



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E IL FOLLOW UP DEL TUMORE PRL SECERNENTE

A cura di:

Coordinatori: Fabio Orlandi, Silvia Grottoli;
Gianluca Aimaretti, Claudia Baffoni, Piergiorgio Car, Paola Cassoni,
Marina Corsico, Michele D'Agruma, Valentina Gasco, Laura Masini,
Claudio Mantovani, Antonio Melcarne, Gabriele Panzarasa,
Paola Razzore, Francesco Zenga.

Approvato dal Gruppo di Lavoro sui Tumori della tiroide e delle ghiandole endocrine:

Coordiatore: Fabio Orlandi

Partecipanti:

Paolo Valletti Aluffi, Egle Ansaldi, Giovanni Pietro Arnone, Emanuela Arvat,
Giorgio Borretta, Maurizio Bossotti, Enrico Brignardello, Pasquale Caraci, Flora Cesario,
Enrica Ciccarelli, Daniele De Arcangelis, Paolo De Giuli, Marco Gallo, Teresa Gallo,
Silvia Grottoli, Maurizia Gullotti, Paolo Piero Limone, Marco Lodin,
Paolo Maioli, Manuela Motta, Alfredo Muni, Anna Nelva, Salvatore Oleandri,
Fabio Orlandi, Loredana Pagano, Nicola Palestini, Riccardo Emanuele Pellerito,
Alessandro Piovesan, Roberta Poli, Mirco Pultrone, Francesco Quaglino,
Monica Rampino, Paola Riella, Maura Rossi, Daniela Sansone, Roberto Saracco,
Maria Scatolini, Pietro Soardo, Monica Suppo, Massimo Terzolo, Ornella Testori.

L'adenoma ipofisario PRL-secernente, prolattinoma o tumore misto caratterizzato da più tipi cellulari (GH e PRL, ACTH e PRL, ecc.), rappresenta la causa più frequente di una condizione cronica di iperprolattinemia. Nell'uomo viene rilevata più frequentemente la presenza di un macroadenoma (> 1 cm) mentre nella donna prevale il microprolattinoma (< 1 cm).

Patogenesi

Analogamente ad altri disordini neuroendocrini il prolattinoma potrebbe essere il risultato di una crescita autonoma di alcune cellule lattotrope neoplastiche od essere favorito nella sua evoluzione da un'alterazione primaria della neuroregolazione ipotalamica, ed in particolare della neurotrasmissione dopaminergica, che stimolerebbe la crescita di cellule lattotrope spontaneamente mutate.

Fisiopatologia

L'eccesso di PRL determina profonde alterazioni dei meccanismi che regolano la funzione riproduttiva a livello ipotalamico (inibizione della liberazione pulsatile di GnRH con conseguente alterazione della secrezione pulsatile di LH e, nella donna, abolizione del picco ovulatorio delle gonadotropine) e gonadico (inibizione della secrezione di progesterone e di 17- β -estradiolo con blocco della maturazione del follicolo ovarico), mentre non sembra essere direttamente inibita la sintesi e la liberazione di gonadotropine a livello ipofisario. Nell'uomo è documentata un'interferenza negativa dell'iperprolattinemia sulla conversione periferica del testosterone a 5 α -diidrotestosterone.

Sintomatologia dipendente dall'iperprolattinemia.

Nella donna una condizione di iperprolattinemia cronica si può manifestare con alterazioni mestruali di diversa entità (amenorrea primaria o secondaria, oligomenorrea, cicli con ridotta fase luteale e/o infertilità). La galattorrea, spontanea o provocata è riscontrabile con una frequenza variabile dal 30 all'80%. L'ipoestrogenismo è responsabile dell'osteoporosi e della dispareunia.

Nell'uomo può riscontrarsi perdita della libido, impotenza, infertilità e, più raramente, oligozoospermia. La ginecomastia e la galattorrea si manifestano raramente.

Sintomatologia secondaria agli effetti compressivi della neoplasia ipofisaria.

Analogamente ad altre neoplasie della regione ipotalamo-ipofisaria, nei pazienti con macroprolattinoma si può osservare la sintomatologia riferibile all'espansione tumorale, rappresentata prevalentemente da cefalea, difetti del campo visivo, deficit secretivi degli altri ormoni dell'ipofisi anteriore (gonadotropine, TSH, ACTH, GH).

Diagnosi (Flow chart 1 e PDTA lesione ipofisaria)

L'iter diagnostico deve essere rivolto all'identificazione o all'esclusione di un adenoma ipofisario e alla differenziazione di un prolattinoma da una neoplasia non PRL-secernente ipofisaria o non ipofisaria (pseudoprolattinoma), in cui l'iperprolattinemia è causata dal ridotto apporto di dopamina alle cellule lattotrope attraverso la compressione del peduncolo ipofisario e/o dell'ipotalamo. L'identificazione delle diverse forme di iperprolattinemia assume importanza pratica in considerazione delle differenti indicazioni terapeutiche.

Indagini ormonali.

In considerazione del fatto che lo stress della puntura venosa può essere responsabile di un modesto aumento dei livelli di PRL è consigliabile procedere a 2-3 determinazioni ormonali a distanza di 20-30 minuti durante infusione lenta di soluzione fisiologica, in condizioni di relax.

Il riscontro di livelli di PRL superiori a 250 ng/ml rende sicura la diagnosi di prolattinoma.

Mentre la presenza di una neoplasia, soprattutto di piccole dimensioni, non può essere esclusa da valori di PRL solo modicamente elevati, in quanto potrebbe trattarsi di un prolattinoma a bassa attività

Nello pseudoprolattinoma si riscontrano generalmente livelli basali di PRL poco elevati (< 100 ng/ml) nonostante le dimensioni notevoli della neoplasia. In caso di metodi di dosaggio immunoradiometrici è importante effettuare alla diluizione del campione per evitare l'“hook effect”, ossia una sottostima dei livelli di PRL per aggregazione delle molecole, con conseguente errore nella diagnosi differenziale tra macroprolattinoma e pseudoprolattinoma.

TERAPIA

Il trattamento del prolattinoma può essere *farmacologico*, *chirurgico*, eventualmente *radiante* o *sintomatico* o *attendistico*.

L'**obiettivo primario** del trattamento è la **guarigione** definita come la normalizzazione dei livelli di PRL e assenza di lesione ipofisaria dopo almeno un anno dal termine della terapia effettuata.

Obiettivi vicari sono la normalizzazione ormonale, la regressione della sintomatologia correlata e la regressione della lesione ipofisaria.

Il trattamento di prima scelta

1) Il trattamento farmacologico, nella maggior parte dei casi, rappresenta il trattamento di prima scelta indipendentemente dai livelli ormonali, dalle dimensioni adenomatose e dalla sintomatologia sistemica o locale.

Gli agonisti dopaminergici attualmente disponibili sono cabergolina, bromocriptina e lisuride. Inducono una **rapida riduzione dei livelli di PRL**, ottenendone la normalizzazione nella maggior parte dei pazienti. Durante terapia medica in un'elevata percentuale di pazienti (> 70%), in entrambi i sessi, si osserva la **regressione del quadro clinico**. Gli agonisti dopaminergici possono inoltre determinare una più o meno **marcata riduzione di volume del prolattinoma** fino alla scomparsa del tumore, con rapido **miglioramento del campo visivo**.

2) Il trattamento chirurgico di adenomectomia per via transfenoidale deve tener essenzialmente conto del volume dell'adenoma, dell'efficacia della terapia con agonisti dopaminergici nel determinare la riduzione della neoplasia e della tolleranza a questi farmaci.

L'efficacia dell'intervento si riduce quanto più elevati sono i livelli di PRL e la dimensione dell'adenoma. Infatti in caso di macroadenoma PRL-secernente l'intervento neurochirurgico determina raramente la completa rimozione della neoplasia mentre provoca frequentemente un ipopituitarismo.

Può rappresentare la prima opzione in caso di microprolattinoma per scelta del paziente, in caso di controindicazioni alla terapia con D2-agonisti o indipendentemente dalle dimensioni tumorali in condizioni di emergenza (apoplessia ipofisaria, ipertensione endocranica)

3) In presenza di un microadenoma ipofisario PRL secernente asintomatico (normale fertilità e funzione gonadica, assenza di galattorrea o presenza di galattorrea non fastidiosa, assenza di

effetto massa..) è possibile astenersi da qualsiasi trattamento e procedere con un **atteggiamento attendistico**

4) In presenza di un microadenoma ipofisario PRL secernente sintomatico in caso di controindicazioni alla terapia con D2-agonisti (psicosi?) è indicato **il trattamento sintomatico**: nella donna uso di EP/HRT e nel maschio terapia sostitutiva gonadica.

Il trattamento di seconda scelta

1) **Il trattamento neurochirurgico** è indicato nei casi di prolattinoma, indipendentemente dalle dimensioni, nei pazienti resistenti o intolleranti al trattamento farmacologico, in caso di evolutività della lesione ipofisaria durante terapia medica o in caso di rinoliquorrea in corso di D2 agonisti

2) In presenza di recidiva o residuo tumorale post chirurgia e persistenza di iperPRL indipendentemente dalle dimensioni tumorali è indicato il **trattamento medico** con D2 agonisti

La radioterapia è generalmente limitata a pochi pazienti con macroprolattinoma aggressivi come trattamento complementare a quello neurochirurgico.

Trattamento (Flow chart 2)

Obiettivo

Normalizzazione secrezione ormonale e sintomi correlati;

Regressione della lesione ipofisaria;

Guarigione (confermata dopo sospensione del trattamento)

Quale?

Terapia Prima linea

1) farmacologica con D2 agonisti (cabergolina/bromocriptina/Lisuride)

A chi?

Tutti gli adenomi ipofisari indipendentemente dalle dimensioni tumorali, dai sintomi e dal sesso

2) Chirurgica per via TNS (NCH esperto)

A chi?

MICRO adenomi ipofisari

Scelta del paziente

Controindicazioni a D2 agonisti (psicosi)

Condizioni di emergenza (apoplezia ipofisaria, ipertensione endocranica)

3) Approccio attendistico

A chi?

Microadenoma Asintomatico

4) Sintomatico (EP/HRT/testosterone)

A chi?

Microadenoma Sintomatico + Controindicazioni a D2 agonisti (psicosi)

Terapia Seconda linea:

1) Chirurgica per via TNS (NCH esperto)

A chi?

MICRO o MACRO adenomi ipofisari

se

Resistenza al trattamento farmacologico

Intolleranza al trattamento farmacologico

Evolutività in terapia medica

Rinoliquorrea in corso di D2 agonisti

2) Farmacologica con D2agonisti

A chi?

MICRO o MACRO adenomi ipofisari

se

RECIDIVA/PERSISTENZA post NCH

Figure coinvolte

Endocrinologo

NeuroRadiologo

NeuroChirurgo

ORL

Radioterapista

Anatomopatologo

FOLLOW UP

Il follow up del tumore ipofisario PRL-secernente è costituito da controlli clinici, ormonali (PRL) e morfologici (RMN ipofisi, campo visivo).

Follow up della terapia con D2 agonisti (Flow chart 3):

Dopo l'inizio della trattamento medico controllo

- 1) **PRL** ogni 3 mesi fino alla normalizzazione per titolazione terapia;
- 2) **RMN ipotalamo ipofisi + mdc** dopo almeno 6 mesi dalla normalizzazione dei livelli di PRL;
- 3) se **MACROadenoma** e presenza di alterazioni campimetriche **campo visivo** dopo 1-3-6 mesi fino a normalizzazione dei livelli ormonali e evidenza di shrinkage della lesione ipofisaria;
- 4) **clinico** con monitoraggio segni e sintomi di malattie e complicanze della terapia ogni 3 mesi fino a normalizzazione dei parametri ormonali e stabilizzazione del trattamento medico.

Dopo stabilizzazione della posologia farmacologica

- 1) **PRL** ogni 8-12 mesi;
- 2) **RMN ipotalamo ipofisi + mdc** annuale;
- 3) se **MACROadenoma** e presenza di alterazioni campimetriche **campo visivo** fino ad evidenza di shrinkage della lesione ipofisaria;
- 4) **clinico** con monitoraggio segni e sintomi di malattie e complicanze della terapia ogni 8-12 mesi;

La durata media del trattamento farmacologico (con cabergolina) è **di 3-4 anni**.

La sospensione del trattamento con valutazione dell'eventuale guarigione si suggerisce che avvenga in presenza di **persistente normalizzazione** dei livelli di PRL **e regressione della lesione ipofisaria** o segni RMN di residuo cicatriziale.

Follow up della terapia chirurgica (Flow chart 4)

Dopo almeno **3 e 12 mesi** dall'intervento chirurgico controllo:

- 1) **PRL** (se possibile 2 determinazioni durante infusione di fisiologica);
- 2) **RMN ipotalamo ipofisi + mdc**;

3) **campo visivo**;

4) **clinico** con monitoraggio segni e sintomi di malattia;

Dopo almeno **3 mesi** dall'intervento chirurgico controllo

5) valutazione ipopituitarismo indotto da chirurgia (protocollo post NCH)

Follow up approccio attendistico (Flow chart 5)

1) **PRL** (se possibile 2 determinazioni durante infusione di fisiologica) ogni 6 mesi;

2) **RMN ipotalamo ipofisi + mdc** annuale;

3) **clinico** con monitoraggio segni e sintomi di malattia ogni 6-8 mesi.

Follow up approccio sintomatico (Flow chart 5)

1) **PRL** (se possibile 2 determinazioni durante infusione di fisiologica) ogni 6 mesi;

2) **RMN ipotalamo ipofisi + mdc** annuale;

3) **campo visivo** annuale (se **MACROadenoma**);

4) **clinico** con monitoraggio segni e sintomi di malattia ogni 6-8 mesi.

FOLLOW UP GUARIGIONE

1) **Adenoma ipofisario PRL-secernente**

GUARIGIONE

Livelli di PRL di norma dopo almeno 1 aa in assenza di terapia farmacologica o dall'intervento NCH.

Assenza di segni/ sintomi riferibili a iperprolattinemia (eugonadismo).

a) Dopo persistente normalizzazione dei livelli di PRL durante trattamento con D2 agonisti (almeno 3-4 aa) e documentata (RMN ipofisi + mdc) scomparsa della lesione ipofisaria o esiti cicatriziali.

Sospensione graduale del trattamento farmacologico.

b) Dopo intervento chirurgico

Controllo annuale per 5 anni

Clinico

Dosaggio PRL; se possibile almeno 2 determinazioni durante soluzione salina

RMN ipofisi + mdc solo in caso di recidiva di iperPRL



Bibliografia essenziale

FF. Casanueva, ME. Molitch, JA. Schlechte, R Abs, V Bonert, MD. Bronstein, T. Brue, P. Cappabianca, A Colao, R Fahlbusch, H Fideleff, M Hadani, P Kelly, D Kleinberg, E Laws, J Marek, M Scanlon, LG. Sobrinho, JAH. Wass, A Giustina Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology* (2006) 65 , 265–273.

S. Melmed, FF. Casanueva, AR. Hoffman, DL. Kleinberg, VM. Montori, JA. Schlechte, JAH. Wass Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* (2011) 96, 273-288.