

NCH COME ALTERNATIVA AI DOPAMINERGICI PER IL MICROPROLATTINOMA

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

La terapia medica con dopamino-agonisti (DA) è tuttora la prima linea nei microprolattinomi (1). Va però considerato che i DA vanno assunti cronicamente: alla sospensione l'iperprolattinemia recidiva in un'alta percentuale di pazienti, superiore alla percentuale di normalizzazione ottenuta in alcune casistiche di microprolattinomi trattati con neurochirurgia (NCH) (2,3).

Un recente **studio di coorte** (4) ha analizzato i dati di **114 pazienti** (104 F) con microprolattinoma puro, sottoposti a NCH per via endoscopica in un centro francese di III livello tra gennaio 2008 e ottobre 2020. L'**indicazione all'intervento** era posta in due situazioni:

- intolleranza vera ai DA, per la quale era richiesta un'alternativa alla terapia farmacologica;
- pazienti che non avevano mai praticato DA, a cui durante una visita congiunta inter-disciplinare, alla presenza di un endocrinologo, un neurochirurgo ipofisario esperto e un neuroradiologo, venivano prospettate come prima opzione sia la terapia medica sia la NCH. Presupposto per la proposta neurochirurgica era che la RM sellare mostrasse un microadenoma "incluso", cioè senza caratteristiche neuroradiologiche di invasività delle strutture circostanti. L'opzione NCH è stata scelta da due terzi di questi pazienti.

I pazienti sono stati operati da due neurochirurghi esperti. All'intervento l'adenoma presentava:

- consistenza fibrosa in 19 pazienti, reperto indipendente da un precedente trattamento con DA;
- invasione del tessuto ipofisario sano in 4/54 pazienti trattati con DA e in 1/60 non pre-trattati;
- invasione del seno cavernoso in 28 pazienti.

L'asportazione chirurgica è stata ritenuta completa, dubbia e subtotale, rispettivamente, in 79, 32 e 3 pazienti. Il **follow-up mediano** è stato di **18.2 mesi** (2.8-155). L'intervento ha ottenuto la **normalizzazione dei valori di PRL** in 100 (**88%**). I 14 insuccessi chirurgici (persistenza di iperprolattinemia) sono stati precoci in 10 casi (in 7 subito dopo l'intervento, in 3 nei primi 3 mesi), mentre nei rimanenti 4 la recidiva è comparsa dopo 37.4 mesi (33-41.8) dalla chirurgia. Secondo la curva di Kaplan-Meier, l'intervallo libero da malattia a 1 e a 5 anni è stato, rispettivamente, del 90.9% (IC95% 85.6-96.4%) e dell'81% (IC95% 71.2-92.1%).

Sono risultati **predittivi di remissione** la prolattinemia pre-operatoria e la completezza dell'asportazione chirurgica, mentre non sono stati associati significativamente con la remissione né gli aspetti neuroradiologici (intensità del segnale in T2, contatto con il seno cavernoso) né il precedente trattamento con DA.

Non sono stati osservati **eventi avversi** severi in nessun caso, né la comparsa di deficit della funzione ipofisaria anteriore (i valori inizialmente ridotti di cortisolemia non sono stati confermati all'osservazione più tardiva). Complicanze post-chirurgiche sono state osservate solo in 8 pazienti: rinoliquorrea in 1, diabete insipido transitorio in 7, permanentemente in 1, complicanze nasali in 3.

Questi risultati dimostrano che la chirurgia endoscopica del microprolattinoma, quando eseguita in centri ad alto volume da neurochirurghi esperti (200 interventi/anno), ottiene la normalizzazione dell'iperprolattinemia nel 91% dei casi dopo un anno e nell'81% dopo 5 anni, mentre gli effetti collaterali sono molto rari.

Considerate le premesse, come spiegare l'insuccesso chirurgico del 9% nel primo anno nonostante la selezione severa del paziente da candidare alla chirurgia? In questi casi l'asportazione è stata incompleta a causa dell'invasione della dura del pavimento sellare o della parete mediale del seno cavernoso da parte dell'adenoma. La RM non riesce a identificare queste invasioni microscopiche, che si accompagnano alla persistenza di cellule lattotrope tumorali. Per quanto riguarda invece i 4 casi di recidiva a distanza, solo in 2 si è osservata la ricomparsa dell'adenoma ipofisario, mentre negli altri 2 probabilmente c'è stata infiltrazione dell'adenoma all'interno del tessuto ipofisario sano.

In **conclusione**, questo studio prospetta la possibilità che il microprolattinoma possa essere trattato efficacemente con la neurochirurgia come prima opzione senza la comparsa di effetti collaterali permanenti, a patto che l'intervento venga eseguito da un neurochirurgo ipofisario esperto che lavora in un centro di terzo livello ad alto volume di patologia ipofisaria, con riconosciuti risultati di eccellenza. Se questo **presupposto fondamentale** non viene osservato, il risultato chirurgico sarà deludente, con persistenza della patologia e comparsa di *deficit* ormonali.



Renato Cozzi (dr.renatocozzi@gmail.com)
Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano

Commento

Il risultato di questo studio prospetta la possibilità di cura definitiva del microprolattinoma con la NCH, con effetti collaterali molto rari e rara comparsa di recidiva a distanza.

Questo risultato si scontra con la pratica clinica quotidiana, in cui, rispetto alla chirurgia, la prescrizione della terapia medica con DA viene accettata molto favorevolmente dal/dalla paziente in esame, anche se va mantenuta per molti anni nelle donne e indefinitamente per gli uomini. Va però sottolineato che quando la prospettiva chirurgica venga proposta al/la paziente durante una visita collegiale (come in questo studio), oppure nei casi in cui le/i pazienti con microprolattinoma vogliono evitare una terapia farmacologica prolungata, la scelta chirurgica può essere consigliata con sicurezza, senza il timore di danni iatrogeni o di recidiva.

La fattibilità di questa indicazione si potrebbe scontrare con il conseguente aumento dei tempi di attesa chirurgici per le altre patologie ipofisarie.

Bibliografia

1. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 273–88](#).
2. Zamanipoor Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, et al. Surgery as a viable alternative first-line treatment for prolactinoma patients. A systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: e32-41](#).
3. Cozzi R, Ambrosio MR, Attanasio R, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position statement for clinical practice: prolactin-secreting tumors. *Eur J Endocrinol* [2022, 186: 1-33](#).
4. Baussart B, Villa C, Jouinot A, et al. Pituitary surgery as alternative to dopamine agonists treatment for microprolactinomas: a cohort study. *Eur J Endocrinol* [2021, 185: 783–91](#).