

Factors predicting pasireotide responsiveness in somatotroph pituitary adenomas resistant to first-generation somatostatin analogues: an immunohistochemical study

Iacovazzo D, Carlsen E, Lugli F, Chiloiro S, Piacentini S, Bianchi A, Giampietro A, Mormando M, Clear AJ, Doglietto F, Anile C, Maira G, Lauriola L, Rindi G, Roncaroli F, Pontecorvi A, Korbonits M, De Marinis L.

Eur J Endocrinol. 2016;174(2):241-50

RIASSUNTO

AIM: To gather data regarding factors predicting responsiveness to pasireotide in acromegaly.

PATIENTS AND METHODS: SSTR2a, SSTR3, SSTR5, AIP, Ki-67 and the adenoma subtype were evaluated in somatotroph adenomas from 39 patients treated post-operatively with somatostatin analogues (SSAs). A standardized SSTR scoring system was applied (scores 0-3). All patients received first-generation SSAs, and 11 resistant patients were subsequently treated with pasireotide LAR.

RESULTS: None of the patients with negative or cytoplasmic-only SSTR2a expression (scores 0-1) were responsive to first-generation SSAs, as opposed to 20% (score 2) and 50% of patients with a score of 3 ($P=0.04$). None of the patients with an SSTR5 score of 0-1 were responsive to pasireotide, as opposed to 5/7 cases with a score of 2 or 3 ($P=0.02$). SSTR3 expression did not influence first-generation SSAs or pasireotide responsiveness. Tumours with low AIP were resistant to first-generation SSAs (100 vs 60%; $P=0.02$), while they had similar responsiveness to pasireotide compared to tumours with conserved AIP expression (50 vs 40%;

$P=0.74$). Tumours with low AIP displayed reduced SSTR2 (SSTR2a scores 0-1 44.4 vs 6.7%; $P=0.006$) while no difference was seen in SSTR5 (SSTR5 scores 0-1 33.3 vs 23.3%; $P=0.55$). Sparsely granulated adenomas responded better to pasireotide compared to densely granulated ones (80 vs 16.7%; $P=0.04$).

CONCLUSION: The expression of SSTR5 might predict responsiveness to pasireotide in acromegaly. AIP deficient and sparsely granulated adenomas may benefit from pasireotide treatment. These results need to be confirmed in larger series of pasireotide-treated patients.

COMMENTO

Questo studio retrospettivo si pone come obiettivo quello di identificare *markers* clinici e/o immunoistochimici in grado di predire la risposta al trattamento con pasireotide in pazienti affetti da Acromegalia resistente al trattamento medico con analoghi della somatostatina (SSA) di prima generazione (octreotide e lanreotide).

Sono stati studiati 39 pazienti affetti da Acromegalia trattati con SSA di prima generazione dopo fallimento chirurgico e seguiti c/o il centro di riferimento per patologia ipofisaria del Policlinico 'A. Gemelli' (Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma) nel lasso temporale 2000–2013. Undici pazienti resistenti al trattamento con SSA di prima generazione sono stati *shiftati* a pasireotide LAR (40–60 mg/4 settimane) nell'ambito di *trials* clinici o come uso compassionevole.

Sono stati valutati parametri clinici (età, sesso, diametro massimo dell'adenoma ipofisario e grado di invasione del seno cavernoso), biochimici (livelli di GH ed IGF-1 alla diagnosi e dopo chirurgia), immunoistochimici (espressione di SSTR2a, SSTR3, SSTR5, AIP e Ki-67 a livello del tessuto tumorale) così come il sottotipo di adenoma GH-secernente (sparsamente o densamente granulato). L'espressione dei diversi sottotipi recettoriali della somatostatina è stata valutata utilizzando un apposito score (0, mancata espressione; 1, espressione citoplasmatica; 2, espressione di membrana in <50% delle cellule o espressione di membrana incompleta; 3, espressione circonferenziale di membrana in >50% delle cellule tumorali).

I risultati ottenuti da questo studio mostrano come nessuno dei pazienti con mancata espressione o espressione puramente citoplasmatica di SSTR2a (score 0-1) sia risultato responsivo al trattamento con SSA di prima generazione. Al contrario il 20% dei pazienti con score 2 ed il 50% di quelli con score 3 per SSTR2a risultava responsivo agli SSA di prima generazione.

Nell'ambito degli 11 pazienti trattati con pasireotide LAR, 5 sono risultati responsivi al trattamento e 6 resistenti. Nessuno dei parametri clinici e/o biochimici valutati è stato in grado di predire la risposta al trattamento con pasireotide LAR.

In merito ai parametri immunoistochimici, 5/7 pazienti con score 2-3 per SSTR5 sono risultati responsivi al trattamento mentre alcun paziente con score 0-1 per SSTR5 è risultato responsivo.

Gli adenomi ipofisari GH-secernenti con bassa espressione di AIP risultavano resistenti al trattamento con SSA di prima generazione rispetto a quelli con espressione di AIP conservata. Al contrario, l'espressione di AIP non influenzava la risposta al trattamento con pasireotide LAR così come quella di Ki67. Non vi era differenza significativa nel sottotipo di adenoma ipofisario GH-secernente tra pazienti responsivi e resistenti al trattamento con SSA di prima generazione. Al contrario, gli adenomi sparsamente granulati risultavano maggiormente responsivi al trattamento con pasireotide LAR.

Sebbene limitati dalla natura retrospettiva e dalla scarsa numerosità della popolazione studiata, i dati emersi suggeriscono come alcuni parametri immunoistochimici (espressione di SSTR5 e sottotipo di adenoma) possano predire la risposta al trattamento con pasireotide LAR supportando quindi la necessità di una valutazione routinaria dell'espressione di SSTR2a e SSTR5 negli adenomi ipofisari GH-secernenti.

Laura Trementino

Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

Università Politecnica delle Marche

Torrette di Ancona (AN)

e-mail: laura.trementino@gmail.com