

MALATTIA DI CUSHING: TERAPIA ADIUVANTE CON TEMOZOLOMIDE DI LUNGA DURATA

Sabrina Chiloiro, Antonella Giampietro, Antonio Bianchi, Serena Piacentini, Chiara Bima, Laura De Marinis
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

INTRODUZIONE

L'efficacia della temozolomide è stata dimostrata nel trattamento degli adenomi ipofisari aggressivi e dei carcinomi ipofisari. La tempistica e la durata del trattamento non sono ad oggi standardizzati ed infatti, ad oggi, non sono disponibili dati relative all'outcome e alla tolleranza a lungo termine di tale trattamento. Riportiamo il caso di un adenoma ACTH-secernente aggressivo stabilizzato e controllato con successo con la terapia con temozolomide di lunga durata.

DESCRIZIONE DEL CASO

La storia clinica della paziente esordiva nell'ottobre 2004 per lacrimazione, senso di pesantezza all'occhio destro. Nelle 48 ore successive, la paziente presentava deficit dei movimenti oculari e ptosi palpebrale destra. Eseguiva pertanto RM encefalo con mdc che documentava la presenza di un voluminoso processo espansivo ad epicentro sellare con estensione nel seno cavernoso destro. Gli esami di funzionalità ipofisaria non presentavano alterazioni. La paziente veniva sottoposta ad intervento di asportazione parziale della lesione il cui esame istologico documentava un adenoma ipofisario con positività immunoistochimica per ACTH, PRL e GH con un basso indice proliferativo (Ki-67 < 1%). Durante il follow-up, gli esami di funzionalità ipofisaria risultavano nella norma, in assenza di terapia ormonale sostitutiva ma, a maggio 2006 si documentava una iniziale ricrescita del noto residuo dell'adenoma ipofisario e si poneva indicazione ad intervento neurochirurgico. Tuttavia, a giugno del medesimo anno, la paziente presentava episodio di trombosi venosa profonda dell'arto inferiore destro, per cui iniziava terapia anticoagulante, differendo, quindi, il trattamento NCH. A luglio 2006, la paziente veniva ricoverata in condizioni di urgenza per ipotensione arteriosa ed anemizzazione acuta: si poneva la diagnosi di embolia polmonare. Lo studio trombotico documentava presenza di mutazione del gene della protrombina (PT2010A in eterozigosi). La RM ipofisi di ottobre 2006 documentava invariato il residuo di adenoma ipofisario. In considerazione della progressiva e graduale ricrescita del residuo adenomatoso, la paziente, a febbraio 2011 iniziava terapia con pasireotide LAR. A giugno 2011, per il contemporaneo riscontro di elevati valori di ACTH e cortisolo, con mancata soppressione del cortisolo dopo desametasone, comparsa di diabete mellito iatrogeno ed ipertensione arteriosa, si impostava terapia ketoconazolo, insulina ed ACE-inibitori.

Ad agosto 2011, la paziente veniva condotta in PS per astenia, malessere generale ed oftalmoplegia in occhio destro. Gli esami documentavano un severo ipercortisolismo. Una nuova RM diencefalo-ipofisaria descriveva un ulteriore incremento dimensionale del residuo adenomatoso. La paziente veniva quindi indirizzata a nuovo intervento neurochirurgico, previo miglioramento del controllo biochimico della malattia. La terapia con ketoconazolo veniva pertanto sostituita con mitotane, con successiva riduzione della cortisolemia. La paziente veniva quindi sottoposta ad ottobre 2011 ad intervento neurochirurgico di asportazione parziale della lesione per via transfenoidale (es. istologico: adenoma ipofisario, IIC ACTH +, Ki67 5%).

Nel post-operatorio veniva sospesa la terapia con mitotane e pasireotide e intrapresa terapia con lanreotide, con remissione del diabete e dell'ipertensione arteriosa. Per persistenza dell'ipercortisolismo, veniva ripresa ad agosto 2012 la terapia con ketoconazolo, successivamente sostituito con mitotane, con comparsa, dopo alcune settimane di terapia, di iposurrenalismo iatrogeno per cui veniva iniziata terapia sostitutiva con idrocortisone. Ad agosto 2012 la paziente veniva nuovamente ricoverata proveniente da PS per comparsa di shock emorragico da rottura di pseudoaneurisma dell'arteria splenica, trattato con embolizzazione. Una nuova RM documentava incremento dimensionale del residuo adenomatoso, per cui la paziente veniva sottoposta ad ottobre 2012 a radioterapia convenzionale (3000 cGy in 10 sedute) con concomitante chemioterapia con temozolomide (75 mg/m²/die), successivamente ripresa a gennaio 2013 al dosaggio di 150 mg/m² per 5 gg al mese. Tale terapia risultava ben tollerata. Un controllo RM di novembre 2012 documentava riduzione dimensionale dell'adenoma e l'ultimo controllo RM di settembre 2017 documentava stabilità del quadro. Il trattamento combinato e multimodale ad oggi in corso, con l'associazione di mitotane, analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione e temozolomide, ha permesso una completa remissione biochimica dalla malattia di Cushing e una stabilizzazione della massa residua tumorale ipofisaria. Il trattamento è ad oggi ancora in corso da 70 mesi, in assenza di significativi event avversi.

CONCLUSIONI

In conclusione, in accordo con la nostra esperienza, la terapia adjuvante con temozolomide è efficace e ben tollerata nel trattamento degli adenomi ipofisari aggressivi. I trattamenti prolungati possono essere efficaci nel controllo di malattia, senza significativi segni di tossicità.