

Bromocriptina – Cabergolina

La logica ispiratrice del protocollo Di Bella realizza l'effetto antiblastico attraverso l'eliminazione o almeno il contrasto dei più importanti fattori di crescita, tra cui la prolattina, il cui spettro d'azione centrale e periferico **R.M. McLeo** non esitò a definire “*Immense*”, come emerse al Congresso internazionale di Bruxelles e dei successivi di Nizza, Atene e di Charlottesville in Virginia.

La prolattina è un increto proteico della regione antero-laterale ipofisaria, sede delle cellule lattotrope, in corrispondenza delle quali sono stati individuati recettori D2 attivatori della denilato ciclasi, dei linfociti T, della decidua e della mammella, nel cui epitelio secernente, endotelio vascolare e nello stroma, è stato individuato l'mRNA.

Ricerche di biologia sperimentale hanno individuato tre varietà recettoriali della prolattina

- 1) Recettore “breve” (PRLr-S) di 291 amminoacidi, 45 kDa
- 2) Recettore “intermedio”(PRLr-I) mutante del recettore lungo di 65 kDa., di cui è stata identificata una variante
- 3) Recettore lungo (PRLr-L) di 592-598 aminoacidi, 80-85kDa, di cui su cellule umane è stata individuata una variante

Bazan¹ e AA hanno identificato sequenze aminoacidiche recettoriali prolattiniche di domini sia extra che intracellulari simili a quelle delle interleuchine 2 e 7, del GM-CSF, GH ed Eritropoietina.

L'interazione recettoriale prolattinica è inversamente proporzionale al tasso plasmatico di estrogeni e progesterone, infatti tra il 3°e 5° giorno dopo il parto, la caduta della concentrazione estrogenico-progestinica consente l'azione della prolattina sui suoi recettori epiteliali alveolari e pertanto la montata latte.

Il legame della prolattina col suo recettore promuove anche un'attività enzimatica fosforilante da parte di complessi proteici tirosin chinasi del gruppo JAC e Src,

¹ BAZAN e AA, *Structural comparisons among the short-chain helical cytokines*, Structure. 1994 Mar 15;2(3):159-73.

responsabile della trascrizione genica per dimerizzazione e traslocazione nucleare di un fattore trascrizionale della famiglia Stat.

La stimolazione proliferativa cellulare viene attivata dalla prolattina anche attraverso la fosforilazione tirosinica, promuove una serie di reazioni enzimatiche chinasiche che consentono la trascrizione di vari fattori di trascrizione come Jun, Fos.

Per l'individuazione dei recettori della prolattina sia su linfociti T e B, sia su macrofagi, molti autori sono orientati ad ammettere un suo ruolo nell'immunità.

La presenza di recettori per la prolattina in numerose neoplasie benigne e maligne trova ampio riscontro nella letteratura medica, con la conferma dell'incremento della crescita cellulare da parte dei recettori attivati dalla prolattina. Soprattutto nell'utero, ovaio, mammella, fegato, prostata e meningiomi, è stata accertata la presenza di recettori, anche se è altamente probabile una loro presenza ubiquitaria, anche se variabile.

I suoi rilevanti e ubiquitari effetti sulla crescita fisiologica e neoplastica, e in particolare sull'accrescimento e la differenziazione della mammella e sull'evoluzione neoplastica di essa, sono comunemente ammessi, **Welsh**² e AA. La prolattina è costituita da 198 amminoacidi, con tre ponti disolfuro, peso molecolare di 23.000 Dalton, sul cromosoma 6 ha sede il suo precursore di 50.000 Dalton.

Buckley³ e AA hanno documentato che la prolattina incrementa i livelli di mRNA per Bax, Bcl-2 con meccanismo anti apoptotico.

È stato evidenziato anche un effetto angiogenetico e promotore della crescita neoplastica della prolattina dovuto al suo frammento aminoterminale di 16 kDa.

Recettori prolattinici sono stati individuati in una grande varietà di neoplasie, ed è ormai ammesso che il legame recettore/prolattina attivi la proliferazione neoplastica.

² WELSH, *Host facto affecting the growt of carcinogen induced rat mammary carcinomas*. 1985, Cancer Res 45:3415-3443.

³ BUCKLEY a AA, *Prolactin-regulated apoptosis of Nb2 lymphoma cells: pim-1, bcl-2, and bax expression*, Endocrine. 1998 Oct;9(2):163-70.

Trova infatti ampio riscontro nella letteratura la valutazione della prolattinemia come Marker, prognostico sia della evoluzione tumorale, sia della responsività alla terapia antiblastica.

La secrezione della prolattina, come del GH, è pulsatile, con picco tra le 4 e le sette ed è incrementata da estrogeni, TRH, VIP, attività sessuale, gravidanza, allattamento, stress psicofisico, ipoglicemia, oppioidi, sonno, mentre è inibita dal GABA, Acetilcolina, dopamina, glucocorticoidi.

Vaughan⁴ e AA hanno evidenziato un'influenza della melatonina sull'incremento di prolattina.

Ben-Jonathan⁵ riconduce l'attività antiprolattinica della melatonina alla sua inibizione sul rilascio della dopamina ipotalamica.

L'inibizione della prolattinemia per mezzo della bromocriptina si accompagna anche all'abbassamento del tasso di testosterone con effetti positivi sulle neoplasie prostatiche.

Dopo l'isolamento dell'ormone (**Frantz & Kleinberg**⁶), e l'elaborazione del metodo di dosaggio RIA specifico sufficientemente sensibile (**Hwang, Guyda, Friesen**⁷), la determinazione corrente della prolattinemia assume valore non inferiore a quella di numerosi markers.

Nei casi di stabilità o remissione della malattia, infatti, l'incremento prolattinamico ha significato prognostico sfavorevole.

L'emivita della prolattina è di circa trenta minuti, e lo studio della sua struttura ha evidenziato un'affinità strutturale con altri potenti fattori di crescita, come GH, GM-GFS, Eritropoietina.

⁴ VAUGHAN, *Effects of melatonin and analogues of arginin vasotocine on plasma prolactin levels in adult male rats*. Hormone. Res,9:236-1978.

⁵ BEN-JONATHAN, *Dopamina: A prolactin-inhibiting hormone*. Endocrin. Rev.& 564-589.1985.

⁶ FRANTZ, KLEINBERG, Science, 1970, 170, 745.

⁷ FRIESEN, HWANG, GUYDA e AA, *Prolactin synthesis and secretion in a patient with the Forbes Albright syndrome*, J Clin Endocrinol Metab. 1972 Jan;34(1):192-9.

Essa nel periodo puerperale controlla la lattazione, la proliferazione e differenziazione degli epitelii globulari e duttali in gravidanza, in sinergismo col cortisolo, estradiolo, progesterone, hPL (ormone lattogeno placentare), insulina.

Caratteristiche chimiche, farmacologiche e indicazioni cliniche di Bromocriptina e cabergolina

La bromocriptina mesilato è utilizzata da anni nella terapia della mastopatia fibrocistica, della mastodinia, della galattorrea con o senza amenorrea post partum, idiopatica, da farmaci, tumorale, dell'iperprolattinemia e degli adenomi ipofisari prolattinosecernenti.

È utilizzata anche nell'amenorrea prolattino-dipendente, nell'infertilità iperprolattinematica, nelle disfunzioni del ciclo mestruale e acromegalia.

Il picco plasmatico si raggiunge a 1- 2 ore dalla somministrazione, l'assorbimento è gastroenterico e l'escrezione attraverso bile e feci può dare soprattutto per dosaggi più elevati dei 2,5 mg impiegati nel MDB. L'emivita della bromocriptina si aggira sulle 4 – 5 ore. La cabergolina ha un'emivita di circa 63 – 68 ore, con sintomi collaterali a livello dell'apparato gastro enterico più lievi nella maggior parte dei pazienti e una risposta terapeutica migliore della bromocriptina secondo recenti studi farmacologici.

Cabergolina e Bromocriptina, come tutte le molecole dopamino agoniste, inibiscono l'incremento prolattinico interagendo con i recettori D2, la cui attivazione riduce l'attività dell'adenilato-ciclastasi e la concentrazione di AMPc intracellulare. Si è dimostrata utile soprattutto la sistematica determinazione alla prima comparsa di noduli, in qualsiasi quadrante, in ogni età, ed in ogni condizione dell'apparato genitale, nel parenchima mammario, eventualmente ripetuta sistematicamente, non solo ai fini decisionali, prognostici, curativi ma anche profilattici, soprattutto nel primo quinquennio dopo il menarca, quando il complesso della vita moderna incide forse negativamente nell'armonico e regolare sviluppo del seno.

Qualche decimo di milligrammo giornaliero di bromocriptina, unitamente al composto di retinoidi, ha costantemente contribuito a mantenere regolare lo sviluppo del seno e a controllare l'insorgenza ed evoluzione di eventuali adenofibromi, la cui insorgenza è riscontrabile con maggior frequenza rispetto al passato.

In tumori mammari del ratto chimicamente indotti, l'azione combinata di medrossiprogesterone acetato e bromocriptina diminuisce dal 60% al 30% la capacità proliferativa del tumore (**Dauvois**⁸ e AA).

La correlazione dell'attività antiproliferativa della Bromocriptina in cellule NB2 di Linfoma come numerose altre pubblicazioni, in numero crescente dall'inizio degli anni ottanta, conferma e ribadisce la giustezza dei principi guida del protocollo MDB (**Rowe, Cowden, Faimane e Friesen**⁹).

Adams¹⁰ e AA hanno pubblicato *Hormonal dependency of cerebral meningiomas*, che Antidopaminergici come la Bromocriptina e il Cyproterone acetato 11 alfa idrossiprogesterone, comunemente usato in funzione antiandrogenica, hanno dimostrato in vitro spiccata attività antiproliferativa sulle colture di cellule di meningioma.

Il rapporto diretto fra neoplasia mammaria e incremento al di sopra dei valori fisiologici della prolattinemia, fu evidenziato da **De Suza**¹¹ e AA, che riducendo con la Bromocriptina da 20 - 50 a 5 nanogrammi per millilitro la prolattinemia, ottenne una significativa regressione in tre casi di carcinomi mammari.

La bibliografia relativa alla secrezione ectopica della prolattina, isolatamente o in comune con altri ormoni, gli indici della produzione della prolattina come galattorrea, lo studio degli effetti della bromocriptina sulla secrezione in vivo della prolattina, nonché sulla mitosi delle cellule prolattino-secerenti; la descrizione dei

⁸ DAUVOIS e AA, *Additive inhibitory effects of Bromocryptine and medroxyprogesterone acetate (MPA), on dimethylbenzen (a) antracene(DMBA)- induced mammary tumors in the rat*, Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25\5; 891-89.

⁹ ROWE, COWDEN, FAIMAN e FRIESEN, *Correlation of Nb2 bioassay and radioimmunoassay values for human serum prolactin*, J Clin Endocrinol Metab. 1983 Nov;57(5):942-6.

¹⁰ ADAMS e AA, *Hormonal dependency of cerebral meningiomas*, J neurosurg 1990 Nov 73(5); 750-5.

¹¹ DE SUZA e AA, *Growth hormone dependance among human breast cancers*, Lancet 1974 ;2;182 - 184.

sintomi concomitanti con la comparsa e l'evoluzione dei prolattinomi e della loro regressione a seguito degli interventi chirurgici sono tutti utili ai fini della comprensione del meccanismo d'azione della prolattina.

Bromocriptina e Cabergolina agiscono anche attivando un meccanismo di proteolisi endolisosomiale nel citosol delle cellule prolattino secernenti, stimolando la fibrosi perivascolare e meccanismi che possono indurre necrosi cellulare.

Dogliotti¹² e AA ottennero con 10 mg\die di Bromocriptina una remissione della mastodinia in 27 casi di carcinoma mammario metastatizzato alle ossa, unitamente a un apprezzabile miglioramento clinico.

L'identificazione del cDNA codificante; la forma lunga del recettore della prolattina in un epatoma umano (**Boijtjn**¹³) l'induzione con la prolattina del recettore specifico nel fegato di ratto (**Posner**¹⁴) e l'influenza di estrogeni e dell'ipofisi (**Posner**¹⁵) suggeriscono un probabile rapporto con i tumori del fegato attraverso forse l'accresciuta espressione dell'Hepatocyte Growth Factor (**Skouteris**¹⁶). Il Prof. **Di Bella** nella Sua esperienza non ha verificato accresciuta significatività per l'incidenza dei tumori epatici in rapporto al valore dei tassi prolattinomici, o all'intensità del trattamento con Bromocriptina.

La conferma dell'efficacia antitumorale della Bromocriptina fu evidenziata da **Grisoli**¹⁷ e AA nel 1981. Trattando per 18 mesi con 7,5 mg/die ottenne un'evidentissima regressione di metastasi cerebrali di carcinoma mammario.

In microcitomi polmonari sperimentali l'oncologia giapponese ha recentemente dimostrato l'utilità dell'inibizione della prolattina mediante bromocriptina, attraverso diffuse involuzioni degenerative delle cellule tumorali con vacuolizzazione del citosol e picnosi del cariosol, rilevate in microscopia elettronica.

¹² DOGLIOTTI e AA, *Human breast cancer responsiveness to a new chemotherapeutic association*, Current chemotherapy. Proc. 18-23-1977.

¹³ BOIJTIN et al., Mol Endocrinol, 1989, 3, 455.

¹⁴ POSNER et al., Science, 1978, 59, 188.

¹⁵ POSNER et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1974, 71, 2407.

¹⁶ SKOUTERIS, *Liver carcinogenesis*, NATO ASI Series; Cell. Biology, vol.88.1992, Springer, Verl, New York, 1994, pag. 482.

¹⁷ GRISOLI e AA, *Effect of Bromocriptina on brain metastasis in breast cancer*, Lancet, 1981;II;745 – 746.

Il rapporto tra iperprolattinemia e incidenza di cancro alla mammella e la diminuzione sia del tasso prolattinamico, che della frazione S tumorale dopo somministrazione di Bromocriptina, fu pubblicata da **Fentiman**¹⁸ e AA.

La piena razionalità dell'impiego antiblastico della Bromocriptina quale inibitore della Prolattina ubiquitario e potente fattore di crescita, è evidenziato da **Reynolds**¹⁹ e AA, che hanno studiato l'espressione della Prolattina e dei suoi recettori nel carcinoma mammario umano. Vengono descritti gli effetti regolatori della crescita della Prolattina sulla mammella umana mediati dai suoi recettori (PRLr), della famiglia recettoriale delle citochine concludendo che <<Data la funzione molto estesa della prolattina e dei suoi recettori nel tumore della mammella, interventi farmacologici, tesi a inibire la funzione di questo complesso recettoriale regolatore della crescita, potrebbe essere di notevole utilità nella terapia di questa malattia (cancro della mammella)>>.

Volpe²⁰ e AA, somministrando per tre settimane 37,5 mg di bromocriptina in 40 pazienti affette da carcinoma dell'endometrio e in 40 affette da iperplasia semplice, ottennero effetti positivi con regressione dei carcinomi.

Il razionale della multiterapia Di Bella, nelle sue linee essenziali e concettuali, è confermato anche dalla pubblicazione di **Klijn**²¹ e AA. Gli AA affermano che la terapia inibitrice specifiche increzione endocrine (come la prolattina e gli estrogeni) può essere efficace in tutte le fasi della malattia tumorale, ma può essere efficace solo nelle fasi iniziali, mentre in quelle avanzate può solo prolungare la sopravvivenza. **Nuovi approcci della terapia endocrina sono sempre più studiati e valorizzati, e consistono nell'inibire i fattori di crescita endocrina dei tumori attraverso anti estrogenici, anti progestinici, analoghi della somatostatina, inibitori della secrezione della prolattina, vitamine A, D e derivati.**

¹⁸ FENTIMAN e AA, *Perioperative bromocriptina adjuvant for operable breast cancer*, Lancet 1988 mar 19,1(8586):609-610.

¹⁹ REYNOLDS e AA, *Expression of prolactin and its receptor in human breast carcinoma*, Endocrinology 1997 Dec 138 (12) 5555 – 60.

²⁰ VOLPE e AA, *Prolactine et adenocarcinome de l'endometre*, Gynecologie 198;33.77-832.

²¹ KLIJN e AA, *Novel endocrine therapies in breast cancer*, Acta Oncol. 1996;35 Suppl 5:30-7.

Gli studi futuri sulla terapia, di tutti gli stadi della malattia, si focalizzeranno in misura sempre maggiore sulle promettenti modalità di trattamento combinato.

Stravoravdi²² e AA hanno pubblicato uno studio sull'azione combinata di interferone alfa, beta e bromocriptina ha dimostrato l'inibizione dell'azione di cancerizzazione mammaria del virus oncogeno nei topi CRH.

La Bromocriptina attivando i recettori dopaminergici ipofisari, oltre a ridurre l'increzione prolattinica, limita anche quella di GH e IGF, mentre l'associazione dell'octreotide modifica la farmacodinamica della prolattina incrementandone del 40% la biodisponibilità.

Tolino²³ e AA hanno somministrato 7,5 mg di bromocriptina per otto settimane a 40 donne affette da tumori ginecologici, con riduzione della neoplasia in sette pazienti.

Bonneterre²⁴ e AA nel cancro avanzato del seno non ha riscontrato alcun vantaggio aggiungendo Tamoxifene alla bromocriptina.

Lo studio di **Manni**²⁵ e AA ha documentato come l'associazione di Bromocriptina e octreotide dia una risposta nettamente positiva in termini biochimici endocrini abbassando il tasso di potenti attivatori della proliferazione neoplastica come GH e prolattina, ma evidenziando un dato fondamentale: i vantaggi derivati dall'abbattimento del tasso di GH e prolattina sono clinicamente vanificati dalla pregressa chemioterapia e dalle condizioni gravemente compromesse delle pazienti, esattamente come è avvenuto per gli errati criteri di arruolamento della sperimentazione dell'M.D.B.

²² STRAVORAVDI e AA, *A new approach combinino interferon and bromocriptine LA to prevent spontaneous mammary carcinoma*, J Interferon Res 1991,11\1:49-51.

²³ TOLINO e AA, *La Bromocriptina in oncologia ginecologica*, G.Ital:Ostet.Ginec 1986 8:221, 225.

²⁴ BONNETERRE e AA, *Tamoxifen plus bromocriptine versus tamoxifen plus placebo in advanced breast cancer. Results of a double blind multicentre clinical trial*, Eur.J.Cancer clin. Oncol 1988 ; 24\12:1851 1853.

²⁵ MANNI e AA, *Endocrine effects of combined somatostatin analog and bromocriptine therapy in women with advanced breast cancer*, Breast Cancer, Res Treat 1989 dec.14(3):289-98.

La bromocriptina inoltre potenzia considerevolmente dal 30% al 60% l'azione antitumorale del medrossi-progesterone acetato nei tumori mammari sperimentali del ratto, indotti dal dimetilbenzantracene, come evidenziato dalla pubblicazione di **Dauvois**²⁶.

Adam²⁷ e AA hanno condotto studi in vitro evidenziando l'azione antiproliferativa di bromocriptina e cyproterone acetato su cellule neoplastiche meningehe unitamente ad un effetto inibente sul EGF.

²⁶ DAUVOIS, *Additive inhibitory effects of bromocryptine and medroxyprogesterone acetate (MPA) on dimethyl(a) anthracene (DMBA)-induced mammary tumors in the rat*, Eur J Cancer lin.Oncol. 1989 ;25(5) :891-897.

²⁷ ADAM e AA, *Hormonal dependency of cerebral meningiomas. Part 2: In vitro effects of steroids, bromocryptine, and epidermal growth factor of meningiomas*, J Neurosurg. 1990 Nov ;73(6) :750-5.

BIBLIOGRAFIA

- ADAM e AA, *Hormonal dependency of cerebral meningiomas. Part 2: In vitro effects of steroids, bromocriptine, and epidermal growth factor of meningiomas*, J Neurosurg. 1990 Nov ;73(6) :750-5.
- ADAMS e AA, *Hormonal dependency of cerebral meningiomas*, J neurosurg 1990 Nov 73(5); 750-5.
- BAZAN e AA, *Structural comparisons among the short-chain helical cytokines*, Structure. 1994 Mar 15;2(3):159-73.
- BEN-JONATHAN, *Dopamina: A prolactin-inhibiting hormone*. Endocrin. Rev.& 564-589.1985.
- BOIJTIN et al., Mol Endocrinol, 1989, 3, 455.
- BONNETERRE e AA, *Tamoxifen plus bromocriptine versus tamoxifen plus placebo in advanced breast cancer. Results of a double blind multicentre clinical trial*, Eur.J.Cancer clin. Oncol 1988 ; 24\12:1851 1853.
- BUCKLEY a AA, *Prolactin-regulated apoptosis of Nb2 lymphoma cells: pim-1, bcl-2, and bax expression*, Endocrine. 1998 Oct;9(2):163-70.
- DAUVOIS e AA, *Additive inhibitory effects of Bromocriptine and medroxyprogesterone acetate (MPA), on dimethylbenzen (a) antracene(DMBA)- induced mammary tumors in the rat*, Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25\5; 891-89.
- DAUVOIS, *Additive inhibitory effects of bromocriptine and medroxyprogesterone acetate(MPA) on dimethyl(a) anthracene (DMBA)-induced mammary tumors in the rat*, Eur J Cancer lin.Oncol. 1989 ;25\5 :891-897.
- DE SUZA e AA, *Growth hormone dependance among human breast cancers*, Lancet 1974 ;2;182 – 184.
- DOGLIOTTI e AA, *Human breast cancer responsiveness to a new chemotherapeutic association*, Current chemotherapy. Proc. 18-23-1977.
- FENTIMAN e AA, *Perioperative bromocriptina adjuvant for operable breast cancer*, Lancet 1988 mar 19,1(8586):609-610.
- FRANTZ, KLEINBERG, Science, 1970, 170, 745.
- FRIESEN, HWANG, GUYDA e AA, *Prolactin synthesis and secretion in a patient with the Forbes Albright syndrome*, J Clin Endocrinol Metab. 1972 Jan;34(1):192-9.
- GRISOLI e AA, *Effect of Bromocriptina on brain metastasis in breast cancer*, Lancet, 1981;II;745 – 746.
- KLIJN e AA, *Novel endocrine therapies in breast cancer*, Acta Oncol. 1996;35 Suppl 5:30-7.
- MANNI e AA, *Endocrine effects of combined somatostatin analog and bromocriptine therapy in women with advanced breast cancer*, Breast Cancer, Res Treat 1989 dec.14(3):289–98.

POSNER et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1974, 71, 2407.

POSNER et al., Science, 1978, 59, 188.

REYNOLDS e AA, *Expression of prolactin and its receptor in human breast carcinoma*, Endocrinology 1997 Dec 138 (12) 5555 – 60.

ROWE, COWDEN, FAIMAN e FRIESEN, *Correlation of Nb2 bioassay and radioimmunoassay values for human serum prolactin*, J Clin Endocrinol Metab. 1983 Nov;57(5):942-6.

SKOUTERIS, *Liver carcinogenesis*, NATO ASI Series; Cell. Biology, vol.88.1992, Springer, Verl, New York, 1994, pag. 482.

STRAVORAVDI e AA, *A new approach combinino interferon and bromocriptine LA to prevent spontaneous mammari carcinoma*, J Interferon Res 1991,11\1:49-51.

TOLINO e AA, *La Bromocriptina in oncologia ginecologica*, G.Ital:Ostet.Ginec 1986 8:221, 225.

VAUGHAN, *Effects of melatonin and analogues of arginin vasotocine on plasma prolactin levels in adult male rats*. Hormone. Res,9:236-1978.

VOLPE e AA, *Prolactine et adenocarcinome de l'endometre*, Ginecologie 198;33.77-832.

WELSH, *Host facto affecting the growt of carcinogen induced rat mammary carcinomas*. 1985, Cancer Res 45:3415-3443.

Shimatsu e AA, **Trattamento a lungo termine con bromocriptina di adenoma pituitario pluriormonale con secrezione di tirotropina, ormone della crescita e prolattina**, Endocrine Journal. 46(1):159-65.

Colao e AA, **Prolattinomi nei bambini e negli adolescenti. Presentazione clinica e osservazione a lungo termine**. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 83(8):2777-80

Sartorio e AA, **La pulsazione LH anormale nelle donne con amenorrea iperprolattinematica si normalizza dopo il trattamento con la bromocriptina: valutazione basata sulla *deconvolution***, *Clinical Endocrinology* 52(6):703-12.

Horti e AA, **Uno studio di fase II della bromocriptina in pazienti con cancro alla prostata androgeno-dipendente**, *Oncology Reports*. 5(4):893-6.

Popovic e AA, **Secrezione dell'ormone della crescita prodotto dal GHRH, GHRP-6 o GHRH più GHRP-6 in pazienti con microprolattinoma e macroprolattinoma prima e dopo la terapia con la bromocriptina**, *Clinical Endocrinology* 48(1):103-8.

Conrad e AA, **Metastasi lombosacrali ricorrenti di meningioma intracraniale. Dati di un caso e resoconto della letteratura**. *Acta Neurochir (Wien)* 143(9):935-7.

Gruszka e AA, **Azione antitumorale dell'octreotide e della bromocriptina sul prolattinoma sperimentale di ratto: effetti anti-proliferativo e pro-apoptotico**, *Neuroendocrinol Lett* 22(5):343-8.

Hamed e Fentiman, **Malattia al seno benigna**. *Int J Clin Pract* 55(7):461-4.

Kanasaki e AA, **Coinvolgimento dell'attivazione della chinasi della proteina, attivata dal mitogeno p38, nell'apoptosi indotta dalla bromocriptina nelle cellule di GH3 pituitario di ratto**, *Biol Reprod* 62(6):1486-94.

Turner e AA, **Angiogenesi negli adenomi pituitari – relazione con la funzione endocrina, trattamento e risultati**, *J Endocrinol* 165(2):475-81.

Aydin e AA, **Rapido allargamento e ricorrenza di una craniofarinigoma intrasellare preesistente durante due gravidanze. Dati di un caso**, *J Neurosurg* 91(2):322-4.

Autori

Jett EA, Lerner MR, Lightfoot SA, Hanas JS, Brackett DJ, Hollingsworth AB.

Fonte

Breast Cancer Res Treat 58(2):131-6.

Data

Novembre 1999.

Titolo

Prevenzione del carcinoma mammario di ratto con l'utilizzo di leuprolide come equivalente dell'ovariectomia.

Una sperimentazione clinica attualmente in corso esamina l'efficacia del *leuprolide* come agente chemiopreventivo del cancro al seno ed anticoncezionale. Questa sperimentazione, e altri studi simili, sono basati sul presupposto che il *leuprolide* sia efficace quanto la castrazione chirurgica nell'impedire l'insorgere dei tumori mammari; tuttavia, ciò non è stato ben documentato nel modello animale di DMBA. Abbiamo confrontato direttamente il *leuprolide* e l'ovariectomia in questo modello ed abbiamo esaminato una terapia combinata di *leuprolide*/bromocriptina. Ratti femmina Sprague-Dawley di 27 giorni sono stati divisi a caso in otto gruppi. Tutti i ratti hanno ricevuto una dose di 20-mg di DMBA all'età di 55 giorni. Il gruppo 1 (n = 10), nessun trattamento; Il gruppo 2 (n = 9), il *leuprolide* (100 microg/kg/d) per otto settimane iniziando quattro settimane prima del DMBA; Gruppo 3 (n = 10), ovariectomia quattro settimane prima del DMBA con sostituzione dell'estrogeno quattro settimane dopo il DMBA. La sostituzione dell'estrogeno è stata ottenuta con una compressa di 0.05-mg di estradiol che rilascia 0,833 microg/d in un periodo di 60 giorni. Gruppo 4 (n = 10), *leuprolide* (100 microg/kg/d) iniziato due settimane prima del DMBA e continuato per due settimane dopo il DMBA; Gruppo 5 (n = 9), ovariectomia due settimane prima del DMBA con 0,05 mg di estradiol in forma di deposito, che rilascia 0,833 microg/d, iniziato quattro settimane dopo DMBA e continuato fino alla 16° settimana dello studio; Gruppo 6 (n = 10), *leuprolide* (100 microg/kg/d) iniziato due settimane prima del DMBA e continuato per la durata dell'esperimento; Gruppo 7 (n = 10), il *leuprolide* (100 microg/kg/d) per otto settimane iniziato due settimane prima del DMBA; Gruppo 8 (n = 9), *leuprolide* (100 microg/kg/d) e bromocriptina (83 microg/d) per otto settimane iniziati due settimane prima del DMBA. Alla 19° settimana (15 settimane dopo il DMBA), gli animali sono stati uccisi e sono state effettuate le analisi. Il cento per cento degli animali non trattato ha sviluppato tumori. Nessuno degli animali che era stato sottoposto a ovariectomia quattro settimane prima del DMBA o che aveva ricevuto il *leuprolide* quattro settimane prima e simultaneamente DMBA ha sviluppato tumori. Negli animali pretrattati due settimane prima del DMBA con il *leuprolide* o ovariectomia, ogni gruppo ha avuto un animale con tumore. Nessun tumore si è sviluppato negli animali che avevano ricevuto iniezioni continue di *leuprolide*. Tuttavia, un tumore si è sviluppato in quelli che avevano ricevuto il *leuprolide* nelle prime otto settimane iniziando due settimane prima della somministrazione di DMBA. Un animale che aveva ricevuto sia il *leuprolide* sia la bromocriptina ha sviluppato un tumore. Concludiamo che l'ovariectomia chimica (con il *leuprolide*) è efficace come l'ovariectomia chirurgica nell'inibizione della carcinogenesi indotta DMBA.

Autori

Tada M, Kobayashi H, Moriuchi T.

Fonte

J Neurooncol 45(1):83-96.

Data

1999.

Titolo**Base molecolare dell'oncogenesi pituitaria.**

I recenti progressi della biologia molecolare hanno svelato le alterazioni genetiche ed epigenetiche che sono alla base degli adenomi pituitari. Tre fattori nucleari trascrizionali, Ap-1, CREB e Pit-1, che sono obiettivi della chinasi C ed A della proteina, sembrano avere un ruolo critico sia nello sviluppo neoplastico sia nella secrezione dell'ormone negli adenomi con produzione di ormone. L'alterazione delle proteine G come Gs e Gi2 è una causa diretta dell'attivazione di tali fattori trascrizionali. I cicli autocrini del fattore di crescita/citochina contribuiscono anche ad aumentare i segnali di trasduzione. Gli analoghi della somatostatina e della bromocriptina hanno effetti che riducono il livello cellulare di cAMP mediante proteine G inibitorie, anche se il meccanismo che porta all'apoptosi cellulare è sconosciuto. D'altronde, la maggior parte degli adenomi funzionanti non può avere meccanismi oncogeni mediati da PKA o Pkc. Anche se la perdita dei geni Rb e p27Kip1 è stata dimostrata come causa degli adenomi pituitari murini, il ruolo dei geni soppressori del tumore per gli adenomi pituitari umani rimane non chiaro. Tuttavia, stanno emergendo potenziali candidati come geni soppressori. Il gene multiplo recentemente clonato di tipo I della neoplasia endocrina è un esempio. Le alterazioni di c-myc/bcl-2 e ras, anche se rare, sembrano essere un'importante causa del processo mediante il quale le cellule di adenoma acquisiscono fenotipi aggressivi. Ulteriori studi sui collegamenti fra le anormali trasduzioni del segnale ed i geni aberranti soppressori del tumore saranno necessari per chiarire il quadro completo dell'oncogenesi pituitaria.

Autori

Trouillas J, Chevallier P, Remy C, Rajas F, Cohen R, Calle A, Hooghe-Peters EL, Rousset B.

Fonte

Endocrinology 140(1):13-21.

Data

Gennaio 1999.

Titolo

Azioni differenziali dell'agonista della dopamina, bromocriptina, sulla crescita dei tumori SMtTw che presentano un fenotipo cellulare della prolattina e/o somatotropo: relazione con l'espressione del recettore D2 della dopamina.

È noto che la dopamina (Da) e i suoi agonisti inibiscono la secrezione e proliferazione delle cellule PRL normali e tumorali, attraverso i recettori del sottotipo D2. A causa della mancanza di un modello sperimentale, il rapporto fra la sensibilità della bromocriptina (BR) e l'espressione del recettore D2 non è molto documentata. Questo rapporto è stato analizzato usando cinque formazioni di tumori pituitari di ratto trapiantabili spontanei (SMtTW) che presentavano diversi fenotipi di PRL/GH. Dalle concentrazioni nel plasma di PRL e GH di ratti portatori di tumori e dai contenuti del RNA del messaggero tumorale, i tumori sono stati classificati come PRL (SMtTW2), somatotropi (SMtTW10), o come tumori somatomammotropi (SMtTW5). Due formazioni (SMtTW3 e SMtTW4) rappresentavano delle varianti con produzione di PRL e GH ma con un'alta predominanza di PRL. Con l'eccezione dei tumori SMtTW4, che erano maligni, tutti i tumori erano benigni e differivano nel loro tasso di crescita. La produzione d'ormone e la crescita dei tumori con un PRL o un fenotipo somatomammotropo sono stati ridotti circa del 90% con il trattamento alla BR, mentre i tumori somatotropi ed i tumori PRL maligni erano completamente insensibili alla BR. L'RNA del messaggero del recettore D2 era presente in tutti i tumori sensibili alla BR e non è stato individuato nei tumori resistenti alla BR. In conclusione, usando cinque formazioni di tumori SMtTW che sono rappresentative dei tumori più frequenti incontrati nella patologia pituitaria umana, abbiamo trovato una concordanza completa fra le risposte dei tumori alla BR e l'espressione del recettore D2 da parte dei tumori. L'identificazione di una formazione tumorale con un fenotipo maligno, che secerne quantità elevate di PRL e che presenta una resistenza alla BR, sostiene l'idea che i prolattinomi resistenti alla Da sono tumori aggressivi.

Autori

Gola M, Papi G, Tavernari V, Pesenti M, Ficarra G, Velardo A.

Fonte

Minerva Endocrinol 22(4):107-10.

Data

Dicembre 1997.

Titolo**Carcinoma mammario in una paziente con iperprolattinemia.**

Nel 1990, un uomo di 50 anni è stato mandato da noi per iperprolattinemia. A 37 anni il paziente era stato sottoposto a mastectomia sinistra, per una ginecomastia confermata istologicamente e, nel 1989, è stato sottoposto a adenomectomia pituitaria, per un macroadenoma con secrezione di PRL (PRL = 3520 ng/ml). I livelli nel plasma di PRL persistentemente elevati (PRL = 550 ng/ml) evidenziavano una rimozione chirurgica incompleta dell'adenoma e di conseguenza, è stata effettuata la radioterapia della zona pituitaria nel 1990. Quando il paziente è venuto da noi, i livelli nel plasma di PRL erano ancora patologici ed è stata iniziata la terapia medica con la bromocriptina. Un anno più tardi fu iniziata una terapia sostitutiva con il cortisone, il testosterone e L-tiroxina, perché il paziente presentava un ipopituitarismo post-radioterapia. Poiché il trattamento con la bromocriptina non dava risultati, la sostanza è stata sostituita con la cabergolina, ma neppure quest'ultima è stata in grado di normalizzare i livelli nel plasma di PRL. Nel 1996, un nodulo di 3 centimetri di diametro è stato scoperto sotto l'areola mammaria destra. La biopsia del nodulo ha evidenziato un carcinoma del seno con infiltrazione del dotto di grado II positivo all'analisi dei recettori del progesterone e dell'estrogeno. Una mastectomia totale è stata effettuata e la diagnosi è stata confermata dall'esame istologico. Viene così presentato un caso di ginecomastia e cancro al seno in un paziente maschio che era stato esposto ad alti livelli di PRL nel plasma per molti anni. In questo paziente, sia i livelli elevati nel plasma di PRL sia la condizione iperestrogenica possono aver contribuito alla formazione del cancro al seno.

Autori

Lane KE, Leav I, Ziar J, Bridges RS, Rand WM, Ho SM.

Fonte

Carcinogenesis 18(8):1505-10.

Data

Agosto 1997.

Titolo**Soppressione della displasia indotta dal testosterone e dall'estradiol-17beta nella prostata dorso laterale dei ratti Noble mediante bromocriptina.**

Noi ed altri, abbiamo descritto precedentemente i cambiamenti istologici che si presentano nella ghiandola della prostata dei ratti Noble intatti (NBL) dopo trattamento ormonale prolungato. La displasia, una lesione pre- neoplastica, si sviluppa in particolare nella prostata dorso - laterale (DLPs) dei ratti NBL trattati per 16 settimane con un regime combinato di testosterone (t) ed estradiol-17beta (E2) (ratti trattati con T + E2). In concomitanza con l'induzione di displasia della DLP, il doppio regime ormonale induce anche iperprolattinemia, un aumento dei punti di legame nucleari dell'estrogeno di tipo II (tipo II EBS), nessun'alterazione nei recettori dell'estrogeno (ER) ed una notevole proliferazione epiteliale delle cellule nei fuochi displastici. Lo scopo di questo studio era studiare se la duplice azione dell'ormone è mediata dall'iperprolattinemia indotta mediante E2. La bromocriptina (Br), ad una dose di 4 mg/kg di peso corporeo al giorno, è stata usata per sopprimere il rilascio della prolattina pituitaria (PRL). I livelli nel siero di PRL sono stati ridotti da valori di 341 +/- 50 ng/ml in ratti trattati con T + E2 a 32 +/- 10 ng/ml in animali co-trattati con la Br. Questi ultimi valori erano paragonabili a quelli dei ratti non trattati di controllo. Inoltre, il co- trattamento con la Br ha inibito efficacemente lo sviluppo della displasia (sei su otto ratti) e dell'infiammazione ad essa spesso associata (cinque su otto ratti) nella maggior parte degli animali. Al contrario, il co- trattamento con la Br non ha soppresso l'aumento degli EBS di tipo II indotto da T + E2 né ha alterato i livelli di ER nelle DLPs di questi ratti, rispetto ai ratti trattati con T + E2. Questi dati estendono i molti studi precedenti che hanno descritto le profonde influenze della PRL sulle funzioni prostatiche dei ratti. Tuttavia, questo studio è il primo che attribuisce alla PRL l'induzione della displasia prostatica in vivo.

Autori

Yonezawa K, Tamaki N, Kokunai T.

Fonte

Neurol Med Chir (Tokyo) 37(12):901-6.

Data

Dicembre 1997.

Titolo

Effetti della bromocriptina e del *terguride* sulla proliferazione cellulare e sull'apoptosi nella ghiandola pituitaria anteriore di ratto stimolata dall'estrogeno.

Abbiamo studiato gli effetti della bromocriptina e del *terguride* sulla ghiandola pituitaria anteriore, estrogeno-stimolata, di ratto Wistar femmina. Il peso pituitario ed i livelli di prolattina nel siero (PRL) sono stati ridotti dal trattamento con la bromocriptina o il *terguride*. La colorazione immunohistologica per l'antigene nucleare delle cellule proliferanti (PCNA) ha evidenziato che l'indice di marcatura del PCNA delle cellule che producono PRL è diminuito significativamente con il trattamento con la bromocriptina o il *terguride* rispetto alle cellule non trattate. Il numero di cellule apoptotiche analizzate con il metodo di marcatura ed intaccatura terminale della deossiuridinatrifosfato-biotina, mediato dalla transferasi deossinucleotidile, è aumentato significativamente nei ratti trattati con la bromocriptina o il *terguride*. La soppressione della proliferazione delle cellule e l'induzione dell'apoptosi sono importanti effetti della bromocriptina e del *terguride* nel trattamento dei prolattinomi e d'altri iperprolattinemie.

Autori

Hallstrom IP, Liao DZ, Assefaw-Redda Y, Ohlson LC, Sahlin L, Eneroth P, Eriksson LC, Gustafsson JA, Blanck A.

Fonte

Hepatology 24(4):849-54.

Data

Ottobre 1996.

Titolo

Ruolo dell'ipofisi nello sviluppo del tumore con estrdiolo etinilico nel fegato di ratto.

Gli estrogeni sintetici favoriscono lo sviluppo tumorale nel fegato di ratto. Poiché il trattamento con l'estrogeno aumenta notevolmente la secrezione di prolattina pituitaria, che, com'è stato dimostrato, promuove il tumore nel fegato di ratto, è stata studiata la possibilità di un'influenza ipofisaria nello sviluppo estrogeno nei ratti Wistar. In ratti femmina ipofisectomizzati (hx) iniziati con dietilnitrosammina (DEN), 24 settimane di somministrazione di estrdiolo etinilico (EE) (500 microg/kg/d, intraperitonealmente) non ha aumentato il numero di noduli epatociti e non ha indotto carcinoma epatocellulare (HCC) in uno studio di due anni. Poche forme placentari di focolai positivi alla glutatione-S-transferasi (GST-P) sono stati osservati alla fine della somministrazione di EE. I livelli di RNA del messaggero (mRNA) del recettore dell'estrogeno (ER) nelle femmine hx erano il 20% dei livelli nelle femmine intatte. La somministrazione di EE (intervallo, 160-210 microg/kg/d, pillole a rilascio sottocutaneo) ai maschi ed alle femmine intatte, iniziati con DEN, ha aumentato il numero ed il formato dei focolai epatociti. Un aumento significativo della frequenza di HCC è stato osservato nelle femmine trattate con EE rispetto a quelle che avevano ricevuto pillole a rilascio finto ed il periodo di latenza dell'induzione di HCC è stato diminuito dal EE sia nei maschi sia nelle femmine. L'inibizione della secrezione di prolattina (PRL) mediante bromocriptina (Brc) (ParlodellAR, veicoli a rilascio intramuscolare lento), durante il trattamento con EE, ha fatto diminuire il numero di focolai senza influire sulla loro grandezza ed ha prolungato notevolmente il periodo di latenza in entrambi i sessi. Il trattamento con EE inoltre ha aumentato significativamente l'espressione di c-myc e c-jun, ha aumentato i livelli di mRNA del recettore dell'ormone della crescita (GHr) nelle femmine ed i livelli di mRNA di ER nei maschi ed ha "femminilizzato" l'espressione del citocromo dei geni regolati dal GH, P450 (CYP), 2C11, CYP 2C12 e GHr nel fegato dei maschi. La somministrazione di Brc ha fatto diminuire i livelli di mRNA del CYP 2C12, predominante nelle femmine, nei maschi trattati con EE ma altrimenti non ha avuto alcun effetto. In conclusione, una minor effetto di promozione del EE è stato ottenuto facendo diminuire i livelli di PRL, che indica che gli estrogeni esercitano almeno una parte dei loro effetti di promozione indirettamente, aumentando i livelli di PRL pituitaria.

BIBLIO BRUNA

- 1: Benbassat CA, Olchovsky D.
Prolactinoma and other head and neck tumors after scalp irradiation.
South Med J. 2003 Feb;96(2):209-11.
PMID: 12630652 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 2: Bodack MI.
Blurred vision during airline flight reveals prolactinoma.
Optometry. 2003 Mar;74(3):159-72. Review.
PMID: 12645849 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 3: Carneiro C, Jiao MS, Hu M, Shaffer D, Park M, Pandolfi PP, Cordon-Cardo C, Koff A.
p27 deficiency desensitizes Rb-/- cells to signals that trigger apoptosis during pituitary tumor development.
Oncogene. 2003 Jan 23;22(3):361-9.
PMID: 12545157 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 4: Chiodini I, Liuzzi A.
PRL-secreting pituitary adenomas in pregnancy.
J Endocrinol Invest. 2003 Jan;26(1):96-9.
PMID: 12602544 [PubMed - in process]
- 5: De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, Milano N, Gaccione M, Boggia B, Lombardi G, Colao C.
Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment.
Endocrine. 2003 Feb-Mar;20(1-2):75-82.
PMID: 12668871 [PubMed - in process]
- 6: Essais O, Bouguerra R, Hamzaoui J, Marrakchi Z, Hadjri S, Chamakhi S, Zidi B, Ben Slama C.
Efficacy and safety of bromocriptine in the treatment of macroprolactinomas.
Ann Endocrinol (Paris). 2002 Dec;63(6 Pt 1):524-31.
PMID: 12527854 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 7: Iwai Y, Yamanaka K, Ishiguro T, Morikawa T, Matsuzaka Y, Komiyama M, Yasui T.
[Results of treatment for male prolactinomas]
No Shinkei Geka. 2002 Dec;30(12):1285-92. Japanese.
PMID: 12491580 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 8: Levy MJ, Matharu MS, Goadsby PJ.
Prolactinomas, dopamine agonists and headache: two case reports.
Eur J Neurol. 2003 Mar;10(2):169-73.
PMID: 12603293 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 9: Masding MG, Lees PD, Gawne-Cain ML, Sandeman DD.
Visual field compression by a non-secreting pituitary tumour during pregnancy.
J R Soc Med. 2003 Jan;96(1):27-8. No abstract available.
PMID: 12519799 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 10: Murata Y, Ando H, Nagasaka T, Takahashi I, Saito K, Fukugaki H, Matsuzawa K, Mizutani S.
Successful pregnancy after bromocriptine therapy in an anovulatory woman complicated with ovarian hyperstimulation caused by follicle-stimulating hormone-producing plurihormonal pituitary microadenoma.
J Clin Endocrinol Metab. 2003 May;88(5):1988-93.
PMID: 12727942 [PubMed - in process]

FRANTZ, KLEINBERG e NOEL, *Studies on prolactin in man*, Recent Prog Horm Res. 1972;28:527-90.
Review.