



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



www.associazionemediciendocrinologi.it



ITALIAN CHAPTER

16° Congresso Nazionale AME
Joint Meeting with AAACE Italian Chapter
Update in Endocrinologia Clinica

Malattia di Cushing: terapia adiuvante con temozolomide di lunga durata

Sabrina Chiloiro, Antonella Giampietro, Antonio Bianchi,
Serena Piacentini, Chiara Bima, Alfredo Pontecorvi, Laura De Marinis

UOS di Patologia Ipotalamo-Ipofisaria
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma



Roma, 9-12 novembre 2017

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni NON ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.



Storia Clinica: 2004, F, aa: 69



ITALIAN CHAPTER

Ottobre 2004

**Lacrimazione e senso di pesantezza
occhio destro**

48 ore

**Deficit dei movimenti oculari e
ptosi palpebrale destra**

RM cranio con mdc

Presenza di voluminoso processo espansivo, ad epicentro sellare con estensione nel seno cavernoso destro.

Esami di funzionalità ipofisaria non presentavano alterazioni

Campo visivo: non alterazioni campimetriche

Asportazione parziale per via transfenoidale

Esame istologico: adenoma ipofisario con positività IIC per ACTH, PRL e GH con un basso indice proliferativo (Ki-67<1%)



Storia Clinica: Gennaio 2005 – Maggio 2006



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Durante il follow-up, gli esami di funzionalità ipofisaria risultavano nella norma, in assenza di terapia ormonale sostitutiva e le RM ipofisi documentavano stabile il residuo dell'adenoma ipofisario

Maggio 2006

RM ipofisi con mdc	Incremento dimensionale del noto residuo adenomatoso
Visita NCH	Indicazione a debulking neurochirurgico della lesione



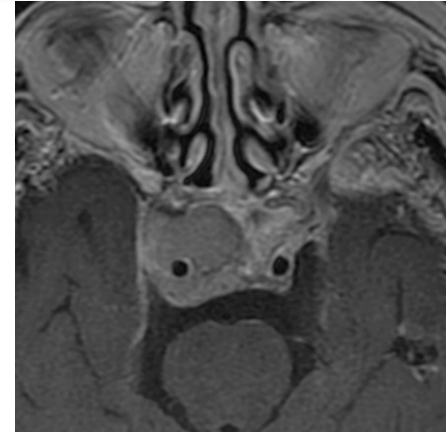
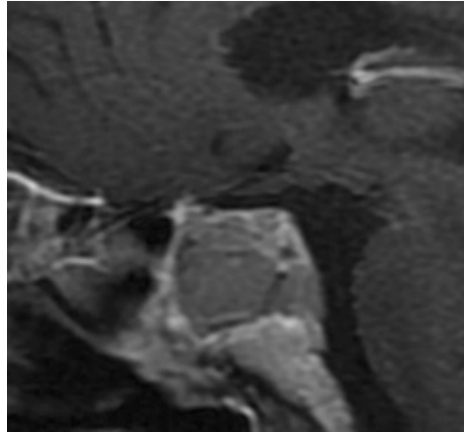
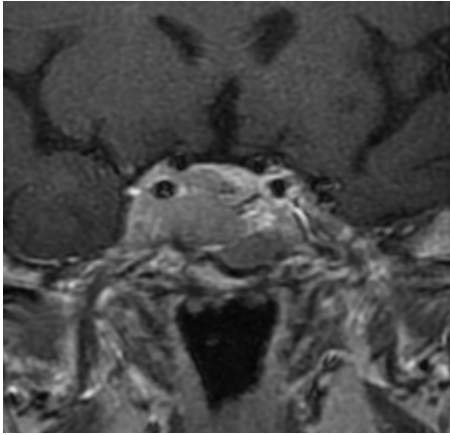
Roma, 9-12 novembre 2017

Storia Clinica: Gennaio 2005 – Maggio 2006

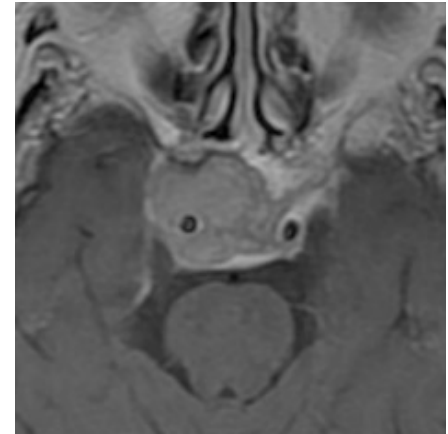
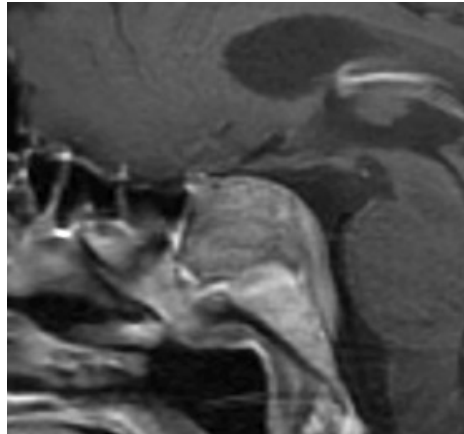
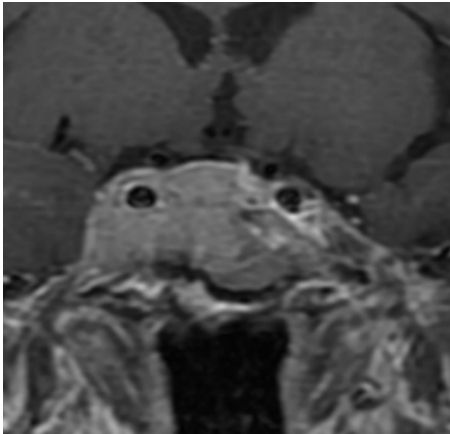


ITALIAN CHAPTER

Maggio 2005



Maggio 2006





Roma, 9-12 novembre 2017

Storia Clinica: Gennaio 2005 – Maggio 2006



ITALIAN CHAPTER



Giugno 2006

Episodio di TVP dell'arto inferiore destro, con indicazione alla terapia anticoagulante

Luglio 2006

Accesso in PS per ipotensione arteriosa sistemica, con anemia acuta: Embolia polmonare

***Lo studio trombofilico: Presenza di mutazione del gene della
Protrombina (PT2010A in eterozigosi)***

RM Ipofisi (Ottobre 2006): Residuo di malattia stabile



Storia Clinica: Ottobre 2006 – Giugno 2011



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Febbraio 2011

In considerazione della storia anamnestica della paziente, della progressiva e graduale ricrescita del residuo adenomatoso e dell'elevato rischio operatorio, la paziente veniva arruolata nel protocollo **CSOM230D2203** ed iniziava terapia con pasireotide LAR 60 mg/28 gg



Storia Clinica: Agosto 2011



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Giugno 2011: V4

<i>Obiettività Clinica</i>	Insorgenza di Ipertensione Arteriosa Sisto-diastolica
Esami Emato-biochimici	Insorgenza di Diabete Mellito tipo II

ACTH	125 pg/mL (0-46)	Cortisolemia dopo desametasone 1 mg	150 pg/mL (0-46)
Cortisolemia	256 ng/mL (60-220)	Cortisolemia dopo desametasone 8 mg	7 ng/mL (60-220)

RM ipofisi con mdc	Ulteriore incremento dimensionale del noto residuo adenomatoso
Visita NCH	Conferma l'indicazione a debulking neurochirurgico della lesione

Si imposta terapia Ketoconazolo 200 mg/die, Insulina basale ed ACE-inibitori



Storia Clinica: Novembre 2011 – Agosto 2012



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Agosto 2011

Asportazione parziale del noto adenoma ipofisario

Intervento NCH

E.I.: Adenoma ipofisario, IIC ACTH +, Ki67 5%

Sospensione della terapia con Mitotane e Pasireotide

Novembre 2011

Controllo Postoperatorio

ACTH	65 pg/mL (0-46)	RM Encefalo ed Ipofisi con mdc
Cortisolemia	230 ng/mL (60-220)	
Esiti del recente intervento NCH di asportazione parziale del noto adenoma ipofisario		

Introduzione della terapia con Lanreotide Autogel 120 mg/mese e Ketoconazolo 200 mg/die

Gennaio 2012

Persistenza di Ipercortisolismo
Swich terapeutico a Mitotane 500 mg/die

Agosto 2012: shock emorragico da rottura di pseudo aneurisma dell'arteria splenica, trattato con embolizzazione



Storia Clinica: Ottobre 2012 – Novembre 2012



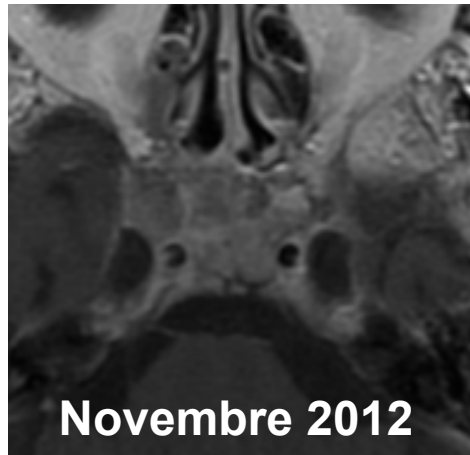
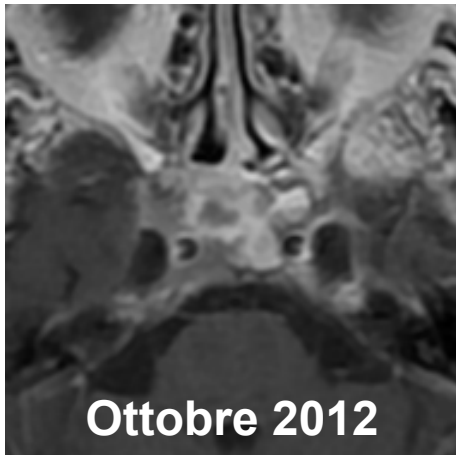
ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Ottobre 2012

ACTH	112 pg/mL (0-46)	RM Encefalo ed Ipofisi con mdc
Cortisolemia	119 ng/mL (60-220)	Incremento dimensionale del noto residuo di adenoma ipofisario

Radioterapia convenzionale 3000 cGy in 10 sedute con concomitante terapia con temozolomide (75 mg/m2/die)



*Studio MGMT su DNA estratto:
promotore MGMT Metilato*

*Studio IIC:
Bassa espressione di MGMT*



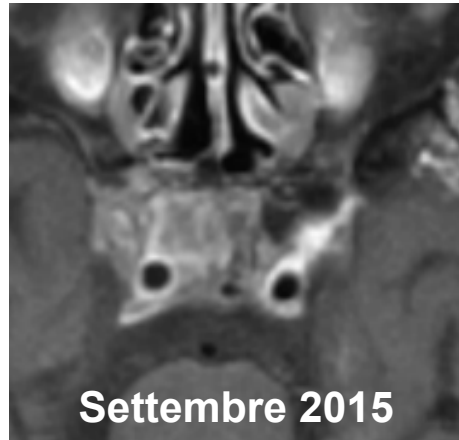
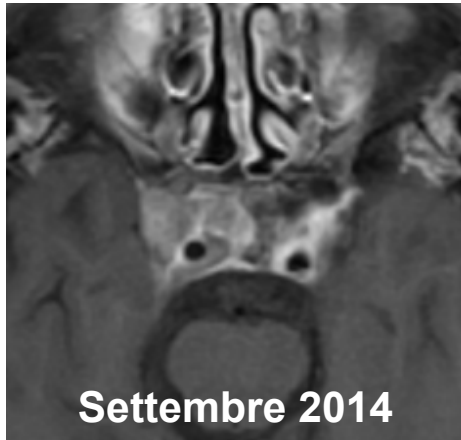
Storia Clinica: Novembre 2012 – Novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Da Dicembre 2012, la terapia con temozolomide è stata proseguita al dosaggio di 150 mg/m² per 5 gg al mese. Tale terapia risultava ben tollerata.



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 59 mesi, in assenza di significativi eventi avversi.



Conclusioni



- ❖ Sebbene l'efficacia della temozolomide sia stata dimostrata nel trattamento degli adenomi ipofisari aggressivi e dei carcinomi ipofisari, non sono disponibili ad oggi evidenze circa la safety a lungo termine della terapia con temozolomide.
- ❖ Pertanto, la tempistica e la durata del trattamento non sono ad oggi standardizzati.
- ❖ In accordo con la nostra esperienza, la terapia adiuvante con temozolomide è efficace e ben tollerata nel trattamento degli adenomi ipofisari aggressivi, senza significativi segni di tossicità.



Roma, 9-12 novembre 2017

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!



ITALIAN CHAPTER



Neuroradiologia

Tommaso Tartaglione
Alessandro Costantini
Giuseppe M. Di Lella
Simona Gaudino
Alessandro Pedicelli
Rosellina Russo
Tommaso Verdolotti
Cesare Colosimo

Endocrinologia

Antonio Bianchi
Antonella Giampietro
Domenico Milardi
Giuseppe Grande
Serena Piacentini
Chiara Bima
Laura De Marinis
Alfredo Pontecorvi

Neurochirurgia

Carmelo Anile
Liverana Lauretti
Eduardo Fernandez
Alessandro Olivi

Neurochirurgia infantile

Giampiero Tamburrini
Massimo Caldarelli

Anatomia Patologica

Antonella Coli
Liberio Lauriola
Guido Rindi

Radioterapia

Mario Balducci
Vincenzo Valentini

...alla Prof.ssa Laura De Marinis per i numerosi e continui insegnamenti!

....al Prof. Colosimo per il contributo di immagini