично лечение и радиотерапия в сравнение с италианската кохорта (Табл. 3). Тези разлики в терапевтичния подход водят до значително по-добър биохимичен контрол на заболяването в Кампания спрямо нашите пациенти, и то основно за сметка на адювантното медикаментозно лечение (Табл.4). Съгласно очакванията ни, смъртността в

българската кохорта беше значимо по-висока спрямо италианската, оценена чрез абсолютния брой на починалите пациенти ( 71 спрямо 7 починали пациенти,  $p < 0.001$ ) (Фиг.5). Данните от фигурата се потвърждават и от стандартизирания коефициент на смъртност на общата смъртност, който е значимо по-висок за нашите пациенти 2.0 (95% CI 1.54-2.47).

По-високата обща и сърдечносъдова смъртност в българската кохорта се възстановяват до степен сравнима с общата популация при пациентите с ремисия към момента на последната визита СКС 1.25 (95% CI 0.69-1.81) и СКС 1.05 (95% CI 0.21-1.89) съответно. При достигане на ремисия мозъчносъдовата смъртност също не показва статистически значима разлика спрямо общата популация, въпреки че СКС е близо два пъти по-висок - 1.98 (95% CI 0.24-3.75,  $p = ns$ ). Този резултат трябва да се анализира внимателно, тъй като броят на починалите пациенти от мозъчно-съдова причина в групата с постигната ремисия бе сравнително малък за надеждна интерпретация. Благоприятният ефект от постигането на ремисия върху преживяемостта е широко проучен. За пръв път Vates и сътр. (32), а впоследствие и редица други студии (14, 20, 32, 34, 44, 129, 142, 195, 246) демонстрират, че повишената смъртност достига до очакваните нива при достигане на нива на РХ под  $2.5 \mu\text{g/L}$ . В мета-анализа на Holdaway и сътр. осредненият СКС от всички проучвания с достигане на горния таргет е 1.1 (0.9-1.4;  $P = 0.50$ )(127). Ауук и сътр. дават дори по-ниски таргетни стойности за РХ -  $2 \mu\text{g/L}$ , а Holdaway и сътр. съобщават за допълнителни ползи върху новозеландска популация при достигане на нива на РХ  $< 1 \mu\text{g/L}$  (28, 129).

Последната стойност на РХ (или надира на РХ в хода на ОГТТ (44)) се очертава като един от факторите с най-силно изразена предиктивна стойност по отношение на смъртността в редица уни- и мултивариационни анализи (22, 28, 48, 129, 142). В синхрон с изнесените данни и в нашето проучване РХ към момента на последната визита е независим предиктор за смъртност (Табл. 6). Очакваната продължителност на живота достига до тази на общата популация при нормализиране и на IGF-1 (34, 44, 129, 236). Въпреки че по-голяма част от пациентите с нормални стойности на IGF-1 са с контролирани стойности и на РХ, независимата роля на IGF-1 като предиктор за смъртност не може да бъде демонстрирана по подобен категоричен начин (22, 28, 48, 129, 142). Вероятно обяснение на подобни противоречиви резултати може да се търси в сравнително по-малкия брой на пациенти с налични стойности на IGF-1 спрямо РХ, методологични трудности в определянето на IGF-1, както и в липсата на съгласувани с възрастта референтни стойности на всяка лаборатория. В нашата кохорта високите стойности на IGF-1 бяха с негативна предиктивна стойност в унивариационния анализ на

смъртността. Независимата роля на IGF-1 не бе изследвана в мултивариационния анализ поради прекалено малката бройка на починали пациенти с наличен IGF-1.

Биохимичната ремисия на акромегалията е специфичен фактор за заболяването. Възможно е обаче, други класически рискови фактори като съпътстващите артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия да повлияват смъртността и особено съдовата смъртност. Унивариационният Cox -регресионен модел показва, че в нашата кохорта адекватният контрол на тези придружаващи заболявания е свързан с по-добра прогноза за преживяемост. По литературни данни независимата предиктивна роля на артериалната хипертония и/или захарния диабет е демонстрирана само в няколко проучвания (129, 208, 267). В по-голямата част от проучванията независимата предиктивна роля на тези фактори се губи в мултивариационния регресионен анализ, където водещ фактор за повишена смъртност остава неовладяната хормонална хиперсекреция (22, 32, 38, 48). Подобно наблюдение може да се обясни със зависимостта на сърдечно-съдовите и метаболитни отклонения от хормоналния контрол на акромегалията (71). Подобно на цитираните по-горе проучвания, в нашата кохорта наличието на неконтролирани артериална хипертония, захарен диабет и дислипидемия изгубиха независимата си предиктивна роля в мултивариационния анализ. Все пак влиянието на съпътстващите заболявания не бива да се подценява, тъй като както настоящото, така и другите проучвания са с дизайн, който не позволява цялостна оценка на тези фактори.

По отношение на влиянето на терапевтичния подход върху смъртността в последните години се показва пагубния ефект на радиотерапията и по-специално на конвенционалната телегаматерапия върху мозъчно-съдовата система (50, 241). По отношение на акромегалията до момента всяко едно от проучванията, които са изчислявали СКС при облъчени и необлъчени пациенти, показват значимо по-висока смъртност при облъчените пациенти. Основната причина за смърт е мозъчно-съдова (28, 42, 142, 229). Допълнително, приложението на телегаматерапия е независим предиктор за смъртност от мултивариационните регресионни анализи (22, 28, 48, 177, 229). В нашето проучване както облъчените, така и необлъчените пациенти бяха с по-висока смъртност спрямо общата популация – СКС 2.59 (95% CI 1.53-3.65) и СКС 1.77 (95% CI 1.27-2.28) съответно. При облъчените пациенти обаче, вероятността за мозъчно-съдова смърт бе 7 пъти над очакваната – СКС 7.15 (95% CI 2.92-11.37), докато вероятността за смърт поради друга съдова причина не бе сигнификантно увеличена (Табл. 5). Подобни бяха и резултатите, получени от регресионния Cox анализ – радиотерапията се оказва силен независим предиктор за мозъчно-съдова смъртност. Приложението на телегаматерапия не бе сигнификантен предиктор в унивариационния анализ, извършен в

общата група пациенти по отношение на общата смъртност. Това разминаване с другите проучвания в литературата би могло да се обясни с различния период на време между облъчването и включването в анализа. За разлика от другите западно-европейски държави, където соматостатиновите аналози изместват радиотерапията, у нас интензитетът на приложението ѝ не намалява и при наскоро облъчените пациенти ефектът върху съдовата система, съответно смъртността, все още не може да се отчете.

Оперираниите пациенти без адювантно медикаментозно лечение към момента на последната визита бяха с по-добър хормонален профил на акромегалията, спрямо останалите пациенти. Въпреки това, броят на починалите пациенти не се различаваше значимо спрямо тези, лекувани с адювантна медикаментозна терапия и/или радиотерапия. Вероятно върху изхода оказват влияние и други фактори, които не могат да бъдат проучени поради малкия брой починали пациенти в отделните групи. Сравнително niskия процент на излекувани пациенти след хирургично лечение (общо около 29%) също би могло да възпрепятства изявата на благоприятен ефект от една радикална операция върху смъртността.

По отношение на медикаментозното лечение, едно скорошно италианско проучване за пръв път демонстрира по-висок риск от смъртност при пациенти с акромегалия и захарен диабет, лекувани първоетапно със соматостатинови аналози, въпреки коригирането за различни други кофактори (48). Като цяло тези пациенти са били и с по-тежко общо състояние. Необходимо е допълнително потвърждаване на данните, тъй като и броят на починалите пациенти в групите е много малък, което затруднява надеждната интерпретация. В нашата кохорта не се установи значима разлика в процентното съотношение на починалите пациенти между трите терапевтични субгрупи (хирургия без адювантна терапия; адювантна медикаментозна терапия и адювантна радиотерапия с или без допълнителна медикаментозна терапия) (Табл. 7) Влиянието на първоетапното медикаментозно лечение с ДА в нашата кохорта не бе изследвано поради малкия брой пациенти.

Хипопитуитаризмът е друг фактор, който би могъл да бъде свързан с повишена смъртност. Такава е била установена при пациенти с хормононесекретиращи хипофизни аденоми, но влиянието върху смъртността при акромегалия е дискутабилно (241). Рискът от хипопитуитаризъм се увеличава с нарастването на аденома и с увеличаване на времето след облъчване (227). В нашата кохорта не се установи влияние на хипопитуитаризма върху смъртността. Подобни са и данните от повечето проучвания (22, 42, 129, 177). От друга страна Sherlock и сътр. съобщават за повишен риск от

смъртност при пациенти с АКТХ дефицит, и особено в подгрупата на заместващо лечение с по-високи дози хидрокортизон (>25 мг/ден). Авторите смятат, че механизмите, които са свързани с повишената смъртност при надбъбречна недостатъчност и синдром на Кушинг, могат да обяснят и техните наблюдения. (229). В проучването на Vogazzi и сътр. дефицитът на поне една преднохипофизарна ос показва тенденция за повлияване върху смъртността в мултивариационния модел с IGF-1 HR 2.39 (0.89–6.42), p=0.083 (48).

Несъмнено, настоящото проучване върху смъртността има някои слаби места. Периодът на оценка на смъртността е по-кратък от периода на проследяване на пациентите, което би могло да повлияе на резултатите. Не бива да се забравя обаче, че акромегалията е много рядко заболяване и една оценка на смъртността за 10-годишен период от момента на диагностициране не би била възможна поради недостатъчния брой на живи и починали пациенти, върху които би могло да се направи анализ. От друга страна, оценката на смъртността за по-дълъг период от време се затруднява от липсата на точни данни за причината за смърт на всички последователни пациенти. Освен това, сравнителният анализ между две кохорти, произлизащи от различни общи популации, има своите недостатъци, тъй като съществуват фактори, които не винаги могат да се вземат под внимание и такива, които не могат да се измерят и сравнят (икономически, социални и др.). Така например, българската и италианската общи популации имат някои разлики в сърдечносъдовите рискови фактори, за които трябва се мисли при сравняването на смъртността. Към 2008 година честотата на хипертонията, обезитетът и тютюнопушенето е по-висока в българската спрямо италианската обща популация - 51.4% vs. 46.1%; 23.7% vs. 19.1%; 34.3% vs. 19.6% съответно, докато нивото на общия холестерол и кръвната захар на гладно са съизмерими ([www.who.int/nmh/countries/](http://www.who.int/nmh/countries/)). Стандартизираната смъртност на 100000 поради съдови заболявания е няколко пъти по-голяма в България спрямо Италия 611.28 vs. 173.8 ([www.data.euro.who.int/hfad/](http://www.data.euro.who.int/hfad/)). Отделно от терапевтичния подход и контрола на заболяването двете кохорти имат някои изходни различия (Табл. 3). От друга страна ретроспективния характер на проучването може да е повлиял на представянето на съпътстващите заболявания, чието въздействие върху смъртността би било най-добре проучено в проспективно изследване с подходящ дизайн.

### **Лечение на акромегалията**

Анализът върху ефективността на различните терапевтични подходи за постигане на хормонален контрол на акромегалията бе извършен общо върху 534 пациенти,

проследявани в последните 30 години. Хирургичното лечение на хипофизните аденоми, и по-специално трансфеноидалната аденомектомия, е все още метод на първи избор при пациенти с акромегалия. Операцията може да доведе до излекуване на близо 90% от пациентите с микроаденоми и 40-60% от пациентите с неинвазивните макроаденоми (116). Освен това, дори и само отбременяваща, хирургичната интервенция подобрява отговора към соматостатиновите аналози поради редуциране на масата и намаляване на хормоналната активност (116, 201). Подобно на нашата база данни, в повечето национални проучвания се съобщава за честота на операциите между 80-90% (22, 142, 148, 177, 224, 226). По-малък процент пациенти, приблизително 68%, са били оперирани в Белгия и Великобритания (33, 42). За разлика от Финландското проучване, в което 10.8% от пациентите са били подложени на ре-операция, при нас този брой е близо два пъти по-голям (142). Един от факторите, обясняващи тази разлика е късното въвеждане на СА и PAX в рутинната клинична практика в нашата страна и съответно по-ниската ефективност на наличните допаминови агонисти.

Общият процент на излекувани пациенти след хирургично лечение бе 28.8% приблизително 8 години след интервенцията. Този резултат се различава съществено от резултатите на специализираните неврохирургични центрове, цитирани малко по-горе (192), но е много близък до резултати, публикувани в другите национални регистри – между 16.9 - 38.8% (22, 33, 42, 148, 224, 226). В последните десет години бе наблюдавано значимо подобряване на хирургичните резултати, достигайки 42.8% ремисия при всички пациенти, 75% при пациентите с микроаденоми и 31.2% при пациентите с макроаденоми (Фиг 6-8). Това вероятно се дължи на по-големия брой пациенти, оперирани в специализирания неврохирургичен център за операции на хипофизата, както и в увеличаването на опита и уменията на основния неврохирургичен екип. Подобна тенденция за повишаване на процента на излекуваните пациенти след хирургична намеса се описва и в испанския и великобританския регистър (33, 226).

В съгласие с литературните данни, негативни предиктори за успеха от оперативната интервенция бяха по-младата възраст при диагностициране, по-високите изходни нива на PAX, размерът на аденома и наличието на екстраселарна компонента (137, 192).

Общо 48.8% от нашите пациенти са били лекувани с медикаменти, независимо на какъв етап от проследяването. Този процент е значително по-нисък от другите европейски регистри, които съобщават за фармакологична терапия до 75% от своите пациенти (22, 42, 224, 226). Тази разлика би могла да се обясни отчасти с големия брой пациенти, изгубени от проследяване в нашата кохорта, при които 35.2 % са били

лекувани с медикаменти (ДА) в сравнение с 69.7% от редовно проследяваните ни пациенти.

Поради късното въвеждане на СА и PАРХ в клиничната практика до 2008 год. допамините агонисти (Bromocriptine и Cabergoline) са единствените достъпни медикаменти. Малък брой от пациентите са били лекувани със соматостатинов аналог за кратко, в рамките на клинично изпитване. Поради тези причини смятаме, че нашето проучване представя обективно потенциала на допамините агонисти в реални условия и при неселектирани пациенти. Адювантното лечение с Бромокриптин след неуспешна операция довежда до ремисия на акромегалията при 18.8% от нашите пациенти към момента на последния терапевтичен курс с медикамента. Този резултат е близък до данните от британския регистър, който за момента разполага с най-голям брой пациенти, лекувани с ДА - 14% нормализиране на РХ и IGF-1 през 90-те години (130). Доста по-висок процент на ремисия се съобщава за 2000 год. – 38% от всички лекувани пациенти и 56% при пациенти, лекувани повече от година към момента на последния терапевтичен курс. Тази голяма разлика се обяснява от авторите с по-големия брой пре-селектирани пациенти, показали добър отговор към медикамента в предходните години. Аналогично и при нашите пациенти след отпадане на пациентите с липса на отговор към терапия към момента на последната визита 30% от лекуваните с Bromocriptine са в ремисия. При пациентите с редовно проследяване процентът на постигналите ремисия се покачва до 52.6%.

Лечението с Cabergoline е по-ефективно от това с Bromocriptine – 31.1% от нашите пациенти постигат нормализиране на РХ и IGF-1 към момента на последния терапевтичен курс с медикамента. В британския регистър пациентите, лекувани повече от 1 година с Cabergoline към момента на последния терапевтичен курс, постигат ремисия в 28% през 90-те и 36% през 2000 год. (130). Аналогично на лечението с Бромокриптин, към момента на последната визита 48.2% от нашите пациенти са с ремисия на заболяването. При пациентите с редовно проследяване процентът на ремисия е 60%. Към момента на последната визита между 32% и 53.2% от пациентите са постигнали ремисия на фона на допамини агонисти според други европейски регистри (42, 130, 224).

Отговорът към допамините агонисти се влияе от различни фактори. Известно е, че по-ниската изходна активност на заболяването благоприятства отговора към медикаментите (130, 218). Подобно на очакванията, нашите пациенти с постигната ремисия имаха по-ниски изходни стойности на РХ и IGF-1. При тях се установи и по-висок процент на хормонална редукция от изходните нива на РХ и IGF-1. По-ниската изходна хормонална активност бе независим предиктор за отговора към терапията с

Bromocriptine и с гранична значимост по отношение на терапията с Cabergoline (Табл.9, Табл. 11).

Фактор с дискутабилно влияние върху вероятността за ремисия е наличието на хиперпролактинемия. В скорошен мета-анализ нивата на пролактина са свързани с редуцията IGF-1, но резултатите от базата данни West Midland, анализираща сходен брой пациенти, не показва връзка между хиперпролактинемията и хормоналната редукция (218, 228). В нашата кохорта наличието на хиперпролактинемия няма предиктивна стойност за изхода от лечението. Трябва да се има предвид обаче, че броят на пациентите с хиперпролактинемия беше сравнително малък, което затруднява надеждната интерпретация на анализа.

Sandret и сътр. установяват , че дозата на Cabergoline е свързана с редуцията на IGF-1 (218). В нашата кохорта по-високата седмична доза на Cabergoline бе негативен независим предиктор за отговора към лечението, отразяващо най-вероятно изходна резистентност към медикамента. Друг фактор, който вероятно би могъл да повлияе на ефективността на терапията с ДА, е радиотерапията (218, 228). В нашето проучване предшестващата радиотерапия беше значим фактор за ремисия при лечение с Bromocriptine и най-силният независим предиктор за ремисия при лечение с Cabergoline (Табл. 9, Табл. 11). Действително, наличието на предшестваща радиотерапия затруднява анализа относно независимия ефект на медикамента. Известно е, че с увеличаване на времето от началото на облъчването хормоналната активност постепенно намалява. При подобни пациенти, освен по-ниска изходна активност, се наслаждава и ефектът на радиотерапията върху действието на медикамента. Освен това, към момента поради бавно настъпващия ефект, високия процент на изява на хипопитуитаризъм, както и по-високата мозъчно-съдова смъртност, радиотерапията се прилага едва на трети етап, при липса на отговор към съвременните фармакологични възможности. (171). За да оценим независимия потенциал на двата медикамента, преизчислихме процента на ремисия при необлъчени пациенти – 16.3% при пациенти на фона на Bromocriptine и 18.2 % на фона на Cabergoline. На базата на тези резултати можем да заключим, че едва 1/5 от пациентите биха отговорили на лечението с ДА. Необходим е внимателен подбор на подходящи пациенти, тъй като ДА имат неоспорими предимства – ниска цена, удобен перорален прием и нисък процент на страничните ефекти.

Адювантното лечение със соматостатинов аналог (Sandostatin LAR) доведе до нормализиране на IGF-1 при 52.8% и достигане на  $PX < 2.5$  ng/ml при 45.7% към момента на последния терапевтичен курс с медикамента. Близки са и литературните данни, даващи нормализиране на  $PX$  при 37-70% и IGF-1 при 34-75% от пациентите в дългосрочни проучвания (66). Нормализиране и на двата показателя се постига при

38.6% от пациентите към момента на последния терапевтичен курс и 67.5% от пациентите, лекувани с медикамента към момента на последната визита. В други европейски регистри съобщават за постигане на биохимичен контрол между 45 - 68.9% от пациентите, използвайки разнообразни критерии за ремисия и дозов режим (42, 130, 224, 228).

Отговорът към терапията със СА се повлиява от различни фактори – генетични фактори, възраст, пол, изходни хормонални нива, продължителност на лечението, дозов режим (66). По-ниските изходни нива на PХ и IGF-1 се оказаха предиктори за отговора към терапията в унивариационния анализ, но значимостта им се изгуби в мултивариационния анализ, където липсата на туморен остатък и по-голямата възраст останаха със значима предиктивна стойност (*Табл. 13*). На базата на този резултат можем да предположим, че по-ниската хормонална активност е маркер за по-малка агресивност на заболяването, наблюдавано при по-възрастните пациенти без туморен остатък. Не установихме влияние на предходната радиотерапия върху ефекта от лечението, въпреки, че редуцията на PХ и IGF-1 от изходната стойност е по-ниска при облъчените пациенти без да достига статистическа значимост. Значимо по-ниска IGF-1 редукция се съобщава при облъчени пациенти от базата данни на West Midland , което се обяснява с изменената динамика в секрецията на PХ и IGF-1 след облъчване (228). Сравнително ниската ефективност на медикамента според нашите резултати може да се обясни отчасти и с невъзможността за адекватно покачване на дозата към момента на анализиране поради особеностите на здравната система.

При случаите с недостатъчен или липсващ отговор към СА се преминава към лечение с PАРХ или комбинирана терапия с различните медикаменти. Според литературните данни добавянето на допаминов агонист към оптимална терапия със СА води до нормализиране на PХ в 20-71%, а на IGF-1 в 30-56% от случаите (105). В нашата кохорта нормализиране и на двата показателя бе наблюдавано при 25% от пациентите ( 5 от 20), а нормализиране на IGF-1 при 35% (7 от 20). Интересен е фактът, че на този етап проучванията с Pasireotide дават подобни данни – приблизително 20-30% допълнително постигане на ремисия при пациенти с недостатъчен отговор към другите дългодействащи СА (68, 109)

Лечението с Pegvisomant, самостоятелно или в комбинация с Cabergoline и/или Sandostatin LAR, доведе до нормализирането на IGF-1 при 61% от нашите пациенти (8 от 13). Този резултат е много близък до данните от AcroSTUDY, базиращи се на повече от 1000 пациенти. Приблизително 63% от пациентите лекувани с Pegvisomant са с нормален IGF-1 пет години от началото на лечението със средна доза около 18.5 мг дневно. (253). Различни проучвания съобщават за постигане на контрол на акромегалията между 57.9-

100% при пациенти на комбинирано лечение с Pegvisomant и СА, докато добавянето на ДА към Pegvisomant увеличава процента на достигналите ремисия с около 28% (39, 105).

Приблизително 1/3 от нашите пациенти са лекувани с радиотерапия (основно конвенционална телегаматерапия), което е близо до данните на други регистри (42, 142, 226). По-нисък процент на облъчени пациенти съобщават в германската, италианската бази данни и в Южна Корея – между 18-23% (22, 148, 224), докато според Британски национален регистър облъчените пациенти са 48% (135). Към момента на последната визита около 35% от нашите пациенти са в ремисия без адювантно медикаментозно лечение приблизително 10 год. след облъчването. Подобни са резултатите на германския, испанския и белгийския регистър – между 34-42% (42, 177, 224) . В най-голямата серия облъчение пациенти (над 800 пациенти от британския регистър) нормализиране на РХ и IGF-1 приблизително 10 год. след приложената радиотерапия се наблюдава съответно при 60 и 63% от пациентите (135). В синхрон с литературните данни процентът на дефицит в преднохипофизарните оси се увеличава с времето и в нашата кохорта (*Фиг. 10-12*) (135).

Към момента на последната визита 51.5% от нашите пациенти са с ремисия на заболяването. Нашият резултат е много близък до AscoBel (42), съобщаващи 49% ремисия и West Midland база данни (28), съобщаващи 46% ремисия, използвайки и двата (РХ и IGF-1) показателя като критерий за контрол на заболяването. Използвайки или РХ, или IGF-1 като критерий за ремисия други европейски регистри съобщават за постигане на хормонален контрол между 55-76% от пациентите (22, 142, 224, 226). Последните 5 години на проучването се характеризират със значително покачване на броя на пациентите с постигната ремисия 70.3% спрямо 35.2% , което обясняваме с навлизането на СА, PAPX в клиничната практика и редовното проследяване на пациентите.

### **Качество на живот**

В литературата данните относно връзката между качеството на живот и биохимичния контрол са противоречиви. Подобно на резултатите от нашата трансверзална група, няколко други проучвания не установяват значимо по-високи скорове на AscoQoL, съответстващи на по-добро качество на живот, при пациентите в ремисия спрямо пациентите с активност на заболяването (46, 131, 215, 237). Нещо повече, някои студии ( в Белгия и Турция) съобщават за значимо по-високи скорове при активните спрямо пациентите в ремисия (145, 219). Подобна тенденция се наблюдава и при мъжете в нашата група, но без да достига статистическа значимост. Интерес представлява наблюдението, че мъжете при откриване на заболяването имат значимо по-висок психологически скор спрямо лекуваните мъже, които са с персистираща активност

на заболяването (*Фиг. 13*). Дали по-доброто качество на живот се дължи на по-младата възраст, negliжиране на външните промени, или липса на изявен хипопитуитаризъм преди предприемане на определен тип лечение, остава да бъде изяснено с натрупването на повече данни. От друга страна, има студии, които съобщават за по-високи скорове на общата и физическата скали, скалата за лични взаимоотношения (245) или скалата външен вид (167) при пациенти в ремисия спрямо активните. Освен това, редица лонгитудинални проучвания демонстрират подобрене в качеството на живот след приложеното лечение (162, 189, 196, 219, 262). Ние установихме по-висока, но недостигаща статистическа значимост, средна разлика между крайните и изходните скорове при пациентите с постигане на ремисия спрямо тези с персистираща активност на заболяването в лонгитудиналната ни група. (*Фиг.14*). Разликата между нашето и другите лонгитудинални проучвания би могла да се обясни с разликата в изходните характеристики между различните кохорти, както и с различната комбинация на фактори, влияещи върху качеството на живот.

Противоречиви са и резултатите от корелационните анализи между биохимичните показатели и качеството на живот. Повечето трансверзални (17, 46, 215, 237) или проспективни проучвания (162, 189, 219, 262) не установяват статистически значима корелация между IGF-1/PX и скоровете на AcroQoL въпросника. От друга страна, няколко студии показват наличие на отрицателна корелация между някои скорове и стойностите на IGF-1. (167, 196, 245). В нашата трансверзална група мултивариационният анализ показва независимата роля на ремисията на заболяването върху подскалата външен вид. Липсата на ремисия се свързва със значимо влошаване на субскалата външен вид (*Табл 16*). В модела с IGF-1 и PX вместо показателя наличие на ремисия, интегриращ двата маркера, по-високи стойностите на IGF-1 показват тенденция за запазване на ролята на отрицателен предиктор на скалата външен вид. Изглежда, че не е и без значение степента на активност на акромегалията, тъй като в подгрупата на неконтролираните пациенти IGF-1 запазва ролята си на предиктор на подскалата външен вид (*Табл. 17*). Силното влияние на IGF-1 именно върху тази скала не е учудващо, тъй като активната акромегалия е свързвана с оток на меките тъкани.

В проспективната ни група логистичният мултивариационен анализ показва, че постигането на ремисия е независим предиктор за подобрене на общата скала от AcroQoI след изключването на 3 пациенти с IGF-1 под долната граница на съобразените с възрастта граници – OR 0.24 (0.07-0.85),  $p=0.026$  (*Табл. 22*). Този резултат повдига въпроса за това доколко агресивно трябва да бъде лечението при отговарящите на дадена терапия. Потенциални бъдещи проучвания биха хвърлили повече светлина върху този проблем. Като цяло в нашето проучване сравнителните анализи между пациентите в

ремисия и активност не можаха да покажат по категоричен начин предимството на биохимичния контрол за по-добро качество на живот и тази връзка става очевидна едва в регресионните анализи, които отчитат взаимното влияние на няколко фактора едновременно. Едно логично обяснение на това наблюдение е наличието на допълнителни фактори, освен хормоналния контрол, които повлияват качеството на живот и се намират в тясна взаимовръзка помежду си.

Подобен фактор, влияещ върху качеството на живот е продължителността на заболяването. По-продължителното време на постигната ремисия е негативен предиктор на субскалата лични взаимоотношения, с тенденция за влияние и върху общия скор и психологическия скор (*Табл. 18*). Нашите резултати предполагат, че качеството на живот прогресивно се влошава независимо от постигнатия биохимичен контрол и независимо от възрастовите промени. Обяснение може да се търси в наличието на необратими промени, особено във външния вид въпреки постигането на контрол на заболяването. Освен това, акромегалията е хронично заболяване и дори и в ремисия, контролът включва редовни визити в болнична обстановка и употребата на медикаментозно лечение за цял живот в голяма част от случаите, което вероятно влошава субективното усещане за здраве. Подобно на нашето проучване, скалата лични взаимоотношения е негативно повлияна от продължителността на акромегалията в още няколко проучвания (17, 46, 237). Други студии обаче, не откриват подобна взаимовръзка (145, 215).

По отношение на различните видове лечение нашето проучване показва, че радиотерапията има сериозен негативен ефект върху различни скорове от използвания въпросник (*Табл. 16, 17*). В подгрупата на активните пациенти приложението на радиотерапия е негативен предиктор на общата, психологическата скали и подскалата лични взаимоотношения. В подгрупата на пациентите в ремисия радиотерапията е негативен предиктор на всички скали при мъжете, но не и при жените. В същата подгрупа се установи значимо по-висок процент на некоригиран хипогонадизъм при мъжете спрямо жените 20.5% спрямо 2.7% съответно, но при включването на наличието на некоригиран хипогонадизъм в регресионния модел вместо наличие на поне един преднохипофизарен дефицит не бе установено влияние на хипогонадизма. Подобна разлика може да се обясни и с факта, че при жени след менопауза наличието на хипогонадизъм не налага заместване. Все пак не бива да се забравя, че в подгрупите броят на пациентите е значително по-малък и надеждността на статистическите анализи също намалява. Радиотерапията се свърза с по-лошо качество на живот и в редица други проучвания (145, 215, 250, 261), но не във всички (17, 237). Предполагат се различни механизми за влияние върху качеството на живот. Известно е, че в дългосрочен план облъчването може да влоши неврокогнитивните функции (233). От друга страна,

радиотерапия се прилага при пациенти с по-агресивен ход на заболяването, при които хирургичното и фармакологичното лечение са се оказали неефективни по отношение на хормоналния контрол. Така, поради наличието на по-продължителна хормонална хиперсекреция за по-дълъг период от време се създават условия за възникване на необратими изменения в по-голяма степен, особено в мускулно-скелетния апарат и външния вид на пациентите, водещи от своя страна до влошено качество на живот (46, 178, 261).

Освен това, след облъчване броят на пациентите с хипопитуитаризъм, както и броят на дефицитните преднохипофизарни оси прогресивно се увеличава (135). В нашата трансверзална група наличието на дефицит в поне една преднохипофизарна ос бе свързано с по-лоши скорове във всички скали при пациентите в ремисия, но независимата роля на хипопитуитаризма се изгуби в мултивариационния анализ (*Табл. 15, Табл. 16*). Наличието на поне един преднохипофизарен дефицит бе негативен предиктор за подобрене на подskalата външен вид, с гранично влияние върху подобренето в общата скала (*Табл. 21*). Негативно въздействие на хипопитуитаризма върху психологическата скала и подskalата лични взаимоотношения е демонстрирано от T'Sjoen и сътр., но подобна взаимовръзка не се установява от други изследователски екипи (17, 46, 145, 167, 215).

Влиянието на хирургичното лечение и фармакологичната терапия върху AcroQoL е изследвано в няколко проучвания. Не се установява влияние на хирургичното лечение или предимството му спрямо фармакологичното лечение в няколко проучвания (46, 145, 162). Matta и сътр. обаче, съобщават за по-добри скорове на скалата външен вид при оперирани спрямо пациенти на медикаментозна терапия в подгрупата с активност на акромегалията (167). При активните пациенти от нашата трансверзална група броят на хирургичните интервенции беше свързан с влошаване на психологическата скала и подskalата лични взаимоотношения. Това наблюдение по аналогия с приложението на радиотерапия е възможно да отразява наличието на по-агресивен ход на заболяването със съответно по-дълъг период на хормонална хиперсекреция и повече необратими промени. Влиянието на броя на хирургичните интервенции губи независимата си предиктивна роля в мултивариационния анализ (*Табл. 16, 17*). В проспективната група хирургичното лечение не показва предимство спрямо медикаментозното лечение по отношение на подобренето на качеството на живот в динамика.

В литературата съществуват данни за влияние на фармакотерапията върху различни скали на AcroQoL. Hwa и сътр. установяват, че пациентите в ремисия на фона на СА имат по-лошо качество на живот спрямо тези, които не са лекувани със СА (131). По-късно подобни резултати на базата на по-голяма кохорта са получени и от Postma и сътр. (205).

Обяснение на тези данни може да се търси в теорията за екстра-хепатална акромегалия, според която при някои пациенти на лечение със СА се наблюдава повишена активност на РХ в екстрахепаталните тъкани на фона на нормален серумен IGF-1 (188). Biermasz и сътр. не установяват значима разлика между скоростите на пациенти, лекувани или не със СА (46). От друга страна, в едно скорошно лонгитудинално проследяване Mangupli и сътр. (162) демонстрират подобрене в общата скала на AcroQoL след приложение на Sandostatin LAR. Нашето проучване е в подкрепа и на двете крайни наблюдения. Приложението на Sandostatin LAR е негативен предиктор на подskalата лични взаимоотношения, с тенденция за влияние и върху общата и психологическите скали при пациентите с активност на акромегалията от трансверзалната група (но не и в подгрупата с ремисия) (Табл. 17). Едно от обясненията би могло да бъде нуждата от продължително приложение на неефективно лекарство в инжектабилна форма. В същото време, в лонгитудиналната ни група лечението със СА е предиктор за подобрене на общата скала с OR 3.14 (95% CI 1.035-9.515),  $p=0.043$  и подskalата външен вид с OR 4.16 (95% CI 1.29-13.44),  $p=0.017$ . Необходимо е разграничаването между моментното състояние на качеството на живот, каквото е в трансверзалната група и промяната в динамика под влияние на различни фактори, както е в лонгитудиналната група. Негативно влияние върху моментното субективно възприятие за здраве не си противоречи с възможността за индивидуално подобрене спрямо изходното ниво. Подобна привидна дисконкордантност може да се обясни и с наличието на различна комбинация от изходни фактори, влияещи върху качеството на живот.

В нашето проучване установихме влияние на още няколко фактора върху скалите от AcroQoL. В трансверзалната ни група мъжете с активност на заболяването имаха статистически значимо по-високи скорове на всички скали спрямо жените (Фиг.13) и съответно женският пол бе негативен предиктор за качеството на живот, особено при неконтролираните пациенти (Табл. 16, 17). Мъжете са с по-добро качество на живот и в други изследвания (17, 237, 262), но други автори не намират връзка с пола (46, 145, 215). Интерес представлява наблюдението на Psaras и сътр., които установяват, че съпътстващите заболявания имат различно отражение върху качеството на живот при мъже и жени, страдащи от акромегалия (206). Като цяло съществуват полови различия както във възприятието, така и в отговора към лечението (21) и бъдещи проучвания с подходящ дизайн биха могли хвърлят повече светлина върху този въпрос.

Възрастта също е фактор, който влияе върху субективното възприятие за здраве. Възрастта бе негативен предиктор за всички скали на AcroQoL, с изключение на подskalата външен вид при пациентите в ремисия (Табл. 16-18). Има съобщения за негативно влияние на подskalата външени вид (46), но редица студии не намират връзка

между възрастта и скалите на AcroQoL (17, 145, 215, 237, 262). В нашата лонгитудинална група възрастта бе с гранична значимост като негативен предиктор за подобрене на физическата скала спрямо изходното ниво (Табл. 21). Интересно наблюдение в проспективната ни група бе негативната предсказваща стойност на изходния скор върху подобренето на общата, физическата скали и подскалата външен вид, което предполага, че не можем да очакваме допълнително подобрене при пациенти с много добро изходно качество на живот. Това също е въпрос, който подлежи на доизясняване в бъдещи проучвания.

### **Заключение.**

В заключение, сътрудничеството между шестте университетски ендокринологични клиники и клиниката по неврохирургия доведе до създаването на национална база данни за акромегалия, обхващаща ретроспективно пациенти от средата на 60-те години до наши дни и подлежаща на проспективно обновяване. Базата данни позволява точното определяне на епидемиологичните характеристики и сравнението им с регистрите на редица европейски държави. Наскоро публикуваните данни за по-висока от смятаната досега честота на акромегалия биха били стимул за по-активно търсене на заболяването. Създаването на базата позволи и анализирането на смъртността при нашите пациенти, както и ефективността на различните терапевтични подходи. Въз основа на изводите от различните проучвания се открояват и насоки за бъдещи изследвания.

Ретроспективно сравнихме смъртността за периода 1999-2008 год. между две кохорти от пациенти с акромегалия (българска и италианска), проследявани в продължение на повече от 40 години. Основната разлика в терапевтичния подход бе по-честото приложение на адювантно медикаментозно лечение, представено основно от соматостатиновите аналози и в по-малка степен PАРХ, водещи до намалена честота на приложение на радиотерапия. В резултат на този интегрален подход по-голям процент от италианските пациенти постигат ремисия на заболяването към момента на последната визита. При българските пациенти наблюдавахме повишена съдова смъртност, а в резултат на широкото приложение на радиотерапия и повишена мозъчносъдова смъртност. Основният предиктор за смъртност се оказа активността на заболяването и в този ред на мисли бихме могли да заключим, че съвременната медикаментозна терапия, намалявайки хормоналната хиперсекреция, би могла да повиши преживяемостта на пациентите. Въпреки това, поради високата съдова смъртност на българската обща популация, не може да бъде напълно отхвърлено влиянието на съпътстващи заболявания като хипертония, захарен диабет и дислипидемия. Бъдещо проспективно проучване би

позволило по-прецизна оценка на ролята на придружаващите заболяване. Сравняването на две кохорти, произлизащи от две различни общи популации създава редица затруднения. По тази причина, с навършването на десет години от въвеждането на соматостатиновите аналози в рутинната практика в България се създава възможност за сравнение на смъртността преди и след този период в нашата собствена популация. Интерес би представлявала и оценката на смъртността при използване на новите критерии за ремисия на заболяването, осъвременени поради усъвършенстване и увеличаване на чувствителността на аналитичните методи.

Централизирането на проследяването и лечението на пациентите с акромегалия в университетските центрове ни дава основание да смятаме, че сме представили реалистично резултатите от лечението на болните с акромегалия в България. Към момента на последната визита само половината от пациентите са с постигната ремисия. Доскоро те се лекуваха единствено с допаминови агонисти в допълнение към хирургичното лечение и радиотерапията, като този подход е осигурил контрол на заболяването при по-малко от 40% от пациентите. Радиотерапията в нашата кохорта е предиктор за отговора към лечението с допаминови агонисти. Адювантната монотерапия с тези медикаменти би довела до контрол на заболяването при по-малко от 20% от пациентите. Въпреки това, ролята им не бива да се пренебрегва поради достъпната им цена, пероралният начин на приложение и липсата на сериозни странични ефекти. Все пак, профилът им на безопасност по отношение на сърдечните клапни лезии при акромегалия подлежи на потвърждаване от големи проучвания. Допаминовите агонисти могат да се прилагат с успех при подходящо избрани пациенти, както като монотерапия, така и в комбинация със СА и PАРХ. Процентът на пациентите с постигане на ремисия рязко се увеличава с въвеждането на СА и PАРХ в рутинната клинична практика. Адекватното оптимизиране на терапията с тези медикаменти би довело до още по-добри резултати. От друга страна, ретроспективният анализ върху лечението на акромегалията потвърждава данните от проучването върху смъртността – огромен процент от пациентите са изгубени от контрол и именно тези пациенти са със значимо по-лош контрол от редовно проследяваните. Наличието на такъв голям процент от пациенти с неадекватно проследяване алармира за пропуски в системата, които биха могли да се преодолеят чрез подобряване на комуникацията както с пациентите, така и с първичната и специализираната медицинска помощ. Откриването и насочването на изгубени от проследяване пациенти към референтните центрове е важно, тъй като там е мястото, където хормоналната оценка е стандартизирана и лечението е адекватно, а адекватното лечение води до възстановяване на иначе намалената очаквана продължителност на живота.

Наред с хормоналния контрол на акромегалията, в двуетапен анализ бе оценено и качеството на живот при пациенти с акромегалия - 212 пациенти бяха изследвани трансверзално, а 70 от тях проследени и в динамика. Сравнителните анализи не показаха значима разлика или промяна в динамика на скалите на AcroQoL между пациентите с ремисия и активност от трансверзалната и лонгитудиналната група. С помощта на регресионните анализи обаче, отчитащи влиянието на няколко фактора едновременно, категорично се демонстрира независимата предиктивна роля на хормоналния контрол по отношение на подskalата външен вид и за подобряването на общата скала спрямо изходното ниво. Независимо от постигането на ремисия, по-голямата възраст, предходното приложение на радиотерапия, женският пол и продължителността на ремисията се очертаха като негативни предиктори по отношение на различни скали от AcroQoL. При пациенти с персистираща активност на заболяването приложеното на соматостатинов аналог беше свързано с по-лошо качество на живот от трансверзалната група, но при проспективната ни група лечението със соматостатинов аналог бе свързано с подобрение в динамика. На базата на всички наблюдения можем да заключим, че качеството на живот е комплексен проблем, който се определя от сложната взаимовръзка между разнообразни фактори и за чието решаване е необходим индивидуализиран и интердисциплинарен подход.

## VI. ИЗВОДИ.

1. Заболяемостта от акромегалия в България според българската база данни е близка до тази в останалите европейски регистри. Наблюдава се тенденция за спад в заболяемостта през последната декада, предполагащо повишено внимание за откриване на нови случаи.
2. Болестността е близка до голяма част от европейските регистри, но далеч по-ниска от съвременните популационни проучвания.
3. Общата смъртност при пациентите с акромегалия е приблизително два пъти по-голяма от тази на общата популация и значимо по-висока спрямо тази в сравнима кохорта с италиански пациенти.
4. Смъртността при пациентите с постигната ремисия на акромегалията е близка до тази в общата популация. Основен отрицателен предиктор за смъртност е хормоналният контрол на заболяването.
5. Радиотерапията е независим предиктор за повишена мозъчносъдова смъртност. При облъчените пациенти мозъчносъдовата смъртност е приблизително седем пъти по-висока спрямо общата популация.
6. Съвременното медикаментозно лечение е свързано с увеличаване на преживяемостта чрез увеличаване на процента на пациентите с постигнат контрол на акромегалията и намаляване на необходимостта от радиотерапия.
7. Процентът на успеваемост от хирургичното лечение значително се увеличава през последната декада, достигайки 75% при микроаденомите. Този резултат потвърждава ролята на опитността на неврохирургичния екип за изхода от хирургичното лечение.
8. Основни предиктори за отговор към лечението с ДА са изходните хормонални нива и предхождащата радиотерапия (за лечение с Cabergoline)
9. Лечението с допаминови агонисти може да доведе до контрол на заболяването при по-малко от (20%) от необлъчените пациенти. Допаминовите агонисти остават подходяща алтернатива пред соматостатиновите аналози при пациенти с ниска изходна активност на заболяването поради икономическата си ефективност, пероралния начин на приложение и добрия профил на безопасност.
10. Sandostatin LAR е ефективен при приблизително 40% от пациентите. Пациенти с агресивен ход на заболяването (млада възраст при диагностицирането, наличие на постоперативен остатък, висока изходна хормонална активност) са с по-малка вероятност за отговор към терапията.

11. Радиотерапията (предимно конвенционална телегаматерапия) води до ремисия при приблизително една трета от пациентите, което е в съответствие с други европейски регистри. Наблюдава се значителен процент на дефицит на другите преднохипофизарни оси.
12. Контролът на акромегалията значимо се повишава през последните 5 години (70.3 спрямо 35.2%), обясняващо се с въвеждането на СА и PАРХ в клиничната практика, повишената успеваемост на хирургичното лечение и редовното проследяване на пациентите
13. Огромен процент от пациентите с акромегалия в България не посещават редовно университетските ендокринологични центрове, където е мястото за адекватно проследяване и лечение на акромегалията.
14. Постигането на ремисия се отразява в най-голяма степен на скалата за външен вид от въпросника оценяващ качеството на живот при акромегалия – АcroQoL, а в динамика е свързано с подобряване на общата скала.
15. Основни негативни предиктори са възрастта, женският пол и предхождащата радиотерапия. При пациентите в ремисия продължителността на ремисията е свързана с влошаване на скалата за лични взаимоотношения и в по-малка степен на общата скала и психологическата скала, вероятно поради настъпили необратими промени.
16. Лечението на пациентите с акромегалия (по-специално със СА) е свързано с подобряване на общата скала и подскалата за външен вид, макар да се установява негативно влияние при пациенти с активност на заболяването при моментната оценка на качеството на живот.

## VII. ПРИНОСИ С НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕН И НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

- Създадена бе първата електронна клинична база данни за акромегалия в България, обхващаща пациентите с акромегалия в страната, лекувани в университетските ендокринологични центрове в страната. Изчерпателните данни за всеки един пациент от диагностицирането му до последната му визита дават възможност за редица ретроспективни и проспективни проучвания.
- Актуализирани бяха данните за заболяемостта и болестността от акромегалия в България след първите анализи, извършени средата на 70-те години.
- Извършена бе първата за страната оценка на смъртността при пациенти с акромегалия и бяха показани факторите, определящи повишената смъртност.
- Извършено бе сравнително проучване с италианска кохорта от пациенти, показващо благоприятното влияние на съвременните медикаменти (соматостатиновите аналози и рецепторния антагонист на растежния хормон ) за преживяемостта.
- Въз основа на базата данни се оцени ефективността на различните терапевтични възможности при акромегалия в дългосрочен план – хирургично лечение, лечение с допаминови агонисти, соматостатинови аналози и рецепторен антагонист на растежния хормон, радиотерапия, комбиниран подход.
- Установиха се предикторите за отговор към определен тип лечение, което позволява създаването на определени терапевтични алгоритми.
- За първи път в страната бе изследвано качеството на живот при пациенти с акромегалия чрез въпросник – AcroQoL, специфичен за заболяването.
- Категорично бе показана ролята на постигането на ремисия, терапевтичния подход и редица други фактори за качеството на живот, както към определен момент, така и в динамика.
- Въвеждането на въпросника в клиничната практика е надеждно средство за бърза, лесна и ефективна оценка на качеството на живот на пациентите с акромегалия и нуждата от интердисциплинарен подход за подобряването му.

## VIII. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Денчев, С. Вътрешна медицина. Под редакцията на проф. д-р Захарий Кръстев. 2005:145-146.
2. Препоръки за добра клинична практика при захарен диабет. Българско дружество по ендокринология Под редакцията на проф Анна-Мария Борисова. 2013.
3. Еленкова, А. Пролактиноми: потенциални рискове на медикаментозната терапия. Профилактика, диагностика, терапия - актуални проблеми 2012 г Под редакцията на член кор проф Мила Власковска, доц Цветалина Танкова, доц Даниела Попова, д-р Борислав Георгиев. 2012:435-442.
4. Захаријева, С. Акромегалия. Наука Ендокринология. 2007;2:74-78.
5. Златарева, Н., С. Захаријева, Е. Начев. Ехокардиографска оценка на структурните и функционалните промени на сърцето при болни с акромегалия с и без съпътстваща артериална хипертония Диагностичен и терапевтичен ултразвук. 2004;12(1):26-34.
6. Маринов, М. Съвременни възможности на трансфеноидалната хирургия при хипофизните аденоми. Дисертация за присъждане на научна степен "Доктор на медицинските науки" София - 2006 год.
7. Найденов, Е. А. Клинико-епидемиологично проучване на акромегалията в НР България. Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки", София-1978 г.
8. Начев, Е., С. Захаријева. Сърдечно-съдов риск при болни от акромегалия. Наука Ендокринология. 2010;1:37-40.
9. Начев, Е., Г. Кирилов, И. Атанасова, Й. Матрозова, К. Калинов, С. Захаријева. Промени на някои хуморални фактори, участващи в патогенезата на артериалната хипертония при акромегалия Ендокринология. 2011;16(4):177-189.
10. Начев, Е., Г. Кирилов, Й. Матрозова, Ю. Андреева, К. Калинов, С. Захаријева. Честота на артериалната хипертония при акромегалия и хуморални фактори, участващи в нейната генеза. Ендокринология. 2009;14(3):156-167.
11. Орбецова, М. Въглехидратни и липидни нарушения при акромегалия Ендокринология. 2000;5(2):13-21.
12. Стайков, Т. Разпространение, характеристика и прогноза на ендокринните заболявания в НРБ и организация за борбата с тях. Дисертация за присъждане на научната степен д.м.н. . 1983.
13. Abed, R. T., J. Clark, M. H. Elbadawy, M. J. Cliffe. Psychiatric morbidity in acromegaly. Acta Psychiatr Scand. 1987;75(6):635-9.

14. Abosch, A., J. B. Tyrrell, K. R. Lamborn, L. T. Hannegan, C. B. Applebury, C. B. Wilson. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3411-8.
15. Alexander, L., D. Appleton, R. Hall, W. M. Ross, R. Wilkinson. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1980;12(1):71-9.
16. Amato, G., G. Mazziotti, M. Rotondi, S. Iorio, M. Doga, F. Sorvillo, G. Manganella, F. Di Salle, A. Giustina, C. Carella. Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(1):65-71.
17. Anagnostis, P., Z. A. Efstathiadou, M. Charizopoulou, D. Selalmatzidou, E. Karathanasi, M. Poulasouchidou, M. Kita. Psychological profile and quality of life in patients with acromegaly in Greece. Is there any difference with other chronic diseases? *Endocrine.* 2014.
18. Andela, C. D., N. D. Niemeijer, M. Scharloo, J. Tiemensma, S. Kanagasabapathy, A. M. Pereira, N. G. Kamminga, A. A. Kaptein, N. R. Biermasz. Towards a better quality of life (QoL) for patients with pituitary diseases: results from a focus group study exploring QoL. *Pituitary.* 2014.
19. Arafat, A. M., M. Mohlig, M. O. Weickert, F. H. Perschel, J. Purschwitz, J. Spranger, C. J. Strasburger, C. Schofl, A. F. Pfeiffer. Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1254-62.
20. Arita, K., K. Kurisu, A. Tominaga, K. Eguchi, K. Iida, T. Uozumi, F. Kasagi. Mortality in 154 surgically treated patients with acromegaly--a 10-year follow-up survey. *Endocr J.* 2003;50(2):163-72.
21. Arnold, A. P. Promoting the understanding of sex differences to enhance equity and excellence in biomedical science. *Biol Sex Differ.* 2010;1(1):1.
22. Arosio, M., G. Reimondo, E. Malchiodi, P. Berchialla, A. Borraccino, L. De Marinis, R. Pivonello, S. Grottoli, M. Losa, S. Cannavo, F. Minuto, M. Montini, M. Bondanelli, E. De Menis, C. Martini, G. Angeletti, A. Velardo, A. Peri, M. Faustini-Fustini, P. Tita, F. Pigliaru, G. Borretta, C. Scaroni, N. Bazzoni, A. Bianchi, M. Appetecchia, F. Cavagnini, G. Lombardi, E. Ghigo, P. Beck-Peccoz, A. Colao, M. Terzolo. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):189-98.
23. Attanasio, R., R. Baldelli, R. Pivonello, S. Grottoli, L. Bocca, V. Gasco, M. Giusti, G. Tamburrano, A. Colao, R. Cozzi. Lanreotide 60 mg, a new long-acting formulation:

- effectiveness in the chronic treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5258-65.
24. Attanasio, R., M. Barausse, R. Cozzi. GH/IGF-I normalization and tumor shrinkage during long-term treatment of acromegaly by lanreotide. *J Endocrinol Invest.* 2001;24(4):209-16.
25. Attanasio, R., P. Epaminonda, E. Motti, E. Giugni, L. Ventrella, R. Cozzi, M. Farabola, P. Loli, P. Beck-Peccoz, M. Arosio. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3105-12.
26. Attanasio, R., R. Lanzi, M. Losa, F. Valentini, F. Grimaldi, E. De Menis, M. V. Davi, C. Battista, R. Castello, N. Cremonini, P. Razzore, F. Rosato, M. Montini, R. Cozzi. Effects of lanreotide Autogel on growth hormone, insulinlike growth factor 1, and tumor size in acromegaly: a 1-year prospective multicenter study. *Endocr Pract.* 2008;14(7):846-55.
27. Avery, T. L. A case of acromegaly and gigantism with depression. *Br J Psychiatry.* 1973;122(570):599-600.
28. Ayuk, J., R. N. Clayton, G. Holder, M. C. Sheppard, P. M. Stewart, A. S. Bates. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1613-7.
29. Ayuk, J., S. E. Stewart, P. M. Stewart, M. C. Sheppard. Efficacy of Sandostatin LAR (long-acting somatostatin analogue) is similar in patients with untreated acromegaly and in those previously treated with surgery and/or radiotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(3):375-81.
30. Badia, X., S. M. Webb, L. Prieto, N. Lara. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:13.
31. Baldelli, R., A. Colao, P. Razzore, M. L. Jaffrain-Rea, P. Marzullo, E. Ciccarelli, E. Ferretti, D. Ferone, D. Gaia, F. Camanni, G. Lombardi, G. Tamburrano. Two-year follow-up of acromegalic patients treated with slow release lanreotide (30 mg). *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4099-103.
32. Bates, A. S., W. Van't Hoff, J. M. Jones, R. N. Clayton. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med.* 1993;86(5):293-9.
33. Bates, P. R., M. N. Carson, P. J. Trainer, J. A. Wass. Wide variation in surgical outcomes for acromegaly in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(1):136-42.
34. Beauregard, C., U. Truong, J. Hardy, O. Serri. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(1):86-91.
35. Beckers, A., A. Daly. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology.* 2007;157:371-382.

36. Bécèle, A. Le traitement des tumeurs hypophysaires, du gigantisme et de l'acromégalie par la radio-thérapie. *Bull Mem Soc Hop Paris*. 1909(27):274.
37. Bécèle, A. The radio-therapeutic treatment of tumors of the hypophysis, gigantism and acromegaly. *Arch Roentgen Radiol*. 1909(14):147.
38. Bengtsson, B. A., S. Eden, I. Ernest, A. Oden, B. Sjogren. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand*. 1988;223(4):327-35.
39. Bernabeu, I., C. Alvarez-Escola, A. E. Paniagua, T. Lucas, I. Pavon, J. M. Cabezas-Agricola, F. F. Casanueva, M. Marazuela. Pegvisomant and cabergoline combination therapy in acromegaly. *Pituitary*. 2013;16(1):101-8.
40. Bevan, J. S. Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1856-63.
41. Bevan, J. S., S. L. Atkin, A. B. Atkinson, P. M. Bouloux, F. Hanna, P. E. Harris, R. A. James, M. McConnell, G. A. Roberts, M. F. Scanlon, P. M. Stewart, E. Teasdale, H. E. Turner, J. A. Wass, J. M. Wardlaw. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4554-63.
42. Bex, M., R. Abs, G. T'sjoen, J. Mockel, B. Velkeniers, K. Muermans, D. Maiter. AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):399-409.
43. Bianchi, A., F. Valentini, R. Iuorio, M. Poggi, R. Baldelli, M. Passeri, A. Giampietro, L. Tartaglione, S. Chiloiro, M. Appetecchia, P. Gargiulo, A. Fabbri, V. Toscano, A. Pontecorvi, L. De Marinis. Long-term treatment of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin analogs: a retrospective analysis of clinical practice and outcomes. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013;32:40.
44. Biermasz, N. R., F. W. Dekker, A. M. Pereira, S. W. Van Thiel, P. J. Schutte, H. Van Dulken, J. A. Romijn, F. Roelfsema. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2789-96.
45. Biermasz, N. R., A. M. Pereira, J. W. Smit, J. A. Romijn, F. Roelfsema. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2731-9.
46. Biermasz, N. R., S. W. Van Thiel, A. M. Pereira, H. C. Hoftijzer, A. M. Van Hemert, J. W. Smit, J. A. Romijn, F. Roelfsema. Decreased quality of life in patients with acromegaly

- despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5369-76.
47. Bogazzi, F., S. Buralli, L. Manetti, V. Raffaelli, T. Cigni, M. Lombardi, F. Boresi, S. Taddei, A. Salvetti, E. Martino. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int J Clin Pract.* 2008;62(12):1864-9.
48. Bogazzi, F., A. Colao, G. Rossi, M. Lombardi, C. Urbani, C. Sardella, A. Iannelli, I. Scattina, L. Manetti, S. Del Sarto, R. Pivonello, L. F. Grasso, I. Lupi, R. S. Auriemma, G. Lombardi, E. Martino. Comparison of the effects of primary somatostatin analogue therapy and pituitary adenectomy on survival in patients with acromegaly: a retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(3):367-76.
49. Boivin, J. F., G. B. Hutchison, J. H. Lubin, P. Mauch. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer.* 1992;69(5):1241-7.
50. Brada, M., L. Burchell, S. Ashley, D. Traish. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(3):693-8.
51. Brazeau, P., W. Vale, R. Burgus, N. Ling, M. Butcher, J. Rivier, R. Guillemin. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science.* 1973;179(4068):77-9.
52. Bruns, C., I. Lewis, U. Briner, G. Meno-Tetang, G. Weckbecker. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antiseecretory profile. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(5):707-16.
53. Bulenger, S., S. Marullo, M. Bouvier. Emerging role of homo- and heterodimerization in G-protein-coupled receptor biosynthesis and maturation. *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26(3):131-7.
54. Cappabianca, P., A. Alfieri, A. Colao, D. Ferone, G. Lombardi, E. De Divitiis. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: an additional reason in support of surgery in the management of pituitary lesions. *Skull Base Surg.* 1999;9(2):109-17.
55. Carmichael, J. D., V. S. Bonert, J. M. Mirocha, S. Melmed. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):523-7.
56. Caron, P., M. Bex, D. R. Cullen, U. Feldt-Rasmussen, A. M. Pico Alfonso, S. Pynka, K. Racz, J. Schopohl, A. Tabarin, M. J. Valimaki. One-year follow-up of patients with acromegaly treated with fixed or titrated doses of lanreotide Autogel. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(6):734-40.
57. Castinetti, F., D. Taieb, J. M. Kuhn, P. Chanson, M. Tamura, P. Jaquet, B. Conte-Devolx, J. Regis, H. Dufour, T. Brue. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients

- with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4483-8.
58. Chanson, P., F. Borson-Chazot, J. M. Kuhn, J. Blumberg, P. Maisonobe, B. Delemer. Control of IGF-I levels with titrated dosing of lanreotide Autogel over 48 weeks in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(2):299-305.
59. Chanson, P., A. Leselbaum, J. Blumberg, G. Schaison. Efficacy and tolerability of the long-acting somatostatin analog lanreotide in acromegaly. A 12-month multicenter study of 58 acromegalic patients. French Multicenter Study Group on Lanreotide in Acromegaly. *Pituitary.* 2000;2(4):269-76.
60. Chanson, P., S. Salenave. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:17.
61. Chiodini, P. G., A. Liuzzi, L. Botalla, G. Cremascoli, F. Silvestrini. Inhibitory effect of dopaminergic stimulation on GH release in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38(2):200-6.
62. Clemmons, D. R. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem.* 2011;57(4):555-9.
63. Colao, A. Improvement of cardiac parameters in patients with acromegaly treated with medical therapies. *Pituitary.* 2012;15(1):50-8.
64. Colao, A., G. Amato, A. M. Pedroncelli, R. Baldelli, S. Grottoli, V. Gasco, M. Petretta, C. Carella, G. Pagani, G. Tambura, G. Lombardi. Gender- and age-related differences in the endocrine parameters of acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(6):532-8.
65. Colao, A., R. Attanasio, R. Pivonello, P. Cappabianca, L. M. Cavallo, G. Lasio, A. Lodrini, G. Lombardi, R. Cozzi. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):85-92.
66. Colao, A., R. S. Auriemma, G. Lombardi, R. Pivonello. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev.* 2011;32(2):247-71.
67. Colao, A., R. S. Auriemma, A. Reborja, M. Galdiero, E. Resmini, F. Minuto, G. Lombardi, R. Pivonello, D. Ferone. Significant tumour shrinkage after 12 months of lanreotide Autogel-120 mg treatment given first-line in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(2):237-45.
68. Colao, A., M. D. Bronstein, P. Freda, F. Gu, C. C. Shen, M. Gadelha, M. Fleseriu, A. J. Van Der Lely, A. J. Farrall, K. Hermosillo Resendiz, M. Ruffin, Y. Chen, M. Sheppard. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):791-9.
69. Colao, A., P. Cappabianca, P. Caron, E. De Menis, A. J. Farrall, M. R. Gadelha, A. Hmissi, A. Rees, M. Reincke, M. Safari, G. T'sjoen, H. Bouterfa, R. C. Cuneo. Octreotide LAR

- vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):757-68.
70. Colao, A., D. Ferone, P. Marzullo, P. Cappabianca, S. Cirillo, V. Boerlin, I. Lancranjan, G. Lombardi. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2779-86.
71. Colao, A., D. Ferone, P. Marzullo, G. Lombardi. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25(1):102-52.
72. Colao, A., M. Galderisi, A. Di Sarno, M. Pardo, M. Gaccione, M. D'andrea, E. Guerra, R. Pivonello, G. Lerro, G. Lombardi. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3777-84.
73. Colao, A., R. Pivonello, R. S. Auriemma, F. Briganti, M. Galdiero, F. Tortora, F. Caranci, S. Cirillo, G. Lombardi. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2112-8.
74. Colao, A., R. Pivonello, R. S. Auriemma, M. Galdiero, S. Savastano, G. Lombardi. Beneficial effect of dose escalation of octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(5):579-87.
75. Colao, A., R. Pivonello, L. F. Grasso, R. S. Auriemma, M. Galdiero, S. Savastano, G. Lombardi. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):713-21.
76. Colao, A., R. Pivonello, F. Rosato, P. Tita, E. De Menis, A. Barreca, R. Ferrara, F. Mainini, M. Arosio, G. Lombardi. First-line octreotide-LAR therapy induces tumour shrinkage and controls hormone excess in patients with acromegaly: results from an open, prospective, multicentre trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(3):342-51.
77. Colao, A., R. Pivonello, L. Spinelli, M. Galderisi, R. S. Auriemma, M. Galdiero, G. Vitale, M. De Leo, G. Lombardi. A retrospective analysis on biochemical parameters, cardiovascular risk and cardiomyopathy in elderly acromegalic patients. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(6):497-506.
78. Cozzi, R., R. Attanasio, S. Lodrini, G. Lasio. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(2):209-15.
79. Cozzi, R., R. Attanasio, M. Montini, G. Pagani, G. Lasio, S. Lodrini, M. Barausse, M. Albizzi, D. Dallabonzana, A. M. Pedroncelli. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3090-8.

80. Cozzi, R., M. Barausse, S. Lodrini, G. Lasio, R. Attanasio. Estroprogestinic pill normalizes IGF-I levels in acromegalic women. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(4):347-52.
81. Cozzi, R., M. Montini, R. Attanasio, M. Albizzi, G. Lasio, S. Lodrini, P. Doneda, L. Cortesi, G. Pagani. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1397-403.
82. Cushing, H. Partial hypophysectomy for acromegaly. *Ann Surg.* 1909;50:1002-1017.
83. Daly, A. F., M. Cogne, M. L. Jaffrain Rea, E. Al. The epidemiology of pituitary tumors: results of an international collaborative study. *Endocrine Society Annual Meeting Toronto.* 2007.
84. Daly, A. F., M. L. Jaffrain-Rea, A. Ciccarelli, H. Valdes-Socin, V. Rohmer, G. Tamburrano, C. Borson-Chazot, B. Estour, E. Ciccarelli, T. Brue, P. Ferolla, P. Emy, A. Colao, E. De Menis, P. Lecomte, F. Penfornis, B. Delemer, J. Bertherat, J. L. Wemeau, W. De Herder, F. Archambeaud, A. Stevenaert, A. Calender, A. Murat, F. Cavagnini, A. Beckers. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3316-23.
85. Daly, A. F., M. Rixhon, C. Adam, A. Dempegioti, M. A. Tichomirowa, A. Beckers. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006;91:4769-4775.
86. Daly, A. F., M. A. Tichomirowa, A. Beckers. Genetic, molecular and clinical features of familial isolated pituitary adenomas. *Horm Res.* 2009;71 Suppl 2:116-22.
87. Daly, A. F., M. A. Tichomirowa, P. Petrossians, E. Heliiovaara, M. L. Jaffrain-Rea, A. Barlier, L. A. Naves, T. Ebeling, A. Karhu, A. Raappana, L. Cazabat, E. De Menis, C. F. Montanana, G. Raverot, R. J. Weil, T. Sane, D. Maiter, S. Neggers, M. Yaneva, A. Tabarin, E. Verrua, E. Eloranta, A. Murat, O. Vierimaa, P. I. Salmela, P. Emy, R. A. Toledo, M. I. Sabate, C. Villa, M. Popelier, R. Salvatori, J. Jennings, A. F. Longas, J. I. Labarta Aizpun, M. Georgitsi, R. Paschke, C. Ronchi, M. Valimaki, C. Saloranta, W. De Herder, R. Cozzi, M. Guitelman, F. Magri, M. S. Lagonigro, G. Halaby, V. Corman, M. T. Hagelstein, J. F. Vanbellinghen, G. B. Barra, A. P. Gimenez-Roqueplo, F. J. Cameron, F. Borson-Chazot, I. Holdaway, S. P. Toledo, G. K. Stalla, A. Spada, S. Zachariewa, J. Bertherat, T. Brue, V. Bours, P. Chanson, L. A. Aaltonen, A. Beckers. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):E373-83.
88. Davies, P. H., S. E. Stewart, L. Lancranjan, M. C. Sheppard, P. M. Stewart. Long-term therapy with long-acting octreotide (Sandostatin-LAR) for the management of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(3):311-6.

89. Davis, J. R., W. E. Farrell, R. N. Clayton. Pituitary tumours. *Reproduction*. 2001;121(3):363-71.
90. Dekkers, O. M., N. R. Biermasz, A. M. Pereira, J. A. Romijn, J. P. Vandenbroucke. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):61-7.
91. Di Sarno, A., M. L. Landi, P. Cappabianca, F. Di Salle, F. W. Rossi, R. Pivonello, C. Di Somma, A. Faggiano, G. Lombardi, A. Colao. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5256-61.
92. Di Tullio, M. R., D. R. Zwas, R. L. Sacco, R. R. Sciacca, S. Homma. Left ventricular mass and geometry and the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(10):2380-4.
93. Dietrich, H., K. Hu, M. Ruffin, D. Song, E. Bouillaud, Y. Wang, J. Hasskarl. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of a single dose of pasireotide long-acting release in healthy volunteers: a single-center Phase I study. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):821-8.
94. Drange, M. R., N. R. Fram, V. Herman-Bonert, S. Melmed. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):168-74.
95. Elenkova, A., R. Shabani, K. Kalinov, S. Zacharieva. Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with prolactinomas on long-term bromocriptine and cabergoline treatment. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(1):17-25.
96. Etxabe, J., S. Gaztambide, P. Latorre, J. A. Vazquez. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest*. 1993;16(3):181-7.
97. Evans, H., A. Briggs, J. Dixon. The pituitary gland. In: Harris G, Donovan B, eds London: Butterworth: . 1966:439.
98. Ezzat, S. Living with acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992;21(3):753-60.
99. Fajardo, L. F. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med*. 1999;1(1):108-10.
100. Fajardo, L. F., J. R. Stewart. Pathogenesis of radiation-induced myocardial fibrosis. *Lab Invest*. 1973;29(2):244-57.
101. Feenstra, J., W. W. De Herder, S. M. Ten Have, A. W. Van Den Beld, R. A. Felders, J. A. Janssen, A. J. Van Der Lely. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet*. 2005;365(9471):1644-6.
102. Fernandez, A., N. Karavitaki, J. A. Wass. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):377-82.
103. Ferone, D., W. W. De Herder, R. Pivonello, J. M. Kros, P. M. Van Koetsveld, T. De Jong, F. Minuto, A. Colao, S. W. Lamberts, L. J. Hofland. Correlation of in vitro and in vivo

somatotropic adenoma responsiveness to somatostatin analogs and dopamine agonists with immunohistochemical evaluation of somatostatin and dopamine receptors and electron microscopy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1412-7.

104. Fieffe, S., I. Morange, P. Petrossians, P. Chanson, V. Rohmer, C. Cortet, C. Borson-Chazot, T. Brue, B. Delemer, F. A. Registry. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(6):877-84.

105. Fleseriu, M. The role of combination medical therapy in acromegaly: hope for the nonresponsive patient. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(4):321-9.

106. Flitsch, J., S. Spitzner, D. K. Ludecke. Emotional disorders in patients with different types of pituitary adenomas and factors affecting the diagnostic process. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108(7):480-5.

107. Fougner, S. L., J. Bollerslev, J. Svartberg, M. Oksnes, J. Cooper, S. M. Carlsen. Preoperative octreotide treatment of acromegaly. Long-term results of a randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2014.

108. Freda, P. U., C. M. Reyes, A. T. Nuruzzaman, R. E. Sundeen, A. G. Khandji, K. D. Post. Cabergoline therapy of growth hormone & growth hormone/prolactin secreting pituitary tumors. *Pituitary.* 2004;7(1):21-30.

109. Gadelha, M., M. D. Bronstein, T. Brue, M. Coculescu, M. Fleseriu, M. A. Guitelman, V. Pronin, G. Raverot, I. Shimon, K. K. Lievre, J. Fleck, M. Aout, A. M. Pedroncelli, A. Colao. Pasireotide LAR demonstrates superior efficacy versus octreotide LAR and lanreotide ATG in patients with inadequately controlled acromegaly: results from a phase III, multicentre, randomized study (PAOLA). *Endocrine Abstracts.* 2014:35 P907.

110. Ghigo, E., B. M. Biller, A. Colao, I. A. Kourides, N. Rajjicic, R. K. Hutson, L. De Marinis, A. Klibanski. Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naive to radiation and medical therapy. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(11):924-33.

111. Gillam, M. P., M. E. Molitch, G. Lombardi, A. Colao. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006;27(5):485-534.

112. Giusti, M., E. Ciccarelli, D. Dallabonzana, G. Delitala, G. Faglia, A. Liuzzi, G. Gussoni, G. Giordano Disem. Clinical results of long-term slow-release lanreotide treatment of acromegaly. *Eur J Clin Invest.* 1997;27(4):277-84.

113. Giustina, A., A. Barkan, F. F. Casanueva, F. Cavagnini, L. Frohman, K. Ho, J. Veldhuis, J. Wass, K. Von Werder, S. Melmed. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):526-9.

114. Giustina, A., S. Bonadonna, G. Bugari, A. Colao, R. Cozzi, S. Cannavo, L. De Marinis, E. Degli Uberti, F. Bogazzi, G. Mazziotti, F. Minuto, M. Montini, E. Ghigo. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(2):331-8.
115. Giustina, A., F. F. Casanueva, F. Cavagnini, P. Chanson, D. Clemmons, L. A. Frohman, R. Gaillard, K. Ho, P. Jaquet, D. L. Kleinberg, S. W. Lamberts, G. Lombardi, M. Sheppard, C. J. Strasburger, M. L. Vance, J. A. Wass, S. Melmed. Diagnosis and treatment of acromegaly complications. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(12):1242-7.
116. Giustina, A., P. Chanson, M. D. Bronstein, A. Klibanski, S. Lamberts, F. F. Casanueva, P. Trainer, E. Ghigo, K. Ho, S. Melmed. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3141-8.
117. Grasso, L. F., R. Pivonello, A. Colao. Investigational therapies for acromegaly. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22(8):955-63.
118. Grasso, L. F., R. Pivonello, A. Colao. Somatostatin analogs as a first-line treatment in acromegaly: when is it appropriate? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(4):288-94.
119. Grottoli, S., R. Celleno, V. Gasco, R. Pivonello, D. Caramella, A. Barreca, F. Ragazzoni, F. Pigliaru, D. Alberti, R. Ferrara, G. Angeletti. Efficacy and safety of 48 weeks of treatment with octreotide LAR in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas: an open-label, multicenter, non-comparative study. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(11):978-83.
120. Guedes Da Silva, D. P., F. S. Guimaraes, C. M. Dias, A. Guimaraes Sde, L. Kasuki, M. R. Gadelha, G. B. Camilo, A. J. Lopes. On the functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: are they candidates for rehabilitation programs? *J Phys Ther Sci.* 2013;25(11):1497-501.
121. Guyatt, G. H., D. H. Feeny, D. L. Patrick. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med.* 1993;118(8):622-9.
122. Hall, R., G. M. Besser, A. V. Schally, D. H. Coy, D. Evered, D. J. Goldie, A. J. Kastin, A. S. Mcneilly, C. H. Mortimer, C. Phenekos, W. M. Tunbridge, D. Weightman. Action of growth-hormone-release inhibitory hormone in healthy men and in acromegaly. *Lancet.* 1973;2(7829):581-4.
123. Hatipoglu, E., N. Topsakal, O. E. Atilgan, N. Alcalar, A. F. Camliguney, M. Niyazoglu, H. B. Cotuk, P. Kadioglu. Impact of exercise on quality of life and body-self perception of patients with acromegaly. *Pituitary.* 2014;17(1):38-43.
124. Heron, I., F. Thomas, M. Dero, J. R. Poutrain, S. Henane, F. Catus, J. M. Kuhn. [Treatment of acromegaly with sustained-release lanreotide. A new somatostatin analog]. *Presse Med.* 1993;22(11):526-31.

125. Herring, N., C. Szmigielski, H. Becher, N. Karavitaki, J. A. Wass. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(1):104-8.
126. Higham, C. E., A. B. Atkinson, S. Aylwin, M. Bidlingmaier, W. M. Drake, A. Lewis, N. M. Martin, V. Moyes, J. Newell-Price, P. J. Trainer. Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1187-93.
127. Holdaway, I. M., M. J. Bolland, G. D. Gamble. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(2):89-95.
128. Holdaway, I. M., C. Rajasoorya. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 1999;2(1):29-41.
129. Holdaway, I. M., R. C. Rajasoorya, G. D. Gamble. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):667-74.
130. Howlett, T. A., D. Willis, G. Walker, J. A. Wass, P. J. Trainer. Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013.
131. Hua, S. C., Y. H. Yan, T. C. Chang. Associations of remission status and lanreotide treatment with quality of life in patients with treated acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(6):831-7.
132. Jaffe, C. A., A. L. Barkan. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992;21(3):713-35.
133. Jallad, R. S., M. D. Bronstein. Optimizing medical therapy of acromegaly: beneficial effects of cabergoline in patients uncontrolled with long-acting release octreotide. *Neuroendocrinology*. 2009;90(1):82-92.
134. Jallad, R. S., N. R. Musolino, L. R. Salgado, M. D. Bronstein. Treatment of acromegaly with octreotide-LAR: extensive experience in a Brazilian institution. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):168-75.
135. Jenkins, P. J., P. Bates, M. N. Carson, P. M. Stewart, J. A. Wass. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1239-45.
136. Jho, H. D., A. Alfieri. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: various surgical techniques and recommended steps for procedural transition. *Br J Neurosurg*. 2000;14(5):432-40.
137. Kaltsas, G. A., A. M. Isidori, D. Florakis, P. J. Trainer, C. Camacho-Hubner, F. Afshar, I. Sabin, J. P. Jenkins, S. L. Chew, J. P. Monson, G. M. Besser, A. B. Grossman. Predictors of

the outcome of surgical treatment in acromegaly and the value of the mean growth hormone day curve in assessing postoperative disease activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1645-52.

138. Karavitaki, N., H. E. Turner, C. B. Adams, S. Cudlip, J. V. Byrne, V. Fazal-Sanderson, S. Rowlers, P. J. Trainer, J. A. Wass. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(6):970-5.

139. Kars, M., V. Delgado, E. R. Holman, R. A. Felders, J. W. Smit, J. A. Romijn, J. J. Bax, A. M. Pereira. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3348-56.

140. Kasayama, S., M. Otsuki, M. Takagi, H. Saito, S. Sumitani, H. Kouhara, M. Koga, Y. Saitoh, T. Ohnishi, N. Arita. Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(5):549-55.

141. Katznelson, L., D. Kleinberg, M. L. Vance, S. Stavrou, K. J. Pulaski, D. A. Schoenfeld, D. L. Hayden, M. E. Wright, C. J. Woodburn, A. Klibanski. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54(2):183-8.

142. Kauppinen-Makelin, R., T. Sane, A. Reunanen, M. J. Valimaki, L. Niskanen, H. Markkanen, E. Loyttyniemi, T. Ebeling, P. Jaatinen, H. Laine, P. Nuutila, P. Salmela, J. Salmi, U. H. Stenman, J. Viikari, E. Voutilainen. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4081-6.

143. Kauppinen-Makelin, R., T. Sane, H. Sintonen, H. Markkanen, M. J. Valimaki, E. Loyttyniemi, L. Niskanen, A. Reunanen, U. H. Stenman. Quality of life in treated patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3891-6.

144. Kauppinen-Makelin, R. M., L. Niskanen, E. Voutilainen, P. Salmela, T. Ebeling, P. Jaatinen, J. Viikari, M. J. Valimaki, T. Sane. Treatment of acromegaly in Finland: a National survey. In *Proceedings of the 34th International Symposium on GH and Growth Factors in Endocrinology and Metabolism, Budapest.* 2002:Abstract F4

145. Kepicoglu, H., E. Hatipoglu, I. Bulut, E. Darici, N. Hizli, P. Kadioglu. Impact of treatment satisfaction on quality of life of patients with acromegaly. *Pituitary.* 2013.

146. Kreze, A., E. Kreze-Spirova, M. Mikulecky. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34(11):1429-33.

147. Kumar, S. S., J. Ayuk, R. D. Murray. Current therapy and drug pipeline for the treatment of patients with acromegaly. *Adv Ther.* 2009;26(4):383-403.

148. Kwon, O., Y. D. Song, S. Y. Kim, E. J. Lee. Nationwide survey of acromegaly in South Korea. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(4):577-85.
149. Lafeber, M., A. M. Stades, G. D. Valk, M. J. Cramer, F. Teding Van Berkhout, P. M. Zelissen. Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):667-75.
150. Lamberts, S. W., T. Verleun, L. Hofland, R. Oosterom. Differences in the interaction between dopamine and estradiol on prolactin release by cultured normal and tumorous human pituitary cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(6):1342-7.
151. Lamberts, S. W., M. Zweens, L. Verschoor, E. Del Pozo. A comparison among the growth hormone-lowering effects in acromegaly of the somatostatin analog SMS 201-995, bromocriptine, and the combination of both drugs. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(1):16-9.
152. Lancellotti, P., E. Livadariu, M. Markov, A. F. Daly, M. C. Burlacu, D. Betaea, L. Pierard, A. Beckers. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(1):1-5.
153. Lancranjan, I., A. B. Atkinson. Results of a European multicentre study with Sandostatin LAR in acromegalic patients. *Sandostatin LAR Group. Pituitary*. 1999;1(2):105-14.
154. Landolt, A. M., D. Haller, N. Lomax, S. Scheib, O. Schubiger, J. Siegfried, G. Wellis. Octreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1287-9.
155. Leidy, N. K., D. A. Revicki, B. Geneste. Recommendations for evaluating the validity of quality of life claims for labeling and promotion. *Value Health*. 1999;2(2):113-27.
156. Leung, K. C., N. Doyle, M. Ballesteros, M. J. Waters, K. K. Ho. Insulin regulation of human hepatic growth hormone receptors: divergent effects on biosynthesis and surface translocation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4712-20.
157. Loeffler, J. S., A. Niemierko, P. H. Chapman. Second tumors after radiosurgery: tip of the iceberg or a bump in the road? *Neurosurgery*. 2003;52(6):1436-40; discussion 1440-2.
158. Lombardi, G., F. Minuto, G. Tamburrano, M. R. Ambrosio, G. Arnaldi, M. Arosio, V. Chiarini, R. Cozzi, S. Grottoli, F. Mantero, F. Bogazzi, M. Terzolo, P. Tita, P. F. Boscani, A. Colao. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in somatostatin analogue-naive patients with acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(3):202-9.
159. Losa, M., L. Gioia, P. Picozzi, A. Franzin, M. Valle, M. Giovanelli, P. Mortini. The role of stereotactic radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2546-52.
160. Maione, L., C. Garcia, A. Bouchachi, N. Kallel, P. Maison, S. Salenave, J. Young, P. Assayag, P. Chanson. No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):E1714-9.

161. Maiza, J. C., D. Vezzosi, M. Matta, F. Donadille, F. Loubes-Lacroix, M. Cournot, A. Bennet, P. Caron. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(2):282-9.
162. Mangupli, R., P. Camperos, S. M. Webb. Biochemical and quality of life responses to octreotide-LAR in acromegaly. *Pituitary*. 2013.
163. Margo, A. Acromegaly and depression. *Br J Psychiatry*. 1981;139:467-8.
164. Marie, P. Sur deux cas d'acromegalie. *Rev Med*. 1886;6:297-299.
165. Marinov, M., M. Orbetzova, V. Bussarsky, K. Romansky, S. Zacharieva, A. Hadjianeve, N. Mirchev, A. Bussarsky, S. Djendov, L. Nutchev. Factors predicting outcome of transsphenoidal surgery in acromegaly. *Bulg nevrokhirurg*. 2004;9(1):58-64.
166. Marzullo, P., D. Ferone, C. Di Somma, R. Pivonello, M. Filippella, G. Lombardi, A. Colao. Efficacy of combined treatment with lanreotide and cabergoline in selected therapy-resistant acromegalic patients. *Pituitary*. 1999;1(2):115-20.
167. Matta, M. P., E. Couture, L. Cazals, D. Vezzosi, A. Bennet, P. Caron. Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):305-10.
168. Mattar, P., M. R. Alves Martins, J. Abucham. Short- and long-term efficacy of combined cabergoline and octreotide treatment in controlling igf-I levels in acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2010;92(2):120-7.
169. Mc, C. E., J. C. Beck, C. A. Schaffenburg. Control of diabetes and other features of acromegaly following treatment with estrogens. *Diabetes*. 1955;4(1):13-23.
170. Mc Dowell, I., C. Newell. *Measuring Health: A Guide to Rating Scales and Questionnaires*. 2nd edition. Oxford University Press, New York; 1996. 1996.
171. Melmed, S., A. Colao, A. Barkan, M. Molitch, A. B. Grossman, D. Kleinberg, D. Clemmons, P. Chanson, E. Laws, J. Schlechte, M. L. Vance, K. Ho, A. Giustina. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1509-17.
172. Melmed, S., D. Cook, J. Schopohl, M. I. Goth, K. S. Lam, J. Marek. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary*. 2010;13(1):18-28.
173. Melmed, S., I. Jackson, D. Kleinberg, A. Klibanski. Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2646-52.
174. Melmed, S., R. Sternberg, D. Cook, A. Klibanski, P. Chanson, V. Bonert, M. L. Vance, D. Rhew, D. Kleinberg, A. Barkan. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4405-10.

175. Mercado, M., F. Borges, H. Bouterfa, T. C. Chang, A. Chervin, A. J. Farrall, A. Patocs, S. Petersenn, J. Podoba, M. Safari, J. Wardlaw. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(6):859-68.
176. Mercieca, C., M. Gruppeta, J. Vassallo. Epidemiology, treatment trends and outcomes of acromegaly. *Eur J Intern Med*. 2012;23(8):e206-7.
177. Mestron, A., S. M. Webb, R. Astorga, P. Benito, M. Catala, S. Gaztambide, J. M. Gomez, I. Halperin, T. Lucas-Morante, B. Moreno, G. Obiols, P. De Pablos, C. Paramo, A. Pico, E. Torres, C. Varela, J. A. Vazquez, J. Zamora, M. Albareda, M. Gilabert. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 2004;151(4):439-46.
178. Miller, A., H. Doll, J. David, J. Wass. Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(5):587-93.
179. Minniti, G., C. Scaringi, D. Amelio, R. Maurizi Enrici. Stereotactic Irradiation of GH-Secreting Pituitary Adenomas. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:482861.
180. Minniti, G., C. Scaringi, R. M. Enrici. Radiation techniques for acromegaly. *Radiat Oncol*. 2011;6:167.
181. Missale, C., S. R. Nash, S. W. Robinson, M. Jaber, M. G. Caron. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*. 1998;78(1):189-225.
182. Murray, R. D., K. Kim, S. G. Ren, M. Chelly, Y. Umehara, S. Melmed. Central and peripheral actions of somatostatin on the growth hormone-IGF-I axis. *J Clin Invest*. 2004;114(3):349-56.
183. Murray, R. D., S. Melmed. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):2957-68.
184. Nabarro, J. D. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;26(4):481-512.
185. Nachtigall, L., A. Delgado, B. Swearingen, H. Lee, R. Zerikly, A. Klibanski. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2035-41.
186. Nachtigall, L. B., E. Valassi, J. Lo, D. Mccarty, J. Passeri, B. M. Biller, K. K. Miller, A. Utz, S. Grinspoon, E. A. Lawson, A. Klibanski. Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinaemic patients receiving cabergoline: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(1):53-8.
187. Neggers, S. J., W. W. De Herder, J. A. Janssen, R. A. Feelders, A. J. Van Der Lely. Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogs and pegvisomant:

- long-term safety for up to 4.5 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(4):529-33.
188. Neggers, S. J., J. J. Kopchick, J. O. Jorgensen, A. J. Van Der Lely. Hypothesis: Extrahepatic acromegaly: a new paradigm? *Eur J Endocrinol.* 2011;164(1):11-6.
189. Neggers, S. J., M. O. Van Aken, W. W. De Herder, R. A. Feelders, J. A. Janssen, X. Badia, S. M. Webb, A. J. Van Der Lely. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3853-9.
190. Neggers, S. J., M. O. Van Aken, J. A. Janssen, R. A. Feelders, W. W. De Herder, A. J. Van Der Lely. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4598-601.
191. Neggers, S. J., A. J. Van Der Lely. Combination treatment with somatostatin analogues and pegvisomant in acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2011;21(3):129-33.
192. Nomikos, P., M. Buchfelder, R. Fahlbusch. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(3):379-87.
193. Oki, Y., T. Inoue, M. Imura, T. Tanaka, R. Genma, M. Iwabuchi, Y. Hataya, Y. Matsuzawa, K. Iino, S. Nishizawa, H. Nakamura. Investigation into the efficacy and safety of octreotide LAR in Japanese patients with acromegaly: Shizuoka study. *Endocr J.* 2009;56(9):1095-101.
194. Ono, M., N. Miki, T. Kawamata, R. Makino, K. Amano, T. Seki, O. Kubo, T. Hori, K. Takano. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4721-7.
195. Orme, S. M., R. J. McNally, R. A. Cartwright, P. E. Belchetz. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2730-4.
196. Paisley, A. N., S. V. Rowles, M. E. Roberts, S. M. Webb, X. Badia, L. Prieto, S. M. Shalet, P. J. Trainer. Treatment of acromegaly improves quality of life, measured by AcroQoL. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(3):358-62.
197. Patrick, D. L., P. Erickson. *Health Status and Health Policy.* Oxford University Press, New York; 1993. 1993.
198. Pellegata, N. S., L. Quintanilla-Martinez, H. Siggelkow, E. Samson, K. Bink, H. Hofler, E. Al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(42):15558-63.
199. Petersenn, S., M. Buchfelder, B. Gerbert, H. Franz, H. J. Quabbe, H. M. Schulte, M. Grussendorf, M. Reincke. Age and sex as predictors of biochemical activity in acromegaly:

- analysis of 1485 patients from the German Acromegaly Register. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(3):400-5.
200. Petersenn, S., J. Schopohl, A. Barkan, P. Mohideen, A. Colao, R. Abs, A. Buchelt, Y. Y. Ho, K. Hu, A. J. Farrall, S. Melmed, B. M. Biller. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2781-9.
201. Petrossians, P., L. Borges-Martins, C. Espinoza, A. F. Daly, D. Betea, H. Valdes-Socin, A. Stevenaert, P. Chanson, A. Beckers. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol*. 2005;151:61-66.
202. Petrossians, P., M. A. Tichomirowa, A. Stevenaert, D. Martin, A. F. Daly, A. Beckers. The Liege Acromegaly Survey (LAS): a new software tool for the study of acromegaly. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(3):190-201.
203. Pita-Gutierrez, F., S. Pertega-Diaz, S. Pita-Fernandez, L. Pena, G. Lugo, S. Sangiao-Alvarellos, F. Cordido. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(4):e61523.
204. Pollock, B. E., J. T. Jacob, P. D. Brown, T. B. Nippoldt. Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. *J Neurosurg*. 2007;106(5):833-8.
205. Postma, M. R., R. T. Netea-Maier, G. Van Den Berg, J. Homan, W. J. Sluiter, M. A. Wagenmakers, A. C. Van Den Bergh, B. H. Wolffenbuttel, A. R. Hermus, A. P. Van Beek. Quality of life is impaired in association with the need for prolonged postoperative therapy by somatostatin analogs in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(4):585-92.
206. Psaras, T., J. Honegger, B. Gallwitz, M. Milian. Are there gender-specific differences concerning quality of life in treated acromegalic patients? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(5):300-5.
207. Rains, C. P., H. M. Bryson, A. Fitton. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drugs*. 1995;49(2):255-79.
208. Rajasoorya, C., I. M. Holdaway, P. Wrightson, D. J. Scott, H. K. Ibbertson. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(1):95-102.
209. Reincke, M., S. Petersenn, M. Buchfelder, B. Gerbert, G. Skrobek-Engel, H. Franz, R. Lohmann, H. J. Quabbe. The German Acromegaly Registry: description of the database and initial results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(9):498-505.

210. Reubi, J. C., A. M. Landolt. The growth hormone responses to octreotide in acromegaly correlate with adenoma somatostatin receptor status. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(4):844-50.
211. Ritchie, C. M., A. B. Atkinson, A. L. Kennedy, A. R. Lyons, D. S. Gordon, T. Fannin, D. R. Hadden. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 1990;59(1):55-62.
212. Rocheville, M., D. C. Lange, U. Kumar, S. C. Patel, R. C. Patel, Y. C. Patel. Receptors for dopamine and somatostatin: formation of hetero-oligomers with enhanced functional activity. *Science.* 2000;288(5463):154-7.
213. Roemmler, J., M. Bidlingmaier, J. Schopohl. Endogenous estradiol may influence IGF-I levels in acromegalic women treated with pegvisomant. *Pituitary.* 2010;13(1):89-93.
214. Ronchi, C. L., M. Boschetti, E. C. Degli Uberti, S. Mariotti, S. Grotto, P. Loli, G. Lombardi, G. Tamburrano, M. Arvigo, G. Angeletti, P. F. Boscani, P. Beck-Peccoz, M. Arosio. Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide (Autogel) 120 mg) in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(4):512-9.
215. Rowles, S. V., L. Prieto, X. Badia, S. M. Shalet, S. M. Webb, P. J. Trainer. Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QOL: acromegaly quality of life questionnaire. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3337-41.
216. Rubeck, K. Z., M. Madsen, C. M. Andreasen, S. Fisker, J. Frystyk, J. O. Jorgensen. Conventional and novel biomarkers of treatment outcome in patients with acromegaly: discordant results after somatostatin analog treatment compared with surgery. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(5):717-26.
217. Sablowski, N., K. Pawlik, D. K. Ludecke, H. D. Herrmann. Aspects of personality in patients with pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien).* 1986;83(1-2):8-11.
218. Sandret, L., P. Maison, P. Chanson. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1327-35.
219. Sardella, C., M. Lombardi, G. Rossi, C. Cosci, S. Brogioni, I. Scattina, S. M. Webb, M. Gasperi, E. Martino, F. Bogazzi. Short- and long-term changes of quality of life in patients with acromegaly: results from a prospective study. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(1):20-5.
220. Saveanu, A., P. Jaquet, T. Brue, A. Barlier. Relevance of coexpression of somatostatin and dopamine D2 receptors in pituitary adenomas. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;286(1-2):206-13.
221. Schade, R., F. Andersohn, S. Suissa, W. Haverkamp, E. Garbe. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007;356(1):29-38.
222. Schloffer, H. Zur Frage der Operationen an der Hypophyse. *Beitr Klin Chir.* 1906;50:767-817.

223. Schneider, H. J., C. Sievers, B. Saller, H. U. Wittchen, G. K. Stalla. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(3):432-5.
224. Schofl, C., H. Franz, M. Grussendorf, J. Honegger, C. Jaursch-Hancke, B. Mayr, J. Schopohl. Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register. *Eur J Endocrinol*. 2012;168(1):39-47.
225. Selvarajah, D., J. Webster, R. Ross, J. Newell-Price. Effectiveness of adding dopamine agonist therapy to long-acting somatostatin analogues in the management of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(4):569-74.
226. Sesmiolo, G., S. Gaztambide, E. Venegas, A. Pico, C. Del Pozo, C. Blanco, E. Torres, C. Alvarez-Escola, C. Fajardo, R. Garcia, R. Camara, I. Bernabeu, A. Soto, C. Villabona, A. Serracilara, I. Halperin, V. Alcazar, E. Palomera, S. M. Webb. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary*. 2013;16(1):115-21.
227. Sherlock, M., J. Ayuk, J. W. Tomlinson, A. A. Toogood, A. Aragon-Alonso, M. C. Sheppard, A. S. Bates, P. M. Stewart. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev*. 2010;31(3):301-42.
228. Sherlock, M., E. Fernandez-Rodriguez, A. A. Alonso, R. C. Reulen, J. Ayuk, R. N. Clayton, G. Holder, M. C. Sheppard, A. Bates, P. M. Stewart. Medical therapy in patients with acromegaly: predictors of response and comparison of efficacy of dopamine agonists and somatostatin analogues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1255-63.
229. Sherlock, M., R. C. Reulen, A. A. Alonso, J. Ayuk, R. N. Clayton, M. C. Sheppard, M. M. Hawkins, A. S. Bates, P. M. Stewart. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4216-23.
230. Shih, H. A., J. S. Loeffler. Radiation therapy in acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(1):59-65.
231. Smith, C. K., J. Barish, J. Correa, R. H. Williams. Psychiatric disturbance in endocrinologic disease. *Psychosom Med*. 1972;34(1):69-86.
232. Sonino, N., E. Scarpa, A. Paoletta, F. Fallo, M. Boscaro. Slow-release lanreotide treatment in acromegaly: effects on quality of life. *Psychother Psychosom*. 1999;68(3):165-7.
233. Spiegler, B. J., E. Bouffet, M. L. Greenberg, J. T. Rutka, D. J. Mabbott. Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):706-13.

234. Stefaneanu, L., K. Kovacs, E. Horvath, M. Buchfelder, R. Fahlbusch, L. Lancranjan. Dopamine D2 receptor gene expression in human adenohypophysial adenomas. *Endocrine*. 2001;14(3):329-36.
235. Suda, K., N. Inoshita, G. Iguchi, H. Fukuoka, M. Takahashi, H. Nishizawa, M. Yamamoto, S. Yamada, Y. Takahashi. Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature. *Endocr J*. 2013;60(4):507-15.
236. Swearingen, B., F. G. Barker, 2nd, L. Katznelson, B. M. Biller, S. Grinspoon, A. Klibanski, N. Moayeri, P. M. Black, N. T. Zervas. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(10):3419-26.
237. T'sjoen, G., M. Bex, D. Maiter, B. Velkeniers, R. Abs. Health-related quality of life in acromegalic subjects: data from AcroBel, the Belgian registry on acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):411-7.
238. Taboada, G. F., R. M. Luque, L. V. Neto, O. Machado Ede, B. C. Sbaffi, R. C. Domingues, J. B. Marcondes, L. M. Chimelli, R. Fontes, P. Niemeyer, D. P. De Carvalho, R. D. Kineman, M. R. Gadelha. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1-5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to in vivo hormonal and tumor volume responses to treatment with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):295-303.
239. Tan, T., I. Z. Cabrita, D. Hensman, J. Grogono, W. S. Dhillon, K. C. Baynes, J. Eliahoo, K. Meeran, S. Robinson, P. Nihoyannopoulos, N. M. Martin. Assessment of cardiac valve dysfunction in patients receiving cabergoline treatment for hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(3):369-74.
240. Tanaka, S., I. Fukuda, N. Hizuka, K. Takano. Gender differences in serum GH and IGF-I levels and the GH response to dynamic tests in patients with acromegaly. *Endocr J*. 2010;57(6):477-83.
241. Tomlinson, J. W., N. Holden, R. K. Hills, K. Wheatley, R. N. Clayton, A. S. Bates, M. C. Sheppard, P. M. Stewart. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet*. 2001;357(9254):425-31.
242. Trainer, P. J. ACROSTUDY: the first 5 years. *Eur J Endocrinol*. 2009;161 Suppl 1:S19-24.
243. Trainer, P. J., W. M. Drake, L. Katznelson, P. U. Freda, V. Herman-Bonert, A. J. Van Der Lely, E. V. Dimaraki, P. M. Stewart, K. E. Friend, M. L. Vance, G. M. Besser, J. A. Scarlett, M. O. Thorner, C. Parkinson, A. Klibanski, J. S. Powell, A. L. Barkan, M. C. Sheppard, M. Malsonado, D. R. Rose, D. R. Clemmons, G. Johannsson, B. A. Bengtsson, S. Stavrou, D. L. Kleinberg, D. M. Cook, L. S. Phillips, M. Bidlingmaier, C. J. Strasburger, S.

- Hackett, K. Zib, W. F. Bennett, R. J. Davis. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1171-7.
244. Trainer, P. J., S. Ezzat, G. A. D'souza, G. Layton, C. J. Strasburger. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(4):549-57.
245. Trepp, R., R. Everts, C. Stettler, S. Fischli, S. Allemann, S. M. Webb, E. R. Christ. Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(1):103-10.
246. Trepp, R., C. Stettler, M. Zwahlen, R. Seiler, P. Diem, E. R. Christ. Treatment outcomes and mortality of 94 patients with acromegaly. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147(3):243-51; discussion 250-1.
247. Valentim, J., V. Passos, F. Mataveli, A. Calabro. Cost-effectiveness analysis of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(9):1452-60.
248. Vallette, S., K. Serri, J. Rivera, P. Santagata, S. Delorme, N. Garfield, N. Kahtani, H. Beauregard, N. Aris-Jilwan, G. Houde, O. Serri. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary*. 2009;12(3):153-7.
249. Vallette, S., O. Serri. Oral estroprogestin: an alternative low cost therapy for women with postoperative persistent acromegaly? *Pituitary*. 2010;13(4):311-4.
250. Van Der Klaauw, A. A., N. R. Biermasz, H. C. Hoftijzer, A. M. Pereira, J. A. Romijn. Previous radiotherapy negatively influences quality of life during 4 years of follow-up in patients cured from acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(1):123-8.
251. Van Der Lely, A. J., A. Beckers, A. Daly, S. Lamberts, D. Clemmons, Eds. Acromegaly: a historical timeline. In: *Acromegaly Pathology, diagnosis and treatment* Taylor & Francis Group, LLC, NW. 2005:3-27.
252. Van Der Lely, A. J., I. Bernabeu, J. Cap, P. Caron, A. Colao, J. Marek, S. Neggers, P. Birman. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(3):325-33.
253. Van Der Lely, A. J., B. M. Biller, T. Brue, M. Buchfelder, E. Ghigo, R. Gomez, J. Hey-Hadavi, F. Lundgren, N. Rajcic, C. J. Strasburger, S. M. Webb, M. Koltowska-Haggstrom. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1589-97.

254. Van Der Lely, A. J., A. Muller, J. A. Janssen, R. J. Davis, K. A. Zib, J. A. Scarlett, S. W. Lamberts. Control of tumor size and disease activity during cotreatment with octreotide and the growth hormone receptor antagonist pegvisomant in an acromegalic patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):478-81.
255. Vasilev, V., A. Daly, S. Zacharieva, A. Beckers. Management of acromegaly. *F1000 Med Rep.* 2010;2:54.
256. Verhelst, J. A., A. M. Pedroncelli, R. Abs, M. Montini, M. V. Vandeweghe, G. Albani, D. Maiter, M. D. Pagani, J. J. Legros, D. Gianola, M. Bex, K. Poppe, J. Mockel, G. Pagani. Slow-release lanreotide in the treatment of acromegaly: a study in 66 patients. *Eur J Endocrinol.* 2000;143(5):577-84.
257. Vierimaa, O., M. Georgitsi, R. Lehtonen, P. Vahteristo, A. Kokko, A. Raitila, K. Tuppurainen, T. M. Ebeling, P. I. Salmela, R. Paschke, S. Gundogdu, E. De Menis, M. J. Makinen, V. Launonen, A. Karhu, L. A. Aaltonen. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science.* 2006;312:1228-1230.
258. Vilar, L., M. F. Azevedo, L. A. Naves, L. A. Casulari, J. L. Albuquerque, R. M. Montenegro, R. M. Montenegro, Jr., P. Figueiredo, G. C. Nascimento, M. S. Faria. Role of the addition of cabergoline to the management of acromegalic patients resistant to longterm treatment with octreotide LAR. *Pituitary.* 2011;14(2):148-56.
259. Wagenmakers, M. A., R. T. Netea-Maier, E. J. Van Lindert, G. F. Pieters, A. J. Grotenhuis, A. R. Hermus. Results of endoscopic transsphenoidal pituitary surgery in 40 patients with a growth hormone-secreting macroadenoma. *Acta Neurochir (Wien).* 2011;153(7):1391-9.
260. Wajchenberg, B. L., F. P. Cesar, C. E. Leme, V. C. Borghi, V. C. Souza, I. T. Souza, D. G. Neto, O. A. Germek, D. H. Coy, A. M. Comaru-Schally, Et Al. Dissociated effects of somatostatin analogs on arginine-induced insulin, glucagon and growth hormone release in acromegalic patients. *Horm Metab Res.* 1983;15(10):471-4.
261. Wassenaar, M. J., N. R. Biermasz, M. Kloppenburg, A. A. Van Der Klaauw, J. Tiemensma, J. W. Smit, A. M. Pereira, F. Roelfsema, H. M. Kroon, J. A. Romijn. Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients. *Growth Horm IGF Res.* 2010;20(3):226-33.
262. Webb, S. M., X. Badia, N. L. Surinach. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(2):269-77.
263. Webb, S. M., L. Prieto, X. Badia, M. Albareda, M. Catala, S. Gaztambide, T. Lucas, C. Paramo, A. Pico, A. Lucas, I. Halperin, G. Obiols, R. Astorga. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with

- acromegaly: development and psychometric properties. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(2):251-8.
264. Webb, S. M., A. Santos, E. Valassi. The value of a European registry for pituitary adenomas: the example of Cushing's syndrome registry. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(2):83-9.
265. Wexler, T., L. Gunnell, Z. Omer, K. Kuhlthau, C. Beaugard, G. Graham, A. L. Utz, B. Biller, L. Nachtigall, J. Loeffler, B. Swearingen, A. Klibanski, K. K. Miller. Growth hormone deficiency is associated with decreased quality of life in patients with prior acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2471-7.
266. Wilson, P. J., K. J. De-Loyde, J. R. Williams, R. I. Smee. Acromegaly: a single centre's experience of stereotactic radiosurgery and radiotherapy for growth hormone secreting pituitary tumours with the linear accelerator. *J Clin Neurosci*. 2013;20(11):1506-13.
267. Wright, A. D., D. M. Hill, C. Lowy, T. R. Fraser. Mortality in acromegaly. *Q J Med*. 1970;39(153):1-16.
268. Zanettini, R., A. Antonini, G. Gatto, R. Gentile, S. Tesei, G. Pezzoli. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2007;356(1):39-46.
269. Zhang, L., X. Wu, Y. Yan, J. Qian, Y. Lu, C. Luo. Preoperative somatostatin analogs treatment in acromegalic patients with macroadenomas. A meta-analysis. *Brain Dev*. 2014.

## ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. **S. Vandeva**, M. Yaneva, E. Natchev, A. Elenkova, K. Kalinova, S. Zacharieva. Disease control and treatment modalities have impact on quality of life in acromegaly evaluated by Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Endocrine* 2015 DOI: 10.1007/s12020-014-0521-6.
2. **S. Vandeva**, A. Elenkova, E. Natchev, G. Kirilov, D. Tcharaktchiev, M. Yaneva, K. Kalinov, M. Marinov, K. Hristozov, Z. Kamenov, M. Orbetzova, J. Gerenova, I. Tsinlikov, S. Zacharieva. Treatment Outcome Results from the Bulgarian Acromegaly Database: Adjuvant Dopamine Agonist Therapy is Efficient in Less than One Fifth of Non-irradiated Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122: DOI: 10.1055/s-0034-1389987
3. Annamaria Colao, **Silvia Vandeva**, Rosario Pivonello, Ludovica Francesca Stella Grasso, Emil Nachev, Renata S Auriemma, Krasimir Kalinov and Sabina Zacharieva. Could different treatmeacromegaly influence lift approaches inexpectancy? A comparative study between Bulgariaand Campania (Italy). *Eur J Endocrinol.* 2014; 171 :2 263–273
4. Matrozova J, **Vandeva S** and Zacharieva S. Case Report: A case report of acromegaly associated with primary aldosteronism [v2; ref status: indexed, <http://f1000r.es/3ke>] *F1000Research* 2014, 3:58 (doi: 10.12688/f1000research.3-58.v2)
5. **Въндева С.**, М. Андреева, М. Орбецова, Д. Чаръкчиев, Г. Кирилов, А. Еленкова, И. Атанасова, Е. Начев, М. Янева, Ф. Куманов, А. Томова, М. Маринов, К. Калинов, К. Христов, З. Каменов, Ж. Геренова, Ив. Цинликов, С. Захариева. Акромегалията в България – епидемиологична характеристика чрез национална база данни. *Ендокринология*; том XV, книжка 3, 2010; 142-150
6. Чаръкчиев Д., Димитров Х., Захариева С., Маринов М., **Въндева С.**, Василев В., Янева М., Еленкова А., Начев Е., Кирилов Г., Атанасова И., Иванова Р. База данни за пациенти с хипофизни и адренални тумори. *Социална Медицина*; 2-3, 2010; 73-79
7. **Силвия Въндева**, Емил Начев, Сабина Захариева. Качество на живот при пациенти с акромегалия. *Наука Ендокринология.* 2010; 2: 92-93.

## УЧАСТИЯ В МЕДИЦИНСКИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

### Национални медицински форуми

1. **Силвия Въндева.** Акромегалия в България. Диагностика, терапия и проследяване – успехи и предизвикателства. *4-та Национална Конференция за Редки Болести и Лекарства Сираци. 13-14 Септември 2013 г. гр. Пловдив*

2. **Силвия Въндева.** Сърдечно-съдова смъртност при пациенти с акромегалия. *Училище кардиология. Кардио-ендокринология и ендо-кардиология. 5-7 април 2013, гр. Правец*

3. D. Tcharkhtchiev, H. Dimitrov, S. Zacharieva, M. Marinov, **S. Vandeva**, V. Vasilev, M. Yaneva, A. Elenkova, E. Nachev, G. Kirilov, I. Atanasova, R. Ivanova. Data base for systemic registration of patients with pituitary and adrenal tumors. 7th Black Sea Neurosurgical Congress. XX National Congress of Neurosurgery. 17-20 November 2011, Pravets, Bulgaria

4. **Силвия Въндева**, Сабина Захариева, Мария Андреева, Мария Орбецова, Димитър Чаръкчиев, Георги Кирилов, Атанаска Еленкова, Емил Начев, Мария Янева, Филип Куманов, Анелия Томова, Марин Маринов, Красимир Калинов, Кирил Христозов, Здравко Каменов, Жулиета Геренова, Иван Цинликов. Разширена база данни за ендокринологичните заболявания – епидемиологични данни за акромегалия. *IX Национален конгрес по ендокринология, 15-17 април 2010, Пловдив*

5. **Силвия Въндева**, Емил Начев, Йоанна Матрозова, Красимир Калинов, Сабина Захариева. Оценка на качеството на живот при пациенти с акромегалия. *IX Национален конгрес по ендокринология, 15-17 април 2010, Пловдив*

6. Чаръкчиев Д., Х. Димитров, С. Захариева, М. Маринов, **С. Въндева**, В. Василев, М. Янева, А. Еленкова, Е. Начев, Г. Кирилов, И. Атанасова, Р.Иванова. Разширен регистър и клинични бази данни за пациенти с ендокринни тумори. *IX Национален конгрес по ендокринология, 15-17 април 2010, Пловдив*

### Международни медицински форуми

1. **Silvia Vandeva.** Comparative analysis of different treatment outcome in acromegaly. Results from the Bulgarian Acromegaly Database. XVI ENEA Congress, 10-13 September 2014 Sofia, Bulgaria; oral presentation

2. A. Elenkova, V. Vasilev, J. Matrozova, M. Yaneva, **S. Vandeva**, E. Natchev, D. Tcharaktchiev, G. Kirilov, I. Atanasova, M. Orbetsova, Z. Kamenov, T. Russev, I. Tsinlikov, K. Hristozov, J. Gerenov, A. Hadjiiianve, M. Marinov, S. Zacharieva. Epidemiological characteristics of patients with pituitary tumors in Bulgarian population. XVI ENEA Congress, 10-13 September 2014 Sofia, Bulgaria; ID 440
3. J. Matrozova, **S. Vandeva**, S. Zacharieva. A case report of acromegaly associated with primary aldosteronism. XVI ENEA Congress, 10-13 September 2014 Sofia, Bulgaria; ID 176
4. **Silvia Vandeva**, Emil Nachev, Maria Yaneva, Atanaska Elenkova, Dimitar Tcharaktchiev, Gueorgui Kirilov, Iliana Atanasova, Sabina Zacharieva. Epidemiology of aggressive growth hormone-secreting pituitary adenomas. ENEA 2nd Workshop on aggressive pituitary tumors: pathogenesis, diagnosis and management. 1-3 December 2011, Munich, Germany; oral presentation
5. **Silvia Vandeva**, Maria Yaneva, Renata S. Auriemma, Rosario Pivonello, Emil Nachev, Krasimir Kalinov, Sabina Zacharieva, Anamaria Colao. Long-term treatment with somatostatin analogues in acromegaly increases life-expectancy. A comparative study in Bulgaria and Campania (Italy). ENDO 2011: The Endocrine Society's 93rd Annual Meeting & Expo, 4-7 June, Boston, USA
6. **Silvia Vandeva**, Maria Andreeva, Maria Orbetsova, Dimitar Charakchiev, Georgi Kirilov, Atanaska Elenkova, Iliana Atanasova, Emil Nachev, Maria Yaneva, Philip Kumanov, Anelia Tomova, Marin Marinov, Krasimir Kalinov, Kiril Hristozov, Zdravko Kamenov, Julieta Gerenova, Ivan Tzinlikov, Sabina Zacharieva. Epidemiological characteristics of acromegaly in the Bulgarian population. European NeuroEndocrine Association 14th Congress, 22-25 September 2010, Liege, Belgium
7. Sofiya Gancheva, Mariya Yakova, **Silvia Vandeva**, Sabina Zacharieva. Evaluation of quality of life in patients with acromegaly using the acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL). IX International Congress of Medical Sciences, 13-16 May 2010, Sofia, Bulgaria
8. **Vandeva S.**, E.Nachev, J.Matrozova, K.Kalinov and Sabina Zacharieva. Evaluation of quality of life in patients with acromegaly using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). 12th European Congress of Endocrinology, Prague, Czech Republic 24 - 28 April 2010

## Научни проекти във връзка с дисертацията

1. „Оценяване качеството на живот при пациенти с акромегалия и създаване на национален регистър по акромегалия” с договор № 6-Д/2009 за финансиране на научни изследвания в конкурс „Млад изследовател” към Медицински Университет – София – водещ изследовател.
2. „Съвременен подход за диагностициране и определяне на честотата и генотипно-фенотипните корелации при хипофизните и надбъбречни тумори в България” с договор № ДОО2-356/31.12.2008 за финансиране на научноизследователски проект в конкурс „НАСЪРЧАВАНЕ НА НАУЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ПРИОРИТЕТНИ ОБЛАСТИ” („ТЕМАТИЧЕН КОНКУРС”) към МОН - участник