

pozitivně koreluje nebo souvisí s biochemickou odpovědí na SSA první generace (17–20), studie analyzující prediktivní roli exprese receptorů SSTR2A a SSTR5 jsou vesměs retrospektivní, uvádějí odlišné míry exprese a některé zahrnovaly pacienty, kteří dostávali SSA před operací, což by mohlo modifikovat expresi. Studií hodnotících biochemickou odpověď na pasireotid vzhledem k expresi receptorů SSTR2A a SSTR5 je málo a přinesly rozporuplné výsledky (21, 22). V naší vlastní práci se ukázala chybějící exprese SSTR2 jako negativní prediktor léčebné odpovědi na SSA první generace. V případech přítomné exprese ovšem míru odpovědi nešlo určit (23). Prospektivní studie provedená Illie s kolegy dává předchozím datům za pravdu; bohužel, žádný z parametrů nedosahuje potřebné specifity a senzitivity (24). Dalším studovaným markerem je E-cadherin. Přestože je nízká exprese E-cadherinu prediktorem špatného výsledku, nepodařilo se nám prokázat její hodnotu nezávisle na histologickém podtypu nádoru a podle našeho názoru je charakteristická pouze pro sparsely granulated adenomy, které obecně vykazují horší odpověď (23). Nicméně jiné studie tvrdí, že exprese E-cadherinu u somatotropinomů je zatím nejlepším prediktorem odpovědi na SSA (25). Dalšími studovanými parametry byly také AIP, Ki-67, kallikrein 10, DRD2, arrestin beta-1 (ARRB1), ghrelin, intron 1 ghrelin, pleiomorphic adenoma genelike 1 (PLAGL1) a Raf kinase inhibitory protein (PEBP1 nebo RKIP) a mutace v GNAS, avšak oproti výše zmíněným s nízkou senzitivitou a specifitou.

Vrátíme-li se k samotné granularitě adenomů – klinické projevy těchto různých nádorů se liší. Obecně platí, že hustě granulované somatotropní a mammosomatotropní nádory bývají spojeny s vysokými koncentracemi GH a IGF-1 a s floridní symptomatologií (2, 13, 26). V současné době je hlavní nevýhodou implementace významu výše uvedených markerů do klinické praxe překrývání hodnot těchto markerů mezi kategoriemi léčebné odpovědi, které neumožňuje definovat jasné hraniční hodnoty. Navíc je obtížné zohlednit mnoho biologických, klinických a molekulárních proměnných s malým, ale přidaným vlivem na odpověď na SSA první generace.

## Matematické analýzy a AI modely

Pomocí data mining (vytěžování dat), což je způsob matematické analýzy umožňující účinnou subklasifikaci heterogenních populací (jímž nádory produkující GH jsou), je potenciálně možné získat různé kombinace molekulárních markerů exprimovaných v somatotropinomech. Tyto markery s prediktivní hodnotou byly již dříve publikovány (např. E-cadherin, SSTR2, PEBP1, GHRL a In-1-GHRL a AIP). Nicméně se ukázalo, že jednotlivé markery nejsou dostatečně silné, aby bylo možné dosáhnout vysoce přesné a diskriminační schopnosti kategorizace odpovědi na SSA první generace u tak heterogenního onemocnění, jako je akromegalie.

Joan Gil s kolegy přišla s myšlenkou, že použitím data mining kombinací již objevených biomarkerů odpovědi na SSA a klinického fenotypu pacienta bychom dosáhli lepší stratifikace pacientů než použitím jednotlivých markerů (27). Prvním obecným zjištěním v jejich práci byla souvislost mezi odpovědí na SSA první generace a invazivními nádory. Dále byly objeveny rozdíly mezi pohlavími – zatímco u žen byl spojen s predikcí odpovědi na SSA více PEBP1, u mužů se dal považo-

vat za prediktivní faktor zase věk. Potvrdil se i význam hypointenzity signálu T2 na MRI.

Wildenberg a kol. hodnotili expresi SSTR2 jako marker odpovědi na SSA a zjistili senzitivitu 100 % a specifitu 38 % (28), což představuje lepší senzitivitu, ale horší specifitu ve srovnání s daty Puig-Dominga a kol. (60 %, resp. 75 %) (25). Tyto rozdíly mohou být způsobeny použitím různých metodik pro kvantifikaci SSTR2 (imunohistochemie, RT-qPCR), různými kritérii použitými pro kategorizaci léčebné odpovědi nebo biologickými rozdíly mezi kohortami, protože tyto nádory jsou vysoce heterogenní.

Dosud nejlepší jednotlivý marker je schopen předpovědět léčebnou odpověď s přesností nepřesahující pouhých 70 %. Ve studii Gil a kol. bylo dosaženo přesnosti nad 70 % a v některých případech se pohybovala v závislosti na algoritmu od 80 % do 100 %. Jednotlivé algoritmy jsou uvedeny přímo v publikaci (27).

## Reálná klinická praxe

Zatím žádné nové guidelines a konsenzus odborníků tyto nové algoritmy nezohledňují. Algoritmy musí být navíc validovány na velkých souborech. Je ale více než jisté, že v budoucnu budou pacienti s akromegalií se specifickými charakteristikami pravděpodobně vyžadovat specifické rozhodovací algoritmy pro výběr správného farmaka. Dosavadní přístup „pokus–omyl“ (leccdy vyžadovaný pojišťovnou) bude považován za neetický a nepraktický.

Nové biomarkery, které dosud nebyly identifikovány, by mohly mít potenciál výrazně zvýšit celkovou přesnost získaných výsledků. Tato perspektiva zdůvodňuje smysl dalšího průzkumu s využitím omických metod.

## Radioterapie u akromegalie

Pro léčbu akromegalie se využívá stereotaktická radiochirurgie, obvykle pomocí Leksellova gama nože. Radiochirurgie, pokud nelze aplikovat, potom jiné formy radioterapie, jsou většinou indikovány v případě selhání chirurgické a farmakologické terapie, nicméně v České republice je na některých pracovištích indikována již v případě pooperačního rezidua tumoru anebo u pacientů s kontraindikací chirurgického výkonu. Do nástupu efektu radioterapie je využívána kombinace s léčbou farmakologickou. Metaanalýza 13 studií s pacienty s akromegalií léčených stereotaktickou radiochirurgií pomocí gama nože odhalila pětiletou odhadovanou míru endokrinní remise (ER) 46 % (rozmezí 35–57 %) (29). Jako klíčové faktory určující výsledky léčby u pacientů s akromegalií byly identifikovány koncentrace hormonů před ozáření, použití SSA a podaná dávka záření. Studie navrhly doporučenou mezní dávku na okraj tumoru mezi 20 Gy a 25 Gy a nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v míře ER nebo době do ER pro mezní dávky jedné frakce v rozmezí 18–32 Gy. Pozoruhodné je, že přerušení aplikace SSA jeden měsíc před a během radioterapie bylo spojeno s vyšší mírou endokrinní remise, zejména u pacientů s koncentrací IGF-I pod 2,25 násobku horní hranice normy. V jiných studiích však byly zaznamenány rozporuplné výsledky, přičemž nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve výsledcích s přerušením léčby před stereotaktickou radioterapií (SRS) a během ní nebo bez přerušení (30, 31).