

Przeprowadzono retrospektywną analizę grupy 58 chorych z gruczolakami przysadki mózgowej, u których stosowano radioterapię megavoltową w Regionalnym Centrum Onkologii w Bydgoszczy od VI 1985 do XII 1994. Podawano dawkę 40-60 Gy/tmax. Dawka frakcyjna wynosiła 180-200 cGy/tmax. Stosowano technikę 3 pól. Leczenie napromienianiem pozwoliło uzyskać poprawę pola widzenia u około 80 proc. chorych z dominującymi objawami wzrostu miejscowego gruczolaka przysadki. Lokalną remisję guza 5-letnią (potwierdzoną badaniem TK) uzyskano u 88,8 proc. chorych. Odsetek trwałych wyleczeń zwiększył się istotnie po podaniu dawki całkowitej powyżej 45 Gy. Zwiększenie wielkości pola napromienianego powyżej 36 cm² nie poprawiło lokalnej kontroli guza. Poprawa kliniczna nastąpiła u wszystkich chorych z objawami akromegalii, prolaktynemii i choroby Cushinga. Około 90 proc. chorych poddanych radioterapii wymagało substytucyjnego podawania tyroksyny, glikokortykoidów i hormonów płciowych po około 12 miesiącach od napromieniania. Nie było przypadków martwicy mózgu lub ubytków w polu widzenia spowodowanych radioterapią.

Słowa kluczowe: gruczolak, przysadka, radioterapia pooperacyjna.

Ocena skuteczności pooperacyjnej radioterapii gruczolaków przysadki mózgowej

Results of postoperative radiotherapy of pituitary adenomas

Wiesława Windorbska, Krzysztof Roszkowski, Grażyna Kulińska

Oddział Radioterapii Regionalnego Centrum Onkologii w Bydgoszczy

WSTĘP

Gruczolaki przysadki mózgowej stanowią od 8 do 14 proc. guzów śródczaszkowych [1]. Rozwijają się w obrębie siodełka tureckiego. W tej okolicy mogą uciskać na skrzyżowanie nerwów wzrokowych, powodując ubytki w polu widzenia – klasyczne obustronne niedowidzenie skroniowe. Nowotwory te rozwijają się ze wszystkich rodzajów komórek przysadki. Komórki aktywne hormonalnie są punktem wyjścia guzów hormonalnie czynnych jak prolaktynoma, gruczolaki produkujące hormon wzrostu lub ACTH. Drugą grupę stanowią guzy nieaktywne hormonalnie. Nadmiar hormonów produkowanych przez guzy przysadki wywołuje charakterystyczne zespoły objawów. Guzy przysadki rosną wolno i są niezłośliwe.

W zależności od typu histologicznego gruczolaka możemy wyróżnić:

- ▶ Gruczolaki z komórek laktotropowych (prolaktynoma) – powstają najczęściej z hormonalnie czynnych guzów przysadki. U kobiet są wcześniej wykrywane z powodu charakterystycznych objawów: u około 80 proc. występuje wtórna amenorrhea i galaktorrhea, u około 10 proc. pierwotna amenorrhea i u około 10 proc. oligomenorrhea. U mężczyzn objawy występują później w postaci zaniku popędu płciowego, impotencji i ginekoma-stii. Około 33 proc. mężczyzn ma ubytki w polu widzenia. Stężenie prolaktyny powyżej 200 ng/ml pozwala na rozpoznanie prolaktynoma, przy niższych wartościach (50-100 ng/ml) obecność guza powinna być potwierdzona badaniem KT lub MRI.
- ▶ Gruczolaki chromofobne – występują w wieku 30-60 lat. Należą do guzów nieczynnych hormonalnie. Osiągają duże rozmiary, powodując u trzech czwartych chorych ucisk na skrzyżowanie nerwów wzrokowych i ubytki w polu widzenia (klasyczne obustronne niedowidzenie skroniowe), a u połowy chorych występuje niewydolność przysadki.
- ▶ Gruczolaki kwasochłonne rosną wolno i dlatego rzadko wywołują objawy uciskowe. Wydzielają znaczne ilości hormonu wzrostu powodując akromegalię. Charakterystyczny wygląd chorego rozwija się stopniowo i w momencie rozpoznania choroba jest zaawan-

sowana. Około 89 proc. nie leczonych chorych z akromegalią umiera przed 60. rokiem życia z powodu powikłań sercowo- lub mózgowo-naczyniowych. Stężenie hormonu wzrostu w surowicy ponad 5 mg/ml jest patognomiczne.

- ▶ Gruczolaki zasadochłonne wydzielające ACTH prowadzą do rozwoju zespołu Cushinga z charakterystycznym otluszczeniem, „twarzą księżycy w pełni”, czerwonymi rozstępami skóry, nadciśnieniem, cukromoczem i objawami osteoporozy. Stężenie kortyzolu w osoczu jest podwyższone, a dobowy rytm wydzielania ACTH zniesiony. U około 80 proc. chorych są to mikrogruczolaki; występują częściej u kobiet. Większość rozpoznana przypada na 20-40 rok życia.

Podstawowym sposobem leczenia gruczolaków przysadki mózgowej jest zabieg chirurgiczny. Całkowite usunięcie guza jest możliwe, gdy guz nie naciska struktur kostnych. W praktyce mamy często do czynienia z późnym rozpoznaniem gruczolaka, który naciska już siodełko tureckie. U większości pacjentów (ok. 90 proc.) wykonuje się subtotalne usunięcie gruczolaka przysadki mózgowej. Jest to wskazanie do pooperacyjnej radioterapii. Innymi wskazaniami do napromieniania są: dyskwalifikacja chorego do zabiegu operacyjnego i/lub utrzymująca się po zabiegu nadczynność gruczołu.

W pracy omówiono wyniki leczenia w zależności od utkania histologicznego, objawów klinicznych i wielkości pola napromienianego.

MATERIAŁ I METODYKA

Przedmiotem analizy było 58 pacjentów z rozpoznaniem *Adenoma hypophysis*, których leczono od VI 1985 do XII 1994 w Regionalnym Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Wiek chorych wahał się od 16 do 71 lat, średnio 41,8. Objawami u 39 (67,2 proc.) leczonych były jedynie ubytki w polu widzenia, u 6 (10,3 proc.) pacjentów objawy akromegalii i ubytki w polu widzenia, u 2 chorych stwierdzono jedynie akromegalię, u 2 badanych występowały objawy choroby Cushinga, u 4 następnym objawy choroby Cushinga i dodatkowo ubytki w polu widzenia, u 4 chorych stwierdzono prolaktynemię, u 1 leczonego nie

The retrospective analysis has been carried out on the group consisted of 58 patients with the pituitary adenoma that were treated with megavolt radiotherapy in Regional Center Oncology in Bydgoszcz between VI 1985 and XII 1994. Patients received 40-60 Gy in reference point and fraction size ranged from 180 to 200 cGy with 3-field technique. The radiotherapy treatment has allowed to reach an improvement of visual area at about 80 percent of patients who has dominant symptoms of local pituitary adenoma's growth. A local observation which has been done during 5 years (and has been approved by TK examinations) has not show any progress of tumour. After application a total dose higher than 45 Gy a rate of permanent recovery has essentially increased. An increase of treatment area above 36 cm² has not cause an improvement of recoveries. A clinical improvement has taken place in every patient who has an acromegalia, prolactinemia and Cushing's disease symptoms. About 90 per cent of patient's who had been treated by radiotherapy were heeded an application of thyroxin, glyocorticoid and sexual hormones. There were no cases of brain necrosis or radiation damage to the optic pathways.

Key words: adenoma, pituitary gland, postoperative radiotherapy.

stwierdzano objawów charakterystycznych dla gruczolaków przysadki mózgowej. W zależności od utkania histologicznego u 31 (53,5 proc.) leczonych stwierdzono gruczolaka obojętnochłonnego, u 16 (27,5 proc.) gruczolaka kwasochłonnego, u 9 (15,5 proc.) guza o utkaniu mieszanym, a u 2 chorych brak było weryfikacji histopatologicznej (guz przysadki stwierdzono przy pomocy badania tomografii komputerowej). Stosowano leczenie operacyjne – subtotalne usunięcie guza u 56 chorych, natomiast 2 pacjentów poddano pierwotnej radioterapii. Nadczynność hormonalna po zabiegu operacyjnym utrzymywała się u 21 chorych. Stosowano radioterapię megavoltową promieniami gamma z aparatu Theratron 780. Po dawce 4600 cGy podanych z pól skroniowych, włączano trzecie pole czołowe, a od roku 1989 wprowadzono pole czołowe jako postępowanie rutynowe; dawka frakcyjna wynosiła 1,8-2,0 Gy, dawka całkowita 40-60 Gy i liczona była w punkcie odpowiadającym t_{max} . Obszar zaplanowany do napromieniowania obejmowała izodoza 95 proc. Chorzy pozostawali pod stałą kontrolą endokrynologiczną (konsultowani byli przez dr S. Budzyńską z Regionalnego Centrum Onkologii w Bydgoszczy).

WYNIKI

Całkowite, 5-letnie przeżycie wynosiło 93 proc. Czworo chorych zmarło po 13, 15, 29, 34 miesiącach po leczeniu. U 6 pacjentów (11,1 proc.) spośród całej grupy badanej, kontrolne badanie KT wykazało progresję miejscową guza w okresie od 5 do 28 miesięcy po radioterapii. Spośród 29 chorych z rozpoznaniem gruczolaka obojętnochłonnego, stwierdzono poprawę pola widzenia po radioterapii u 24 (82,8 proc.), z gruczolakiem kwasochłonnym spośród 12 pacjentów u 10 (83,3 proc.), z guzem o utkaniu mieszanym spośród 6 chorych u 4 (66,7 proc.). U 1 pacjenta z niezwyfikowanym histopatologicznie guzem przysadki nie uzyskano poprawy pola widzenia (Tabela 1.).

W naszym materiale klinicznym 5-letni okres bez cech odrostu guza w tomografii komputerowej, obserwowano łącznie u 88,8 proc. chorych. Nieco mniejszą skuteczność stwierdzono u pacjentów z gruczolakiem kwasochłonnym (86,7 proc.), natomiast o utkaniu mieszanym gruczolaka u 85,7 proc. chorych uzyskano 5-letnią kontrolę miejscową guza. U 1 chorego z niezwyfikowanym histopatologicznie guzem nie uzyskano remisji miejscowej w badaniu KT (Tabela 2.).

Zaobserwowano, że zwiększenie wielkości pola napromienianego powyżej 36 cm² nie poprawiło wyników radioterapii (Tabela 3.).

Poprawa kliniczna w zależności od ze-

społu chorobowego, wyrażona ustąpieniem bądź zmniejszeniem nasilenia objawów choroby, nastąpiła u wszystkich leczonych z akromegalią, prolaktynemią i chorobą Cushinga. Spośród grupy 21 chorych, u których po zabiegu operacyjnym utrzymywała się nadczynność hormonalna przysadki, po około 12 miesiącach od zakończenia radioterapii, 90 proc. wymagało substytucyjnego podawania hormonów. Nie było przypadków martwicy mózgu lub ubytków w polu widzenia spowodowanych radioterapią.

DYSKUSJA

Skład kliniczny badanej grupy 58 chorych z gruczolakiem przysadki mózgowej jest podobny do prezentowanych przez innych autorów, gdzie u większości pacjentów (ok. 84 proc.), jednym z objawów choroby były ubytki w polu widzenia [1-3]. W prezentowanym materiale, oceniając poprawę pola widzenia po radioterapii, u około 70 proc. chorych oparto się na subiektywnej ocenie chorych, ponieważ nie dysponowano wykresami pola widzenia sprzed radioterapii. Spośród hormonalnie czynnych guzów przysadki najczęściej występuje prolaktynoma [1, 3, 4]. W naszym ośrodku jedynie 4 chorych z tym rozpoznaniem było napromienianych w okresie od VI 1985 do XII 1994 roku, u których wcześniej stosowano hormonoterapię Parlodelem bez powodzenia. Efekty terapeutyczne pod postacią poprawy pola widzenia, zmniejszania nasilenia objawów klinicznych, remisji hormonalnej pojawiły się najwcześniej po 3 miesiącach po radioterapii. Analiza wyników leczenia podawanych przez innych autorów wskazuje, że odsetek wieloletnich kontroli miejscowych gruczolaków przysadki po radioterapii waha się od 89 do 94 proc. dla obserwacji 5-letnich i od 86,3 do 93,7 proc. dla obserwacji 10-letnich [5-7]. W naszym materiale klinicznym 5-letni okres bez progresji miejscowej guza obserwowano u 88,8 proc. chorych. Wyniki te są zbliżone do wyników uzyskanych przez innych autorów.

Stwierdzoną w tej analizie zależność wielkości pola napromienianego od wyników radioterapii (zwiększenie wielkości pola powyżej 36 cm² nie poprawiło wyników leczenia) autorzy tłumaczą tym, że rozmiary pola do napromieniania wyznaczane były na podstawie rozmiarów guza lub zasięgu naciekania gruczolaka i powiększone były o marginesy 2 cm. Pole większe niż 6x6 cm stosowane było w przypadkach dużych guzów, często naciekających struktury sąsiednie, co zdecydowanie pogarsza rokowanie i szansę na miejscową długoletnią remisję.

Tab. 1. Poprawa pola widzenia w zależności od utkania histologicznego u chorych z obecnymi ubytkami w polu widzenia

	Liczba chorych	Poprawa
<i>Adenoma chromophobum</i>	29	24 (82,8 proc.)
<i>Adenoma basophilicum</i>	12	10 (83,3 proc.)
<i>Adenoma mixtum</i>	6	4 (66,7 proc.)
Brak weryfikacji	2	1 (50,0 proc.)

Tab. 2. Lokalna kontrola 5-letnia guza w zależności od utkania histologicznego (potwierdzona badaniem KT)

	Liczba chorych	5-letnia kontrola miejscowa guza
<i>Adenoma chromophobum</i>	31	28 (90,3 proc.)
<i>Adenoma basophilicum</i>	16	15 (93,7 proc.)
<i>Adenoma mixtum</i>	9	8 (88,8 proc.)
Brak weryfikacji	2	1 (50,0 proc.)

Tab. 3. Wyniki radioterapii gruczolaków przysadki w zależności od wielkości pola napromienianego

wielkość pola (cm ²)	liczba chorych	brak lokalnej kontroli 5-letniej
< 36	35	1 (2,8 proc.)
37-49	13	2 (15,3 proc.)
> 50	6	3 (50,0 proc.)

Powikłania po radioterapii, które występowały u przedstawianych chorych, są zgodne z danymi innych autorów [7-9]. Późne powikłania popromienne w postaci uszkodzenia nerwów wzrokowych w piśmiennictwie opisywane są u około 3-9 proc. chorych [1, 5], a martwica tkanki mózgowej u około 1 proc. [10] i występują częściej po leczeniu dawkami frakcyjnymi powyżej 2 Gy. W prezentowanym materiale nie odnotowaliśmy przypadków martwicy mózgu lub ubytków w polu widzenia spowodowanych radioterapią.

WNIOSKI KOŃCOWE

- ▶ Radioterapia przynosi poprawę pola widzenia u większości chorych (ok. 80

proc.) z rozpoznaniem gruczolaka przysadki mózgowej i objawami wzrostu mieszcowego.

- ▶ Poprawa kliniczna pod postacią ustąpienia, bądź zmniejszenia objawów charakterystycznych dla gruczolaka przysadki mózgowej występuje u zdecydowanej większości chorych napromienianych – ok. 90 proc.
- ▶ Chorzy wymagają stałej kontroli endokrynologicznej i stosowania substytucji hormonalnej (ok. 90 proc.).

PIŚMIENNICTWO

1. Fijuth J., Leszczyk C.: *Ocena skuteczności radioterapii gruczolaków przysadki mózgowej*. Nowotwory 1994, 44. 200-5.

2. Goldstein J. E., Sherman J. F.: *Pituitary adenoma*. Optom. Clin. 1993, 3 (3), 101-25.
3. Ciccarelli E., Valetto M. R., Vasario E. i wsp.: *Hormonal and radiological effects of megavoltage radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma*. J. Endocrinol. Invest. 1993, Sep. 16 (8), 565-72.
4. Feigenbaum S. L., Downey D. E., Wilson C. B. i wsp.: *Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: long term follow-up*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996, May 81 (5), 1711-9.
5. Zierhut D., Flentje M., Adolph J. i wsp.: *External radiotherapy of pituitary adenomas*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995, Sep. 30, 33 (2), 307-14.
6. Tsang R. W., Brierley J. D., Panzarella T. i wsp.: *Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1994, Oct 15, 30 (3), 557-65.
7. Fisher B. J., Gaspar L. E., Noone B.: *Giant pituitary adenomas: role of radiotherapy*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1993, Mar. 15, 25 (4), 677-81.
8. Clarke S. D., Woo S. Y., Butler E. B. i wsp.: *Treatment of secretory pituitary adenoma with radiation therapy*. Radiology 1993, Sep. 188 (3), 759-63.
9. Grabenbauer G. G., Fietkau R., Buchfelder M. i wsp.: *Hormonally inactive hypophyseal adenomas: the results and late sequelae after surgery and radiotherapy*. Strahlenther Onkol. 1996, Apr., 172 (4), 193-7.
10. Flickinger J. C., Nelson P. B., Taylor F. H. i wsp.: *Incidence of cerebral infarction after radiotherapy for pituitary adenomas*. Cancer 1989, 63, 2404-8.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. med. **Krzysztof Roszkowski**
 Oddział Radioterapii
 Regionalnego Centrum Onkologii
 ul. I. Romanowskiej 2
 85-796 Bydgoszcz