

## RECIDIVA DEGLI ADENOMI IPOFISARI: CHIRURGIA vs TRATTAMENTO ADIUVANTE

Un recente articolo (1) considera le differenti opzioni terapeutiche per la recidiva degli adenomi ipofisari, in particolare se la chirurgia ipofisaria endoscopica presenti un vantaggio sulle altre modalità terapeutiche note. Gli adenomi ipofisari, anche quando asportati in maniera radicale, possono recidivare a distanza (7-12% dopo 10 anni) (2). Spesso l'asportazione radicale dell'adenoma non è possibile per motivi anatomici o per la conformazione della loro porzione sovra-sellare. In questi casi il tasso di recidiva è maggiore (53-100% dopo 5-10 anni) (3). Infine, esistono forme aggressive che recidivano precocemente e più volte nonostante terapie multimodali.

Nei residui/recidive degli adenomi non secernenti solitamente si utilizza la radioterapia, frazionata o stereotassica in rapporto alle dimensioni del residuo e alla sua vicinanza alle vie ottiche, che svolge il suo effetto prevalentemente sulle dimensioni tumorali, mentre il controllo sull'ipersecrezione ormonale residua richiede anni per manifestare la sua efficacia. Nonostante il miglioramento delle tecniche radianti, la radioterapia può sviluppare tossicità a distanza: in percentuali diverse danno del micro-circolo cerebrale, radio-necrosi, *deficit* cognitivi, ipopituitarismo, secondi tumori.

La terapia medica per gli adenomi non secernenti ha come unica possibilità la cabergolina, con risultati deludenti nella maggior parte dei casi, mentre nelle forme secernenti sono disponibili numerosi farmaci che, da soli o in associazione, possono spesso controllare la secrezione ormonale. Nelle forme aggressive può essere impiegata la temozolomide, chemioterapico orale alchilante che ha la sua principale indicazione nei carcinomi ipofisari: l'efficacia è limitata, può manifestare tossicità midollare ed effetto di scappamento alla sospensione.

L'ampia diffusione dell'approccio chirurgico endoscopico ha aumentato l'attenzione sul suo potenziale di massimizzare l'asportazione del tumore, grazie al miglioramento del campo visivo intra-operatorio, alla migliore illuminazione, alla migliore identificazione delle strutture nervose e vascolari critiche e del tessuto ipofisario normale, alla possibilità di accedere al seno cavernoso (SC) usando endoscopi angolari.

### Identificazione dei pazienti a rischio di recidiva

**Limitazione anatomica:** la possibilità di asportazione completa dipende da diversi fattori, quali la consistenza dell'adenoma e la sua invasività. L'aspetto multi-lobulare di un adenoma gigante, l'invasione dell'osso e del SC sono marcatori radiologici di un possibile risultato chirurgico deludente.

La classificazione di Knosp della morfologia degli adenomi ipofisari e dei loro rapporti con le strutture viciniori è uno strumento utile per prevedere la probabilità di asportazione radicale degli adenomi ipofisari (sia secernenti che non secernenti). La prima descrizione di Knosp del 1993 è stata modificata nel 2015 grazie alla valutazione endoscopica della reale estensione del tumore all'interno del SC. Ad ogni grado è stata associata una diversa probabilità di asportazione radicale dell'adenoma:

- grado 3A (compartimento superiore) 85%;
- grado 3B (compartimento inferiore) 64%;
- grado 4 (avvolgimento completo della carotide interna e del SC) 0%.

L'estensione radiologica dell'adenoma è anch'essa funzione di una biologia del tumore potenzialmente aggressiva.

**Adenoma aggressivo:** solitamente gli adenomi ipofisari presentano caratteristiche benigne e le recidive mostrano lenta evoluzione in molti anni; le limitazioni anatomiche all'asportazione chirurgica governano la storia naturale. Tuttavia, esistono sottotipi che recidivano rapidamente e sono resistenti al trattamento. La classificazione WHO degli adenomi ipofisari è stata modificata nel 2017 (4) e ora si basa sulle caratteristiche immuno-istochimiche degli stipiti cellulari e i fattori di trascrizione ipofisari. Vengono considerate forme aggressive (5) l'adenoma somatotropo a cellule sparsamente granulate, il macroprolattinoma nel maschio, l'adenoma corticotropo silente, l'adenoma a cellule di Crooke, l'adenoma pluri-ormonale Pit-1 positivo. Nella classificazione attuale il Ki-67 elevato rimane un marcatore rimpportante di aggressività (senza essere stato indicato un fattore soglia) assieme alla dimostrazione di invasione tumorale (SC, *clivus*).



Renato Cozzi ([dr.renatocozzi@gmail.com](mailto:dr.renatocozzi@gmail.com))  
Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano

### Il ruolo del secondo intervento

Questo ruolo non è ancora stato ben studiato. Con l'approccio endoscopico si ottiene un'ampia resezione del pavimento sellare, l'esposizione delle pareti dei seni cavernosi e, quando viene impiegato un approccio "esteso", una visualizzazione eccellente delle cisterne sovra-sellari e delle vie ottiche. Anche quando il residuo tumorale è localizzato in aree anatomicamente sfavorevoli, il chirurgo esperto con un approccio endoscopico esteso può ottenere l'asportazione chirurgica del residuo tumorale. Questi risultati favorevoli indicano che i pazienti con queste caratteristiche devono essere avviati a neurochirurghi esperti, che possono risolvere la recidiva prima di prendere in considerazione altre strategie terapeutiche.

Le **indicazioni** per un secondo intervento NCH sono:

- precedente asportazione subtotale con effetto massa progressivo sulle vie ottiche;
- persistenza di ipersecrezione ormonale dopo insuccesso della prima chirurgia in pazienti con residuo tumorale alla RM;
- recidiva dell'adenoma e sua vicinanza alle vie ottiche;
- ricrescita tumorale dopo precedente radioterapia;
- riduzione delle dimensioni dell'adenoma per facilitare l'effetto della radioterapia/radiochirurgia.

**Risultati:** complessivamente il tasso di asportazione macroscopica totale (GTR) del secondo intervento è elevato, anche se inferiore a quello ottenuto con la prima chirurgia (46-53% vs 69-71% della prima chirurgia) (6). Nelle casistiche pubblicate il SC è invasivo in percentuale elevata (38%) e la GTR è maggiore nei gradi 0-2 vs i gradi 3-4 di Knosp: rispettivamente 70.3% vs 21.7%. Le complicanze sono più frequenti che dopo il primo intervento: nuovo ipopituitarismo 8.5%, diabete insipido 2%, rinoliquorea 7%, complicanze maggiori (ematomi, paralisi dei nervi cranici) 1.5%. Rispetto al primo intervento, la durata del ricovero è la stessa (2.3 vs 2.5 giorni).

I risultati della seconda chirurgia negli adenomi secernenti sono soddisfacenti in alcune casistiche (tassi di remissione tra 50 e 75% dei casi) ma limitati e non permettono di raggiungere conclusioni.

In **conclusione**, sebbene la morbilità del secondo intervento sia leggermente superiore a quella del primo, si ottiene un sostanziale beneficio in una significativa proporzione di pazienti con adenoma ipofisario recidivo, sia non funzionante che funzionante. Alla luce di questi dati, il neurochirurgo esperto può consigliare un secondo intervento come prima opzione terapeutica nei casi di recidiva tumorale, a meno che il paziente non sia candidabile alla chirurgia o ci siano controindicazioni anatomiche che limitano la probabilità di successo.

### Invasione del seno cavernoso

La chirurgia endoscopica permette l'esplorazione del SC. L'approccio può essere mediano e l'endoscopia visualizza la parete mediale del SC dall'interno della sella. Gli adenomi con grado 2-3 di Knosp possono essere completamente asportati in una percentuale significativa di casi. Invece è controversa la chirurgia dell'adenoma all'interno del compartimento laterale del SC: anche se è tecnicamente possibile esporre il compartimento laterale del SC, lateralmente alla carotide intra-cavernosa, questa procedura è molto rischiosa, perché durante la procedura possono essere lesi carotide, nervi oculo-motori e prima branca del trigemino. Nelle serie chirurgiche maggiori i risultati a questo livello sono deludenti, in quanto la morbilità è frequente e di grado rilevante. A questa chirurgia su residuo nel SC laterale si preferisce il trattamento radio-chirurgico.

L'asportazione dell'adenoma nel grado 4 è scadente.

### Linee guida attuali

Il miglior trattamento della recidiva degli adenomi ipofisari è individualizzato e richiede la presenza di un *team* multi-disciplinare con presenza di un neurochirurgo ipofisario esperto. Le LG per il trattamento degli adenomi ipofisari aggressivi della Società Europea di Endocrinologia (7) raccomandano una seconda chirurgia da parte di un chirurgo ipofisario esperto prima di prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche, mentre suggeriscono la radioterapia adiuvante per un iniziale residuo post-chirurgico, solo quando ci sono indicazioni cliniche di atteggiamento aggressivo, come la rapida crescita, l'invasione tumorale o il Ki-67 elevato. La temozolomide è indicata nei tumori ipofisari aggressivi o nei carcinomi ipofisari, anche se queste osservazioni si basano su esperienze limitate e non è ancora noto in quale momento sia opportuno iniziare questo trattamento.

### Conclusioni

Gli adenomi ipofisari aggressivi devono essere riconosciuti precocemente, richiedono spesso terapia multimodale e interventi ripetuti di salvataggio e va programmato un piano individuale di trattamento.

Nella maggior parte degli adenomi non secernenti il tasso di recidiva è basso e l'intervallo fino alla recidiva prolungato.

In gran parte dei casi di recidiva degli adenomi ipofisari è preferibile eseguire un secondo intervento, quando possibile, con l'obiettivo di effettuare la massima asportazione del tumore, sia per recuperare la funzione visiva che per normalizzare l'ipersecrezione ormonale. Quando possibile, l'obiettivo è risparmiare il tessuto ipofisario sano ed evitare la radioterapia, per ridurre l'incidenza a distanza di ipopituitarismo e l'esposizione alle radiazioni. I pazienti tollerano meglio la seconda chirurgia rispetto alla radioterapia frazionata.

Nei casi di fallimento della seconda chirurgia possono essere considerate radioterapia frazionata o radiochirurgia.

È possibile che l'uso della temozolomide aumenti nel tempo e che il suo impiego diventi più precoce. Tuttavia, anche in questo caso la chirurgia riveste un ruolo chiave per ridurre il carico tumorale e preservare la funzione neurologica.

### Bibliografia

1. Hayhurst C, Taylor PN, Lansdown AJ, et al. Current perspectives on recurrent pituitary adenoma: the role and timing of surgery vs adjuvant treatment. *Clin Endocrinol* [2020, 92: 89–97](#).
2. Chen Y, De WC, Su ZP, et al. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinology* [2012, 96: 333-42](#).
3. Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, et al. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 1796-801](#).
4. Lopez MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol* [2017, 134: 521-35](#).
5. Attanasio R. Adenomi ipofisari aggressivi. [Endowiki](#).
6. Esquenazi Y, Essayed WI, Singh H, et al. Endoscopic endonasal versus microscopic transsphenoidal surgery for recurrent and/or residual pituitary adenomas. *World Neurosurg* [2017, 101: 186-95](#).
7. Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol* [2018, 178: G1-24](#).