



*SOMMARIO*

<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	<b>3</b>
<b>2. SCOPO</b> .....	<b>4</b>
<b>3. CAMPO DI APPLICAZIONE</b> .....	<b>4</b>
<b>4. RIFERIMENTI</b> .....	<b>4</b>
<b>5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI</b> .....	<b>5</b>
<b>6. PERCORSO D-T-A</b> .....	<b>6</b>
6.1 VALUTAZIONE INIZIALE DEL PAZIENTE CON TUMORE IPOFISARIO.....	6
6.2 CRITERI DI ACCESSO AL PERCORSO DIAGNOSTICO .....	7
6.2.1 IMAGING NEURORADIOLOGICO.....	7
6.2.2 VALUTAZIONE ORMONALE .....	8
6.2.3 VALUTAZIONE OFTALMOLOGICA .....	10
6.2.4 VALUTAZIONE OTORINOLARINGOIATRICA.....	10
6.2.5 CONDIZIONI CLINICHE IN URGENZA.....	10
6.3 PERCORSO TERAPEUTICO .....	11
6.3.1 ADENOMA NON SECERNENTE .....	12
6.3.2 PROLATTINOMA .....	13
6.3.3 ADENOMA GH-SECERNENTE (ACROMEGALIA).....	15
6.3.4 ADENOMA ACTH-SECERNENTE (MALATTIA DI CUSHING).....	17
6.3.5 ADENOMA TSH-SECERNENTE.....	19
6.3.6 LESIONI ASSOCIATE A QUADRI CLINICI CHE RICHIEDONO TRATTAMENTO IN URGENZA 21	
6.4 PROCEDURE NEUROCHIRURGICHE.....	23
6.4.1 GESTIONE PREOPERATORIA E PERIOPERATORIA.....	23
6.5 TERAPIA RADIANTE.....	25
6.6 FOLLOW UP .....	27
6.6.1 PROLATTINOMA .....	27
6.6.2 ADENOMA GH-SECERNENTE .....	29
6.6.3 ADENOMA ACTH-SECERNENTE.....	30
6.6.4 ADENOMA IPOFISARIO NON SECERNENTE.....	31
6.6.5 ADENOMA IPOFISARIO AGGRESSIVO .....	31
<b>7. MONITORAGGIO</b> .....	<b>32</b>
<b>9. LISTA DI DIFFUSIONE</b> .....	<b>33</b>
<b>10. LISTA DI DISTRIBUZIONE</b> .....	<b>33</b>



Gruppo di redazione: Prof. Alessandro Peri, Medico SOD Endocrinologia e Responsabile “Patologie ipotalamo-ipofisarie e alterazioni del sodio” Unit; Dr.ssa Lisa Buci, Medico SOD Endocrinologia e “Patologie ipotalamo-ipofisarie e alterazioni del sodio” Unit; Prof. Alessandro Peri, Medico SOD Endocrinologia, Responsabile “Patologie ipotalamo-ipofisarie e alterazioni del sodio” Unit; Prof. Mario Maggi, Direttore SOD Endocrinologia; Prof. Alessandro Della Puppa, Direttore SOD Neurochirurgia; Prof. Domenico Prisco, Direttore SOD Medicina Interna Interdisciplinare; Dr. Carlo Tamburini, Medico SOD Medicina Interna Interdisciplinare; Prof. Enrico Fainardi, Direttore SOD Neuroradiologia; Dr. Nicola Limbucci, Direttore f.f. SOD Interventistica Neurovascolare; Dr. Leonardo Renieri, Medico SOD Interventistica Neurovascolare; Dr.ssa Alessandra Fanelli, Direttore SOD Laboratorio Generale; Dr. Marco Brogi, Medico SOD Laboratorio Generale; Prof. Lorenzo Livi, Direttore SOD Radioterapia; Dr. Luca Bucciardini, Direttore SOD Neuroanestesia e Rianimazione; Prof.ssa Daniela Massi, Direttore SOD Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare; Dr. Fabrizio Giansanti, Direttore f.f. SOD Oculistica; Prof. Oreste Gallo, Direttore SOD Otorinolaringoiatria; Dr. Giandomenico Maggiore, Medico SOD Otorinolaringoiatria; Prof. Sandro Sorbi, Direttore SOD Neurologia 1; Prof. Luca Massacesi, Direttore SOD Neurologia 2; Dr. Stefano Grifoni, Direttore Trauma Center PD DEAS; Prof. Giuliano Perigli, Medico Responsabile Unit Chirurgia Endocrina; Dr.ssa Paola D’Onofrio, RSD DAI Medico Geriatrico.

	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
<b>REDAZIONE</b>	Benedetta Fibbi	Dirigente Medico SOD Endocrinologia, “Patologie Ipotalamo-Ipofisarie e Alterazioni del Sodio” Unit	04/08/2020	Emessa con comunicazione informatica
<b>VERIFICA</b>	Adriana Torricini	U.O. Accreditamento Qualità e Risk Management	04/08/2020	Emessa con comunicazione informatica
<b>APPROVAZIONE</b>	Luciano Gabbani	Direttore DAI Medico Geriatrico	08/09/2020	Emessa con comunicazione informatica
<b>EMMISSIONE</b>	Lucia Turco	Direttore Sanitario		<b>TURCO LUCIA REGIONE TOSCANA 09.09.2020 09:44:14 UTC</b>



Consultabile nella intranet

## 1. INTRODUZIONE

I tumori della ghiandola pituitarica sono generalmente benigni (adenomi), anche se a volte caratterizzati da spiccata invasività o aggressività. I carcinomi sono estremamente rari.

Gli adenomi ipofisari rappresentano la terza più comune neoplasia intracranica e la lesione più comune della regione sellare, con una prevalenza del 10-15%. Possono inoltre essere riscontrati come reperto incidentale (raggiungendo una percentuale fino al 20%) in soggetti senza nota alterazione della funzionalità ipofisaria, che si sottopongono ad indagini neuroradiologiche nell'ambito di accertamenti per patologie extra-ipofisarie (incidentalomi). Non ci sono significative differenze di genere nell'incidenza, mentre risultano essere più frequenti tra i 30 ed i 60 anni.

Gli adenomi ipofisari possono essere classificati in base a criteri:

- dimensionali: microadenomi (<10 mm), macroadenomi ( $\geq$ 10 mm) e adenomi giganti ( $\geq$ 40 mm)
- anatomici: intrasellari o extrasellari, a seconda dell'assenza o della presenza di invasione delle strutture circostanti; i tumori extrasellari, a seconda del punto anatomico di origine e della direzione di crescita, possono presentare un'estensione sovrasellare (verso il chiasma ottico ed il III ventricolo), latero-sellare (verso il seno cavernoso e, se quest'ultimo è invaso, verso il lobo temporale) e/o inferiore (verso il seno sfenoidale e le celle etmoidee)
- biochimici: si definiscono adenomi non secernenti (o non funzionanti) se le cellule tumorali non producono sostanze ormonalmente attive, se i prodotti della secrezione tumorale rimangono all'interno dell'adenoma, o se non determinano una sindrome clinica (ad esempio gli adenomi secernenti subunità  $\alpha$  delle gonadotropine). Gli adenomi secernenti, invece, secernono ormoni in eccesso che determinano una sindrome clinica tipica da ipersecrezione; generalmente producono un solo ormone (prolattina, GH, ACTH, TSH), ma non è rara l'ipersecrezione associata di due ormoni, soprattutto di GH e prolattina.

Dal punto di vista funzionale, quasi la metà (45%) degli adenomi ipofisari sono prolattinomi, un terzo circa sono tumori non secernenti, il 10% GH-secernenti ed il 5% ACTH-secernenti; gli adenomi TSH-secernenti costituiscono una casistica ancora più rara.

Mentre gli adenomi ipofisari secernenti si manifestano con la sindrome clinica tipica dell'ipersecrezione ormonale che li caratterizza, gli adenomi non funzionanti vengono diagnosticati soprattutto a causa degli effetti compressivi sulle strutture circostanti (disturbi visivi/campimetrici, cefalea, ecc) e/o sul tessuto ipofisario sano limitrofo (segni e sintomi di deficit di una o più tropine ipofisarie - ipopituitarismo parziale o completo).

La patogenesi degli adenomi ipofisari rimane in gran parte sconosciuta, e sono di regola sporadici; soltanto in meno del 5% di essi è riscontrabile una mutazione patogenetica. Per questo motivo, le indagini genetiche non devono essere effettuate di routine in tutti i pazienti portatori di adenoma ipofisario, ma solo in caso di familiarità (adenomi ipofisari familiari) o associazione con altri tumori o condizioni tali da suggerire una sindrome da neoplasia endocrina multipla (MEN) o complesso di Carney.

## **2. SCOPO**

Il presente protocollo ha lo scopo di definire le competenze e le modalità di gestione della diagnosi e terapia dei tumori ipofisari, al fine di garantire:

- un approccio multidisciplinare
- un corretto inquadramento diagnostico
- un adeguato percorso terapeutico, che deve essere garantito uniforme per tutti i pazienti
- un adeguato follow up dei pazienti
- in sintesi, un'ottimizzazione della gestione di questo tipo di pazienti

## **3. CAMPO DI APPLICAZIONE**

Il presente protocollo è applicato dal personale sanitario afferenti alle seguenti strutture:

SOD Endocrinologia

SOD Neurochirurgia

SOD Medicina Interna Interdisciplinare

SOD Neuroradiologia

SOD Interventistica neurovascolare

SOD Laboratorio generale

SOD Radioterapia

SOD Neuroanestesia e rianimazione

SOD Istologia patologica e diagnostica molecolare

SOD Oculistica

SOD Otorinolaringoiatria

SOD Neurologia 1 e 2

Chirurgia Endocrina Unit

Patologie Ipotalamo-Ipofisarie e Alterazioni del Sodio Unit

TRAUMA CENTER PD DEAS

AAA Ambulatori Specialità Mediche

AAA Applicazioni Radioterapiche

## **4. RIFERIMENTI**

- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004, 101(3):613-9



- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:4769-75
- Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:4268-75
- Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2011, 7:257-266
- Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors. *Handb Clin Neurol* 2014, 124:167-184
- Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:3933-51
- Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klibanski A, Laws ER, Loeffler JS, Melmed S, Mortini P, Wass J, Giustina A; Pituitary Society, Expert Group on Pituitary Tumors. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary* 2017, 20:489-498
- Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, Vance ML; Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:894-904
- Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:1509-17
- Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S; Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:3141-8
- Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Dekkers OM; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2018, 178:G1-G24
- Li X, Li Y, Cao Y, Li P, Liang B, Sun J, Feng E; Safety and efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy and stereotactic radiosurgery for treatment of pituitary adenomas: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2017 Jan 15; 372:110-116. Epub 2016 Nov 15.
- PSP HANDOVER - Passaggio di consegne fra equipe medico assistenziali all'interno di un percorso clinico
- Racc. Ministeriale N° 27 Raccomandazione per la riconciliazione farmacologica
- Castelnovo P, Locatelli D; La tecnica chirurgica endoscopica "Two nostrils – four hands". *Endopress GMBH*, 2006.

## 5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

- AAA = area di attività assistenziale
- RMN = risonanza magnetica nucleare
- MEN = neoplasia endocrina multipla

- TC = tomografia computerizzata
- D = differibile
- U = urgente
- IPSS = cateterismo dei seni petrosi
- DA = dopamino agonisti
- SSA = analoghi della somatostatina
- TNS = via transfenoidale

## 6. PERCORSO D-T-A

I diagrammi di flusso (Flow Charts) riportati di seguito (1-7) descrivono in modo sintetico e schematico le fasi del percorso diagnostico/terapeutico/assistenziale del paziente con lesione ipofisaria.

Questo inquadramento viene proposto con le finalità di:

- produrre una diagnostica e una terapia adeguate, in accordo con gli standard internazionali
- ottimizzare il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con lesione ipofisaria all'interno dell'AOUC
- impostare un adeguato follow up

### 6.1 VALUTAZIONE INIZIALE DEL PAZIENTE CON TUMORE IPOFISARIO

La prima valutazione del paziente con tumore ipofisario avviene all'interno dell'AOUC presso le seguenti strutture:

Area Attività	Modalità di accesso	Strumento di registrazione
AAA Ambulatorio Specialità Mediche (Sezione Endocrinologia)	Accesso tramite CUP Metropolitan con impegnativa del medico curante di "Visita Endocrinologica" priorità D (differibile)	Agenda 40099 (Prime Visite st. 315) Agenda 40101 (Prime Visite st. 313a)
	Accesso tramite FAST TRACK di Area Vasta con impegnativa del medico curante di "Visita Endocrinologica" priorità U (urgente) o B (breve)	Agenda 40099 (Prime Visite st. 315) Agenda 40101 (Prime Visite st. 313a)
	Accesso con impegnativa di specialista interno AOU Careggi	Agenda 40087 Martedì pomeriggio (Controlli st. 313; slot IPOFISI NCH) Agenda 40100 (Urgenze Endocrinologiche st. 313a)
AAA Poliambulatorio CTO (Sezione Neurochirurgia)	Accesso tramite prenotazione telefonica (0557948000) con impegnativa di "Visita Neurochirurgica"	Agenda 30349
Trauma Center PD DEAS o nelle AAA Mediche e Chirurgiche	Attività di consulenza Lo specialista endocrinologo può essere contattato telefonicamente al numero aziendale 3347106575, dal lunedì al venerdì ore 8-16.	First Aid e Archimed



Gli adenomi ipofisari possono essere diagnosticati incidentalmente o nell'ambito di uno specifico contesto clinico (iperprolattinemia, acromegalia, ipercortisolismo, ipertiroidismo secondario, ipopituitarismo, sindrome chiasmatica/oftalmoplegica o apoplessia ipofisaria). La diagnosi di tumore ipofisario deve essere posta mediante l'esecuzione della RMN della sella turcica con mezzo di contrasto con gadolinio; soltanto se controindicata, si può in alternativa ricorrere ad una tomografia computerizzata (TC) del cranio (vedi 6.2.1). Nei pazienti con morbo di Cushing, le ridotte dimensioni o la struttura isointensa dell'adenoma possono rendere difficile la sua visualizzazione mediante RMN: in questi casi la diagnosi può essere posta mediante il cateterismo dei seni petrosi (IPSS), una tecnica eseguita nell'ambito di interventistica neurovascolare in collaborazione con gli specialisti endocrinologi e con l'assistenza anestesiologicala. L'IPSS viene eseguito in regime di ricovero presso i letti di degenza della SOD Interventistica Neurovascolare (Padiglione 25), ad opera dello specialista neuroradiologo interventista.

Un inquadramento endocrinologico è mandatorio in tutti i pazienti con tumore ipofisario, al fine di un corretto inquadramento ormonale ed eventuale impostazione di trattamento sostitutivo in caso di deficit di una o più tropine ipofisarie. In particolare, l'inizio di una adeguata supplementazione corticosteroidica in caso di documentato o sospetto ipocortisolismo secondario è fondamentale soprattutto in quei pazienti che dovranno essere sottoposti a trattamento neurochirurgico (in urgenza o in elezione), al fine di evitare il verificarsi di una crisi surrenalica acuta prima, durante o dopo l'intervento.

## 6.2 CRITERI DI ACCESSO AL PERCORSO DIAGNOSTICO

Un paziente accede all'AOUC per accertamenti inerenti la regione diencefalo-ipofisaria in seguito a:

- Riscontro incidentale di lesione ipofisaria durante accertamenti per altra motivazione
- Riscontro di alterazione ormonale, verosimilmente riconducibile alla ghiandola ipofisaria, durante accertamenti per specifici quadri clinici, richiesti spesso da altre figure mediche (ad esempio medico di medicina generale, ginecologo, urologo, neurologo)
- Sospetto clinico di alterazione della funzionalità ipofisaria, non ancora indagato laboratoristicamente
- Riscontro di lesione ipofisaria in corso di accertamenti in urgenza (accesso al Trauma Center PD DEAS)

### 6.2.1 IMAGING NEURORADIOLOGICO

Il gold standard per la valutazione neuroradiologica del paziente con sospetto tumore ipofisario è la RMN della regione diencefalo-ipofisaria. La TC presenta limitate indicazioni, legate ad esempio a pazienti portatori di pacemaker (o di altri apparecchi metallici di vecchia generazione) o alla valutazione di aspetti specifici, quali la presenza di calcificazioni o di sanguinamenti intralesionali.

Lo studio della ghiandola pituitarica prevede acquisizioni ad elevata risoluzione spaziale in condizioni basali e dopo somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico, il gadolinio.

Gli adenomi ipofisari devono essere differenziati da altre alterazioni della regione diencefalo-ipofisaria (cisti della tasca di Rathke, craniofaringiomi, empty sella, ipofisiti) e dai casi di iperplasia ipofisaria che si possono osservare in condizioni fisiologiche (soprattutto nel sesso femminile per azione degli estrogeni: pubertà, gravidanza, allattamento) e patologiche (ipotiroidismo primitivo, ipogonadismo primitivo di lunga durata, iperplasia delle cellule GH-secrnenti per ipersecrezione eutopica o ectopica di GHRH, iperplasia delle cellule ACTH-secrnenti per ipersecrezione eutopica o ectopica di CRH). Esistono, infine, forme di iperplasia ipofisaria senza alcuna causa apparente.

L'esecuzione della RMN della sella turcica è una procedura di regola differibile (D) e che andrebbe eseguita dopo il completamento della valutazione endocrinologica, ad eccezione dei casi in cui si sospetti un evento emorragico acuto (apoplezia ipofisaria) o in caso di comparsa di sintomi compressivi (cefalea, nausea/vomito, alterazioni ingravescenti del visus) che impongono una valutazione neuroradiologica in urgenza (U).

#### 6.2.2 VALUTAZIONE ORMONALE

##### INCIDENTALOMA IPOFISARIO

Una lesione espansiva della sella turcica può essere diagnosticata in corso di esami neuroradiologici del cranio (RMN o TC) eseguiti per altre motivazioni. In questo caso, tali lesioni sono quasi sempre subcentimetriche.

Il loro riscontro impone la determinazione dei livelli basali di: GH, IGF-1, TSH, FT4, LH, FSH, prolattina (questi ultimi tre dosaggi da effettuarsi nelle donne in età fertile entro il terzo-quinto giorno del ciclo mestruale spontaneo, cioè in fase follicolare precoce), ACTH e cortisolemia ore 8; nel maschio, inoltre, devono essere determinati anche i livelli di testosterone totale e di sex hormone binding globulin (SHBG), con calcolo dei valori di testosterone libero. Nel sospetto clinico di ipercortisolismo, devono essere effettuati anche dosaggio del cortisolo libero urinario sulle 24 ore o dei valori plasmatici di cortisolo dopo la somministrazione di desametasone (1 mg, per os) la sera precedente il prelievo ematico (test di Nugent).

Nell'ambito di un corretto inquadramento del paziente, si ritiene opportuno effettuare a completamento anche dosaggio di sodiemia, potassiemia, glicemia, esame chimico-fisico delle urine.

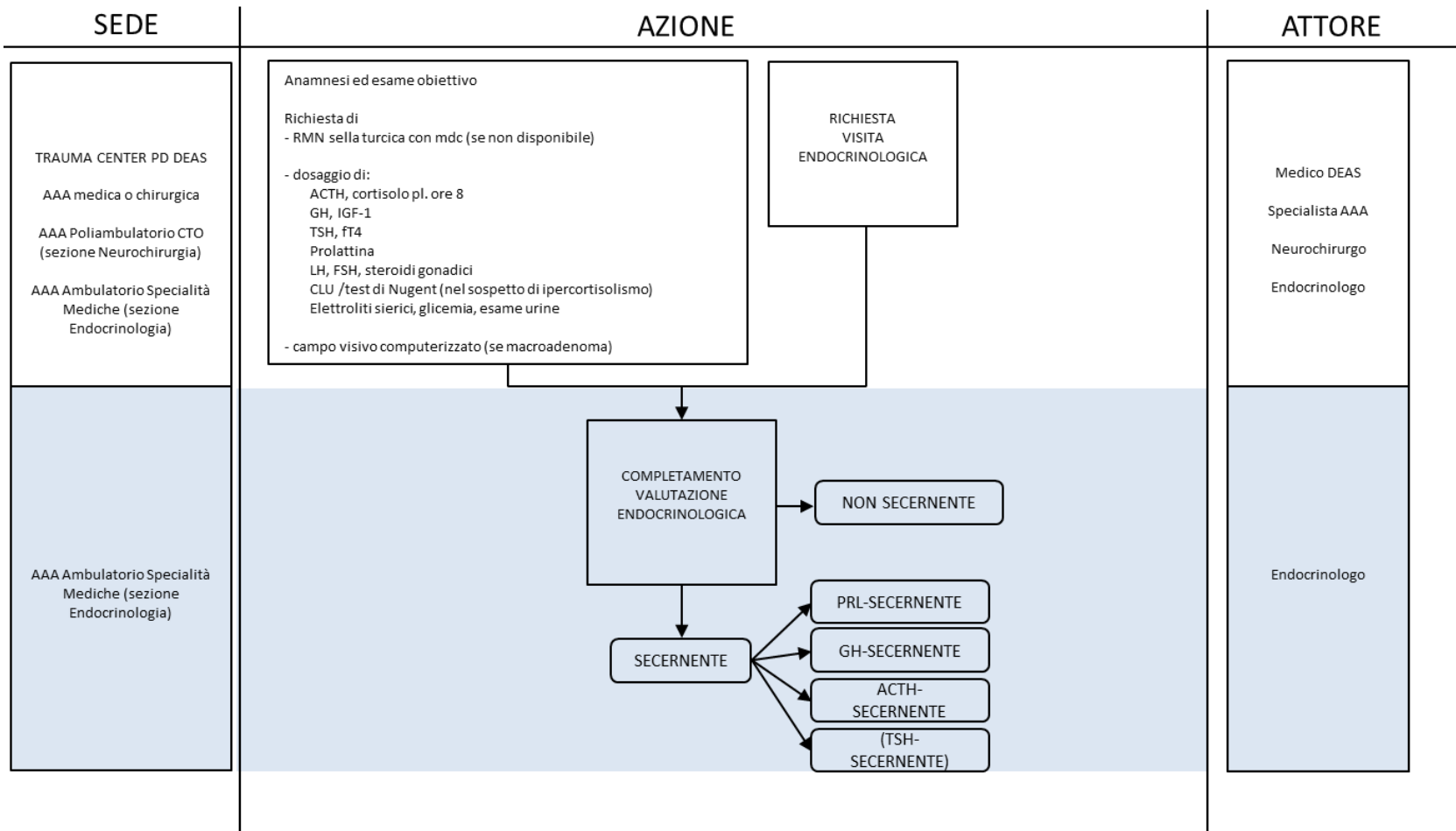
La valutazione biochimica permetterà quindi la classificazione dell'adenoma come non secernente o secernente una (o più raramente più di una) tropina ipofisaria.

In caso di macroadenoma, deve essere effettuato a completamento campo visivo computerizzato.

Il protocollo diagnostico degli incidentalomi ipofisari è riportato nella Flow Chart 1.



Flow Chart 1. Iter diagnostico dell'incidentaloma ipofisario.



CLU: cortisolo libero su urine delle 24 ore

#### SOSPETTO CLINICO DI LESIONE IPOFISARIA

Alcuni quadri clinici (galattorrea, oligo-amenorrea, disfunzione erettile, calo della libido, ginecomastia, acromegalia, segni e sintomi di disfunzione tiroidea e/o corticosurrenalica, poliuria/polidipsia) impongono una valutazione clinica e laboratoristica in ambito endocrinologico. Sulla base dell'esito di questi accertamenti, lo specialista endocrinologo valuta la necessità di procedere con imaging strumentale della regione diencefalo-ipofisaria (vedi 6.2.1), completamento della valutazione della funzione ipofisaria con eventuali test dinamici.

#### 6.2.3 VALUTAZIONE OFTALMOLOGICA

Il coinvolgimento dell'apparato visivo nei pazienti con tumore ipofisario si manifesta se la lesione comprime il chiasma, le vie ottiche e/o il seno cavernoso. I sintomi possono essere diversi a seconda della struttura coinvolta e si manifestano con alterazioni dell'acuità visiva, del campo visivo, della motilità oculare, anomalia riscontrate all'esame OCT (optical coherence tomography). La riduzione visiva può essere minima o severa a secondo dell'estensione del tumore.

La valutazione del campo visivo computerizzato è indicata in tutte le lesioni che coinvolgono il chiasma ottico e le vie ottiche, permettendo di verificare, quantificare e monitorare il danno visivo. L'esame è fondamentale nei macroadenomi con sviluppo sovrassellare. Si sottolinea che in corso di gravidanza in una donna portatrice di adenoma ipofisario (micro o macro) prolattino-secrente il controllo del campo visivo è il miglior strumento di valutazione indiretta dell'eventuale crescita della lesione ipofisaria (non essendo eseguibile di routine una RMN di controllo).

L'esame OCT viene utilizzato per lo studio ed il follow-up delle alterazioni del nervo ottico.

#### 6.2.4 VALUTAZIONE OTORINOLARINGOIATRICA

La consulenza ORL è indicata nel momento in cui si prevede un possibile trattamento chirurgico transnasale transfenoidale (TNS), che oggi rappresenta l'approccio largamente più utilizzato.

Deve essere eseguito un esame obiettivo in video-endoscopia ed una TC dei seni paranasali (TC del massiccio facciale, con ricostruzioni sui tre piani ortogonali), che consente la visualizzazione di anomalie atomiche quali: deviazione settale, concha bullosa, pneumatizzazione del rostro sfenoidale, cellule di Onodi etc..

Questo esame permette al chirurgo inoltre di valutare il grado di pneumatizzazione del di seno sfenoidale: concale, presellare e sellare, così definiti in base alla pneumatizzazione, assente nel tipo concale e ben presente nel tipo sellare (75%).

La visualizzazione delle immagini TC da parte del chirurgo otorinolaringoiatra è quindi sostanziale per la valutazione delle difficoltà di accesso e dei rischi dell'approccio chirurgico TNS.

#### 6.2.5 CONDIZIONI CLINICHE IN URGENZA

L'*apoplessia ipofisaria* rappresenta una rara condizione rapidamente ingravescente consistente nella necrosi ischemico-emorragica dell'adenoma ipofisario. Causa spesso una sintomatologia ad improvvisa insorgenza

caratterizzata da cefalea, riduzione del campo visivo, oftalmoplegia con paresi oculare e/o diplopia, nausea e vomito, alterazioni psichiche, letargia fino al coma, alterazioni elettrolitiche (iponatremia o diabete insipido) e/o ipopituitarismo. Fattori predisponenti allo sviluppo di apoplessia ipofisaria sono le alterazioni della pressione arteriosa, patologie vascolari o coagulative, stimolazione ormonale dell'ipofisi, interventi chirurgici (soprattutto se comportano modificazioni rapide del volume plasmatico circolante, come quelli di rivascolarizzazione). La diagnosi si effettua mediante imaging (in genere TC), che nelle prime ore identifica un'immagine emorragica iperdensa, oppure mediante RMN che, soprattutto dopo alcune ore, dimostra un'area iperintensa.

A seconda delle dimensioni e della direzione di crescita, i macroadenomi ipofisari possono manifestarsi all'esordio con *sintomatologia compressiva da effetto "massa"*, come cefalea, alterazioni campimetriche, oftalmoplegia e segni e sintomi da ipopituitarismo. L'idrocefalo (da compressione del III ventricolo), la sindrome del seno cavernoso (diplopia, oftalmoplegia e ptosi da deficit dei nervi cranici III, IV, VI e I branca del V) e l'epilessia temporale sono eventi molto rari, causati generalmente dalla rapida espansione del tumore. E' assai rara la comparsa di diabete insipido in seguito a coinvolgimento della neuroipofisi.

### 6.3 PERCORSO TERAPEUTICO

Il paziente con adenoma ipofisario può avere indicazione a:

- monitoraggio clinico-laboratoristico-strumentale
- terapia chirurgica
- terapia medica
- terapia radiante

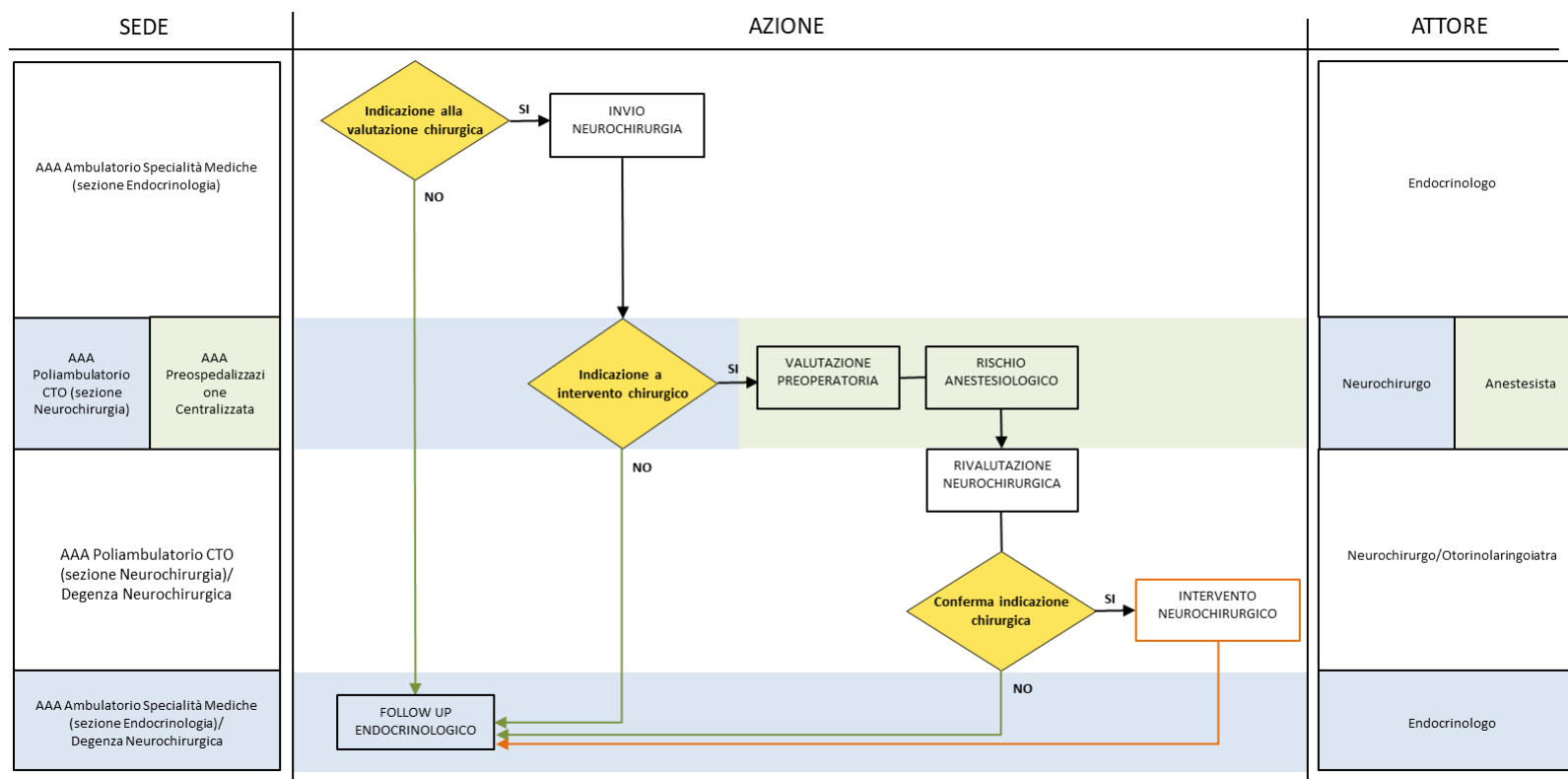
La chirurgia è considerata terapia di prima linea nei pazienti con apoplessia ipofisaria, con macroadenoma secernente o non secernente inducente sintomi compressivi, o con adenoma GH-secernente, ACTH-secernente e TSH-secernente. Tuttavia, l'indicazione all'intervento chirurgico è meno robusta quando le probabilità di cura chirurgica sono ridotte, i disturbi oftalmologici sono assenti o non sono ingravescenti, il rischio anestesilogico è elevato o il paziente non è consenziente, purchè sussistano valide alternative terapeutiche farmacologiche. Invece, nei pazienti con prolattinoma la terapia chirurgica rappresenta una opzione di seconda linea, ad eccezione di coloro che rifiutano terapia farmacologica o non rispondono a tale terapia. Il trattamento chirurgico può essere programmato in elezione, ad eccezione dei casi con repentina e considerevole espansione volumetrica per proliferazione del tumore o per sanguinamento intratumorale, che rende la terapia chirurgica improcrastinabile o comunque urgente.

Il percorso terapeutico delle singole tipologie di adenomi ipofisari è riportato nei seguenti paragrafi e relative Flow Charts. Casi clinici vengono discussi nell'ambito di incontri multidisciplinari organizzati su base mensile.

### 6.3.1 ADENOMA NON SECERNENTE

Nei pazienti con microadenoma non secernente o con macroadenoma che non causa conseguenze cliniche o alterazioni ormonali può essere adottato un monitoraggio radiologico ed endocrinologico periodico, senza specifiche terapie. In caso di macroadenoma non secernente inducente sintomatologia compressiva, la terapia d'elezione è chirurgica (con criterio d'urgenza o meno in base all'entità e all'ingravescenza dei sintomi) (Flow Chart 2).

Flow Chart 2. Percorso terapeutico dell'adenoma ipofisario non secernente.

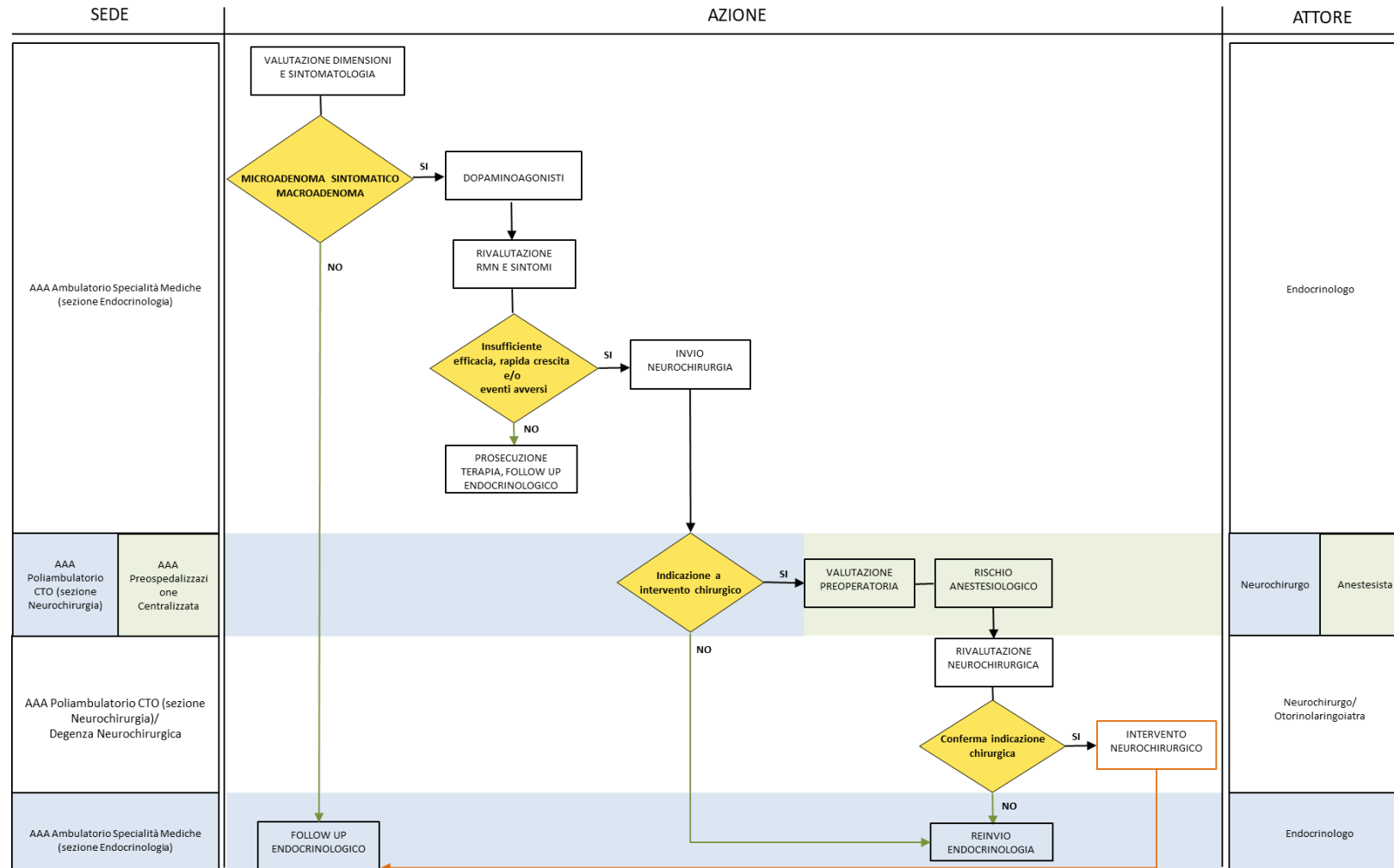




### 6.3.2 PROLATTINOMA

Il trattamento di prima linea per i pazienti con prolattinoma, indipendentemente dalle dimensioni, è la terapia con dopamino-agonisti (DA). In Italia sono a disposizione due molecole, la bromocriptina e la cabergolina. In caso di tumori aggressivi o resistenti, la posologia del DA deve essere aumentata fino alla massima dose tollerata prima di proporre la terapia chirurgica. In corso di terapia con bromocriptina, è possibile assistere ad una riduzione del volume della massa tumorale del 50% in circa 2/3 dei pazienti, mentre con la cabergolina si osserva in più del 90% dei soggetti trattati una riduzione della lesione fino al 90%. La terapia chirurgica è indicata in caso di resistenza o intolleranza ai DA o per libera scelta del paziente. Nei pazienti con microadenoma PRL-secrente asintomatico può non essere necessaria alcuna terapia. (Flow Chart 3).

Flow Chart 3. Percorso terapeutico dei pazienti affetti da prolattinoma.



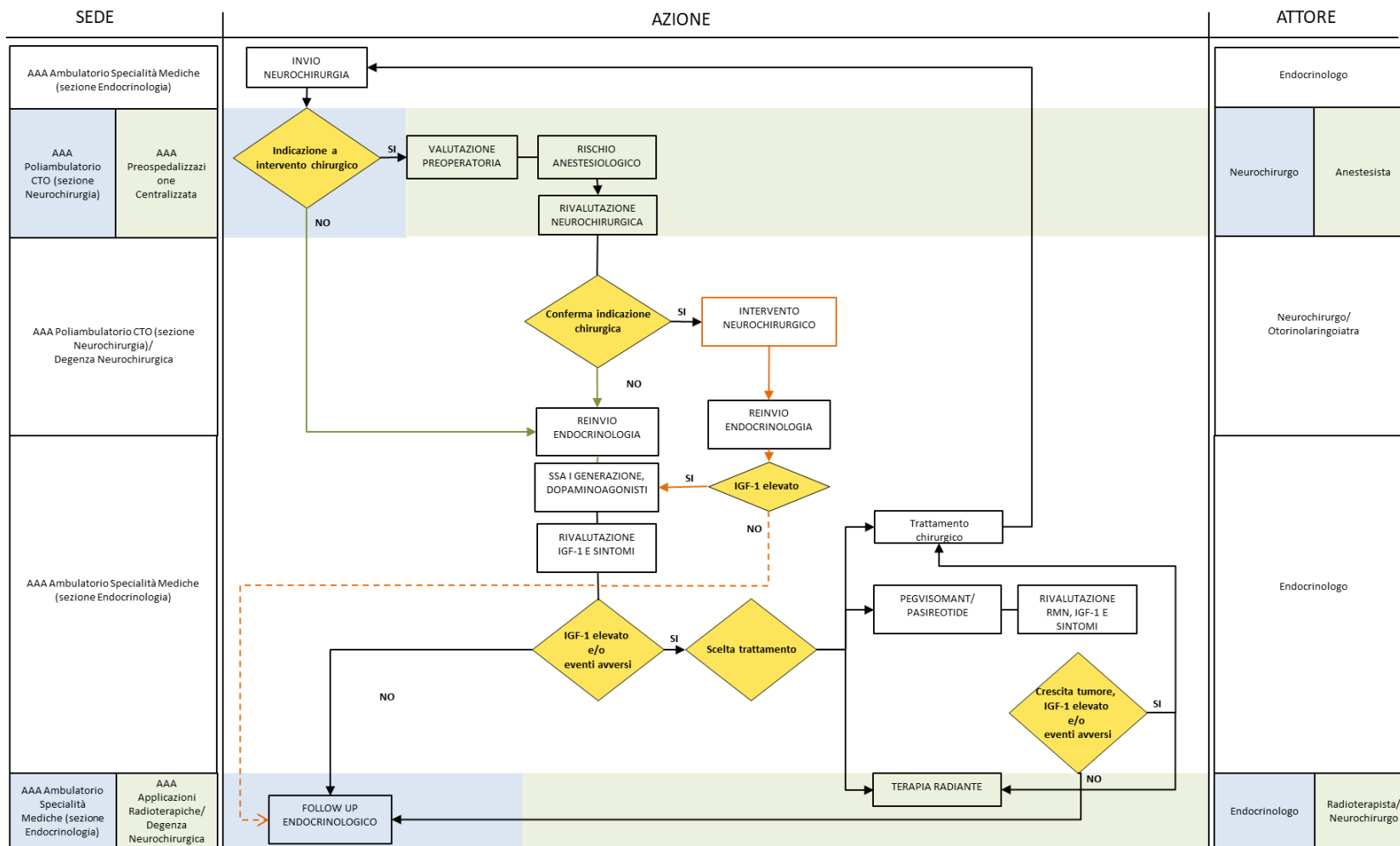
### 6.3.3 ADENOMA GH-SECERNENTE (Acromegalia)

L'approccio chirurgico è considerato l'opzione di prima linea per i pazienti acromegalici. La terapia medica preoperatoria non deve essere effettuata di routine per migliorare la possibilità di controllo biochimico dopo la chirurgia. Può essere invece presa in considerazione nei pazienti con sindrome delle apnee ostruttive e/o scompenso cardiaco per ridurre la difficoltà di intubazione ed il rischio operatorio. In caso di condizioni che non rendano percorribile la via chirurgica (rifiuto del paziente, cardiomiopatia o pneumopatia severa, indisponibilità di un chirurgo esperto), devono essere prospettate la terapia farmacologica o, se possibile, la radioterapia.

Il solo trattamento chirurgico è efficace nel garantire la guarigione dei microadenomi in più dell'85% dei casi, e nei macroadenomi nel 40-50% circa. In caso di persistenza di malattia per residuo intrasellare, è indicato iniziare la terapia medica. La prima scelta è rappresentata dagli analoghi della somatostatina (SSA) di I generazione (octreotide e lanreotide), che in caso di incompleto controllo della malattia possono essere associati all'antagonista recettoriale del GH pegvisomant (il quale può essere utilizzato anche in caso di intolleranza agli SSA). E' oggi disponibile anche un SSA di II generazione, il pasireotide, utilizzabile in caso di inefficacia degli altri SSA. La cabergolina ha una qualche efficacia, anche se limitata (rispondivo meno del 10% dei pazienti).

Come terza linea di trattamento, in casi selezionati, può essere presa in considerazione l'opzione radioterapica (vedi 6.5). (Flow Chart 4).

Flow Chart 4. Percorso terapeutico dei pazienti con tumore GH-secrenente.



SSA: analoghi della somatostatina

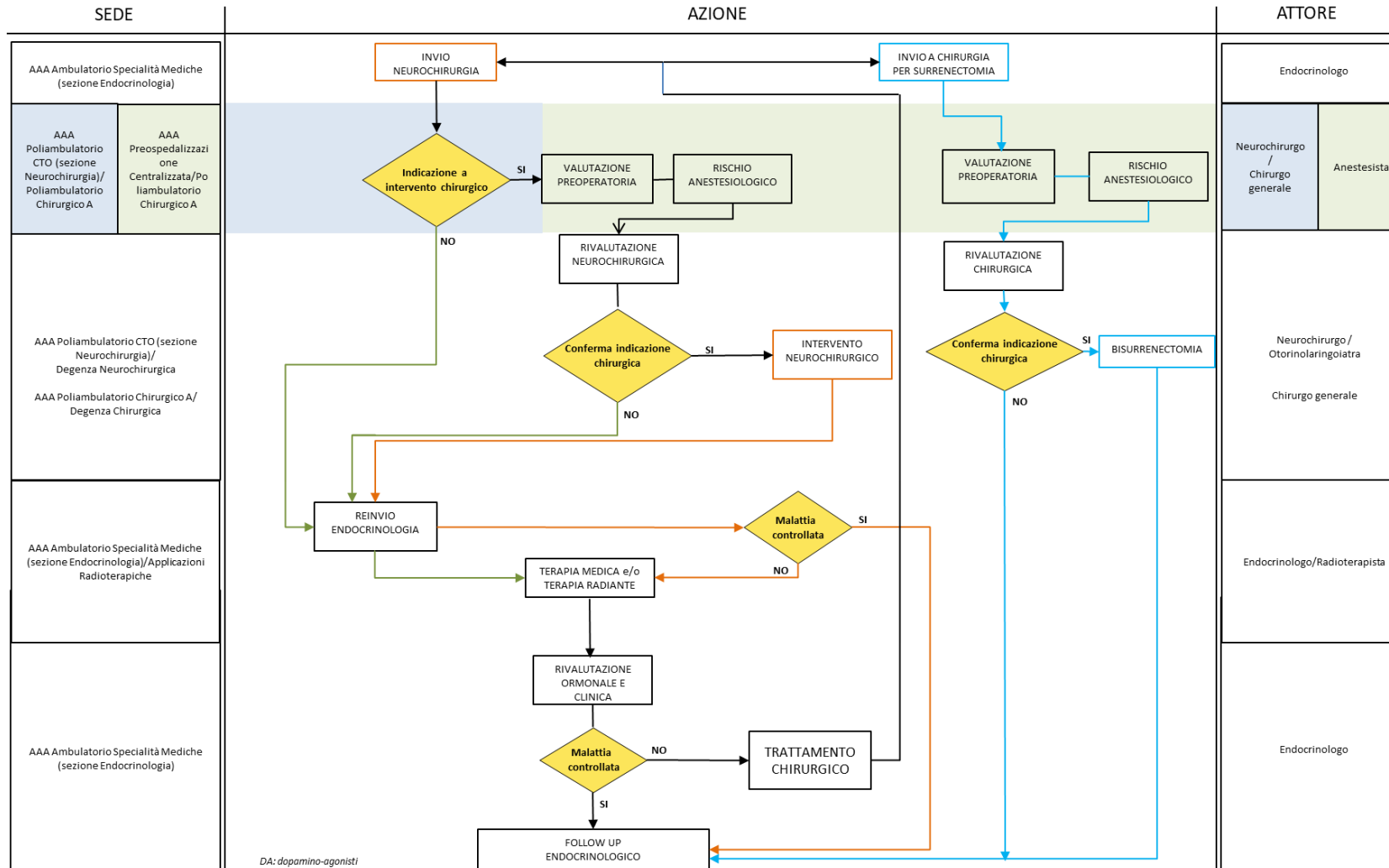




#### 6.3.4 ADENOMA ACTH-SECERNENTE (Malattia di Cushing)

La terapia di prima linea nei pazienti con malattia di Cushing è chirurgica. Quella di seconda linea si basa sulla somministrazione di farmaci che agiscono direttamente a livello ipofisario (pasireotide o cabergolina) o che bloccano la steroidogenesi surrenalica (metopirone o ketoconazolo). Tali farmaci possono essere variamente associati per raggiungere il controllo di malattia quanto più rapidamente possibile. In caso di mancata risposta alle suddette strategie terapeutiche, può essere considerato il ricorso al mifepristone (antagonista dei recettori steroidei), al mitotane (azione adrenalitica), alla terapia radiante o alla surrenectomia bilaterale (Flow Chart 5).

Flow Chart 5. Percorso terapeutico dei pazienti con adenoma ACTH-secrente.

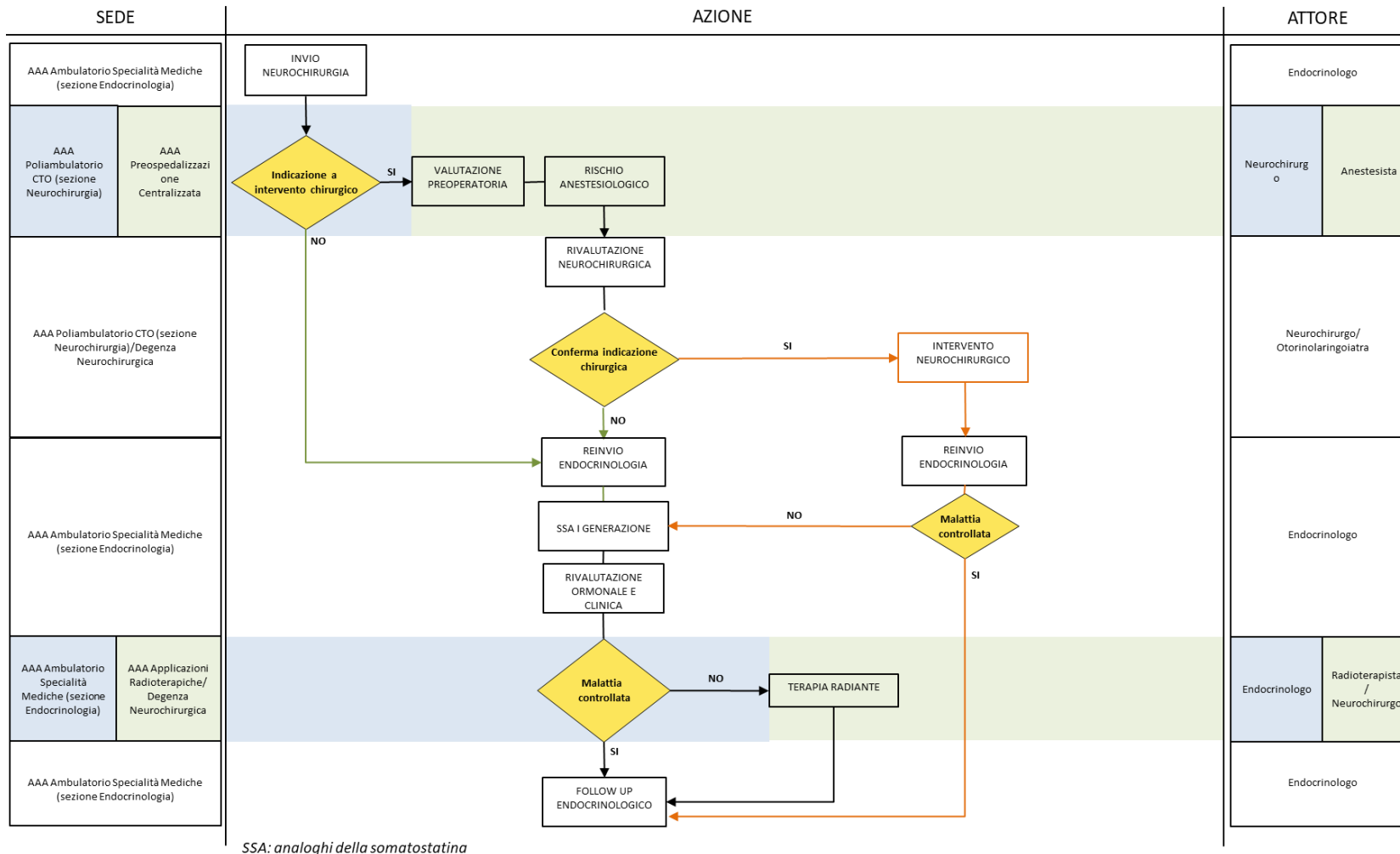




#### 6.3.5 ADENOMA TSH-SECERNENTE

Questa patologia è molto rara. La terapia di prima linea è la chirurgia. In caso di insuccesso o impossibilità a ricorrere a tale approccio, possono essere considerate la terapia con SSA e/o la terapia radiante. La terapia tireostatica farmacologica ha un ruolo nel controllo della sintomatologia, ma non le va attribuito un valore terapeutico a lungo termine (Flow Chart 6).

Flow Chart 6. Percorso terapeutico dei pazienti con adenoma TSH-secerne.



### 6.3.6 LESIONI ASSOCIATE A QUADRI CLINICI CHE RICHIEDONO TRATTAMENTO IN URGENZA

In caso di apoplezia ipofisaria o di sintomi compressivi da effetto “massa”, è necessario eseguire subito un prelievo ematico per dosaggio di elettroliti sierici, emocromo con formula, funzione renale ed epatica, coagulazione e funzione ipofisaria (cortisolo e ACTH, PRL, TSH, FT4, IGF-1, gonadotropine e steroidi gonadici a seconda del sesso). I suddetti esami forniscono sia una indicazione diagnostica sia una guida al follow up. Devono inoltre essere richiesti una valutazione neuro-oftalmologica ed una RMN sellare (se la diagnosi è stata posta mediante TC).

Se il paziente è emodinamicamente instabile, nell’attesa degli esiti di questi esami deve essere subito intrapresa terapia corticosteroidica ad elevato dosaggio. Una volta passata la fase acuta, il dosaggio dei cortisonici deve essere scalato progressivamente fino alla dose di mantenimento orale; nei pz in cui è richiesto, in base al quadro neurologico, anche un effetto antiedemigeno si può utilizzare il desametasone.

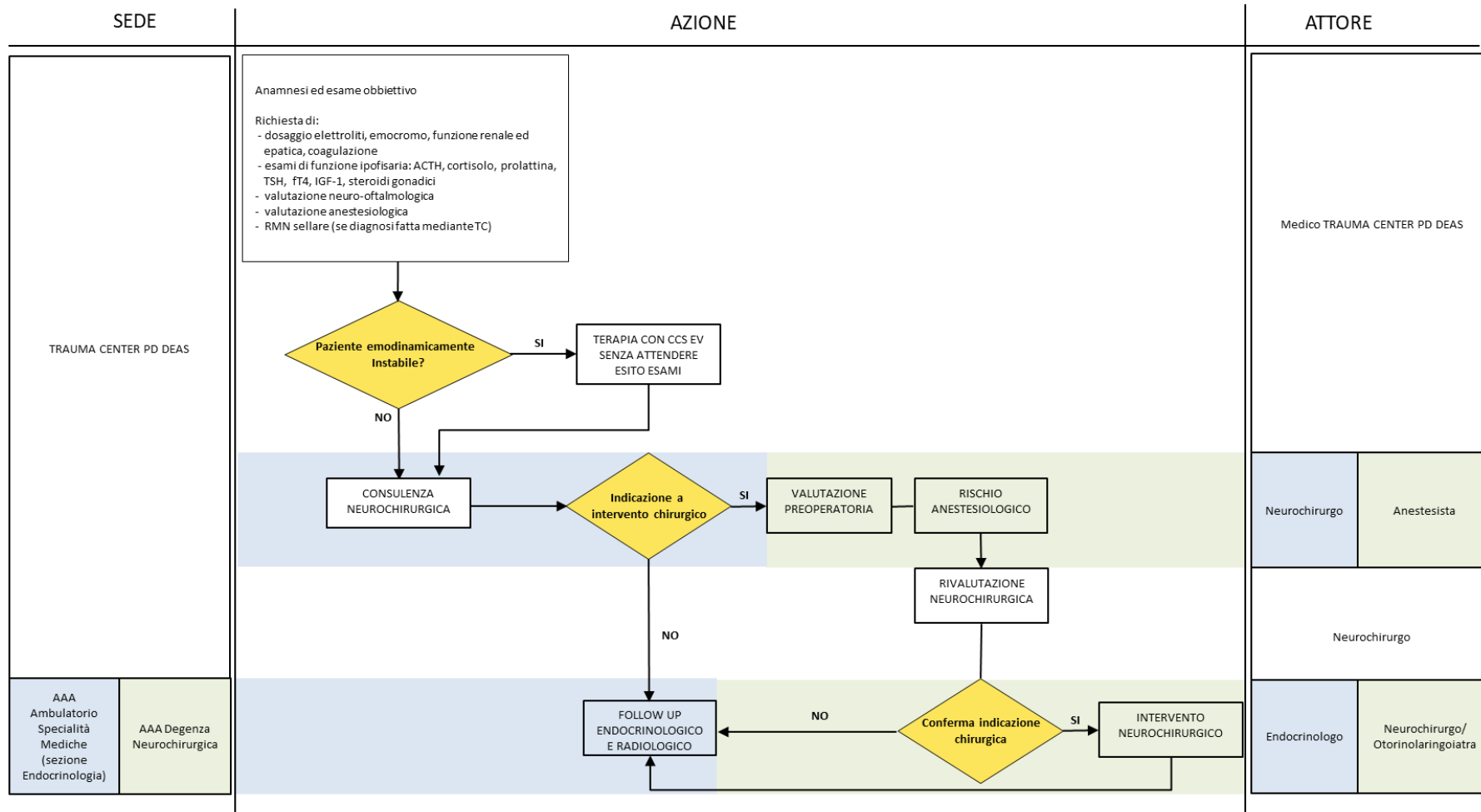
Il principale determinante della successiva scelta terapeutica (conservativa o meno) è la clinica, a cui si unisce anche l’estensione parasellare dell’adenoma.

La tempistica di una eventuale decompressione chirurgica dipende dalla severità e dalla progressione dei segni e dei sintomi. In particolare, essa è indicata in presenza di gravi alterazioni dello stato di coscienza e/o gravi deficit visivi, nonché di segni di ipertensione endocranica. La sola presenza di oculoparesi per coinvolgimento del III, IV o VI nervo cranico in assenza di deficit visivi non pone indicazione alla chirurgia immediata, poiché spesso c’è un recupero spontaneo, ma solo in caso di persistenza dell’oftalmoplegia o peggioramento dopo 4-7 giorni di terapia conservativa.

Nei casi inizialmente incerti, uno stretto monitoraggio radiologico (oltre che clinico) può essere dirimente: pongono indicazione all’intervento il mancato miglioramento campimetrico, il peggioramento del quadro neurologico o una ulteriore crescita della massa. E’ comunque preferibile intervenire chirurgicamente entro i primi 7 giorni.

Il percorso terapeutico è riportato nella Flow Chart 7.

Flow Chart 7. Iter terapeutico delle lesioni ipofisarie che richiedono trattamento in urgenza.



CCS EV: corticosteroidi endovena

#### 6.4 PROCEDURE NEUROCHIRURGICHE

I tumori della regione ipofisaria possono essere aggrediti chirurgicamente sia per via transcranica che per via trans-sfenoidale (TNS).

L'approccio transcranico è ormai riservato prevalentemente ai rari tumori giganti con estensione parasellare, mentre l'approccio TNS (che da decenni rappresenta il gold standard per l'asportazione dei tumori ipofisari) è utilizzato nel 97-98% dei pazienti. Al team neurochirurgico si riconosce una sufficiente esperienza nell'approccio TNS quando esegue circa 50 procedure per anno, anche se essa andrebbe valutata in base alle percentuali di successo e di eventi avversi, soprattutto stratificati secondo le dimensioni dei tumori operati.

Gli obiettivi della chirurgia TNS consistono nel:

- rimuovere radicalmente la lesione, ove possibile
- indurre la remissione biochimica in caso di adenoma funzionante
- preservare la funzionalità del parenchima ipofisario residuo
- risolvere o migliorare la sintomatologia e l'obiettività neurologica (se presente)

Nei casi in cui sia necessario utilizzare un accesso per via transcranica, l'intervento richiede le comuni precauzioni utilizzate nei pazienti sottoposti a craniotomia per altre patologie.

L'approccio TNS, storicamente eseguito in microscopia, si avvale oggi della collaborazione con il chirurgo otorinolaringoiatra e della videoendoscopia.

##### 6.4.1 Intervento combinato otorinolaringoiatra-neurochirurgo.

*Via parasettale bilaterale transfenoidale (TNS) diretta alla regione sellare.* Scelta preferenziale nell'approccio alla regione sellare, permette il rapido accesso al seno sfenoidale mediante l'utilizzo delle vie di accesso naturali alla cavità sfenoidale. Tale approccio è considerato lo standard nel caso di lesioni espansive ad estensione sellare e sovrassellare senza infiltrazione del seno cavernoso, permettendo l'accesso alle strutture sellari-sovrassellari con il completo controllo dell'emostasi e con l'assoluto rispetto delle strutture anatomiche delle cavità nasali e paranasali e delle loro funzioni.

*Via transetmoido-sfenoidale.* Utilizzata per l'asportazione di lesioni che interessano la regione sellare con estensione alla regione parasellare mediale, al recesso laterale dello sfenoide ed alla porzione posterolaterale dell'etmoide. Con essa si può agevolmente controllare l'etmoide posteriore, l'apice dell'orbita, la parete laterale dello sfenoide (recesso pterigoideo) o la componente mediale del seno cavernoso. La procedura chirurgica inizia dalla fossa nasale del lato in cui il tumore si estende lateralmente. L'approccio prevede inizialmente l'ingresso nel meato medio e l'asportazione della seconda porzione del turbinato medio (porzione frontale).

##### 6.4.1 GESTIONE PREOPERATORIA E PERIOPERATORIA

Il paziente con indicazione chirurgica deve essere sottoposto a inquadramento endocrinologico prima dell'intervento. In caso di macroadenoma o di disturbi del visus ingravescenti, il paziente deve andare incontro

anche ad una valutazione neuro-oftalmologica. Qualora si preveda un approccio TNS, è indicata valutazione preoperatoria da parte dell'otorinolaringoiatra.

Qualora presente, l'ipopituitarismo con effetto critico sul rischio anestesiológico (ipocortisolismo ed ipotiroidismo) deve essere adeguatamente compensato.

Nei pazienti con malattia di Cushing è indicata la profilassi tromboembolica prechirurgica.

Successivamente all'intervento neurochirurgico, il protocollo perioperatorio prevede la valutazione dell'equilibrio idro-elettrolitico, attraverso il monitoraggio del bilancio idrico, la valutazione del peso specifico urinario e la determinazione della natremia (2 volte al giorno in caso di diabete insipido o di iponatremia). In caso di diabete insipido persistente, è indicato il trattamento sostitutivo con desmopressina.

In caso di malattia di Cushing, è necessario proseguire la profilassi tromboembolica per almeno 4 settimane dopo l'intervento.

In casi selezionati, i pazienti che, dopo la gestione delle problematiche di competenza più strettamente neurochirurgica nell'immediato post-operatorio, non sono dimissibili per co-morbilità di natura internistica, saranno trasferiti presso i letti di degenza della SOD Medicina Interna Interdisciplinare (Direttore Prof. Prisco).

I percorsi di gestione pre- e peri-operatoria sono riportati in Tabella 1 e 2.

Tabella 1. Gestione pre-operatoria del paziente con tumore ipofisario

Tipologia di valutazione specialistica	Azione	Obiettivo
Endocrinologica	Valutazione della funzionalità ipofisaria: ACTH, cortisolo pl. Prolattina TSH, fT4 IGF-1 LH, FSH, steroidi gonadici	Trattamento dei deficit ipofisari che aumentano il rischio anestesiológico (ipocortisolismo, ipotiroidismo)
Anestesiologica	Valutazione del rischio anestesiológico e tromboembolico	Iniziare profilassi tromboembolica nei pazienti con malattia di Cushing
Oculistica	Campo visivo computerizzato nei pazienti con macroadenoma e/o deficit ingravescenti del visus	Individuazione delle lesioni che comprimono il chiasma ottico e/o il nervo oculomotore
Otorinolaringoiatrica	Esame obiettivo endoscopico transnasale, valutazione preoperatoria immagini TC	Pianificazione del corretto accesso chirurgico TNS



Tabella 2. Gestione peri-operatoria del paziente sottoposto a chirurgia ipofisaria.

Azione	Obiettivo
Valutazione dell'equilibrio idro-elettrolitico: Bilancio idrico Esame urine (peso specifico) Monitoraggio sodiemia (almeno giornaliera; 2 volte al giorno in caso di diabete insipido o iponatremia)	Trattamento con DD-AVP delle forme persistenti di diabete insipido.
Profilassi tromboembolica per almeno 4 settimane nei pazienti operati per malattia di Cushing	Riduzione del rischio tromboembolico nei pazienti con malattia di Cushing
Campo visivo computerizzato nei pazienti con macroadenoma e/o deficit ingravescenti del visus	Individuazione delle lesioni che comprimono il chiasma ottico e/o il nervo oculomotore
Controlli endoscopici ORL (a 1 settimana, a 2 settimane, a 1 mese)	Medicazioni endoscopiche Valutazione eventuale rinoliquorea per fistola cranioliquorale. Revisione chirurgica endoscopica in caso di: fistola, pneumoencefalo.

DD-AVP: *desmopressina*; ORL: *otorinolaringoiatrici*

## 6.5 TERAPIA RADIANTE

Lo scopo del trattamento radiante nella terapia degli adenomi ipofisari è il controllo della crescita della malattia (per quindi contrapporsi all'effetto massa della lesione che può comportare ipopituitarismo, cefalea e deficit visivi) e, nelle forme funzionanti, il controllo endocrinologico.

Il trattamento radiante può essere effettuato dopo l'intervento chirurgico in casi selezionati in base a fattori prognostici negativi, oppure può essere eseguito al momento della recidiva.

I fattori di rischio per i quali i pazienti possono essere avviati al trattamento postoperatorio sono la presenza di residuo postoperatorio, l'estensione al seno cavernoso, l'estensione parasellare ed altri fattori clinici e patologici (età giovane, sesso femminile, dimensioni notevoli della lesione, variante oncocitaria, elevato ki67).

Solitamente il trattamento radiante per le forme funzionanti viene riservato dopo fallimento della terapia medica. Può essere intrapreso dopo il fallimento di farmaci di seconda linea o contemporaneamente ad essi: è importante infatti sapere che nelle forme funzionanti gli effetti del trattamento radiante si manifestano nell'arco di molti mesi o addirittura anni, per cui il contemporaneo trattamento farmacologico permette un relativo controllo della malattia in questo periodo di latenza.

Negli adenomi ipofisari il trattamento radiante può essere effettuato con:

- tecnica 3D-conformazionale
- tecnica stereotassica in singola frazione (radiochirurgia) o ipofrazionata (HFSRT: hypofractionated stereotactic radiotherapy; 2-6 frazioni)
- radioterapia ad intensità modulata (IMRT: intensity modulated radiotherapy; 25-30 frazioni)

La scelta tra le varie tecniche è dettata dalle dimensioni del target e dalla sua vicinanza alle vie ottiche.

La dose di radiazioni impiegata negli adenomi secernenti è leggermente superiore rispetto a quella utilizzata per gli adenomi non funzionanti.

Il trattamento radiante può indurre effetti collaterali acuti (cefalea, astenia, nausea, disosmia, alopecia) e cronici (ipopituitarismo parziale o totale). L'ipopituitarismo solitamente insorge lentamente, anche anni dopo il termine del trattamento. Sussiste poi il rischio di complicanze tardive molto rare: alterazioni neurovascolari del parenchima encefalico (finanche alla radionecrosi), neuropatie dei nervi cranici, alterazioni neurocognitive, la riduzione del visus con deficit campimetrici e l'insorgenza di una seconda neoplasia (tempo di latenza di 8-15 anni con un rischio cumulativo di 1.3% dopo 10 anni).

Raramente si può avere alopecia parziale permanente.

In previsione del trattamento radiante, il paziente deve essere in possesso di RM encefalo con studio della sella turcica eseguita recentemente, valutazione del campo visivo e di valutazione endocrinologica con test di laboratorio per il profilo ormonale basale (ACTH, GH, FSH, LH, PRL, TSH, FT4, IGF-1, cortisolo, steroidi gonadici in base al sesso). Nei tumori ACTH-secernenti è necessario determinare il cortisolo libero urinario nelle 24 ore ed eseguire il test di soppressione con desametasone.

Dopo il trattamento radiante i test endocrinologici devono essere eseguiti ogni 6 - 12 mesi, la RMN ogni 6 mesi per il primo anno, e successivamente annualmente.

Il percorso gestionale pre- e post-trattamento radioterapico è riportato in Tabella 3 e 4.

Tabella 3. Gestione pre-trattamento radioterapico del paziente con tumore ipofisario

Tipologia di valutazione specialistica	Azione	Obiettivo
Endocrinologica	Valutazione della funzione ipofisaria ACTH, cortisolo pl. Prolattina TSH, FT4 IGF-1 LH, FSH, steroidi gonadici CLU/ test di Nugent se malattia di Cushing	Trattamento dei deficit ipofisari preesistenti alla radioterapia
Oculistica	Campo visivo computerizzato nei pazienti con deficit campimetrici	Individuazione delle lesioni che comprimono il chiasma ottico

CLU: cortisolo libero urinario delle 24 ore

Tabella 4. Gestione post-trattamento radioterapico del paziente sottoposto a radioterapia ipofisaria.

Tipologia di valutazione specialistica	Azione	Obiettivo
Endocrinologica	Valutazione della funzione ipofisaria ACTH, cortisolo pl. Prolattina TSH, fT4 IGF-1 LH, FSH, steroidi gonadici RMN sella turcica con mdc	Trattamento dei deficit ipofisari indotti dalla radioterapia  Monitoraggio (a 6 mesi la prima volta, poi su base annuale) degli effetti della radioterapia sulla massa tumorale
Oculistica	Visita oculistica e campo visivo computerizzato	Diagnosi e trattamento di eventuali effetti avversi della radioterapia sulle strutture visive

## 6.6 FOLLOW UP

Le procedure di seguito riportate sono riferite a condizioni di controllo di malattia, senza progressione tumorale. Per le forme con progressione di malattia si rimanda alle Flow Charts 2-7.

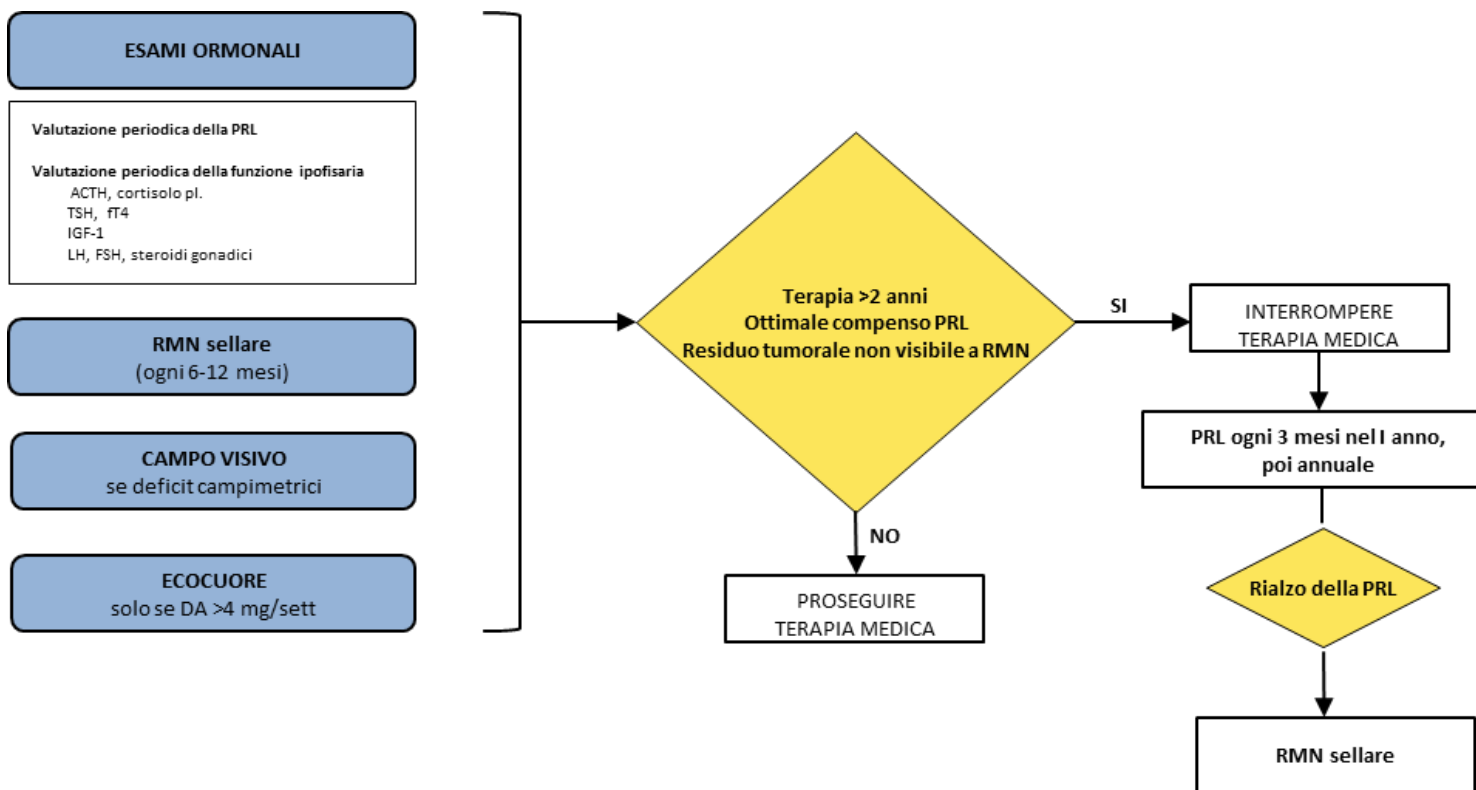
### 6.6.1 PROLATTINOMA

Il follow up del paziente in trattamento con DA include il monitoraggio periodico dei livelli di prolattina, della RMN della sella turcica e, in caso di macroadenoma, del campo visivo. Il paziente deve essere inoltre sottoposto a valutazione periodica della funzionalità ipofisaria residua.

La terapia medica può essere sospesa in pazienti trattati con DA per almeno 2 anni, in caso di ottimale compenso dei valori di prolattina ed in assenza di residuo tumorale visibile alla RMN. In questi casi, nel primo anno dalla sospensione la prolattinemia deve essere comunque monitorata trimestralmente, poi annualmente. Una nuova RMN della sella turcica deve essere associata in caso di rialzo dei valori di prolattina. La terapia con DA ad alte dosi (> 4 mg/settimana) necessita di monitoraggio ecocardiografico.

Il percorso di follow up nei pazienti con prolattinoma è riportato nella Flow Chart 8.

Flow Chart 8. Follow up del paziente affetto da prolattinoma in terapia medica.



6.6.2 ADENOMA GH-SECERNENTE

Il follow up del paziente acromegalico con controllo di malattia (in seguito a trattamento chirurgico o in corso di terapia medica) prevede il monitoraggio almeno annuale dei livelli di IGF-1 e GH, la valutazione dei principali parametri ematochimici di routine e la valutazione periodica delle complicanze sistemiche.

La RMN della sella turcica deve essere eseguita periodicamente, così come la valutazione del campo visivo nei pazienti con diagnosi iniziale di macroadenoma.

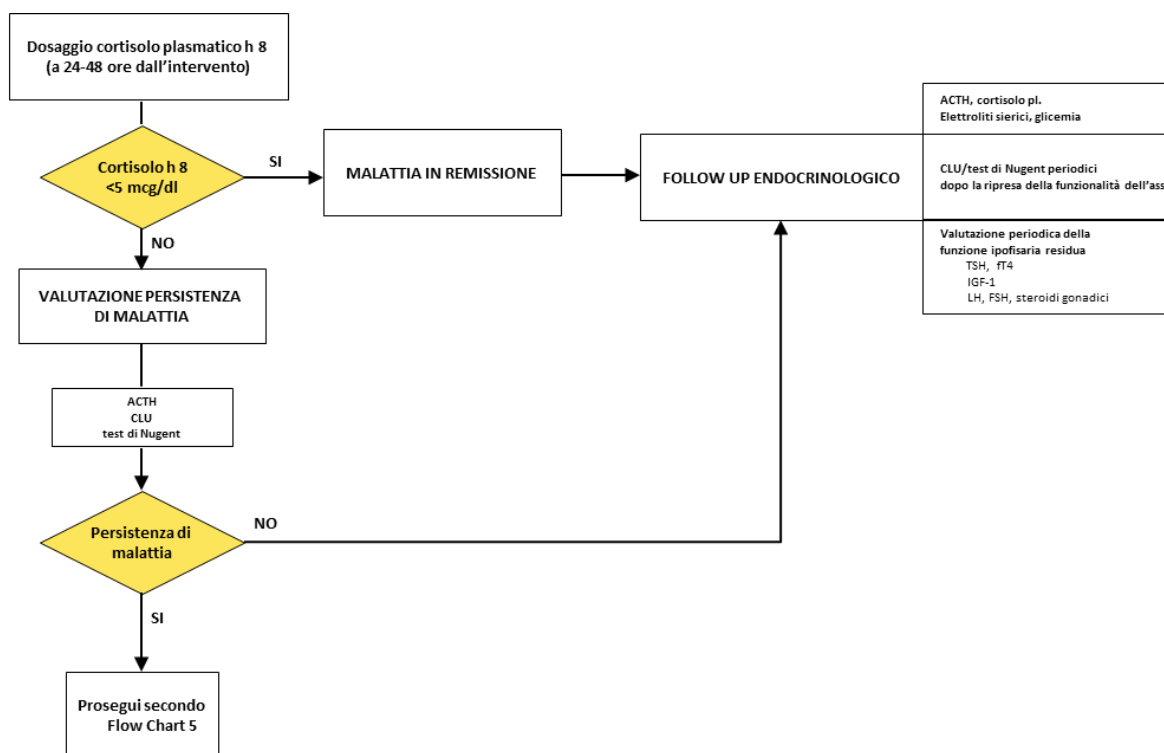
Il percorso di follow up è riportato nella Tabella 5.

Tabella 5. Follow up del paziente affetto da tumore ipofisario GH-secernente

Tipologia di valutazione specialistica/esame strumentale	Azione	Tempo	Obbiettivo
Endocrinologica	Esami ormonali IGF-1, GH Funzione ipofisaria residua (TSH fT4, ACTH cortisolo pl., LH FSH steroidi gonadici) Parametri ematochimici di routine	a 1 mese dall'intervento <i>oppure</i> a 3 mesi dall'inizio della terapia medica, <i>poi</i> ogni 6-12 mesi	Monitoraggio dell'efficacia terapeutica
	RMN sella turcica con mdc	a 3 e 6 mesi dall'inizio del trattamento, <i>poi</i> annuale	Monitoraggio degli effetti della terapia sulla massa tumorale
	Ecografia tiroidea, addominale e pelvica Ecografia mammaria (nella donna) Visita cardiologica, ECG ed ecocardiogramma Valutazione dei disturbi del sonno, polisonnografia Colonscopia Densitometria ossea	In base all'esito	Screening delle complicanze sistemiche dell'acromegalia
Oculistica	Campo visivo computerizzato nei pazienti con deficit campimetrici	Ogni 6-12 mesi	Monitoraggio degli effetti della terapia sulle dimensioni del tumore e degli eventuali rapporti con le strutture ottiche

### 6.6.3 ADENOMA ACTH-SECERNENTE

Il dosaggio della cortisolemia al mattino 24-48 ore dopo l'intervento chirurgico rappresenta l'indice più sensibile per valutare la persistenza di attività di malattia. Devono comunque successivamente essere effettuati anche il dosaggio del cortisolo libero urinario delle 24 ore ed il test di Nugent. Il percorso di follow up è riportato nella Flow Chart 9. Flow Chart 9. Follow up del paziente affetto da tumore ipofisario ACTH-secernente sottoposto a neurochirurgia.



CCS: corticosteroidi  
CLU: cortisolo libero su urine delle 24 ore

#### 6.6.4 ADENOMA IPOFISARIO NON SECERNENTE

Dopo trattamento chirurgico (quasi sempre macroadenomi), sono indicati l'effettuazione di una RMN sellare e del campo visivo a 3-6 mesi. Devono inoltre essere effettuati dosaggi ormonali per verificare la mancata compromissione della funzionalità ipofisaria in seguito all'intervento.

In presenza di residuo tumorale post-chirurgico o in caso di trattamento conservativo, il paziente deve essere sottoposto a controlli biochimici periodici e ad imaging annuale, al fine di rilevare un eventuale aumento dimensionale della lesione.

Il percorso di follow up è riportato nella Tabella 6.

Tabella 6. Follow up del paziente affetto da tumore ipofisario non secernente.

Tipologia di valutazione specialistica/esame strumentale	Azione	Tempo	Obiettivo
Endocrinologica	Esami ormonali ACTH, cortisolo pl. Prolattina TSH, FT4 IGF-1 LH, FSH, steroidi gonadici  RMN sella turcica con mdc	Paziente operato: a 1-3-6-12 mesi dall'intervento, <i>poi</i> annuale Paziente non operato: a 3-6-12 mesi dalla diagnosi, <i>poi</i> annuale  Paziente operato: a 3 mesi dall'intervento, <i>poi</i> in base all'esito Paziente non operato: a 3-6-12 mesi dalla diagnosi, <i>poi</i> annuale	Monitoraggio della funzione ipofisaria  Monitoraggio della massa tumorale
Oculistica	Campo visivo computerizzato nei pazienti con deficit campimetrici	Paziente operato: a 3-6 mesi dall'intervento, <i>poi</i> annuale Paziente non operato: a 6 mesi dalla diagnosi, <i>poi</i> annuale	Monitoraggio dei rapporti con le strutture ottiche

#### 6.6.5 ADENOMA IPOFISARIO AGGRESSIVO

Un tumore ipofisario si definisce aggressivo quando la sua progressione non è inibita dalle terapie previste dalle linee guida internazionali. Quando sono presenti anche lesioni ripetitive extra-ipofisarie, esso è definito carcinoma ipofisario. Tali condizioni si verificano raramente; le indicazioni riportate nelle linee guida internazionali sono in genere poco supportate dalla letteratura scientifica, e presentano quindi un basso grado di consenso. L'approccio di prima linea, ove possibile, è chirurgico. Sono da considerare come possibili alternative terapeutiche (tumori non operabili e/o metastatici, residuo post-chirurgico) il trattamento con temozolomide, un agente alchilante, e/o radioterapia.



## 7. MONITORAGGIO

Indicatore di flusso	N. PRIMI ACCESSI PER PATOLOGIA IPOFISARIA
<p>N. pazienti con primo accesso con patologia ipofisaria ----- X100 = ...%</p> <p>N. pazienti con primo accesso</p>	
Responsabile rilevazione	Responsabile Patologie ipotalamo-ipofisarie e alterazioni del sodio Unit
Frequenza rilevazione	Semestrale
Fonte	Confronto dati software ARIANNA
Standard atteso	Monitoraggio flusso nel tempo – Costituzione di un database
Indicatore di processo	TEMPI DI ATTESA PER VISITA ENDOCRINOLOGICA
<p>N. pazienti ipofisari tempo di attesa per primo accesso &lt;28 gg ----- X100 = ...%</p> <p>N. pazienti ipofisari tempo di attesa per primo accesso</p>	
Responsabile rilevazione	Responsabile Patologie ipotalamo-ipofisarie e alterazioni del sodio Unit
Frequenza rilevazione	Semestrale
Fonte	Confronto dati software ARIANNA
Standard atteso	90%
Indicatore di processo	DISCUSSIONE MULTIDISCIPLINARE DI CASI CLINICI
<p>N. pazienti ipofisari discussi agli incontri multidisciplinari ----- X100 = ...%</p> <p>N. pazienti ipofisari elegibili a discussione multidisciplinare</p>	
Responsabile rilevazione	Responsabile Patologie ipotalamo-ipofisarie e alterazioni del sodio Unit
Frequenza rilevazione	Semestrale
Fonte	Verbali incontri multidisciplinari
Standard atteso	90%



## 8. STRUMENTI DI REGISTRAZIONE

DNLab

Cartella clinica informatizzata per ricoveri (Archimed)

Software per la consultazione degli esami istologici (Spartito)

Agenda prenotazione software dedicato (Arianna)

## 9. LISTA DI DIFFUSIONE

Sono responsabili della corretta diffusione e applicazione:

- Direttori e Staff DAI Clinici AOUC
  - o Direzione e staff Dipartimento Medico-Geriatrico
  - o Direzione e Staff Dipartimento dei Servizi
  - o Direzione e Staff Dipartimento Anestesia e Rianimazione
  - o Direzione e Staff Dipartimento DEA
  - o Direzione e Staff Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e organi di senso
- Direttori e personale medico afferente alle SOD di cui al par. 3
- Direttore del Dipartimento delle Professioni Sanitarie
- Responsabili Piattaforma Degenze, Outpatient e Blocchi operatori, Coordinatori Infermieristici

## 10. LISTA DI DISTRIBUZIONE

Il seguente protocollo deve essere conosciuto:

- dai soggetti presenti al paragrafo 9
- da tutti i clinici e operatori sanitari afferenti alle Strutture sopra individuate
- dai Direttori e Staff DAI Clinici AOUC
- Direttore Dipartimento professioni Sanitarie\*

\*È da prevedere un livello di distribuzione all'interno del dipartimento