

COSTITUZIONE DEL CENTRO REGIONALE PITUITARY UNIT DELL'EMILIA ROMAGNA

1. RAZIONALE

La chirurgia applicata alle patologie dell'ipofisi, e più in generale della regione sellare, si è raffinata sempre più nel corso degli anni. Oggi disponiamo di varie strategie e tecniche adattabili alle diverse caratteristiche della patologia da affrontare. Tra queste, la tecnica endoscopica trans-sfenoidale è, ad oggi, la metodica più utilizzata per la patologia adenomatosa, rappresentando, oramai, il gold standard. L'evoluzione della tecnica ha portato negli anni 90 all'introduzione dell'endoscopio come unico strumento di visualizzazione; lo sviluppo di strumenti dedicati e la crescente esperienza di team dedicati ha contribuito notevolmente all'affermazione delle Endoscopia Endonasale Trans-Sfenoidale (EETS). Nonostante la tecnica EETS richieda una curva di apprendimento più lunga, soprattutto per chirurghi già esperti in microchirurgia, questa tecnica si è ampiamente diffusa rappresentando certamente oggi quella più ampiamente utilizzata nel mondo.

La chirurgia è ancora considerata il trattamento di prima linea per la maggior parte degli adenomi ipofisari. Tuttavia, soprattutto per gli adenomi ipofisari secernenti alcuni ormoni (in particolare, prolattina, ACTH e GH) esiste anche una terapia farmacologica, che svolge un ruolo importante nel controllo clinico e biochimico della rispettiva sindrome correlata all'eccesso ormonale e, soprattutto nel caso degli adenomi secernenti prolattina, può portare anche alla progressiva riduzione del volume tumorale, fino anche alla sua scomparsa. Per i carcinomi ipofisari e gli adenomi aggressivi, la terapia medica, inclusa la chemioterapia, agisce come un coadiuvante della chirurgia e della radioterapia, che è spesso richiesta per controllare questi tumori con comportamento aggressivo. Nell'ultimo decennio, l'aumento della conoscenza dei meccanismi fisiopatologici che governano la nascita e la crescita dei tumori ipofisari ha permesso di migliorare le strategie terapeutiche e, conseguentemente, la prognosi. L'obiettivo è di giungere presto a un approccio terapeutico personalizzato per ogni singolo paziente, con lo scopo di incrementare la sopravvivenza dei pazienti liberi da malattia, ridurre le morbidità e migliorare la qualità della vita del paziente.

Inoltre, la terapia medica svolge un ruolo essenziale nel paziente affetto da ipopituitarismo e/o da diabete insipido centrale. Entrambe queste condizioni morbose possono essere presenti - assieme o separatamente - sia alla presentazione di malattia sia quali conseguenze dell'approccio chirurgico, soprattutto nel caso di approccio esteso per il craniofaringioma. Infine, particolare

esperienza è richiesta nella gestione medica del paziente con patologia ipotalamo-ipofisarie che sviluppa uno squilibrio idroelettrolitico (iponatremia, ipernatremia). In questi casi, una gestione inadeguata può condurre ad eventi avversi anche molto gravi (edema cerebrale, emorragia cerebrale, sindromi da demielinizzazione osmotica, convulsioni) che possono condurre a gravi deficit neurologici permanenti e, talora, al coma irreversibile.

Negli ultimi due decenni l'interesse attorno alla necessità di concentrare in pochi centri di eccellenza le competenze tecnico-professionali di personale altamente specializzato per la diagnosi e la cura dei pazienti con patologie ipotalamo-ipofisarie si è progressivamente ampliato, coinvolgendo non solo lo stretto campo dei professionisti del settore e delle società scientifiche internazionali ad essi correlate, ma anche gli esperti di politiche sanitarie e di governo clinico. Infatti, il costo a lungo termine di un paziente pluritrattato e mai guarito può essere veramente elevato, sia in termini di risorse allocate nel sistema sanitario regionale - destinate a crescere di anno in anno per la mancata guarigione - sia in termini di giornate lavorative perse. Se il paziente, trattato con le migliori tecniche disponibili e dai professionisti più qualificati, riesce a raggiungere la guarigione o un buon controllo clinico di malattia in breve tempo, ne trarranno cospicuo beneficio sia la sanità pubblica sia la qualità della vita del paziente.

A partire dal 1999 (1-7) sono stati delineati e confermati negli anni successivi dalla comunità scientifica - comprese le maggiori società scientifiche internazionali del settore (Pituitary Society, European Neuroendocrine Association, Endocrine Society) e la Società Italiana di Neurochirurgia (7) i requisiti che deve avere una Pituitary Unit, di riferimento:

- ✓ 50 interventi neurochirurgici per anno per via transfenoidale, considerati la minima base necessaria per acquisire una adeguata expertise;
- ✓ un bacino di utenza di circa 5.000.000 di abitanti;
- ✓ la presenza al proprio interno di almeno un endocrinologo esperto in neuroendocrinologia clinica;
- ✓ la presenza al proprio interno di una neuroradiologia interventistica H24 per garantire assistenza in caso di complicanze vascolari perioperatorie;
- ✓ la collaborazione con esperti di altre discipline essenziali per la corretta diagnosi e cura dei pazienti (neuroradiologo, neuropatologo, oncologo, radioterapista, neuro-oftalmologo);
- ✓ programmi di training e fellowship, rapporti con strutture nazionali ed internazionali aventi le medesime finalità, per la condivisione di trial clinici e programmi di ricerca

traslazionale, finalizzati all'innovazione e al miglioramento delle cure dei pazienti.

PRINCIPALI PATOLOGIE DI INTERESSE PER LA NEUROCHIRURGIA DELL' IPOFISI

Le principali patologie oggetto di interesse sono rappresentate da:

- adenomi ipofisari
- craniofaringiomi
- altre patologie della regione sellare
- cisti della tasca di Rathke

Gli adenomi ipofisari rappresentano il 10-15% dei tumori intracranici (il terzo tumore più frequente) e costituiscono le lesioni di gran lunga più comuni della loggia sellare (80%). La prevalenza è di circa 0.02-0.03% (circa 200 casi per milione di abitanti). Il 10% della popolazione sana è portatrice di un adenoma occulto. Infatti, è relativamente frequente diagnosticare un adenoma ipofisario in modo incidentale, e tali casi vengono definiti appunto "incidentalomi". Nel 60-70% l'età media dei pazienti è tra i 30 e 50 anni. Il rapporto femmine/maschi è 2/1.

I craniofaringiomi sono tumori poco frequenti, rappresentando il 2-5% di tutte le neoplasie intracraniche primitive, con un'incidenza tra 0.13 e 2 casi per 100.000 abitanti. Non vi sono differenze di frequenza tra i due sessi, mentre vi è una distribuzione bimodale per quanto riguarda l'età con due picchi, di cui uno in età pediatrica (5-14 anni) ed il secondo in età adulta (50-74 anni).

Le cisti della tasca di Rathke sono lesioni cistiche benigne la cui incidenza è molto variabile (5- 18% di tutti i tumori cerebrali), comunque in continuo aumento a causa dell'incremento di esami come RMN-encefalo che ne diagnosticano la presenza in modo incidentale.

Ad oggi, oltre il 95% di patologie suscettibili di trattamento chirurgico nella regione sellare, e circa il 96% della patologia adenomatosa ipofisaria, ha indicazione ad essere trattata per via transsfenoidale. Le indicazioni a questa via chirurgica comprendono la quasi totalità della patologia adenomatosa, compresa la apoplessia, i craniofaringiomi (dalle forme cistiche, fino ai casi più complessi con invasione del terzo ventricolo) e le lesioni cistiche non neoplastiche.

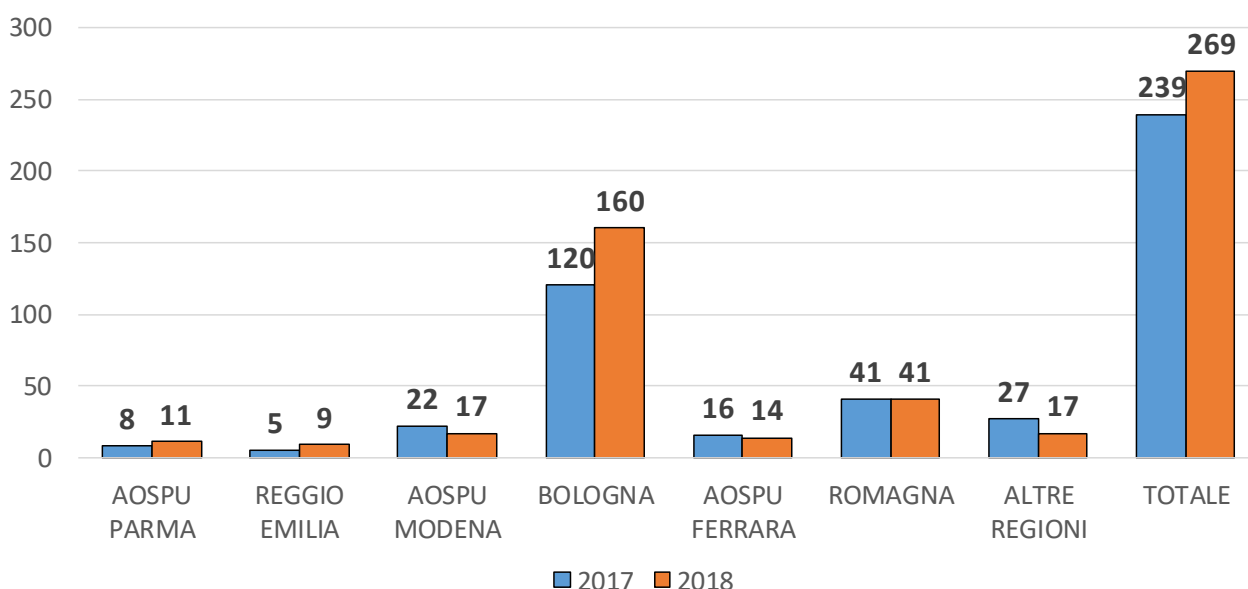
Grazie ai cosiddetti approcci trans-sfenoidali "estesi", è stato possibile, soprattutto negli ultimi anni, trattare lesioni prima solo aggredibili per via transcranica come le patologie della regione sellare e altre lesioni più invasive come gli adenomi aggressivi.

DATI DI ATTIVITA'

I dati di attività relativi agli interventi chirurgici di ipofisectomia e altri interventi sull'ipofisi (codici MPR, Major Procedure Related, 07.6x "Ipofisectomia" e 07.7x "Altri interventi ipofisi") effettuati in regione Emilia-Romagna negli anni 2017-2018 evidenziano una concentrazione della casistica presso la Pituitary Unit dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche dell'Azienda USL di Bologna (IRCCS-ISNB), con un incremento pari al 33% nel 2018 (160 casi) rispetto al 2017 (120 casi).

La seconda Azienda per numerosità della casistica è rappresentata dall'Azienda USL della Romagna con 41 casi sia nel 2017 che nel 2018, prevalentemente effettuati dal Presidio Ospedaliero di Cesena (35 casi nel 2017 e 34 nel 2018) e in misura minore dalla struttura privata accreditata Ospedale Villa Maria Cecilia di Cotignola (rispettivamente 6 nel 2017 e 7 nel 2018).

Interventi chirurgici ipofisi - MPR 07.6x-07.7x - Anni 2017-2018



	ANNO 2017	ANNO 2018
MOBILITÀ ATTIVA	30%	36%
MOBILITÀ PASSIVA	15%	9%

La mobilità attiva 2018 è aumentata rispetto al 2017: i pazienti residenti fuori regione che fanno ricorso alle strutture regionali rappresentano il 30% della casistica (64 pazienti) nel 2017 ed il 36% nel 2018 (90 pazienti). Di questi, 49 pazienti nel 2017 pari al 77%, e 74 pazienti nel 2018 pari al 82%, sono stati trattati presso l'IRCCS-ISNB.

Al contrario, la mobilità passiva è diminuita dal 15% al 9%: solo una bassa percentuale di pazienti residenti in regione Emilia-Romagna ha effettuato l'intervento in strutture extraregionali 17 pazienti, pari al 9% della casistica dell'anno 2018, di cui il 43% ha effettuato l'intervento presso l'Ospedale Meyer di Firenze, il

21% presso l'Ospedale S. Raffaele di Milano ed i restanti in altri Ospedali fuori regione.

La Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB ha una mobilità attiva pari al 46% (74/160 pazienti), tratta il 97% dei residenti nella Azienda USL di Bologna e la mobilità infra-regionale evidenzia che tratta pazienti residenti in altre Aziende USL della regione: 88% Imola, 51% Modena, 43% Reggio Emilia, 36% Parma, 29% Piacenza, 27% Romagna e 6% Ferrara.

2. OBIETTIVI

L'obiettivo prioritario è sviluppare un percorso efficiente di selezione e trattamento chirurgico delle persone con patologia ipotalamo-ipofisario. In base ai dati epidemiologici si ritiene opportuno disegnare la rete regionale dedicata alla Neurochirurgia dell'Ipofisi, individuando **quale Centro Regionale la Pituitary Unit dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche (IRCCS-ISNB) della Azienda USL di Bologna.**

L'obiettivo è sviluppare una rete consolidata di professionisti delle Aziende sanitarie regionali, strutturati in team multidisciplinari composti da endocrinologi dedicati e neurochirurghi ipofisari esperti, con il supporto di neuroradiologi, neuropatologi, oncologi, radioterapisti ed otorinolaringoiatri che collaborino con il Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB". Il Centro Regionale ha funzioni di coordinamento e deve definire, in particolare con le UO di Neurochirurgia e con le UO di Endocrinologia delle Aziende sanitarie regionali, un percorso condiviso ed efficiente di selezione dei pazienti affetti da patologie ipofisarie da avviare al trattamento chirurgico, la tecnica chirurgica più avanzata da utilizzare, il trattamento medico nel caso in cui sia controindicato o in attesa dell'atto chirurgico, le analisi istologiche, isto-immunologiche, molecolari ed eventualmente genetiche da eseguire sul tumore ed il follow-up clinico e radiologico.

Per sviluppare un percorso efficiente in grado di fornire una risposta alle esigenze delle persone affette da patologie ipofisarie è necessario realizzare i seguenti obiettivi specifici:

- ✓ Definire e formalizzare la rete regionale di riferimento, attraverso sia il coinvolgimento dei Direttori delle UO di Neurochirurgia e di Endocrinologia nei diversi ambiti territoriali, sia coinvolgendo i clinici responsabili di ambulatori di neurochirurgia ed endocrinologia. L'obiettivo è garantire una presenza ed una collaborazione costante da parte dei clinici del Centro Regionale e sviluppare modalità efficienti di circolazione delle informazioni fra centri anche per l'eventuale invio dei potenziali candidati al trattamento chirurgico presso il Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB";
- ✓ Integrare i diversi specialisti coinvolti al fine di garantire una effettiva ed efficace presa in carico del paziente, dalla diagnosi al follow-up;
- ✓ Garantire la "clinical competence" degli interventi neurochirurgici come previsto dalle Linee Guida di riferimento;
- ✓ Promuovere l'innovazione scientifica e tecnologica secondo i principi dell'EBM e dell'HTA.

Un obiettivo indispensabile alla realizzazione del progetto è la creazione della rete regionale di riferimento. Il progetto vede infatti nelle UU.OO. di Neurochirurgia ed Endocrinologia delle Aziende sanitarie regionali il punto iniziale del percorso di individuazione dei candidati potenzialmente eleggibili al trattamento chirurgico della patologia ipofisaria.

Un punto qualificante di questo progetto è il rafforzamento delle relazioni tra la Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB ed i Centri per la diagnosi e la cura delle patologie ipotalamo-ipofisarie, sia attraverso riunioni di discussione di casi, che attraverso attività di formazione svolta nei singoli Centri.

La rete regionale di riferimento della Neurochirurgia dell'Ipofisi è costituita dalle UU.OO. di Neurochirurgia ed Endocrinologia che condividono con il Centro Regionale l'inquadramento clinico-strumentale del paziente da avviare al percorso neurochirurgico:

UO DI NEUROCHIRURGIA

- UOC Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma;
- UOS Neurochirurgia, Ospedale Santa Maria Nuova, Azienda USL di Reggio Emilia;
- UOC Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena;
- UOC Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara;
- UOC Neurochirurgia, Ospedale Bufalini di Cesena, Azienda USL della Romagna.

UO DI ENDOCRINOLOGIA

- UOC Endocrinologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma;
- UOSD Coordinamento delle funzioni di Medicina Interna ad indirizzo Onco-Endocrinologico, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma;
- UOC Endocrinologia, Ospedale Santa Maria Nuova, Azienda USL di Reggio Emilia;
- UOC Endocrinologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena;
- UOC Endocrinologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna;
- UOSD Endocrinologia, Ospedale Maggiore, Azienda USL di Bologna;
- UOC Endocrinologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara;
- UOC Medicina Interna e Endocrinologia, Ospedale di Forlì, Azienda USL della Romagna;
- UOS Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale Bufalini di Cesena, Azienda USL della Romagna;
- UOS Endocrinologia, Ospedale di Ravenna, Azienda USL della Romagna;
- UOS Endocrinologia, Ospedale di Rimini, Azienda USL della Romagna;
- UOS Endocrinologia, Ospedale di Riccione, Azienda USL della Romagna.

L'attività assistenziale diagnostica e terapeutica delle patologie ipofisarie non suscettibili di trattamento chirurgico è a carico sia delle UO di Endocrinologia delle Aziende sanitarie regionali e sia del Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB".

DEFINIZIONE DEI CASI ELEGGIBILI

I candidati eleggibili al percorso sono i pazienti affetti dalle patologie di interesse sopra menzionate e potenzialmente candidati al trattamento neurochirurgico.

Per sviluppare un percorso efficiente in grado di fornire una risposta reale e durevole nel tempo alle esigenze delle persone eleggibili al percorso di Neurochirurgia dell'Ipofisi ed alle loro famiglie è necessario realizzare i seguenti obiettivi specifici:

- Implementazione della Rete regionale di riferimento, attraverso il coinvolgimento delle Direzioni Sanitarie e dei Direttori delle UU.OO. sopra-definite nei diversi ambiti territoriali, e sia coinvolgendo i clinici responsabili di "ambulatori/centri per la diagnosi di patologie eleggibili al percorso di neurochirurgia dell'ipofisi". Questo al fine di garantire una presenza ed una collaborazione costante da parte dei clinici del Centro Regionale e per condividere criteri di selezione della casistica più complessa meritevole di essere discussa collegialmente ed eventualmente da inviare al Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB";
- Implementazione della rete di trasmissione immagini neuroradiologiche fra centri inviati ed il Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB";
- Consolidamento del Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB". Questa è la struttura chiave per la selezione dei candidati idonei al successivo intervento chirurgico presso il Centro Regionale.

Il Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB" si impegna a:

- Collaborare in stretta sinergia con le UU.OO. di Endocrinologia e di Neurochirurgia delle Aziende sanitarie regionali al fine di garantire il miglior percorso possibile in relazione alla severità della patologia, complessità dell'intervento, alle istanze dei familiari ed alle modalità di follow-up.
- Garantire attività di Neurochirurgia dell'Ipofisi programmata ed urgente e garantire uno staff neurochirurgico con esperienza documentata in:
 - ✓ Utilizzo della tecnica endoscopica ad alta definizione in 2D e 3D;
 - ✓ Integrazione, ove indicato, con tecnica esoscopica in 3D;
 - ✓ Utilizzo dei monitoraggi neurofisiologici intraoperatori ove indicato.
- Garantire esperienza e familiarità con le dotazioni che la moderna Neurochirurgia dell'Ipofisi comporta (attrezzature di sala operatoria di ultima generazione);
- Garantire il supporto della Rianimazione, della Neuropatologia (con possibilità di second-opinion presso centri di riferimento

nazionali ed internazionali) e della Neurofisiologia intra/pre/post operatoria;

- Garantire uno staff infermieristico formato alla gestione del paziente con problematiche neurochirurgiche ipofisarie;
- Effettuare almeno 50 interventi neurochirurgici/anno.
- Valutare la fattibilità di uno studio prospettico osservazionale multicentrico per la valutazione dei risultati e degli esiti nei pazienti con patologie ipotalamo-ipofisarie operati sia presso il Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB" e sia presso le altre UO di Neurochirurgia delle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna.

3. REALIZZAZIONE DEL PERCORSO PER LA DIAGNOSI E CURA DELLE PATOLOGIE IPOTALAMO-IPOFISARIE IN EMILIA ROMAGNA

3.1. DEFINIZIONE DEL PERCORSO NEUROCHIRURGICO PRESSO IL CENTRO REGIONALE PITUITARY UNIT

Presso il Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB" verrà concentrata la casistica eleggibile agli interventi di Neurochirurgia dell'Ipofisi proveniente da fuori regione o inviata dalle UU.OO. di Neurochirurgia e/o di Endocrinologia delle Aziende sanitarie regionali.

Le ragioni di tale scelta risiedono nelle evidenze di letteratura, nella necessità della presenza continua di un team multidisciplinare, nell'idoneità dei volumi di attività a mantenere tutte le diverse competenze professionali e nella presenza di tecnologia dedicata per la neurochirurgia endoscopica.

L'organizzazione del Centro Regionale si basa sulla rete regionale di neurochirurgia dell'ipofisi.

Il Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB" si impegna a:

- Garantire le modalità di integrazione della rete regionale;
- Definire protocolli diagnostico terapeutici omogenei con la rete regionale;
- Garantire adeguati percorsi formativi rivolti alle diverse figure professionali coinvolte nel percorso di diagnosi e cura delle Aziende sanitarie regionali. L'IRCCS-ISNB organizza già da tempo diversi corsi formativi per professionisti medici e del comparto delle seguenti discipline: otorinolaringoiatria, neuroradiologia, anestesia, endocrinologia ed anatomia patologica;
- Organizzare corsi di formazione ultraspecialistica in sede IRCCS-ISNB sulle tecniche di neurochirurgia ipofisaria;
- Rendersi disponibile per attività formativa all'interno delle Scuole di Specialità in endocrinologia e neurochirurgia previo accordo con le rispettive sedi universitarie.
- Garantire e sostenere percorsi diagnostici terapeutici omogenei (PDTA) nelle Aziende sanitarie regionali;
- Garantire, per tutti i pazienti trattati presso il Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB", la prima visita di controllo post-operatoria neurochirurgica a 90 giorni dall'intervento;
- Demandare la prima visita di controllo post-operatoria endocrinologica alle UO di Endocrinologie invianti o al Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB" (per i pazienti che si sono rivolti direttamente al Centro Regionale) secondo tempistiche differenti a seconda del tipo di patologia;

- Continuare a garantire gli spazi ambulatoriali ed il reparto di degenza, la diagnostica neuroradiologica anche in urgenza e la neurofisiologia clinica anche intraoperatoria e le sale operatorie.
- Collaborare con i professionisti dell'Azienda USL di Bologna per l'attività di otorinolaringoiatria, neuroradiologia, diagnostica interventistica, anestesia, endocrinologia ed anatomia patologica.

Il Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB" deve inoltre:

- ✓ Rapportarsi con le principali associazioni dei pazienti coinvolti nel percorso in oggetto al fine di migliorare la qualità dell'assistenza quali l'Associazione Nazionale Italiana Patologie Ipofisarie (ANIPI- Italia <https://anipi-italia.org>);
- ✓ Adottare apposite iniziative di comunicazione e divulgazione rivolte sia agli operatori sanitari che alla cittadinanza;
- ✓ Definire un apposito sito web dedicato con apposito logo al fine di dare una immagine del Centro Regionale e consentire lo scambio di informazioni fra centri.

Per la discussione dei casi clinici con il Centro Regionale, le Aziende Sanitarie regionali potranno dotarsi ed avvalersi di un software specifico denominato "Healthmeeting" utile per la valutazione dei casi, per l'eventuale invio al percorso chirurgico e come momento di discussione online del caso tra i clinici dei team multidisciplinari dei Centri (neurochirurghi, endocrinologi, neuroradiologi, otorinolaringoiatri, ect), in ottemperanza alle norme vigenti sulla privacy.

3.2. DEFINIZIONE DEL PERCORSO DEL PAZIENTE PRESSO LA "PITUITARY UNIT DELL'IRCCS-ISNB"

L'accesso al percorso avviene con le modalità descritte di seguito:

- 3.2.1 Ambulatorio
- 3.2.2 Attività di Consulenza
- 3.2.3 Neuroradiologia
- 3.2.4 Diagnostica neurofisiologica
- 3.2.5 Diagnostica neuropatologica

per un paziente con quadro clinico o TAC-RMN encefalo compatibile con lesione diencefalo-ipofisaria in presenza o meno di sintomi viene prescritta una visita neurochirurgica e/o endocrinologica per la conferma diagnostica della patologia. Questa attività viene svolta in tutti i Centri delle Aziende Sanitarie regionali.

Il paziente con una diagnosi specifica per le patologie oggetto del presente documento, effettuata presso le UO di Endocrinologia e/o di Neurochirurgia delle Aziende Sanitarie regionali, può essere inviato al Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB" tramite contatto diretto. Il Centro sulla base delle informazioni relative alle condizioni cliniche del paziente organizza la prima visita neurochirurgica.

La Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB effettua le visite specialistiche ambulatoriali neurochirurgiche-neuroendocrinologiche presso l'Ambulatorio malattie ipofisarie, prenotabile telefonicamente presso la segreteria degli ambulatori dell'IRCCS-ISNB. Se sono presenti sintomi da ipertensione endocranica viene contattato H24 il Neurochirurgo del Bellaria.

Durante la visita si prescrivono e prenotano su agende dedicate gli esami di approfondimento (esami biochimici, dosaggi ormoni ipofisari, visita oculistica, campo visivo e RMN se non eseguita) oltre alla visita endocrinologica e neurochirurgica di controllo. Da questa valutazione ambulatoriale endocrinologica/neurochirurgica, che conclude la fase diagnostica, possono emergere le seguenti indicazioni:

Trattamento chirurgico per le patologie sopra menzionate:

Il neurochirurgo pone il paziente in lista d'attesa.

- ✓ In presenza di un micro o macro adenoma con alterazioni di funzioni ipofisarie il paziente è preso in carico dall'endocrinologo per la terapia medica.
- ✓ In tutti gli altri casi l'endocrinologo prescrive e prenota esami biochimici e prima visita di follow-up a dodici mesi.

Per tutti i pazienti che accedono alla fase chirurgica il neurochirurgo dell'IRCCS-ISNB segnala, all'infermiere del reparto di degenza di Neurochirurgia, responsabile del caso, la prenotazione di ricovero o il suo trasferimento da altro reparto.

La degenza dei pazienti di neurochirurgia dell'ipofisi è ubicata presso il reparto di Neurochirurgia dell'IRCCS-ISNB; la durata della degenza per le patologie ipofisarie della UOC di Neurochirurgia è indicativamente pari a 4 giorni.

Intervento chirurgico

Il trattamento chirurgico per via trans-sfenoidale con tecnica endoscopica ha lo scopo di ottenere una rimozione quanto più estesa possibile della lesione, mantenendo come obiettivo la radicalità, dove possibile. In caso di lesioni come adenomi e lesioni cistiche la preservazione della funzione ipofisaria è un secondo obiettivo della terapia chirurgica. L'intervento chirurgico permette di ottenere il campione per esame immunoistochimico, istologico e indice di proliferazione. Tali informazioni sono indispensabili per la pianificazione del follow-up del paziente.

Controlli postoperatori in regime di ricovero

Controllo radiologico post-intervento:

In tutti i casi complessi di seguito indicati:

- Adenomi invadenti il seno cavernoso (almeno grado Knosp 3)
- Craniofaringiomi
- Patologie della regione sellare

è eseguita una RMN-sellare con mdc entro 72 ore dall'intervento per valutare eventuali complicanze e il possibile residuo neoplastico che rappresenta un importante fattore prognostico.

Controllo endocrinologico post-intervento:

Il Neurochirurgo dell'IRCCS-ISNB (**Pituitary Unit**) richiede consulenza endocrinologica da eseguire in regime di ricovero prima della dimissione del paziente e dopo l'esecuzione dei dosaggi ormonali eseguiti in seconda giornata (per i pazienti affetti dal Morbo di Cushing il dosaggio del cortisolo post-operatorio è effettuato alle ore 8,00 e ore 16,00).

Il paziente è dimesso quando:

- ✓ non lamenta cefalea, nausea o vomito;
- ✓ i deficit neurologici pre-intervento sono in miglioramento o stazionari;
- ✓ non presenta deficit neurologici aggiuntivi suscettibili di trattamento chirurgico immediato;
- ✓ non presenta febbre;
- ✓ il bilancio idroelettrolitico è nella norma;
- ✓ la rinoliquorrea è assente;
- ✓ gli eventuali esami neuroradiologici TC e/o RMN non mostrano complicanze suscettibili di trattamento chirurgico immediato.

Follow-up:

Al momento della dimissione dal Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB" sono previsti i seguenti 2 percorsi:

Per i pazienti la cui diagnosi e presa in carico è stata effettuata direttamente presso il Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB":

- ✓ viene prescritta e prenotata una visita endocrinologica entro 30/60 giorni da eseguirsi nell'Ambulatorio malattie diencefalo-ipofisarie dell'IRCCS-ISNB, se il paziente era affetto da tumore che altera la funzione ipofisaria;
- ✓ viene prescritta e prenotata una visita rinologica entro trenta giorni su agenda dedicata presso l'ambulatorio ORL dell'Ospedale Bellaria, se si è reso necessario un approccio esteso sui seni paranasali;
- ✓ In tutti i casi viene prenotata la prima visita neurochirurgica di follow-up, e prescritta la RMN ed il campo visivo a tre mesi.

Per i pazienti la cui diagnosi e presa in carico è stata effettuata dalle UO di Neurochirurgia e/o di Endocrinologia delle Aziende sanitarie e inviati presso il Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB":

- ✓ la visita di controllo endocrinologica post-operatoria viene effettuata dalle UO di Endocrinologia invianti che effettuano il monitoraggio delle complicanze precoci e tardive post-intervento ed inviano il paziente al controllo post-operatorio neurochirurgico a 90 giorni presso il Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB" con i risultati degli esami clinici e biochimici e con la RMN della regione sellare effettuata.

Il successivo follow up è garantito dalle Unità Operative di presa in carico del paziente (UU.OO. di Endocrinologia delle Aziende Sanitarie regionali o dal Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB") con tempistica diversa a seconda del tipo di patologia.

3.3. DEFINIZIONE DELLA RETE REGIONALE DI RIFERIMENTO

Un obiettivo indispensabile alla realizzazione del progetto è la creazione di una efficiente rete regionale di Neurochirurgia dell'Ipofisi. Vista la molteplicità delle UU.OO. che costituiscono la rete regionale è opportuno individuare possibili meccanismi di efficientamento delle reti tramite il coinvolgimento delle Direzioni Sanitarie delle Aziende, dei Direttori delle UU.OO. sopracitate, dei Direttori di Dipartimento afferenti oltre al coinvolgimento delle reti regionali esistenti in ambito di Neuroscienze, Oncologia e Endocrinologia. E' altresì opportuno promuovere iniziative regionali/aziendali di promozione e comunicazione anche scientifica.

3.4. ATTIVITÀ DI NEUROENDOCRINOLOGIA

All'interno di un centro regionale che tratta le malattie ipotalamo ipofisarie l'attività di neuroendocrinologia si deve svolgere su diversi livelli. L'attività assistenziale che vede in prima istanza l'opera dell'endocrinologo si deve concentrare su pazienti con problematiche neuro-endocrinologiche quali i disordini idroelettrolitici, l'ipopituitarismo, il diabete insipido, le sindromi diencefaliche - oppure su pazienti sottoposti a cateterismo dei seni petrosi inferiori e stimolazione con l'ormone CRH umano per via endovenosa. In quest'ultimo caso, il cateterismo è eseguito dai neuroradiologi interventisti, mentre è di competenza dell'endocrinologo sia l'indicazione all'esecuzione del test sia la sua corretta interpretazione diagnostica.

L'attività per pazienti ambulantanti riguarda principalmente i test dinamici di secondo livello (ACTH test, test con GHRH + arginina, test con HCG, GnRH test, TRH test, CRH test, test della sete, test da carico salino) sia per pazienti da sottoporre all'intervento chirurgico, sia nei casi in cui l'atto chirurgico è controindicato.

4. STATO DELL'ARTE DEL CENTRO REGIONALE "PITUITARY UNIT DELL'IRCCS-ISNB" DELLA AZIENDA USL DI BOLOGNA

La Neurochirurgia dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna (ISNB) vanta una lunga tradizione e reputazione per la diagnosi ed il trattamento di tutte le patologie. Per volumi di attività, complessità della casistica trattata e capacità di attrazione ad oggi rappresenta la struttura di principale riferimento in ambito regionale. La progressiva specializzazione delle attività neurochirurgiche e le opportunità offerte dal contesto e dagli alti volumi assicurati hanno consentito nel corso degli ultimi due decenni la nascita e lo sviluppo di settori ultraspecialistici che allo stato attuale assicurano attività distintive e rappresentano poli di eccellenza apprezzati e riconosciuti sia in ambito regionale che nazionale. In particolare l'attività del "Centro di Riferimento Neurochirurgia dell'Ipofisi", articolazione organizzativa individuata nell'ambito della Neurochirurgia dell'Ospedale Bellaria era assicurata ancor prima della costituzione dell'IRCCS-ISNB; il Centro di Chirurgia dei Tumori Ipofisari e della Chirurgia Endoscopica del Basicranio dell'Azienda USL di Bologna fu fondato dal Dr. Giorgio Frank ad integrazione dell'attività clinica della UOC di Neurochirurgia dell'Ospedale Bellaria nel 1998, e ad oggi è un Programma a Responsabilità Universitaria nell'ambito della stessa UOC.

Nel settembre 2015 è stato validato dalla Direzione Sanitaria della Azienda USL di Bologna il PDTA del "*Paziente affetto da patologie diencefalo-ipofisarie e della base cranica*", percorso suddiviso in sottoprocessi temporali omogenei, che sono definiti "fasi", in funzione del momento e delle sedi in cui si trova il paziente all'interno del percorso. Il PDTA è articolato rispetto a tutte le strutture nel territorio della Azienda USL di Bologna che trattano le patologie in oggetto. Il Centro Regionale offre la possibilità di integrare l'assistenza offerta dall'Azienda di provenienza del paziente nelle differenti fasi descritte nel PDTA: dalla diagnosi complessa (per es. esami di secondo livello: cateterismo dei seni petrosi inferiori) al trattamento. Il paziente terminata la fase nella quale è in carico al Centro, in accordo con i colleghi invianti, torna per il prosieguo del follow-up nell'Azienda di provenienza. Successivamente il Centro Regionale rimane a disposizione in caso di ulteriori necessità possano emergere nella gestione del paziente nella sede di provenienza.

Il Programma di Neurochirurgia dell'Ipofisi dell'IRCCS-ISNB dell'Azienda USL di Bologna effettua le seguenti attività:

- ✓ gestione di un ambulatorio settimanale di 4 ore;
- ✓ effettuazione di almeno due sedute operatorie settimanali; oltre all'attività chirurgica sull'ipofisi, la Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB effettua anche:
 - *Approcci estesi con tecnica endoscopica a tutta la base cranica;*

- *Approcci combinati cranio nasali;*
- *Approcci estesi e combinati alla chirurgia dell'orbita;*

- ✓ effettuazione di attività di consulenza presso i reparti delle Aziende sanitarie di Bologna (Presidi della Azienda USL, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria e l'Istituto Ortopedico Rizzoli) e di altre Aziende sanitarie della regione;

- ✓ gestione delle urgenze riferite dai centri periferici ed eventuali necessità urgenti dei pazienti ricoverati;

- ✓ collaborazione con le altre discipline dell'IRCCS-ISNB: all'interno del nuovo blocco operatorio sono disponibili 2 neuronavigatori di cui uno di ultimissima generazione a tecnologia elettromagnetica (utilizzabile anche in bambini molto piccoli), strumentazione completa per neuroendoscopia, monitoraggi neurofisiologici intraoperatori, aspiratori ad ultrasuoni di ultimissima generazione, apparecchi per la registrazione prolungata della pressione intracranica, microscopi operatori, strumenti per la microchirurgia, laser neurochirurgico.

- ✓ prescrive e prenota la visita radioterapica da eseguirsi presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica di Pavia previo contatto telefonico, in caso di cordoma e condrosarcomi clivale. La prestazione è eseguita dopo la RMN e visita neurochirurgica di controllo a tre mesi.

5. MONITORAGGIO DELLE ATTIVITA'

Volumi di Attività:

Annualmente dovrà essere predisposta una relazione contenente una sintesi della attività di Neurochirurgia dell'Ipofisi effettuate sia dal Centro Regionale "Pituitary Unit dell'IRCCS-ISNB" che dalle altre UO di Neurochirurgia delle Aziende sanitarie regionali.

Il documento sarà predisposto dalla Direzione Sanitaria dell'IRCCS-ISNB della Azienda USL di Bologna e sarà inviato alla Direzione Generale cura della persona, salute e welfare.

L'attività di Neurochirurgia dell'Ipofisi in regione Emilia-Romagna sarà valutata attraverso un set di indicatori (di processo e di esito) al termine di ogni anno di attività.

Indicatori di processo:

Accesso:

✓ Visita Specialistica Ambulatoriale (Flusso ASA):

- Prima visita Endocrinologica con indicazione del quesito diagnostico (sospetta patologia ipotalamo-ipofisaria).
- Prima visita Neurologica/Neurochirurgica con indicazione del quesito diagnostico (sospetta patologia ipotalamo-ipofisaria).

Trattamento:

- ✓ Interventi di Neurochirurgia Ipofisi (MPR 076-077) presso la Neurochirurgia del Centro Regionale e presso le Neurochirurgie delle Aziende sanitarie regionali.
- ✓ Numero di casi studiati e operati provenienti da fuori regione.

Follow-up

✓ Visita Specialistica Ambulatoriale di controllo (Flusso ASA):

- Visita di controllo Endocrinologica con indicazione del quesito diagnostico (controllo successivo all'intervento per patologia ipotalamo-ipofisaria).
- Visita di controllo Neurologica/Neurochirurgica con indicazione del quesito diagnostico (controllo successivo all'intervento per patologia ipotalamo-ipofisaria).

Indicatori di esito:

- ✓ Mortalità a 30 giorni;
- ✓ Infezioni del sito chirurgico;
- ✓ Reinterventi precoci entro 15 giorni= Numero reinterventi precoci entro 15 giorni / Numero totale di interventi di NCH Ipofisi;
- ✓ Numero di casi con complicanze chirurgiche/numero di casi operati.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1) Clayton RN et al. Pituitary surgery for acromegaly. *BMJ* 1999; 319: 388-389.
- 2) Faustini-Fustini M et al. Pituitary Centers of Excellence. *Neurosurgery* 2013; 73: E557-E558.
- 3) Knutzen R. Pituitary Centers of Excellence: for patientsitis life or death. *Neurosurgery* 2014; 74: E143-E144.
- 4) McLaughlin N et al. Pituitary Centers of Excellence. *Neurosurgery* 2012; 71: 916-926.
- 5) Melmed S et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J ClinEndocrinolMetab* 2009; 94: 1509-1517.
- 6) Casanueva F et al. Criteria for the definition of PituitaryTumor Centers of Excellence (PTCOE): a Pituitary Society Statement. *Pituitary* 2017; 20: 489-498.
- 7) Solari D et al., 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