

TEMOZOLOMIDE: POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI NEL TRATTAMENTO DEI CARCINOMI IPOFISARI

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La **temozolomide** (TMZ) può rappresentare un'opzione efficace nei pazienti con carcinoma ipofisario, in cui la prognosi è sfavorevole per la resistenza alle terapie mediche classiche, ai trattamenti chirurgici, radioterapici e ai comuni chemioterapici. Recentemente l'impiego di TMZ è stato **autorizzato** dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA, determinazione 18.05.2011, GU n. 118 del 23-5-2011 ai sensi della legge 648), oltre che nei carcinomi ipofisari, anche **per il trattamento degli adenomi ipofisari aggressivi**. La sua citotossicità è dovuta a metilazione del DNA, con conseguente inibizione della sua replicazione. Questa metilazione determina rotture del DNA e morte cellulare per apoptosi. Questo danno viene generalmente corretto dall'enzima riparatore del DNA Metil-Guanil-Metil-Transferasi (MGMT). È stato riportato che le cellule tumorali con i livelli più bassi di MGMT sono più sensibili alla citotossicità di TMZ, ma non vi è consenso.

L'AIFA, in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali, ha reso disponibili di recente nuove e importanti informazioni su pazienti trattati con TMZ, quali casi di danno epatico, inclusa l'insufficienza epatica fatale. Nei pazienti trattati con TMZ si può inoltre verificare mielo-soppressione, compresa pancitopenia prolungata, che può provocare anemia aplastica, con possibile esito fatale. Le reazioni alla chemioterapia variano da individuo a individuo. Gli **effetti collaterali** possono variare se il trattamento è effettuato con una combinazione di chemioterapici anziché con un solo farmaco.

Recentemente è stato pubblicato il caso clinico di un uomo di 58 anni affetto da malattia di Cushing sostenuta da un voluminoso adenoma ipofisario, sottoposto a ripetute adenomectomie incapaci di controllare la malattia. L'istologia aveva confermato la presenza di un adenoma ipofisario, con immuno-istochimica positiva per ACTH, Ki-67 del 10% e assenza di cellule di Crooke. Era stato sottoposto a ciclo di radioterapia convenzionale (48.6 Gy) e 5 anni più tardi a bisurrenectomia per grave ipercortisolismo causato da una nuova voluminosa recidiva dell'adenoma. Dodici mesi più tardi, in seguito al drammatico aumento dei livelli di ACTH (fino a 1250 pg/mL), con incremento delle dimensioni della neoplasia ipofisaria e riscontro di lesioni metastatiche a livello meningeo, vertebrale ed epatico, iniziava terapia con TMZ (160 mg/m²/die per 5 giorni), senza variazione dei livelli di ACTH. Ventisette giorni dopo, il paziente lamentava forte cefalea, cecità e rigore nucale. Inviato all'unità di cura intensiva, si riscontravano grave piastrinopenia (18.000/mm³), un evento avverso già noto come possibile con l'uso di TMZ, e multipli focolai emorragici da metastasi. Il paziente moriva pochi mesi dopo.

Questo caso sottolinea il rischio di emorragie associate all'uso di temozolomide e la necessità di una gestione attenta nei pazienti con tumori ipofisari aggressivi che utilizzano tale terapia.

Bibliografia

1. Mendola M, Passeri E, Ambrosi B, Corbetta S. Multiple cerebral hemorrhagic foci from metastases during temozolomide treatment in a patient with corticotroph pituitary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* [2014](https://doi.org/10.1210/jc.2014-1183), DOI: [org/10.1210/jc.2014-1183](https://doi.org/10.1210/jc.2014-1183).
2. Heaney AP. Pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* [2011](https://doi.org/10.1210/er.2011-0634), **96**: 3649-60.
3. Syro LV, Ortiz LD, Scheithauer BW, et al. Treatment of pituitary neoplasms with temozolomide: a review. *Cancer* [2011](https://doi.org/10.1007/s12094-011-062-4), **117**: 454-62.
4. McCormack AI, Wass JA, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status. *Eur J Clin Invest* [2011](https://doi.org/10.1111/j.1365-0740.2011.01133.x), **41**: 1133-48.
5. Losa M. Temozolomide. [Endowiki](https://www.endowiki.com/wiki/Temozolomide).
6. Losa M. Adenomi ipofisari aggressivi. [Endowiki](https://www.endowiki.com/wiki/Adenomi_ipofisari_aggressivi).
7. Cozzi R, Attanasio R. Carcinomi ipofisari. [Endowiki](https://www.endowiki.com/wiki/Carcinomi_ipofisari).



Agostino Paoletta (scandiffio@libero.it)
Endocrinologia U.L.S.S. 15 "Alta Padovana", Cittadella (PD)

A cura di:
Renato Cozzi