



CLUB SIE MALATTIE IPOTALAMO-IPOFISARIE

6/2024

NOVITÀ NELLA TERAPIA CHIRURGICA DEI PROLATTINOMI E NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ACROMEGALIA

A cura di:

Maria Francesca Birtolo

Dipartimento di Scienze
Biomediche, Humanitas
University, Milano

Unità di Endocrinologia,
Diabetologia ed Andrologia,
IRCCS Humanitas Research
Hospital, Rozzano



Renata Simona Auriemma

Dipartimento di Endocrinologia e
Oncologia Molecolare e Clinica,
Università Federico II, Napoli



Federico Gatto

Unità di Endocrinologia, IRCCS
Ospedale Policlinico San
Martino, Genova



Lo scopo del presente aggiornamento scientifico è quello di sottolineare brevemente le più importanti novità e gli aspetti più dibattuti presenti nell'ultimo *Consensus statement* prodotto dalla Pituitary Society per la diagnosi e gestione dei tumori ipofisari secernenti prolattina (1), e nel recente *Consensus statement* sulla diagnosi e il follow-up dei pazienti con acromegalia (2).

RUOLO DELLA TERAPIA CHIRURGICA NELLA GESTIONE DEI PROLATTINOMI

I tumori ipofisari secernenti prolattina rappresentano l'istotipo più comune di adenoma ipofisario, con un'incidenza stimata di 3-5 nuovi casi/100.000 abitanti/anno (3). Attualmente la diagnosi di prolattinoma è suggerita dal riscontro di un valore di prolattina > 200 ng/ml, come suggerito dal recente *Consensus Statement* (1).

La terapia farmacologica con dopamino-agonisti (DA) è stata sempre considerata la terapia di prima linea per il trattamento di questi tumori, in grado di normalizzare i livelli di prolattina nella maggior parte dei pazienti, di ridurre in maniera significativa le dimensioni del tumore e di risolvere le problematiche cliniche relate all'iperprolattinemia (quali ad esempio l'ipogonadismo) (4). La chirurgia, invece, è storicamente raccomandata in seconda linea nei pazienti che presentano scarsa tollerabilità o che sono resistenti alla terapia con DA (4). Il progressivo avanzamento delle metodiche e delle tecniche neuroradiologiche e neurochirurgiche ha migliorato la definizione intra-operatoria del tessuto tumorale

e conseguentemente ha consentito un netto miglioramento degli esiti chirurgici, con alti tassi di remissione completa senza compromissione della restante funzione ipofisaria. Tale miglioramento degli esiti chirurgici ha progressivamente portato ad un cambiamento dell'indicazione chirurgica anche nei pazienti con tumori secernenti prolattina. Il recente *Consensus statement* sulla gestione di tali tumori, infatti, raccomanda che la terapia farmacologica con DA e la resezione trans-sfenoidale dell'adenoma debbano essere offerte come opzioni terapeutiche alternative a qualsiasi paziente con adenoma completamente resecabile (microprolattinoma o macroprolattinoma con estensione intrasellare grado 0-1 secondo Knosp).

Il trattamento, inoltre, dovrebbe essere sempre discusso in sede multidisciplinare e individualizzato sul paziente.

Questo approccio consente di selezionare l'opzione più appropriata in base alle condizioni generali del paziente, alle sue preferenze e alle risorse accessibili. Questa importante novità sull'indicazione chirurgica dei tumori ipofisari secernenti prolattina è proposta anche dalle recenti Linee Guida Italiane sulla gestione di tali tumori (5), e rappresenta un cambiamento significativo nella gestione di un grande numero di pazienti con prolattinoma.

POSIZIONAMENTO DEL CARICO ORALE DI GLUCOSIO NELLA DIAGNOSI DELL'ACROMEGALIA

L'acromegalia è una malattia rara e la prevalenza stimata di adenomi ipofisari secernenti GH (*growth hormone*) è di circa 6 casi/100.000 abitanti (6).

I criteri per la diagnosi biochimica dell'acromegalia e per la valutazione della remissione di malattia dopo trattamento si sono evoluti nel tempo (Tabella 1). In particolare, l'ultimo *Consensus statement* per la diagnosi e il follow-up di questi pazienti ha fortemente ridimensionato l'utilizzo della valutazione dinamica del GH dopo carico orale di glucosio (OGTT, *oral glucose tolerance test*).

Gli autori, infatti, sottolineano il ruolo cruciale del dosaggio dei livelli circolanti di *insulin-like growth factor-1* (IGF-1, principale mediatore periferico delle azioni del GH), suggerendo che valori basali di IGF-1 > 1.3 x ULN (*upper limit of normality*, normalizzato per età) in presenza di segni/sintomi caratteristici di malattia siano sufficienti per confermare la diagnosi (2).

Anche per il follow-up è consigliato esclusivamente il monitoraggio dei valori basali di IGF-1 ogni 3-6 mesi per il primo anno dopo l'intervento o dopo avvio di terapia farmacologica, quindi ogni 6-12 mesi in base al contesto clinico. Pertanto, sia al momento diagnosi che durante il follow-up, l'utilizzo dell'OGTT è indicato solo per i casi dubbi con valori basali di IGF-1 *borderline*.

Tabella 1. Evoluzione dei criteri per la diagnosi di acromegalia e la valutazione di remissione di malattia dopo il trattamento (2)

	Diagnosi	Obiettivo di efficacia terapeutica
1° Consensus sull'acromegalia (7)	IGF-1 elevato per età e sesso Conferma con GH random ≥ 0.4 mcg/L <i>oppure</i> IGF-1 elevato per età e sesso Conferma con GH > 1 mcg/L dopo OGTT	IGF-1 normalizzato per età e sesso GH < 1 mcg/L dopo OGTT
7° Consensus sull'acromegalia (8)	IGF-1 elevato per età e sesso <i>e</i> GH random elevato	GH random < 1 mcg/L GH < 0.4 mcg/L dopo OGTT
Linee Guida "Endocrine Society" (9)	IGF-1 elevato per età Conferma con GH > 1 mcg/L dopo OGTT	IGF-1 normalizzato per età GH random < 1 mcg/L
14° Consensus sull'acromegalia (2)	IGF-1 > 1.3 X ULN per età <i>e</i> segni clinici caratteristici di malattia Se risultati non univoci, le misurazioni di IGF-1 possono essere ripetute e l'OGTT potrebbe risultare utile	IGF-1 normalizzato per età

CONCLUSIONI

Le nuove raccomandazioni per la gestione degli adenomi ipofisari secernenti prolattina e GH determinano importanti cambiamenti nel percorso diagnostico/terapeutico dei nostri pazienti.

Sarà quindi importante, all'interno della comunità endocrinologica italiana (e non solo), valutare quale sarà l'impatto reale nella pratica clinica quotidiana di queste nuove indicazioni, al fine di fornire una loro ulteriore validazione o eventualmente poter suggerire nuove proposte.

BIBLIOGRAFIA

1. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, Bronstein M, Chanson P, Fukuoka H, Gadelha M, Greenman Y, Gurnell M, Ho KKY, Honegger J, Ioachimescu AG, Kaiser UB, Karavitaki N, Katznelson L, Lodish M, Maiter D, Marcus HJ, McCormack A, Molitch M, Muir CA, Negggers S, Pereira AM, Pivonello R, Post K, Raverot G, Salvatori R, Samson SL, Shimon I, Spencer-Segal J, Vila G, Wass J, Melmed S. *Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement*. Nat Rev Endocrinol. 2023 Dec;19(12):722-740. doi: 10.1038/s41574-023-00886-5. Epub 2023 Sep 5. Erratum in: Nat Rev Endocrinol. 2023 Oct 17;: PMID: 37670148.
2. Giustina A, Biermasz N, Casanueva FF, Fleseriu M, Mortini P, Strasburger C, van der Lely AJ, Wass J, Melmed S; *Acromegaly Consensus Group*. *Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission*. Pituitary. 2024 Feb;27(1):7-22. doi: 10.1007/s11102-023-01360-1. Epub 2023 Nov 3. Erratum in: Pituitary. 2023 Dec 6;: PMID: 37923946; PMCID: PMC10837217.
3. Chanson P, Maiter D. *The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019 Apr;33(2):101290. doi: 10.1016/j.beem.2019.101290. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31326373.
4. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. *Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692. PMID: 21296991.
5. Cozzi R, Simona Auriemma R, De Menis E, Esposito F, Ferrante E, Iati G, Mazzatenta D, Poggi M, Rudà R, Tortora F, Cruciani F, Mitrova Z, Saulle R, Vecchi S, Basile M, Cappabianca P, Paoletta A, Papini E, Persichetti A, Samperi I, Scoppola A, Bozzao A, Caputo M, Doglietto F, Ferrà F, Lania AG, Laureti S, Lello S, Locatelli D, Maffei P, Minniti G, Peri A, Ruini C, Settanni F, Silvani A, Veronese N, Grimaldi F, Attanasio R. *Italian Guidelines for the Management of Prolactinomas*. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2023;23(12):1459-1479. doi: 10.2174/1871530323666230511104045. PMID: 37171003; PMCID: PMC10556400.
6. Crisafulli S, Luxi N, Sultana J, Fontana A, Spagnolo F, Giuffrida G, Ferrà F, Gianfrilli D, Cozzolino A, Cristina De Martino M, Gatto F, Barone-Adesi F, Cannavò S, Trifirò G. *Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Endocrinol. 2021 Jul 1;185(2):251-263. doi: 10.1530/EJE-21-0216. PMID: 34061771.
7. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. *Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement*. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Feb;85(2):526-9. doi: 10.1210/jcem.85.2.6363. PMID: 10690849.
8. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S, Consensus A (2010) *A consensus on criteria for cure of acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab 95:3141–3148. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2670>
9. Katznelson L, Laws ER Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA, Endocrine S (2014) *Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab 99:3933–3951. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>.