

LANREOTIDE 120 MG, TERAPIA PRIMARIA DELL'ACROMEGALIA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

L'acromegalia non trattata o trattata in maniera inadeguata si associa a una minore aspettativa di vita. Un corretto *management* dell'acromegalia richiede una diagnosi precoce e una strategia terapeutica per ridurre la massa tumorale o stabilizzarne la crescita, ottenere un controllo biochimico efficace di GH/IGF-I, migliorare la sintomatologia e le comorbidità e riportare la mortalità a quella della popolazione generale. Le opzioni terapeutiche sono la neurochirurgia, la terapia farmacologica e la radioterapia. Molti studi hanno cercato di ottimizzare la gestione terapeutica di questi pazienti.

Lo studio **PRIMARYS** (*Primary treatment of macroadenomas in acromegaly with Somatuline*), multicentrico e prospettico della durata di 48 settimane, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di **lanreotide autogel**, somministrato fin dall'inizio **alla dose fissa di 120 mg ogni 28 giorni, come farmaco di prima linea (1)** in pazienti con acromegalia attiva e macroadenoma ipofisario. Sono stati esclusi i pazienti con PRL > 100 µg/L, deficit campimetrico e quelli sottoposti in precedenza a neurochirurgia, radioterapia o già trattati con altre terapie farmacologiche. Lo studio è stato sospeso nei pazienti con insorgenza di deficit visivi, riduzione dell'IGF-I < 10% rispetto al basale dopo 24 settimane di studio o insorgenza di iperprolattinemia. La qualità della vita è stata valutata mediante il questionario AcroQoL. L'**endpoint primario** è stato la **riduzione volumetrica tumorale ≥ 20%** dopo 48 settimane (o all'ultimo controllo disponibile); gli **endpoint secondari** sono stati le variazioni volumetriche tumorali a 12 e 24 settimane dall'inizio, valori di GH < 2.5 e ≤ 1 µg/L o la normalizzazione di IGF-I, la variazioni dei sintomi dell'acromegalia e della qualità della vita e il profilo di sicurezza del lanreotide.

Lo studio è stato completato in 64 dei 90 pazienti arruolati: in 18 lo studio è stato interrotto per inadeguata risposta alla terapia farmacologica, in 3 per eventi avversi e in 1 per motivi personali; 4 pazienti hanno ritirato il consenso informato. L'analisi statistica dell'**endpoint primario** è stata condotta su 89 pazienti o *intention to treat population* (ITT - pazienti che hanno ricevuto almeno una somministrazione del farmaco in studio e con almeno una valutazione per l'**endpoint primario** rispetto al basale).

L'**endpoint primario** è stato **raggiunto nel 62.9% all'analisi primaria (ITT) e nel 74.6% all'analisi secondaria (PP-per-protocol population** - pazienti della popolazione ITT senza deviazioni maggiori dal protocollo).

Come **endpoint secondari**, una riduzione del volume è stata riscontrata nel 54.1% dopo 12 settimane e nel 56.3% dopo 24 settimane. I valori di GH medio e IGF-I si sono progressivamente ridotti fino a 24 settimane e successivamente stabilizzati fino al termine dello studio. L'AcroQoL ha evidenziato un miglioramento della qualità di vita. Nel 63.3% dei pazienti sono stati riportati **eventi avversi** gastrointestinali (alvo diarroico 38.9%, litiasi biliare 24.6%). Dei 43 pazienti con intolleranza glucidica alla diagnosi, 3 hanno sviluppato diabete mellito e 4 hanno mostrato un assetto normoglicemico alla fine dello studio.

Commenti

Questo studio rimarca come lanreotide autogel, impiegato come terapia di prima scelta, riduca le dimensioni tumorali, l'ipersecrezione ormonale, la sintomatologia dell'acromegalia e migliori la qualità di vita.

La buona risposta sulle dimensioni tumorali della terapia con lanreotide è in linea con i dati della letteratura, dove lo *shrinkage* viene riportato nel 50-80% dei casi (2).

Anche in questo lavoro una percentuale non trascurabile di casi mostra **resistenza alla terapia con analoghi della somatostatina (SSA)** (intesa sia come mancata normalizzazione di IGF-I/GH che mancata riduzione della massa tumorale). Fusco et al. (3), in una casistica di 68 pazienti trattati in prima linea con intervento neurochirurgico e in seconda linea con terapia medica con SSA, hanno proposto quali fattori prognostici di assenza di risposta alla terapia medica i valori di GH nadir durante OGTT, i valori dell'IGF-I sia nel periodo pre che nel post-operatorio e l'aumentata espressione tumorale del Ki-67. Besser et al. (4) in una revisione sistematica della letteratura hanno proposto quali fattori prognostici di refrattarietà alla terapia con SSA la giovane età alla diagnosi, gli elevati valori di GH alla diagnosi, le dimensioni e l'invasività tumorale, la familiarità e altri aspetti come l'aumento dell'espressione del Ki-67 e il tipo di tumore (a cellule scarsamente granulate in microscopia elettronica). Occorre ricordare che la variabilità della risposta agli SSA dipende da



Laura De Marinis (laurademarinis@me.com) e **Sabrina Chiloiro**
UOS di Patologia Ipotalamo-Ipofisaria, Università Cattolica del Sacro Cuore –
Policlinico "A.Gemelli", Roma

A cura di:
Renato Cozzi

1/2

diversi fattori molecolari:

- assenza o ridotta densità dei recettori per la somatostatina (SSTR), in particolare quelli a maggior affinità per SSA (SSTR2 soprattutto e poi SSTR5);
- eterogenea espressione di SSTR nelle cellule tumorali;
- desensibilizzazione di SSTR per disaccoppiamento della cascata di segnale;
- mutazioni dei geni codificanti per SSTR, con conseguente perdita della funzionalità recettoriale.

Bianchi et al. (2), su una casistica di 62 pazienti acromegalici non responsivi alla terapia con SSA, hanno confermato l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo dell'antagonista recettoriale di GH, da solo o in associazione a SSA, nei tumori ipofisari GH-secernti caratterizzati da aggressività clinica, biochimica e neuroradiologica. In particolare, l'utilizzo di tale associazione farmacologica sembra indicato per gli adenomi ipofisari GH-secernti aggressivi con residuo tumorale o adenoma visibile e più elevati valori di IGF-I.

In **conclusione**, gli autori di questo studio propongono lanreotide autogel come farmaco di prima scelta negli adenomi ipofisari GH-secernti non caratterizzati da un comportamento clinico, biochimico e neuroradiologico aggressivo e in tutti i pazienti non candidabili alla neurochirurgia primaria per condizioni cliniche scadenti o rifiuto del paziente (1).

Bibliografia

1. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, et al, on behalf of the PRIMARYS Investigators. Tumor shrinkage with Lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 1282-90](#).
2. Bianchi A, Valenti F, Luorio R, et al. Long-term of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin analogs: a retrospective analysis of clinical practice and outcomes. *J Exp Clin Cancer Res* [2013, 32: 40](#).
3. Fusco A, Zatelli C, Bianchi A, et al. Prognostic significance of the Ki-67 labeling index in growth hormone-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 2746-50](#).
4. Besser GM, Burman P, Daly AF. Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly. *Eur J Endocrinol* [2005, 153: 187-93](#).
5. Cozzi R, Attanasio R. La terapia dell'acromegalia. [Endowiki](#).