

Komplexní léčba adenomů hypofýzy

Karel Máca, Václav Vybíhal, Martin Smrčka

Neurochirurgická klinika LF Masarykovy univerzity Brno a FN Brno

Nádory v oblasti tureckého sedla tvoří 10–15 % všech nitrolebních nádorů. Nejčastěji se zde vyskytují adenomy hypofýzy, které tvoří 80 % a jejichž incidence je udávána 1,5–2/100 000/rok, prevalence 20/100 000. Jedná se v naprosté většině o nezhoubné nádory. Komplexní léčba adenomů hypofýzy vyžaduje spolupráci neurochirurga, endokrinologa, radiochirurga, radiologa a oftalmologa. Základní léčebná modalita je s výjimkou prolaktinomů operace. Využití nových neurochirurgických technik umožnilo zvýšit radikalitu operačního výkonu bez zvýšení rizika pro pacienta. Cílem léčby je takové ovlivnění nádoru, které nebrání pacientovi žít normální život bez nutnosti hormonální substituce a bez ovlivnění zraku.

Klíčová slova: adenom hypofýzy, terapie adenomu hypofýzy, chirurgie hypofýzy.

Comprehensive treatment of pituitary adenomas

Pituitary tumours constitute 10–15 % of all intracranial tumours. Adenomas are the most common and account for 80 % of tumours of the sella turcica. Their incidence is 1.5–2/100,000 / year and prevalence 20/100 000. The vast majority of adenomas have a benign course. Comprehensive treatment of pituitary adenomas requires cooperation among a neurosurgeon, an endocrinologist, a radiosurgeon, a radiologist and an ophthalmologist. The main treatment modality with the exception of prolactinomas is surgery. Using of new neurosurgical techniques have permitted to increase the extent of surgery without increasing the risk to the patient. The goal of treatment is such an influence on the tumour that does not preclude the patient to live a normal life without the need for hormone replacement and without affecting vision.

Key words: pituitary adenoma, treatment of pituitary adenoma, pituitary surgery.

Onkologie 2015; 9(5): 218–220

Úvod

Nádory v oblasti tureckého sedla tvoří 10–15 % všech nitrolebních nádorů. Nejčastěji se zde vyskytují adenomy hypofýzy, které tvoří 80 % a jejichž incidence je udávána 1,5–2/100 000/rok, prevalence 20/100 000. Mezi nemocnými převažují ženy ve 3.–4. deceniu. Adenomy vycházejí s předního laloku hypofýzy a na jejich vznik mají vliv genetické a molekulární změny s významnou spoluúčastí růstových faktorů a jejich receptorů. Histologicky se dělí na málo četné adenomy z nulových buněk (null cells adenomas), které imunohistochemicky nevykazují aktivitu žádného z hormonů hypofýzy, dále nejčastější tzv. němé adenomy (silent adenomas), které jsou histologicky nerozlišitelné od řídce granulovaných forem jednotlivých funkčních typů, ale jejichž hormony jsou produkovány buď v klinicky nevýznamném množství nebo jako strukturálně pozměněné afunkční hormonální entity. Nejčastější z funkčních adenomů jsou ty s hyperprodukcí prolaktinu (prolaktinomy), adrenokortikotropního hormonu a růstového hormonu.

Z dalších lézí tureckého sedla jsou nejčastější kraniofaryngeomy (cca 3 % všech nitrolebních nádorů), meningeomy a germinativní nádory. V malém procentu se zde vyskytují i cystické léze (arachnoideální cysty, cysty Rathkeho pouzdra, epidermoidní cysty). Tato heterogenita různých

patologií na relativně malém prostoru je dána množstvím tkání různého embryonálního základu, které se zde vyskytují. S výjimkou prolaktinomu je u většiny rostoucích lézí v této oblasti základní léčebnou modalitou operační řešení. Proto je nádorům tureckého sedla i přes jejich relativní vzácnost věnována značná pozornost neurochirurgů již více než 130 let.

Klinické příznaky adenomů hypofýzy

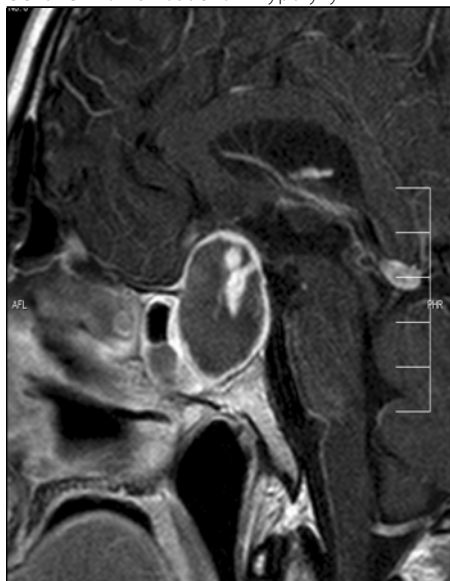
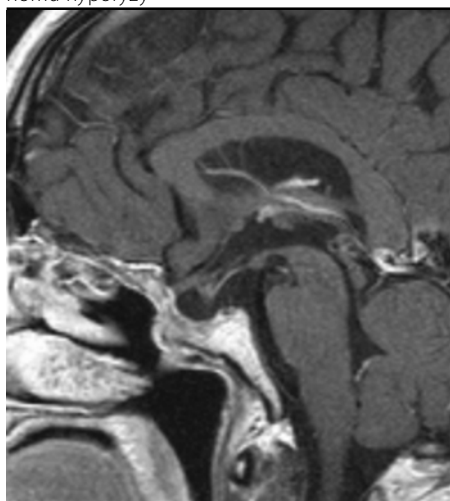
U endokrinologicky inaktivních adenomů hypofýzy jsou nejčastější příznaky z komprese okolních struktur, na prvním místě chiasma opticum. Typické oční příznaky mají pozvolný nástup a projevují se jako bitemporální hemianopsie verifikovatelná na perimetru. V případě progresu adenomu do oblasti kavernózních splavů se může objevit paréza okohybných nervů. Nejčastěji je postižen n. abducens, dále oculomotorius a nejméně trochlearis. Při postižení všech okohybných nervů se jedná o oftalmoplegii vyskytující se nejčastěji jako následek akutního krvácení do adenomu hypofýzy. Tento stav bývá označován i jako pituitární apoplexie a bývá doprovázen cefaleou, poruchou vizu, hypotalamickými syndromy a někdy poruchou vědomí.

U gigantických nádorů se supraselární propagací se můžeme setkat s rozvojem obstrukčního hydrocefalu způsobeném propagací nádoru

do III. mozkové komory a obstrukcí foramen Monroi. Z komprese adenohypofýzy dochází k její hypofunkci a k poklesu hladiny hormonů. Nejcitlivější je produkce růstového hormonu. Při snížení hladiny všech hormonů hovoříme o panhypopituitarismu.

Hyperfunkce adenohypofýzy je téměř vždy známkou funkčního adenomu. Jak bylo zmíněno, nejčastější je nadprodukce prolaktinu (prolaktinom), která se u žen projevuje zástavou menstruačního cyklu, galaktoreou a neplodností, u mužů poklesem libida a impotencí. Od prolaktinomu je potřeba odlišit tzv. pseudoprolaktinom neboli syndrom stopky hypofýzy, kdy elevace hladiny prolaktinu je pouze mírná. Nadprodukce ACTH (Cushingova nemoc) je méně častá a projevuje se centripetálním typem obezity, svalovou atrofií, měsíčkovitým obličejem, poklesem libida a poruchami menstruačního cyklu. Léčba tohoto onemocnění je nejobtížnější i při kombinaci chirurgické, radiochirurgické a hormonální léčby.

Při poruše neurohypofýzy, nejčastěji z její komprese, dochází k iontové dysbalanci a poruše hospodaření s vodou. Klíčovou roli zde hraje vasopresin (ADH – antidiuretický hormon), který je produkován v hypotalamu a do neurohypofýzy transportován přes její stopku. Nejčastějším klinickým projevem je diabetes insipidus způsobený jeho nedostatkem.

Obrázek 1. Makroadenom hypofýzy**Obrázek 2.** Stav po totální exstirpaci makroadenomu hypofýzy

Typy adenomů

Při vyšetření zobrazovacími metodami se podle velikosti adenomy dělí na mikroadenom – do 1 cm a makroadenom, jehož rozměr je v jednom směru větší než 1 cm. Pokud přesahuje 5 cm jedná se o gigantický makroadenom. V případě jeho propagace do okolních struktur (kavernózní splav, kost) se jedná o invazivní adenom. Makroskopicky je nádor solidně utvářený, měkké konzistence, většinou opouzdřený, šedorůžové barvy. Hlavními histologickými rysy adenomu je ztráta acinárního, resp. lobulárního uspořádání buněk. Přítomnost jaderné pleomorfie nejsou kritériem malignity nádoru. Na základě hormonů zjištěných imunohistochemicky se adenomy dělí na jednotlivé podtypy (1) – prolaktinom, somatotropní adenom, adrenokortikotropní adenom, tyreotropní adenom, gonadotropní adenom, adenom z tzv. nulových buněk, atypický adenom (3 %, vysoká pravděpodobnost prorůstání do okolí).

Radiologické vyšetřovací metody

Při diagnostice zobrazovacími metodami nejde pouze o samotný proces, ale také o jeho vztah k okolním strukturám a jejich ovlivnění. Jedná se hlavně o chiasma opticum, hypotalamus, zbytky hypofyzeální tkáně a infundibulum hypofýzy, komplex přední mozkové tepny, mozkové komory, invaze do kavernózního splavu atd. Základní vyšetřovací modalitou je magnetická rezonance. Mimo základního zobrazení umožňuje 3D a angiografické vyšetření. Běžné vyšetření MR zahrnuje T1 a T2 vážené obrazy s tloušťkou řezu 1 mm a T1 vyšetření s kontrastem. Pro vyšetření mikroadenomů hypofýzy se využívá tzv. dynamický scan, který využívá rozdílného syčení hypofyzeální tkáně a adenomu. Přibližně 2 minuty po podání kontrastu se sytí hypofyzeální tkáň, mikroadenom zůstává hypointenzní a sytí se přibližně za další minutu. Použití speciálních sekvencí jako difúzně vážených obrazů (DWI) nebo magnetické spektroskopie se používá spíše v diferenciální diagnostice selárních lézí k odlišení například arachnoideální nebo epidermoidní cysty, abscesů a podobně.

Angiografické vyšetření digitální subtrakční angiografií (DSA) může být přínosem při podezření na cévní léze – hemangioblastomy, aneuryzmata mozkových cév, která mohou imitovat adenom hypofýzy. CT vyšetření umožňuje zobrazení kostěných struktur selární oblasti při invazivním prorůstání adenomů a usnadňuje operátorovi orientaci při transnazálním přístupu.

Léčba adenomů hypofýzy

Konzervativní postup

S rozvojem využívání magnetické rezonance roste hlavně u starší populace zachyt adenomů, u kterých pacienti neudávají žádné subjektivní klinické příznaky. Dle výsledků radiologických studií se tyto nálezy vyskytují ve 14–22 % (2). V těchto případech je nutno nemocného důkladně vyšetřit. Pokud je normální endokrinnologický nálezn, nejsou výpadky zorného pole na vyšetření perimetrem ani jiné oční příznaky a dle magnetické rezonance adenom nekomprimuje sousední struktury, lze pacienta pouze sledovat (3, 4). Růst adenomů probíhá exponenciálně a jeho křivka je výrazně závislá na věku (3). U pacientů nad 61 let je tato křivka již výrazně plochá a pacienty můžeme sledovat v delších časových intervalech. Standardně se provádí kontrolní MRI za 3 měsíce od prvního zachytu, při stacionárním nálezu dále po 6 měsících. Zároveň je nutné sledování endokrinnologických parametrů a perimetru ve stejných intervalech.

U pacientů nad 61 let po 3 vyšetřeních se stacionárním nálezem stačí již sledování MR po roce (5). Samozřejmě je odklon od konzervativního postupu při změně klinického stavu pacienta nebo při progresi nálezu na MRI.

Chirurgická léčba adenomů hypofýzy

Jak bylo zmíněno výše, chirurgická léčba je základní modalitou v komplexní terapii adenomů hypofýzy.

Za počátek chirurgického zájmu o léze tuřeckého sedla je považován rok 1886, kdy Pierre Marie popsal klinické příznaky akromegalie ve vztahu k tumoru hypofýzy. V roce 1909 ve své dizertační práci Harvey Cushing popsal možnost spojení nádorů hypofýzy jak s hormonální hypertak hyposekrecí. Jako hypersekrece byla míněna akromegalie, hypofunkce hypofýzy byla klinicky označena jako dystrophia adiposogenitalis.

První transkraniální operaci s parciální adenektomií provedl roku 1889 sir Victor Horsley subfrontálním přístupem. Výsledek operace byl ale neuspokojivý pro nutnost masivní retrakce frontálního a temporálního laloku a proto přechází na subtemporální přístup. Transsfenoidální přístup použil jako první 16. března 1907 Hermann Schloffer na Chirurgické klinice Univerzitní nemocnice v Innsbrucku (6). V roce 1909 operuje modifikovaným Schlofferovým přístupem svého prvního pacienta Harwey W. Cushing (7), ale již od roku 1912 přechází na sublabiální incizi. Tímto přístupem operuje až do roku 1925, kdy zřejmě pro velké riziko vzniku meningitidy přechází na subfrontální transkraniální přístup. Jules Hardy z Montrealu zavedl v padesátých letech jako první operační mikroskop, což mělo za následek radikální zlepšení světelných podmínek a přehlednosti operačního pole. Velký rozvoj chirurgie hypofýzy nastal v druhé polovině šedesátých let, kdy byly izolovány jednotlivé hormony a popsány jejich funkce. Zavedením mikrochirurgických operačních technik Hardy demonstroval možnosti chirurgické léčby u pacientů s hyperfunkcí hypofýzy u lézí, které nebyly zobrazitelné na tehdy dostupných zobrazovacích metodách. Tím byl dokončen přechod od prostých dekompresních operací k sofistikovaným výkonům pro komplexní endokrinnologické poruchy. Od konce 90. let se do operativy zavádí bezrámová peroperační navigace (Elias WJ, 1999). Od přelomu našeho století se začíná využívat i peroperační magnetická rezonance (Martin C.H. 1999, Fahlbush R. 2001), která znamená další kvalitativní krok vpřed.

Paralelně s rozvojem neurochirurgických technik se operacemi v dutině nosní zabývali otorhinolaryngologové. Pro zlepšení přehlednosti operačního pole začali využívat endoskopii. Hlavním propagátorem endoskopie nosní mezi neurochirurgy od konce minulého století byl a je prof. Hae Dong Jho z Pittsburghu (8–13), který podrobný operační postup a své výsledky publikoval v roce 1996, v Evropě potom Paolo Cappabianca, Enrico de Divitiis a Luigi Cavallo (14–22) z Neapole.

V současné době již transnazální endoskopický operační přístup je na většině pracovišť považován za základní modalitu. Cílem operace je dosažení maximální cytoredukce při zachování normální funkce adenohypofýzy. Zhodnocení rozsahu resekce na magnetické rezonanci je možné s odstupem 3 měsíců od výkonu, kdy dojde k zajištění a úpravě anatomických poměrů. V případě hormonálně aktivních adenomů je nutné úplné odstranění hormonálně aktivního nádoru, u afunkčních adenomů dekomprese sousedících neurálních struktur.

Na našem pracovišti využíváme transnazální endoskopickou extirpaci adenomů hypofýzy od roku 2001. Ročně operujeme přibližně 40 pacientů s převážně afunkčními makroadenomy hypofýzy. Na souboru 108 pacientů operovaných v letech 2006–2010 s follow up 5 let byla dosažena průměrná hodnota resekce 81,9% (25–100%). Pro progredující reziduum bylo reoperováno 12% nemocných transnazálně a 2,7% transkraniálně. Z pooperačních komplikací byl nejčastější hypopituitarismus v 7,4% a dočasná nazální likvorea v 6,4%.

Transkraniální přístup je využíván výjimečně k adenomům s paraselární propagací a pro adenomy tuhé konzistence, které nelze transsfenoidálně efektivně resekovat. Nejčastěji se užívá unilaterální subfrontální přístup, u výraznější paraselární propagace potom přístup pterionální.

Radiochirurgická léčba adenomů hypofýzy

Stereotaktické ozáření adenomu hypofýzy je využíváno hlavně v případech, kdy chirurgická léčba funkčního adenomu nevedla k žádoucím ovlivnění hladiny příslušného hormonu. V publikovaných sériích dochází po ozáření k endokrinologické normalizaci dle typu adenomu v 60–70% u ACTH produkujících adenomů (23), v 60–80% u Cushingovy nemoci a v 50% při ozáření prolaktinomů u pacientů nereagujících na léčbu dopaminovými agonisty (23).

Další využití je u pacientů s reziduem adenomu nedosažitelným chirurgicky, u kterého byl na opakovaných MR kontrolách prokázán růst.

Zástavy jejich růstu bylo dosaženo v 92–100% po ozáření (23). Je zde nutno ale brát v úvahu limity radiochirurgického výkonu – vzdálenost adenomu od optických nervů a chiasmatu minimálně 2 mm. Tyto zákroky se v naprosté většině provádí na Leksellově gama noži, využít lze i lineární urychlovače. Frakcionované ozáření je indikováno zcela výjimečně, pouze u chirurgicky neřešitelných rozsáhlých adenomů.

Endokrinologická léčba

U **afunkčních adenomů** dochází k rozvoji hypopituitarismu způsobenému tlakem nádoru na adenohypofýzu. Nejříve je poškozena osa gonadotropní, poté osa růstového hormonu a naposledy produkce ACTH a TSH. V těchto případech je nutná substituce před chirurgickým výkonem, během něj i pooperačně do úplné normalizace hormonálních hladin. U některých pacientů je nutná substituce doživotně. Afunkční adenomy mohou rovněž způsobit sekundární vzestup hladiny prolaktinu tlakem na stopku hypofýzy (pseudoprolaktinom). Hodnoty prolaktinu jsou ale výrazně nižší, než u pravých prolaktinomů a v naprosté většině nevyžadují léčbu agonisty dopaminu.

Z funkčních adenomů jsou nejčastější **prolaktinomy** s incidencí 0,6–1/100 000/rok, prevalence 6–10/100 000 obyvatel (24). Normální hladina prolaktinu je v rozmezí 5–20 ng/ml. Hodnoty nad 150 ng/ml obvykle svědčí pro prolaktinom, nejsou výjimkou ani hodnoty 10 000 ng/ml. Hlavní inhibiční faktor nadprodukce prolaktinu je dopamin. Proto léčba tohoto typu nádoru je na prvním místě farmakologická, používají se agonisté dopaminu – bromokriptin, kabergolin. Snížení hladiny prolaktinu se dosáhne po několika dnech, regrese velikosti adenomu v řádu týdnů až měsíců. Přibližně u 20% adenomů léčba agonisty není efektivní, označují se jako farmakorezistentní prolaktinomy (25) a tehdy je indikována neurochirurgická intervence.

Adenomy produkující **STH** s incidencí 0,2–0,4/100 000/rok, prevalence 6/100 000 (26) je možno léčit třemi způsoby: agonisty dopaminu, somatostatinovými analogy a antagonisty STH receptoru. Nejúčinnější je léčba antagonisty STH receptorů, kde se účinnost léčby pohybuje mezi 54–89% (27). Nevýhodou farmakologické léčby je vysoká cena a množství nežádoucích účinků. Proto chirurgická léčba zůstává v těchto případech první léčebnou modalitou následovaná radiochirurgickým zákrokem.

Adenomy s nadprodukcí **ACTH a TSH** jsou vzácné a rovněž u nich je základní terapeutická modalita chirurgická exstirpace.

Závěr

Komplexní léčba adenomů hypofýzy vyžaduje spolupráci neurochirurga, endokrinologa, radiochirurga, radiologa a oftalmologa. Cílem léčby je takové ovlivnění nádoru, které nebrání pacientovi žít normální život bez nutnosti hormonální substituce a bez ovlivnění zraku. I přes pokrok farmakologické léčby zůstává neurochirurgický výkon u většiny nemocných základní léčebnou modalitou.

Literatura

1. DeLellis RA, Lloyd RV, Hertz PU, Eng CH. Tumours of Endocrine Organs, Pathology and Genetics, Lyon, IARC Press, 2003.
2. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. Cancer 2004; 101(3): 613–619.
3. Česák T, Náhlovský J, Hosszú T, Řehák S, Látr I, Němeček S, Čáp J, Ryška P, Šuba P, Cerman J. Longitudinální sledování růstu pooperačních reziduí afunkčních adenomů hypofýzy. Česk Slov Neurol N 2009; 72/105(2): 115–124.
4. Oyama K, Sanno N, Tahara S, Teramoto A. Management of pituitary incidentalomas: according to survey of pituitary incidentalomas in Japan. Semin Ultrasound CT MR 2005; 26(1): 47–50.
5. Netuka D, Masopust V, Benš V. Léčba adenomů hypofýzy, Česk Slov Neurol N 2011; 74/107(3): 240–253.
6. Lindholm J. A century of pituitary surgery: Schöffer's legacy. Neurosurgery 2007; 61(4): 865–867.
7. Cushing H. The Weir Mitchell Lecture: Surgical experiences with pituitary disorders. Jour A M A 63:1515–1525, 1914.
8. Jho HD. Endoscopic transsphenoidal surgery. J Neuroscol 2001; 54: 187–195.
9. Jho HD, Ha HG. Endoscopic endonasal skull base surgery: Part 1—The midline anterior fossa skull base. Minim Invasive Neurosurg 2004; 47: 1–8.
10. Jho HD, Ha HG. Endoscopic endonasal skull base surgery: Part 2—The cavernous sinus. Minim Invasive Neurosurg 2004; 47: 9–15.
11. Jho HD, Ha HG. Endoscopic endonasal skull base surgery: Part 3—The clivus and posterior fossa. Minim Invasive Neurosurg 2004; 47: 16–23.
12. Jho HD, Carrau RL. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: Experience with 50 patients. J Neurosurg 1997; 87: 44–51.
13. Jho HD, Carrau RL. Endoscopy assisted transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. Technical note. Acta Neurochir (Wien) 1996; 138: 1416–1425.
14. Cappabianca P, Alfieri A, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: Towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPs). Minim Invasive Neurosurg 1998; 41: 66–73.
15. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de Divitiis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. J Neurosurg 2002; 97: 293–298.
16. Cappabianca P, Cavallo LM, Mariniello G, de Divitiis E. Easy sellar reconstruction in endoscopic endonasal transsphenoidal surgery with polyester-silicone dural substitute and fibrin glue: technical note. Neurosurgery 2001; 49(2): 473–476.
17. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, Del Basso De Caro M, Esposito F, Cirillo S, Lombardi G, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: Outcome analysis of 100 consecutive procedures. Minim Invasive Neurosurg 2002; 45: 193–200.
18. Cappabianca P, Frank G, Pasquini E, Divitiis O, Calbucci F. Extended endoscopic endonasal transsphenoidal approaches to the suprasellar region, planum sphenoidale and cli-

vus, in Cappabianca P, de Divitiis E (eds): Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery. Wien, Springer-Verlag, 2003: 176–187.

19. de Divitiis E, Esposito F, Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis O. Tuberculum sellae meningiomas: high route or low route? A series of 51 consecutive cases. Neurosurgery 62(3): 2008; 556–563.

20. de Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM, Esposito F, de Divitiis O, Messina A. Extended endoscopic transsphenoidal approach for extrasellar craniopharyngiomas. Neurosurgery 2007; 61(5 Suppl 2): 219–227.

21. de Divitiis E, Cavallo M. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach to the Sellar Region. Wien, Springer, 2003.

22. de Divitiis E, Cavallo LM, Cappabianca P, Esposito F. Extended endoscopic endonasal transsphenoidal approach

for the removal of suprasellar tumors: Part 2. Neurosurgery 2007; 60: 46–59.

23. Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical armamentarium. J Neurosurg 2005; 102(4): 678–691.

24. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. Pituitary 2005; 8(1): 3–6.

25. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro S. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists to chronic cabergoline treatment. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(3): 876–873.

26. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. Pituitary 1999; 2(1): 29–41.

27. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L. Treatment of acromegaly with growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. N Eng J Med 2000; 342(16): 1171–1177.

Článek doručen redakci: 10. 6. 2015

Článek přijat k publikaci: 16. 7. 2015

MUDr. Karel Máca, Ph.D.

Neurochirurgická klinika Masarykovy univerzity
a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
kmaca@fnbrno.cz
