

ANASTROZOLO IN AGGIUNTA A CABERGOLINA PER I PRLomi DA-RESISTENTI NEGLI UOMINI

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

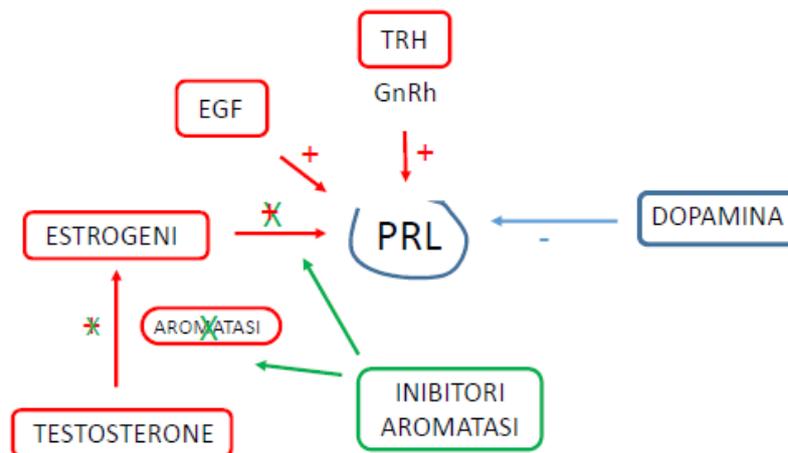
Premessa

I prolattinomi sono gli adenomi ipofisari di più frequente riscontro (1). Hanno un decorso quasi sempre benigno e solitamente rispondono molto bene alla terapia con dopamino agonisti (DA), in particolare cabergolina (CAB), con riduzione della secrezione di prolattina (PRL), normalizzazione della funzione gonadica e riduzione del volume della massa ipofisaria (2).

Circa il 10%, tuttavia, soprattutto macroprolattinomi, presenta **resistenza ai DA**, definita come persistenza di alti livelli di PRL nonostante terapia con DA a dosi massimali e mancata riduzione delle dimensioni tumorali (< 50% del basale). Questo avviene 10 volte più frequentemente negli uomini (2).

Per tali situazioni, in aggiunta alla chirurgia e alla radioterapia, sono state proposte varie terapie farmacologiche (analoghi della somatostatina – octreotide, pasireotide –, inibitori delle tirosin-chinasi – lapatinib – e chemioterapia con agenti alchilanti – temozolomide), che però non sempre sono sufficienti a normalizzare i livelli di PRL.

Partendo dai dati fisiopatologici (figura), per cui sappiamo che la sintesi della PRL è inibita da dopamina e stimolata da estrogeni, TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) ed EGF (*epidermal growth factor*), è stato anche proposto l'utilizzo di inibitori dell'aromatasi (ARI).



Gli estrogeni inducono la replicazione delle cellule lattotrope attraverso il PTTG (*pituitary tumor transforming gene*). Gli ARI inibiscono l'aromatizzazione da testosterone a estradiolo, limitando quindi la proliferazione delle cellule lattotrope.

Lo studio (3)

In una coorte di 154 pazienti con prolattinoma sono stati individuati **4 giovani uomini** (19, 26, 38, 29 anni) **resistenti a CAB** (3-4.5 mg/settimana): due con adenoma gigante > 3.5 cm e panipopituitarismo post intervento chirurgico, gli altri due con macroadenoma (17 e 13 mm) senza *deficit* ormonali.

In aggiunta alla terapia con CAB sono stati trattati con un ARI, **anastrozolo** (ANA, 1 mg/die) per almeno un anno (*range* 15-56 mesi), valutando:

- livelli di PRL al mattino (limite di normalità < 15 µg/L), con un catetere permanente per evitare lo *stress* da veno-puntura;
- risonanza magnetica ipofisaria con mezzo di contrasto (al basale, dopo 6 mesi di terapia con CAB al dosaggio massimo e dopo 6 mesi di terapia combinata);
- perimetria computerizzata alla diagnosi e se clinicamente richiesto;



- esame obiettivo (pressione arteriosa, BMI, circonferenza addominale);
- ecocardiogramma, densitometria ossea (DEXA), assetto glicemico e lipidico.

Con la terapia combinata CAB + ANA:

- **valori di PRL:** si riducevano in tutti i pazienti (media -70%, *range* da -44% a -97%) fino alla normalizzazione in un caso;
- **volume tumorale:** riduzione media del 47% (*range* 25-69%);
- **dosaggio di CAB:** ridotto in 2 pazienti (da 4.5 a 3.5 mg/settimana e da 3 a 2 mg/settimana);
- **livelli di altri ormoni:** nessuna modificazione della restante funzionalità ipofisaria né incremento dei livelli di androgeni in nessun paziente;
- **trattamento con testosterone:** invariato nei due pazienti che già lo assumevano e non necessario nei due che non lo assumevano precedentemente;
- **eventi avversi:** nessuno, eccetto modesto incremento di BMI e circonferenza vita in due pazienti; non modificazioni di DEXA né valvulopatie cardiache.

Conclusioni

In passato erano già stati descritti alcuni casi di prolattinomi resistenti a DA trattati con ARI (un primo caso nel 2002 trattato con ANA e un altro caso trattato con letrozolo nel 2010). Sulla base di tali esperienze pregresse e dei risultati di questo studio, negli uomini con prolattinomi DA-resistenti si potrebbe iniziare a considerare l'associazione di DA e ARI anche prima della chirurgia, ma è necessario effettuare studi multicentrici su casistiche più ampie.

Bibliografia

1. Daly AF, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 4769–75](#).
2. Melmed S, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 273–88](#).
3. Ceccato F, et al. Anastrozole as add-on therapy for cabergoline-resistant prolactin-secreting pituitary adenomas: real-life experience in male patients. *Pituitary* [2021, 24: 914-21](#).
4. Gillam MP, et al. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* [2002, 87: 4447–51](#).
5. Heidari Z, et al. Achievement of fertility in an infertile man with resistant macroprolactinoma using high-dose bromocriptine and a combination of human chorionic gonadotropin and an aromatase inhibitor. *Endocr Pract* [2010, 16: 669–72](#).
6. Cozzi R, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position statement for clinical practice: prolactin-secreting tumors. *Eur J Endocrinol* [2022, 186: P1-33](#).