

## **Terapia della malattia Cushing dopo fallimento della chirurgia ipofisaria**

*Francesco Ferrau<sup>1</sup>, Salvo Cannavò<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi", Università di Messina. Messina, Italia*

*Corrispondenza*

[francesco.ferrau1@gmail.com](mailto:francesco.ferrau1@gmail.com)

L'ipercortisolismo cronico endogeno, dovuto nella maggioranza dei casi ad un adenoma ipofisario ACTH secernente (malattia di Cushing, MC), si associa ad aumentata mortalità e morbilità. La terapia di prima linea della MC è la chirurgia ipofisaria per via trans-nasofenoidale, sebbene non sia risolutiva in un 20-40% dei casi, e in un 20-30% di pazienti si manifesti una recidiva entro i dieci anni dall'intervento.

Nei pazienti con MC in cui la chirurgia non è curativa, numerose sono le opzioni terapeutiche disponibili incluso il reintervento, ove possibile, la radioterapia convenzionale frazionata/radiochirurgia stereotassica, la terapia medica e la surrenectomia bilaterale.

Il reintervento chirurgico è consigliabile nei casi di evidenza d'incompleta resezione, o nei casi di recidiva quando all'imaging è visibile una massa ipofisaria 'aggrebile'.

La radioterapia/radiochirurgia può essere presa in considerazione in caso di recidiva o persistenza di malattia dopo chirurgia, specie nei pazienti con tumore ipofisario aggressivo e/o localmente invasivo, quando il tumore si localizza o si estende in ambiti anatomici non raggiungibili dal chirurgo (ad esempio i seni cavernosi). La moderna radiochirurgia stereotassica (cyber o gamma-knife) è preferibile alla radioterapia convenzionale. La radioterapia/radiochirurgia è caratterizzata da elevati tassi di controllo della crescita tumorale (40-70% dei casi) ma non consente un rapido controllo dell'ipercortisolismo dovendo quindi essere associata a terapia medica, ed è gravata dal rischio d'ipopituitarismo, per cui è poco indicata nelle donne in età fertile o in età pediatrica.

La terapia medica si avvale di farmaci che agiscono a livello ipofisario o a livello surrenalico (inibitori della steroidogenesi). Le terapie mediche possono essere utilizzate singolarmente o in associazione.

L'unico farmaco con bersaglio ipofisario, autorizzato in Italia per la terapia della MC è il pasireotide, analogo della somatostatina con elevata affinità per i recettori della somatostatina sottotipo 1,2,3 e 5. Il pasireotide è ad oggi disponibile come

formulazione iniettabile sottocute e necessita una doppia somministrazione quotidiana. Studi di fase II e III hanno dimostrato che il pasireotide normalizza la cortisoloria delle 24h (CLU) nel 13% e nel 25% dei casi trattati rispettivamente con 1200 o 1800 mcg/die, con un ulteriore 16% di pazienti in cui si verifica una riduzione del CLU >50%. Esso induce anche un complessivo miglioramento del quadro clinico e sintomatologico, inclusi la riduzione dei valori di pressione arteriosa, del peso corporeo e della circonferenza vita, e il miglioramento del profilo lipidico e della qualità di vita. Risultati sovrapponibili sono stati riportati con la formulazione LAR, non ancora in commercio. Il trattamento con pasireotide, quando efficace, ha un'azione sostenuta nel tempo (follow-up fino a 60 mesi) nella maggioranza dei casi. Il pasireotide può indurre anche la riduzione delle dimensioni del tumore ipofisario. Il suo principale e frequente effetto collaterale è l'iperglicemia ma può causare anche sintomi gastrointestinali, calcolosi della colecisti e allungamento del QTc, all'elettrocardiogramma.

La cabergolina, agonista del recettore della dopamina D2, rientra nel novero dei farmaci ad azione ipofisaria e può essere utilizzata off-label nella MC. La cabergolina è generalmente ben tollerata ed è risultata efficace nel normalizzare il CLU in circa un terzo dei pazienti nel breve termine, specie nelle forme mild e moderate, ma numerosi sono i casi in cui si verifica una perdita di efficacia del trattamento nel medio-lungo termine.

Nella MC è anche possibile utilizzare inibitori della steroidogenesi quali il ketoconazolo ed il metirapone. Entrambi sono efficaci e rapidi nel controllo dell'ipercortisolismo ma gravati da potenziali effetti indesiderati quali danno epatico ed ipoandrogenismo nel caso del ketoconazolo, ed eccesso di mineralcorticoidi e androgeni nel caso del metirapone. Conseguentemente il ketoconazolo è preferibile nelle donne ed il metirapone negli uomini. Questi farmaci trovano indicazione anche quando è necessario ridurre l'ipercortisolismo, in preparazione all'intervento chirurgico o in attesa degli effetti di un trattamento radioterapico. In casi selezionati per gravità e resistenza ad altri farmaci, è stato proposto anche l'uso del mifepristone, antagonista del recettore dei glucocorticoidi non in commercio in Italia, o del mitotane, farmaco adrenolitico impiegato nel trattamento del carcinoma surrenale. L'uso di tali farmaci, tuttavia, pone problemi di maneggevolezza e di corretta valutazione dell'efficacia terapeutica, oltre ad essere gravato da frequenti effetti collaterali.

Infine, di fronte ad una condizione di ipercortisolismo severo e di fallimento degli altri approcci terapeutici, la surrenectomia bilaterale è un'opzione ancora valida per raggiungere un rapido controllo dell'ipercortisolismo, sebbene imponga

inevitabilmente una terapia steroidea cronica e sia potenzialmente gravata - sul medio-lungo termine-dal rischio di ri-espansione del tumore ipofisario (sindrome di Nelson).

Non è di fatto possibile stabilire un algoritmo/percorso terapeutico universale per il paziente con MC non curata dalla chirurgia. Piuttosto, l'approccio terapeutico di seconda linea di tale patologia deve essere personalizzato in funzione del quadro neuroradiologico, della severità dell'ipercortisolismo, delle sue comorbidità, delle caratteristiche biologiche del tumore, delle potenziali controindicazioni ed effetti collaterali della terapia, dell'età e del sesso dei pazienti, delle loro aspettative e preferenze, con un dialogo costante nell'ambito di un contesto necessariamente multidisciplinare.

**Conflitto di interesse:** Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Lecture consigliate

1. Bertagna X. Management of endocrine disease: Can we cure Cushing's disease? A personal view. (2018) *Eur J Endocrinol.* 178(5):R183-R200. doi: 10.1530/EJE-18-0062.
2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. (2015) *J Clin Endocrinol Metab.* 100(8):2807-31. doi: 10.1210/jc.2015-1818.
3. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A, The Treatment of Cushing's Disease. (2015) *Endocr Rev.* 36(4):385-486. doi: 10.1210/er.2013-1048.