



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

LINEA GUIDA PER LA TERAPIA DEI PROLATTINOMI

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ 2022

Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO)



Associazione Italiana di Neuroradiologia Diagnostica e Interventistica (AINR)



Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica (AIRO)



Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica

Associazione Nazionale Italiana Patologie ipofisarie (ANIPI)



Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioc)



Società Italiana di Endocrinologia (SIE)



Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO)



SIGO
SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

Società Italiana di Neurochirurgia (SINch)



COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA**Componenti del Comitato Tecnico-Scientifico**

- Roberto Attanasio (AME)
- Paolo Cappabianca (SINCh)
- Renato Cozzi (AME)
- Francesco Dotta (SIE)
- Agostino Paoletta (AME)
- Enrico Papini (AME)
- Agnese Persichetti (AME)
- Irene Samperi (AME)
- Alessandro Scoppola (AME)

Panel degli estensori

- Renato Cozzi – *Chair* – Endocrinologo, già UO Endocrinologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano
- Renata Simona Auriemma – Endocrinologa, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Endocrinologia, Università "Federico II" di Napoli
- Ernesto De Menis – Endocrinologo, UOC Medicina 2, Ospedale di Treviso; Dipartimento Funzionale Endocrino-Metabolico AULSS 2 Veneto
- Felice Esposito – Neurochirurgo, Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università degli Studi di Messina
- Lawrence Fattori – Avvocato, Trento
- Emanuele Ferrante – Endocrinologo, UOC Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
- Giuseppe Iati – Radioterapista, UOC di Radioterapia Oncologica, AOU "G. Martino", Messina
- Diego Mazzatenta – Neurochirurgo, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Programma Neurochirurgia Ipofisi - Pituitary Unit, Bologna
- Maurizio Poggi – Endocrinologo, Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Ospedale S. Andrea, Università di Roma Sapienza
- Roberta Rudà – Neuro-oncologa, UOC di Neurologia, Ospedale di Castelfranco Veneto (TV); Divisione di Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino
- Fabio Tortora – Neuroradiologo, Unità di Neuroradiologia Interventistica, Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università "Federico II" di Napoli

Gruppo Metodologico

- Fabio Cruciani, Zuzana Mitrova, Rosella Saulle, Simona Vecchi (Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R. - ASL Roma 1, Regione Lazio)
- Michele Basile - Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Segreteria organizzativa: Arianna Iacuzzo, Segreteria AME, Udine

Revisori

- Alessandro Bozzao – Neuroradiologo, UOC Neuroradiologia, A.O. Sant'Andrea, Roma; Sapienza Università di Roma, Facoltà di Medicina e Psicologia, Dipartimento NESMOS - Neuroscienze, Salute Mentale, Organi di Senso
- Marco Caputo – Medico di Laboratorio, Laboratorio Analisi Cliniche e Microbiologia, Synlab SRL, Calenzano, (FI)
- Francesco Doglietto – Neurochirurgo, Neurochirurgia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS e Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- Francesco Ferraù – Endocrinologo, UOC di Endocrinologia, AOU Policlinico G Martino, Messina
- Andrea Lania – Endocrinologo, Unità di Endocrinologia, Diabetologia e Andrologia Medica, Dipartimento di Scienze Biomediche, Università Humanitas, Rozzano (MI)
- Stefano Laureti – Endocrinologo, MMG, Convenzionato con il SSN, USL Umbria 1, Perugia
- Stefano Lello – Ginecologo, Dipartimento per la Tutela della Salute della Donna e del Bambino - Fondazione Policlinico Gemelli, Roma
- Davide Locatelli – Neurochirurgo, Divisione di Neurochirurgia, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Dipartimento di Biotecnologia e Scienze della Vita, Università dell'Insubria, Varese
- Pietro Maffei – Endocrinologo, Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Medicina
- Giuseppe Minniti – Radioterapista, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Neuroscienze, Università di Siena
- Alessandro Peri – Endocrinologo, Unità Patologie Ipotalamo-Ipofisarie e Alterazioni del Sodio, SOD Endocrinologia, AOU Careggi, Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze
- Chiara Ruini – Psicologa, Dipartimento di Psicologia, Università di Bologna
- Fabio Settanni – Medico di laboratorio, Laboratorio di Biochimica Clinica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Antonio Silvani – Neuro-oncologo, Unità Operativa Neuro-oncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano
- Nadia Veronese – Infermiera, Poliambulatorio Medico, DH/MAC Endocrinologia, Pneumologia, Diabetologia, Allergologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Commissione Linee Guida AME

- Alessandro Scoppola (Coordinatore)
- Agostino Paoletta
- Lino Furlani
- Enrico Papini
- Roberto Attanasio
- Agnese Persichetti
- Irene Samperi

SCOPO DELLA LINEA GUIDA

Scopo della presente linea guida (LG) è produrre raccomandazioni operative per il trattamento dei pazienti adulti (> 18 anni) con adenoma ipofisario prolattino (PRL)-secernente, sulla base delle evidenze disponibili e nel rispetto delle preferenze del paziente, valutando l'ambito e il consumo di risorse per la contestualizzazione più appropriata nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

La finalità è migliorare e standardizzare il trattamento del prolattinoma, in base all'evidenza dei dati di letteratura analizzata secondo il metodo GRADE, offrendo ai pazienti la possibilità della migliore cura su tutto il territorio nazionale. Il presente documento prende in esame le opzioni di trattamento per l'adenoma ipofisario PRL-secernente nell'adulto.

Non verranno qui considerati i casi che riguardano i minori di 18 anni, le donne in gravidanza o durante l'allattamento, le forme familiari e gli adenomi ipofisari a secrezione pluri-ormonale.

Il beneficio atteso da questa LG è il miglioramento della qualità delle cure e l'omogeneizzazione delle stesse su tutto il territorio nazionale.

Popolazione target. La popolazione di pazienti adulti con prolattinoma è il target della presente LG, che mira a definire i tempi e le modalità terapeutiche più opportune per la loro gestione clinica. Le preferenze dei pazienti sono state indagate nella letteratura e verificate mediante la partecipazione al gruppo di elaborazione della LG di un paziente.

Destinatari della linea guida

La presente LG è destinata a medici e operatori sanitari coinvolti nella gestione clinica dei pazienti con prolattinoma, in particolare specialisti in endocrinologia del territorio e di centri di 2° livello, medici di medicina generale (MMG), neurochirurghi, ginecologi.

La LG è, inoltre, un riferimento per le Associazioni dei Pazienti, per raggiungere una corretta informazione sullo stato dell'arte nella gestione del prolattinoma.

Setting e contesto assistenziale

Gli interventi terapeutici oggetto della LG si attuano a livello ambulatoriale e ospedaliero.

1. INTRODUZIONE E RAZIONALE

1.1. Epidemiologia

Gli adenomi PRL-secernenti o prolattinomi sono il tipo più frequente di adenoma ipofisario (circa il 50% di tutti gli adenomi), con una prevalenza di ~50 per 100.000 abitanti e un'incidenza di 3-5 nuovi casi/100.000/anno (1,2).

In relazione alle dimensioni vengono classificati come micro-prolattinomi (microP) o macro-prolattinomi (MP), con diametro, rispettivamente, < 10 mm e ≥ 10 mm (si definiscono giganti se hanno diametro > 40 mm). I microP si ritrovano soprattutto nelle donne in età fertile e i MP negli uomini ultra50enni. In alcuni casi l'adenoma produce altri ormoni oltre alla PRL (soprattutto GH). I carcinomi PRL-secernenti sono molto rari e definiti solo dalla presenza di metastasi (3).

Nella maggior parte dei casi il prolattinoma è una malattia sporadica, ma talvolta può comparire nell'ambito di sindromi genetiche (1.5-3% dei casi), soprattutto MEN-1 (4) e FIPA (5).

La morbilità (diabete, malattie cardio-vascolari e cancro) non è aumentata (6), ma nei MP è stata descritta una mortalità precoce, forse dovuta direttamente o indirettamente all'ipopituitarismo associato.

1.2. Clinica

La presentazione clinica che porta ad avviare l'iter diagnostico può essere diversa in relazione a età e sesso.

Le donne in età fertile lamentano sintomi endocrini: oligo-amenorrea, infertilità, galattorrea, diminuzione della *libido* (1,7); dopo la menopausa si presentano all'attenzione medica per l'effetto massa dovuto a un voluminoso adenoma (vedi oltre).

La presentazione negli uomini è dovuta a effetto massa in metà dei casi e a ipogonadismo nell'altra metà (1): soprattutto perdita della *libido*, disfunzione erettile e infertilità, mentre sono meno frequenti ginecomastia e galattorrea (8). Possono poi esserci altri sintomi dipendenti dall'ipogonadismo, come diminuzione della forza muscolare e anemia (9).

Sintomi e segni da effetto massa (nei MP) comprendono *deficit* visivo (soprattutto alterazioni campimetriche), cefalea (10,11,12) e ipopituitarismo (da compressione diretta del tessuto ipofisario sano, da disconnessione ipotalamica per compressione del peduncolo o da apoplezia). Sono più rari idrocefalo, erosione delle strutture ossee della base cranica, paralisi dei nervi cranici (13).

Direttamente o attraverso l'ipogonadismo, l'iperprolattinemia può portare a osteoporosi e fratture ossee (14,15), con miglioramento dei valori densitometrici dopo trattamento efficace (16).

1.3. Diagnostica

Fisiologicamente la secrezione di PRL non è pulsatile, con un ritmo circadiano che porta a livelli più alti nelle prime ore del mattino (17).

La diagnosi di iperprolattinemia si basa sulla misura dei livelli circolanti di PRL. Fattori pre-analitici di cui tener conto (e da evitare) sono lo *stress* (compreso quello della puntura venosa) e l'esercizio fisico, che stimolano la secrezione di PRL. Il metodo più attendibile per il dosaggio è quindi il prelievo al mattino a digiuno, due ore dopo il risveglio: utilizzare preferibilmente ago-cannula G22, da mantenere pervio con infusione lenta di soluzione fisiologica; attendere 15-20 minuti prima di eseguire il prelievo ematico, evitando se possibile l'uso del laccio emostatico, utilizzando un rubinetto a tre vie

ed eliminando i primi tre mL di sangue (diluiti dalla fisiologica). Eventualmente può essere eseguito un secondo prelievo con la stessa procedura dopo altri 15-20 minuti (18).

Esistono diverse forme circolanti di PRL (19): quella biologicamente attiva è la forma monomerica (solitamente 80-95%); isoforme dimeriche (*big PRL*) e polimeriche (*big-big PRL* o macroprolattina) costituiscono < 10% e 1%, rispettivamente, del totale della PRL circolante in condizioni normali.

Devono essere utilizzati metodi di dosaggio della PRL non competitivi, a “*sandwich*” eterogeneo, con due anticorpi che riconoscono differenti epitopi della molecola, calibrati contro *standard* di riferimento riconosciuti, come WHO 1st IRP 75/504, IS 83/562, o IS 84/500.

Particolare attenzione deve essere posta alle possibili interferenze sul dosaggio, soprattutto quando non c’è corrispondenza fra il quadro clinico e i valori riscontrati di PRL:

- macroprolattina: porta a valori inappropriatamente alti. Il metodo di *screening* più efficace ed economico è la precipitazione con PEG: un recupero di PRL dopo PEG < 40% è indicativo di macroprolattinemia, mentre se è > 60% si tratta di iperprolattinemia monomerica (“vera”) (19,20,21);
- effetto gancio: porta a valori inappropriatamente bassi. Con i dosaggi moderni è un fenomeno raro, ma nel sospetto il campione va ridosato con diluizioni progressive (17,22). Un nuovo dosaggio con diluizione del campione va chiesto anche nel caso di referti che riportano “PRL maggiore di ...” senza specificare il valore preciso, in maniera da avere un punto di partenza preciso per il *follow-up*;
- biotina (contenuta in molti integratori): porta a valori inappropriatamente bassi (23). Il dosaggio va ripetuto dopo sospensione dell’integratore per alcuni giorni;
- anticorpi eterofili: il dosaggio va ripetuto dopo appropriato trattamento del campione (24).

Una volta stabilita la presenza di iperprolattinemia “vera”, il livello di iperprolattinemia può orientare sulla diagnosi: livelli maggiori di 200-250 ng/mL indirizzano verso il MP, mentre livelli minori possono essere causati da microP e da altre cause fisiologiche, patologiche e iatrogene (20):

- cause fisiologiche e para-fisiologiche: gravidanza, allattamento, *stress*, manipolazione mammaria (*piercing*, mastoplastica);
- lesioni ipofisarie non secernenti (adenomi clinicamente non funzionanti, *empty sella*, processi tumorali, infettivi e infiammatori che coinvolgono l’ipotalamo, la regione peri-sellare, il peduncolo ipofisario o l’ipofisi stessa) per deconnessione fra ipotalamo e ipofisi, con conseguente blocco della fisiologica regolazione dopaminergica inibitoria sulla PRL;
- malattie non endocrine: cirrosi epatica, insufficienza renale, *Herpes Zoster* che coinvolge la parete toracica, neurinoma dei nervi intercostali (9);
- altre malattie endocrine: ipotiroidismo primario (25), sindrome dell’ovaio policistico (9);
- farmaci che interferiscono con la regolazione dopaminergica e/o serotoninergica (tabella) (17,26,27,28).

Cause iatrogene di iperprolattinemia	
Anti-psicotici	Prima generazione: fenotiazine, tioxanteni, butirrofenoni Seconda generazione: amisulpiride, risperidone
Anti-depressivi	Triciclici: imipramina, amitriptilina Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina
Cardio-vascolari	Reserpina, verapamil, α -metil-DOPA
Gastro-intestinali	Metoclopramide, domperidone, L-sulpiride, cimetidina, ranitidina
Miscellanea	Oppioidi, cocaina, marijuana, anestetici, estrogeni

Per confermare che la diagnosi di iperprolattinemia già accertata sia da attribuire a lesione ipofisaria, si deve eseguire una RM della regione ipotalamo-ipofisaria con metodica standardizzata (sequenze in T1 e T2 sul piano coronale e sagittale, senza e con MdC, preferibilmente anche con tecnica dinamica in caso di microP), utilizzando un’apparecchiatura da almeno 1.5 Tesla. Gli adenomi ipofisari sono solitamente lievemente ipointensi o iso-intensi in T1 e con aspetto variabile in T2 (29,30). Possono essere presenti componenti cistiche ed emorragiche.

1.4. Terapia

La **terapia farmacologica** con gli agonisti dopaminergici (DA) è in grado di ottenere la normalizzazione dei livelli di PRL in quasi il 90% dei microP e nel 75-80% dei MP (31), con riduzione del volume tumorale in più del 90% dei MP non precedentemente trattati (32).

I DA disponibili in Italia sono cabergolina (Cab) e bromocriptina (Br).

Cab è meglio tollerata e ha durata d’azione più prolungata (33,34): si parte solitamente con 0.25–0.5 mg/settimana, somministrati alla sera una o due volte a settimana. La dose viene poi aggiustata in relazione alla risposta, a intervalli di 1-3 mesi nei microP e più frequenti nei MP (anche ogni settimana se c’è danno visivo), fino a una dose di mantenimento che va di solito da 0.5 a 2 mg/settimana (in casi particolari fino a 3.5 mg/settimana) (35).

Br è usata più di rado perché richiede 2-3 somministrazioni/die (per una dose complessiva solitamente di 2.5-10 mg/die) ed è tollerata peggio (36).

Gli **effetti collaterali** più tipici dei DA, di intensità lieve-moderata e solitamente transitori, sono nausea, vomito, ipotensione ortostatica, sonnolenza, sensazione di naso “tappato”, cefalea, stipsi e fenomeno di Raynaud. Il rischio di apoplessia è molto limitato se si parte con dosi basse di farmaco. Più rari ma più preoccupanti sono i sintomi neuropsichiatrici: psicosi e disordini del controllo degli impulsi (ludopatia, *shopping* compulsivo, bulimia, ipersessualità)

(37,38). Nei pazienti con voluminosi adenomi invasivi erosivi del pavimento sellare può comparire rino-liquorrea, che richiede intervento neurochirurgico (13). L'allarme sul possibile sviluppo di valvulopatie è stato in gran parte ridimensionato in questo ambito e con questi dosaggi di DA (39,40). Le anomalie ecocardiografiche subcliniche non rappresentano un'indicazione alla sospensione del trattamento.

Lo **scopo del trattamento** nei microP è il ripristino dell'eugonadismo (cicli ovulatori nella donna e potenza sessuale nell'uomo, *libido* in entrambi i sessi) e della fertilità e la scomparsa della galattorrea. Non è importante invece il controllo tumorale, perché il microP non tende a crescere spontaneamente (41,42). Attenzione alla copertura contraccettiva, perché si può rapidamente ripristinare l'ovulazione. La terapia deve essere sospesa in gravidanza (41).

Nei MP lo scopo del trattamento è il veloce controllo dei sintomi neurologici e oftalmologici, la riduzione/scomparsa del tumore, la normalizzazione dell'iperprolattinemia con ripristino dell'eugonadismo e della fertilità e la scomparsa della galattorrea. Nei pazienti responsivi (la maggior parte) il trattamento ottiene la normalizzazione della PRL e la progressiva diminuzione del volume tumorale (fino alla scomparsa e all'*empty sella*) indipendentemente dai valori ormonali e dalle dimensioni del tumore di partenza (41,43), consentendo di scalare le dosi mantenendo l'efficacia. L'efficacia iniziale può essere molto rapida, con miglioramento dei disturbi visivi entro 24-72 ore dalla partenza.

Il paziente con sintomi neuro-oftalmologici persistenti, o con aumento del volume tumorale durante il trattamento, o con ri-aumento dei livelli di PRL nonostante l'assunzione costante del trattamento, va inviato alla neurochirurgia.

Modalità del follow-up durante la terapia con DA. Nei casi più gravi, con alterazioni visive, i controlli devono essere ravvicinati (41):

- valutazione clinica e neuro-oftalmologica nel primo mese per decidere sull'eventuale opzione chirurgica;
- dosaggio di PRL settimanale o mensile nei primi 3 mesi e poi più diradato se il trattamento è efficace;
- RM in relazione alle variazioni di PRL e campimetriche.

Nei casi di macro-prolattinoma senza alterazioni visive, la prima valutazione RM può essere fatta a 3-6 mesi e le successive secondo la risposta: ogni 6-12 mesi nei pazienti responsivi e ogni 3-6 mesi in quelli con risposta solo parziale. Un problema ancora aperto è la **possibilità di sospendere la terapia con DA** una volta ottenuto e stabilizzato il risultato per lungo tempo (oltre due anni) (44). Recenti metanalisi dimostrano che il tasso di remissione (inteso come valori di PRL persistentemente normali dopo molti mesi dalla sospensione del farmaco) è minore del 40%, soprattutto nei MP (45,46). Anche se sono stati ipotizzati differenti fattori predittivi di remissione a lungo termine dopo la sospensione del trattamento (7,45,46,47), dal punto di vista pratico la terapia con DA non va sospesa se i valori di PRL aumentano nuovamente dopo diminuzione della dose e la gestione deve essere differente nelle diverse tipologie di paziente e tumore (41):

- nei microP il trattamento non va sospeso nei maschi, mentre può essere sospeso nelle donne in post-menopausa;
- nei MP il trattamento va mantenuto salvo rare eccezioni.

Dopo il tentativo di sospensione, la PRL va ricontrollata a tre mesi (e la RM in relazione all'aumento dei valori di PRL). Va valutata a livello individuale la scelta fra un semplice *follow-up* annuale con solo dosaggio di PRL mantenendo la terapia con DA, e un monitoraggio più indaginoso e frequente nel tentativo di sospendere la terapia.

Anche se la terapia con DA è spesso in grado di far regredire l'**ipogonadismo** (48,49,50), sono frequenti i casi di MP in cui questo non avviene ed è necessario somministrare steroidi sessuali (o gonadotropine per ripristinare la fertilità) (48,49,50,51,52).

La **terapia neurochirurgica** è stata tradizionalmente considerata di seconda linea dopo l'introduzione dei DA, da riservare ai pazienti con resistenza (o scappamento) o intolleranza o controindicazione ai DA (o che non vogliono una terapia cronica) e con rino-liquorrea (spontanea o indotta da DA) (53).

Questa linea di condotta sta cambiando in relazione al miglioramento delle tecniche chirurgiche, con alto tasso di efficacia in mani esperte. Una recente metanalisi ha indicato che si ottiene la remissione a lungo termine nel 74% dei pazienti operati, indipendentemente dalla tecnica microchirurgica o endoscopica: 83% dei microP e 60% dei MP (fino all'89% se inclusi nei confini sellari) (54,55,56,57). Il tasso di guarigione crolla però fino al 10% in caso di adenomi giganti o invasivi (58).

Il tasso di complicanze è molto basso (1-4%) (59,60): diabete insipido permanente (0-5%), meningite (0-3%), rino-liquorrea (2-5%). Sono riportati anche diabete insipido transitorio (7-28%), SIAD (5-14%), ipopituitarismo (1-4%), ma anche miglioramento della funzione ipofisaria fino al 35% dei casi (59). La recidiva post-chirurgica è descritta fino al 18% dei casi a 5 anni (61).

Dopo la chirurgia si consiglia valutazione rapida di PRL e cortisolemia e dopo 3-4 mesi della rimanente funzione ipofisaria e di RM (41).

La **terapia radiante** ha lo scopo di controllare la crescita tumorale ed è riservata ai pazienti già operati senza remissione, con residuo tumorale e resistenti ai DA. La radioterapia frazionata porta a controllo tumorale in oltre l'80% dei casi e a normalizzazione di PRL nel 20-30% (62,63). Attualmente è molto più utilizzata la radiocirurgia stereotassica (ad esempio con *gamma-knife*), che ha il vantaggio di portare una dose elevata di radiazione in un'area ben delimitata con un'unica somministrazione. Un recente studio multicentrico ne ha dimostrato l'efficacia a 5 anni sul controllo tumorale nel 95% dei casi e sulla normalizzazione della PRL nel 43% (64).

Dopo trattamento radiante bisogna eseguire un monitoraggio seriato di RM (la prima valutazione dopo 2-3 mesi) e PRL (ogni 3-6 mesi nel primo anno) e poi secondo la risposta negli anni successivi. Raggiunta la normalizzazione della PRL, si può scalare la terapia con DA fino a sospensione definitiva. Va monitorata anche la funzione ipofisaria, per instaurare prontamente una terapia sostitutiva all'insorgere del/dei *deficit* (65). Nuovi *deficit* (non pre-esistenti) sono stati riportati nel 25% dei casi (64).

Malattia resistente e aggressiva

La definizione accettata di resistenza ai DA si basa sull'incapacità di normalizzare i valori di PRL e di ottenere almeno il 50% di riduzione delle dimensioni tumorali con le dosi massime tollerate di farmaco (66). Nella comune pratica clinica, la dose massima di Cab è 4 mg/settimana (35) e il periodo da considerare è di almeno 6 mesi con la dose massima tollerata (67).

La resistenza è riportata in circa il 20–30% dei casi con Br e nel 10% con Cab (68) ed è più frequente nei MP, nei tumori invasivi e nei maschi (68,69,70).

I pazienti con malattia aggressiva e resistente ai DA vanno affrontati con approccio multi-disciplinare e multi-modale, che preveda interventi neurochirurgici anche ripetuti, perchè il *debulking* chirurgico può migliorare il controllo ormonale con minori dosi post-operatorie di Cab (35,57), e radioterapia (68).

In una minoranza di casi con resistenza completa ai DA e insuccesso di chirurgia e radioterapia, se il tumore ha una crescita incontrollata e progressiva (1,71) si può impiegare la chemioterapia con temozolomide, agente alchilante attivo per via orale, approvato in Italia per questa indicazione. Una recente *survey* su 165 pazienti trattati con temozolomide (72) ha evidenziato risposta radiologica positiva (completa, parziale o stabilizzazione) nel 79% dei casi.

Le opzioni terapeutiche per i pazienti con progressione durante temozolomide o recidiva dopo risposta iniziale sono scarse.

Bibliografia

1. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: the old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019, 33: 101290. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>.
2. Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and management challenges in prolactinomas. *Neuroendocrinology* 2019, 109: 20–27. DOI: [10.1159/000497746](https://doi.org/10.1159/000497746).
3. Olarescu NC, Perez-Rivas LG, Gatto F, et al, on behalf of EYRC (ENEA Young Researcher Committee). Aggressive and malignant prolactinomas. *Neuroendocrinology* 2019, 109: 57–69. DOI: [10.1159/000497205](https://doi.org/10.1159/000497205).
4. De Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR, et al. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: results from the Dutch MEN1 study group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100: 3288–3296. DOI: [10.1210/IC.2015-2015](https://doi.org/10.1210/IC.2015-2015).
5. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: E373–83. DOI: [10.1210/jc.2009-2556](https://doi.org/10.1210/jc.2009-2556).
6. Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS, Leese GP. Morbidity and mortality in patients with hyperprolactinemia: the PROLEARs study. *Endocr Connect* 2017, 6: 580–588. DOI: [10.1530/EC-17-0171](https://doi.org/10.1530/EC-17-0171).
7. 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: 273–288. DOI: [10.1210/jc.2010-1692](https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692).
8. De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, et al. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine* 2003, 20: 75–82. <https://doi.org/10.1385/ENDO:20:1-2:75>.
9. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinemia. *J Clin Med* 2019, 8: 2203. DOI: [10.3390/jcm8122203](https://doi.org/10.3390/jcm8122203).
10. Hayashi Y, Sasagawa Y, Oishi M, et al. Contribution of intrasellar pressure elevation to headache manifestation in pituitary adenoma evaluated with intraoperative pressure measurement. *Neurosurgery* 2019, 84: 599–606. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy087>.
11. Bussone G, Usai S, Moschiano F. How to investigate and treat: headache and hyperprolactinemia. *Curr Pain Headache Rep* 2012, 16: 365–370. <https://doi.org/10.1007/s11916-012-0267-x>.
12. Kallestrup MM, Kasch H, Østerby T, et al. Prolactinoma-associated headache and dopamine agonist treatment. *Cephalalgia* 2014, 34: 493–502. <https://doi.org/10.1177/0333102413515343>.
13. Česák T, Poczós P, Adamkov J, et al. Medically induced CSF rhinorrhea following treatment of macroprolactinoma: case series and literature review. *Pituitary* 2018, 21: 561–570. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0907-1>.
14. Di Filippo L, Doga M, Resmini E, Giustina A. Hyperprolactinemia and bone. *Pituitary* 2020, 23: 314–321. DOI: [10.1007/s11102-020-01041-3](https://doi.org/10.1007/s11102-020-01041-3).
15. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2011, 14: 299–306. DOI: [10.1007/s11102-011-0293-4](https://doi.org/10.1007/s11102-011-0293-4).
16. Klibanski A, Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1986, 315: 542–546. DOI: [10.1056/NEJM198608283150903](https://doi.org/10.1056/NEJM198608283150903).
17. Vilar L, Freitas Vilar C, Lyra R, Freitas MC. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology* 2019, 109: 7–19. DOI: [10.1159/000499694](https://doi.org/10.1159/000499694).
18. Tsur A, Dreyfuss E, Ness-Abramof R, et al. Role of cannulated prolactin test in evaluation of hyperprolactinemia - A retrospective study. *Endocr Pract* 2020, 26: 1304–1311. DOI: [10.4158/EP-2020-0260](https://doi.org/10.4158/EP-2020-0260).
19. Sturk A, Sanders GT. Macro-enzymes: prevalence, composition, detection and clinical relevance. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990, 28: 65–81. PMID: [2184194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2184194/).
20. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab* 2018, 62: 236–63. DOI: [10.20945/2359-3997000000032](https://doi.org/10.20945/2359-3997000000032).
21. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macro-prolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 62: 633–643. DOI: [10.1111/j.1365-2265.2005.02243.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02243.x).
22. Flaseriu M, Lee M, Pineyro MM, et al. Giant invasive pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the significance of 'hook effect'. *J Neuro-Oncol* 2006, 79: 41–43. DOI: [10.1007/s11060-005-9108-7](https://doi.org/10.1007/s11060-005-9108-7).
23. Piketty ML, Prie D, Sedel F, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med* 2017, 55: 817–825. DOI: [10.1515/ccim-2016-1183](https://doi.org/10.1515/ccim-2016-1183).
24. Aliberti L, Gagliardi I, Dorizzi RM, et al. Hyperprolactinemia: still an insidious diagnosis. *Endocrine* 2021, 72: 928–931. DOI: [10.1007/s12020-020-02497-w](https://doi.org/10.1007/s12020-020-02497-w).
25. Khawaja NM, Taher BM, Barham ME, et al. Pituitary enlargement in patients with primary hypothyroidism. *Endocr Pract* 2006, 12: 29–34. DOI: [10.4158/EP.12.1.29](https://doi.org/10.4158/EP.12.1.29).

26. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014, 28: 421-453. DOI: [10.1007/s40263-014-0157-3](https://doi.org/10.1007/s40263-014-0157-3).
27. Molitch ME. Dopamine agonists and antipsychotics. *Eur J Endocrinol* 2020, 183: C11-C13. DOI: [org/10.1530/EJE-20-0607](https://doi.org/10.1530/EJE-20-0607).
28. Alvarez-Tutor E, Forga-Llenas L, Rodriguez-Erdozain R, et al. Persistent increase of PRL after oral contraceptive treatment. Alterations in dopaminergic regulation as possible etiology. *Arch Gynecol Obstetric* 1999, 263: 45-50. DOI: [10.1007/s004040050261](https://doi.org/10.1007/s004040050261).
29. Burlacu MC, Maiter D, Duprez T, Delgrange E. T2-weighted magnetic resonance imaging characterization of prolactinomas and association with their response to dopamine agonists. *Endocrine* 2019, 63: 323-331. DOI: [10.1007/s12020-018-1765-3](https://doi.org/10.1007/s12020-018-1765-3).
30. Tosaka M, Sato N, Hirato J, et al. Assessment of hemorrhage in pituitary macroadenoma by T2*- weighted gradient-echo MR imaging. *AJNR Amer J Neuroradiol* 2007, 28: 2023-2029. DOI: [10.3174/ajnr.A0692](https://doi.org/10.3174/ajnr.A0692).
31. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 2518-2522. DOI: [10.1210/jcem.84.7.5810](https://doi.org/10.1210/jcem.84.7.5810).
32. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 2247-2252. DOI: [10.1210/jcem.85.6.6657](https://doi.org/10.1210/jcem.85.6.6657).
33. Del Dotto P, Bonucelli U. Clinical pharmacokinetics of cabergoline. *Clin Pharmacokin* 2003, 42: 633-645. DOI: [10.2165/00003088-200342070-00003](https://doi.org/10.2165/00003088-200342070-00003).
34. dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL, Nogueira CR. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary* 2011, 14: 259-265. DOI: [10.1007/s11102-010-0290-z](https://doi.org/10.1007/s11102-010-0290-z).
35. Vroonen L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P, et al. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *Eur J Endocrinol* 2012, 167: 651-662. DOI: [10.1530/EJE-12-0236](https://doi.org/10.1530/EJE-12-0236).
36. Ciccarelli E, Camanni F. Diagnosis and drug therapy of prolactinoma. *Drugs* 1996, 51: 954-965. DOI: [10.2165/00003495-199651060-00004](https://doi.org/10.2165/00003495-199651060-00004).
37. Bancos I, Nannenga MR, Bostwick JM, et al. Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014, 80: 863-868. DOI: [10.1111/cen.12375](https://doi.org/10.1111/cen.12375).
38. De Sousa SM, Chapman IM, Falhammar H, Torpy DJ. Dopa-testotoxicosis: disruptive hypersexuality in hypogonadal men with prolactinomas treated with dopamine agonists. *Endocrine* 2017, 55: 618-624. DOI: [10.1007/s12020-016-1088-1](https://doi.org/10.1007/s12020-016-1088-1).
39. Stiles CE, Tetteh-Wayoe ET, Bestwick J, et al. A meta-analysis of the prevalence of cardiac valvulopathy in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, 104: 523-538. DOI: [10.1210/je.2018-01071](https://doi.org/10.1210/je.2018-01071).
40. Steeds R, Stiles C, Sharma V, et al. Echocardiography and monitoring patients receiving dopamine agonist therapy for hyperprolactinemia: A joint position statement of the British Society of Echocardiography, the British Heart Valve Society and the Society for Endocrinology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019, 90: 662-669. DOI: [10.1111/cen.13940](https://doi.org/10.1111/cen.13940).
41. 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. DOI: [10.1530/EJE-21-0977](https://doi.org/10.1530/EJE-21-0977).
42. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, et al. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 68: 412-418. DOI: [10.1210/jcem-68-2-412](https://doi.org/10.1210/jcem-68-2-412).
43. Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R & Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol* 2009, 160: 747-752. DOI: [10.1530/EJE-09-0012](https://doi.org/10.1530/EJE-09-0012).
44. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003, 349: 2023-2033. DOI: [10.1056/NEJMoa022657](https://doi.org/10.1056/NEJMoa022657).
45. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 43-51. DOI: [10.1210/jc.2009-1238](https://doi.org/10.1210/jc.2009-1238).
46. Xia MY, Lou XH, Lin SJ, Wu ZB. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2018, 59: 50-61. DOI: [10.1007/s12020-017-1444-9](https://doi.org/10.1007/s12020-017-1444-9).
47. Hu J, Zheng X, Zhang W, Yang H. Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary* 2015, 18: 745-51. DOI: [10.1007/s11102-014-0617-2](https://doi.org/10.1007/s11102-014-0617-2).
48. Bonert V. Do nothing but observe microprolactinomas: when and how to replace sex hormones? *Pituitary* 2020, 23: 307-313. DOI: [10.1007/s11102-020-01039-x](https://doi.org/10.1007/s11102-020-01039-x).
49. Cocks Eschler D, Javanmard P, Cox K, Geer EB. Prolactinoma through the female life cycle. *Endocrine* 2018, 59: 16-29. DOI: [10.1007/s12020-017-1438-7](https://doi.org/10.1007/s12020-017-1438-7).
50. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 1704-1711. DOI: [10.1210/jc.2003-030979](https://doi.org/10.1210/jc.2003-030979).
51. Christin-Maitre S, Delemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007, 68: 106-112. DOI: [10.1016/j.ando.2007.03.008](https://doi.org/10.1016/j.ando.2007.03.008).
52. Duskin-Bitan H, Shimon I. Prolactinomas in males: any differences? *Pituitary* 2020, 23: 52-7. DOI: [10.1007/s11102-019-01009-y](https://doi.org/10.1007/s11102-019-01009-y).
53. Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Aboutaha N, Giese S. Surgery for prolactinomas: a better choice? *Pituitary* 2020, 23: 45-51. DOI: [10.1007/s11102-019-01016-z](https://doi.org/10.1007/s11102-019-01016-z).
54. 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 meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020, 105: 1-10. DOI: [10.1210/clinem/dgz144](https://doi.org/10.1210/clinem/dgz144).
55. Tampourlou M, Trifanescu R, Paluzzi A, et al. Therapy of endocrine disease - Surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature. *Eur J Endocrinol* 2016, 175: R89-96. DOI: [10.1530/EJE-16-0087](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0087).
56. Ikeda H, Watanabe K, Tominaga T, Yoshimoto T. Transsphenoidal microsurgical results of female patients with prolactinomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2013, 115: 1621-1625. DOI: [10.1016/j.clineuro.2013.02.016](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.02.016).
57. Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *Eur J Endocrinol* 2012, 166: 779-786. DOI: [10.1530/EJE-11-1000](https://doi.org/10.1530/EJE-11-1000).
58. Raverot G, Wierinckx A, Dantony E, et al; HYPOPRONOS. Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long postoperative follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 1708-1716. DOI: [10.1210/jc.2009-1191](https://doi.org/10.1210/jc.2009-1191).
59. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, et al. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *Eur J Endocrinol* 2008, 158: 11-18. DOI: [10.1530/EJE-07-0248](https://doi.org/10.1530/EJE-07-0248).

60. Fatemi N, Dusick JR, Mattozo C, et al. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal. *Neurosurgery* 2008, 63: 709–719. DOI: [10.1227/01.NEU.0000325725.77132.90](https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000325725.77132.90).
61. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary* 2012, 15: 71–83. DOI: [10.1007/s11102-011-0347-7](https://doi.org/10.1007/s11102-011-0347-7).
62. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006, 27: 485–534. DOI: [10.1210/er.2005-9998](https://doi.org/10.1210/er.2005-9998).
63. Sheplan Olsen LJ, Robles Irizarry L, Chao ST, et al. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors. *Pituitary* 2012, 15: 135–145. DOI: [10.1007/s11102-011-0348-6](https://doi.org/10.1007/s11102-011-0348-6).
64. Hung YC, Lee CC, Yang HC, et al. The benefit and risk of stereotactic radiosurgery for prolactinomas: an international multicenter cohort study. *J Neurosurg* 2019, 133: 717–726. DOI: [10.3171/2019.4.JNS183443](https://doi.org/10.3171/2019.4.JNS183443).
65. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101: 3888–3921. DOI: [10.1210/jc.2016-2118](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118).
66. Molitch ME. Dopamine resistance of prolactinomas. *Pituitary* 2003, 6: 19–27. DOI: [10.1023/a:1026225625897](https://doi.org/10.1023/a:1026225625897).
67. Souteiro P, Karavitaki N. Dopamine agonist resistant prolactinomas: any alternative medical treatment? *Pituitary* 2020, 23: 27–37. DOI: [10.1007/s11102-019-00987-3](https://doi.org/10.1007/s11102-019-00987-3).
68. Maiter D. Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. *Neuroendocrinology* 2019, 109: 42–50. DOI: [10.1159/000495775](https://doi.org/10.1159/000495775).
69. Araujo C, Marques O, Almeida R, Santos MJ. Macroprolactinomas: longitudinal assessment of biochemical and imaging therapeutic responses. *Endocrine* 2018, 62: 470–476. DOI: [10.1007/s12020-018-1703-4](https://doi.org/10.1007/s12020-018-1703-4).
70. Vermeulen E, D'Haens J, Stadnik T, et al. Predictors of dopamine agonist resistance in prolactinoma patients. *BMC Endocr Dis* 2020, 20: 68. DOI: [10.1186/s12902-020-0543-4](https://doi.org/10.1186/s12902-020-0543-4).
71. Trouillas J, Delgrange E, Wierinckx A, et al. Clinical, pathological, and molecular factors of aggressiveness in lactotroph tumours. *Neuroendocrinology* 2019, 109: 70–76. DOI: [10.1159/000499382](https://doi.org/10.1159/000499382).
72. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, et al, on behalf of the ESE survey collaborators*. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol* 2018, 178: 265–276. DOI: [10.1530/EJE-17-0933](https://doi.org/10.1530/EJE-17-0933).

2. CONFLITTI DI INTERESSE

Tutti i soggetti coinvolti nella produzione delle LG sono stati resi consapevoli dell'obbligo di dichiarare tutti gli interessi, finanziari e non, attinenti al potenziale ambito della LG. In conformità con quanto previsto dal manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica del Sistema Nazionale LG, tutti i membri del *panel* della LG sulla Terapia dei prolattinomi hanno compilato e firmato il relativo modulo, dichiarando di non avere potenziali conflitti di interesse.

3. FINANZIAMENTI

Le LG dell'Associazione Medici Endocrinologi (AME) non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto delle raccomandazioni. Il finanziamento è stato sostenuto interamente dall'AME, in quanto primo promotore del progetto. La LG è stata realizzata in piena autonomia ad opera del *panel* insieme agli esperti e *stake-holder*, in merito ai contenuti specifici, al metodo e alle raccomandazioni.

4. IMPLICAZIONI ECONOMICHE RELATIVE ALLA LINEA GUIDA E LEA

La valutazione economica è stata eseguita da un esperto di farmaco-economia, partendo da una *survey* tra i componenti del *panel*, pienamente rappresentativi delle diverse discipline e regioni italiane.

A partire dalla fine degli anni '70 del secolo scorso, con l'introduzione delle terapie dopaminergiche, i primi neurofarmaci di provata efficacia anti-secreativa e anti-tumorale sui prolattinomi, la terapia farmacologica è diventata lo *standard* di cura per questa patologia, utilizzata con successo nella stragrande maggioranza dei casi, mentre l'intervento neurochirurgico è stato progressivamente riservato solo a una minoranza: i pazienti intolleranti o non controllati o resistenti alla terapia farmacologica, quelli con adenomi aggressivi (1).

Negli ultimi anni il miglioramento delle tecniche neurochirurgiche ha determinato un sensibile miglioramento del risultato per gli adenomi ipofisari e la netta riduzione degli eventi avversi a livello ipofisario. Questo ha portato a riconsiderare l'indicazione neurochirurgica anche per i prolattinomi, con un allargamento delle indicazioni ai micro-adenomi e ai macro-adenomi inclusi, nel caso del paziente non disponibile a continuare una terapia farmacologica a lungo termine (2–4). Gli ultimi lavori hanno dimostrato che tale politica spesso incontra il favore dei pazienti (5) e può essere vantaggiosa anche dal punto di vista economico (6).

L'eventuale implementazione su larga scala di tale cambio di paradigma avrebbe alcune ripercussioni. In primo luogo, i buoni risultati riportati in letteratura sono ottenuti solo in centri di eccellenza. Una definizione comunemente accettata (7) indica come esperto un neurochirurgo che esegue almeno 50 interventi ipofisari all'anno e che lavora nell'ambito di un centro multi-disciplinare, il *pituitary team*. In questo sono presenti diverse competenze: oltre al neurochirurgo, almeno l'endocrinologo e il neuroradiologo, ma sarebbe meglio fossero presenti anche il neuro-oftalmologo, il neuro-oncologo, il radioterapista e il patologo (tutti esperti del campo). Si possono quindi configurare due diversi scenari nel medio termine: che il paziente si rivolga a centri con minore esperienza/competenza, ricavandone quindi risultati non ottimali, oppure che salga la pressione sui centri di eccellenza, con allungamento delle liste di attesa e ritardo degli interventi che necessitano di tempi solleciti (come gli adenomi ACTH-secrenti con grave ipercortisolismo e quelli che causano importante impegno delle vie ottiche e necessità di rapida decompressione).

Purtroppo, non è possibile avere un numero ufficiale preciso di quanti interventi di chirurgia trans-sfenoidale vengono eseguiti ogni anno in Italia, perché il DRG 286 cumula insieme gli interventi chirurgici su surrene e ipofisi (che secondo il rapporto annuale 2020 del Ministero della Salute sui dati delle SDO del 2019, erano 3190). La richiesta in merito agli Assessorati Regionali alla Sanità è stata soddisfatta solo da tre Regioni (Lombardia, Veneto ed Emilia-Romagna), che totalizzano un terzo circa della popolazione italiana totale. Sommando il numero degli interventi eseguiti in queste regioni nell'anno 2019 (prima del calo drastico dovuto alla pandemia) e utilizzando un fattore di correzione arbitrario per considerare che queste tre regioni sono più attrattive di altre per pazienti provenienti da fuori regione (quindi moltiplicando il totale per 2.7 invece che per 3), possiamo quindi stimare che il numero totale annuale di interventi di chirurgia trans-sfenoidale eseguiti in Italia si aggiri intorno a 2400 (che rappresenterebbero $\frac{3}{4}$ del totale reale di interventi su surrene + ipofisi riportati dai dati ufficiali, un rapporto attendibile). Nei differenti centri dal 5 al 10% degli interventi sull'ipofisi vengono eseguiti per prolattinomi. La percentuale di interventi per prolattinoma eseguita in elezione con intenti curativi è molto variabile fra i diversi centri (da trascurabile a un terzo), ma possiamo arbitrariamente ipotizzare un 10% a livello nazionale (mentre il restante 90% dei prolattinomi viene operato per forme con impegno delle vie ottiche o aggressive o resistenti alla terapia farmacologica). Questa seconda porzione non varierà presumibilmente in futuro, mentre è possibile ipotizzare che l'adozione delle raccomandazioni della presente LG sarà seguita da una modificazione nella generazione dei LEA nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale, con un aumento del numero annuale di interventi neurochirurgici eseguiti come terapia di prima linea per i prolattinomi.

Secondo le stime evincibili dalla presente LG, la differenza di costo per ciascun singolo intervento neurochirurgico in sostituzione della terapia dopaminergica a lungo termine è stimabile in 3938 euro nell'arco di 10 anni per i micro-prolattinomi (la differenza fra i 12.581 euro di costo medio della neurochirurgia endoscopica, ormai di gran lunga la più diffusa, e gli 8.643 euro del costo medio della terapia con cabergolina, che ha una posizione assolutamente dominante fra i farmaci, ognuna delle due cifre ricavata dalla somma del costo durante il primo anno più il costo annuale dal 2° al 5° anno moltiplicato per 4, più il costo annuale dopo il 5° anno, moltiplicato per 5) e 1664 euro per i macro-prolattinomi (la differenza fra i 13.083 euro di costo medio della neurochirurgia endoscopica e gli 11.419 euro di costo medio della terapia con cabergolina). Per tale motivo, arrotondando le cifre, l'incremento grezzo stimato in termini di costi per il SSN potrebbe andare da un minimo iniziale di 1600-12.000 euro/anno e ipotizzando in modo conservativo e assolutamente arbitrario che la quota di pazienti sottoposti a intervento neurochirurgico in prima battuta aumenti inizialmente del 10% (1-3 interventi/anno in più rispetto agli attuali 12-24), a 7000-32.000 euro/anno quando tale quota potrebbe essere arrivata al 30% (4-8 interventi/anno in più).

In realtà il rimborso per l'intervento neurochirurgico trans-sfenoidale, come per qualsiasi altra prestazione nelle Strutture Ospedaliere Pubbliche o Convenzionate, non è a piè di lista (costi sostenuti nelle specifiche circostanze) ma "controllato" sulla base di una stima fissata dagli Enti Regolatori. Esiste un rimborso massimo erogabile da parte delle Regioni alle Strutture Ospedaliere, regolato dal Decreto del Ministero della Salute del 18 ottobre 2012 riguardante "Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungo-degenza post-acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale", pubblicato sul Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale, n. 23 del 28 gennaio 2013. In tale Decreto l'intervento chirurgico di adenomectomia trans-sfenoidale (ICD9-CM 07.6 e 07.7) produce il DRG 286, con un rimborso massimo di 7695 euro per il ricovero ordinario (che non tiene conto ovviamente di tutti i costi correlati al *follow-up* a lungo termine). Applicando pertanto i costi previsti dal SSN, e tenuto conto del costo aggiuntivo previsto nel primo anno dal nostro calcolo per tutte le prestazioni complementari (per il micro-prolattinoma gli 8819 euro del costo complessivo per il primo anno vengono decurtati dei 5596 euro calcolati per il costo netto dell'intervento, aggiungendo poi i 7695 euro del rimborso SSN, portando la somma totale sui 10 anni a 13.680 euro; per il macro-prolattinoma gli 8897 euro del costo complessivo per il primo anno vengono decurtati dei 5596 euro calcolati per il costo netto dell'intervento, aggiungendo poi i 7695 euro del rimborso SSN, portando la somma totale sui 10 anni a 15.182 euro), la differenza tra le due prestazioni è, rispettivamente, di 5037 euro e 3763 euro per l'adenomectomia del micro-prolattinoma e del macro-prolattinoma. Pertanto, la stima arrotondata delle differenze di costi annuali per il SSN prevede una forbice da 4000-20.000 (aumento del 10% degli interventi in elezione) a 16.000-40.000 euro (aumento del 30% degli interventi in elezione).

È opportuno segnalare alcuni limiti nella precisione del calcolo dei costi che dovranno essere verificati nel corso della pratica clinica:

- gran parte dei numeri su cui si basano questi conti sono solo stime (per quanto attendibili);
- alcuni costi possono variare in rapporto alla fluttuazione dei prezzi del materiale d'uso impiegato per la chirurgia;
- è probabile che nel mondo reale la percentuale di rischio di complicanze chirurgiche con necessità di trattamento riportata in letteratura (e considerata in questa analisi) sia più alta, nel caso di interventi non effettuati solo in centri di alta specializzazione;
- l'analisi dei costi considera lo stesso *follow-up* in termini temporali per la terapia farmacologica e neurochirurgica. Questo porta a una sovra-stima dei costi per le procedure chirurgiche. La probabilità di recidiva a distanza per un prolattinoma considerato in remissione post-chirurgica è infatti relativamente bassa (25% a 10 anni) (8) e il relativo *follow-up* può essere quindi proseguito in maniera molto meno intensa rispetto alla terapia farmacologica;
- il costo delle terapie sostitutive per l'ipopituitarismo richieste in caso di complicanze croniche della chirurgia e il costo del monitoraggio e dei controlli da esse indotti necessitano di una verifica nel tempo;
- nell'analisi dei costi degli interventi chirurgici, il costo reale del personale è probabilmente sotto-stimato, perché non è stato considerato il ribaltamento dei tempi non produttivi tra un intervento e l'altro (per esempio, tempi di vestizione e svestizione, informazione sulle modalità di intervento e sulle possibili complicanze, acquisizione del consenso informato, pulizia della sala operatoria, controllo del paziente in fase di risveglio dall'anestesia, ecc);

- infine, l'analisi costo-efficacia dimostra un rapporto incrementale ICER pari a € 36.122 delle terapie chirurgiche rispetto a quelle farmacologiche, ben al di sotto della soglia di spesa ipotizzata per singolo QALY ottenuto, fissata a € 40.000 nel nostro *setting* socio-assistenziale.

Bibliografia

1. Melmed S, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96: 273–88. DOI: [10.1210/jc.2010-1692](https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692).
2. Tampourlou M, Trifanescu R, Paluzzi A, et al. Therapy of endocrine disease - Surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature. Eur J Endocrinol 2016, 175: R89–96. DOI: [10.1530/EJE-16-0087](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0087).
3. Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Aboutaha N, Giese S. Surgery for prolactinomas: a better choice? Pituitary 2020, 23: 45-51. DOI: [10.1007/s11102-019-01016-z](https://doi.org/10.1007/s11102-019-01016-z).
4. 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 meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2020, 105: 1–10. DOI: [10.1210/clinem/dgz144](https://doi.org/10.1210/clinem/dgz144).
5. Baussart B, et al. Pituitary surgery as alternative to dopamine agonists treatment for microprolactinomas: a cohort study. Eur J Endocrinol 2021, 185: 783-91. DOI: [10.1530/EJE-21-0293](https://doi.org/10.1530/EJE-21-0293).
6. Jethwa PR, Patel TD, Hajart AF, et al. Cost-effectiveness analysis of microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery versus medical therapy in the management of microprolactinoma in the United States. World Neurosurg 2016, 87: 65-76. DOI: [10.1016/j.wneu.2015.10.090](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.10.090).
7. Casanueva FP, Barkan AL, Loeffler JS, et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. Pituitary 2017, 20: 489-98. DOI: [10.1007/s11102-017-0838-2](https://doi.org/10.1007/s11102-017-0838-2).
8. Losa M, Mortini O, Barzaghi R, et al. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. J Clin Endocrinol Metab 2002, 87: 3180-6. DOI: [10.1210/jcem.87.7.8645](https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8645).

5. IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO

Implementazione

La diffusione ed implementazione della LG trae vantaggio dall'ampia partecipazione di numerose Società Scientifiche e Associazioni di Pazienti. La LG sarà diffusa tramite media, pubblicata sul sito del SNLG-ISS, dell'AME e delle altre società scientifiche partecipanti. Verrà presentata nei principali convegni nazionali ed internazionali. Sarà promossa un'azione di diffusione presso gli Ordini dei Medici, anche mediante corsi di aggiornamento ECM. Saranno istituiti corsi di Alta Formazione Universitaria, aventi oggetto la terapia del prolattinoma.

Si avrà cura di predisporre una pubblicazione per la diffusione della LG, per renderla accessibile a un ampio spettro della popolazione interessata. In particolare, saranno prodotti articoli scientifici e divulgativi inerenti alle raccomandazioni per la pratica clinica e quelle per la ricerca.

Applicabilità

Il *panel* ritiene che i principali fattori facilitanti possano essere l'offerta al paziente della reale possibilità di scelta fra procedure (intervento neurochirurgico e terapia farmacologica a lungo termine) profondamente alternative nelle modalità di implementazione e *follow-up*. Dopo accurata valutazione delle informazioni fornitigli dal medico di riferimento sulle opzioni terapeutiche più adeguate alle circostanze cliniche specifiche, il paziente farà la sua scelta, anche in relazione ai suoi valori e alle sue preferenze.

L'ostacolo maggiore evidenziato nel corso dello sviluppo della LG è stato la necessità di identificare un adeguato numero di centri di riferimento qualificati per l'opzione neurochirurgica, in cui operi personale dedicato e competente, che possa garantire la rapida implementazione delle raccomandazioni. L'istituzione di corsi di Alta Formazione Universitaria e di *stage* pratici presso centri con specifica competenza consentirà la graduale estensione dell'applicazione della presente LG.

Monitoraggio

Verrà condotto un *audit* periodico annuale, coinvolgendo professionisti sanitari provenienti da diversi contesti, per verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente LG. Specifico indicatore clinico sarà il numero di interventi neurochirurgici annui in elezione. Il DRG sotto osservazione sarà, a tale scopo, il 286.

6. LISTA DELLE RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA

Nel paziente con prolattinoma, la scelta dell'opzione terapeutica deve basarsi sul quadro clinico, sulle risorse disponibili e sulle preferenze espresse dal paziente. Nella scelta tra i trattamenti disponibili deve essere tenuto in considerazione l'impatto sulla QoL del paziente, in particolare nei casi dove l'evidenza clinica non è fortemente a favore di una procedura specifica.

Pertanto, nell'ambito dello sviluppo della LG per la terapia del prolattinoma, il *Panel* ha formulato sette raccomandazioni, relative al seguente quesito clinico: **“Per il trattamento degli adenomi ipofisari PRL-secernenti dovrebbe essere utilizzata la terapia dopaminergica con cabergolina rispetto ad altre terapie farmacologiche, a nessun trattamento o altri trattamenti?”**.

Per ciascuno dei diversi trattamenti identificati in letteratura, il *Panel* ha formulato le seguenti raccomandazioni.

Raccomandazione 1: nel paziente con adenoma ipofisario PRL-secernente **si raccomanda** il trattamento farmacologico di prima linea con cabergolina, rispetto al dopamino-agonista alternativo bromocriptina, da utilizzare alla dose minima efficace in grado di ottenere la regressione del quadro clinico (raccomandazione forte, qualità delle prove molto bassa).

Considerazioni per i sottogruppi:

- **Paziente con micro-prolattinoma:** lo scopo del trattamento farmacologico è la regressione del quadro clinico, soprattutto dell'ipogonadismo.
- **Paziente con macro-prolattinoma che in corso di trattamento cronico con cabergolina abbia persistenza di tessuto tumorale e livelli patologici di PRL:** si raccomanda di non sospendere la terapia con dopamino-agonista.
- **Donna con micro-prolattinoma dopo la menopausa:** si raccomanda la sospensione del dopamino-agonista.
- **Donna con macro-prolattinoma dopo la menopausa:** si raccomanda di proseguire il trattamento con dopamino-agonista, utilizzando la dose più bassa capace di controllare la crescita tumorale, con *follow-up* dettato dallo stato clinico.

Raccomandazione 2: nel paziente con adenoma ipofisario PRL-secernente non invasivo (sia micro che macro) **si suggerisce** di proporre, preferibilmente durante una valutazione congiunta tra gli esperti di patologia ipofisaria, cabergolina e neurochirurgia come opzioni alternative di prima linea, tra cui scegliere in accordo con la volontà del paziente (raccomandazione debole, qualità delle prove molto bassa).

Raccomandazione 3: nel paziente con adenoma ipofisario PRL-secernente e intolleranza a cabergolina, che non sia candidato a chirurgia, **si suggerisce** il trattamento con bromocriptina (raccomandazione debole, qualità delle prove molto bassa).

Raccomandazione 4: nel paziente con adenoma ipofisario PRL-secernente:

- il cui danno neuro-oftalmico grave non migliori rapidamente in corso di terapia con cabergolina (entro due settimane);
- resistente o intollerante alla terapia con cabergolina e altri dopamino-agonisti;
- in cui si verifichi una perdita di efficacia di cabergolina e altri dopamino-agonisti (cosiddetto scappamento);
- in cui sia necessario un trattamento ma che non sia disponibile ad assumere una terapia farmacologica cronica,

si raccomanda la neurochirurgia (raccomandazione forte, qualità delle prove molto bassa).

Raccomandazione 5: nel paziente con adenoma ipofisario PRL-secernente e progressione tumorale nonostante la terapia con cabergolina o altri dopamino-agonisti + neurochirurgia, **si raccomanda** che un *team* esperto in campo ipofisario avvii un approccio multi-modale in tempi adeguati al decorso della malattia (re-intervento chirurgico + radioterapia + dopamino-agonista + eventuale temozolomide) (raccomandazione forte, qualità delle prove molto bassa).

Indicazioni per la buona pratica clinica

Le seguenti indicazioni esprimono le opinioni dei componenti del *panel*, complementari alle raccomandazioni, per le quali non sono stati trovati studi di confronto diretto fra le diverse opzioni terapeutiche. Tali indicazioni sulla terapia degli adenomi ipofisari PRL-secernenti sono, tuttavia, basate su un'ampia esperienza clinica e

hanno trovato il consenso unanime dei partecipanti alla stesura della LG. Per tali motivi, esse vengono fornite come elementi di indirizzo per la buona pratica assistenziale.

1. Ogni volta che si prende in considerazione la neurochirurgia, il paziente deve essere inviato a un neurochirurgo ipofisario esperto (definito come tale in relazione al numero di interventi effettuati, > 50/anno).
2. Nella donna con micro-prolattinoma senza ipogonadismo o galattorrea la semplice osservazione clinica può essere un'opzione appropriata.
3. All'inizio del trattamento con cabergolina si suggerisce di informare i pazienti (soprattutto di sesso maschile) e chi li assiste sul possibile sviluppo di un disordine del controllo degli impulsi e di indagare poi la comparsa di sintomi psichiatrici durante il trattamento cronico. L'incidenza di tale effetto collaterale è bassa, ma la gravità può essere di importanza tale che il *panel* ha ritenuto opportuno segnalarla e allertare i clinici in proposito.
4. Dopo l'inizio del dopamino-agonista, controllare la RM entro 12 mesi nel paziente con micro-prolattinoma ed entro 3-6 mesi nel paziente con macro-prolattinoma. Il controllo può essere preso in considerazione a scadenza più ravvicinata nel caso del paziente non responsivo alla terapia (in termini clinici e/o ormonali) o che sviluppi nuovi sintomi. Nel successivo *follow-up* soprattutto del macro-prolattinoma si può limitare l'utilizzo del contrasto con Gadolinio per evitare i problemi legati al suo accumulo.
5. Nella maggior parte dei pazienti con macro-prolattinoma in cui il dopamino-agonista normalizza la PRL e riduce marcatamente il volume tumorale, il *follow-up* può essere proseguito con sicurezza con la sola valutazione annuale dei livelli di PRL.
6. Il paziente con rino-liquorrea comparsa in corso di trattamento con dopamino-agonista deve essere valutato con urgenza da parte di un neurochirurgo.
7. Nei pazienti in trattamento con cabergolina si suggerisce l'esecuzione di ecocardiografia sulla base di una valutazione clinica complessiva (età, comorbidità, dosaggio e durata del trattamento), senza trascurare la possibilità di coinvolgimento valvolare da cause non endocrine. La possibilità di valvulopatia indotta da dopaminergici - soprattutto cabergolina tra i farmaci utilizzati in Italia, era stata segnalata in una casistica di pazienti con m. di Parkinson, che utilizzano dosaggi molto più alti di dopamino-agonista in pazienti anziani. I successivi lavori primari e secondari su pazienti con patologia endocrina (non solo prolattinomi) hanno in gran parte smentito questa evenienza. Un atteggiamento prudenziale può essere giustificato nei pazienti che assumono dosi elevate (p.e. > 2 mg/settimana) per periodi molto prolungati, ma la scelta di eseguire uno *screening* ecocardiografico (soprattutto al basale) non può prescindere da una valutazione complessiva individualizzata che tenga conto di tutti i possibili fattori di rischio aggiuntivi.
8. Nel paziente con macro-prolattinoma il trattamento cronico con dopamino-agonisti può essere interrotto solo dopo la completa scomparsa della massa tumorale, quando i valori di PRL rimangono nella parte inferiore del *range* di normalità dopo progressiva diminuzione del dosaggio di dopamino-agonista, con una successiva attenta valutazione trimestrale dei livelli di PRL e dello stato gonadico.
9. Nell'uomo con macro-prolattinoma e ipogonadismo persistente, è opportuno che il trattamento sostitutivo con testosterone venga avviato precocemente, entro 3-6 mesi dall'avvio del dopamino-agonista, a patto che i valori di PRL siano in progressiva discesa e che venga effettuata una rivalutazione dell'asse gonadico dopo normalizzazione della PRL.
10. Nella donna con macro-prolattinoma e ipogonadismo l'opportunità di iniziare una terapia sostitutiva gonadica deve essere valutata individualmente.
11. Nella donna con macro-prolattinoma e ipogonadismo l'eventuale trattamento ormonale sostitutivo deve essere proseguito almeno fino all'età della menopausa fisiologica.
12. Gli estro-progestinici sono un'opzione contraccettiva sicura nella donna con micro-prolattinoma e in quella con macro-prolattinoma e buona risposta ai dopamino-agonisti.
13. La terapia ormonale sostitutiva è proponibile nelle donne in menopausa con micro-prolattinoma, monitorando i livelli di PRL.
14. Nell'uomo con macro-prolattinoma (soprattutto se diagnosticato dopo i 50 anni), il *follow-up* clinico, biochimico e neuroradiologico deve essere più frequente, visto il suo aumentato rischio di decorso sfavorevole.
15. Quando è indicata la terapia radiante, è opportuno preferire la radiochirurgia, rispetto alla radioterapia frazionata (da eseguire comunque preferibilmente in modalità stereotassica), a meno che il tumore sia troppo vicino alle vie ottiche o sia particolarmente voluminoso.
16. Nel paziente con macro-prolattinoma, già sottoposto senza successo a trattamenti chirurgici e/o radianti per crescita incontrollata, o con un carcinoma ipofisario, avviare la terapia con temozolomide sotto la guida di un neuro-oncologo.