

EFFETTI AVVERSI NEUROCOGNITIVI NEGLI ACROMEGALICI SOTTOPOSTI A GAMMA-KNIFE

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

PREMESSA

La radioterapia (RT) rappresenta una strategia terapeutica per diverse patologie ipofisarie, tra cui gli adenomi GH-secerntenti, a cui ricorrere in caso di fallimento di altri trattamenti (1).

Il posizionamento della RT come ultima opzione terapeutica nelle *consensus* e il maggior utilizzo di opzioni farmacologiche di più recente sviluppo, quali pegvisomant e pasireotide, possono spiegare la progressiva riduzione dell'uso di questa metodica in questa patologia. I dati a lungo termine mostrano l'efficacia della radiocirurgia mediante *gamma-knife* (GK) e della RT frazionata convenzionale sulla secrezione di GH, ma occorre tenere in considerazione la possibilità di effetti collaterali a breve (ipopituitarismo, lesione ai nervi ottici) e a lungo termine (tumori cerebrali secondari e *ictus*).

LO STUDIO

Un gruppo francese ha condotto uno studio **osservazionale prospettico non randomizzato** (2) per valutare gli effetti della GK sulla sicurezza a lungo termine.

Criteri di inclusione: pazienti acromegalici, con età 18-75 anni, che all'ultimo *follow-up* (FU) risultavano controllati (IGF-1 normale per età e sesso, e media di sei valori di GH < 1 ng/mL in corso di terapia specifica) o in remissione (IGF-1 normale per età e sesso, e GH dopo OGTT < 0.4 ng/mL, dopo almeno 6 mesi da sospensione di terapia specifica). I pazienti con *deficit* ipofisari sono stati inclusi solo se in adeguata supplementazione ormonale da almeno 6 mesi.

Criteri di esclusione: pazienti trattati con RT convenzionale.

Confronto: tra pazienti sottoposti a singola seduta di GK (almeno 5 anni prima dell'inclusione nello studio, con FU di almeno 5 anni e valutazione endocrinologica annuale) e pazienti non trattati con GK.

Outcome principale: valutazione degli effetti neuro-cognitivi a lungo termine. Ogni effetto è stato valutato con un test specifico: memoria (test di Grober e Buschke), funzioni esecutive (*Stroop and Trail Making test*), rapidità e flessibilità dell'utilizzo di informazioni uditive e abilità di calcolo (*Paced Auditory serial attention test*).

Outcome secondari: valutazione di *fatigue*, qualità di vita (QoL) e ansia (mediante questionari quali MFIS, AcroQoL, SF-36, Beck), tasso di tumori secondari e *ictus*.

Risultati

Sono stati inclusi:

- **27 pazienti sottoposti a GK**, 16 in remissione dopo GK, gli altri in terapia con analoghi della somatostatina (SSA);
- **37 non trattati**, solo 1 in remissione e il 90% in terapia con SSA.

Il **FU medio** post GK era di **13.3 ± 6.1 anni** (3 pazienti con FU < 10 anni post GK).

La dose media di radiazione era stata di 25.6 ± 6.8 Gy, con un volume bersaglio medio di 2 ± 1.2mm³.

Differenze tra i due gruppi:

- *outcome* principale (**effetti neuro-cognitivi** a lungo termine): **nessuna differenza significativa**, ma gli autori segnalano che circa un quarto dei pazienti (indipendentemente dal gruppo di appartenenza) presentava almeno un *deficit* cognitivo moderato;
- **depressione:** pur senza differenza significativa tra i due gruppi, i trattati presentavano maggiore incidenza di depressione moderata e i non trattati di depressione severa;
- *fatigue*, QoL e ansia: nessuna differenza significativa;
- **tumori:** un caso di meningioma a distanza di 12 anni dalla GK;
- **accidenti cerebro-vascolari:** in entrambi i gruppi si era verificato un *ictus* asintomatico

Conclusioni

Questo studio, condotto su un piccolo gruppo di pazienti, ha mostrato che la terapia con GK di per sé non aumenta il rischio di *deficit* cognitivi, tumori secondari o *ictus*. È interessante inoltre notare che la maggior



prevalenza di *deficit* ipofisari nei pazienti sottoposti a GK non ne ha modificato la QoL, verosimilmente perché adeguatamente supplementati.

COMMENTO

Anche se il trattamento di prima scelta per l'acromegalia è l'intervento chirurgico, spesso sono necessarie strategie terapeutiche di seconda e terza linea. Nonostante nel nostro armamentario vi siano SSA di I e II generazione, pegvisomant e dopamino-agonisti, in alcuni casi è necessario ricorrere alla terapia radiante. Questo studio sottolinea, seppur con un numero esiguo di pazienti, la sicurezza della GK in termini neuro-cognitivi e di rischio di *ictus* e tumori cerebrali secondari. Si mette inoltre in luce un'altra problematica, forse non ancora adeguatamente indagata nella pratica clinica, quella dei possibili *deficit* neuro-cognitivi nei pazienti acromegalici, indipendentemente dalle terapie somministrate.

BIBLIOGRAFIA

1. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol* [2018, 14: 552-61](#).
2. Castinetti F, Caron P, Raingeard I, et al. Lack of delayed neurocognitive side effects of gamma knife radiosurgery in acromegaly: the Later-Ac study. *Eur J Endocrinol* [2021, 186: 37-44](#).