

Cosa fare in caso di recidiva in pazienti sottoposti a neurochirurgia ipofisaria per malattia di Cushing

Valentina Morelli

Centro clinico e di ricerca "Malattie del Metabolismo Osseo e Diabete" - Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Milano, Italia

Autore corrispondente v.morelli@auxologico.it

Introduzione

La recidiva della Malattia di Cushing (MC) dopo chirurgia transnasofenoidale è una eventualità non rara (prevalenza 5-21%), che può verificarsi nella metà dei casi nei primi 15-50 mesi dopo l'intervento, ma anche dopo decenni. I principali fattori di rischio per la comparsa di recidiva sono elencati nella tabella 1. [1] La mancata risposta di ACTH e cortisolo al test con desmopressina, insieme alla presenza di ridotti valori di cortisolo basale post-intervento, sembrano invece in grado di predire la remissione a lungo termine dopo una prima chirurgia. I criteri diagnostici per identificare la presenza di recidiva sono prevalentemente biochimici: generalmente il primo test a positivizzarsi è il cortisolo salivare a mezzanotte, seguito dal test di soppressione a basse dosi (LDDS), il cortisolo libero urinario sembra invece il parametro meno sensibile.

Preliminarmente alla scelta dell'opzione terapeutica più appropriata è richiesta la ripetizione di una risonanza magnetica (MRI) ad alta risoluzione. Non è noto invece se l'alterazione delle strutture venose post-chirurgia possa ridurre l'utilità del cateterismo dei seni petrosi inferiori nell'identificazione della lesione.

Opzioni terapeutiche

Le principali opzioni terapeutiche in caso di recidiva postchirurgica sono elencate nella Tab.2 e di seguito commentate anche in relazione alle possibilità di successo.[2]

- **Reintervento**

Il reintervento[3] è generalmente la prima opzione terapeutica, soprattutto in presenza di un imaging positivo. L'intervento deve essere eseguito in un centro di eccellenza (dove si effettuino almeno 25 interventi/anno). Il rischio di complicanze è maggiore rispetto alla prima chirurgia così come il rischio di ipopituitarismo con un tasso di remissione medio del 64% (38-90%).

- **Radioterapia e radiochirurgia**

La radioterapia convenzionale o la radiochirurgia stereotassica rappresentano una valida alternativa terapeutica, con un tempo medio di azione di 8 mesi [4]. In attesa che la radioterapia abbia effetto deve essere avviata una terapia medica. Il tasso di successo è correlato alle dimensioni e alla localizzazione del tumore e, anche in questo caso, all'esperienza del centro. Gli effetti collaterali gravi sono rari e vanno dalla neuropatia ottica alla comparsa di tumore radioindotto. Dato il rischio di insorgenza di ipopituitarismo e la latenza nella risposta è indispensabile una sorveglianza endocrinologica regolare.

- **Terapia medica**

La terapia medica trova applicazione sia nel breve che nel lungo termine, soprattutto nei pazienti non candidabili a chirurgia. I farmaci attualmente in commercio in Italia possono avere come bersaglio l'ipofisi (pasireotide, pasireotide LAR o carbergolina), il surrene (inibitori della steroidogenesi come metopirone, ketoconazolo, mitotane e più recentemente osilodrostat). La terapia con mitotane, farmaco adrenolitico poco maneggevole, viene riservata ai casi di estrema gravità. In fase di studio sono invece nuove molecole come levoketoconazolo e relacorilant, rispettivamente enantiomero del ketoconazolo con potenziali minori effetti collaterali a livello

epatico e antagonista selettivo del recettore dei glucocorticoidi. L'efficacia è molto variabile, maggiore per gli inibitori della steroidogenesi che per pasireotide o carbergolina, efficaci nel 40% circa dei pazienti. Pasireotide ha tuttavia un effetto anche nella riduzione del volume tumorale, mentre carbergolina a lungo termine può presentare un fenomeno di *escape*. Le diverse terapie possono essere usate da sole o in combinazione. Il vantaggio della terapia medica è che ha una più rapida modalità di azione rispetto alla terapia chirurgica/radioterapia a fronte di un minor rischio di iposurrenalismo. Gli effetti collaterali sono farmaco specifici (tabella 2).

- ***Surrenectomia bilaterale***

La surrenectomia bilaterale trova spazio nelle situazioni di ipercortisolismo non controllato o in caso di comparsa di effetti collaterali della terapia medica. E' una terapia efficace al 100%, migliora le comorbidità della malattia e la qualità di vita. Il motivo per cui viene riservata come ultima opzione è il rischio di insorgenza di Sindrome di Nelson (prevalenza 8-29%) e la certezza di insorgenza di iposurrenalismo con la necessità di una terapia sostitutiva a vita e il rischio di insorgenza di crisi iposurrenaliche.

Nei pazienti con ipercortisolismo lieve, senza segni clinici di MC, può essere consigliabile eseguire solo una sorveglianza biochimica tenendo in considerazione però il fatto che anche queste forme sono correlate ad un aumentato rischio cardiovascolare.

Conclusioni

Nella recidiva della MC la terapia deve essere personalizzata e gestita da un team specializzato. Mentre si procede con le indagini biochimiche e radiologiche è importante perseguire il controllo dell'ipercortisolismo per evitare il peggioramento del quadro clinico e delle comorbidità. La scelta della terapia deve essere basata sul grado di ipercortisolismo, sulle comorbidità preesistenti, sul residuo tumorale. Se la terapia è ben tollerata potenzialmente potrebbe essere proseguita a vita, anche se nei pazienti più giovani andrebbe perseguita una cura definitiva. In questo scenario il quadro radiologico deve essere rivalutato nel tempo perché un adenoma potrebbe diventare visibile e permettere un successivo intervento.

Tab.1 *Principali fattori di rischio per la comparsa di recidiva*

Pre-intervento	In sede di intervento	Post-intervento
<ul style="list-style-type: none">➤ mancata localizzazione radiologica della lesione,➤ presenza di macroadenoma (> 2cm),➤ elevati valori di ACTH,➤ estensione sovrasellare,➤ invasione dei seni cavernosi.	<ul style="list-style-type: none">➤ inesperienza del chirurgo,➤ mancata identificazione della lesione.	<ul style="list-style-type: none">➤ esame anatomopatologico negativo,➤ presenza di mutazione di USP8,➤ presenza di valori di cortisolo e ACTH dosabili.

Tabella 2 *Vantaggi e svantaggi delle principali opzioni terapeutiche*

Opzione terapeutica	Vantaggi	Svantaggi	Tasso di successo
Secondo/terzo intervento ipofisario	<ul style="list-style-type: none"> • Sicuro quando eseguito da un chirurgo esperto 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipopituitarismo • Possibile recidiva • Tasso di successo molto variabile • Rischio della chirurgia 	Media 64% (38-90)
Radio Terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Può essere eseguita in pazienti non candidabili a chirurgia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipopituitarismo • Possibile recidiva • Tempo di azione ritardato: da combinare a terapia medica • Multiple sessioni terapeutiche 	40-70%
Terapia Medica	<ul style="list-style-type: none"> • Può essere eseguita in pazienti non candidabili a chirurgia • Terapia ponte • Esordio acuto 	<ul style="list-style-type: none"> • Effetti collaterali • Possibile escape • Elevati costi a lungo termine 	25-60 % (a seconda del farmaco)
Surrenectomia Bilaterale	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia definitiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza surrenalica a vita, rischio di crisi surrenaliche acute • Rischio di Tumore di Nelson • Rischio della chirurgia 	100%

Tab.3 Effetti collaterali della terapia medica

Terapia	Effetti collaterali
pasireotide, pasireotide LAR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Iperglicemia ▪ Calcolosi colecistici ▪ Sintomi gastrointestinali ▪ Allungamento QTc
carbergolina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ipotensione ▪ Valvulopatia cardiaca ▪ Disturbi del comportamento
metopirone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ipokaliemia ▪ Irsutismo nel sesso femminile ▪ Disturbi gastrointestinali ▪ Aritmie ▪ Aumento PA, edemi declivi ▪ Iposurrenalismo
ketoconazolo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incremento enzimi epatici ▪ insufficienza epatica, surrenalica ▪ Aritmie ▪ Ipokaliemia ▪ Ginecomastia/ipogonadismo nel sesso maschile
osilodrostat	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disturbi gastrointestinali ▪ Cefalea ▪ Affaticamento ▪ Ipokaliemia, ipertensione ▪ Irsutismo nel sesso femminile ▪ insufficienza surrenalica
mitotane	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sintomi gastrointestinali ▪ Neurotossicità ▪ Dislipidemia

Conflitti di interesse. L'autrice dichiara di non avere conflitti di interesse

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

Studi sugli animali. L'autrice di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Letture Consigliate

- 1) Braun LT, Rubinstein G, Zopp S, Vogel F, Schmid-Tannwald C, Escudero MP, Honegger J, Ladurner R, Reincke M. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. *Endocrine*. 2020 Nov;70(2):218-231. doi: 10.1007/s12020-020-02432-z. Epub 2020 Aug 2. PMID: 32743767; PMCID: PMC7396205.
- 2) Rubinstein G, Osswald A, Zopp S, Ritzel K, Theodoropoulou M, Beuschlein F, Reincke M. Therapeutic options after surgical failure in Cushing's disease: A critical review. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Apr;33(2):101270. doi: 10.1016/j.beem.2019.04.004. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31036383.
- 3) Cardinal T, Zada G, Carmichael JD. The role of reoperation after recurrence of Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar;35(2):101489. doi: 10.1016/j.beem.2021.101489. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33814302.
- 4) Gheorghiu ML, Updates in the outcomes of radiation therapy for Cushing's disease, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 35, Issue 2, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101514>.