

L'UTILIZZO DELLA TERAPIA RADIANTE NEGLI ADENOMI IPOFISARI CLINICAMENTE NON FUNZIONANTI

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Introduzione

Negli adenomi clinicamente non funzionanti (NFPA) la neurochirurgia è il trattamento di scelta (1), ma anche nelle mani dei migliori NCH rimane un residuo in un terzo dei casi e c'è una recidiva a distanza in un altro quinto (2). Le opzioni disponibili in questa situazione sono il *wait and see*, oppure il re-intervento (con indicazioni e limiti precisi) o la terapia radiante (con le diverse tecniche disponibili), mentre le terapie farmacologiche (3) sono inefficaci (GnRH agonisti e antagonisti), *off-label* (dopamino-agonisti con un'efficacia limitata a una minoranza), riservate a casi avanzati (temozolomide) o sperimentali.

Metodologia dello studio

Il gruppo dell'Ospedale S. Andrea di Roma ha pubblicato la sua casistica (4). Si tratta di un'analisi retrospettiva di dati raccolti in modo prospettico, selezionando tra gli irradiati con tecnica frazionata stereotassica i pazienti con residuo post-chirurgico di NFPA > 3 cm. Sono stati valutati 68 pazienti (4 con ACTH-oma silente), ambo sesso, con età mediana di 51 anni, già sottoposti a intervento neurochirurgico trans-sfenoidale (pluri-operati in 37 casi), con residuo ad estensione extra-sellare in tutti i casi (sia sovra- che para-sellare). Quarantanove pazienti sono stati avviati a radioterapia subito dopo l'ultimo intervento e 19 dopo progressione neuroradiologica. Trentaquattro pazienti presentavano danno visivo e 45 ipopituitarismo.

La radioterapia è stata somministrata alla dose di 45-50 Gy in 25-28 frazioni giornaliere di 1.8 Gy (con l'85-95% dell'isodose a coprire almeno il 95% del volume tumorale e delineamento delle strutture critiche).

Il *follow-up* mediano è stato di 75 mesi (*range* 12-120); la valutazione endocrina (basale e dinamica) è stata eseguita ogni 6 mesi, campimetria e RM a 3 mesi e poi ogni 12 mesi. La valutazione volumetrica del tumore è stata eseguita con una tecnica raffinata (e non solo con la formula geometrica).

Risultati

Il volume del tumore si è ridotto di in 49 pazienti (diminuzione del 47%), è rimasto stabile in 16, ha avuto progressione in 3 (un ACTHoma silente poi trattato con temozolomide e due casi avviati a NCH trans-cranica). **Il controllo volumetrico locale è stato del 97% a 5 anni e del 91% a 10 anni.** Non si sono osservate correlazioni con età, sesso, volume tumorale pre-irradiazione ed epoca dell'irradiazione.

Per quanto riguarda il danno neurologico, la campimetria è migliorata in 11/31 e l'acuità visiva in 2/12, senza comparsa di nuovi deficit dei nervi cranici.

Si sono osservati nuovi deficit ipofisari in 18 casi (40% a 5 anni e 72% a 10 anni).

Non si sono osservate disfunzioni neuro-cognitive, incidenti cerebro-vascolari e comparsa di tumori secondari nel campo di irradiazione.

Commento e conclusioni

I risultati osservati sono molto buoni per quanto riguarda il controllo volumetrico, in accordo con i dati della letteratura, qualunque sia la tecnica radiante impiegata (5).

Il problema è la tossicità delle radiazioni di fronte a tumori "benigni": oltre all'ipopituitarismo, sono diverse le segnalazioni di aumento dell'incidenza di eventi cerebro-vascolari (6) e della mortalità nei pazienti irradiati, anche se è vero che tali dati si riferiscono a casistiche raccolte con tecniche di irradiazione meno selettive. Inoltre, non è possibile distinguere il contributo della radioterapia all'aumento della mortalità rispetto a quello dell'ipopituitarismo e delle terapie sostitutive utilizzate in modo incongruo. Il *follow-up* di questa casistica è probabilmente troppo breve per apprezzare il reale impatto di questi eventi tardivi (compresi disfunzione neuro-cognitiva e tumori secondari).



Il punto fondamentale è la **stratificazione del rischio**, poiché la **popolazione degli NFPA è estremamente eterogenea**, comprendendo tumori indolenti a lentissima crescita e tumori molto aggressivi con alta invasività locale (7,8). Le armi che utilizziamo devono essere quindi proporzionate alla situazione biologica e clinica che ci troviamo ad affrontare: da un lato non bisogna aver paura di terapie aggressive, proporzionate al rischio individualizzato, ma dall'altro non bisogna aggredire pazienti il cui rischio è basso e si mantiene tale nel tempo. Purtroppo non esistono fattori predittivi attendibili del rischio di progressione (9) e quindi dobbiamo affidarci solo a un attento *follow-up*.

Nel casi in cui si decida di utilizzare una terapia complementare alla neurochirurgia, sulla base di una valutazione individualizzata del rischio, si dovrà:

- optare per la radiocirurgia in caso di lesioni piccole e lontane da strutture critiche (in particolare almeno 3 mm dalle vie ottiche);
- si potrà proporre una radioterapia frazionata in caso di tumori più voluminosi e più vicini a strutture critiche (in particolare le vie ottiche e il tronco encefalico), ove non sia possibile o proponibile un *debulking* chirurgico.

In ogni caso bisognerà affidarsi a **collegi esperti del campo che utilizzino apparecchiature moderne**.

Bibliografia

1. Cozzi R, Attanasio R. Terapia NFPA. [Endowiki](#).
2. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, et al. Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. *J Neurosurg* [2008, 108: 525–32](#).
3. Colao AM, Di Somma C, Pivonello R. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer* [2008, 15: 905–15](#).
4. Minniti G, Scaringi C, Poggi M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for large and invasive non-functioning pituitary adenomas: long-term clinical outcomes and volumetric MRI assessment of tumor response. *Eur J Endocrinol* [2015, 172: 433–41](#).
5. Chen Y, Li ZF, Zhang FX, et al. Gamma knife surgery for patients with volumetric classification of nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* [2013, 169: 487–95](#).
6. van Varsseveld NC, van Bunderen CC, Ubachs DHH, et al. Cerebrovascular events, secondary intracranial tumors and mortality after radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas – a sub-analysis from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in Adults. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 1104-12](#).
7. Honegger J, et al. Growth modelling of non-functioning pituitary adenomas in patients referred for surgery. *Eur J Endocrinol* [2008, 158: 287-94](#).
8. Chen Y, Wang CD, Su ZP, et al. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinology* [2012, 96: 333–42](#).
9. 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](#).