

## PROLATTINOMI: QUANDO SOSPENDERE I DOPAMINO-AGONISTI?

### Premessa

Il trattamento di prima linea dei prolattinomi è quello farmacologico con i dopamino-agonisti (DA), principalmente cabergolina (Cab) e bromocriptina (Br).

Le linee guida (LG) della *Pituitary Society* (1) consigliano di intraprendere un tentativo di sospensione dei DA in caso di normalizzazione dei valori di prolattina (PRL) e riduzione "marcata" del volume tumorale dopo almeno tre anni di trattamento, mentre le LG dell'*Endocrine Society* (2) considerano sicura la sospensione dei DA in pazienti che abbiano raggiunto valori normali di PRL e una significativa riduzione del volume tumorale dopo due anni di terapia.

Ad oggi non esistono fattori predittivi del raggiungimento dei criteri per la sospensione dei DA.

### Lo studio (3)

Tra i 335 **pazienti** della *Johns Hopkins University* seguiti da un unico endocrinologo (da gennaio 2000 ad aprile 2018), dopo eliminazione di quelli con dati incompleti, ne sono stati selezionati **213** (56% donne e 59% macroprolattinomi), di cui 36 assumevano terapie psicotrope (SSRI o anfetamine o simili; anti-psicotici in un solo caso) e 32 donne terapia estro-progestinica.

Il 91% è stato trattato con Cab (dose media  $0.85 \pm 0.35$  mg/settimana), i restanti con Br (dose media  $25.74 \pm 14.33$  mg/settimana).

Il primo controllo biochimico della PRL è stato effettuato a 2-6 mesi dall'inizio della terapia.

I **criteri per provare la sospensione** dei DA sono stati:

- almeno 2 anni di terapia medica;
- valori di PRL ben controllata (nella maggior parte dei casi  $< 10$  ng/mL) in terapia (Cab  $\leq 0.5$  mg/settimana o Br  $\leq 2.5$  mg/die);
- riduzione (non meglio precisata) del diametro massimo del tumore.

La durata media del **follow-up** è stata di **79.9  $\pm$  47.6 mesi**, durante il quale **78 pazienti (37%)** hanno raggiunto le **condizioni per sospendere il trattamento** (gruppo S): età media  $42.4 \pm 16.1$  anni, durata media del trattamento  $48.8 \pm 33.6$  mesi e *follow-up* medio dopo sospensione  $44.8 \pm 43.9$  mesi.

Sono state valutate **retrospettivamente le caratteristiche di chi ha raggiunto i criteri** per la sospensione (S) e di chi non li ha raggiunti (NoS). Tra i due gruppi:

- non differivano: dose di DA, presenza e numero di *deficit* ipofisari, sintomi (sia da effetto massa che secondari ad alterazione ormonale), distribuzione di micro- o macro-adenoma;
- erano significativamente differenti: diametro massimo (minore nei S vs NoS), estensione extra-sellare (meno frequente nei S vs NoS), riduzione dei valori di PRL al primo controllo dall'inizio della terapia con DA (maggiore nei S vs NoS), capacità del tumore di produrre PRL, calcolata come diametro massimo tumorale diviso per PRL e moltiplicato per 1000 (minore nel gruppo S vs NoS).

Solo 56/78 (72%) pazienti candidabili hanno effettivamente sospeso il trattamento con DA (gli altri 22 lo hanno proseguito). Dopo la sospensione dei DA si è osservata:

- recidiva di **iperprolattinemia** in 42/56 (**75%**): nel 9% entro il primo anno e nel 21% oltre i 5 anni (in un caso a 14 anni);
- remissione persistente in 14/56 (25%): durata media di 24 mesi.

L'unica variabile significativamente diversa tra i pazienti con remissione persistente e remissione di durata inferiore è risultata l'invasione para-sellare, rara nei primi (2/14 pazienti).

Inoltre, la probabilità di sospendere il DA si associava:

- positivamente alla riduzione percentuale del valore di PRL al primo controllo dopo l'inizio dei DA;
- negativamente alla dimensione dell'adenoma alla diagnosi, all'estensione para-sellare e alla compressione chiasmatica.

All'analisi **multivariata** gli unici **predittori** che mantenevano la significatività erano l'**invasione para-sellare** e la **riduzione dei valori di PRL al primo controllo** dopo l'inizio del trattamento.



### Commento

Lo studio mirava all'identificazione precoce dei pazienti in cui il trattamento può essere sospeso, dato particolarmente utile nella scelta terapeutica in pazienti giovani, con una lunga aspettativa di vita o con sintomatologia clinica rilevante. La probabilità di raggiungere condizioni favorevoli alla sospensione dei DA è risultata maggiore nei pazienti che presentavano dimensioni tumorali più piccole senza estensione extra-sellare e con rapida risposta al trattamento. Anche fra i pazienti che avevano raggiunto le condizioni per sospendere i DA, il 75% ha presentato recidiva di iperprolattinemia, nella maggior parte dei casi entro 5 anni dalla sospensione dei DA.

Dato che il trattamento con DA a volte può avere effetti collaterali importanti (rare complicanze cardiache, alterazioni del comportamento), alla luce dei risultati di questo lavoro si potrebbero identificare sin dalla diagnosi i pazienti che richiedono un trattamento *long-life* e che potrebbero invece essere utilmente indirizzati ad altre terapie come prima linea, come quella chirurgica.

### Bibliografia

1. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf) [2006, 65: 265-73](#).
2. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [2011, 96: 273-88](#).
3. Hage C, Salvatori R. Predictors of the response to dopaminergic therapy in patients with prolactinoma. J Clin Endocrinol Metab [2020, 105: e4558-66](#).
4. Souteiro P, Belo S, Carvalho D. Dopamine agonists in prolactinomas: when to withdraw? Pituitary [2020, 23: 38-44](#).