

LA CHIRURGIA NEI MICROPROLATTINOMI: EFFICACIA E RISCHI

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La terapia medica con **dopamino-agonisti** (e tra questi principalmente la cabergolina) è il trattamento di **prima scelta per i microprolattinomi** sintomatici, vista la grande efficacia nel normalizzare l'iperprolattinemia (85-93% dei casi) e nel ridurre la dimensione tumorale, con un favorevole rapporto costo-beneficio. La **terapia chirurgica è indicata** nei pazienti **sintomatici intolleranti o resistenti ai dopamino-agonisti e/o che desiderano la chirurgia**.

Per **intolleranza** si intende la persistenza degli effetti collaterali dei dopamino-agonisti, quali nausea e vomito, cefalea e sonnolenza, nonostante la loro titolazione graduale e l'assunzione del farmaco al momento di andare a dormire oppure durante la cena. Altri effetti collaterali, come disturbi dell'umore e del comportamento sino alla psicosi, sono rari e reversibili alla sospensione del farmaco. I dati della letteratura più recente escludono un reale rischio di valvulopatia cardiaca nei pazienti con prolattinoma, anche in quelli trattati più a lungo.

Per "**resistenza**" si intende il mancato raggiungimento di normali livelli di PRL e uno *shrinkage* tumorale < 50% alla massima dose tollerata di dopamino-agonista. Il meccanismo di questa resistenza (meno frequente nei micro- rispetto ai macroprolattinomi e nelle donne) potrebbe essere dovuto a un ridotto numero di recettori D2 sul prolattinoma.

Tampourlou et al hanno recentemente eseguito una **revisione della letteratura** pubblicata tra il 2000 e il 2015 **sulla chirurgia del microprolattinoma** con tecnica microscopica ed endoscopica, analizzando i dati sulla remissione biochimica, le recidive e i fattori predittivi di recidiva, le complicanze peri-operatorie e i costi.

Risultati della neurochirurgia nei microprolattinomi		
	Normoprolattinemia	Recidiva
Tecnica microscopica	71-93%	0-13%*
Tecnica endoscopica (dati molto scarsi)	81-100%	0-25%**

* *follow-up* 12-84 mesi

** dato percentuale ottenuto da uno studio con soli 4 pazienti

I maggiori tassi di remissione si riscontrano negli studi in cui gli interventi sono eseguiti da uno o due chirurghi in un singolo centro o da chirurghi che eseguono almeno 80 interventi/anno di chirurgia ipofisaria, confermando dunque **l'importanza dell'esperienza chirurgica**.

Per quanto riguarda i **fattori predittivi di recidiva** di malattia, uno studio dimostra che l'assenza di terapia con dopamino-agonisti prima dell'intervento sia un fattore predittivo positivo indipendente di un risultato chirurgico ottimale, osservazione non confermata da altri studi. La fibrosi peri-vascolare indotta dalla terapia medica potrebbe essere il meccanismo responsabile di questa osservazione, rendendo più difficile l'asportazione globale del tumore dal contesto del tessuto sano.

I livelli pre-operatori di PRL sono correlati negativamente con la remissione di malattia.

Uno studio ha dimostrato che l'assenza di visualizzazione di adenoma alla RM eseguita a 3 mesi dalla chirurgia correla con la remissione biochimica di malattia.

Mortalità e complicanze post-operatorie (compromissione visiva, altre complicanze neurochirurgiche, insorgenza di nuovi deficit ipofisari e diabete insipido) sono molto vicine allo 0%.

Secondo uno studio inglese del 1999, i **costi** per un paziente con microprolattinoma sottoposto a chirurgia, guarito e senza complicanze post-operatorie, seguito per un periodo di 10 anni, erano uguali a quelli richiesti per la cura di un paziente in terapia con cabergolina 1 mg/settimana per 10 anni. In un recente studio americano di paragone di costo-efficacia tra chirurgia trans-sfenoidale e terapia farmacologica, è stato dimostrato che la terapia medica è più costosa e meno efficace della chirurgia nei pazienti giovani, a meno che non insorga ipopituitarismo post-chirurgico che richiede terapia ormonale sostitutiva. I risultati di questo studio, ovviamente, potrebbero essere completamente diversi se ottenuti in altri Paesi.



I **limiti degli studi** presi in esame sono il piccolo numero di pazienti esaminati, il breve periodo osservazionale (soprattutto negli studi di chirurgia endoscopica), la variabilità dei protocolli per la conferma di remissione biochimica e di recidiva (*timing* di dosaggio della PRL nel post-operatorio, durata della sospensione dei dopamino-agonisti), le diverse indicazioni alla chirurgia. Bisogna tener presente, inoltre, che in letteratura i dati pubblicati si riferiscono ai risultati ottenuti in centri d'eccellenza.

In **conclusione**, al momento della diagnosi di microprolattinoma in casi selezionati (pazienti giovani o non complianti/intolleranti alla terapia farmacologica) seguiti in centri con elevata esperienza neurochirurgica, l'opzione chirurgica potrebbe almeno essere presa in considerazione e discussa con il paziente.

Bibliografia

1. 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: 273-88](#).
2. Tampourlou M, Trifanescu R, Paluzzi A, et al. Surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature. *Eur J Endocrinol* [2016, 175: R89-96](#).
3. Turner HE, Adams CB, Wass JA. Trans-sphenoidal surgery for microprolactinoma: an acceptable alternative to dopamine agonists? *Eur J Endocrinol* [1999, 140: 43-7](#).
4. 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](#).