

## MALATTIA DI CUSHING: QUALE TERAPIA DI PRIMA LINEA QUANDO L'ADENOMA NON SI VEDE?

### Premesse

La malattia di Cushing (MC) è causata da un adenoma ipofisario ACTH-secernente, che nel 90% dei casi è un microadenoma. La terapia di prima linea è l'intervento chirurgico per via trans-sfenoidale (TSS), eseguito da un neurochirurgo esperto, finalizzato alla rimozione dell'adenoma: le casistiche più autorevoli riportano tassi di remissione del 70-90% per i microadenomi e del 30-100% per i macroadenomi (1-2).

Nella pratica clinica è frequente che l'*imaging* ipofisario di un paziente con MC non manifesti chiara evidenza della presenza dell'adenoma o che sia addirittura normale. Anche i pazienti con queste caratteristiche possono comunque essere sottoposti a TSS esplorativo eseguito da un neurochirurgo esperto.

### Il lavoro in esame

Considerando l'attuale disponibilità di nuovi farmaci per la cura della MC, quando la risonanza magnetica (RM) non rivela la presenza di un adenoma e non vi è disponibilità di un neurochirurgo esperto sul posto, la terapia medica di prima linea può essere considerata una valida alternativa al TSS?

A questa domanda hanno cercato di rispondere i componenti della *Pituitary Unit* dell'Università di Grenoble in Francia, analizzando i risultati del TSS nei pazienti con MC senza chiara evidenza di adenoma alla RM, confrontandoli con quelli dei pazienti con *imaging* positivo per adenoma (3).

Sono stati analizzati **retrospettivamente** i risultati di **195 pazienti** (156 femmine e 39 maschi), operati dal 1992 al 2018, **suddivisi in 4 gruppi** in base ai risultati della RM:

- A. normale: n = 44;
- B. non dirimente (anomalie non specifiche): n = 44;
- C. microadenomi: n = 89;
- D. macroadenomi: n = 18.

È stato eseguito il cateterismo dei seni petrosi inferiori (IPSS) in tutti i pazienti del gruppo A e in 34/44 del B.

Nel corso degli anni sono state utilizzate due procedure chirurgiche trans-sfenoidali:

- dal 1992 al 2011 una classica tecnica microscopica; in caso di mancata identificazione dell'adenoma, il chirurgo eseguiva un'ipofisectomia parziale in base al risultato intra-operatorio del gradiente di ACTH nei seni cavernosi;
- dalla fine del 2011 è stata utilizzata esclusivamente la tecnica endoscopica e non è più stato utilizzato il dosaggio estemporaneo intra-operatorio dell'ACTH nel seno cavernoso.

Il 97.6% delle ipofisectomie sub-totali è stato eseguito nei pazienti operati prima del 2011 con la tecnica microscopica, mentre dopo il 2011 l'alto tasso di visualizzazioni con approccio endoscopico ha permesso l'esecuzione di sole adenomectomie selettive.

**La proporzione delle RM non dirimenti/normali è diminuita nel tempo**, dal 60% del periodo 1992-1996 al 27% di quello 2012-2018. **Il valore predittivo positivo della RM è stato del 76%**, in quanto alcune immagini identificate come adenoma non hanno avuto una corrispondenza alla diagnosi istologica.

**Non si è osservata differenza statistica nei tassi di remissione post-operatoria** (cortisolemia < 50 µg/L) tra i vari gruppi (A 75%, B 73%, C 85%, D 94%), né tra i diversi approcci neurochirurgici (microscopico 78% vs endoscopico 88%).

Non si sono osservate differenze tra i vari gruppi per quanti riguarda le complicanze: infezioni (13/154 pazienti) e liquorea (3/154).

### Conclusioni

**Terapia farmacologica:** ad oggi lo studio prospettico con pasireotide (4) e quelli retrospettivi con cabergolina, chetoconazolo e metirapone (5-7) riportano tassi di remissione, definiti come normalizzazione del cortisolo libero urinario, non superiori al 50%.

**Efficacia a lungo termine:** il tasso di recidiva a 10 anni dopo remissione neurochirurgica è del 10-20%, mentre l'efficacia a lungo termine della terapia farmacologica è valutabile solo con il mantenimento *sine die* del trattamento in un paziente perfettamente aderente e senza insorgenza di resistenza.



**Costi:** la chirurgia è molto meno costosa rispetto a tutte le terapie farmacologiche attualmente disponibili.

**Mortalità:** la chirurgia è l'unico trattamento che può restituire al paziente il fisiologico ritmo circadiano di ACTH e cortisolo, mentre il trattamento farmacologico riduce soltanto la secrezione media di cortisolo, che in alcuni casi si manterrà inappropriatamente elevata durante la notte. Questo potrebbe essere il motivo per cui il tasso di sopravvivenza a lungo termine è simile a quello della popolazione generale solo nei pazienti in remissione post TSS (8).

Gli autori ritengono, quindi, che la **terapia chirurgica affidata a un operatore esperto debba essere sempre la prima scelta, anche in pazienti con MC senza chiara evidenza neuroradiologica di adenoma.**

#### Limiti dello studio

A parte la natura retrospettiva, un limite importante è l'impossibilità di valutare l'entità delle complicanze endocrine post-chirurgiche (*deficit* ipofisari), perché i dati non sono disponibili in circa il 30% dei pazienti. Inoltre, nel lavoro non ci sono dati relativi all'IPSS e solo nelle conclusioni viene indicato che i pazienti con *imaging* negativo da inviare alla chirurgia devono comunque presentare un gradiente di ACTH all'IPSS.

#### Bibliografia

1. Hofmann BM, et al. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg* [2008, 108: 9–18.](#)
2. Lambert JK, et al. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 1022–30.](#)
3. Cristante J, et al. Why we should still treat by neurosurgery patients with Cushing disease and a normal or inconclusive pituitary MRI. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 4101-13.](#)
4. Colao A, et al for the Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* [2012, 366: 914–24.](#)
5. Castinetti F, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 1623–30.](#)
6. Daniel E, et al. Effectiveness of metyrapone in treating Cushing's syndrome: a retrospective multicenter study in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 4146–54.](#)
7. Ferriere A, et al. Cabergoline for Cushing's disease: a large retrospective multicenter study. *Eur J Endocrinol* [2017, 176: 305–14.](#)
8. Clayton RN, et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2016, 4: 569–76.](#)