

## S. DI CUSHING ECTOPICA: STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO SUI FATTORI PROGNOSTICI

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

La sindrome di Cushing da secrezione ectopica di ACTH (ECS) da parte di un tumore neuroendocrino (NET) era considerata fino a qualche anno fa un capitolo di nicchia dell'endocrinologia, riservato a pochi cultori della materia (1). Scarsi, incompleti e assai eterogenei sono i dati di letteratura riguardanti le caratteristiche tumorali, i tipi di trattamento e la prognosi dei pazienti affetti da ECS, per cui è difficile, se non impossibile, ricavarne delle linee guida; inoltre, spesso sono descritti casi singoli e sono pochi gli studi condotti su ampi numeri di pazienti.

Un recente **studio retrospettivo multicentrico italiano** (2) condotto in 17 centri di riferimento, ha analizzato **110 pazienti** affetti da ECS (58.2% di sesso femminile, età media alla diagnosi  $49.5 \pm 15.9$  anni), seguiti nel periodo 1986-2014 (tabella 1). Lo studio ha cercato di identificare i principali fattori prognostici che influiscono sull'*outcome* della ECS, alla ricerca di una strategia terapeutica mirata, basata su criteri razionali e su evidenze cliniche, pur nella consapevolezza dell'**estrema eterogeneità** eziopatogenetica di questa patologia e della sua natura proteiforme.

Con l'ausilio di un questionario, i partecipanti hanno descritto le caratteristiche cliniche e istologiche della malattia, l'approccio diagnostico (laboratoristico e strumentale), l'utilizzo di terapia (medica, oncologica, radiante e chirurgica) e il *follow-up* sia dal punto di vista della sopravvivenza che della persistenza di malattia oncologica e/o endocrinologica.

**Tabella 1**  
**Caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti con ACTH ectopico**

Sede tumorale	N	Età alla diagnosi	Diametro tumorale (mm)	Durata sintomi prima della diagnosi (mesi)	Metastasi a distanza	Metastasi linfonodali
BC	45 (40.9%)	$44.9 \pm 16.6$	$23.4 \pm 18$	$16.5 \pm 24.5$	9/36 (20%)	20/45 (44.4%)*
Occulta	25 (22.7%)	$55.4 \pm 13.5^*$	-	$18.5 \pm 28.3$	4/25 (16%)	2/25 (8%)
pNET	17 (15.5%)	$48.3 \pm 14.7$	$48.4 \pm 34.7^*$	$3.9 \pm 5.6^*$	13/17 (76%)*	8/17 (52.9%)*
FEO	7 (6.4%)	$50.1 \pm 17$	$26.5 \pm 14$	$11 \pm 8.5$	0/7 (0%)	0/7 (0%)
TC	6 (5.5%)	$42 \pm 14$	$57.4 \pm 9.9^*$	$11.6 \pm 8.3$	5/6 (83%)*	3/6 (50%)*
SCLC	4 (3.6%)	$69.7 \pm 7.6^*$	$33.3 \pm 5.8$	$3.25 \pm 2.1^*$	3/4 (75%)*	2/4 (50%)*
NET intest	3 (2.7%)	$66 \pm 9$	$21.5 \pm 13.4$	$13 \pm 19.9$	2/3 (66.7%)	1/3 (33.3%)
MTC	2 (1.8%)	$57.5 \pm 3.5$	30	6.5	1/2 (50%)	2/2 (100%)
SCCC	1 (0.9%)	24	42	5	1/1 (100%)	1/1 (100%)

\*p < 0.05; BC = carcinoma bronchiale; pNET = NET pancreatico; FEO = feocromocitoma; TC = carcinoma timico; SCLC = carcinoma polmonare a piccole cellule; MTC = carcinoma midollare tiroideo; SCCC = carcinoma a piccole cellule della cervice uterina

### Caratterizzazione tumorale

Il **tipo** più frequente di tumore è risultato il carcinoma bronchiale (BC) (40.9% dei casi: 30 forme tipiche, 12 atipiche e 3 non definite), seguito dai tumori occulti o a primitività non nota (NETOCC, 22.7%) e dai tumori pancreatici (pNET, 15.5%); più rari i feocromocitomi (FEO, 6.4%), i carcinomi timici (TC, 5.5%), i microcitomi (SCLC, 3.6%), i tumori intestinali (2.7%: 1 a localizzazione ileale, 1 ciecale e 1 rettale), i carcinomi midollari della tiroide (MTC, 1.8%) e il tumore a piccole cellule della cervice uterina (SCCC, 0.9%) (tabella 1).

L'**indice proliferativo** delle neoplasie (Ki-67 o conta mitotica), disponibile in 54/110 casi, ha distinto tre sottogruppi:

- G1 (Ki-67 0-2%): 21 pazienti (38.9%), 17 BC tipici, 3 pNET e 1 FEO;
- G2 (Ki-67 3-20%): 21 pazienti (38.9%), 9 BC tipici, 6 pNET, 3 TC, 1 FEO, 1 tumore ciecale e 1 tumore a primitività ignota già metastatico;
- G3 (Ki-67 > 20%): 12 pazienti (22.2%), 4 pNET, 2 BC atipici, 2 NETOCC, 1 SCLC, 1 TC, 1 NET rettale e 1 SCCC.



Elisa Cosaro<sup>1</sup> ([elisacosaro@libero.it](mailto:elisacosaro@libero.it)), Giuseppe Francia<sup>2</sup>, Maria Vittoria Davì<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOS di Endocrinologia, Medicina Generale e Malattie Aterotrombotiche, Policlinico GB Rossi, AOUI, Verona

<sup>2</sup>Servizio di Endocrinologia, Ospedale Pederzoli, Peschiera del Garda, Verona

L'analisi immuno-istochimica risultava positiva per ACTH nella gran parte della popolazione (42/52 pazienti, 84.6%).

È stata riscontrata una prevalenza significativamente maggiore di **metastasi** a distanza nei pazienti affetti da pNET, SCLC e TC, rispetto quelli con BC e NETOCC; nessun FEO era maligno (tabella 1).

La prevalenza dei NETOCC fra i pazienti reclutati nel periodo 2006-2014 si è ridotta (17.2%) rispetto ai due decenni precedenti (25% nel periodo 1986-1994 e 32.4% nel periodo 1995-2005).

### Caratteristiche cliniche

Alla diagnosi non si evidenziava nessuna differenza significativa fra i vari tipi di NET (tabella 2); la durata media dei sintomi prima della diagnosi di NET è risultata di  $13.1 \pm 21.2$  mesi.

Nell'1.8% dei casi la presenza del NET faceva parte di una sindrome genetica poliendocrina (MEN-1 e malattia di Von Hippel-Lindau).

Iperensione	89.1%
Ipopotassiemia (K < 3.5 mEq/L)	71.3%
Miopia prossimale	70.9%
Diabete mellito	65.5%
Fragilità cutanea	54.5%
Osteoporosi	48.2%
Patologie psichiatriche	34.5%
Ipercoagulabilità	30%

### Approcci diagnostici

**Nessun test diagnostico di II livello ha raggiunto la sensibilità del 100%** (tabella 3), a conferma che per la diagnosi differenziale della sindrome di Cushing sono necessari più test ormonali e nei casi dubbi il cateterismo dei seni petrosi.

In 4 casi il NET è stato individuato dopo un periodo medio di 4 anni dalla diagnosi di sindrome di Cushing: due di questi erano già stati sottoposti a surrenectomia di prima linea.

Parametro	Valore normale	Valore patologico		
		< 3 volte ULN	3-5 volte ULN	> 5 volte ULN
CLU 24 h	2/93 (2.15%)	19/93 (20.4%)	7/93 (7.5%)	65/93 (69.9%)
Cortisolemia h 8	18/105 (17.1%)	68/105 (64.8%)	10/105 (9.5%)	9/105 (8.6%)
ACTH h 8	5/102 (4.9%)	48/102 (47.1%)	24/102 (23.5%)	25/102 (24.5%)
1 mg DMX <i>overnight</i>	0/63 (0%)	non soppresso: 63/63 (100%)		
DMX 2 mg	0/13 (0%)	non soppresso: 13/13 (100%)		
DMX 8 mg	10/70 (14.3%)	non soppresso: 60/70 (85.7%)		
CRH	3/58 (5.2%)	nessuna risposta: 55/58 (94.8%)		
Desmopressina	6/26 (23.1%)	nessuna risposta: 20/26 (76.9%)		
IPSS	3/28 (10.7%)	nessun gradiente al basale e dopo CRH: 25/28 (89.3%)		

ULN = limite superiore della norma; CLU = cortisolo libero urinario; DMX = desametasone; IPSS = cateterismo dei seni petrosi inferiori

### Terapia chirurgica

Sessanta pazienti (54.5%) sono stati sottoposti a chirurgia **del tumore primitivo** (82.2% dei BC, 52.9% dei pNET). La chirurgia è risultata curativa in 34 soggetti (56.7% degli operati): 70.2% dei BC, 11.1% dei pNET, 100% dei FEO. Nel 26.6% dei pazienti è stato utilizzato un approccio chirurgico con finalità **palliativa**, come nel caso di resezione della neoplasia primitiva in presenza di metastasi a distanza, soprattutto nei pNET (11.6%).

In 31 pazienti (28.2%) è stata eseguita **surrenectomia**: in 18 come terapia di prima linea (8 NETOCC, 5 BC, 1 TC e 4 pNET), in 13 dopo il fallimento delle altre procedure terapeutiche. In 5 casi la surrenectomia è stata eseguita in due tempi, a causa dei rischi peri-operatori conseguenti alle precarie condizioni cliniche. La prevalenza della surrenectomia è stata significativamente maggiore nei pazienti con NETOCC e con pNET rispetto a quelli affetti da BC (48% e 41.2% vs 20%,  $P = 0.038$ ).

### Terapia farmacologica

**Timing**: prima della chirurgia nel 55% dei casi e dopo l'intervento chirurgico nel 6.6%.

**Schedule**: nel 53.6% dei pazienti è stato somministrato un farmaco in monoterapia e nel 46.4% in combinazione (soprattutto ketoconazolo + analogo della somatostatina).

**Controllo della sindrome ormonale**: ottenuto in maniera completa nel 29.4% e parziale nel 70.6%.

#### Farmaci utilizzati:

- **inibitori della steroidogenesi**: impiegati nella maggior parte dei pazienti (70.9%), anche in combinazione (88.5% ketoconazolo, 16.7% mitotane, 6.4% metirapone);
- **altri**: mifepristone (0.9% dei casi), cabergolina (7.3%), analoghi della somatostatina (54.5%), everolimus (7.3%) e sunitinib (0.9%);
- **chemioterapia tradizionale** nel 24.5% dei casi:
  - streptozotocina/doxorubicina/5-FU in 3 pazienti (1 BC atipico, 1 TC e 1 pNET);
  - etoposide/cisplatino in 14 pazienti (2 BC atipici, 2 SCLC, 3 TC, 4 pNET, 1 SCCC, 2 NET occulti);
  - temozolomide/capecitabina in 10 pazienti (1 BC tipico, 1 BC atipico, 1 TC, 5 pNET, 1 NETOCC e 1 NET ciecale).

### Altre terapie

#### Terapie loco-regionali delle metastasi epatiche:

- embolizzazione trans-arteriosa (TAE) e chemio-embolizzazione trans-arteriosa (TACE): nel 4.5% dei casi (tutti affetti da pNET);
- radiofrequenza (RFA): nel 2.7% (2 pNET e 1 BC);
- radioterapia selettiva interna (SIRT): in 1 solo paziente.

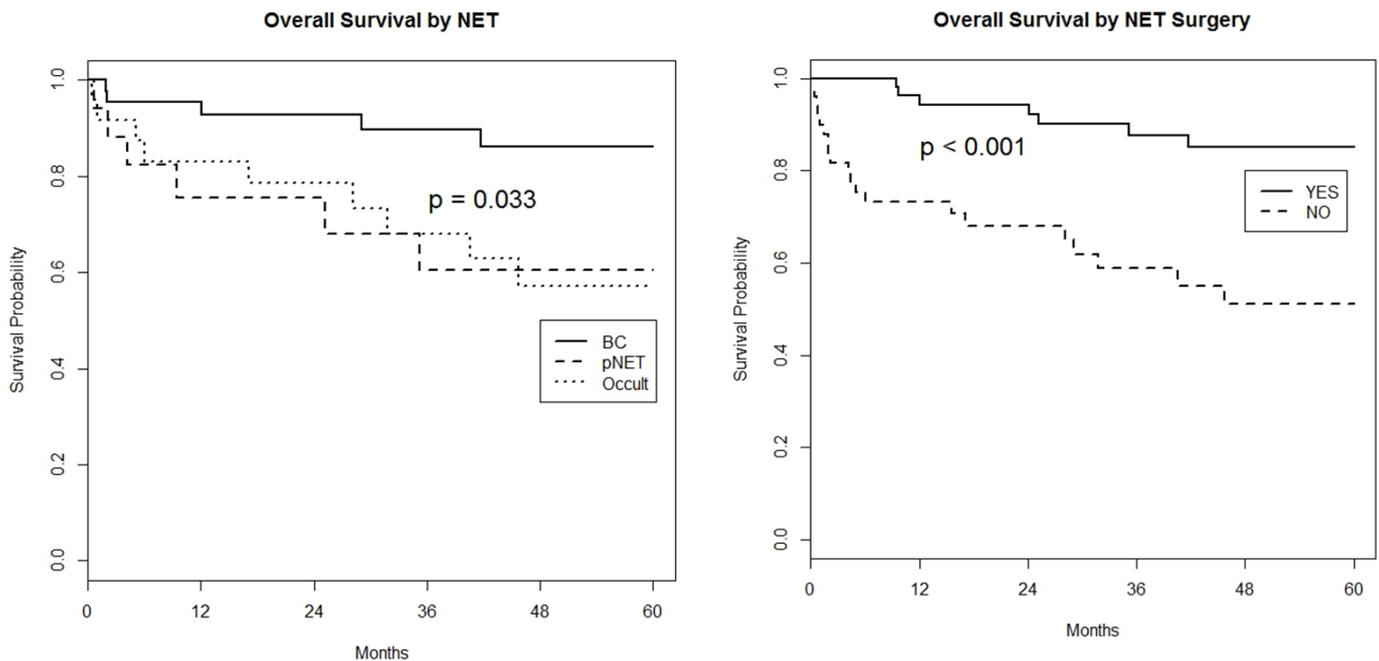
**Terapia radiorecettoriale** con analoghi caldi della somatostatina: in 13 pazienti, con controllo almeno parziale della sindrome endocrina nella maggioranza dei casi (79.6%).

### Follow-up e sopravvivenza

Prendendo in considerazione l'intera casistica, il **follow-up mediano** (dal momento della diagnosi all'ultima valutazione) è durato **60 mesi**, durante il quale sono deceduti 30 pazienti: 18 per progressione tumorale, 11 per le conseguenze dell'ipercortisolismo (4 per insufficienza respiratoria secondaria a trombo-embolismo o polmonite, 1 per infarto miocardico acuto, 5 per *shock* settico e 1 per severa ipokaliemia) e 1 per adenocarcinoma mammario.

La **sopravvivenza globale** (OS) è stata: 84% a 1 anno, 81% a 2 anni, 74% a 3 anni e 70% a 4 e 5 anni. I pazienti con **età** alla diagnosi  $\geq 60$  anni avevano prognosi peggiore dei più giovani (OS a 5 anni 52% vs 81% nei  $< 40$  anni e vs 77% in quelli con età fra 40 e 59 anni alla diagnosi,  $P = 0.016$ ). Non è stata rinvenuta differenza statisticamente significativa di OS in relazione a genere e anno della diagnosi.

L'OS a 5 anni per i BC era significativamente maggiore rispetto ai pNET e ai NETOCC (86% vs 60%,  $P = 0.033$ ) (figura sinistra). In relazione al **grading** istologico, è stato dimostrato un **trend** significativamente peggiorativo della sopravvivenza a 5 anni da G1, a G2 e G3 (rispettivamente 87.7%, 72.4% e 37%,  $P = 0.007$ ).



**Sopravvivenza complessiva: a sinistra in base al tipo di tumore, a destra all'esecuzione di chirurgia**

Dall'analisi dei dati è emerso inoltre che la **prognosi** era influenzata da alcuni aspetti:

- **peggiore** nei pazienti **con metastasi** (OS a 5 anni 79% vs 61%,  $P = 0.019$ ), soprattutto nel caso di metastasi a distanza rispetto alle sole metastasi loco-regionali (82% vs 47%,  $P < 0.001$ );
- **peggiore** nei pazienti **con alterazioni ormonali molto rilevanti** (cortisolemia/cortisoloria);
- **ipokaliemia** e **diabete mellito** sono risultati fattori prognostici **negativi** ( $P = 0.001$  e  $P = 0.0146$ );
- i pazienti sottoposti a **chirurgia** presentavano sopravvivenza migliore rispetto ai non operati (OS a 5 anni 85% vs 51%,  $P < 0.001$ ) (figura destra). In caso di surrenectomia, la sopravvivenza è risultata migliore nei primi 2 anni rispetto ai non operati: nei primi 2 anni di *follow-up* dopo surrenectomia non vi è stato alcun decesso, mentre nel gruppo dei non surrenectomizzati sono deceduti 18 pazienti, con OS a 2 anni del primo gruppo pari al 74%. L'OS a 5 anni, tuttavia, non risulta significativamente differente (76% vs 68%,  $P = 0.168$ ).

### Conclusioni

L'analisi dei dati porta a identificare diversi concetti significativi.

1. Correlazione inversa fra **gravità dell'ipercortisolismo** e OS: l'aumento del CLU è fattore prognostico negativo indipendente dagli altri fattori strettamente oncologici; conseguenze potenzialmente fatali dell'ipercortisolismo sono suscettibilità alle infezioni, tendenza a sviluppare eventi trombo-embolici, diabete e rischio di aritmie correlate alla severa ipokaliemia (3-8).
2. **Grading** tumorale e **stadio** della malattia alla diagnosi influenzano la prognosi.
3. L'**outcome** dei pazienti con ECS non è migliorato negli ultimi 30 anni.
4. **Chirurgia**: ha un ruolo fondamentale, è potenzialmente curativa quando è praticabile la resezione completa del tumore primitivo, come in molti casi di BC circoscritto.
5. Quando la guarigione chirurgica non è possibile, una corretta gestione della ECS deve proporsi come **obiettivo principale un tempestivo ed energico trattamento della sindrome ormonale** con tutte le risorse terapeutiche disponibili. Soprattutto, quando l'eccesso ormonale è di difficile controllo, la **surrenectomia** dovrebbe occupare un ruolo di maggiore rilievo se non prioritario. Grazie al perfezionamento delle tecniche chirurgiche laparoscopiche (es. la via di approccio posteriore), questo intervento risulta attualmente meno invasivo rispetto al passato e quindi proponibile anche in pazienti in condizioni di salute precarie.

6. **Forma neoplastica:** i BC sono la forma più frequentemente responsabile della sindrome (9-11). I BC tipici sono più frequenti degli atipici e manifestano un andamento più favorevole in termini di stadio alla diagnosi e risposta alle varie terapie. La chirurgia risulta curativa in un'alta percentuale di questi pazienti (70.2%), anche in presenza di metastasi linfonodali (10,12). Al contrario, la sopravvivenza dei NETOCC appare peggiore rispetto ai BC e simile a quella dei pNET, in contrasto con quanto dimostrato in altri studi (9-11). Nell'ambito dei NET gastroentero-pancreatici, i pNET sono la fonte prevalente di ACTH, la maggioranza risulta ben o moderatamente differenziata e spesso sono di grandi dimensioni e già metastatici a distanza alla diagnosi (13).
7. **<sup>68</sup>Ga-PET/TC:** è un esame dotato di alta sensibilità, ma è stato eseguito solo in un numero limitato di pazienti, verosimilmente per la disponibilità ancora limitata di questo strumento diagnostico. Molti NETOCC sono probabilmente di origine bronchiale e con la crescente diffusione di questa metodica potrebbero rendersi identificabili. Va però considerato anche che alcuni NET hanno dimensioni al di sotto della soglia di sensibilità diagnostica della PET, oppure potrebbero aver sviluppato una *down regulation* dei recettori per la somatostatina, causata dalla cronica esposizione all'ipercortisolismo (14).

### Bibliografia

1. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. Rev Endocr Metabol Disord [2010, 11: 117-26](#).
2. Davì MV, Cosaro E, Piacentini S, et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study. Eur J Endocrinol [2017, 176: 451-9](#).
3. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, et al, ABC Study Group. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. J Hypertens [2015, 33: 44-60](#).
4. Isidori Am, Minnetti M, Sbardella E, et al. Mechanisms in endocrinology: the spectrum of haemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect. Eur J Endocrinol [2015, 173: 101-13](#).
5. Torpy DJ, Mullen N, Ilias I, Nieman LK. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. Ann NY Acad Sci [2002, 970: 134-44](#).
6. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. Lancet Diabetes Endocrinol [2016, 4: 611-29](#).
7. Clayton RN. Mortality in Cushing's disease. Neuroendocrinology [2010, 92: 71-6](#).
8. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jorgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. Neuroendocrinology [2010, 92: 1-5](#).
9. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the national institutes of health. J Clin Endocrinol Metab [2005, 90: 4955-62](#).
10. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotrophin syndrome: clinical features, diagnosis, management and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab [2006, 91: 371-7](#).
11. Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M, et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. Eur J Endocrinol [2006, 155: 725-33](#).
12. Kamp K, Alwani RA, Korpershoek E, et al. Prevalence and clinical features of the ectopic ACTH syndrome in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. Eur J Endocrinol [2016, 174: 271-80](#).
13. Maragliano R, Vanoli A, Albarello L, et al. ACTH-secreting pancreatic neoplasms associated with Cushing syndrome: clinicopathologic study of 11 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol [2015, 39: 374-82](#).
14. Anafroglu I, Ersoy K, Asik M, et al. Diagnosis of an ectopic adrenocorticotrophic hormone secreting bronchial carcinoid by somatostatin receptor scintigraphy. Clinics [2012, 67: 973-75](#).