

Opzioni terapeutiche



Roma,
9-11 novembre 2012

Aula Spalato

Percorso 15

SURRENE (1)

Malattia di Cushing:
gestione delle recidive

Moderatori

M. Boscaro, G. Reimondo

- **Caso clinico**
R. Pivonello
- **Rischio di recidiva**
G. Arnaldi
- **Difficoltà diagnostiche**
A. Pia
- **Opzioni terapeutiche**
M.C. Zatelli
- **Take-home messages**
G. Reimondo

Opzioni terapeutiche per le recidive dalla Malattia di Cushing

Maria Chiara Zatelli
Sezione di Endocrinologia
Università degli Studi di Ferrara

Opzioni terapeutiche

Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement

J Clin Endocrinol Metab. July 2008, 93(7):2454-2462

Part III: Persistent Disease after Transsphenoidal Surgery

In the event of failure after initial pituitary surgery or relapse after a period of remission, a choice of second-line therapeutic options needs to be discussed with the patient, including repeat pituitary surgery, radiotherapy, or bilateral adrenalectomy.

secondo intervento
neurochirurgico

radioterapia

surrenectomia
bilaterale

terapia medica

Opzioni terapeutiche

secondo intervento
neurochirurgico

Efficacia limitata
(50-70%)

Centri specializzati

Rischio di ipopituitarismo
(5-50%)

Quando efficace
risolve il problema



Knappe et al. Acta Neurochir Suppl 1996,65:31
Benveniste et al. J Neurosurg 2005,102:1004
Friedman et al. J Neurosurg 1989, 71:520
Hofmann et al. Neurosurgery 2006, 58:1108

Opzioni terapeutiche

radioterapia

Radioterapia esterna frazionata
Radiochirurgia stereotassica

Efficacia limitata
(50-60%) in 3-5 anni

Lungo follow-up

Rischio di ipopituitarismo
(5-50%)

Ripercussioni
cerebrovascolari e
neurocognitive (?)

Rischio di seconda
neoplasia (1-2%)

Risolve il problema
nel lungo termine



Sonino et al. J Clin Endocrinol Metab 1996, 81:2647
Castinetti et al. Eur J Endocrinol 2007, 156:91
Devin et al. Stereotact Funct Neurosurg 2004, 82:254
Estrada et al. N Engl J Med 1997,336:172
Littley et al. Clin Endocrinol (Oxf) 1990,33:445
Brada et al. BMJ 1992,304:1343-1346

Opzioni terapeutiche

surrenectomia bilaterale

Iposurrenalismo
definitivo

Follow-up adenoma
ipofisario e livelli ACTH
(rischio di Sdr di Nelson)

Sonino et al. J Clin Endocrinol Metab 1996,81:2647
Assie et al. Pituitary 2004,7:209
Assie et al. J Clin Endocrinol Metab 2007,92:172-179

Trattamento definitivo
Controllo immediato
dell' ipercortisolismo

Ridotta morbilità con
tecniche laparoscopiche

Gumbs et al. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006,20:483
Walz et al. Surgery 2006,140:943
Chow et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2008,68:513
Thompson et al. Ann Surg 2007,245:790



Opzioni terapeutiche



Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement

J Clin Endocrinol Metab. July 2008, 93(7):2454-2462

Part III: Persistent Disease after Transsphenoidal Surgery

In general, we favor repeat transsphenoidal surgery as the initial therapy for persistent or recurrent disease, with radiosurgery or conventional radiotherapy if unsuccessful.

If remis-

sion is not achieved with reoperation, the choice between pituitary-directed radiotherapy and bilateral adrenalectomy requires consideration of pituitary status after pituitary surgery as well as the capacity of the patient to tolerate medical therapy while awaiting the effects of radiotherapy.

Approccio personalizzato



Opzioni terapeutiche

terapia medica

- per pazienti sottoposti a radioterapia in attesa che quest' ultima faccia effetto
- per pazienti in attesa di intervento
- per pazienti con ipercortisolismo ACTH-dipendente di origine sconosciuta
- per pazienti non candidabili alla chirurgia

Attento monitoraggio clinico e biochimico
per rilevare condizioni di iposurrenalismo

▫ aggiustamento della la dose

▫ blocco e sostituzione

Biller, B. M. *et al.* *Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008,93: 2454

Opzioni terapeutiche

terapia medica

Antagonisti del recettore dei glucocorticoidi mifepristone

Modulatori dell' ACTH
(a livello dell' adenoma ipofisario)

Analoghi della somatostatina:

- Pasireotide
- Octreotide

Agonisti dopaminergici:

- Cabergolina
- Bromocriptina

Altri farmaci

- Agonisti GABAergici
- Acido valproico
- Antagonisti della serotonina
- PPAR γ agonisti

Attivi in vitro:

- Antagonisti del recettore adrenergico $\alpha 1$
- Acido retinoico
- Inibitori di EGFR

Opzioni terapeutiche



Roma,
9-11 novembre 2012

terapia medica

- Inibitori della steroidogenesi
 - Ketoconazolo
 - Mitotane
 - Etomidate
 - Metirapone
 - Aminoglutetimide
 - Trilostane
 - LCI

Combinazioni di farmaci

Pasireotide + cabergolina + ketoconazolo



Opzioni terapeutiche

terapia
medica

Inibitori della steroidogenesi

Controllo dell'ipercortisolismo
Nessun effetto sulla massa ipofisaria

↳ incremento della secrezione di ACTH

↳ possibile "escape"

fallimento
secondario

terapia
medica

Inibitori della steroidogenesi

Ketoconazolo (non più in commercio)

Efficace nel ridurre i livelli di cortisolo nel ~70–80% dei pazienti

Determina elevazione degli enzimi epatici → monitoraggio per aggiustare la dose



Anomalie reversibili nel ~10% dei pazienti

Danno epatico grave raro (~1 su 15,000 pazienti)

Dose iniziale	Dose massima	Dose giornaliera totale	Efficacia (%)	Effetti collaterali	
200 mg x 2	400 mg x 2	1200 mg	70-80	Sintomi gastrointestinali, ipertransaminasemia, epatotossicità, rash, ginecomastia	Preferito al metirapone nelle donne

terapia
medica

Inibitori della steroidogenesi

Metirapone (non in commercio in Italia)

Inibitore della 11 β idrossilasi, normalizza il cortisolo nel~75–80% dei pazienti
 Determina un aumento degli steroidi androgeni
 Difficile da reperire

Dose iniziale	Dose massima	Dose giornaliera totale	Efficacia (%)	Effetti collaterali	
250 mg x 4	1500 mg x 4	6000 mg	75	Sintomi gastrointestinali, vertigini, rash, irsutismo, ipertensione, edema	Preferito al ketoconazolo negli uomini

terapia
medica

Inibitori della steroidogenesi

Mitotane

Inibisce molti enzimi steroidogenetici ed ha effetto adrenolitico ad altedosi

Ha effetto ritardato

Ha importanti effetti collaterali a livello gastro-intestinale, neurologico, ipofisario

Si accumula nel tessuto adiposo, restandoci fino a ~2 anni dopo la sospensione

Dose iniziale	Dose massima	Dose giornaliera totale	Efficacia (%)	Effetti collaterali
500 mg x 2	3000 mg x 2	9000 mg	83	Sintomi gastrointestinali e neurologici, vertigini, ipopituitarismo, dislipidemia
				Evitare in donne che desiderano gravidanze

Opzioni terapeutiche

terapia
medica

Inibitori della steroidogenesi

Mitotane

ELENCO FARMACI EROGABILI A TOTALE CARICO DEL S.S.N. AI SENSI DELLA LEGGE
648/96 E RELATIVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE

(Aggiornato a settembre 2012)

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA	GAZZETTA UFFICIALE
Mitotane (Lysodren)	Sindrome di Cushing grave (trattata con terapia radiante o in preparazione all'intervento chirurgico)	G.U. 05/09/00 n. 207

terapia
medica

Inibitori della steroidogenesi

Etomidate (non in commercio in Italia)

È l'unico inibitore della steroidogenesi utilizzabile per via parenterale
 Determina un rapido controllo dell'ipercortisolismo
 Necessita di stretto monitoraggio per evitare eccessiva sedazione

Dose iniziale	Dose massima	Dose giornaliera totale	Efficacia (%)	Effetti collaterali	
Bolo di 0.03 mg/kg poi infusione 0.1 mg/kgxh	0.3 mg/kgxh	---	100 (breve periodo)	Eccessiva sedazione, anestesia	Utile per un rapido controllo dell'ipercortisolismo

Opzioni terapeutiche

terapia
medica

Inibitori della steroidogenesi

Aminoglutetimide (non in commercio)
efficace nel ~45–50% dei pazienti

Trilostane

debole inibitore della steroidogenesi con efficacia limitata e scarsa tollerabilità

LCI699

Potente inibitore della 11 β -idrossilasi, normalizza i livelli di cortisolo libero urinario, anche dopo la sospensione (5-10 mg x 2).

Determina nausea, fatigue, cefalea.

Opzioni terapeutiche



terapia
medica

Antagonisti del recettore dei glucocorticoidi

Mifepristone (RU 486)

Antagonista del recettore dei glucocorticoidi e del progesterone

Possibile efficacia nella malattia di Cushing refrattaria

Può indurre iposurrenalismo per cui necessita uno stretto monitoraggio

Determina ipocaliemia, ipertensione, iperplasia endometriale ed abortività



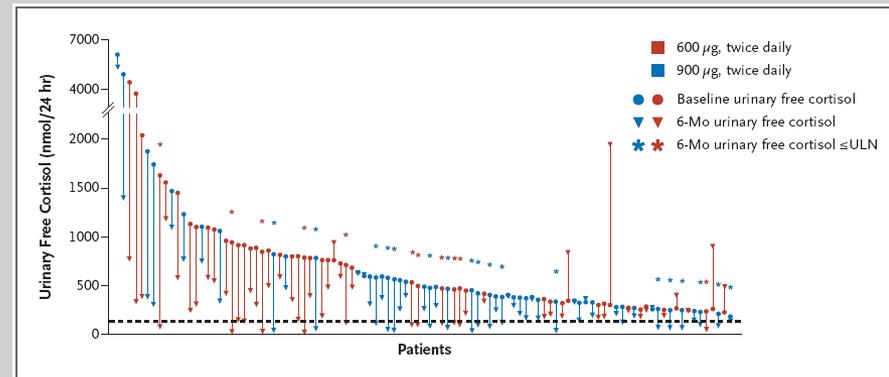
terapia
medica

Modulatori dell' ACTH
(a livello dell' adenoma ipofisario)

Pasireotide (SOM 230)

Pan-ligando dei recettori della somatostatina (SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5)
Determina risposta biochimica nel 76% dei pazienti e normalizza I livelli di cortisolo libero urinario nel 15-25% dei pazienti (maggiore efficacia in chi parte con livelli di UFC minori)

Causa effetti collaterali a livello gastro-intestinale, iperglicemia (necessita di terapia)



Opzioni terapeutiche

terapia
medica

Modulatori dell' ACTH
(a livello dell' adenoma ipofisario)

Pasireotide (SOM 230)

**ELENCO FARMACI EROGABILI A TOTALE CARICO DEL S.S.N. AI SENSI DELLA LEGGE
648/96 E RELATIVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

(Aggiornato a settembre 2012)

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA	GAZZETTA UFFICIALE
Pasireotide (Signifor)	Trattamento di pazienti con malattia di Cushing nei quali la terapia medica sia appropriata	G.U. 8/09/12 n. 210



terapia medica

Pasireotide (SOM 230)

MEDICINALE: Pasireotide

Indicazione terapeutica: trattamento di pazienti con malattia di Cushing nei quali la terapia medica sia appropriata

Struttura Prescrittrice

Città

n.b. La rilevazione dei dati deve essere fatta all'inizio del trattamento, ad 1, 3, 6 e 12 mesi.

Scheda inizio
trattamento

Scheda di controllo trimestrale

Data inizio terapia

Iniziali paziente

Data rivalutazione
dopo due mesi di
trattamento

Data di nascita **M**

Data controllo trim.

Età **F**

Cortisolo libero urinario (UFC)

Pressione arteriosa

Glicemia

Hb glicata

Colesterolo

N.B.: tale segnalazione non sostituisce la segnalazione spontanea delle ADR secondo il

Eventi avversi
(trimestrale)

D.Lvo 219/2006 e successivi Regolamento 1235/2010/EU e Direttiva 2010/84/EU

Fine terapia

Sospensione
terapia

Causa

Data

Osservazioni



Opzioni terapeutiche

terapia
medica

Modulatori dell' ACTH
(a livello dell' adenoma ipofisario)

Cabergolina

Agonista dopaminergico, utilizzato a 0.5-4 mg/settimana determina una risposta nel 30-75% dei pazienti nel breve termine e nel 30-40% nel lungo periodo (2-3 anni)

Necessita di monitoraggio ecocardiografico per il rischio di insufficienza valvolare

Opzioni terapeutiche

terapia
medica

CABERGOLINA → Cushing

Indicazioni terapeutiche da scheda tecnica

Inibizione/soppressione della lattazione fisiologica
Trattamento dei disturbi iperprolattinemici

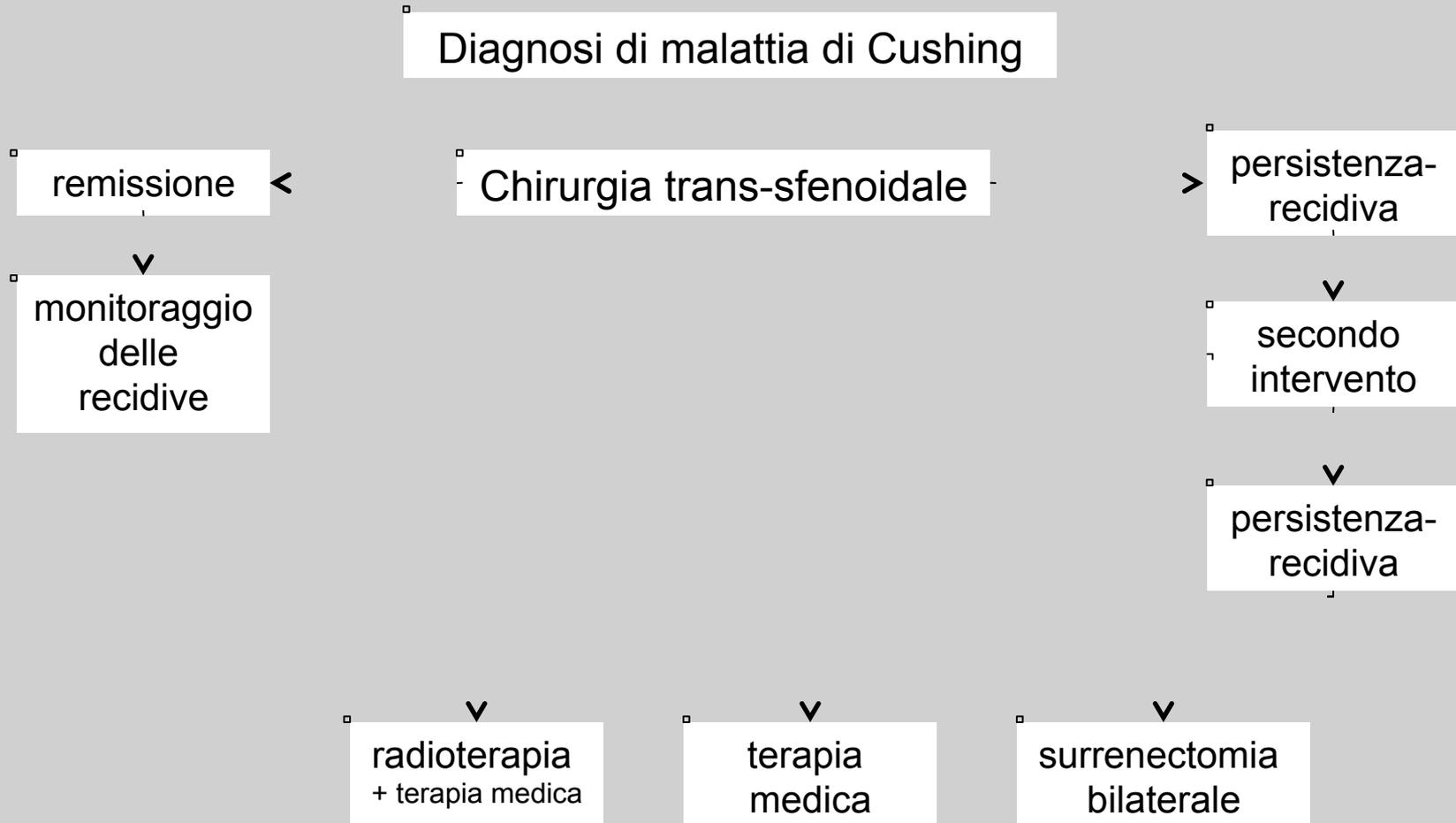
Fascia C

Raccogliere consenso informato

OFF-LABEL

Attenzione
Alle valvulopatie

Opzioni terapeutiche

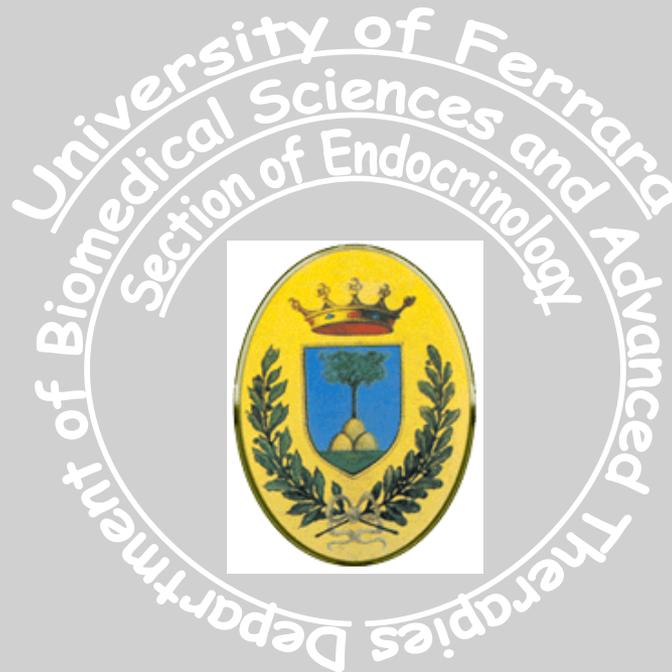




Grazie per l'attenzione

Ambrosio Maria Rosaria
Bondanelli Marta
Franceschetti Paola
Rossi Roberta
Trasforini Giorgio

Tagliati Federico
Buratto Mattia
Bruni Stefania
Di Ruvo Mauro
Gagliano Erica
Gentilin Erica
Molè Daniela



Calabrò Veronica
Celico Mariella
Guerra Alessandra
Fileri Carlo
Lodi Micol
Lupo Sabrina
Malaspina Alessandra
Minoia Mariella
Rossi Martina

Ettore degli Uberti

Laboratorio di Fisiopatologia Endocrina ti8@unife.it 0532 237272
Maria Rosaria Ambrosio mbrmrs@unife.it 0532 236574