

TEMOZOLOMIDE NEGLI ADENOMI AGGRESSIVI E CARCINOMI IPOFISARI

Vincenzo Toscano

Gli adenomi ipofisari rappresentano il 15% di tutte le neoplasie intra-craniche e sono classicamente divisi in adenomi secernenti e non funzionanti. La terapia medica è efficace nella quasi totalità degli adenomi ipofisari PRL-secernenti e nella maggioranza dei GH-secernenti, laddove la chirurgia da sola o in combinazione con la radioterapia è generalmente impiegata negli adenomi non funzionanti ed in quelli ACTH-secernenti.

Tuttavia, vi è una minoranza di adenomi ipofisari rapidamente invasivi e di carcinomi ipofisari resistenti alle terapie mediche, per i quali i trattamenti chirurgici, radioterapici e i comuni chemioterapici sono deludenti. Dati recenti suggeriscono che l'agente alchilante Temozolomide può essere un'opzione efficace per questi pazienti. In una recente review di McCormack (1) et al è stata riportata una risposta alla temozolomide in 24/40 pazienti, la maggior parte dei quali con adenomi aggressivi secernenti prolattina e ACTH, e carcinomi. La temozolomide è un **agente citotossico alchilante**, la cui citotossicità è dovuta principalmente a metilazione del DNA nelle posizioni N₇ e O₆ della guanina, con conseguente inibizione della replicazione del DNA. Questa metilazione dei residui di guanina determina rotture del DNA a singolo e doppio filamento e la successiva morte cellulare per apoptosi. Il danno viene generalmente corretto dall'enzima riparatore del DNA Metil-Guanil-Metil-Transferasi (MGMT), capace di rimuovere specificamente i gruppi alchilici dalla posizione O₆ della guanina. **Le cellule tumorali che hanno bassi livelli di MGMT** (per effetto dell'inattivazione del gene dovuto alla metilazione del promotore del gene che codifica per l'espressione dell'MGMT) **sono più sensibili alla citotossicità di temozolomide**. Ne consegue che la metilazione del promotore del gene dell'MGMT si associa ad una migliore risposta terapeutica al farmaco nel glioblastoma. Tuttavia, la risposta al trattamento con temozolomide documentata anche in tumori che non presentano la metilazione del promotore del gene dell'MGMT, sia glioblastomi che adenomi ipofisari, suggerisce potenziali meccanismi alternativi di azione.

La temozolomide è rapidamente **assorbita** dopo somministrazione **per via orale** e supera anche la barriera emato-encefalica, raggiungendo alte concentrazioni nel sistema nervoso centrale. Rappresenta il chemioterapico di scelta nel trattamento del glioblastoma multiforme in associazione con la radioterapia.

Da un punto di vista normativo, la temozolomide è stata recentemente **autorizzata nel trattamento degli adenomi aggressivi o carcinomi ipofisari** dalla Commissione unica del farmaco (determinazione AIFA 18.05.2011, GU n. 118 del 23-5-2011, Aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale), ai sensi della legge 648. Il **dosaggio** previsto è di 200 mg/m² per 5 giorni ogni 28 giorni. La durata del trattamento è in genere di 6 mesi, tuttavia numerosi studi in corso sui gliomi hanno esteso la durata del trattamento a 12 mesi senza significativo aumento della tossicità, soprattutto ematologica.

Bibliografia

McCormack AI, Wass JA, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status. Eur J Clin Invest [2011, 41: 1133-48](#).

Losa M. Temozolomide. Endowiki

(http://www.endowiki.it/index.php?option=com_content&view=article&id=630&catid=41&Itemid=845&lang=it)