

GAMMA-KNIFE E RISCHIO DI IPOPITUITARISMO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La gamma-knife (GKRS) è un tipo di radioterapia stereotassica per la cura mini-invasiva di tumori cerebrali, malformazioni vascolari e nevralgia trigeminale, che consente di somministrare alte dosi di raggi gamma su una lesione anche molto piccola, preservando le strutture sane circostanti.

Il ricorso a tale opzione terapeutica trova a volte indicazione in caso di persistenza o recidiva di adenomi ipofisari, soprattutto quelli secernenti GH e ACTH, precedentemente trattati con resezione chirurgica e che non possono essere sottoposti a nuovo intervento.

La più frequente complicanza a lungo termine della GKRS è rappresentata dall'insorgenza di ipopituitarismo o dal suo peggioramento se già presente prima dell'irradiazione.

In un recente **studio retrospettivo** condotto su dati raccolti dal 1989 al 2008 in un *database* è stata valutata l'insorgenza di ipopituitarismo, definito come deficit di almeno un ormone ipofisario richiedente terapia sostitutiva, in un gruppo di **60 pazienti** con **acromegalia** (n = 24) o con malattia di **Cushing** (n = 36) trattati con GKRS dopo intervento chirurgico (1).

I deficit ormonali sono stati definiti come segue:

- surrene: valore basso di cortisolemia del mattino con ACTH basso/normale;
- tiroide: valore basso di FT4 con TSH basso/normale;
- GH: valore basso di IGF-1, normalizzato per età e sesso, o risposta subnormale del GH dopo test di stimolo;
- gonadi: valore basso o inappropriatamente normale di gonadotropine abbinato a basso valore di testosterone nell'uomo e ad amenorrea con basso valore di estradiolo in donne in età pre-menopausale.

Il **follow-up** endocrinologico era di almeno 5 anni, con una **mediana di 13 anni**.

Nel 31.7% dei pazienti era presente invasione del seno cavernoso prima del trattamento radiochirurgico.

La mediana delle dosi utilizzate per irradiare l'adenoma era di 25 Gy (6-30).

Risultati

GKRS ha indotto **ipopituitarismo di nuova insorgenza** (almeno un nuovo asse compromesso) in 35 dei 60 pazienti analizzati (**58.3%**), di cui l'8.3% ha sviluppato panipopituitarismo con diabete insipido: il deficit di GH era quello presente con maggiore frequenza (33.3%), seguito dal deficit di FSH ed LH (28.3%), TSH (26.7%), ACTH (18.3%).

I tassi di **ipopituitarismo a 3, 5 e 10 anni** erano rispettivamente del **10%, 21.7% e 53%**.

Il maggior intervallo di tempo per l'insorgenza di ipopituitarismo dopo il trattamento radiochirurgico è stato di 160 mesi.

Gli autori individuano nell'invasione del seno cavernoso l'unica variabile correlata all'incidenza di ipopituitarismo o progressione di pregresso ipopituitarismo dopo GKRS, come già evidenziato in altri studi (2-3).

La dose di radiazioni e il volume dell'adenoma residuo ipofisario al momento del trattamento non sembrano predire lo sviluppo di ipopituitarismo post-GKRS, in contrasto con altri autori (4).

Commento

Lo studio presenta alcuni **limiti**:

1. disegno retrospettivo;
2. esperienza di un singolo centro;
3. analisi statistica "debole" per predire il rischio di insorgenza di nuovo ipopituitarismo;
4. esami ormonali eseguiti perifericamente durante il *follow-up* e non nel centro sede dello studio;
5. diagnosi di deficit ormonale basata a volte solo su dosaggi basali e non dopo l'esecuzione di test di stimolo (per quanto riguarda l'IGF-1, non è noto lo stato nutrizionale dei pazienti).



Questo studio individua nell'**ipopituitarismo** la più **comune complicanza della radiocirurgia stereotassica** impiegata in pazienti con malattia di Cushing-acromegalia persistente/recidivante, con incidenza maggiore rispetto a quanto riportato in letteratura. Pertanto in tali pazienti **andrebbe eseguito un *follow-up* biochimico attento e, soprattutto, prolungato** (oltre 10 anni), al fine di instaurare tempestivamente un'adeguata terapia sostitutiva.

Bibliografia

1. Cohen-Inbar O, Ramesh A, Xu Z, et al. Gamma-knife radiosurgery in patients with persistent acromegaly or Cushing's disease: long-term risk of hypopituitarism. Clin Endocrinol [2016, 84: 524-31](#).
2. Ronchi CL, Attanasio R, Verrua E, et al. Efficacy and tolerability of Gamma Knife radiosurgery in acromegaly: a 10-year follow-up study. Clin Endocrinol [2009, 71: 846-52](#).
3. Pollock BE, Cochran J, Natt N, et al. Gamma knife radiosurgery for patients with nonfunctioning pituitary adenomas: results from a 15-year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys [2008, 70: 1325-9](#).
4. Kim M, Paeng S, Pyo S, et al. Gamma knife surgery for invasive pituitary macroadenoma. J Neurosurg [2006, 105 suppl: 26-30](#).
5. Cozzi R, Attanasio R. Terapia radiante dell'acromegalia. [Endowiki](#).