

## ESITI POST-CHIRURGICI, RECIDIVA E REMISSIONE NEL MORBO DI CUSHING OPERATO PER VIA TRANS-SFENOIDALE

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

La terapia di prima linea del morbo di Cushing (CD) è la chirurgia per via trans-sfenoitale (Tx), i cui scopi sono la remissione da malattia e il controllo nel lungo periodo, con riduzione del numero di recidive. Nei pazienti in cui la Tx ottiene la remissione dalla malattia, si riducono il rischio cardiovascolare (CV) e la mortalità, che rimangono invece elevati in quelli con malattia attiva.

Diversi **fattori influenzano gli esiti** dell'intervento chirurgico:

- dimensioni dell'adenoma;
- invasione durale;
- esatta localizzazione pre-chirurgica dell'adenoma;
- livelli di cortisolo libero urinario (CLU);
- conferma istologica della presenza di adenoma ACTH-secernente;
- giovane età del paziente (< 25 anni);
- esperienza del chirurgo.

I dati riguardanti i tassi di remissione e recidiva dopo l'intervento sono estremamente variabili, in parte per la mancanza di consenso sui criteri di guarigione da impiegare.

Una recente **revisione** ha analizzato i risultati clinici dei vari studi e i criteri impiegati per definire remissione e recidiva, allo scopo di evidenziare i migliori fattori predittivi dell'esito post-chirurgico e valutare l'eventuale relazione fra i diversi criteri impiegati e la frequenza di recidiva/remissione. Sono stati analizzati i dati provenienti da **43 studi (6400 pazienti)** su casistiche di almeno 40 pazienti affetti da CD e sottoposti a terapia chirurgica di prima linea, sia endoscopica che microscopica.

### Remissione

I **criteri** per definire la remissione sono risultati variabili da studio a studio:

- remissione dei segni e sintomi propri dell'ipercortisolismo;
- comparsa di segni e sintomi clinici o esami biochimici caratteristici dell'iposurrenalismo;
- necessità di trattamento sostitutivo cortico-steroidico per più di 6 mesi dopo l'intervento;
- presenza di segni clinici di eucortisolismo;
- buone condizioni cliniche senza necessità di ulteriori trattamenti.

**Nessuno studio ha impiegato solo parametri clinici, che sono stati sempre abbinati a esami biochimici**, fra cui cortisolemia del mattino e/o CLU e/o test di soppressione con desametasone a basse dosi (LDDST). I parametri biochimici più frequentemente usati sono risultati la cortisolemia del mattino sola o in associazione al CLU.

Nonostante l'ampia variabilità dei metodi biochimici usati, sono stati riportati indici di remissione simili, pari al 77% (2014/2614 pz; range 52.1–96.6%) impiegando i soli parametri biochimici e 79.5% (1428/1796 pz; range 65.0–88.6%) in caso di associazione con i parametri clinici, con un **tasso di remissione complessivo del 78%**.

**Fattori potenzialmente in grado di influenzare la probabilità di remissione post-Tx:**

- **dimensioni del tumore:** la probabilità per microadenoma è risultata significativamente maggiore rispetto a quella dei macroadenomi (rispettivamente 82.2% - range 46.5–94.0% - vs 60.1% - range 17.0–91.7%;  $P < 0.01$ );
- **esperienza del chirurgo** (espressa come n interventi/anno): la probabilità di remissione aumenta leggermente ( $r = 0.37$ ;  $P = NS$ ) con la maggiore esperienza del chirurgo (96.6% nel caso di 36-40 interventi/anno);
- **durata del follow-up** (13-96 mesi): non è risultata correlata alla probabilità di remissione;
- **decade di pubblicazione** dello studio: non è stata osservata nessuna correlazione;
- **remissione precoce o tardiva** (utilizzando un *cut-off* arbitrario di 6 mesi): la frequenza di remissione è risultata simile nei 6 studi che hanno valutato entrambe (rispettivamente 75.6% - range 66.7–89.0% - vs 72.3% - range 50.0–96.9;  $P = NS$ ).



**Benedetta Zampetti** ([benedettazampetti@yahoo.it](mailto:benedettazampetti@yahoo.it))  
Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano

Nella maggior parte degli studi sono stati riportati anche i dati relativi ai pazienti che non soddisfacevano i criteri di remissione, cioè con **malattia persistente** dopo intervento, la cui frequenza è risultata estremamente variabile (3.4-35%, media del **21.9%**). In uno studio è risultata pari al **39%** per il **macroadenoma**, sottolineando il peggior risultato nel caso di tumori di dimensioni maggiori.

### Recidiva

I **criteri** per l'identificazione della recidiva sono stati unicamente biochimici in 7 studi e associati a parametri clinici (ripresa dei sintomi e dei segni caratteristici) in 10. Fra i parametri biochimici usati (cortisolemia, CLU e/o LDDST), il dosaggio del CLU è risultato il metodo più frequentemente utilizzato; quando impiegata, la cortisolemia è stata valutata al mattino (in soli 2 studi è stata dosata alle ore 24).

La probabilità di recidiva è risultata simile nei vari studi, indipendentemente dal tipo di criterio usato (biochimico o combinato biochimico + clinico), risultando pari a 15.7% negli studi in cui venivano applicati i soli criteri biochimici vs 14.4% quando erano stati usati sia i biochimici che i clinici; **complessivamente la probabilità di recidiva è risultata pari al 15.2%, con un tempo medio di insorgenza di 50.8 mesi (range: 3-158).**

Analizzando i diversi criteri biochimici usati, la probabilità di recidiva è risultata maggiore impiegando il solo CLU rispetto alla combinazione di CLU + LDDST (rispettivamente 14.3% e 11.5% usando i soli parametri biochimici e 16.2% e 11.2% usando la combinazione dei biochimici e clinici); analogo dato è stato riscontrato per il CLU rispetto alla combinazione di CLU e cortisolemia (probabilità di recidiva rispettivamente pari al 16.2% e 14.4%).

### Fattori potenzialmente in grado di influire sulla probabilità di recidiva:

- **dimensioni del tumore:** frequenza di recidiva lievemente più alta, seppur in modo non statisticamente significativo, per i macroadenomi vs i microadenomi (rispettivamente 17.6% - range 0-80% - vs 13.4% - range 2.0-35%);
- **durata del follow-up** (13-96 mesi in 32 studi): non è risultata influire sulla frequenza di recidiva;
- **esperienza del chirurgo:** probabilità di recidiva del 6.7% in chirurghi di maggiore esperienza (31-40 interventi/anno) vs 13.6% dopo interventi condotti da chirurghi con esperienza più limitata (< 10 interventi/anno) ( $P = NS$ ), ma i dati derivano da solo due studi;
- **decade di pubblicazione:** la frequenza di recidiva aumenta nel tempo (1980-1990: 2.2-9.3%; 1991-2000: 0.0-17.0%; 2001-2010: 2.3-24.4%; 2011-2012: 6.7-47.4%;  $r = 0.8$ ;  $P = NS$ ), a significare un peggior risultato post-chirurgico o forse una sempre più attenta ricerca delle recidive.

### Sicurezza

In 32/43 studi sono state valutate le **complicanze post-chirurgiche**, che si sono manifestate nel **18.4%**:

- **alterazioni ormonali** nel 17.2% dei pazienti (range: 0-99%): fra i più frequenti, ipogonadismo, sindrome da inappropriata anti-diuresi e ipocortisolismo (che può anche essere considerato come prova di efficacia della terapia);
- **diabete insipido** nel 9.4% dei casi (range 0-72%);
- **rino-liquorrea** nel 4.5% dei pazienti (range 0-13.1%) e **meningite** nell'1.9% dei casi (range 0-7.9%);
- **complicanze CV** nell'1.2% (range: 0-7.6%);
- **varie** (0.2%): infezioni, cacosmia, disturbi visivi, epistassi, paralisi dei nervi cranici, ematoma, perforazione del setto, ecc.

### Con l'aumentare dell'esperienza del chirurgo si riduce il numero di complicanze:

- disordini ormonali:  $r = -0.29$ ,  $P = NS$ ;
- diabete insipido:  $r = -0.54$ ,  $P < 0.05$ ;
- rino-liquorrea:  $r = -0.74$ ,  $P < 0.001$ ;
- meningite:  $r = -0.54$ ,  $P < 0.05$ ;
- complicanze CV:  $r = -0.51$ ,  $P = NS$ .

La **mortalità**, valutata in 19 studi, è risultata complessivamente bassa (**1.7%**, range 0.0-18.1%) e **non è risultata correlare né con l'esperienza del chirurgo né con la frequenza di remissione**; la **mortalità peri-operatoria** (durante l'intervento o entro 1 mese), analizzata in 6 studi, è risultata dell'**1.5%** (range 1.0-1.9%).

### Discussione

La maggior probabilità di guarigione e il miglior risultato riscontrato per i microadenomi rispetto ai macroadenomi conferma un dato già noto in precedenza.

La durata del *follow-up* non ha influenzato la probabilità di recidiva, in disaccordo con studi precedenti che mostravano aumento del numero di recidive con l'aumentare della durata del *follow-up*. Questo dato suggerisce che alcuni tipi di tumore, per motivi ancora non chiariti, possono essere più aggressivi e recidivare precocemente.

In contrasto con i dati di letteratura, l'esperienza del chirurgo non ha influenzato la frequenza di remissione, dato che può in parte essere spiegato dal fatto che in alcuni studi sono state valutate esperienze di centri altamente specializzati sulla chirurgia ipofisaria, ma con limitato numero di interventi/anno per CD. Da sottolineare la riduzione del numero di complicanze all'aumentare dell'esperienza del chirurgo.

La revisione, inoltre, è stata focalizzata su studi in cui è stata usata la tecnica microscopica; in altri studi, i dati sulla tecnica endoscopica hanno mostrato risultati analoghi, con una probabilità di guarigione (definita con parametri biochimici) del 77% e migliori risultati in tumori di dimensioni più piccole (dei pazienti in remissione, la maggior parte erano portatori di microadenomi e solo il 14% era affetto da macroadenoma).

Il criterio biochimico di remissione più frequentemente usato è risultato la cortisolemia del mattino sola o combinata con i livelli di CLU; fra quelli di recidiva la cortisolemia del mattino con il CLU, il CLU da solo o il CLU con il LDDST. La grande variabilità dei metodi e dei *cut-off* impiegati nei vari studi, peraltro tutti accettati dalle linee guida attuali, può giustificare in parte l'ampio spettro di remissione (52.1-96.6%) e recidiva (5-47.4%) osservato. In nessuno degli studi è stato impiegato il cortisolo salivare notturno, nonostante gli autori sottolineino la sua sempre più evidente utilità.

La massima probabilità di remissione riportata nello studio (96.6%) è simile a quella riscontrata in un altro studio condotto nel 2011 (99%). Gli autori sottolineano come entrambi i dati vadano considerati una sovrastima dei reali esiti post-chirurgici, dal momento che la possibilità di recidiva rimane comunque alta (come riportato sia nella revisione sia in un altro recente articolo, rispettivamente 5-47.5% e 5-36%).

Fra i limiti dello studio, gli autori ammettono che l'aver escluso dallo studio casistiche meno numerose (< 40 pazienti) può aver portato a una sovrastima dell'importanza dell'esperienza del chirurgo; inoltre, riconoscono di non aver considerato nell'analisi dei dati il rischio di incorrere in *bias*.

### Conclusioni

- Maggiore probabilità di guarigione e miglior risultato per i microadenomi.
- Ampia variabilità dei metodi usati per definire l'esito post-chirurgico.
- Necessità di identificare criteri precisi e standardizzati, sia di remissione che di recidiva, per migliorare la gestione clinica e l'esito post-chirurgico.
- Conferma della possibilità di insuccesso della terapia chirurgica di prima linea, con la necessità di terapie di seconda linea efficaci. Poiché attualmente nessuna di quelle esistenti è ideale (bassa probabilità di remissione e alto rischio di ipopituitarismo in caso di re-intervento chirurgico o di radioterapia; rischio di sindrome di Nelson e necessità di terapia sostitutiva a vita in caso di surrenectomia), gli autori ripongono grande fiducia nella terapia farmacologica, in particolare nei farmaci ad azione specifica a livello ipofisario di recentissima introduzione clinica.

### Bibliografia

1. Petersenn S, Beckers A, Ferone D, et al. Outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol* [2015, 172: R227-39](#).
2. Arnaldi G. Malattia di Cushing. [Endowiki](#).