

Gestione della dislipidemia durante terapia con mitotane

Chiara Vitiello, Bianca Pellegrini e Maria Cristina De Martino

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II, Napoli, Italia

Autore corrispondente: MC De Martino demartino.mc@gmail.com

Introduzione

Il Mitotane è un derivato dell'insetticida DDT e rappresenta il caposaldo della terapia del carcinoma del surrene in stadio avanzato/metastatico nonché il principale farmaco utilizzato come terapia adiuvante in pazienti con carcinoma del surrene definiti come ad elevato rischio di recidiva (stadio III, R1 o ki67% >10), sottoposti a resezione chirurgica. [1,3]

Il mitotane blocca la sintesi degli ormoni corticosteroidi sia attraverso l'inibizione degli enzimi implicati in diversi *step* della steroidogenesi sia tramite un effetto diretto citotossico sulla corticale surrenalica, inducendo, in particolar modo, un'alterazione della catena mitocondriale, l'apoptosi delle cellule tumorali surrenaliche e la degenerazione delle zone fascicolata e reticolare della corticale del surrene [2].

Il monitoraggio della concentrazione ematica dei livelli di mitotane (mitotanemia), è molto importante nella gestione dei pazienti trattati con questo farmaco poiché il miglior rapporto tra possibile efficacia terapeutica e tollerabilità si ottiene quando la mitotanemia raggiunge la finestra terapeutica tra 14 e 20 mg/dl. Infatti, il mitotane presenta diversi effetti collaterali la cui frequenza e gravità aumenta in caso di concentrazioni sieriche > 20mg/dl [2,3]. Tra gli effetti collaterali più frequenti vi sono quelli gastrointestinali ed epatici (anoressia, nausea, vomito, diarrea ed aumento degli enzimi epatici) o neurologici (confusione, vertigini, atassia, etc.), nonché diverse alterazioni di natura endocrino metabolica che possono interferire con l'aderenza e l'eventuale continuità del trattamento e pertanto vanno monitorate e possibilmente trattate adeguatamente [3,4]. Tra le tossicità di stretta pertinenza endocrinologica ritroviamo un'alterazione del metabolismo lipidico che risulta soprattutto in una ipercolesterolemia.

Mitotane e dislipidemia

Diversi studi confermano che il trattamento con il Mitotane, porta ad un aumento dei livelli di colesterolo HDL (cHDL), colesterolo LDL (cLDL) e colesterolo totale in più del 50% dei pazienti trattati. Questo effetto collaterale è potenzialmente reversibile dopo sospensione della terapia e tende a ripresentarsi qualora essa venga ripresa [5].

Per quanto riguarda i meccanismi patogenetici, è stato suggerito che il mitotane aumenti i livelli di c-LDL attraverso la stimolazione di *hydroxyl-methyl-glutaryl coenzyme A* (HMG- CoA) reduttasi, enzima chiave nel processo di sintesi del colesterolo stesso; al contrario, il meccanismo coinvolto nell'aumento di cHDL risulta meno chiaro. Un'ipotesi è che il farmaco, inducendo l'attività del citocromo P450, ne possa stimolare la sintesi. Al tempo stesso altri tre meccanismi potrebbero contribuire in questo processo: l'attività simil estrogenica del mitotane, l'inibizione di CYP11A1 con conseguente riduzione della conversione del colesterolo a pregnenolone e, infine, l'instaurarsi dell'ipotiroidismo [2]. Quest'ultimo rappresenta uno degli effetti avversi endocrinologici che si verifica in corso di terapia con Mitotane; ne risulta una diminuzione di tiroxina totale (T4) e libera (FT4) con un valore di TSH che non subisce modifiche significative. Il meccanismo sottostante non è ancora ben definito (5).

Le alterazioni riguardano anche i trigliceridi, nonostante l'effetto, in questo caso, sia controverso e non del tutto univoco.

Sono state studiate, inoltre, eventuali differenze dell'alterazione del profilo lipidico in relazione al sesso, sottolineando un'influenza significativa dello stesso sul colesterolo totale, HDL e trigliceridi; in particolare è stato evidenziato come livelli di colesterolo totale e cHDL fossero più bassi nei maschi

che nelle femmine e i livelli di trigliceridi fossero più bassi nelle femmine che nei maschi. Non sono stati osservati dati significativi riguardanti i livelli di colesterolo cLDL. Un possibile ruolo nella donna sembra essere giocato anche della menopausa, poiché sono stati descritti, in post-menopausa, livelli più elevati di cLDL e trigliceridi e livelli più bassi di cHDL rispetto alla premenopausa [6].

Un altro fattore da prendere in considerazione è che il mitotane è un farmaco liposolubile, ragion per cui il profilo lipidico può influenzarne la distribuzione. A questo riguardo è stata descritta una maggiore mitotanemia ed una maggiore tollerabilità del farmaco nei soggetti con aumento del profilo lipidico anche per concentrazioni di mitotanemia > 20mg/dl, che potrebbe dipendere da un'alterata distribuzione del mitotane nell'organismo, con sequestro nel torrente circolatorio e ridotta biodisponibilità a livello tissutale, dunque potenzialmente non è escluso che un più elevato profilo lipidico potrebbe anche associarsi ad una minore efficacia del farmaco. Ciò è da tenere in considerazione per affrontare il necessario trattamento della dislipidemia in questi pazienti [7].

Trattamento della dislipidemia associata a mitotane.

Una valutazione completa del rischio cardiovascolare del paziente dovrebbe guidare il trattamento, iniziando gli agenti ipolipidemizzanti anche in considerazione dell'equilibrio esistente tra cHDL e cLDL, entrambi aumentati dalla terapia con mitotane.

L'alterazione del profilo lipidico ed in particolare l'aumento del cLDL è abbastanza precoce; infatti, viene descritta anche a concentrazioni di mitotane inferiori a 14 mg/dl (al contrario dell'aumento del cHDL che è risultato essere dose- dipendente) motivo per cui è ipotizzabile un beneficio dall'introduzione precoce di un trattamento antilipidemizzante dopo l'inizio del Mitotane.

L'insorgenza della dislipidemia si verifica generalmente entro 6 mesi dall'inizio della terapia con mitotane. È stato riportato che il profilo lipidico migliora, in molti casi, dopo l'interruzione della terapia ma, in circa un terzo di essi, il recupero non è completo e i pazienti potrebbero avere necessità di terapia con statine anche dopo la sospensione del mitotane [2].

La Tabella 1 schematizza l'algoritmo per la valutazione della sicurezza endocrino-metabolica in pazienti trattati con mitotane.

E' stato riportato in modelli preclinici, che le statine possano esercitare effetti anti proliferativi su diverse cellule tumorali (e.g. : tumore mammella, prostata, polmone), dovuti probabilmente ad una inibizione del *pathway* del mevalonato, ed è stato dimostrato come questo effetto sia evidente anche sulla linea cellulare di carcinoma corticosurrenalico umano NH295R(7) In tale modello preclinico, è' stato dimostrato come la rosuvastatina potenzia la capacità del mitotane di ridurre la vitalità cellulare e di aumentare i processi di apoptosi; la maggior parte dei meccanismi sottostanti restano ancora oscuri sebbene sia stato ipotizzato un ruolo della riduzione dell'attività della HMGCoA reduttasi, che ricordiamo essere l'enzima chiave per il metabolismo del colesterolo, ed una riduzione dell'espressione della proteina ABCA1 che è responsabile del trasporto del colesterolo libero fuori dalla cellula [8].

Dunque, è ipotizzabile che il trattamento con le statine nei pazienti in terapia con Mitotane possa non solo avere il fine di controllare la dislipidemia ma anche esercitare un'azione di potenziamento della funzione antitumorale del mitotane stesso. Tale azione potrebbe svolgersi attraverso diversi meccanismi, tra cui un potenziale meccanismo farmacocinetico legato al possibile aumento della biodisponibilità del mitotane nei tessuti, riducendone il sequestro all'interno delle lipoproteine ed alcuni meccanismi farmacodinamici dovuti all'effetto antitumorale sulle cellule del carcinoma surrenalico, sia diretto che in potenziamento al mitotane sebbene le evidenze a tale proposito siano ancora modeste.

La rosuvastatina sembra essere la più indicata al trattamento dell'ipercolesterolemia indotta da mitotane, dal momento che non viene metabolizzata dal CYP450. Inoltre, le ultime evidenze sottolineano una netta differenza tra l'utilizzo di rosuvastatina al dosaggio di 10mg versus 20mg (con pieno effetto solo alla dose più elevata) ciò a significare che, a dosi più basse, l'azione della

rosuvastatina viene comunque alterata dal trattamento con il mitotane, tramite meccanismi ancora ignoti ed indipendenti dall'induzione del citocromo P450 (2) e che lasciano ancora spazio a nuove scoperte.

Conclusioni

La terapia con mitotane ha complesse e molteplici implicazioni sul metabolismo dei lipidi che vanno oltre l'essere un semplice evento avverso, gestibile con l'adeguata terapia antilipidica, e che potrebbero riguardare importanti meccanismi farmacocinetici e farmacodinamici, la cui ulteriore comprensione potrebbe comportare enormi progressi nell'ottimizzazione e personalizzazione del trattamento con questo farmaco.

Tabella 1 Schematizzazione dell'algoritmo per la valutazione del profilo di sicurezza endocrino-metabolico in pazienti trattati con mitotane (modificata da [2])

Problema clinico	Come valutarlo	Quando valutarlo
Funzione tiroidea	FT4	Ogni 3 mesi
Ipogonadismo maschile	SHBG, albumina, Testosterone totale	In pazienti sintomatici oppure ogni 3-6 mesi
Assetto lipidico	Lipemia totale, HDL-c, trigliceridi	Ogni 3-4 mesi
Terapia sostitutiva con glucocorticoidi	Segni e sintomi, elettroliti, ACTH e cortisolo salivare	Ogni 3-4 mesi nei primi 6 mesi, quindi ogni 6-12 mesi
Terapia sostitutiva con fludrocortisone	Renina	Ogni 6 mesi
Cisti ovarica	Ecografia pelvica	Ogni 6-22 mesi in premenopausa

Conflitto di interesse Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali

Competing Interests The authors declares no competing interests.

Bibliografia

1. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A et al. Long-term outcomes of adjuvant mitotane therapy in patients with radically resected adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(4):1358-65
2. Bianchini M., Puliani G, Chiefari A. et al. Metabolic and Endocrine Toxicities of Mitotane: a systematic review *Cancers (Basel).* 2021 Oct 5;13(19):5001.
3. Fassnacht M, Dekkers O, Else T et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the european network for the study of adrenal tumors. 2018 Oct 1;179(4): G1-G46
4. Terzolo M, Pia A, Berruti A et al. Low dose monitored mitotane treatment achieve the therapeutic range with manageable side effects in patient with adrenocortical cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2000 Jun;85(6):2234-8. doi: 10.1210/jcem.85.6.6619
5. Vikner M E, Krogh J, Daugaard G et al Metabolic and hormonal side effects of mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: A retrospective study in 50 Danish patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021 Feb;94(2):141-149
6. Allegra S, Puglisi S, Borin C et al. Sex-based evaluation of lipid profile in postoperative adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma, *Biomedicines.* 2022 Aug 3;10(8):1873
7. Paci A, Hescot S, Seck A et al. Dyslipidemia causes overestimation of plasma mitotane measurements. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016; 2016:1501358
8. Boulate G, Amazit L, Naman A, et al Potentiation of mitotane action by rosuvastatin: new insights for adrenocortical carcinoma management. *Int J Oncol.* 2019 Jun;54(6):2149-2156. doi: 10.3892/ijo.2019.4770. Epub 2019 Apr 3.
1)