

INTRODUZIONE

L'acromegalia è una malattia sistemica cronica causata dalla crescita di un tumore ipofisario GH secernente.

Il trattamento di prima linea si basa sull'asportazione del tumore e, nei pazienti refrattari all'intervento chirurgico, sulla terapia medica di prima linea con l'utilizzo dei 1° gen-SSAs.

È stato riscontrato però che tra il 24% e il 65% dei casi non viene raggiunto un adeguato controllo della malattia. In questi casi, il trattamento di seconda linea si basa sugli SSA di 2ª generazione (Pasireotide LAR) e sull'antagonista del GHR (Pegvisomant).

Scopo dello studio è stato identificare biomarcatori in grado di predire la risposta al Pegvisomant e al Pasireotide LAR nei pazienti resistenti ai 1° gen-SSAs.

RISULTATI

Lo studio ha analizzato **74 pazienti con acromegalia attiva** dopo intervento chirurgico e successiva terapia medica con 1° gen-SSAs; 41 pazienti sono stati trattati con Pegvisomant e 1° gen-SSAs e 33 pazienti con Pasireotide.

Nei pazienti trattati con analoghi di 1° generazione e il Pegvisomant, il **controllo biochimico** è stato raggiunto nell'**85,4% dei casi**. I 6 pazienti resistenti alla terapia mostravano valori di IGF-1 pre-trattamento e di Ki-67 più elevati (IGF-1 > 3.3xULN, Ki-67 > 4%), un alto grado d'invasione del seno cavernoso e un'estensione al III ventricolo. [fig.1]

Nei pazienti trattati con Pasireotide, 15 hanno ricevuto una dose di 40 mg/mese e i restanti 18 una dose di 60 mg/mese; il **controllo biochimico** è stato raggiunto nel **69,7% dei casi**. I pazienti non responsivi mostravano livelli di IGF-1 pre-trattamento più elevati (> 2.3xULN), un'estensione al III ventricolo, un'espressione bassa o assente del recettore SSTR5 a livello della membrana ed erano portatori dell'isoforma d3 del GHR. [fig.1]

PAZIENTI E METODI

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo su pazienti acromegalici arruolati secondo i seguenti criteri:

- 1) Pazienti con malattia attiva dopo neurochirurgia e/o considerati totalmente o parzialmente resistenti ai 1° gen-SSAs, dopo almeno 6 mesi di terapia e dopo 6 mesi di incremento della dose.
- 2) Pazienti con malattia attiva trattati con Pasireotide LAR o con Pegvisomant più 1° gen-SSAs per almeno 12 mesi.
- 3) Pazienti con età > 18 anni.

I valori di **GH** e **IGF-I**, la **morfologia** del tumore, l'indice proliferativo **Ki-67**, l'espressione di **SSTR2** e **SSTR5**, il pattern di granulazione delle **citocheratine** e l'**isoforma del GHR** sono stati studiati come possibili predittori della risposta al Pasireotide e a Pegvisomant/1° gen-SSAs.

CONCLUSIONI

Questo studio ha descritto per la prima volta i biomarcatori in grado di predire la risposta alle terapie di seconda generazione.

I nostri dati suggeriscono che le linee guida attuali possano essere integrate includendo specifici biomarcatori (Ki-67, SSTR5, polimorfismo del GHR) utili nello scegliere la strategia terapeutica di seconda linea più adeguata per il paziente, soprattutto in quelli affetti da un'acromegalia aggressiva e resistente ai 1° gen-SSAs, garantendo quindi sia una migliore qualità di vita sia una riduzione delle complicanze sistemiche.

RISPOSTA AL PEGVISOMANT + SSA DI 1ª GENERAZIONE E AL PASIREOTIDE LAR

