



ADENOMA IPOFISARIO NON FUNZIONANTE (NFA) ALLA DIAGNOSI

Comitato estensore

Baffoni C., Bertero L., Caputo M., Car PG, Cassoni P., Ciccarelli E.,
Corsico M., D'Agruma M, Gabellieri E, Gasco V., Grottoli S., Razzore P., Zenga F.

Approvato dal Gruppo di Studio sui Tumori della Tiroide e delle Ghiandole Endocrine

Aluffi Valletti Paolo, Bonelli Nadia, Bramardi Fabio, Busti Arianna, Camandona Michele, Cestino Luca, Ciccarelli Enrica, Deandrei Desirèe, Gabellieri Enrico, Gallo Marco, Grottoli Slivia, Guglielmetti Chiara, La Grotta Antonio, Lauro Corrado, Lettini Ivan, Leva Lucia, Maletta Francesca, Mauri Maria Grazia, Nelva Anna, Nescis Tiziana, Oleandri Salvatore, Oragano Luigi, Orlandi Fabio, Pagano Loredana, Palestini Nicola, Pellerito Riccardo Emanuele, Pia Anna Rosa, Piovesan Alessandro, Poli Roberta, Pomposelli Elena, Priola Adriano, Quaglino Francesco, Razzore Paola, Riella Paola, Rossi Claudio, Scatolini Maria, Suppo Monica, Terzolo Massimo, Volante Marco, Zanchetta Remo



GRUPPO DI LAVORO (GdL) TUMORI DELL'IPOTALAMO-IPOFISI

Grottoli S.¹, Razzore P.², Zenga F.³, Gasco V.¹, Baffoni C.⁴, Bertero L.⁵, Caputo M.⁶, Car PG⁷, Ciccarelli E.⁸, Corsico M.⁹, D'Agruma M.¹⁰, Gabellieri E.¹¹, Cassoni P.⁵.

1 e 2 hanno contribuito in modo uguale alla stesura del documento

¹S.C.D.U. Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Scienza e della Salute di Torino, Torino, Italia

²S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino, Torino, Italia

³S.C.D.U. Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Scienza e della Salute di Torino, Torino, Italia

⁴S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo, Italia

⁵S.C.D.U. Anatomia ed Istologia Patologica 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Scienza e della Salute di Torino, Torino, Italia

⁶S.C.D.U. Endocrinologia, AOU Maggiore della Carità di Novara, Novara, Italia

⁷S.C. Neurochirurgia, AOU Maggiore della Carità di Novara, Novara, Italia

⁸S.C. Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Azienda Sanitaria Locale Città di Torino, Torino, Italia

⁹S.C.D.U. Neuroradiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Scienza e della Salute di Torino, Torino, Italia

¹⁰S.C. Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo, Italia

¹¹S.C. Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italia

Ruolo

GS, RP, ZF, GV impostazione e organizzazione metodologia, coordinamento e revisione dell'intero documento.

CM coordinamento raccomandazioni radiologiche

BL e CP coordinamento ed estensione raccomandazioni anatomopatologiche

ZF, BC, CPG, CE e DM estensione raccomandazioni chirurgiche

RP, CM, GE estensione raccomandazioni diagnosi e approccio wait and see

SCOPO DEL DOCUMENTO DI RACCOMANDAZIONE

Il presente documento si propone di essere uno strumento per garantire la migliore uniformità di gestione clinica ed armonizzando il percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti affetti da **adenomi ipofisari non funzionanti** afferenti alle strutture della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta. Le raccomandazioni proposte sono state elaborate in conformità agli standard nazionali e internazionali delle procedure diagnostiche e terapeutiche disponibili in un'ottica di uso congruo delle risorse disponibili. In considerazione della rarità della patologia le raccomandazioni espresse potrebbero essere considerate per definire le decisioni cliniche manageriali e di politica sanitaria a livello regionale per la patologia in esame.

STRATEGIE DI ELABORAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Le seguenti raccomandazioni sono state formulate al termine del processo di analisi e di revisione delle evidenze disponibili dai dati di letteratura che è stato effettuato dai membri del sottogruppo ipofisi del GdL Tumori della Tiroide e Ghiandole Endocrine della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta e successivamente validato da tutto il GdL nel corso delle riunioni del gruppo stesso nell'anno 2019.

Tale gruppo rappresenta le diverse competenze specialistiche principalmente coinvolte nella gestione del paziente con **adenomi ipofisari non funzionanti**.

Qualora non disponibili rappresentanti delle altre specialità coinvolte all'interno del GdL stesso sono state analizzate le fonti della letteratura ed il documento è stato sottoposto in revisione a specialisti esterni al GdL identificati in calce.

I dati di letteratura derivano dalla ricerca nella banca dati di PubMed e Cochrane utilizzando le seguenti parole chiave in dizionario MESH e in ricerca libera: Clinically non-functioning pituitary adenoma, NFA, non functioning pituitary tumors, non functioning pituitary neoplasm per il periodo compreso fra 1990 e 15 ottobre 2019.

E' stato previsto periodico aggiornamento qualora nuove evidenze scientifiche rendessero necessaria la variazione delle raccomandazioni proposte.

Ci si propone di sottoporre il documento all'associazione nazionale dei pazienti (ANIPI) quale principale stakeholder di utenti coinvolto per la patologia ipofisaria in previsione della pubblicazione.

Nella formulazione delle raccomandazioni sono state recepite le indicazioni fornite dai seguenti documenti metodologici:

✓ Raccomandazioni per la costruzione di Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziale e profili integrati di cura, nelle aziende sanitarie della Regione Piemonte, ARESS 2007 scaricabile all'indirizzo http://www.epicentro.iss.it/igea/raccolta/Allegati/Piemonte/RaccomandazioniPDTA-PIC_2007.pdf.

✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf.

✓ Per il reporting: AGREE reporting check list AGREE II scaricabile in <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf> disponibili sul sito della Fondazione GIMBE (www.gimbe.org/agree).

✓ Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. CNEC Centro Nazionale per l'eccellenza clinica, la qualità e la sicurezza delle cure. Istituto Superiore di Sanità. Versione 1.3.2 Aprile 2019 reperibile al link [https://snlg.iss.it > uploads > 2019/04 > MM_v1.3.2_apr_2019.pdf](https://snlg.iss.it/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf). Ultimo accesso 15/10/2019.

✓ Manuale metodologico LINEE GUIDA AIOM 2019. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM 2019. Ed. 23 gennaio 2019. Reperibile al link [https://www.aiom.it>wp-content>uploads>2019/01](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/01). Ultimo accesso 15/10/2019.

✓ Djulbegovic B & Guyatt G. Evidence vs consensus in clinical practice guidelines. JAMA; Jul 19. doi: 10.1001/jama.2019.9751. [Epub ahead of print]

Nella formulazione delle raccomandazioni si è tenuto conto della qualità globale delle evidenze secondo metodo GRADE secondo graduazione presentata in Tab. 1 e tratta dal manuale metodologico AIOM linee guida ed. 2019 sotto riportata da cui ne discende la forza della raccomandazione stessa.

Tab.1: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle evidenze (tratta da Manuale metodologico AIOM linee guida ed. 2019).

Livello qualità	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
Bassa	I risultati sono poco credibili	È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili

Dalla qualità delle prove ne discende una forza della raccomandazione clinica che viene graduata su 4 livelli di importanza in base al quale ne discendono indicazioni cliniche (vedi Tab 2 tratta da manuale metodologico AIOM linee guida ed. 2019).

Tab. 2 Significato della raccomandazione clinica (tratta da Manuale metodologico AIOM linee guida ed 2019)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza

	intenzione, in alternativa a yyy”	riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	l’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

METODOLOGIA DI SCELTA DEGLI AMBITI DA ESAMINARE

Sono state identificate tre aree su cui è maggiormente necessario fornire raccomandazioni condivise diagnostico terapeutiche per ottimizzare il percorso del paziente con adenoma ipofisario non funzionante. Tali aree sono state scelte in modo da fornire un valido strumento al gruppo multidisciplinare che predisporrà il piano di cura personalizzato alla luce delle attuali evidenze scientifiche.

Le aree che sono state identificate dal gruppo sono:

- raccomandazioni relative a dati clinici, ormonali, radiologici ed oftalmologici minimi alla diagnosi nei pazienti con lesione espansiva della regione ipofisaria con caratteristiche suggestive per adenoma ipofisario non funzionante.



- raccomandazioni relative all'indicazione terapeutica di prima scelta: a) chirurgica (tipologia, tempistica), b) atteggiamento attendistico (wait and see) in base alle caratteristiche cliniche e strumentali.
- raccomandazioni relative a criteri minimi anatomico patologici e impatto di fattori predittivi su piano di cura individualizzato successivo.

METODOLOGIA DI SVILUPPO DELLE RACCOMANDAZIONI

E' stato definito l'ambito di sviluppo attraverso discussione condivisa all'interno delle riunioni periodiche del GdL Rete Oncologica Tumori della tiroide e ghiandole endocrine–sottogruppo ipofisi. La scelta degli ambiti per i quali fornire raccomandazioni è stata effettuata scegliendo i quesiti che potessero rappresentare i punti di maggiore consenso/dissenso allo stato attuale delle evidenze per fornire uno strumento in grado di ottimizzare e uniformare i comportamenti clinici da utilizzare nella gestione dei tumori non funzionanti dell'ipofisi.

E' stata seguita metodologia P.I.C.O (popolazione, intervento, confronto, out-come) con identificazione per ogni raccomandazione proposta della popolazione in oggetto che per assenza di stratificazioni cliniche e patologiche nelle diverse casistiche presenti in letteratura non consente estrapolazioni specifiche su popolazioni ristrette (per esempio maschi vs femmine, giovani vs anziani, pazienti affetti da diverse comorbidità, pre e post gravidanza, pre e post menopausa). Nelle argomentazioni sono riportate alcuni dati relativi a popolazioni più definite qualora disponibili dall'analisi dei sottogruppi disponibili in letteratura.

MODALITA' DI DIFFUSIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

La diffusione delle raccomandazioni avverrà per pubblicazione su sito on line della Rete Oncologica Regione Piemonte e Valle d'Aosta accessibile in modalità libera da operatori sanitari e pazienti. Il documento viene visualizzato con strategia di ricerca libera su motori di ricerca con le seguenti parole chiave: adenomi non funzionanti dell'ipofisi, NFA, Rete Oncologica Regione Piemonte, tumori ipofisi.

Per la rarità della patologia si suggerisce l'utilizzo delle raccomandazioni proposte all'interno della discussione di gruppi multidisciplinari dedicati e con specifica esperienza nel trattamento di tali tumori. Le raccomandazioni proposte non sostituiscono le indicazioni che possono essere proposte al singolo paziente dal team curante.

La discussione all'interno dei gruppi multidisciplinari, in assenza di dati conclusivi della letteratura su alcuni punti, si pone come obiettivo la proposta di un percorso condiviso di diagnosi e cura ed eventuali percorsi alternativi in un contesto individuale di valutazione del rischio beneficio.

CONFLITTO DI INTERESSE Gli estensori delle raccomandazioni dichiarano di non avere alcun conflitto d'interesse relativamente alle raccomandazioni proposte.

Statement su adesione a Linee Guida nazionali e/o internazionali sul tema

Nel formulare le seguenti raccomandazioni si è tenuto conto delle seguenti revisioni sistematiche, raccomandazioni, consensus, linee guida disponibili:

- 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 Apr; 96: 894–904.
- Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, Bonert V, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, Aghi MK, Zada G. Congress of Neurological Surgeons (CNS) Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for Pretreatment Endocrine Evaluation of Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery.* 2016; 79(4):E527–E529.
- Newman SA, Turbin RE, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Litvack Z, Zada G, Patil CG, Aghi MK. Congress of Neurological Surgeons (CNS) Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for Guideline on Pretreatment Ophthalmology Evaluation in Patients With Suspected Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery.* 2016 Oct; 79(4):E530–E532.
- Chen CC, Carter BS, Wang R, Patel KS, Hess C, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, Zada G, Aghi MK. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Preoperative Imaging Assessment of Patients With Suspected Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery.* 2016 Oct; 79(4):E524–E526.
- Kuo JS, Barkhoudarian G, Farrell CJ, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Litvack Z, Zada G, Patil CG, Aghi MK. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Surgical Techniques and Technologies for the Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery.* 2016 Oct; 79(4):E536–E538.

- Lucas JW, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, Aghi M., Zada G. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Primary Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery* 2016 Oct; 79(4):E533–E535.
- Sheehan J, Lee CC, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, Zada G, Aghi MK. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for the Management of Patients With Residual or Recurrent Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery* 2016 Oct; 79(4):E539–E540.
- Ziu M, Dunn IF, Hess C, Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patel KS, Wang R, Carter BS, Chen JY, Chen CC, Patil CG, Litvack Z, Zada G, Aghi MK. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on post treatment follow up evaluation of patients with non-functioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2016 Oct; 79(4):E541-E543.
- Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S; French Endocrinology Society non functioning pituitary adenoma work-group . Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76(3): 239-247.
- Castinetti F, Dufour H, Gaillard S, Jouanneau E, Vasiljevic A, Villa C, Troillas J. Non-functioning pituitary adenoma: When and how to operate? What pathologic criteria for typing? *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76(3): 220-277.
- Raverot G, Assié G, Cotton F, Cogne M, Boulin A, Dherbomez M, Bonneville JF, Massart C. Biological and radiological exploration and management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76(3)201–209.

Ulteriori dati bibliografici a supporto sono allegati in calce ai singoli paragrafi.

Le tabelle riassuntive con il grado di evidenza e la forza della raccomandazione si trovano in calce ai singoli capitoli.

INTRODUZIONE

Gli adenomi ipofisari rappresentano, nelle casistiche più recenti, la 3° causa di neoplasie intracraniche, con una incidenza raddoppiata negli ultimi 30 anni.

La variante istologica di neoplasia più rappresentata è quella non funzionante che costituisce circa 1/3 di tutti gli adenomi ipofisari. I tumori ipofisari non funzionanti (NFA) sono neoplasie dell'ipofisi caratterizzate dall'assenza di una sindrome clinica da ipersecrezione ormonale con caratteristiche cliniche di benignità nella maggior parte dei casi. Tuttavia, un'aumentata mortalità e presenza di comorbidità, è stata comunque dimostrata nei pazienti affetti da tale neoplasia.

La prevalenza stimata è 7-41.3 casi/100.000 e l'incidenza annuale di 0.65-2.34 casi/100.000 ed è variabile in base alle casistiche analizzate (registri di popolazione, casistica mono-multicentrica, clinica o chirurgica, autoptica o radiologica). Negli ultimi anni la loro incidenza è aumentata probabilmente per l'aumento di indagini morfologiche cerebrali effettuate per motivi non correlati alla patologia ipofisaria stessa (incidentalomi ipofisari).

Le dimensioni dell'adenoma condizionano la sintomatologia di esordio. Infatti, macroadenomi (dimensioni > 1 cm) e tumori giganti (> 4 cm) sono spesso associati a sintomi compressivi con sintomi neuro-oftalmologici ed insufficienze singole o multiple della funzione ipofisaria (ipopituitarismo). I microadenomi (dimensioni < 1 cm) sono invece spesso asintomatici e diagnosticati in modo incidentale.

E' ancora poco chiaro se esista una correlazione tra caratteristiche istologiche e il comportamento clinico ed inoltre non sono ancora disponibili affidabili fattori predittivi immunohistochimici di aggressività.

Le opzioni terapeutiche degli NFA includono la chirurgia, la radioterapia e la sola sorveglianza clinica (*wait and see*). Attualmente non sono disponibili terapie farmacologiche efficaci.

Nella pratica clinica, l'approccio terapeutico e di follow up degli NFA è tuttora estremamente variabile in quanto sono sostanzialmente assenti studi randomizzati e solide evidenze scientifiche a supporto di uno specifico percorso diagnostico terapeutico, sia per la rarità della patologia sia per la disomogeneità delle casistiche riportate in letteratura che non consentono di avere un'alta qualità delle evidenze.

Referenze bibliografiche

- Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary* 2019; 22(4):422-434. doi.org/10.1007/s11102-019-00960-0.

- Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary* 2018 Apr;21(2):111-118. doi: 10.1007/s11102-018-0869-3.
- Spina A, Losa M, Mortini P. Pituitary adenomas in elderly patients: clinical and surgical outcome analysis in a large series. *Endocrine* 2019 Sep;65(3):637-645. doi.org/10.1007/s12020-019-01959-0.
- Seltzer J, Edemeyer MA, Bonney PA, Carmichael JC, Weiss M, Zada G. Outcome following transphenoidal surgical management of incidental pituitary adenomas: a series of 52 patients over a 17-year period. *Journal of Neurosurg.* 2018; 1: 1-9.
- Levy MJ, Robertson IJ, Kalk N, Vitello S, Reddy N, Bhake R, Howlett TA. Long-term follow up of a large prospective cohort of patients with non-functioning pituitary adenomas: The outcome of a conservative management policy. *Clinical Endocrinol (Oxf).* 2018; 89: 354-359.
- Iglesias P, Arcano K, Trivino V, Garcia-Sancho P, Diez JJ, Cordido F, Villabona C. Non-functioning pituitary adenoma underwent surgery: a multicenter retrospective study over the last four decades (1977-2015). *Eur J Intern Med.* 2017 Jun; 41: 62-67.
- Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Pituitary incidentalomas: A guide to assessment, treatment and follow up. *Maturitas.* 2016; 92: 143-149.
- Imran SA, Yip C, Papneja N, Aldahmani K, Mohammad S, Imran F, Zwicher DA, Theriault C, Thompson K, Clarke DB, Van Uum S. Analysis and natural history of pituitary incidentalomas *Eur J Endocrinol.* 2016; 175, 1-9.
- Karamouzis I, Berardelli R, Prencipe N, Berton A, Bona C, Stura G, Corsico M, Gasco V, Maccario M, Ghigo E, Grottoli S. Retrospective observational analysis of non irradiated non functioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest.* 2015; 38, 11: 1191-1197.
- Lania A, Beck-Peccoz P. Pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012; 26: 395-403.
- Molitch ME. Pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23: 667-675.

RACCOMANDAZIONE 1 (sinossi in Tabella 3)

Inquadramento di minima alla diagnosi (ormonale, oculistico e clinico, radiologico)

CRITERI ORMONALI

QUESITO: Nei pazienti con lesione ipofisaria si deve effettuare sempre valutazione della funzione ipofisaria?

R.1.1a Si raccomanda in tutti i casi di lesione ipofisaria alla diagnosi sia micro che macroadenomi una valutazione della funzione ipofisaria, per escludere iper- o ipofunzioni con determinazione di:

-Prolattina (se possibile 2 determinazioni durante infusione di soluzione salina)

-IGF-1

-ACTH, cortisolo ore 8.00, test single dose (test di Nugent) con valutazione del cortisolo alle ore 8.00 a.m. dopo soppressione con desametasone 1 mg alle ore 11.00 p.m; se patologico completamento con diagnostica per ipercortisolismo

-TSH, FT4, FT3

-FSH, LH, Testosterone/E2 (maschio/femmina); nella donna solo in caso di alterazioni della ciclicità mestruale compresa la menopausa

Alfa-subunità (se possibile)

R.1.1b. In caso di sospetto clinico di ipersecrezione ormonale si rimanda alle raccomandazioni specifiche.

R.1.1c In caso di lesione ipofisaria > 1 cm la valutazione della secrezione dinamica dell'asse ipofisi-surrene può essere effettuata tramite test di stimolo (ipoglicemia insulinica (ITT) , test ACTH 1 o 250 μ g), se valori di cortisolo plasmatico basale in zona grigia (8-18 μ g/dl) con lo scopo di escludere il deficit latente

R.1.1d Il test di stimolo dell'asse somatotropo (ITT o GHRH + arginina) può essere posposto all'intervento neurochirurgico.

Argomentazioni

Per definizione gli adenomi ipofisari non funzionanti non sono associati ad un quadro clinico dovuto all'ipersecrezione ormonale mentre per effetto massa, indipendentemente dalle dimensioni, si può sviluppare ipopituitarismo.

Pertanto, al fine di un corretto inquadramento diagnostico e terapeutico, in tutti i pazienti con lesione ipofisaria, indipendentemente dalla presentazione clinica, è necessaria una valutazione ormonale per escludere sia l'iper sia l'iposecrezione. Il riconoscimento dell'ipersecrezione ormonale è fondamentale dal momento che condiziona l'approccio terapeutico stesso.

Livelli di PRL > 250 ng/ml (= 5000 UI/L) sono diagnostici per adenoma PRL-secernente, impongono il trattamento di prima scelta con D2 agonisti ed escludono la chirurgia in prima linea. Livelli di PRL < 100 ng/ml, si riscontrano nel 25–65% dei NFA alla diagnosi e sono dovuti a riduzione del tono dopaminergico da compressione del peduncolo; in questo caso si parla di pseudo-prolattinoma ed il trattamento farmacologico non rappresenta la prima scelta. Valori compresi tra 100-250 ng/ml sono da considerare in zona grigia e devono essere interpretati su base individuale prima di decidere la terapia.

Livelli di somatomedine (IGF1) patologici per età suggeriscono una possibile ipersecrezione di ormone della crescita (GH) compatibile con acromegalia ed in tale caso il percorso diagnostico terapeutico deve essere approfondito secondo le indicazioni specifiche per la patologia.

La determinazione di ACTH, in assenza di segni clinici sospetti per ipercortisolismo può individuare rari tumori corticotropi silenti.

L'individuazione dell'ipopituitarismo permette di intraprendere la terapia sostitutiva ormonale, migliorare il benessere generale ed in particolare prevenire un ipocortisolismo acuto in condizioni stressanti (i.e Intervento chirurgico..).

L'ipopituitarismo asintomatico è più frequente nelle lesioni di dimensioni maggiori ma i dati a riguardo sono scarsi o assenti. In alcuni casi, però, anche i microadenomi possono presentare deficit ipofisari.

Nel 60-85% dei macroadenomi ipofisari almeno un asse ipofisario è compromesso. Il deficit di GH (GHD) e l'ipogonadismo sono i deficit più frequenti seguiti dall'ipotiroidismo e dall'ipocorticosurrenalismo secondario. Il panipopituitarismo è presente nel 6–29% dei pazienti. Il diabete insipido (DI) non è caratteristico degli NFA pertanto in caso di massa ipofisaria e DI deve essere ragionevolmente esclusa una diagnosi alternativa oncologica, infettiva o infiammatoria prima di definire il successivo percorso terapeutico.

L'exeresi chirurgica della lesione ipofisaria migliora la secrezione ipofisaria nel 30% dei casi e la normalizza nel 20% mentre nel 50% dei casi non determina variazioni e solo raramente (1%) un peggioramento.

Referenze bibliografiche

- Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary* 2019; 22(4):422-434. doi.org/10.1007/s11102-019-00960-0.
- Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, Bonert V, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, Aghi MK, Zada G. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guideline for pretreatment endocrine evaluation of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2016; 79 (4):E527-E529.
- Reincke M, Allolio B, Saeger W, Menzel J, Winkelmann W. The ‘incidentaloma’ of the pituitary gland. Is neurosurgery required?. *JAMA* 1990; 263:2772-2776.
- 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: 4769-4775.
- Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23(5): 667-675.
- Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37:151-171.
- Raverot G, Assié G, Cotton F, Cogne M, Boulin A, Dherbomez M, Bonneville JF, Massart C. Biological and radiological exploration and management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76(3)201–209.
- Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JH, Neelis KJ, Schroijen MA, Smit JW, Romijn JA. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5):1796–1801. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2552>.
- Yuen KC, Cook DM, Sahasranam P, Patel P, Ghods DE, Shahinian HK, Friedman TC. Prevalence of GH and other anterior pituitary hormone deficiencies in adults with nonsecreting pituitary microadenomas and normal serum IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 292-298.
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, Stephens PA. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1621-1634.

- Iglesias P, Arcano K, Triviño V, Garcia-Sancho P, Diez JJ, Villabona C, Cordido F. Prevalence, clinical features, and natural history of incidental clinically non-functioning pituitary adenomas. *Horm Metab Res.* 2017; 49: 654-659.
- Donovan LE & Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med.* 1995; 155:181-183.
- Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, Lampropulos JF, Natividad I, Perestelo-Pérez L, Ponce-de Leon-Lovaton PG, Erwin PJ, Carey J, Montori VM. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:905-912.

CRITERI OCULISTICI

QUESITO: in tutti i pazienti con lesione sospetta per adenoma ipofisario non funzionante deve essere effettuato lo studio oftalmologico?

R.1.2a Si raccomanda in tutti i pazienti una valutazione clinica per la ricerca della presenza di cefalea, deficit neurologici e disturbi visivi.

R.1.2b Nei pazienti con macroadenoma che coinvolga la regione del chiasma o dei tratti ottici e nei pazienti che riferiscano sintomi visivi si raccomanda una valutazione neuro-oftalmologica completa con esame del campo visivo e dell'acuità visiva. Questi esami sono necessari nel pre-intervento al fine di definire l'indicazione a trattamento neurochirurgico primario e il possibile beneficio dello stesso.

R.1.2c Si consigliano accertamenti ulteriori di tipo ortottico o neuro-oftalmologico (potenziali evocati visivi (PEV) o schema di Hess in base alla clinica e all'indicazione dello specialista oculista o del gruppo multidisciplinare di cura per un migliore inquadramento del danno a carico dei nervi cranici pre-intervento neurochirurgico.

R1.2.d Il test del campo visivo a confronto non è preciso e non può sostituire la perimetria strumentale.

R.1.2e Nei pazienti con microadenomi o macroadenomi lontani dal chiasma e dal seno cavernoso, non è richiesta una valutazione neuro-oftalmologica.

Argomentazioni

I pazienti con NFA presentano comunemente sintomi correlati all'effetto massa sulle strutture circostanti, tra cui difetti visivi e cefalea (Chen L 2011, Esposito D 2019).

Gli adenomi ipofisari non funzionanti sono quelli che più frequentemente presentano alla diagnosi alterazioni visive; è stato riportato, infatti, come circa il 50% dei pazienti asintomatici presentavano alterazioni visive alla valutazione oculistica (Lithgow K, 2019).

Una recente review ha documentato alterazioni dell'acuità visiva nel 14–84%, difetti campimetrici nel 28–100% e disturbi aspecifici nel 15–100% dei casi.

In caso di invasione del seno cavernoso la valutazione clinica deve essere focalizzata sul III, IV e VI nervo cranico. La diplopia è rara, ma quando presente, è causata dalla compressione del seno cavernoso (Muskens IS 2017).

I pazienti possono lamentare alterazioni visive di lunga data o un quadro acuto di perdita della vista (sindrome chiasmatica) o di paralisi dei nervi cranici (sindrome del seno cavernoso); quest'ultime dovute per lo più a apoplessia ipofisaria (Lithgow K 2019).

La valutazione neuro-oftalmologica alla diagnosi è fondamentale al fine di indirizzare la scelta terapeutica.

La cefalea è presente nel 16-70% dei pazienti con adenomi ipofisari (Arafah BM 2000, Levy MJ 2005, Gondim JA 2009, Schankin CJ 2012). La crescita del tumore infatti può determinare l'allargamento del diaframma sellare con l'attivazione delle fibre dolorifiche all'interno della dura madre, causando cefalea, localizzata principalmente nelle regioni frontale e occipitale (Abe T 1998, Levy MJ 2004).

Referenze bibliografiche

- Chen L, White WL, Spetzler RF, Xu B. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome. J Neurooncol. 2011; 102(1):129–138.

- Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary*. 2019; 22(4): 422-434.
- Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(5):1789–1793.
- Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain* 2005; 128(Pt 8):1921–1930.
- Gondim JA, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Schops M, Gomes E, Ferraz T. Headache associated with pituitary tumors. *J Headache Pain* 2009; 10(1):15–20.
- Schankin CJ, Reifferscheid AK, Krumbholz M, Linn J, Rachinger W, Langer S, Sostak P, Arzberger T, Kretzschmar H, Straube A. Headache in patients with pituitary adenoma: clinical and paraclinical findings. *Cephalalgia* 2012; 32(16):1198–1207.
- Abe T, Matsumoto K, Kuwazawa J, Toyoda I, Sasaki K . Headache associated with pituitary adenomas. *Headache* 1998; 38(10):782–786.
- Levy MJ, Jager HR, Powell M, Matharu MS, Meeran K, Goadsby PJ. Pituitary volume and headache: size is not everything. *Arch Neurol*. 2004; 61(5):721–725.
- Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *JAMA* 2017; 317(5):516–524.
- Lee IH, Miller NR, Zan E, Tavares F, Blitz AM, Sung H, Yousem DM, Boland MV. Visual defects in patients with pituitary adenomas: the myth of bitemporal hemianopsia. *AJR Am J Roentgenol* 2015 Nov; 205(5):W512–W518.
- Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary* 2018; 21(2): 162-167.
- Muskens IS, Zamanipour Najafabadi AH, Briceno V, Lamba N, Senders JT, van Furth WR, Verstegen MJT, Smith TRS, Mekary RA, Eenhorst CAE, Broekman MLD. Visual outcomes after endoscopic endonasal pituitary adenoma resection: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary* 2017; 20(5):539–552.
- Briet C, Salenave S, Bonneville JF, Laws ER, Chanson P. Pituitary apoplexy. *Endocr Rev*. 2015; 36(6):622–645.

- Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, Jorgensen J, Kruse A, Stochholm K. Nonfunctioning pituitary adenoma: incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary function. *Pituitary* 2007; 10(1):67–73.
- Zhang F, Chen J, Lu Y, Ding X. Manifestation, management and outcome of subclinical pituitary adenoma apoplexy. *J Clin Neurosci.* 2009; 16(10):1273–1275.
- Ayuk J, McGregor EJ, Mitchell RD, Gittoes NJ. Acute management of pituitary apoplexy—surgery or conservative management? *Clin Endocrinol*; 2004; 61(6):747–752.
- 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(4): 894-904.
- Lithgow K, Batra R, Matthews T, Karavitaki N. Visual morbidity in patients with pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol.* 2019; 181, R185–R197.

CRITERI RADIOLOGICI

QUESITO: tutti i pazienti con sospetto adenoma ipofisario non funzionante prima di avviare percorso chirurgico o attendistico devono effettuare uno studio radiologico con risonanza magnetica?

R.1.3a. Tutti i pazienti che presentano lesione ipofisaria devono essere sottoposti a indagine RMN mirata alla regione ipotalamo-ipofisaria con mezzo di contrasto al fine di definirne le caratteristiche e i rapporti con le strutture adiacenti (strong- high quality). Devono essere individuati e descritti il peduncolo ipofisario, la neuroipofisi e l'ipofisi sana residua.

R.1.3b. In caso di mancata disponibilità di RMN o di pazienti che presentano controindicazioni (portatori di PM, ICD, stimolatori midollari etc) deve essere effettuata la tomografia computerizzata (TC) encefalo a strati sottili con acquisizione multiplanare con mdc.

R1.3c. Nel sospetto di erosione ossea la TC è esame complementare; utile anche nella diagnosi differenziale nell'individuare eventuali calcificazioni intra-lesionali.

R.1.3d. L'esecuzione di RX cranio per sella turcica è di scarso valore diagnostico ed è pertanto non indicata.

R1.3e La RMN ipofisi deve essere effettuata secondo lo specifico protocollo per la patologia ipofisaria (con apparecchiatura ad alto campo) e dovrebbe includere scansioni a strato sottile (2-3 mm) dell'area sellare e ipotalamica senza e con mezzo di contrasto paramagnetico, (preferibilmente con tecnica dinamica), sequenze sagittali e coronali T1 pesate e sequenze coronali (e sagittali) T2 pesate. Si raccomanda la valutazione della funzione renale prima della somministrazione del mdc anche se la dose per lo studio dell'area ipofisaria è la metà di quella necessaria per lo studio dell'encefalo in toto.

Argomentazioni

La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) con o senza mdc con gadolinio del massiccio facciale (regione ipotalamo ipofisaria) rappresenta il gold standard per la valutazione morfologica delle lesioni ipofisarie.

Gli NFA appaiono generalmente ipointensi o isointensi nelle immagini T1 pesate, presentano intensità di segnale variabile in T2 e dopo somministrazione del mdc mostrano un incremento tardivo, apparendo ipo-isointenso isointenso rispetto alla ghiandola ipofisaria, che presenta un precoce e più intenso enhancement. In caso di caratteristiche radiologiche non tipiche devono essere prese in considerazione una diagnosi differenziale alternativa quale ipofisite, meningioma, granulomatosi o metastasi, craniofaringiomi, cisti tasca di Rathke. Eventuali casi dubbi devono essere analizzati in un contesto multidisciplinare in cui sia presente radiologo esperto o neuroradiologo.

La RMN è fondamentale per la stadiazione e la pianificazione dell'intervento chirurgico in quanto è estremamente accurata nel definire i rapporti della lesione con il chiasma ottico e le carotidi e il grado di invasione del seno cavernoso.

In base alle dimensioni i tumori ipofisari sono classificati in microadenomi (< 1 cm), macroadenomi (> 1 cm) o adenomi giganti (> 4 cm). La classificazione radiologica introdotta da Knosp e recentemente aggiornata (2015) è importante sia dal punto di vista prognostico, sia clinico. Tale classificazione definisce un grading della lesione in base all'estensione parasellare; il grado 0 identifica un adenoma senza estensione parasellare e il grado 4 ad una lesione con invasione e infiltrazione della arteria carotide intracavernosa. L'estensione parasellare è considerato un fattore prognostico negativo per l'outcome chirurgico.

La RMN può dare, inoltre, ulteriori indicazioni di aggressività del tumore, quali le dimensioni e l'estensione sovrassellare, la compressione delle strutture adiacenti e l'erosione ossea.

La RMN è particolarmente importante per la diagnosi differenziale tra adenomi ipofisari e altre patologie che possono presentarsi come masse sellari in cui la clinica non aiuta a distinguere. Una corretta diagnosi è importante perché le opzioni terapeutiche possono essere completamente diverse rispetto a quelle per gli adenomi ipofisari.

Referenze bibliografiche

- Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, Vance ML . Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (4): 894-904.
- Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. Pituitary. 2019; 22(4): 422-434.
- Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, Bonert V, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, Aghi MK, Zada G.. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guideline for pretreatment endocrine evaluation of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. Neurosurgery 2016; 79 (4):E527-E529.

Tab. 3: Tabella sinottica: RACCOMANDAZIONE 1

CRITERI DI MINIMA CLINICI, ORMONALI, OCULISTICI E RADIOLOGICI ALLA DIAGNOSI NECESSARI PER LA FORMULAZIONE DEL PERCORSO TERAPEUTICO

<p>Qualità globale delle evidenze</p> <p>GRADE</p>	<p>RACCOMANDAZIONE CLINICA</p> <p>QUESITO: Nei pazienti con lesione ipofisaria di nuova diagnosi con quadro clinico e radiologico suggestivo per adenoma ipofisario non funzionante alla diagnosi è necessaria valutazione clinica, ormonale, oculistica e radiologica?</p>	<p>Forza della raccomandazione clinica</p>
<p>ALTA</p>	<p>SI RACCOMANDA accurata valutazione clinica per esclusione di segni e sintomi da iperfunzione ipofisaria e deve essere indagata la presenza di cefalea e alterazioni neurologiche</p>	<p>POSITIVA FORTE</p>
<p>ALTA</p>	<p>SI RACCOMANDA</p> <p>valutazione basale della funzione ipofisaria in toto (ad eccezione delle pazienti in età fertile con normale ciclicità mestruale in cui può essere tralasciata la valutazione di gonadotropine ipofisarie e estrogeni) per esclusione di ipo-iperfunzioni ipofisarie che sono determinanti nello stabilire il successivo percorso terapeutico</p> <p>esclusione di quadro di iperfunzione dell'asse ipofisi-surrene con test di inibizione a basse dosi (test di Nugent)</p> <p>esclusione del quadro di ipofunzione dell'asse ipofisi surrene con test di stimolo (ITT o test ACTH 1 o 250 µg) per la valutazione della risposta del cortisolo.</p> <p>La valutazione dinamica dell'asse somatotropo non è indicata in prima battuta</p> <p>Valutazione endocrinologica</p>	<p>POSITIVA FORTE</p>
<p>MODERATA</p>	<p>SI RACCOMANDA DI NON AVVIARE percorso chirurgico sulla base della SOLA presenza di ipopituitarismo O di cefalea per l'assenza di beneficio certo su tali parametri</p>	<p>POSITIVA DEBOLE</p>

<p>ALTA</p>	<p>SI RACCOMANDA la ricerca di alterazioni visive in tutti i pazienti con lesioni > 1 cm in contiguità con chiasma ottico</p> <p>Se presenti alterazioni visive SI RACCOMANDA di considerare con paziente avvio di percorso chirurgico per il possibile beneficio clinico e per il possibile ulteriore aggravamento in assenza di trattamento chirurgico</p>	<p>POSITIVA FORTE</p>
<p>ALTA</p>	<p>SI RACCOMANDA</p> <p>esecuzione in tutti i pazienti di esame RMN con mdc del massiccio facciale (previa valutazione funzione renale) con specifico protocollo ipofisario per la valutazione delle caratteristiche della lesione e dei rapporti con le strutture adiacenti. Tali dati sono necessari sia nell'ambito della diagnosi differenziale delle lesioni sellari sia per l'eventuale pianificazione chirurgica. Qualora non fattibile è suggerita esecuzione di TC encefalo a strati sottili con acquisizione multiplanare con mdc.</p> <p>In corso di esame RMN devono essere identificati e valutati il peduncolo ipofisario, la neuroipofisi e l'ipofisi sana residua. Nei casi dubbi si raccomanda valutazione di un radiologo esperto o di un neuroradiologo.</p> <p>Si RACCOMANDA CONTRO esecuzione Rx cranio per sella</p>	<p>POSITIVA FORTE</p>
<p>MODERATA</p>	<p>SI SUGGERISCE l'utilizzo della classificazione di Knosp per migliore grading della lesione e ruolo prognostico su outcome chirurgico.</p> <p>SI SUGGERISCE esecuzione di esame RMN preferibilmente ad alto campo e con tecnica dinamica con acquisizione di sequenze sagittali e coronali T1 pesate e sequenze coronali (e sagittali) T2 pesate.</p>	<p>POSITIVA DEBOLE</p>

RACCOMANDAZIONE 2 (sinossi in Tabella 4)

Indicazioni alla terapia chirurgica primaria e tipologia di intervento

QUESITO: I pazienti con lesione ipofisaria radiologicamente compatibile con adenoma ipofisario devono sempre essere inviati a trattamento primario chirurgico?

R.2.1a L'intervento è raccomandato in pazienti che presentino compressione sul chiasma con difetti campimetrici o nei quali la neoplasia si presenti a ridosso del chiasma o tratti ottici.

R.2.1b L'intervento è raccomandato in pazienti che presentino disturbi visivi e apoplessia ipofisaria.

R.2.1c L'intervento chirurgico non è raccomandato nei pazienti che presentino ipopituitarismo o cefalea come unico sintomo in quanto non vi è garanzia di remissione dei sintomi.

R.2.1d Inoltre non vi è indicazione ad intervento nei microadenomi in quanto la crescita tumorale è generalmente rara (3-13% dei casi) e lenta (meno del 5% cresce più di 1 cm in follow up a lungo termine).

QUESITO: La terapia neurochirurgica primaria degli adenomi non funzionanti dell'ipofisi deve essere effettuata sempre con approccio transfenoidale?

R.2.2 Si raccomanda intervento chirurgico primario per via trans-naso-sfenoidale (endoscopica o microscopica) nei pazienti con adenoma ipofisario non funzionante. Qualora le caratteristiche dell'adenoma (adenoma >4 cm con prevalente estensione sovrassellare) rendano necessario eventuale intervento per via transcranica si suggerisce di considerare eventuale approccio combinato transcranico-endoscopico o transcranico.

QUESITO: nei pazienti con NFA è preferibile utilizzare approccio endoscopico a quello microscopico in interventi neurochirurgici con accesso transfenoidale?

R.2.3 In assenza di dati univoci e di alta qualità relativi all'utilizzo di una o dell'altra tecnica neurochirurgica si suggerisce di considerare l'utilizzo della tecnica endoscopica se effettuata da neurochirurgo esperto per riduzione delle complicanze post-intervento e della durata della degenza.

QUESITO: nei pazienti con NFA è raccomandabile l'utilizzo della RMN intraoperatoria?

R.2.4 Non è raccomandabile allo stato attuale delle evidenze utilizzo in comune pratica clinica di RMN intraoperatoria (iRMN).

Argomentazioni

Gli obiettivi della terapia chirurgica nei NFA sono ottenere una diagnosi istologica, il miglioramento dei sintomi pre-operatori, la preservazione e la decompressione delle strutture neurovascolari circostanti, e prevenire il deterioramento della funzione visiva e della funzionalità ipofisaria.

Il trattamento chirurgico primario dei NFA è raccomandato in caso di lesioni sintomatiche dal punto di vista visivo (compressione chiasmatica, tratto ottico, apoplezia pituitarica) mentre può essere proposto nel caso di pazienti con ipopituitarismo per l'eventuale miglioramento dei deficit presenti.

Il trattamento chirurgico risulta efficace nel correggere i disturbi neurooftalmologici; una recente revisione sistematica ha riportato che l'intervento per via TNS determina un miglioramento del campo visivo nell'80% dei casi, di acuità visiva nel 67.5% e dei disturbi aspecifici nel 80.9%.

La percentuale di miglioramento visivo nelle diverse casistiche è estremamente variabile con range di 27-95% per l'acuità visiva e 35-100% per il campo visivo. L'esperienza del neurochirurgo sembra influire sui risultati visivi; uno studio su un'ampia popolazione suggerisce che aver effettuato più di 100 interventi ipofisari si associa a un miglior outcome oftalmologico in modo significativo.

Sono disponibili dati da studi retrospettivi nella popolazione anziana (over 65 anni e anche in un sottogruppo di grandi anziani over 80 anni) sull'efficacia e sicurezza del trattamento neurochirurgico anche in tale sottogruppo qualora le co-morbilità non controindichino l'intervento stesso con un rischio anestesilogico (ASA score) opportunamente valutato e compreso fra 1 e 3.

E' stato proposto da alcuni gruppi l'utilizzo della RM intraoperatoria per migliorare la radicalità chirurgica. Alcuni lavori riportano come l'uso della RMN intraoperatoria (iRM), nonostante allunghi i tempi chirurgici, favorirebbe un'exeresi radicale e tale dato è supportato dall'analisi di Kaplan Mayer sull'outcome a 2 anni ed una maggiore progression free survival (PFS) nei pazienti in cui era stata utilizzata. Tuttavia, il tasso di falsi positivi è ancora troppo alto per raccomandare l'iRM come metodica di routine.

Le tecniche chirurgiche utilizzate nell'exeresi di NFA si dividono in accessi transcranici e accessi transfenoidali. In caso di adenomi giganti (> 4 cm nella loro componente sovra-sellare) queste lesioni possono essere rimosse associando entrambe le vie, sia quella transfenoidale, sia quella transcranica, così da avere un controllo ottimale sia sulla porzione intra che su quella sovra-sellare. Questo approccio è raccomandato da due studi con una evidenza di classe III.

Attualmente gli accessi transcranici vengono utilizzati in una stretta minoranza dei casi, in particolare per tumori a sviluppo quasi esclusivamente extrasellare, con minimo slargamento della sella turcica oppure quando una porzione di NPFA non è accessibile per via transfenoidale come nei casi in cui il controllo della parte sovrassellare sia limitato da un stretto tramite a livello del diaframma sellare o ancora quando la lesione si estende lateralmente alla carotide proiettandosi in fossa cranica media o infine quando l'adenoma si estende anteriormente sopra il planum sfenoidale. Gli approcci transfenoidali rappresentano attualmente il “gold standard” per il trattamento chirurgico dei NFA; la tecnica può essere microscopica o endoscopica. Il vantaggio rispetto agli accessi transcranici consiste nel fatto che la via transfenoidale offre accesso diretto alle strutture mediane del basicranio, evitando la manipolazione delle strutture neurovascolari. Un'ampia apertura dello sfenoide e della sella è consigliata in quanto aperture insufficienti possono limitare la visualizzazione sia della componente sellare, sia sovrassellare aumentando il rischio di lasciare residui lesionali.

Dati dalla letteratura suggeriscono come un'esposizione ossea ottimale della regione sellare e del basisfenoidale sia raccomandata per migliorare l'estensione dell'asportazione e ridurre il rischio di recidiva.

In particolare, una volta esposto il rostro, la sfenoidectomia e l'asportazione della mucosa devono estendersi oltre i margini laterali degli ostii dello sfenoide e verticalmente deve essere evidente il tuberculum sellae. L'apertura del pavimento sellare dovrebbe essere estesa sino ai margini del seno cavernoso bilateralmente e al tuberculum sellae anteriormente e superiormente.

Recenti revisioni sistematiche di letteratura e metanalisi non sono riuscite a dimostrare differenze statisticamente significative tra l'approccio endoscopico VS quello microscopico in termini di percentuali di remissione di malattia e fistole liquorali post-operatorie. Non tutti i lavori pubblicati nella letteratura medica hanno dimostrato una maggiore percentuale di exeresi macroscopicamente radicale in caso di approccio endoscopico transfenoidale.

Tuttavia, l'approccio endoscopico, rispetto a quello microscopico, sembra essere associato a ridotti tempi chirurgici, minor tasso di diabete insipido post-operatorio, dolore post-chirurgico e ospedalizzazioni più brevi.

Sebbene l'approccio endoscopico preveda una curva di apprendimento più lunga rispetto a quello microscopico, l'endoscopia offre una visione panoramica del campo operatorio permettendo di localizzare chiaramente il canale carotideo, il clivus e il tuberculum sellare.

Una recente survey sulla chirurgia ipofisaria in Italia ha confermato la tendenza a favorire l'approccio endoscopico endonasale a quello microscopico. Nella survey viene ribadito il ruolo del neurochirurgo esperto in chirurgia ipofisaria nel miglioramento dell'outcome.

Per gli approcci endoscopici transfenoidali è raccomandabile che siano eseguiti da un'equipe mista, neurochirurgo e otorinolaringoiatra, quest'ultimo dovrebbe occuparsi dell'apertura dello sfenoide e dell'eventuale preparazione del lembo di mucosa nasosettale e di assistere il neurochirurgo nelle fasi successive dell'intervento.

Referenze bibliografiche

- Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary*. 2019; 22(4): 422-434.
- Castinetti F., Dufour H., Gaillard S., Jouanneau E., Vasiljevic A., Villa C., Troillas J. Non-functioning pituitary adenoma: When and how to operate? What pathologic criteria for typing? *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76(3): 220-277.
- Solari D, Zenga F, Angileri FF, Barbanera A, Berlucchi S, Bernucci C, Carapella C, Catapano D, Catapano G, Cavallo LM, D'Arrigo C, de Angelis M, Denaro L, Desogus N, Ferroli P, Fontanella MM, Galzio RJ, Gianfreda CD, Iacoangeli M, Lauretti L, Locatelli M, Luglietto D, Mazzatenta D, Menniti A, Milani D, Nasi MT, Romano A, Ruggeri AG, Saladino A, Santonocito O, Schwarz A, Skrap M, Stefini R, Volpin L, Wembagher GC, Zoia C, Zona G, Cappabianca P. A Survey on Pituitary Surgery in Italy. *World Neurosurg*. 2019 Mar;123:e440-e449. Doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.186. Epub 2018 Nov 27.
- Honegger J, Ernemann U, Psaras T, Will B. Objective criteria for successful transsphenoidal removal of suprasellar nonfunctioning pituitary adenomas: a prospective study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149(1):21-29
- Mattozo CA, Dusick JR, Esposito F, Mora H, Cohan P, Malkasian D, Kelly DF. Suboptimal sphenoid and sellar exposure: a consistent finding in patients treated with repeat transsphenoidal surgery for residual endocrine-inactive macroadenomas. *Neurosurgery*. 2006;58(5): 857-865.

Tab. 4: Tabella sinottica: RACCOMANDAZIONE 2

INDICAZIONI A TRATTAMENTO NEUROCHIRURGICO IN NFA, TIPOLOGIA DI INTERVENTO

Qualità globale delle evidenze GRADE	RACCOMANDAZIONE CLINICA 2 i pazienti con lesione ipofisaria radiologicamente compatibile con adenoma ipofisario devono sempre essere inviati a trattamento primario chirurgico?	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	SI RACCOMANDA intervento NCH se alterazioni campimetriche o apoplessia ipofisaria	POSITIVA FORTE
ALTA	SI RACCOMANDA di utilizzare un neurochirurgo esperto in patologia ipofisaria per migliore outcome	POSITIVA FORTE
MODERATA	NON E'RACCOMANDATO intervento NCH nei microadenomi ipofisari e se presente SOLA sintomatologia cefalgica o ipopituitarismo per i quali il beneficio atteso può essere minimo	NEGATIVA DEBOLE
ALTA	SI RACCOMANDA trattamento primario neurochirurgico per via transfenoidale ad eccezione di adenomi > 4 cm nei quali può essere considerato approccio combinato transcranico e transfenoidale	POSITIVA FORTE
MODERATA	In assenza di dati univoci su outcome la scelta dell'approccio (endoscopico o microscopico) viene lasciata all'esperienza del neurochirurgo. L'approccio endoscopico sembrerebbe ridurre i tempi chirurgici, l'incidenza di DI post-operatorio, il dolore post-chirurgico ed avere ospedalizzazioni più brevi. Ulteriori studi sono necessari a conferma di tale dato.	POSITIVA DEBOLE
BASSA	NON E' RACCOMANDATO nella pratica clinica utilizzo di iRMN in attesa di studi ulteriori di beneficio su outcome	NEGATIVA DEBOLE

RACCOMANDAZIONE 3 (sinossi in Tabella 5)

QUESITO: quali pazienti con lesione ipofisaria radiologicamente compatibile con adenoma ipofisario possono essere inviati all'approccio «wait and see»?

R.3.1a Nei pazienti con controindicazioni alla chirurgia è indicato l'approccio «wait and see».

R.3. 1b L'approccio «wait and see» è indicato in caso di microadenoma, assai raramente caratterizzato da crescita tumorale.

R.3.1c Si raccomanda la gestione conservativa per i macroadenomi che non raggiungono il chiasma ottico con una sorveglianza regolare della morfologia tumorale e della funzione endocrina. Tuttavia, le decisioni terapeutiche devono essere personalizzate e basate sull'età, sulla funzione ipofisaria e sulle preferenze del paziente.

R.3.1d Il fermo rifiuto dell'intervento NCH da parte del paziente, edotto dei rischi, è indicazione ad approccio attendistico.

Argomentazioni

In passato è stato riportato che, in 8 anni di follow up, i microadenomi, hanno una tendenza evolutiva nel 10%, sono stabili nel 84 % e mostrano una riduzione spontanea nel 9%; i macroadenomi invece hanno tendenza evolutiva nel 20%, sono stabili nel 69% e l'11% si riduce spontaneamente. Una metanalisi più recente di Fernandez-Balsells ha dimostrato che la crescita tumorale si verifica nel 5.8% (persone/aa), la comparsa di nuovi deficit endocrini nel 2.4 % mentre assai più rari sono i peggioramenti dei deficit campimetrici (0.7 %).

L'incremento volumetrico è maggiore nei macroadenomi (12.5; 95%CI 7.9, 17.2) rispetto ai microadenomi (3.3; 95% CI 2.1, 4.5) e nelle lesioni solide (5.7; 95% CI 2.3, 9.2) rispetto a quelle cistiche (0.1; 95% CI 0.0, 0.2).

Referenze bibliografiche

- Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, Vance ML. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96 (4): 894-904.

- Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary*. 2019; 22(4): 422-434.
- Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2008; 37:151-171.
- Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco GF, Paul A, Lane MA, Lampropulos JF, Natividad I, Perestelo-Perez L, Ponce de Leon-Lovaton PG, Erwin PJ, Carey J, Montori VM. Natural History of Nonfunctioning Pituitary Adenomas and Incidentalomas: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 905–912.

Tab. 5: Tabella sinottica: RACCOMANDAZIONE 3
INDICAZIONE A SOLO PERCORSO OSSERVAZIONALE (“wait and see”) IN NFA ALLA DIAGNOSI

Qualità globale delle evidenze GRADE	RACCOMANDAZIONE CLINICA 3 QUESITO: quali pazienti con lesione ipofisaria radiologicamente compatibile con adenoma ipofisario possono essere inviati a solo percorso osservazionale (“wait and see”)?	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	SI RACCOMANDA CONTRO percorso di sola osservazione (<i>wait and see</i>) se alterazioni campimetriche o apoplessia ipofisaria e non controindicazioni a chirurgia o scelta del paziente	POSITIVA DEBOLE
MODERATA	SI RACCOMANDA di considerare nella selezione del paziente da avviare a solo percorso osservazionale le caratteristiche cliniche e radiologiche della lesione, le comorbidità e il rischio anestesiologicalo e le preferenze del paziente	POSITIVA FORTE
ALTA	SI RACCOMANDA avvio di solo percorso osservazionale alla diagnosi se lesioni < 1 cm o lesioni > 1 cm ma distanti dal chiasma ottico per il ridotto rischio di progressione	POSITIVA FORTE

MODERATA	SI RACCOMANDA sorveglianza attiva clinica e radiologica nei pazienti avviati a solo percorso osservazionale	POSITIVA DEBOLE
-----------------	--	----------------------------------

RACCOMANDAZIONE 4 (sinossi in Tabella 6)

QUESITO: Nei pazienti con adenoma ipofisario non funzionante esistono criteri minimi da adottare relativamente alla valutazione anatomo-patologica?

Diagnosi istopatologica e correlazioni prognostiche

R.4.1 Si raccomanda la valutazione immunoistochimica degli ormoni ipofisari (GH, PRL, TSH, ACTH, FSH e LH) in tutti i casi di adenoma ipofisario clinicamente non-funzionante per identificare il sottotipo specifico di adenoma secondo la classificazione WHO 2017.

R.4.2 Si suggerisce la progressiva introduzione nella routine diagnostica della valutazione dei fattori di trascrizione specifici (Pit1, SF1 e T-Pit) nei casi risultati negativi o dubbi alla valutazione immunoistochimica degli ormoni ipofisari.

R.4.3 Si raccomanda di prendere in considerazione ed escludere le possibili diagnosi alternative a quella di adenoma ipofisario nei casi con profilo compatibile con adenoma null cell attraverso opportune colorazioni immunoistochimiche (ad es. sinaptofisina, S100,...).

Argomentazioni

Gli adenomi ipofisari non-secernenti costituiscono un insieme eterogeneo di entità distinguibili unicamente dal punto di vista istopatologico e con specifici correlati prognostici.

Secondo la più recente classificazione WHO dei tumori endocrini (2017),¹ gli adenomi ipofisari sono suddivisi principalmente in base alla linea cellulare di derivazione: acidofila (che comprende gli adenomi somatotropi, lattotropi e tireotropi), corticotropa e gonadotropa, a cui corrispondono diversi profili di espressione ormonale e l'espressione di specifici fattori di trascrizione (rispettivamente, Pit1, T-Pit e SF1).^{2,3}

La valutazione immunoistochimica di questi ultimi è indicata: 1) per determinare la specifica linea cellulare di derivazione dell'adenoma e identificare correttamente i rari adenomi null cell nei casi con reazioni immunoistochimiche per gli ormoni ipofisari negative o dubbie; 2) per tipizzare

correttamente gli adenomi pluriormonali come l'adenoma pluriormonale Pit-1 positivo (precedentemente definito come adenoma silente sottotipo 3).⁴

Dal punto di vista istopatologico gli adenomi clinicamente non-funzionanti sono costituiti nella maggior parte dei casi da adenomi gonadotropi (75% circa), più raramente da adenomi corticotropi (15% circa) o da adenomi appartenenti alla linea cellulare Pit1+ (GH/prolattina/TSH) molto raramente (10% circa), mentre sono molto rari gli adenomi null cell (1% circa).⁵ Tuttavia, questi risultati sono ottenibili unicamente mediante la valutazione dei fattori di trascrizione; limitandosi, infatti, alla valutazione dell'espressione ormonale la percentuale di adenomi null cell veniva significativamente sovrastimata (solo il 5% degli adenomi non-funzionanti con espressione ormonale negativa è infatti risultato essere null cell).

Dal punto di vista clinico, la distinzione dei rari adenomi null cell è rilevante in quanto questa rara entità è associata ad un comportamento più aggressivo rispetto agli adenomi gonadotropi e ad un pattern di crescita infiltrativo.⁶ Anche la distinzione degli adenomi somatotropi non-funzionanti è importante in quanto associata ad un comportamento più aggressivo e a un minore tasso di risposta agli analoghi della somatostatina.⁷ Discorso analogo vale per gli adenomi corticotropi silenti, è infatti riporta un'associazione con una spiccata invasione del seno cavernoso e un rischio di recidiva più elevato.⁸ Infine, gli adenomi pluriormonali Pit1-positivi rappresentano un'entità specifica associata ad aggressività clinica, crescita infiltrativa e persistenza/recidiva di malattia.⁹

Sulla base di questi questi dati, risulta quindi raccomandabile un'approfondita valutazione e tipizzazione degli adenomi ipofisari non-funzionanti tenuto conto inoltre che la valutazione del solo profilo di espressione ormonale non è risultata associata alla recidiva di malattia.^{10, 11} Appare inoltre desiderabile la progressiva introduzione della valutazione dei fattori di trascrizione specifici nella routine diagnostica, compatibilmente con la disponibilità di anticorpi affidabili (solo recentemente sono stati resi disponibili anticorpi efficaci anti-T-Pit).¹²

RACCOMANDAZIONE 5 (sinossi in Tabella 7)

Nei pazienti con adenoma ipofisario non funzionante dell'ipofisi esistono fattori predittivi di ricrescita o di aggressività?

R.5.1 Si raccomanda la valutazione della conta mitotica e dell'indice proliferativo, valutato mediante colorazione immunoistochimica per Ki67, in tutti i casi di adenoma ipofisario non-funzionante.

R.5.2 Si raccomanda l'indicazione nel referto istologico della presenza di invasione dei tessuti molli e/o ossei se riscontrata all'esame istopatologico.

R.5.3 Si suggerisce la valutazione immunoistochimica di p53 in presenza di elevata conta mitotica, elevato indice proliferativo o altri elementi suggestivi di comportamento aggressivo.

Argomentazioni

Per quanto riguarda la valutazione dei fattori prognostico-predittivi istopatologici, in primo luogo valgono sicuramente le considerazioni generali previste dalla classificazione WHO 2017 degli adenomi ipofisari.¹

In particolare, è stata rimossa (rispetto alla classificazione WHO 2004) la categoria degli adenomi atipici, una diagnosi basata sulla presenza di caratteristiche morfologiche atipiche suggestive di un comportamento aggressivo, di un'attività mitotica elevata, di un indice proliferativo valutato mediante colorazione per Ki67 >3% o di un'immunoreattività nucleare estesa per p53.

Tuttavia, gli studi riportati in letteratura negli anni successivi hanno impiegato criteri differenti sia da quanto previsto dalla classificazione WHO che tra di loro rendendo difficili i confronti e la definizione di parametri univoci.^{13, 14}

Pertanto, in mancanza di criteri condivisi, riproducibili e significativamente associati ad un decorso aggressivo è stata presa la decisione di rimuovere questa categoria diagnostica dalla classificazione 2017.

Maggiore enfasi è stata quindi data al concetto clinico di adenoma aggressivo basato appunto sul suo comportamento clinico-radiologico.

Nonostante ciò la valutazione della conta mitotica su ematossilina-eosina e dell'indice proliferativo mediante colorazione immunoistochimica per Ki67 appaiono raccomandabili considerata la complessiva associazione con un comportamento più aggressivo sebbene manchi un cut-off condiviso.¹³⁻¹⁶

La colorazione per p53 non appare raccomandabile di routine, ma può essere presa in considerazione in presenza di elevata conta mitotica, elevato indice proliferativo o altri elementi suggestivi di comportamento aggressivo.

Per quanto concerne l'invasione dei tessuti circostanti da parte dell'adenoma ipofisario, si è presa in considerazione la sua valutazione come criterio di grading/classificazione degli adenomi ipofisari, ma si è infine deciso di non adottare questo criterio considerato che l'invasione dei tessuti circostanti può essere definita sulla base di differenti aspetti (neuroradiologici, neurochirurgici e istopatologici), i quali non sono sempre accessibili nella loro interezza da parte del patologo, rischiando quindi conclusioni conflittuali. Nonostante ciò, appare raccomandabile segnalare l'infiltrazione dei tessuti molli e ossei se riscontrata all'esame istopatologico considerata la rilevanza prognostica.⁴

Riguardo la diagnosi di carcinoma ipofisario, nella classificazione WHO 2017 non sono variati i relativi criteri diagnostici che consistono tuttora nella presenza di cellule neoplastiche nel liquido cefalorachidiano e/o di metastasi sistemiche. Nessuna caratteristica istologica è in grado di distinguere un carcinoma ipofisario da un adenoma ipofisario e pertanto la diagnosi rimane basata unicamente sulla presenza di disseminazione/metastasi.¹

Referenze bibliografiche

1. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, Bosman FT, Jaffe ES, Lakhani SR, Ohgaki H, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of endocrine organs. IARC Press: Lyon, 2017.
2. Friend KE, Chiou YK, Laws ER, Jr., Lopes MB, Shupnik MA. Pit-1 messenger ribonucleic acid is differentially expressed in human pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(5): 1281-1286.
3. Asa SL, Bamberger AM, Cao B, Wong M, Parker KL, Ezzat S. The transcription activator steroidogenic factor-1 is preferentially expressed in the human pituitary gonadotroph. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(6): 2165-2170.
4. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol* 2017.
5. Nishioka H, Inoshita N, Mete O, Asa SL, Hayashi K, Takeshita A, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Takeuchi Y, Yamada S. The Complementary Role of Transcription Factors in the Accurate Diagnosis of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol* 2015;26(4): 349-355.

6. Balogun JA, Monsalves E, Juraschka K, Parvez K, Kucharczyk W, Mete O, Gentili F, Zadeh G. Null cell adenomas of the pituitary gland: an institutional review of their clinical imaging and behavioral characteristics. *Endocr Pathol* 2015;26(1): 63-70.
7. Langlois F, Lim DST, Varlamov E, Yedinak CG, Cetas JS, McCartney S, Dogan A, Fleseriu M. Clinical profile of silent growth hormone pituitary adenomas; higher recurrence rate compared to silent gonadotroph pituitary tumors, a large single center experience. *Endocrine* 2017;58(3): 528-534.
8. Ben-Shlomo A, Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary* 2018;21(2): 183-193.
9. Erickson D, Scheithauer B, Atkinson J, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Young WF, Jr. Silent subtype 3 pituitary adenoma: a clinicopathologic analysis of the Mayo Clinic experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(1): 92-99.
10. Tampourlou M, Ntali G, Ahmed S, Arlt W, Ayuk J, Byrne JV, Chavda S, Cudlip S, Gittoes N, Grossman A, Mitchell R, O'Reilly MW, Paluzzi A, Toogood A, Wass JAH, Karavitaki N. Outcome of Nonfunctioning Pituitary Adenomas That Regrow After Primary Treatment: A Study From Two Large UK Centers. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(6): 1889-1897.
11. Ratnasingam J, Lenders N, Ong B, Boros S, Russell AW, Inder WJ, Ho KKY. Predictors for secondary therapy after surgical resection of nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87(6): 717-724.
12. Sjostedt E, Bollerslev J, Mulder J, Lindskog C, Ponten F, Casar-Borota O. A specific antibody to detect transcription factor T-Pit: a reliable marker of corticotroph cell differentiation and a tool to improve the classification of pituitary neuroendocrine tumours. *Acta Neuropathol* 2017;134(4): 675-677.
13. Chiloiro S, Doglietto F, Trapasso B, Iacovazzo D, Giampietro A, Di Nardo F, de Waure C, Lauriola L, Mangiola A, Anile C, Maira G, De Marinis L, Bianchi A. Typical and atypical pituitary adenomas: a single-center analysis of outcome and prognosis. *Neuroendocrinology* 2015;101(2): 143-150.
14. Miermeister CP, Petersenn S, Buchfelder M, Fahlbusch R, Ludecke DK, Holsken A, Bergmann M, Knappe HU, Hans VH, Flitsch J, Saeger W, Buslei R. Histological criteria for atypical pituitary adenomas - data from the German pituitary adenoma registry suggests modifications. *Acta Neuropathol Commun* 2015;3: 50.

15. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, Bonneville JF, Assaker R, Auger C, Brue T, Cornelius A, Dufour H, Jouanneau E, Francois P, Galland F, Mougel F, Chapuis F, Villeneuve L, Maurage CA, Figarella-Branger D, Raverot G, members of H, Barlier A, Bernier M, Bonnet F, Borson-Chazot F, Brassier G, Caulet-Maugendre S, Chabre O, Chanson P, Cottier JF, Delemer B, Delgrange E, Di Tommaso L, Eimer S, Gaillard S, Jan M, Girard JJ, Lapras V, Loiseau H, Passagia JG, Patey M, Penfornis A, Poirier JY, Perrin G, Tabarin A. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol* 2013;126(1): 123-135.
16. Zaidi HA, Cote DJ, Dunn IF, Laws ER, Jr. Predictors of aggressive clinical phenotype among immunohistochemically confirmed atypical adenomas. *J Clin Neurosci* 2016;34: 246-251.

Tab. 6: Tabella sinottica: RACCOMANDAZIONE 4
CRITERI MINIMI ANATOMO PATOLOGICI IN NFA

Qualità globale delle evidenze GRADE	RACCOMANDAZIONE CLINICA 3 QUESITO: Nei pazienti con adenoma ipofisario non funzionante esistono criteri minimi da adottare relativamente alla valutazione anatomo-patologica?	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	SI RACCOMANDA valutazione immunoistochimica delle tropine ipofisarie (GH, PRL, TSH, ACTH, FSH e LH) in tutti i casi di NFA per identificare il sottotipo specifico di adenoma secondo la classificazione WHO 2017.	POSITIVA FORTE
MODERATA	SI SUGGERISCE la progressiva introduzione nella routine diagnostica della valutazione dei fattori di trascrizione specifici (Pit1, SF1 e T-Pit) nei casi risultati negativi o dubbi alla valutazione immunoistochimica degli ormoni ipofisari.	POSITIVA DEBOLE

ALTA	SI RACCOMANDA di considerare ed escludere le possibili diagnosi alternative a quella di adenoma ipofisario nei casi con profilo compatibile con adenoma null cell attraverso opportune colorazioni immunohistochemiche (ad es. sinaptofisina, S100,...).	POSTIVA FORTE
-------------	---	--------------------------

Tab. 7: Tabella sinottica: RACCOMANDAZIONE 5

CRITERI PREDITTIVI ANATOMO PATOLOGICI DI RICRESCITA O AGGRESSIVITA' IN NFA

Qualità globale delle evidenze GRADE	RACCOMANDAZIONE CLINICA 3 QUESITO: Nei pazienti con adenoma ipofisario non funzionante dell'ipofisi devono essere valutati fattori predittivi di ricrescita o di aggressività?	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	<p>SI RACCOMANDA la valutazione della conta mitotica e dell'indice proliferativo, valutato mediante colorazione immunohistochemica per Ki67, in tutti i casi di adenoma ipofisario non-funzionante.</p> <p>SI RACCOMANDA l'indicazione nel referto istologico della presenza di invasione dei tessuti molli e/o ossei se riscontrata all'esame istopatologico.</p>	POSITIVA FORTE
MODERATA	SI SUGGERISCE la valutazione immunohistochemica di p53 in presenza di elevata conta mitotica, elevato indice proliferativo o altri elementi suggestivi di comportamento aggressivo	POSITIVA DEBOLE