

TERAPIA CON GH NEI PAZIENTI ADULTI CON ADENOMA IPOFISARIO NON FUNZIONANTE E GHD

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Gli adenomi ipofisari non funzionanti (NFPA) sono tumori benigni dell'adeno-ipofisi, le cui manifestazioni cliniche sono legate all'effetto massa esercitato sulle strutture adiacenti e sul tessuto ipofisario sano.

Il trattamento di scelta è la chirurgia trans-sfenoidale, mentre la radioterapia (RxT) è un'opzione generalmente impiegata in regime adiuvante. La recidiva o la progressione dimensionale del residuo tumorale dopo la sola chirurgia sono globalmente comprese tra il 6 e il 46%, scendendo al 10% quando la chirurgia è seguita dalla RxT.

In conseguenza dell'espansione del tumore e/o delle terapie impiegate si può sviluppare panipopituitarismo; il **deficit di GH (GHD)**, riportato **fino all'85% dei pazienti trattati**, nell'adulto si associa ad aumento del rischio cardio-vascolare, alterazione della composizione corporea e del profilo lipidico, riduzione della densità minerale ossea e della qualità di vita. D'altra parte, la terapia sostitutiva con GH (GHRT) migliora questi aspetti e possiede un sufficiente profilo di sicurezza anche in termini oncologici. Rimane tuttavia ancora aperto il dibattito sulla possibilità che GHRT, in pazienti con NFPA e GHD, aumenti il rischio di recidiva dell'adenoma o di crescita del residuo tumorale in chi è già stato sottoposto a chirurgia, associata o meno a RxT. Gli studi pubblicati sino a oggi sono poco numerosi e non randomizzati e sembrano indicare che GHRT non induce un aumento del rischio di progressione del tumore.

Uno **studio osservazionale retrospettivo** recentemente pubblicato ha valutato il tasso di progressione (recidiva o aumento dimensionale del residuo adenomatoso) in una coorte di pazienti con NFPA sottoposti a chirurgia, seguita o meno da RxT, e posti in GHRT per GHD (diagnosi secondo le linee guida della *Growth Hormone Research Society*). Dal registro di sorveglianza nazionale olandese (attivo tra il 1998 e il 2009) dei soggetti adulti trattati con GH per GHD, sono stati selezionati 783 pazienti trattati con GH per almeno 30 giorni. La maggior parte dei 783 pazienti era stata sottoposta a chirurgia (trans-sfenoidale nel 79.9%, transcranica nel 16.3%, via non riportata nel 3.8%); 399 pazienti erano stati anche sottoposti a RxT (66.7% con tecnica frazionata convenzionale, 5.9% con tecnica stereotassica e il restante con tecnica non riportata). Il *follow-up* medio di tutta la popolazione è stato di 5.2 anni. L'analisi ha posto a confronto i pazienti senza e con progressione di malattia. La dose media di GH somministrata nei due gruppi è risultata sovrapponibile (rispettivamente 0.28 e 0.26 mg/die).

Una **progressione** è stata documentata in 95 pazienti (**12.1%**, *follow-up* medio 2.2 anni), di cui 88 (92.6%) precedentemente trattati (69 con sola chirurgia, 19 con chirurgia + RxT). Il tempo medio intercorso fra il primo trattamento dell'adenoma e la progressione è stato di 5.1 anni (*range* 0.9 - 23.2 anni). GHRT è stato sospeso solo temporaneamente in 16 dei 95 pazienti (16.8%) con progressione di malattia.

Nel confronto tra sottogruppi, la **sopravvivenza libera da progressione di malattia** è risultata **influenzata favorevolmente dall'aggiunta della RxT** adiuvante rispetto alla sola chirurgia (progressione nel 4.8% vs 20.1% rispettivamente, $p < 0.001$) e **sfavorevolmente dalla presenza di residuo tumorale alla valutazione basale** (17.9% con residuo tumorale vs 6.1% senza residuo tumorale, $p < 0.001$). Anche nel sottogruppo dei pazienti con residuo tumorale, la RxT in adiuvante è risultata associata a incidenza di progressione inferiore rispetto al sottogruppo dei non radio-trattati.

I dati di questo studio, condotto su un'ampia popolazione e per un periodo di osservazione relativamente lungo, pur con il grosso limite dell'assenza di un gruppo di controllo (pazienti non sottoposti a GHRT), **documentano**, in sostanziale accordo con la letteratura, che:

- Il tasso di progressione è sovrapponibile, se non inferiore, a quelli già riportati, sia nei pazienti sottoposti alla sola chirurgia che in quelli anche radio-trattati, a favore dell'ipotesi che **il trattamento sostitutivo con GH**, con il ripristino di livelli fisiologici di IGF-1, **non influenzi il rischio di progressione tumorale in pazienti precedentemente trattati per NFPA**;
- **la RxT riduce significativamente il rischio di progressione tumorale**, anche se rimangono interrogativi circa i suoi possibili effetti collaterali a lungo termine (ipopituitarismo, aumento del rischio di eventi cerebro-vascolari e di sviluppo di secondi tumori intra-cranici);



- **la presenza di residuo tumorale di per sé (più che il GHRT) influirebbe sul rischio di progressione; la presenza di residuo non controindica la terapia sostitutiva del GHD con GH**, che però richiede una stretta sorveglianza.

Bibliografia

1. Dekkers OM, et al. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 3717–26](#).
2. Hartman ML, et al. Prospective safety surveillance of GH-deficient adults: comparison of GH-treated vs untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 980–8](#).
3. van Varsseveld NC, et al. Tumor recurrence or regrowth in adults with nonfunctioning pituitary adenomas using GH replacement therapy – a sub-analysis from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in Adults. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 3132-9](#).
4. Arnold JR, et al. GH replacement in patients with non-functioning pituitary adenoma (NFA) treated solely by surgery is not associated with increased risk of tumour recurrence. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2009, 70: 435–8](#).
5. Buchfelder M, et al. Influence of GH substitution therapy in deficient adults on the recurrence rate of hormonally inactive pituitary adenomas: a case control study. *Eur J Endocrinol* [2007, 157: 149–56](#).
6. Olsson DS, et al. Comparing progression of non-functioning pituitary adenomas in hypopituitarism patients with and without long-term GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol* [2009, 161: 663–9](#).
7. Cozzi R, Attanasio R. Terapia NFPA. [Endowiki](#).