

POSITION STATEMENT AME–ICCE: GESTIONE DEI PROLATTINOMI

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

È stato appena pubblicato il *position statement* AME/ICCE sulla gestione clinica dei prolattinomi (1). Questo documento nasce dalla necessità di fornire indicazioni sulla gestione del PRLoma sia in ragione dell'importante prevalenza (tipologia più frequente di adenoma ipofisario) e impatto nella pratica clinica endocrinologica, sia considerati i miglioramenti raggiunti negli ultimi anni nella diagnosi e nell'approccio terapeutico. Quest'ultimo è notevolmente influenzato dai differenti contesti clinici con necessità di diversa gestione, vedi ad esempio i pazienti durante l'età fertile o in corso di gravidanza.

Il documento, estremamente corposo (ben 69 raccomandazioni), ha visto la collaborazione di neuroendocrinologi, neurochirurghi, neuroradiologi e radioterapisti esperti nella gestione della patologia ipofisaria.

La **principale novità** riguarda sicuramente il trattamento, dove, in considerazione degli importanti progressi ottenuti, la chirurgia assume un ruolo primario al pari della terapia medica, almeno in casi selezionati.

Riguardo l'**approccio diagnostico**, la *consensus* AME/ICCE si apre, diversamente dalle precedenti linee guida (LG) del 2011 (2), specificando quali siano i contesti clinici in cui la valutazione della PRL sierica è adeguata:

- il dosaggio di PRL deve essere sempre effettuato in caso di **sospetto clinico** e quindi in tutti i pazienti che mostrino sintomi peculiari (oligo-amenorrea nelle donne, deficit erettile negli uomini, infertilità di coppia o riscontro di alterazioni a carico della ghiandola ipofisaria) (R1);
- laddove, al contrario, il riscontro di iperprolattinemia (iperPRL) sia casuale, è necessario effettuare una dettagliata anamnesi per escludere cause di iperPRL fisiologiche (allattamento/gravidanza), secondarie o iatrogene. Per minimizzare la componente stressogena da veno-puntura, tale valore dovrà essere eventualmente confermato da un prelievo eseguito dopo circa 15-20 minuti dal posizionamento di accesso venoso con infusione di soluzione fisiologica (R2-3).

Il documento sottolinea la necessità, per il clinico, di conoscere le modalità di dosaggio per una corretta interpretazione dei valori sierici di PRL (R4).

Le successive raccomandazioni (R5-7), diversamente dalle precedenti LG del 2011, in cui si raccomandava la ricerca di macroprolattina in caso di valori elevati di PRL non accompagnati da sintomi, pongono l'accento sulla necessità di quella valutazione anche in pazienti con quadri clinici atipici e in casi di macroadenoma ipofisario accompagnato da valori sierici di PRL nell'area grigia (100-200 ng/mL). Invece, nel caso di lesioni > 3 cm con valori di PRL normali o non significativamente aumentati, è necessario ripetere il dosaggio in diluizione, per escludere la presenza di *hook effect*.

La successiva raccomandazione (R8) sottolinea come per valori di PRL > 200-250 ng/mL è possibile considerare la presenza di macroprolattinoma (MP). Prima dell'avvio della terapia con dopamino-agonista (DA), per facilitare il *follow-up* e, soprattutto, per valutare la risposta alla terapia, si suggerisce di definire il livello preciso di PRL sierica (non approssimativo) (R8).

Dopo il corretto inquadramento dell'iperPRL, c'è l'indicazione di escludere un eventuale ipopituitarismo in tutti i casi di MP e solo in casi selezionati di microprolattinomi (microP) (R9), mentre è sempre raccomandata la valutazione dei livelli di IGF-1, in considerazione della possibilità di adenoma misto secernente PRL/GH (R10).

Dal punto di vista dell'**imaging**, si sottolinea l'importanza della valutazione neuroradiologica, sempre guidata dal contesto clinico e, nell'eventualità di causa iatrogena, eseguendola solo in caso di persistenza dell'iperPRL dopo sospensione o sostituzione del farmaco implicato (R11-12).

La rivalutazione della RM, in corso di terapia, è raccomandata a 3-6 mesi per i MP, mentre è suggerita a 1 anno per i microP. Il successivo *follow-up* radiologico deve essere modulato in base alla risposta alla terapia e può prevedere, specie nei MP, di evitare l'uso del gadolinio (R13-14).

Come ultima raccomandazione in ambito diagnostico (R15), si sottolinea la necessità di sospettare un'origine **genetica** del PRLoma (per es. MEN-1, mutazioni gene *AIP*) in presenza di altri casi familiari, di precoce insorgenza dell'adenoma (< 20 anni), di comportamento aggressivo o se presenti altre endocrinopatie.

La parte dedicata alla **terapia** inizia con la sottolineatura di come la gestione del paziente debba essere, quanto

più possibile, condivisa da un *team* multi-disciplinare (R16). La principale innovazione della *consensus* è che **l'approccio chirurgico merita di poter essere proposto come terapia di prima linea** in un maggior numero di casi rispetto al passato. Da quando i dopamino-agonisti (DA) sono diventati clinicamente disponibili, la terapia farmacologica è sempre stata considerata la prima linea, mentre la chirurgia era classicamente riservata ai pazienti intolleranti o non responsivi ai DA. I continui miglioramenti nelle tecniche microchirurgiche ed endoscopiche, con la possibilità di maggiore radicalità nell'asportazione della lesione, unitamente al mantenimento della normale funzionalità ipofisaria, fanno sì che oggi l'intervento neurochirurgico possa essere proposto già come prima linea di terapia. Il gruppo di lavoro indica questa possibilità per tutti quei casi suscettibili di asportazione radicale (microP o MP incluso), sempre con la raccomandazione che l'approccio sia effettuato da un neurochirurgo ipofisario esperto (R17-19).

La **terapia farmacologica** prevede la somministrazione di DA: cabergolina (Cab) o bromocriptina. La Cab si conferma di prima scelta, da somministrare alla minima dose efficace, mentre la bromocriptina è da preferire in caso di intolleranza alla Cab o sua indisponibilità (R20-21).

Altro aspetto estremamente importante e innovativo di questa *consensus* è la trattazione degli **effetti avversi della terapia medica**. Si sottolinea la necessità di adeguata informazione del paziente (o del suo *care-giver*) circa la possibilità che la terapia possa slatentizzare disordini del controllo degli impulsi. Invece nell'ambito dello storicamente dibattuto rischio di sviluppare valvulopatie, si suggerisce l'esecuzione di uno studio ecocardiografico nel caso di assunzione di alti dosaggi di Cab o in presenza di reperti auscultatori sospetti (R22-23).

Nel caso dei **microP**, poiché lo scopo principale del trattamento è ristabilire il quadro clinico, qualora non siano presenti sintomi di ipogonadismo/galattorrea è possibile mantenere solo la sorveglianza attiva (monitorando i valori di PRL). La chirurgia è raccomandata nei pazienti resistenti o intolleranti ai DA (R24-26). Nel caso invece, dei **MP**, lo scopo della terapia, oltre alla normalizzazione dei valori di PRL, è la riduzione volumetrica della lesione, con conseguente miglioramento dei sintomi neuro-oftalmici (quando presenti). Anche nei casi in cui vi sia un coinvolgimento delle strutture neuro-oftalmiche il trattamento di prima linea prevede l'uso della Cab, indipendentemente dalle dimensioni del tumore e dalla gravità del danno neurologico/oftalmico, con la raccomandazione di un monitoraggio molto stretto (entro due settimane), per avviare il paziente all'intervento chirurgico, se non si ottiene miglioramento sintomatologico. L'approccio neurochirurgico è indicato anche in caso di resistenza/intolleranza ai DA, in presenza di fenomeni di *escape*, o nei pazienti in cui la risposta parziale iniziale non si è mantenuta nel tempo (R28-30).

La *consensus* sottolinea che nella maggior parte dei pazienti con buona risposta ai DA è possibile proseguire il *follow-up* in sicurezza solo con la valutazione annuale dei livelli di PRL, mentre il quadro neuroradiologico può essere rivalutato a intervalli anche più prolungati (o evitata) se i livelli di PRL rimangono stabili (R31).

Differentemente dalle precedenti LG, la *consensus* non pone come limite temporale per la **sospensione del trattamento medico** la necessità di almeno due anni di terapia, ma sottolinea tale possibilità quando vi sia la completa scomparsa (o almeno il dimezzamento) della massa tumorale associata a persistenza di valori di PRL nella parte inferiore del *range* di normalità anche dopo progressiva riduzione della dose di DA. Non è invece raccomandata la sospensione del DA nel paziente con MP che in corso di trattamento cronico abbia persistenza di tessuto tumorale e livelli patologici di PRL (R33-34).

Riguardo le terapie di secondo livello, la **radioterapia** si conferma indicata nei pazienti con MP non controllati con DA e chirurgia; si suggerisce sempre di discuterne l'avvio nell'ambito di un *team* ipofisario multi-disciplinare, preferendo la radiochirurgia, se disponibile e tecnicamente praticabile, rispetto alla radioterapia frazionata (R35-37), valutandone annualmente efficacia e sicurezza (R38).

In casi di malattia pediatrica la *consensus* sottolinea come l'approccio chirurgico dovrebbe essere riservato a casi di intolleranza o resistenza alla terapia medica (R39).

Riguardo alla gestione della **terapia ormonale sostitutiva dell'ipogonadismo** (R40-42), il trattamento con testosterone nei maschi deve essere avviato entro 3-6 mesi dall'avvio del DA, con valori di PRL in progressiva discesa, mentre nelle donne con MP l'avvio della terapia sostitutiva dovrebbe essere valutato caso per caso e, nel caso, proseguita almeno fino all'età della menopausa fisiologica. Gli estro-progestinici possono essere considerati come opzione contraccettiva sicura, sia nelle donne con microP, sia in quelle con MP e buona risposta ai DA (R43).

Se necessario, la **fertilità** può essere ripristinata in sicurezza, in entrambi i sessi, con l'uso delle gonadotropine

(R44).

Riguardo la **gravidanza**, gli autori raccomandano che sia pianificata e con una corretta e completa informazione della paziente, garantendo sempre l'accesso a una consulenza endocrinologica (R45-46). Nella paziente con desiderio di gravidanza è raccomandato il trattamento con DA (preferibilmente Cab) e la sospensione alla conferma dell'avvenuto concepimento (R47), senza necessità di monitorare i livelli di PRL nel corso della gravidanza. Nelle donne con microP o un piccolo residuo intra-sellare di MP è raccomandato solo il *follow-up* clinico, mentre nelle pazienti con MP è raccomandata la valutazione trimestrale clinica, neuro-oftalmica e della funzione ipofisaria (R48-50). Non è raccomandata la valutazione neuroradiologica routinaria, che andrà effettuata, senza contrasto, nel caso di comparsa di sintomi suggestivi per aumento della massa. Nelle pazienti con MP che diventino sintomatiche durante la gravidanza si sottolinea la necessità di ripresa della terapia con DA (preferibilmente Cab), da proseguire anche dopo il parto (R51-53). Nelle donne con microP è consigliato il parto vaginale, mentre in quelle con MP è necessario effettuare una valutazione caso per caso (R54). Dopo il parto l'allattamento deve essere consentito alle donne la cui gravidanza si sia svolta senza problemi (R55), mentre sono sconsigliati i contraccettivi ormonali per poter valutare correttamente i livelli di PRL a 3-6 mesi. Nelle pazienti con MP sarà utile effettuare anche la valutazione di RM alla sospensione dell'allattamento ed è raccomandata la ripresa della terapia con DA (R56-57).

Dopo la menopausa, nelle donne con microP è raccomandata la sospensione del DA, previo monitoraggio annuale della PRL (se elevata) ed esecuzione della RM in caso di aumento progressivo dei valori sierici; mentre in caso di MP si raccomanda la prosecuzione della terapia con DA alla minima dose efficace per garantire il controllo della crescita tumorale (R27, R58-59).

In presenza di **cancro della mammella** si suggerisce di non modificare le abituali modalità di trattamento del prolattinoma (R60).

Nei pazienti che devono iniziare un trattamento neurolettico si suggerisce di valutare i livelli di PRL (R61). È raccomandata la stretta collaborazione tra endocrinologo e psichiatra nei casi di pazienti psichiatriche con iperprolattinemia; in particolare, i pazienti con prolattinoma in trattamento con anti-psicotici possono essere trattati con DA previa valutazione del rischio/benefico (R62-63).

In considerazione dell'aumentato *turnover* osseo causato dall'iperprolattinemia e dal correlato ipogonadismo, si suggerisce di effettuare una valutazione del **quadro osseo** per decidere l'eventuale aggiunta di una terapia osteo-protettiva (R64).

Infine, le ultime raccomandazioni sono riservate ai casi di **malattia resistente e aggressiva**. In questi casi si raccomanda uno stretto *follow-up* in tutti i pazienti con MP soprattutto se di sesso maschile e di età > 50 anni (R65). In caso di resistenza e/o fenomeno di *escape* al DA e/o crescita tumorale incontrollata, è necessario valutare il paziente nell'ambito di un *team* ipofisario esperto, per il rapido avvio a un trattamento multi-modale (re-intervento chirurgico e/o radioterapia + DA). Un'altra novità di questa *consensus*, rispetto alle precedenti LG, è la maggiore importanza conferita alla terapia con **temozolomide**, che deve essere avviata in caso di assenza di risposta a trattamento chirurgico/radioterapico/resistenza a DA o presenza di metastasi. In caso di ulteriore progressione, si suggerisce l'utilizzo di approcci sperimentali (R66-69).

Alla fine del documento il gruppo di lavoro ha deciso di inserire una tabella, in quindici punti, denominata **suggerimenti e trucchi**, con lo scopo di fornire, in modo assolutamente semplice, diretto e con taglio estremamente pratico, consigli per la quotidiana pratica clinica all'endocrinologo del territorio o in contesti clinici con minori volumi assistenziali. I suggerimenti e trucchi vogliono ricordare la necessità di un attento inquadramento del paziente, di un corretto *iter* diagnostico e terapeutico, che abbia sempre un approccio olistico alla gestione della malattia e che tenga sempre conto della totalità del quadro clinico, delle diverse aspettative, senza dimenticare, nei casi più complessi, di ricorrere all'assistenza di gruppi multi-disciplinari presenti nei centri di riferimento

Bibliografia

1. 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: P1-33](#) (versione in [italiano](#)).
2. Melmed S, et al, Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [2011, 96: 273-88](#).