



# Facteurs prédictifs de récurrence de la maladie de Cushing après chirurgie hypophysaire

## Predictive factors for recurrence of Cushing's disease after pituitary surgery

Meriem Yazidi, Ibtissem Oueslati, Nadia Khessairi, Fatma Chaker, Melika Chihaoui

Service d'endocrinologie - Hôpital la Rabta / Université de Tunis el Manar/Faculté de médecine de Tunis

### RÉSUMÉ

**Introduction:** Le traitement de première intention de la maladie de Cushing (MC) est l'exérèse par voie trans-sphénoïdale de l'adénome corticotrope.

**Objectif :** Identifier les facteurs prédictifs de récurrence des adénomes corticotropes après chirurgie hypophysaire.

**Méthodes :** Etude longitudinale sur une série rétrospective de 28 patients opérés d'un adénome corticotrope entre 1987 et 2014, suivis au service d'endocrinologie de l'hôpital La Rabta de Tunis (Tunisie). La population a été subdivisée en deux groupes en fonction de la survenue ou non d'une récurrence. La récurrence a été définie par une reprise évolutive post-opératoire du syndrome de Cushing confirmée hormonalement.

**Résultats :** L'âge moyen des patients était de  $30,8 \pm 11,8$  ans (24 femmes et 4 hommes). La MC était en rapport avec un microadénome dans 46% des cas ( $n=13$ ) et un macroadénome dans 54% des cas ( $n=15$ ). La durée moyenne de suivi était de  $82 \pm 65,9$  mois. La fréquence de la récurrence était de 28% ( $n=8/28$ ). Le délai moyen de diagnostic de récurrence était de  $5,6 \pm 4$  ans. Le sexe ratio (F/H) était de 7 dans le groupe récurrence (R) et de 5,6 dans le groupe non-récurrence (NR) ;  $p=NS$ . L'âge moyen des patients dans le groupe (R) était de  $27,2 \pm 11,8$  ans et de  $32,2 \pm 11,9$  ans dans le groupe (NR) ;  $p=NS$ . Le taux de récurrence était de 63% en cas de macroadénome et de 37% en cas de microadénome ;  $p=NS$ . La cortisolémie post opératoire à 8 heures était significativement plus élevée dans le groupe récurrence ( $23,2 \pm 13,5$   $\mu\text{g/dl}$  vs  $4,4 \pm 3,9$   $\mu\text{g/dl}$  ;  $p<0,001$ ). Un taux de cortisol post-opératoire  $> 4,4$   $\mu\text{g/dl}$  était significativement associé à la récurrence (100% vs 26,3% ;  $p=0,001$ ). La durée de l'inertie de l'axe corticotrope était  $67,2 \pm 47,7$  mois dans le groupe (R) versus  $88,37 \pm 72,14$  mois dans le groupe (NR) ;  $p=NS$ .

**Conclusions :** Près d'un quart des patients opérés pour MC développent dans les cinq ans une récurrence. Un taux de cortisol post-opératoire  $> 4,4$   $\mu\text{g/dl}$  est prédictif d'une récurrence de la maladie. Des études multicentriques et un échantillon plus large sont nécessaires pour étayer ces résultats.

**Mots-clés :** Maladie de Cushing – Adénome hypophysaire - Chirurgie hypophysaire - Récurrence

### ABSTRACT

**Introduction:** The first-line treatment for Cushing's disease (CD) is transsphenoidal excision of the corticotropic adenoma.

**Aim:** To identify the predictive factors of recurrence of corticotropic adenomas after pituitary surgery.

**Methods:** This is a retrospective and longitudinal study conducted in 28 patients operated for corticotropic adenoma between 1987 and 2014 and followed up in the department of endocrinology of La Rabta Hospital in Tunis (Tunisia). The mean duration of follow-up was  $82 \pm 65.9$  months. The population was subdivided into two groups according to the occurrence or not of a recurrence. Recurrence was defined by hormonally confirmed postoperative recurrence of Cushing's syndrome.

**Results:** The mean age of the patients was  $30.8 \pm 11.8$  years (24 women and 4 men). CD was related to a microadenoma in 46% of cases ( $n=13$ ) and a macroadenoma in 54% of cases ( $n=15$ ). The recurrence rate was 28% ( $n=8/28$ ). The mean time to diagnosis of recurrence was  $5.6 \pm 4$  years. The sex ratio (F/M) was 7 in the recurrence group (R) and 5.6 in the non-recurrence group (NR) ;  $p=NS$ . The mean age of patients in the (R) group was  $27.2 \pm 11.8$  years and  $32.2 \pm 11.9$  years in the (NR) group ;  $p=NS$ . The recurrence rate was 63% in case of macroadenoma and 37% in case of microadenoma ;  $p=NS$ . Postoperative cortisolemia was significantly higher in the recurrence group ( $23.2 \pm 13.5$   $\mu\text{g/dl}$  vs  $4.4 \pm 3.9$   $\mu\text{g/dl}$  ;  $p<0.001$ ). A postoperative cortisol level  $> 4.4$   $\mu\text{g/dl}$  was significantly associated with recurrence (100% vs 26.3% ;  $p=0.001$ ). The duration of corticotropic axis inertia was  $67.2 \pm 47.7$  months in the (R) group versus  $88.37 \pm 72.14$  months in the (NR) group ;  $p=NS$ .

**Conclusions:** Nearly a quarter of patients operated for CD develop a recurrence within five years. A postoperative cortisol level  $> 4.4$   $\mu\text{g/dl}$  is predictive of disease recurrence. Multicenter studies and a larger sample are needed to support these results.

**Key-words:** Cushing's disease – Pituitary adenoma – Pituitary surgery - Recurrence

### Correspondance

Meriem Yazidi

Service d'endocrinologie - Hôpital la Rabta / Université de Tunis el Manar/Faculté de médecine de Tunis

E-mail : meriemyazidi@gmail.com

## INTRODUCTION

La maladie de Cushing (MC) est la première cause d'hypercortisolisme endogène (1,2). Elle est en rapport avec un adénome hypophysaire développé aux dépens des cellules corticotropes sécrétrices d'ACTH. Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence se situe entre 1,2 et 1,8 patients/million d'habitants/an (1,2). Cette incidence semble sous-estimée du fait des nombreux cas probablement non diagnostiqués (3). Bien que rare, cette affection mérite une attention particulière vu que non traitée elle s'associe à une lourde morbidité d'origine essentiellement cardiovasculaire touchant une population majoritairement jeune (4). Le traitement de première intention de la MC est la chirurgie hypophysaire par voie transphénoïdale. La fréquence de la récurrence après chirurgie varie considérablement dans la littérature allant de 5 à 50% (5). Cette variabilité est essentiellement liée à l'hétérogénéité des populations étudiées et à la variabilité de la durée de suivi. Plusieurs facteurs semblent associés au risque de récurrence tels que l'expertise du centre de neurochirurgie, la taille de l'adénome et son siège (6). L'objectif de notre étude était de déterminer la prévalence et les facteurs prédictifs de récurrence de la MC chez une population tunisienne prise en charge dans un centre hospitalo-universitaire de la capitale.

## MÉTHODES

Il s'agit d'une étude longitudinale rétrospective menée au service d'endocrinologie du centre hospitalo-universitaire « La Rabta » de Tunis (Tunisie).

Nous avons inclus tous les patients, opérés pour MC entre l'année 1987 et 2014 et ayant un suivi minimal de 1 an. Le diagnostic de MC a été retenu devant un syndrome de Cushing confirmé hormonalement, une ACTH non freinée et la présence d'un adénome hypophysaire à l'imagerie. Les patients dont le profil hormonal était en faveur d'un syndrome de Cushing ACTH dépendant et qui avaient une IRM hypothalamo-hypophysaire normale n'ont pas été inclus dans l'étude.

La récurrence a été définie par une reprise évolutive post-opératoire du syndrome de Cushing confirmée hormonalement. Le diagnostic de récurrence a été considéré indépendamment du délai par rapport à la chirurgie que ce soit en post-opératoire immédiat (persistance) ou lors du suivi à long terme.

La population a été subdivisée en deux groupes : groupe récurrence (R) et groupe non-récurrence (NR), selon la survenue ou non d'une rechute postopératoire de la maladie au cours du suivi. Les deux groupes de patients ont été comparés en fonction de leurs caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques. Le diagnostic de macroadénome a été retenu si la taille de l'adénome hypophysaire était  $\geq 10$  mm et le diagnostic de microadénome a été retenu si la taille de l'adénome était  $< 10$  mm. La cortisolémie post-opératoire relevée pour l'étude analytique était celle qui a été pratiquée dans les sept jours qui ont suivi la chirurgie. L'axe corticotrope a été considéré en inertie tant que le patient était maintenu sous hydrocortisone.

## Analyse statistique

Les données de l'étude ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS version 23. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart type et les variables qualitatives ont été exprimées en fréquences simples et pourcentages (%).

La comparaison de deux variables quantitatives de deux échantillons indépendants a été faite par le test non-paramétrique U de Mann Whitney. La comparaison de deux variables qualitatives a été faite par le test  $\chi^2$  de Pearson, quand il était valide, sinon par le test exact de Fisher. La valeur médiane de la cortisolémie post-opératoire a été choisie comme seuil pour comparer les deux groupes de l'étude (R) et (NR) en fonction de ce paramètre. Le seuil de significativité (p) a été fixé à 0,05.

## RÉSULTATS

Vingt-huit patients opérés pour MC ont été inclus. La durée moyenne de suivi était de  $82 \pm 65,9$  mois. L'âge moyen des patients était de  $30,8 \pm 11,8$  ans au moment du diagnostic (24 femmes et 4 hommes). La MC était en rapport avec un microadénome dans 46% des cas (n=13) et un macroadénome dans 54% des cas (n=15). La fréquence de la récurrence était de 28% (n=8/28). Le délai moyen de diagnostic de récurrence était de  $5,6 \pm 4,0$  ans. Le tableau 1 présente les résultats de la comparaison des paramètres cliniques, biologiques et radiologiques entre le groupe récurrence (R) et le groupe non-récurrence (NR). Le taux de récurrence était de 63% en cas de macroadénome et de 37% en cas de microadénome ; p= NS.

**Table 1.** Paramètres cliniques, biologiques et radiologiques dans le groupe récidive et le groupe non-récidive

	Groupe Récidive (n=8)	Groupe Non-Récidive (n=20)	p
<b>Age (années); Moyenne ± écarts types</b>	27,2±11,8	32,2±11,9	NS
<b>Sex ratio (Femmes/Hommes)</b>	7	5,6	NS
<b>IMC préopératoire (Kg/m<sup>2</sup>); Moyenne ± écarts types</b>	33,6±9,4	30,2±6,1	NS
<b>Glycémie à jeun préopératoire (g/l); Moyenne ± écarts types</b>	1,1±0,1	1,1±0,3	NS
<b>Kaliémie préopératoire (mmol/l)</b>			NS
<b>Cortisolémie de base préopératoire (µg/dl); Moyenne ± écarts types</b>	24,2±10,6	31,6±9,6	NS
<b>ACTH préopératoire (pg/ml); Moyenne ± écarts types</b>	76,9±59,9	101,4±66,9	NS
<b>Macroadénome (%)</b>	63%	50%	NS
<b>Cortisolémie de 8 h en post-opératoire (ug/dl); Moyenne ± écarts types</b>	23,2± 13,5	4,4±3,9	<0,001
<b>Cortisolémie de 8 h en post-opératoire &gt; 4,4 ug/dl (%)</b>	100%	26,3%	0,001
<b>Durée de l'inertie de l'axe corticotrope (mois); Moyenne ± écarts types</b>	67,2±47,7	88,37 ± 72,14	NS

## DISCUSSION

Notre étude est à notre connaissance la seule étude à ce jour ayant évalué la prévalence et les facteurs prédictifs de récurrence de la MC dans un pays du Maghreb. Nous avons objectivé que près d'un quart (28%) des patients opérés pour MC développent dans les cinq ans qui suivent la chirurgie une récurrence de leur maladie. Un taux de cortisol post-opératoire > 4,4 µg/dl était le seul facteur significativement associé à la récurrence. Notre étude est cependant limitée par son caractère rétrospectif et la petite taille de l'échantillon étudié. Des études multicentriques et un échantillon plus large de patients sont nécessaires afin de confirmer ces résultats à l'échelle de notre pays.

Dans le monde, la prévalence de la récurrence au cours de la MC est très variable du fait de l'hétérogénéité des populations étudiées, de la variabilité de la définition de la récurrence et de

la variabilité de la durée de suivi, allant de quelques mois à des dizaines d'années. Elle est globalement estimée entre 5 et 50% (5, 7, 8).

La récurrence survient habituellement entre le 3ème et le 151ème mois qui suit la chirurgie, soit après 51 mois (4 ans et 3mois) en moyenne (9). Cette moyenne est proche de celle retrouvée dans notre étude (5 ans). Cependant, des cas de récurrences survenant des dizaines d'années après la chirurgie ont été aussi rapportés (10). Un suivi régulier au long cours est donc nécessaire.

Les données concernant les facteurs prédictifs de récurrence sont également très variables dans la littérature. Dans notre étude, la cortisolémie post-opératoire était le seul facteur significativement associé à la récurrence. Un taux > 4,4 µg/dl était prédictif d'une récurrence. La majorité des études dans la littérature se sont plutôt penchées sur les facteurs prédictifs de la rémission plus que de la récurrence. La plupart ont confirmé qu'une cortisolémie post-opératoire indétectable ou inférieure à 2 µg/dl était prédictive d'une rémission à long terme (10-15). Seules quelques études n'ont pas confirmé ce résultat (16-18). Dans l'étude de Liu et al qui ont utilisé différents algorithmes d'apprentissage automatique, les principaux facteurs prédictifs d'une récurrence postopératoire de la maladie de Cushing étaient l'âge jeune et les taux de cortisol et d'ACTH postopératoires (mesurés dans les sept jours qui suivent la chirurgie) (15). L'influence de la taille de l'adénome sur le risque de récurrence ou de rémission est par contre controversée. Dans notre étude le risque de récurrence semblait plus important en cas de macroadénome mais la différence n'était pas statistiquement significative. Selon Brichard et al. la rémission était plus fréquente en cas d'exérèse chirurgicale d'un macroadénome (19). A l'opposé, selon la méta-analyse de Abu Dabrh et al. la rémission était plus fréquente en cas de microadénome (20).

Les autres facteurs qui pourraient être associés au risque de récurrence de la maladie de Cushing après chirurgie hypophysaire sont l'expérience du neurochirurgien (9), la durée de l'inertie de l'axe corticotrope (10) et le taux d'ACTH préopératoire (21). La durée des symptômes cliniques avant la prise en charge chirurgicale ne semble pas influencer le risque de récurrence (21). Le sous-type immunohistochimique interviendrait également dans le risque de récurrence post-opératoire (22). Selon une revue récente de la littérature, certains biomarqueurs tels que le Ki-67, p53, la cadhérine, le récepteur du facteur de croissance épidermique et la cyclooxygénase-2 représentent des outils potentiels qui pourraient aider à prédire le risque de récurrence de la MC (23).

## CONCLUSION

La récurrence de la MC est fréquente et peut survenir plusieurs années après la chirurgie. Une surveillance hormonale est donc impérative au long cours. La cortisolémie post opératoire est le principal facteur prédictif de récurrence dans notre étude. D'autres facteurs biologiques et immunohistochimiques doivent être recherchés chez nos patients afin de mieux prédire le risque de récurrence de cette maladie et améliorer ainsi la prise en charge et le pronostic de ces patients.

## RÉFÉRENCES

1. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ & Jørgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (Suppl 1): 1–5.
2. Indholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 117–123.
3. Arnadóttir S & Sigurjonsdóttir HA. The incidence and prevalence of Cushing's disease may be higher than previously thought: results from a retrospective study in Iceland 1955 through 2009. *Clinical Endocrinology* 2011; 74: 792–793.
4. R.N.Clayton .Mortality in Cushing's Disease. *Neuroendocrinology* 2010; 92(suppl 1):71–76.
5. Leah T. Braun, German Rubinstein, Stephanie Zopp, Frederick Vogel, Christine Schmid-Tannwald, Montserrat Pazos Escudero et al. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. *Endocrine* 2020; 70:218–231.
6. Shimon I, Ram Z, Cohen ZR, Hadani M. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: endocrinological follow-up monitoring of 82 patients. *Neurosurgery* 2002; 51(1):57–61.
7. Krystallenia I, Alexandraki, Gregory A Kaltsas, Andrea M Isidori, Helen L Storr, Farhad Afshar, Ian Sabin et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *European Journal of Endocrinology* 2013; 168 :639–648
8. Toms GC, McCarthy MI, Niven MJ, Orteu CH, King TT & Monson JP. Predicting relapse after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 76: 291–294.
9. S. Petersenn, A. Beckers, D. Ferone, A. van der Lely, J. Bollerslev, M. Boscaro et al. Therapy of endocrine disease: 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(6): 227–239.
10. D. Bochicchio, M. Losa, M. Buchfelder. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80 (11): 3114–3120.
11. M. Fleseriu, A.H. Hamrahian, A.R. Hoffman, D.F. Kelly, L.Katznelson, American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology disease state clinical review: diagnosis of recurrence in Cushing disease. *Endocr. Pract.* 2016; 22(12): 1436–1448.
12. J.R. Lindsay, E.H. Oldfield, C.A. Stratakis, L.K. Nieman, The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of longterm remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(7): 2057–2064.
13. N. Ironside, G. Chatain, D. Asuzu, S. Benzo, M. Lodish, S. Sharma, L. Nieman, C.A. Stratakis, R.R. Lonser, P. Chittiboina. Earlier post-operative hypocortisolemia may predict durable remission from Cushing's disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2018; 178 (3): 255–263.
14. M. Mayberg, S. Reintjes, A. Patel, K. Moloney, J. Mercado, A. Carlson, J. Scanlan, F. Broyles, Dynamics of postoperative serum cortisol after transsphenoidal surgery for Cushing's disease: implications for immediate reoperation and remission. *J. Neurosurg.* 2018; 129(5): 1268–1277.
15. Y. Liu, X. Liu, X. Hong, P. Liu, X. Bao, Y. Yao, B. Xing, Y. Li, Y. Huang, H. Zhu, L. Lu, R. Wang, M. Feng. Prediction of recurrence after transsphenoidal surgery for Cushing's disease: the use of machine learning algorithms. *Neuroendocrinology* 2019; 108 (3): 201–210.
16. J. Ramm-Petersen, H. Halvorsen, J.A. Evang, P. Rønning, P.K. Hol, J. Bollerslev, J. Berg-Johnsen, E. Helseth. Low immediate postoperative serum-cortisol nadir predicts the short-term, but not long-term, remission after pituitary surgery for Cushing's disease. *BMC Endocr. Disord.* 2015; 15: 62.
17. L.B. Yap, H.E. Turner, C.B. Adams, J.A. Wass. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin. Endocrinol.* 2002; 56(1): 25–31.
18. A.M. Pereira, M.O. van Aken, H. van Dulken, P.J. Schutte, N.R. Biermasz, J.W. Smit, F. Roelfsema, J.A. Romijn. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003 ; 88(12): 5858–5864.
19. C. Brichard, E. Costa, E. Fomekong, D. Maiter, C. Raftopoulos, Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing disease: a single-center experience over 20 Years. *World Neurosurg* 2018; 119 : e106–e117
20. A.M. Abu Dabrh, N.M. Singh Ospina, A. Al Nofal, W.H. Farah, P. Barrionuevo, M. Sarigianni, et al. Predictors of biochemical remission and recurrence after surgical and radiation treatments of Cushing disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr. Pract* 2016 ; 22 (4) : 466–475.
21. C.-H. Kuo, S.-R. Shih, H.-Y. Li, S.-C. Chen, P.-J. Hung, F.-Y. Tseng, T.-C. Chang. Adrenocorticotropic hormone levels before treatment predict recurrence of Cushing's disease. *J. Formos Med. Assoc.* 2017 ; 116(6) : 441–447.
22. Langlois, F.; Lim, D.S.T.; Yedinak, C.G.; Cetas, I.; McCartney, S.; Cetas, J.; Dogan, A.; Fleseriu, M. Predictors of silent corticotroph adenoma recurrence; a large retrospective single center study and systematic literature review. *Pituitary* 2017 ; 21 : 32–40.
23. Prognostic Factors for Recurrence in Pituitary Adenomas: Recent Progress and Future Directions. *Diagnostic*