

## MIFEPRISTONE NEL CUSHING: LIVELLI ORMONALI E DIMENSIONI DEL TUMORE

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

La malattia di Cushing è una condizione morbosa, caratterizzata da ipercortisolismo correlato a ipersecrezione di ACTH, associata a importante mortalità e morbilità (1).

L'approccio neurochirurgico (NCH), terapia di prima scelta, ottiene la remissione nel 65–90% dei casi, ma la percentuale di recidive nel tempo è alta (fino al 30%). La radioterapia (RT) normalizza l'ipercortisolismo solo a lungo termine, ritardo che rende spesso necessaria una terapia farmacologica nell'attesa dell'effetto. La surrenectomia bilaterale è l'unica opzione terapeutica che ottiene una guarigione certa, pronta e definitiva, ma richiede una terapia sostitutiva complessa a vita. Può inoltre esporre al rischio di un rapido aumento delle dimensioni del residuo ipofisario (sindrome di Nelson), condizione teoricamente possibile anche con le terapie mediche che riducono il *feed-back* del cortisolo a livello centrale (2-4).

Per verificare questo punto, gli autori di un recente lavoro (5) hanno esaminato le variazioni di ACTH, cortisolo e delle dimensioni tumorali della lesione ipofisaria (con RM) nel corso di un trattamento cronico con mifepristone, antagonista del recettore dei glucocorticoidi.

Il **disegno** dello studio comprendeva due periodi di osservazione:

- nel primo (SEISMIC – *Study of the Efficacy and Safety of Mifepristone in the Treatment of Endogenous Cushing's Syndrome*), della durata di 24 settimane, venivano eseguiti dosaggi di ACTH, cortisolo salivare e urinario all'inizio e poi ogni 4 settimane e valutazione di RM all'inizio e dopo 10 e 24 settimane;
- nel secondo (LTE – *long-term extension study*), con durata variabile fino a 42 mesi, i controlli ematochimici venivano eseguiti ogni 3 mesi e la RM ogni 6 mesi.

Il gruppo in esame comprendeva in partenza una popolazione di 43 pazienti (che si riduceva a 27 nel periodo LTE), per la maggior parte donne, con una storia di malattia di circa 3 anni e tutti, tranne uno, sottoposti a precedente trattamento NCH. In più della metà dei soggetti era stata istituita una terapia adiuvante (farmacologica e/o RT).

**Mifepristone ha determinato un progressivo aumento dei livelli di ACTH, con successiva stabilizzazione, tra la 10° e la 24° settimana, per poi raggiungere i valori pre-terapia dopo sei settimane dalla sospensione.** Nel periodo LTE il picco di ACTH raggiunto rimaneva abbastanza stabile per tutto il periodo di osservazione. In entrambi i periodi, i valori di ACTH correlavano direttamente con i livelli di cortisolo, non mostravano differenze tra pazienti trattati e non con RT, mentre correlavano con la dose di mifepristone. **Le lesioni ipofisarie rimanevano stabili in 30 pazienti, progredivano in 3 (2.5, 6 e 19 mesi dopo l'inizio del trattamento) e si riducevano in 2 casi.**

Gli autori concludono che:

- gli incrementi di ACTH in corso di terapia cronica con mifepristone raggiungono un picco dopo alcune settimane di terapia ma l'aumento non è progressivo; l'incremento di ACTH è superiore a 4 volte rispetto al basale in un terzo dei pazienti, ma non si osserva nessun aumento in più del 10% dei casi;
- l'aumento dell'ACTH è direttamente correlato con la dose del farmaco, con aumenti significativi per dosi > 600 mg/die;
- pur a fronte di aumento dei livelli di ACTH, non sembra esservi rischio di aumento delle dimensioni della lesione; nei pochi casi in cui questa si è verificata, non sembra correlabile né con i livelli di ACTH né con la presenza di pregresso trattamento RT.

In conclusione, **il trattamento con mifepristone in soggetti con malattia di Cushing recidivante o persistente può essere considerata una terapia sicura.** I livelli di ACTH possono aumentare, l'aumento si verifica nelle prime settimane di terapia, è dose-dipendente e generalmente rimane stabile nel corso della terapia stessa. **All'aumento dei livelli di ACTH non corrisponde di solito un aumento delle dimensioni del residuo;** durante questa terapia si possono osservare casi sia di progressione che di regressione della lesione.



### Bibliografia

1. Arnaldi G. Malattia di Cushing. [Endowiki](#).
2. Fleseriu M, Molitch ME, Gross C, et al. A new therapeutic approach in the medical treatment of Cushing's syndrome: glucocorticoid receptor blockade with mifepristone. *Endocr Pract* [2013, 19: 313-26](#).
3. Morgan FH, Laufgraben MJ. Mifepristone for management of Cushing's syndrome. *Pharmacotherapy* [2013, 33: 319-29](#).
4. Johanssen S, Allolio B. Mifepristone (RU 486) in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* [2007, 157: 561-9](#).
5. Fleseriu M, Findling JW, Koch CA, et al. Changes in plasma ACTH levels and corticotroph tumor size in patients with Cushing's disease during long-term treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, doi.org/10.1210/jc.2014-1843](#).