

## Pasireótida en acromegalia por tumores agresivos, descripción de 4 casos. Hacia una medicina personalizada



### Pasireotide in acromegaly by aggressive tumors, description of four clinical cases. Towards a personalized medicine

La calidad de vida y la morbimortalidad en la acromegalia están relacionadas con el control bioquímico (IGF-1 normal para edad y sexo)<sup>1</sup>. El tratamiento de primera línea incluye la cirugía transesfenoidal y/o análogos de somatostatina (ASS) de primera generación, que actúan principalmente a través de la isoforma 2 del receptor de somatostatina (RSS). Estudios epidemiológicos y amplios registros nacionales<sup>2-5</sup> indican que esta estrategia no supera el 50% de remisiones. La segunda línea incluye pegvisomant en monoterapia o asociado a ASS, que mejora el porcentaje de remisiones, pero supone una mayor complejidad terapéutica.

Los estudios pivotaes de pasireótida<sup>6,7</sup>, un ASS con afinidad para varios RSS, sobre todo RSS5, evidencian superioridad frente a ASS de primera generación, lo cual nos permitiría controlar un mayor número de casos. En nuestra práctica clínica habitual, los pacientes con acromegalia mal controlados con ASS están en su gran mayoría en tratamiento con pegvisomant en monoterapia o combinado con ASS. Prácticamente no existen datos sobre la utilidad en la práctica clínica de pasireótida.

Presentamos 4 pacientes acromegálicos con control deficiente tras cirugía y ASS y/o pegvisomant, en los que pasireótida ha permitido controlar las concentraciones de IGF-1 y el tamaño de los restos tumorales.

#### Caso 1

Mujer de 53 años que presenta diabetes mellitus bien controlada con hipoglucemiantes orales y acromegalia por un macroadenoma hipofisario isoíntenso en T2 de 2,5 cm, con invasión del seno cavernoso derecho y cisterna supraselar, GH 6,9 ng/ml e IGF-1 1.028 ng/ml (límite superior de la normalidad [LSN] para edad y sexo 253 ng/dl).

La resección transesfenoidal endoscópica fue incompleta. Se trataba de un adenoma escasamente granuloso, con expresión intensa de GH. Tras cirugía requirió ASS a dosis máximas y se combinó posteriormente pegvisomant hasta 30 mg/día, sin alcanzarse control de IGF-1 debido a una mala tolerancia a este último por mialgias. Fue reintervenida e irradiada a principio de 2016, tras lo cual el tamaño tumoral permaneció estable, 15 × 13 mm, pero persistía IGF-1 elevado (578,6 ng/dl) con buen control glucémico (HbA<sub>1c</sub> 6,2%). A finales de 2016 se inició pasireótida 40 mg/mes, normalizando IGF-1 y con una reducción en el diámetro máximo tumoral del 45% a los 3 meses de tratamiento. Como efecto adverso, se constató un leve deterioro del control glucémico. En la [figura 1](#) se muestra la anatomía patológica y la evolución radiológica y bioquímica.

#### Caso 2

Varón de 25 años con un macroadenoma hipofisario de 3,2 cm, con invasión del seno cavernoso derecho, hipointenso en T2. Se realizó cirugía transesfenoidal endoscópica. La lesión correspondía a un adenoma escasamente granuloso, con expresión intensa de GH. Persistió un resto en el seno cavernoso derecho de 8 × 11 mm. Siguió tratamiento con ASS a dosis máximas y se combinó cabergolina (1,5 mg/semana) y pegvisomant 35 mg/día, sin alcanzarse un adecuado control bioquímico, IGF-1 en torno a 1,5-1,6 LSN. A finales de 2016 se suspendió cabergolina y ASS e inició pasireótida 40 mg/mes, logrando el control bioquímico 3 meses después (IGF-1 279,7 ng/ml).

#### Caso 3

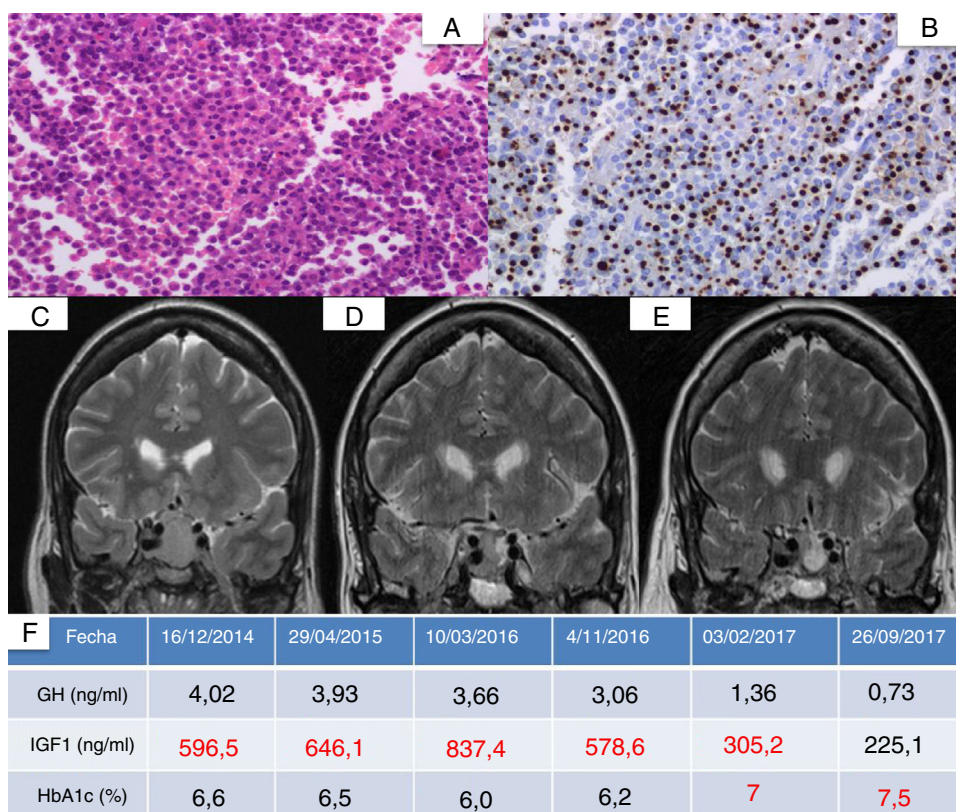
Mujer de 35 años con un macroadenoma invasivo de 2,4 cm, hiperintenso en T2. Se practicó resección transesfenoidal endoscópica, persistiendo restos tumorales en el seno cavernoso izquierdo. La anatomía patológica reveló un adenoma escasamente granuloso, intensamente inmunorreactivo para GH. Presentó resistencia a ASS, por lo que se cambió a pegvisomant 20 mg/día, con control bioquímico óptimo los 8 años posteriores. Sin embargo, en 2016 se constató un aumento progresivo del resto tumoral en los 3 últimos años, que pasó de 16 × 12 × 11 a 20 × 13 × 13 mm, por lo que se sustituyó pegvisomant por pasireótida 40 mg/mes y se asoció radioterapia. A los 3 meses (45 días tras la radioterapia) se objetivó una reducción del resto tumoral superior al 50% (10 × 9 × 7 mm) y la normalización de IGF-1.

#### Caso 4

Mujer de 76 años, diagnosticada 20 años antes de macroadenoma hipofisario de 2 cm, hiperintenso en T2. Recibió tratamiento quirúrgico incompleto al que se asoció ASS y radioterapia adyuvante por resistencia. Revisada la anatomía patológica, resultó ser un tumor escasamente granuloso. Continuó en tratamiento con ASS como antiproliferativo con valores de IGF-1 discretamente elevados (1,3-1,4 LSN). A los 15 años se evidenció un aumento de las cifras de IGF-1 (1,6 LSN), persistiendo sin cambios significativos el resto tumoral (16 × 18 × 13 mm), por lo que en 2011 fue incluida en el estudio PAOLA<sup>7</sup> (pasireótida 40 mg/mes). Desde entonces, mantiene IGF-1 normal y el tamaño tumoral se ha reducido un 35% en su diámetro máximo.

En nuestro trabajo, hemos descrito 4 pacientes acromegálicos con tumores agresivos, 3 irradiados, que no alcanzaron un control bioquímico correcto tras cirugía y ASS.

Todos ellos han sido tratados con éxito con pasireótida LAR. La indicación de tratamiento ha sido la ineficacia de pegvisomant en monoterapia o asociado a ASS, ya sea por no poder normalizar el IGF-1, por intolerancia a pegvisomant o por crecimiento tumoral. Los 4 casos normalizaron el IGF-1 y 3 redujeron el volumen tumoral. Es difícil cuantificar la influencia de la radioterapia en el caso 1, realizada 10 meses antes, y posiblemente no significativa en los otros 2 casos (20 años y 45 días antes del control radiológico). Excepto el



**Figura 1** Anatomía patológica y evolución radiológica y bioquímica de un paciente con acromegalia (caso 1) tras inicio de pasireótida. A: parénquima hipofisario con alteración arquitectural y proliferación homogénea de células de mediano tamaño con núcleos redondos y citoplasmas eosinófilos poligonales (H&E,  $\times 400$ ). B: expresión en dot paranuclear de citoqueratina CAM5.2, compatible con patrón escasamente granuloso (CAM5.2,  $\times 400$ ). C: resonancia de hipófisis prequirúrgica con adenoma hipofisario de 2,5 cm isohipointenso en T2. D: resonancia previa al inicio de pasireótida. E: resonancia hipofisaria tras 3 meses de pasireótida. F: evolución de GH, IGF-1 y HbA<sub>1c</sub>. Valor de IGF-1 ajustado a edad y sexo: 93-253 ng/ml.

empeoramiento del control glucémico en un caso, no se han presentado otros efectos adversos.

Esta resistencia al tratamiento de primera línea podría haber sido prevista con anterioridad. Es conocido que la invasión del seno cavernoso dificulta la extirpación tumoral completa. Por otro lado, la hiperintensidad en T2 y un patrón histológico escasamente granuloso son factores que pronostican la resistencia a ASS de primera línea<sup>8</sup>. Nuestros 4 casos presentaban, al menos, 2 de estos 3 factores. Disponer de la expresión del RSS5 hubiera sido de gran valor para la elección de pasireótida en primera línea. Las guías actuales de tratamiento de la acromegalia postulan avanzar a la siguiente línea terapéutica tras constatar el fracaso de la previa. Creemos que la elección del tratamiento médico debería basarse en la predicción del éxito terapéutico. En ese sentido, ya se ha planteado la medicina personalizada y abandonar la clásica estrategia de ensayo-error<sup>9,10</sup>.

Hemos podido observar en un pequeño número de casos la eficacia de pasireótida como alternativa a la falta de respuesta a ASS de primera línea. Este fallo podría haber sido previsto si se hubiesen tenido en cuenta las características de estos tumores y se habrían evitado así costes añadidos y años de ineficacia terapéutica.

### Bibliografía

1. Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, Pulgar S, Melmed S. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. *Pituitary*. 2011;14:284-94.
2. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchielli P, Borracone A, Marinis LD, et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: An Italian survey. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:189-98.
3. Sesmilo G, Gaztambide S, Venegas E, Picó A, del Pozo C, Blanco C, et al. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: Analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary*. 2013;16:115-21.
4. Kwon O, Song YD, Kim SY, Lee EJ, Rare Disease Study Group, Science and Research Committee, Korean Endocrine Society. Nationwide survey of acromegaly in South Korea. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78:577-85.
5. Schöfl C, Franz H, Grussendorf M, Honegger J, Jaurisch-Hancke C, Mayr B, et al. Long-term outcome in patients with acromegaly: Analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:39-47.
6. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: A head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:791-9.
7. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fliseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide versus continued treatment with

- octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:875–84.
8. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. Novel pathway for somatostatin analogs in patients with acromegaly. *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24:238–46.
  9. Puig Domingo M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83:3–14.
  10. Gadelha MR. A paradigm shift in the medical treatment of acromegaly: From a 'trial and error' to a personalized therapeutic decision-making process. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83:1–2.

Betina Biagetti<sup>a,\*</sup>, Gabriel Obiols<sup>a</sup>, Elena Martinez Saez<sup>b</sup>, Esteban Cordero<sup>c</sup> y Jordi Mesa<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

<sup>b</sup> *Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

<sup>c</sup> *Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [bbiagetti@hotmail.es](mailto:bbiagetti@hotmail.es), [bbiagetti@vhebron.net](mailto:bbiagetti@vhebron.net) (B. Biagetti).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.12.001>  
2530-0164/

© 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.