

PROLATTINOMI RESISTENTI AI DOPAMINO-AGONISTI: CHE FARE?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

I farmaci dopamino-agonisti sono di primo impiego nel trattamento dei tumori ipofisari PRL-secernenti, essendo abitualmente assai efficaci e ben tollerati nella maggior parte dei casi. Dominique Maiter ha recentemente messo a punto una revisione relativa a definizione, epidemiologia e gestione dei prolattinomi definiti come "resistenti ai farmaci dopaminergici".

DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

Non vi è ancora un consenso unanime circa la **definizione** di "resistenza ai dopaminergici":

- risposta **ormonale**: la definizione più condivisa considera il mancato ottenimento di normali livelli di PRL;
- volume **tumorale** (specialmente nei casi di macroadenomi che possono determinare disturbi compressivi): riportati in letteratura diversi criteri, fra cui il più appropriato (anche se arbitrario) può essere considerato la riduzione tumorale < 30% in altezza o < 50% della superficie valutata sul piano coronale;
- **dosaggi dei farmaci**: non vi sono regole definite ma spesso si considerano resistenti i pazienti che richiedono dosi di:
 - bromocriptina: ≥ 15 mg/die;
 - cabergolina: ≥ 2 mg/settimana;
 - quinagolide: ≥ 225 μ g/die.

La resistenza è di riscontro molto raro nei microadenomi, mentre è più frequente nei tumori giganti e invasivi. Si osserva nel 20-30% dei pazienti trattati con bromocriptina e in misura inferiore in quelli trattati con cabergolina (< 10% nei microadenomi, 15-20% nei macroadenomi).

MECCANISMI CELLULARI DELLA RESISTENZA AI DOPAMINERGICI

Diverse alterazioni molecolari, anche coesistenti nello stesso tumore, sembrano alla base della resistenza ai farmaci:

- riduzione dell'espressione del sottotipo recettoriale 2 per la dopamina (D2R), senza alterazione dell'affinità di legame;
- alterazioni molecolari della funzione di D2R (riduzione di mRNA per α subunità di *G-protein*, alterazione di filamina A nel citoscheletro, alterazioni di ErbB3 o NGF-R);
- riduzione del *transforming growth factor* β 1, in grado di mediare parzialmente gli effetti inibitori della dopamina sulla secrezione di PRL e sulla proliferazione delle cellule lattotrope.

ASPETTI CLINICI

Alcuni fattori sono stati associati alla resistenza alla terapia con farmaci dopaminergici: sesso maschile, età pediatrica o adolescenziale, invasione del seno cavernoso, valori assai elevati di PRL, presenza di tumore cistico, predisposizione genetica (mutazione *MEN-1* o *AIP*).

OPZIONI TERAPEUTICHE

I pazienti resistenti a un trattamento *standard* possono essere indirizzati verso altre linee terapeutiche.

Modifica dose o molecola di dopamino-agonista

La cabergolina si è dimostrata il dopamino-agonista più efficace nel normalizzare i livelli di PRL e numerosi studi hanno evidenziato questo effetto in pazienti precedentemente resistenti alla bromocriptina. L'incremento graduale della dose (dose massima raggiunta in casi molto resistenti: 9-21 mg/settimana) è un'opzione terapeutica utilizzabile fino a quando non si manifestino effetti collaterali, tenendo presente soprattutto il rischio di fibrosi valvolare cardiaca o pleurica. Nella maggior parte degli studi, però, dosi di cabergolina > 3.5 mg/settimana non sembrano indurre particolari benefici. È consigliabile ridurre gradualmente la dose di farmaco dopo avere ottenuto la normalizzazione della PRL.



Nei casi resistenti, il mantenimento di dosi di cabergolina di 3.5 mg/settimana per alcuni mesi può essere un'opzione terapeutica efficace per ottenere e mantenere la normalizzazione dei livelli di PRL in una significativa porzione di pazienti.

Intervento neurochirurgico

Un intervento trans-sfenoidale, con approccio microscopico o endoscopico, rappresenta un'opzione efficace nei pazienti con microadenomi resistenti o macroadenomi nei quali il *debulking* chirurgico può migliorare il controllo ormonale: dopo l'intervento si può ottenere a volte la normalizzazione della PRL con dosi di farmaco inferiori.

I tumori giganti con estensione intra-cranica possono richiedere un intervento craniotomico: in questi casi non è possibile ottenere la normalizzazione ormonale, perché non è possibile l'asportazione radicale del tumore, ma l'intervento chirurgico ha come scopo il solo controllo dei sintomi compressivi.

Radioterapia

Nei casi di insuccesso chirurgico o di tumori a comportamento aggressivo è utilizzabile la radioterapia, sia convenzionale frazionata che stereotassica, che può normalizzare i valori di PRL nel 20-40% dei casi in 3-10 anni.

Temozolomide

È un farmaco ad azione alchilante, che può rappresentare un'opzione terapeutica in pazienti con adenomi aggressivi o carcinomi PRL-secernenti. L'esperienza è al momento limitata e solo pochi pazienti hanno manifestato riduzione volumetrica e dei livelli di PRL.

Altre opzioni

In alcuni casi selezionati (pazienti anziani senza sintomi o complicanze, né effetti compressivi o evolutività) è possibile effettuare un attento *follow-up* con le dosi massime tollerate di farmaco, anche senza normalizzare i valori di PRL.

L'**ipogonadismo** può essere corretto in entrambi i sessi, ma occorre considerare che sia gli estrogeni che gli androgeni possono indurre aumento dei livelli di PRL, anche in corso di terapia con farmaci dopaminergici a dosi elevate.

L'uso di **antagonisti dei recettori estrogenici** (es. tamoxifene) è stato tentato in passato con risultati assai scadenti. In pochi casi, l'anastrazolo, inibitore dell'aromatasi, ha determinato una significativa riduzione dei valori di PRL in pazienti di sesso maschile resistenti alla cabergolina, nei quali la PRL era stata precedentemente incrementata a seguito della somministrazione di testosterone. Anche se è possibile ipotizzare che la riduzione della PRL sia legata alla ridotta conversione di testosterone in estradiolo dovuta al blocco dell'aromatasi, i meccanismi d'azione dell'anastrazolo restano non del tutto chiariti.

L'induzione di **gravidanza** in pazienti con macroadenoma e resistenza ai dopaminergici deve tenere in considerazione il rischio di crescita della neoplasia in corso di gravidanza, rilevato nel 30% dei casi che non hanno ottenuto una riduzione precedente mediante terapia medica o chirurgica.

Nuove strategie terapeutiche potranno derivare da studi relativi a farmaci che interferiscano con l'angiogenesi o la proliferazione cellulare. Sono state riportate segnalazioni aneddotiche sull'efficacia di lapatinib, un inibitore della tirosin-kinasi, in pazienti con macroadenoma resistente alla cabergolina.

Bibliografia

1. Maiter D. Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. Neuroendocrinology DOI: [10.1159/000495775](https://doi.org/10.1159/000495775).