



Dr hab. n. med. Romuald Krajewski  
Katedra i Klinika Nowotworów Głowy i Szyi,  
Centrum Onkologii – Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

## Łagodne guzy mózgu: guzy siodła tureckiego i okolicy okołosiodłowej

Jay Jagannathan, MD,<sup>a</sup> Adam S. Kanter, MD,<sup>b</sup> Jason P. Sheehan, MD, PhD,<sup>a</sup> John A. Jane, Jr, MD,<sup>a</sup> Edward R. Laws, Jr, MD, FACS<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurosurgery,  
University of Virginia Health  
System, Charlottesville,  
Stany Zjednoczone

<sup>b</sup>Department of Neurosurgery,  
University of California, San  
Francisco, Stany Zjednoczone

<sup>c</sup>Department of Neurosurgery,  
Stanford University, Palo Alto,  
Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:

John A. Jane, Jr, MD  
Department of Neurosurgery,  
University of Virginia Health  
System, PO Box 800212,  
Charlottesville, VA 22908-0711,  
USA

e-mail: johnjanejr@virginia.edu  
(J.A. Jane).

Neurol Clin 25 (2007) 1231-1249

Neurologia po Dyplomie  
2011; 6 (1): 7-19

W okolicy siodła tureckiego i okołosiodłowej mogą rozwijać się liczne rodzaje guzów (tab. 1). Ponad 90% guzów siodła stanowią gruczolaki przysadki, choć w tej lokalizacji mogą również występować dysembriogeniczne guzy linii środkowej ciała (np. torbiele kieszonki Rathkego i czaszokogardłaki). Do guzów nadsiodłowych zalicza się czaszokogardłaki, oponiaki, guzy zarodkowe, torbiele skórzaste/naskórkowe, tłuszczaki, potworniaki i hamartoma. Postępy mikroneurochirurgii, neuroobrazowania oraz biologii molekularnej zmieniły w ciągu ostatnich 30 lat ocenę i zasady postępowania terapeutycznego w przypadku guzów okolicy siodła. Artykuł skupia się na aktualnych zagadnieniach dotyczących diagnostyki i leczenia tej zróżnicowanej histopatologicznie grupy guzów.

### Epidemiologia

Gruczolaki przysadki są najczęstszą przyczyną chorób przysadki u dorosłych i stanowią 10-15% wszystkich pierwotnych guzów mózgu. Guzy te rzadko występują u dzieci, jednak ich częstość wzrasta w okresie dojrzewania.<sup>1,2</sup> Częstość zachorowań wynosi około 1 na 10 000 osób rocznie i różni się w zależności od wieku, płci i grupy etnicznej.<sup>3</sup> Serie badań autopsyjnych wskazują, że bezobjawowe guzy przysadki mogą występować nawet u 25% populacji (tab. 2).<sup>2,4</sup> Większość guzów nie przekracza 5 mm i nie wymaga leczenia. Guzy przysadki występują częściej u kobiet, co może odzwierciedlać względny udział guzów wydzielających prolaktynę (prolaktynoma) lub hormon kortykotropowy.

Wśród gruczolaków najczęściej występują guzy wydzielające prolaktynę i gruczolaki niewydzielające, które stanowią prawie 2/3 wszystkich guzów przysadki, a szczyt zachorowań dotyczy kobiet w wieku 20-50 lat. Gruczolaki wydzielające prolaktynę (PRL) stanowią 40-60% gruczolaków hormonalnie czynnych i są najczęstszym typem guza przysadki w okresie dojrzewania.<sup>5-7</sup>

Gruczolaki wydzielające hormon wzrostu (GH) stanowią około 30% wszystkich guzów hormonalnie czynnych (tab. 2), a prawie 3/4 z nich to makrogruczolaki. Chorobowość w akromegalii wynosi 1:25 000, a każdego roku rozpoznaje się 3-4 nowe przypadki na milion osób.<sup>2,8</sup> Większość rozpoznaje się między 3. a 5. dekadą życia po latach stopniowego narastania objawów. Akromegalii towarzyszy zwiększone ryzyko występowania chorób układu krążenia, układu oddechowego, patologii naczyń mózgowych oraz nowotworów, a ryzyko zgonu zależy od płci.<sup>9</sup>

Gruczolaki wydzielające kortykotropinę stanowią 15-25% wszystkich gruczolaków hormonalnie czynnych i są najczęstszymi guzami przysadki u dzieci przed okresem dojrzewania (tab. 2). Większość z nich stanowią mikrogruczolaki.<sup>10</sup> Na chorobę Cushinga (CD) zapada około

15-20 osób na milion.<sup>2,11</sup> CD częściej występuje u kobiet, ze szczytem zachorowań w 3. i 4. dekadzie życia. U chorych na CD często występuje nadciśnienie tętnicze i cukrzyca oraz zwiększone ryzyko zgonu z powodu chorób naczyń.<sup>11,12</sup>

Czaszko gardlaki stanowią około 2,5-4% wszystkich guzów mózgu i zdecydowaną większość (około 90%) nowotworów okolicy przysadki u dzieci. Istnieją dwa szczyty zachorowań:

**TABELA 1. DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA GUZÓW SIODŁA I OKOLICY OKOŁOSIODŁOWEJ**

- Gruzołaki przysadki
- Czaszko gardlak
- Torbiel kieszonki Rathkego
- Torbiel pajęczynówki
- Rozrodczak
- Glejak nerwu wzrokowego
- Oponiak
- Struniak/chrzęstniakomięsak
- Hamartoma
- Hemangioblastoma
- Ziarniniak kwasochłonny
- Glejak
- Zapalenie przysadki

**TABELA 2. WZGLĘDNA CZĘSTOŚĆ GUZÓW SIODŁA I OKOLICY OKOŁOSIODŁOWEJ**

	Serie chirurgiczne (%)	Serie autopsyjne (%)
Nieczynne hormonalnie (komórki niebarwiące się i gonadotropowe)	35	34
Barwienie dodatnie w kierunku kortykotropiny	12	8
Barwienie dodatnie w kierunku GH	17	17
Barwienie dodatnie w kierunku PRL	30	25
Różne	11	16

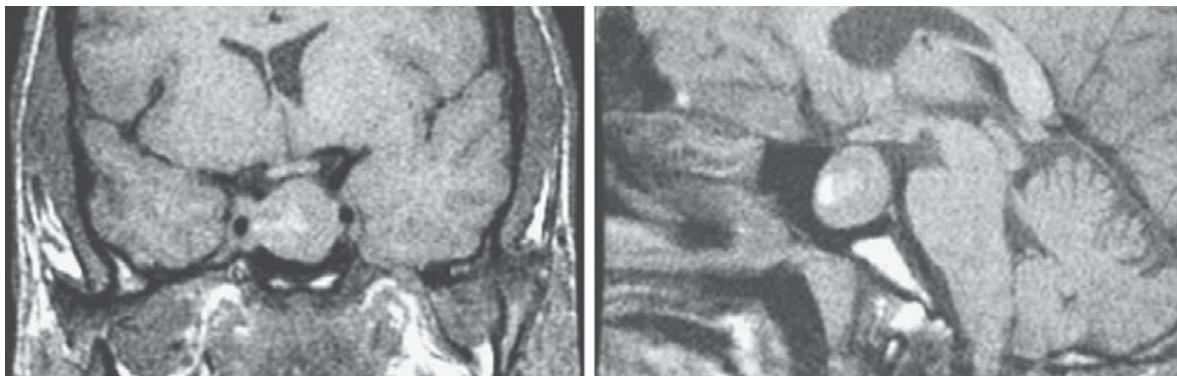
pierwszy między 5. a 15. rokiem życia, a drugi w piątej dekadzie. Nie stwierdza się predylekcji do płci. Większość czaszko gardlaków występuje w okolicy wewnątrz- i nadsiodłowej (około 70% przypadków), natomiast guzy zlokalizowane wyłącznie wewnątrzsiodłowo lub nadsiodłowo rozpoznaje się znacznie rzadziej (w około 30%).<sup>2</sup>

Rzadszymi niż gruczolaki przysadki guzami są dysembryonalne guzy linii środkowej, takie jak torbiel kieszonki Rathkego. Guzy nadsiodłowe, np. rozrodczaki, torbiele skórzaste/naskórkowe, tłuszczaki, oponiaki, potworniaki, występują rzadko i objawiają się poprzez efekt masy i zaburzenia endokrynologiczne (tab. 1).<sup>3</sup>

## Obraz kliniczny i diagnostyka

Chociaż rosnąca liczba guzów przysadki jest wykrywana przypadkowo, większość chorych zgłasza się z objawami zależnymi od typu guza, jego wielkości i wieku chorego. Gruzołaki nieczynne hormonalnie, czaszko gardlaki i torbiele kieszonki Rathkego prowadzą do uszkodzenia szypuły przysadki i utraty tonicznego hamowania PRL, co może powodować niedoczynność przysadki i mlekozotok. Ucisk narządu wzroku przez guz może prowadzić do zaburzeń widzenia, m.in. pogorszenia ostrości wzroku lub ubytków w polu widzenia (klasycznie niedowidzenie dwuskroniowe) (ryc. 1). Objawami wzrostu ciśnienia śródczaszkowego są ból głowy, nudności, wymioty i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Obserwuje się również problemy z pamięcią i zaburzenia zachowania.<sup>3</sup> U dzieci z gruczolakami przysadki stwierdza się zmniejszone tempo wzrostu lub niskorosłość, którym może towarzyszyć opóźnione dojrzewanie lub hipogonadyzm.

W przypadku podejrzenia guza okolicy siodła należy przeprowadzić pełne badania neurologiczne, okulistyczne i endokrynologiczne oraz diagnostykę obrazową. W przypadku ucisku skrzyżowania wzrokowego należy dodatkowo ocenić pole widzenia, ostrość wzroku i dno oka. Należy również ocenić czynność osi podwzgórze-przysadka-narząd końcowy. Nie wielki wzrost stężenia PRL jest często wynikiem ucisku



**RYCINA 1.** Nieczynny hormonalnie gruczolak przysadki w przedoperacyjnym badaniu MR z kontrastem w płaszczyźnie czołowej (po lewej) i strzałkowej (po prawej) w obrazach T1 zależnych u chorego z prawidłowym polem widzenia, diagnozowanego z powodu bólów głowy.

szypuły przysadki, natomiast wartości powyżej 200 ng/ml sugerują obecność gruczolaka wydzielającego PRL. Czynność tarczycy ocenia się oznaczając stężenie wolnej tyroksyny i tyreotropiny, a nadnerczy na podstawie porannego stężenia kortyzolu w surowicy. W przypadku podejrzenia CD wykonuje się 24-godzinny test wydalania z moczem wolnego kortyzolu (UFC) i test hamowania deksametazonem oraz oznacza się stężenie GH i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) w surowicy. W przypadku podejrzenia nowotworów wydzielających hormon wzrostu należy wykonać doustny test tolerancji glukozy (OGTT) oraz oznaczyć stężenie GH. Badania radiologiczne umożliwiają ocenę wieku kostnego w odniesieniu do wieku biologicznego dzieci. Do oceny okolicy siodła wykorzystuje się rezonans magnetyczny (MR). Tomografia komputerowa (TK) umożliwia ocenę stopnia upowietrznienia zatok, które szczególnie u młodszych pacjentów często nie są w pełni upowietrznione.<sup>2,10</sup>

#### NIECZYNNIE HORMONALNIE GUZY SIODŁA I OKOŁOSIODŁOWE

Najczęstszymi objawami nieczynnych hormonalnie gruczolaków przysadki, czaszkogardlaków, oponiaków i torbieli kieszonki Rathkego są bóle głowy, ubytki w polu widzenia i niedobory hormonalne. Guzy te często rozciągają przeponę siodła i wywołują bóle głowy.<sup>1</sup> Zablokowanie otworu Monro przez duże guzy prowadzi do wodogłowia wymagającego odbarczenia. Gruczolaki przysadki i rzadsze guzy siodła, takie jak oponiaki, naciekając zatokę jamistą i nerwy wzrokowe, mogą prowadzić do porażenia nerwów czaszkowych, zespołu zatoki jamistej i zaburzeń widzenia (ryc. 2).

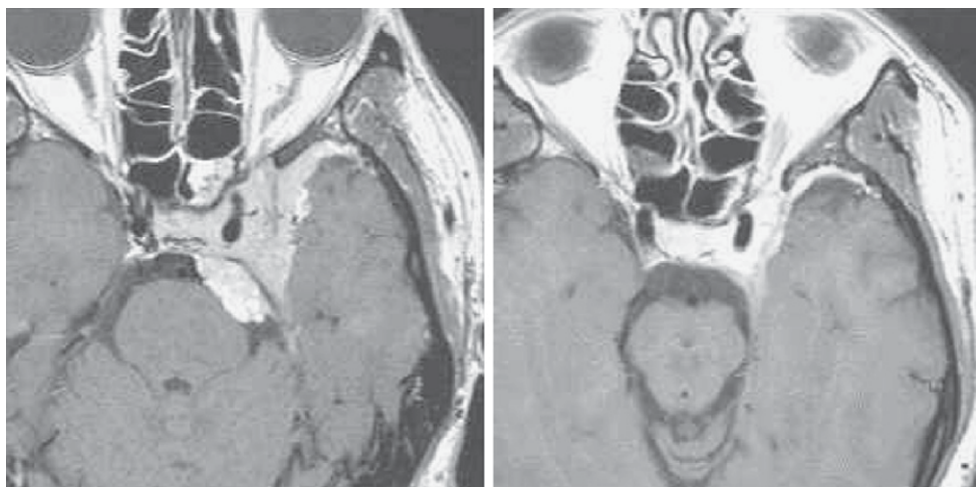
Zaburzenia endokrynologiczne często towarzyszą czaszkogardlakom i nieczynnym hormonalnie gruczolakom przysadki.<sup>1,3</sup> U 75% chorych z nieczynnymi hormonalnie makrogruczolakami dochodzi do zmniejszonego wydzielania GH. Często dochodzi również do niedoborów hormonu foli-

kulotropowego/luteinizującego (40% pacjentów) oraz kortykotropowego i tyreotropiny (25% pacjentów).<sup>1</sup> Nieczynne gruczolaki przysadki mogą uciskać jej szypułę, jednak wtórna do kompresji hiperprolaktynemia występuje tylko u około 1 na 5 chorych i związana jest z niedoczynnością przysadki. Moczówka prosta występuje stosunkowo rzadko (9-17% chorych) i częściej towarzyszy torbieli kieszonki Rathkego.<sup>13</sup>

#### HORMONALNIE CZYNNIE GRUCZOLAKI PRZYSADKI: CHOROBA CUSHINGA

Objawy CD są następstwem hiperkortyzolemii. Obraz kliniczny jest bardzo zmienny, a dolegliwości i objawy dyskretne albo bardzo nasilone. Do objawów CD należą obrzęk twarzy, zanikowe rozstępy na brzuchu, nogach i ramionach, osłabienie siły mięśni, nadciśnienie tętnicze i osteoporoza. Badanie gęstości mineralnej kości i jej metabolizmu u dzieci i dorosłych chorych na CD potwierdza nasiloną osteopenię.<sup>14</sup> Najnowsze doniesienia wskazują, że odbudowa masy kostnej po leczeniu CD trwa długo (>2 lata), dlatego wskazane jest leczenie ograniczające utratę masy kostnej i przyspieszające odbudowę tkanki kostnej.<sup>15</sup>

U dzieci z CD mogą występować zaburzenia tolerancji węglowodanów, jednak cukrzyca występuje rzadko. Niestety, rozpoznanie często stawiane jest późno, ponieważ przez kilka lat jedynym zauważalnym objawem może być opóźnienie wzrostu.<sup>15</sup> Zbyt duże wydzielanie androgenów nadnerczowych może powodować trądzik i nadmierne owłosienie. Nadmierne wydzielanie kortyzolu może prowadzić do opóźnienia dojrzewania płciowego u młodzieży. U młodych chorych na CD mogą występować zaburzenia neuropsychiczne, które różnią się od objawów występujących u dorosłych.<sup>2</sup> Częste są zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, ale dzieci z CD osiągają prawidłowe wyniki w nauce.



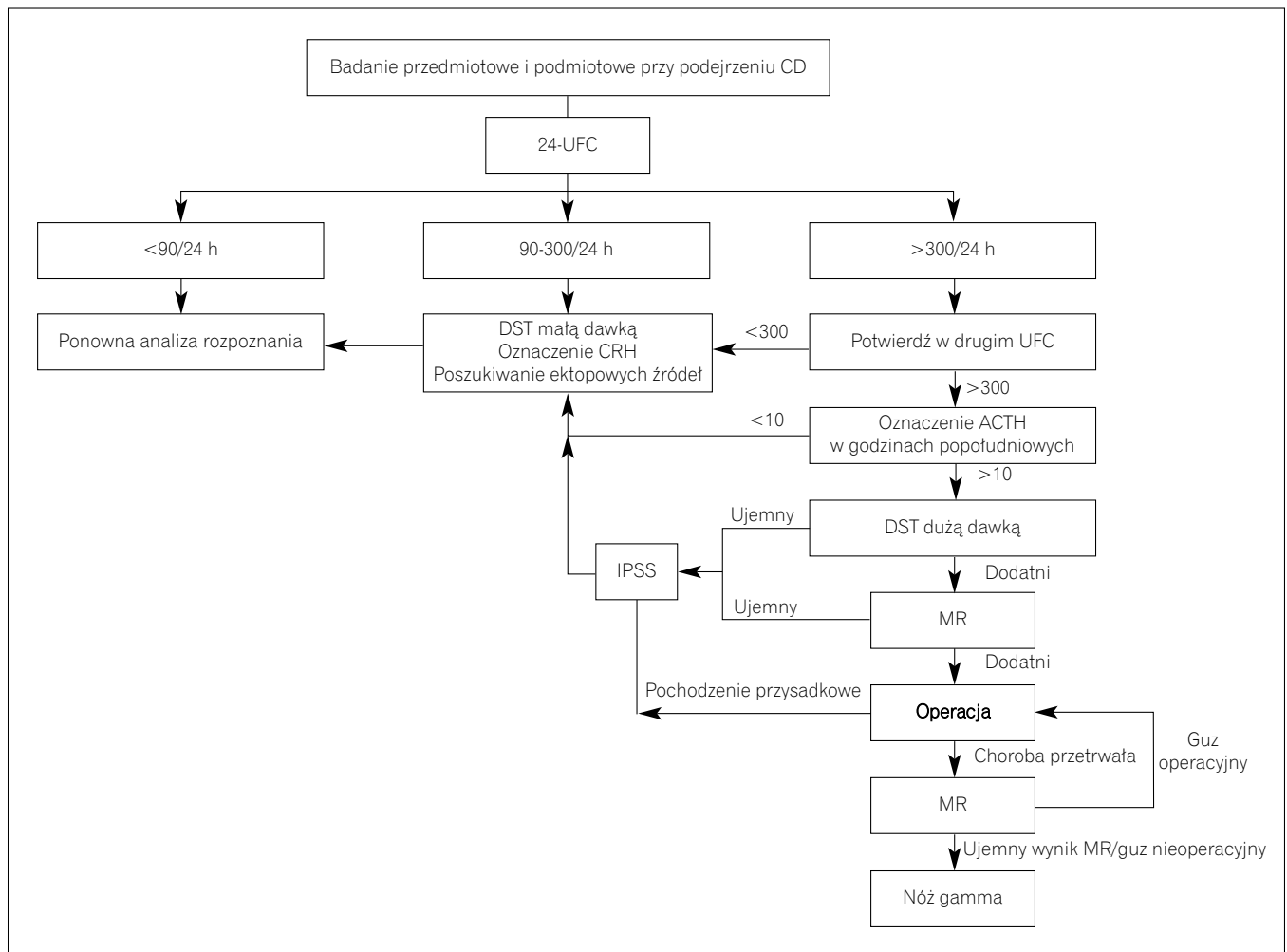
**RYCINA 2.** Przedoperacyjne (po lewej) i pooperacyjne (po prawej) badanie MR z kontrastem w płaszczyźnie poprzecznej w obrazach T1 zależnych 55-letniej chorej z objawami dwojenia i drętwieniem twarzy po stronie lewej. Badanie histopatologiczne potwierdziło obecność oponiaka okołosiodłowego. Objawy całkowicie ustąpiły po usunięciu guza.

W diagnostyce różnicowej CD należy uwzględnić guzy nadnerczy, ektopowe wydzielanie hormonu kortykotropowego (rzadkie u dzieci) i ektopowe wydzielanie hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH). U dzieci lub młodzieży z podejrzeniem CD postawienie rozpoznania może być utrudnione: guzy te są często niewidoczne w badaniu MR, ponadto odróżnienie CD od zespołu Cushinga nie jest łatwe. Zespół Cushinga prowadzi do hiperkortyzolemii i może obejmować objawy obserwowane w CD. Jest on wywołany przez inne schorzenia, takie jak depresja lub otyłość, chociaż dokładny mechanizm pozostaje nieznanym. Wydaje się wynikać z zaburzeń ośrodkowych i przebiegać z nadmiernym wydzielaniem CRH w podwzgórzu, a stan ten ustępuje podczas leczenia choroby podstawowej. Diagnostyka w kierunku CD powinna wykluczyć choroby, które wywołują zespół Cushinga.<sup>15</sup>

Badania przesiewowe w kierunku hiperkortyzolemii obejmują 24-godzinny test wydalania z moczem wolnego

kortyzolu (UFC) lub test hamowania małą dawką deksametazonu (LDDST) (ryc. 3). UFC powyżej 220-330 nmol/24 h (80-120 ng/24 h) jest czułym, ale nieswoistym objawem zespołu Cushinga.<sup>11</sup> Brak porannej supresji wydzielania kortyzolu (08.00) do 100-200 nmol/l (3,6-7,2 ng/dl) po podaniu o północy 0,5-2,0 mg deksametazonu również wskazuje na zespół Cushinga.<sup>11</sup> Supresja do wartości poniżej 50 nmol/l (lub 1,8 ng/dl) pozwala wykluczyć zespół Cushinga. W przypadku wątpliwości można wykonać oba testy (CRH i LDDST). Chorem podaje się 0,5 mg deksametazonu co 6 godzin przez 24 godziny, a następnie 1 ng/kg CRH dożylnie. W przypadku zespołu Cushinga CRH powinno przewyciężyć supresyjny wpływ deksametazonu i po 15 minutach stężenie kortyzolu w surowicy powinno być większe niż 1,4 ng/dl.

Po postawieniu rozpoznania zespołu Cushinga należy ustalić przyczynę nadmiernego wydzielania kortyzolu. Mimo że małe stężenie kortykotropiny (<5 pg/ml) pozwala wykluczyć



**RYCINA 3.** Algorytm diagnostyczny CD.

CD to wyższe wartości wymagają dalszych badań w celu odróżnienia przyczyn związanych z przysadką od ektopowego wydzielania kortykotropiny. Nie ma jednego badania, które umożliwiłoby jednoznaczne postawienie rozpoznania, ale połączenie testów zwiększa szansę na ustalenie przyczyny. Badania te obejmują test hamowania dużą dawką deksametazonu (HDDST), dynamiczny test z metyraponem (6 dawek po 750 mg co 4 godziny) lub CRH (1 ng/kg dożylnie) i pobranie próbek z zatoki skalistej dolnej.<sup>16</sup>

HDDST porównuje stężenie steroidów (zarówno kortyzolu w surowicy, 24-godzinne wydalanie z moczem 17-hydroksykortykosteroidów [OHCS] lub 24-godzinny UFC) przed podaniem deksametazonu w dawce 2 mg co 6 godzin przez 48 godzin (lub w jednej dawce 8 mg wieczorem [23.00]) oraz następnego ranka po podaniu leku. U chorych z zależnym od przysadki wydzielaniem kortykotropiny supresja kortyzolu w surowicy powinna przekraczać 50%, UFC 90%, a 17-OHCS 64-69%.<sup>15</sup> Algorytm diagnostyczny CD przedstawia rycina 3.

#### HORMONALNIE CZYNNE GRUCZOLAKI PRZYSADKI: GRUCZOLAKI WYDZIELAJĄCE HORMON WZROSTU

U dorosłych przewlekłe nadmierne wydzielanie GH powoduje akromegalię, której charakterystycznymi objawami są nasilony wzrost kości i przerost tkanek miękkich. U dzieci i młodzieży prowadzi do gigantyzmu. Oba schorzenia są wynikiem nadmiernego wydzielania GH, a obraz kliniczny zależy od wieku chorych. Hipotezę tę potwierdza fakt, że objawy kliniczne obu zaburzeń częściowo się pokrywają: około 10% chorych na akromegalię charakteryzuje się wysokim wzrostem, a w większości przypadków gigantyzmu stwierdza się cechy akromegalii.<sup>8</sup>

Badanie przedmiotowe zwykle wystarczy do rozpoznania akromegalii, jednak niezbędne jest jej potwierdzenie w badaniach laboratoryjnych. Pulsacyjny charakter wydzielania GH

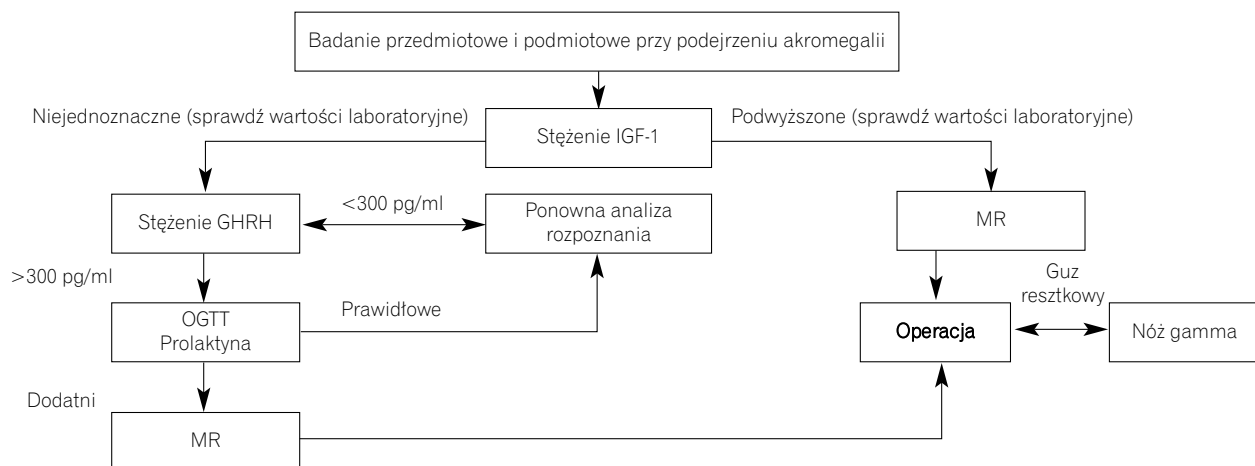
sprawia, że pojedyncze oznaczenia GH w surowicy mają ograniczoną wartość diagnostyczną, ale stężenia IGF-1 we krwi i GH po standardowym obciążeniu glukozą (OGTT) mogą ułatwić postawienie rozpoznania i monitorowanie wyników leczenia akromegalii (ryc. 4).<sup>9</sup> Stężenie GH w surowicy oznacza się 30 minut przed podaniem glukozy, w chwili doustnego obciążenia glukozą oraz 30, 60, 90 i 120 minut po nim. Brak supresji GH do wartości poniżej 1 ng/l (<2 mU/l) potwierdza rozpoznanie kliniczne.<sup>9</sup>

U niektórych chorych na gigantyzm lub akromegalię istotnym problemem diagnostycznym może być obecność różnych izomerów GH, ponieważ nie są one rozróżniane przez tradycyjne metody oznaczania. Większa czułość testu GH może ułatwić odróżnienie chorych objawowych i bezobjawowych, jak zostało wykazane po zastosowaniu testu chemiluminescencji GH. Dokładniejsze metody mogą pomóc w wykryciu nadmiernego wydzielania GH po zabiegu operacyjnym lub podczas leczenia.<sup>9,17</sup>

#### HORMONALNIE CZYNNE GRUCZOLAKI PRZYSADKI: GRUCZOLAKI WYDZIELAJĄCE PROLAKTYNĘ

Objawy kliniczne gruczolaków wydzielających PRL różnią się w zależności od wieku i płci chorych. U dzieci przed okresem dojrzewania najczęściej występują bóle głowy, zaburzenia widzenia, zaburzenia wzrostu i pierwotny brak miesiączki.<sup>18</sup> Kobiety najczęściej skarżą się na brak miesiączki i mlekotok.<sup>6</sup> U mężczyzn może również wystąpić mlekotok, jednak częściej występują objawy spowodowane efektem masy, bóle głowy, zaburzenia widzenia, obniżone libido i męczywość.<sup>19</sup>

Rozpoznanie biochemiczne prolaktynoma jest zazwyczaj proste, jednak nie można zapominać o istnieniu czynników wpływających na oznaczenie stężenia PRL. Niektóre leki (np. antagoniści dopaminy [DA] i estrogeny), niewydolność nerek i wątroby, niedoczynność tarczycy oraz ucisk szypuły przysadki mogą w umiarkowany sposób zwiększać podstawowe stęże-



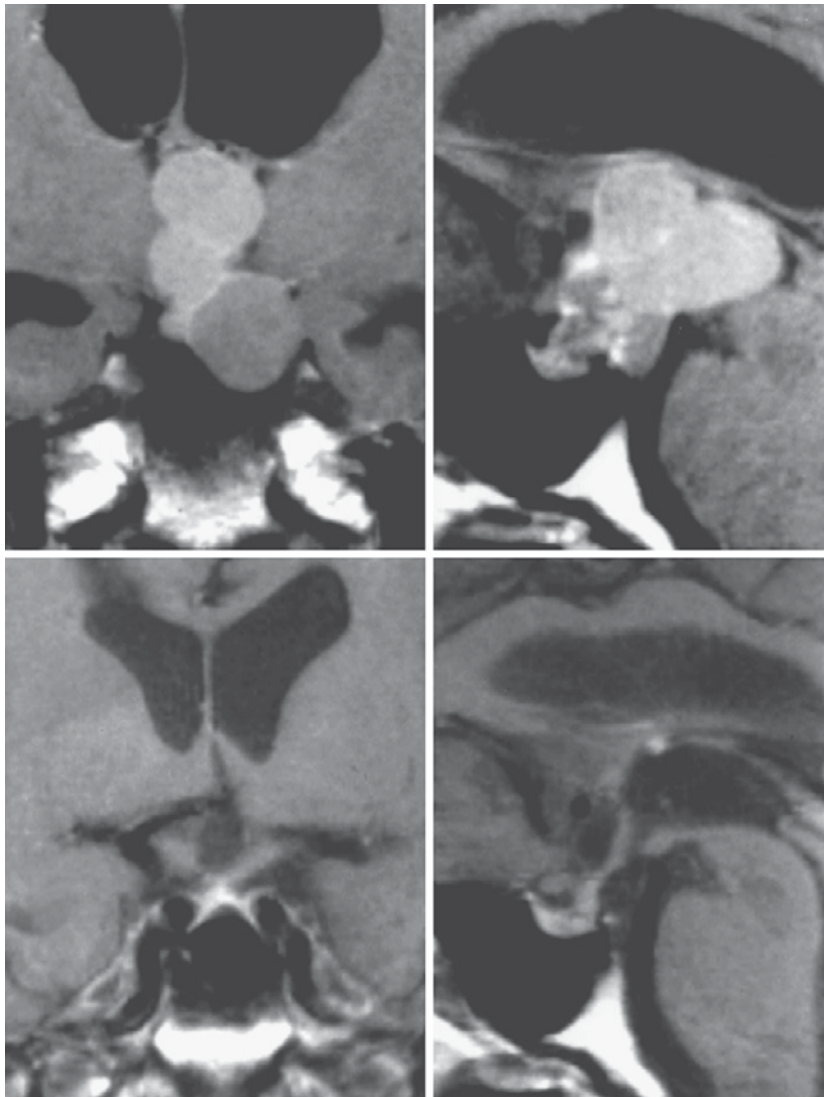
RYCINA 4. Algorytm diagnostyczny dla akromegalii.

nie PRL. W przypadku umiarkowanego wzrostu stężenia PRL u chorych z makrogruczolakami przysadki należy wykonać ponowne oznaczenie w kolejnych rozcieńczeniach, niemniej jednak stężenia PRL w surowicy przekraczające 200 ng/ml świadczą o obecności gruczolaka wydzielającego PRL.<sup>20</sup> Innym niebezpieczeństwem jest tzw. efekt haka, który może prowadzić do błędnego rozpoznania makroprolaktynoma jako gruczolaka nieczynnego w przypadku niewykonania seryjnych rozcieńczeń.<sup>1,20</sup> Efekt haka związany jest z obecnością dużej ilości antygeny (PRL), co upośledza wiązanie antygen-przeciwciała i prowadzi do fałszywie niskich wyników oznaczeń antygeny w teście. Zjawisko to może wystąpić w każdej sytuacji, gdy guz wydziela bardzo duże ilości PRL.

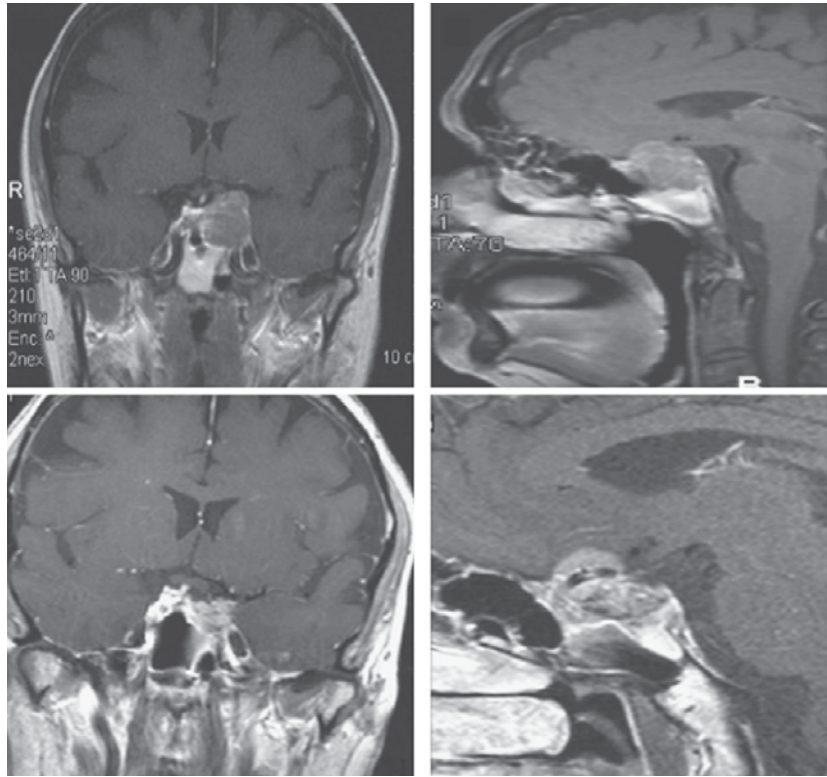
## Leczenie guzów siodła i okolicy okołosiodłowej

### GUZY NIECZYNNYNE HORMONALNIE

Leczeniem z wyboru objawowego czaszkomogardlaka, torbieni kieszonki Rathkego i nieczynnych hormonalnie gruczolaków przysadki pozostaje usunięcie chirurgiczne (ryc. 5 i 6). W celu zmniejszenia masy guza i odbarczenia struktur okołosiodłowych i nadsiodłowych wykorzystuje się najczęściej (z wyjątkiem czaszkomogardlaków) dostęp przezklinowy (ryc. 5 i 6).<sup>21</sup> Operacje te charakteryzują się małym ryzykiem powikłań i zgonów oraz pozwalają uzyskać poprawę wzroku w 87-90%



**RYCINA 5.** Przedoperacyjne badanie MR z kontrastem w płaszczyźnie czołowej (na górze po lewej) i strzałkowej (na górze po prawej) oraz badanie pooperacyjne w płaszczyźnie czołowej (na dole po lewej) i strzałkowej (na dole po prawej) 5-letniego chłopca z objawami wielohormonalnej niedoczynności przysadki i utratą wzroku. Zaburzenia widzenia ustąpiły po przezklinowym usunięciu czaszkomogardlaka.



**RYCINA 6.** Przedoperacyjne badanie MR w płaszczyźnie czołowej (na górze po lewej) i strzałkowej (na górze po prawej) oraz badanie pooperacyjne w płaszczyźnie czołowej (na dole po lewej) i strzałkowej (na dole po prawej) 45-letniej chorej z zaburzeniami widzenia i dużym, nieczynnym hormonalnie gruczolakiem przysadki. Zaburzenia widzenia ustąpiły po zabiegu. Chora bez objawów nawrotu po dwóch latach po leczeniu.

przypadków (tab. 3).<sup>3,21</sup> Dostęp przezklinowy do guzów nadsiodłowych jest bardzo utrudniony, dlatego preferuje się inne dostępy przezczaszkowe (pterionalny, podczołowy, przedni międzypółkulowy i przez ciało modzelowate), które umożliwiają odpowiednią wizualizację i dekompresję nerwów wzrokowych i skrzyżowania. Niektórzy autorzy proponują poszerzenie dostępu pterionalnego o resekcję brzegu oczodołu

i kość jarzmową, aby lepiej uwidocznić podstawę czaszki i tym samym uzyskać lepszy dostęp do górnej części niektórych guzów nadsiodłowych.

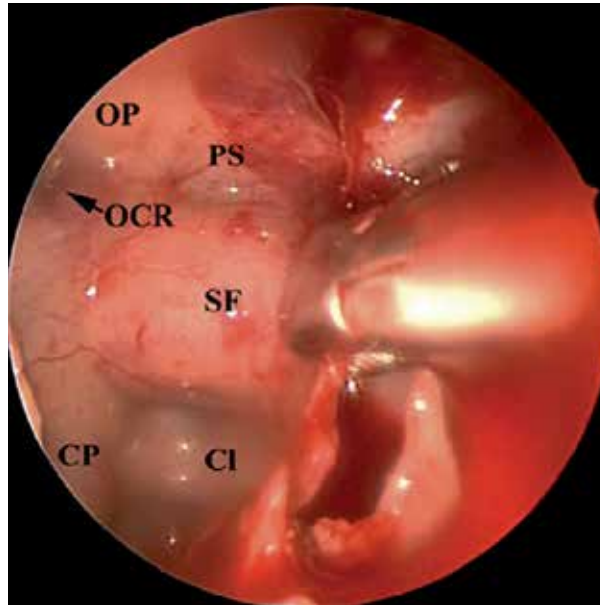
Ryzyko nowych deficytów endokrynologicznych po zabiegu operacyjnym wynosi do 40%.<sup>22</sup> Ostatnie wyniki wskazują jednak, że prawidłową funkcję przysadki po zabiegu zachowuje 97% chorych z mikrogruczolakami i 95% z makrogru-

**TABELA 3. WYNIKI LECZENIA CHIRURGICZNEGO GRUCZOLAKÓW PRZYSADKI W ZALEŻNOŚCI OD WYNIKU BADANIA HISTOPATOLOGICZNEGO (10 LAT OBSERWACJI)**

Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba chorych	Remisja pooperacyjna (%)	Poprawa widzenia <sup>a</sup>	Nawroty (w ciągu 10 lat) (%)
Nieczynne hormonalnie (komórki niebarwiące się i gonadotropowe)	1073	96	91	10
Wydzielające kortykotropinę	445	86	92	13
Wydzielające GH	537	73	88	8
Czaszkogardlak	226	86	90	12
Różne rozpoznania	946	92	92	6

<sup>a</sup>Jeśli dotyczy.

Na podstawie: Jane JA Jr, Laws ER Jr. The surgical management of pituitary adenomas in a series of 3,093 patients. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 651-9.



**RYCINA 7.** Zdjęcie śródoperacyjne przezklinowe, endoskopowe zabiegu operacyjnego z panoramicznym obrazem dna siodła tureckiego (SF). CI – stok, CP – wyniosłość tętnicy szyjnej, OCR – zachyłek wzrokowo-tętniczy, OP – wyniosłość wzrokowa, PS – fęk klinowy.

czolakami.<sup>1</sup> Do 30% chorych skarży się na wielomocz w okresie pooperacyjnym, ale w większości przypadków objawy ustępują w ciągu pierwszego tygodnia po zabiegu. Opóźniona hiponatremia, obserwowana najczęściej 7-10 dni po zabiegu, rozpoznawana jest u 1-9% chorych.<sup>1,23</sup> Pogorszenie wzroku po operacji stwierdza się u 1-4% chorych. Wśród powikłań anatomicznych wymienia się m.in. perforację przegrody nosowej (7%) czy krwiaki przeszczepionego tłuszczu (rzadko). Pooperacyjne wycieki płynu mózgowo-rdzeniowego i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych występują w 0,5-3,9% przypadków.<sup>3,22,24</sup>

Odsetek nawrotów wynosi 16% w ciągu 10 lat od operacji guza przysadki,<sup>24-26</sup> jednak tylko 6% chorych wymaga powtórnego zabiegu chirurgicznego.<sup>25,26</sup> Czynnikiem predykcijnym wznowy jest często stopień radykalności pierwotnego zabiegu operacyjnego oceniany na podstawie pooperacyjnego badania MR. Ryzyko wznowy u chorych po całkowitej resekcji guza nie przekracza 3% w ciągu średnio 3,3 roku, natomiast jednej trzeciej chorych, u których część guza nie została usunięta.<sup>27</sup> W przypadku nieradykalnego zabiegu operacyjnego należy rozważyć radioterapię, radiochirurgię lub leczenie farmakologiczne (patrz leczenie adiuwantowe w dalszej części artykułu). Leczenie zachowawcze (farmakologiczne lub radioterapia) nie jest zalecane jako postępowanie z wyboru, ponieważ odległe wyniki leczenia są słabo zbadane.

Endoskopowe zabiegi przezklinowe (do których wskazania są zbliżone do wskazań do tradycyjnych operacji mikrochirurgicznych) okolicy przysadki charakteryzują się mniejszą inwazyjnością i panoramiczną wizualizacją pola operacyjne-

go (ryc. 7). Ta procedura nie wymaga cięcia pod wargą górną lub podśluzówkowego przecięcia przegrody, a tym samym ogranicza uraz nosa. Szerze pole widzenia okolicy operowanej oraz możliwość wizualizacji pod kątem potencjalnie zwiększa prawdopodobieństwo dokładniejszego i bezpieczniejszego usunięcia guza i zachowania prawidłowego gruczołu. Zabieg endoskopowy skraca czas hospitalizacji i rekonwalescencji, chociaż jest to kontrowersyjne.<sup>28-30</sup> Ograniczeniem zabiegów endoskopowych jest konieczność większego otwarcia siodła, co utrudnia zabiegi naprawcze w obrębie podstawy czaszki w przypadku wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego. Obecnie niewiele jest informacji na temat endoskopowego leczenia hormonalnie czynnych gruczolaków przysadki, np. w przypadku CD, w której wynik badania MR jest często prawidłowy.

#### GRUCZOLAKI WYDZIELAJĄCE PROLAKTYNĘ

W przypadku braku powikłań wymagających natychmiastowego leczenia chirurgicznego, takich jak krwawienie do guza, wodogłowie lub wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, postępowaniem z wyboru w przypadku gruczolaków wydzielających PRL jest farmakoterapia agonistami DA. Bromokryptyna i kabergolina normalizują stężenie PRL u 89% chorych<sup>31</sup> i zmniejszają wielkość guza o co najmniej 50% u ponad 2/3 chorych w ciągu kilku pierwszych miesięcy leczenia. Poprawę pola widzenia uzyskuje się u 90% chorych. Chinagolid i kabergolina, selektywni agoniści receptora typu 2 dla DA skutecznie zmniejszają wydzielanie PRL i wielkość guza u dorosłych chorych z prolaktynoma nawet w przypadku słabej odpowiedzi lub nietolerancji bromokryptyny.



Kabergolina charakteryzuje się szczególnie dobrą tolerancją, co przekłada się na duży odsetek chorych przyjmujących lek zgodnie z zaleceniami.<sup>28</sup> Dłuższy niż bromokryptyna okres półtrwania i wygodne dawkowanie (raz w tygodniu) sprawia, że jest ona doskonałą opcją terapeutyczną dla tej grupy chorych.<sup>32,33</sup>

W odniesieniu do kobiet w wieku rozrodczym, bromokryptyna była stosowana u kilku tysięcy ciężarnych.<sup>33</sup> Wydaje się, że leczenie nie zwiększało częstości występowania wad wrodzonych u ponad 2000 dzieci urodzonych przez kobiety przyjmujące bromokryptynę. Dane na temat leczenia kabergoliną w okresie ciąży są ograniczone, jednak wydaje się, że nie zwiększa ona ryzyka powikłań u dzieci.<sup>34</sup>

Mimo że leczenie farmakologiczne może być bardzo skuteczne, u niektórych chorych stwierdza się nietolerancję lub oporność na leczenie zachowawcze. W przypadku oporności na leczenie zabieg operacyjny pozwala uzyskać remisję u 85% chorych z mikrogruczolakami wydzielającymi prolaktynę (tab. 3). Jak należy się spodziewać, wyniki leczenia makrogruczolaków są zwykle gorsze i w doświadczonych ośrodkach remisję osiąga się u około 50% chorych, co może być spowodowane wielkością guza lub bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym.<sup>5,25,26,35,36</sup>

#### CHOROBA CUSHINGA

Leczeniem z wyboru gruczolaków wydzielających kortykotropinę jest przezklinowa resekcja guza. Takie postępowanie jest skuteczne u większości chorych. Odsetek remisji po zabiegu operacyjnym sięga 70-98% i 50-98% w obserwacji długoterminowej (tab. 3).<sup>1,10,37</sup> Niestety, liczba wyleczeń zmniejsza się po 5 latach obserwacji, dlatego pacjenci powinni być obserwowani pod względem nawrotu choroby.<sup>10,38</sup> Ryzyko powikłań po operacji przeprowadzonej przez doświadczony zespół jest małe.<sup>36,39</sup> Po zabiegu często występuje niedoczynność nadnerczy, a chorzy mogą wymagać 6-12-miesięcznej terapii substytucyjnej do czasu powrotu funkcji osi podwzgórze-przysadka. Po normalizacji stężenia kortyzolu dynamika wzrostu dzieci może ulec poprawie, możliwe jest również uzyskanie wzrostu odpowiedniego do wieku.<sup>10</sup>

Wybór optymalnej metody leczenia nawrotów po przezklinowym usunięciu gruczolaka nadal budzi kontrowersje i każda z opcji (powtórny zabieg neurochirurgiczny, radiochirurgia i adrenalectomia) ma swoich zwolenników.<sup>1,27,40</sup> W przypadku makrogruczolaków można rozważyć radioterapię, ewentualnie w połączeniu z leczeniem mitotanem.<sup>41</sup> Postępowanie takie wymaga dużej ostrożności ze względu na nieznane ryzyko powikłań odległych (np. martwicy popromiennej lub wtórnych nowotworów).<sup>42-44</sup> W następstwie zabiegu operacyjnego może dojść do niedoczynności przysadki lub moczówki prostej, zaś częstym powikłaniem radioterapii są zaburzenia osi podwzgórze-przysadka.<sup>35</sup> Radiochirurgia stereotaktyczna z zastosowaniem noża gamma (gamma knife) lub zmodyfikowanego akceleratora liniowego zmniejsza szkodliwość napromieniania nawrotów lub gruczolaków resztkowych, umożliwiając jednocześnie kontrolę guza i normalizację nadmiernego wydzielania hormonów. W przypadku niepo-

wodzenia zabiegu operacyjnego i radiochirurgii należy rozważyć obustronną adrenalectomię.

#### GRUCZOLAKI WYDZIELAJĄCE HORMON WZROSTU

Celem leczenia gruczolaków wydzielających GH jest zmniejszenie masy guza, przywrócenie podstawowego i stymulowanego wydzielania GH oraz zachowanie prawidłowej czynności przysadki. Mimo poprawy skuteczności leczenia zachowawczego leczeniem z wyboru jest zabieg operacyjny z dostępu przezklinowego. Chirurgia zapewnia remisję biochemiczną (normalizację stężenia IGF-1 i GH <1 ng/l podczas OGTT) u około 85% chorych z mikrogruczolakami i 50% z makrogruczolakami (tab. 3). Chirurgia przezklinowa jest skuteczna zarówno u dzieci z cechami gigantyzmu, jak i u dorosłych z objawami akromegalii.<sup>2,45</sup> Odsetek nawrotów w ciągu 10 lat obserwacji sięga 8%, a ponowny zabieg operacyjny pozwala uzyskać remisję u 48% chorych.<sup>46,47</sup> Do zachowawczych metod leczenia akromegalii zalicza się radiochirurgię stereotaktyczną i farmakologiczną supresję GH za pomocą agonistów DA, analogów somatostatyny lub blokera receptora GH – pegwisomantu.<sup>8,9</sup>

Najnowsze doniesienia podkreślają imponujący postęp w leczeniu farmakologicznym gruczolaków wydzielających GH. Tradycyjnymi metodami leczenia guzów hormonalnie czynnych jest zastosowanie agonistów DA lub analogów somatostatyny. Agoniści DA zmniejszają objawy u większości chorych, natomiast normalizację stężenia IGF-1 uzyskuje się tylko w około 20-40% przypadków. Analogi somatostatyny (oktreotyd, sandostatyna LAR, lanreotyd i lanreotyd SR) normalizują stężenie IGF-1 u 60% chorych i mają korzystniejszy, w porównaniu z agonistami DA, profil działań niepożądanych.<sup>9</sup> Wprowadzony ostatnio do leczenia antagonist receptoru GH, pegwisomant, normalizuje stężenie IGF-1 u 90-100% chorych opornych na leczenie, chociaż doświadczenia w podawaniu leku dłużej niż 2 lata są ograniczone.<sup>46,48</sup>

#### LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE

Historycznie, uzupełniającym leczeniem z wyboru w przypadku nawrotu lub nieradykalnej operacji gruczolaka była radioterapia, jednak jej zastosowanie zmalało ze względu na wolne tempo normalizacji stężenia hormonów i zwiększoną częstość występowania wczesnych i późnych powikłań. W przeciwieństwie do napromieniania frakcjonowanego celem radiochirurgii jest podanie do guza całej dawki podczas jednej sesji. Radiochirurgia, dzięki zastosowaniu nowoczesnych systemów do planowania leczenia i dużemu gradientowi dawki, zapewnia ochronę otaczających guz tkanek zdrowych przed promieniowaniem. W tego typu leczeniu wykorzystuje się nóż gamma, przyspieszacz liniowy lub wiązki protonów.

Celem radiochirurgii u chorych na gruczolaki przysadki jest uniemożliwiająca wzrost guza inaktywacja komórek nowotworowych i w przypadku guzów czynnych normalizacja stężenia hormonów. Skuteczność kontroli wzrostu guza sięga 95% (tab. 4).<sup>4,41</sup> W warunkach idealnych cel ten jest osiągnięty bez uszkodzenia zdrowej części przysadki oraz sąsiadują-

TABELA 4. RADIOCHIRURGIA Z WYKORZYSTANIEM NOŻA GAMMA W LECZENIU NIECZYNNYCH GRUCZOLAKÓW PRZYSADKI (CO NAJMNIEJ 20 CHORYCH)

Autorzy	Liczba chorych	Średni czas obserwacji	Dawka (Gy)	Kontrola wzrostu (%)
Lim <sup>59</sup>	22	26	25	92
Witt i wsp. <sup>50</sup>	24	32	19	94
Mokry <sup>60</sup>	31	21	14	98
Izawa i wsp. <sup>55</sup>	23	28	22	94
Feigl <sup>61</sup>	61	55	15	94
Sheehan <sup>62</sup>	42	31	16	98
Muracevic (2003)	60	21,7	16,5	95
Iwai (2005)	34	36	14	93
Picozzi (2005)	51	60	16,5	NR <sup>a</sup>

<sup>a</sup>NR – lepiej niż kontrola.

TABELA 5. RADIOCHIRURGICZNE LECZENIE CD (CO NAJMNIEJ 20 CHORYCH)

Autorzy	Liczba chorych	Średni czas obserwacji (miesiące)	Dawka (Gy)	Kontrola endokrynologiczna (%)	Kontrola wzrostu (%)
Witt i wsp. <sup>50</sup>	25	32	19	28	92
Sheehan (1999)	43	44	20	63	100
Feigl <sup>61</sup>	20	64	29	35	100
Devin <sup>63a</sup>	35	35	22	49	91
Jagannathan <sup>64</sup>	70	42	24	52	95
Castinetti <sup>65</sup>	40	54	29,5	42,5	Nie przedstawiono

<sup>a</sup>Przyspieszacz liniowy, w pozostałych przypadkach nóż gamma.

cych naczyń krwionośnych i struktur nerwowych. Ważne jest, aby odróżnić odpowiedź na radiochirurgię od naturalnego, powolnego wzrostu guza, dlatego dopiero długotrwała kontrola radiologiczna może potwierdzić zahamowanie wzrostu lub zmniejszenie jego objętości.<sup>49,50</sup> Odsetki kontroli endokrynologicznych po radiochirurgii czynnego gruczolaka przysadki różnią się znacznie, co prawdopodobnie związane jest z metodologią, wielkością badanej grupy, czasem obserwacji po leczeniu oraz przyjętymi kryteriami odpowiedzi. Początkową normalizację stężenia hormonów, a następnie nawrót z hipersekrecją obserwuje się zarówno po radiochirurgii, jak i zabiegu operacyjnym.<sup>51</sup>

Odsetek remisji endokrynologicznych po radiochirurgicznym leczeniu CD wynosi 17-83%.<sup>4,49,50,52</sup> Podczas długotrwałej obserwacji 113 chorych poddanych radiochirurgii na Uniwersytecie Wirginia odsetek remisji wynosił 54% (tab. 5).<sup>4,52</sup>

Podobnie jak kryteria endokrynologiczne dla CD są nadal przedmiotem dyskusji, także kryteria remisji w akromegalii są niespójne. Najczęściej przyjmowanym kryterium remisji dla akromegalii jest obniżenie stężenia GH poniżej 1 ng/ml po podaniu glukozy oraz prawidłowe dla wieku i płci stężenie IGF-1.<sup>9</sup> Odsetek odpowiedzi na radiochirurgię w 25 bada-

niach z udziałem 420 chorych na akromegalię wahał się od 0 do 100% (tab. 6).<sup>3,27,53-56</sup>

Kryteria remisji endokrynologicznej dla prolaktynoma zakładają normalizację (odpowiednią dla płci) stężenia PRL w surowicy. Odsetek odpowiedzi na radiochirurgię w 22 badaniach po podaniu na marginesie guza średnio od 13,3 do 33 Gy wynosił od 0 do 84%.<sup>20,57,58</sup>

Radiochirurgia stereotaktyczna stała się ważnym narzędziem w leczeniu czaszkomogardlaków, które należą do guzów promienioczułych. Radioterapia może stanowić ważną opcję leczenia uzupełniającego, pozwalając na bezpieczne usunięcie łatwo dostępnego guza bez narażania chorych na niepotrzebne ryzyko powikłań poprzez wykorzystanie napromieniania do leczenia pozostawionych części guza, których usunięcie byłoby ryzykowne.

Aż do 60% czaszkomogardlaków ma budowę lito-torbielowatą, co pozwala na zastosowanie innych opcji leczenia uzupełniającego, m.in. biopsji aspiracyjnej torbieli lub założenia zastawki Ommaya. Umożliwia to bezpośrednie podanie dojamowe antybiotyku, bleomycyny, fosforu promieniotwórczego (32P) lub emitującego promieniowanie alfa 90Yt. Komórki płaskonabłonkowe obecne w czaszkomogardlakach są bardzo wrażliwe na te środki przeciwnowotworowe. W przypadku

TABELA 6. RADIOCHIRURGIA Z WYKORZYSTANIEM NOŻA GAMMA W LECZENIU AKROMEALII (CO NAJMNIEJ 20 CHORYCH)

Autorzy	Liczba chorych	Średni czas obserwacji (miesiące)	Dawka (Gy)	Kontrola endokrynologiczna (%)	Kontrola wzrostu (%)
Lim (1992)	20	26	25	38	92
Hayashi <sup>66</sup>	22	16	24	41	92
Laws (1999)	56	Nie przedstawiono	Nie przedstawiono	25	Nie przedstawiono
Izawa i wsp. <sup>55</sup>	29	28	22	41	94
Pollock <sup>67</sup>	26	42	20	42	100
Attanaiso <sup>68</sup>	30	46	20	37	100
Castinetti (2005)	82	49,5	Nie przedstawiono	23	Nie przedstawiono
Jezkova <sup>69</sup>	96	54	15	50	62,3

niewielkiego komponentu litego można odstąpić od zabiegu operacyjnego i przeprowadzić radykalną radiochirurgię.

## Obserwacja po leczeniu

Rokowanie u chorych z guzami siodła zależy od sprawności pacjenta, chorób współistniejących, wielkości i zasięgu guza oraz rozpoznania histopatologicznego. W przypadku guzów nieczynnych hormonalnie konieczne są regularne badania przedmiotowe, okulistyczne, endokrynologiczne i radiologiczne. U dzieci i młodzieży należy uważnie monitorować wzrost, masę ciała i przebieg procesów dojrzewania. Należy zwracać uwagę na objawy niedoczynności tarczycy, niewydolności kory nadnerczy, moczołki prostej i innych zaburzeń endokrynologicznych, a w przypadku ich wystąpienia wdrożyć odpowiednią suplementację hormonalną. MR należy wykonać w ciągu 3 miesięcy od operacji, a następnie co roku.

W przypadku guzów hormonalnie czynnych należy wykonywać przedstawione powyżej badania, trzeba zachować czujność na charakterystyczne objawy, aby mieć pewność, że wydzielanie hormonów nie jest nadmierne.

Artykuł z Neurologic Clinics of North America (Volume 25, Number 4, November 2007, 1231-1249, Jay Jagannathan, MD, PhD, Adam S. Kanter, MD, Jason P. Sheehan, MD, PhD, John A. Jane, MD, Edward R. Laws, MD, FACS) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

## PIŚMIENNICTWO

- Thapar K, Laws ER. Pituitary tumors. In: AHK, Laws ER editor. Brain tumors. London: Churchill Livingstone; 2001; p. 803-854.
- Jagannathan J, Dumont AS, Jane JA, et al. Pediatric sellar tumors: diagnostic procedures and management. Neurosurg Focus. 2005; 18: E6.
- Davis JR, Farrell WE, Clayton RN. Pituitary tumours. Reproduction. 2001; 121: 363-371.
- Sheehan JP, Jagannathan J, Pouratian N, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature and our experience. Front Horm Res. 2006; 34: 185-205.
- Colao A, Loche S, Cappa M, et al. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83: 2777-2780.
- Molitch ME. Pathologic hyperprolactinemia. Endocrinol Metab Clin North Am. 1992; 21: 877-901.

- Randall RV, Scheithauer BW, Laws ER, et al. Pituitary adenomas associated with hyperprolactinemia: a clinical and immunohistochemical study of 97 patients operated on transsphenoidally. Mayo Clin Proc. 1985; 60: 753-762.
- Laws ER. Acromegaly and gigantism. In: Wilkins RHRS editors. Neurosurgery. New York: McGraw Hill; 1985; p. 864-867.
- Vance ML. Endocrinological evaluation of acromegaly. J Neurosurg. 1998; 89: 499-500.
- Kanter AS, Diallo AO, Jane JA, et al. Single-center experience with pediatric Cushing's disease. J Neurosurg. 2005; 103: 413-420.
- Nieman LK. Medical therapy of Cushing's disease. Pituitary. 2002; 5: 77-82.
- Dickerman RD, Oldfield EH. Basis of persistent and recurrent Cushing disease: an analysis of findings at repeated pituitary surgery. J Neurosurg. 2002; 97: 1343-1349.
- Abe T, Ludecke DK, Saeger W. Clinically nonsecreting pituitary adenomas in childhood and adolescence. Neurosurgery. 1998; 42: 744-750 [discussion: 750-1].
- Lindholm J. Cushing's syndrome: historical aspects. Pituitary. 2000; 3: 97-104.
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 5593-5602.
- Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM, et al. Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. N Engl J Med. 1985; 312: 100-103.
- Jagannathan J, Dumont AS, Prevedello DM, et al. Genetics of pituitary adenomas: current theories and future implications. Neurosurg Focus. 2005; 19: E4.
- Colao A, Di Sarno A, Landi ML, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 2247-2252.
- Corsello SM, Ubertini G, Altomare M, et al. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. Clin Endocrinol (Oxf). 2003; 58: 662-670.
- Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA, et al. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. J Neurosurg. 2002; 97: 299-306.
- Jane JA, Laws ER. The surgical management of pituitary adenomas in a series of 3,093 patients. J Am Coll Surg. 2001; 193: 651-659.
- Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, et al. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. Neurosurgery. 1997; 40: 225-236 [discussion: 236-7].
- Kelly DF, Laws ER, Fossett D. Delayed hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. Report of nine cases. J Neurosurg. 1995; 83: 363-367.
- Friedman RB, Oldfield EH, Nieman LK, et al. Repeat transsphenoidal surgery for Cushing's disease. J Neurosurg. 1989; 71: 520-527.
- Laws ER, Fode NC, Redmond MJ. Transsphenoidal surgery following unsuccessful prior therapy. An assessment of benefits and risks in 158 patients. J Neurosurg. 1985; 63: 823-829.
- Laws ER. Recurrent pituitary adenomas. In: Landolt AM, Vance ML, Reilly PL editor. Pituitary adenomas. Edinburgh (Scotland): Churchill-Livingstone; 1996; p. 385-394.
- Nicola G, Tonnarelli G, Griner A. Surgery for recurrence of pituitary adenomas. In: GF, Beck-Peccoz P, BA editor. Pituitary adenomas: new trends in basic and clinical research. Amsterdam: Excerpta Medica; 1991; p. 329-338.
- Cappabianca P. „Boom boom” surgery. Surg Neurol. 2007; 67: 106.
- Jane JA, Han J, Prevedello DM, et al. Perspectives on endoscopic transsphenoidal surgery. Neurosurg Focus. 2005; 19: E2.
- Cappabianca P, Alfieri A, Colao A, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery in recurrent and residual pituitary adenomas: technical note. Minim Invasive Neurosurg. 2000; 43: 38-43.

31. Webster J. Clinical management of prolactinomas. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1999; 13: 395–408.
32. McKeage K, Cheer S, Wagstaff AJ. Octreotide long-acting release (LAR): a review of its use in the management of acromegaly. *Drugs.* 2003; 63: 2473–2499.
33. Colao A, di Sarno A, Pivonello R, et al. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002; 11: 787–800.
34. Ferrari CI, Abs R, Bevan JS, et al. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997; 46: 409–413.
35. Inoue HK, Kohga H, Hirato M, et al. Pituitary adenomas treated by microsurgery with or without Gamma Knife surgery: experience in 122 cases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999; 72 (Suppl 1): 125–131.
36. Laws ER, Ebersold GP. The results of transsphenoidal surgery in specific clinical entities. In: Laws ER, Randall R, EBK editor. *Management of pituitary adenomas and related lesions with emphasis on transsphenoidal microsurgery.* New York: Appleton-Century-Crofts; 1982; p. 277–305.
37. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med.* 1988; 109: 487–493.
38. Shimon I, Ram Z, Cohen ZR, et al. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: endocrinological follow-up monitoring of 82 patients. *Neurosurgery.* 2002; 51: 57–61 [discussion: 61–2].
39. Chandler WF, Scheingart DE, Lloyd RV, et al. Surgical treatment of Cushing's disease. *J Neurosurg.* 1987; 66: 204–212.
40. Martinez R, Bravo G, Burzaco J, et al. Pituitary tumors and gamma knife surgery. Clinical experience with more than two years of follow-up. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1998; 70 (Suppl 1): 110–118.
41. Pan L, Zhang N, Wang E, et al. Pituitary adenomas: the effect of gamma knife radiosurgery on tumor growth and endocrinopathies. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1998; 70 (Suppl 1): 119–126.
42. Shamisa A, Bance M, Nag S, et al. Glioblastoma multiforme occurring in a patient treated with gamma knife surgery. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 2001; 94: 816–821.
43. Yu JS, Yong WH, Wilson D, et al. Glioblastoma induction after radiosurgery for meningioma. *Lancet.* 2000; 356: 1576–1577.
44. Zhang N, Pan L, Wang EM, et al. Radiosurgery for growth hormone-producing pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2000; 93 (Suppl 3): 6–9.
45. Freda PU. How effective are current therapies for acromegaly?. *Growth Horm IGF Res.* 2003; 13 (Suppl A): S144–S151.
46. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4054–4058.
47. Abe T, Tara LA, Ludecke DK. Growth hormone-secreting pituitary adenomas in childhood and adolescence: features and results of transnasal surgery. *Neurosurgery.* 1999; 45: 1–10.
48. Melmed S, Vance ML, Barkan AL, et al. Current status and future opportunities for controlling acromegaly. *Pituitary.* 2002; 5: 185–196.
49. Witt TC. Stereotactic radiosurgery for pituitary tumors. *Neurosurg Focus.* 2003; 14: e10.
50. Witt TC, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Gamma Knife radiosurgery for pituitary tumors. In: Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger J editor. *Gamma Knife brain surgery. Progress in neurological surgery.* Basel (Switzerland): Karger; 1998; p. 114–127.
51. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 526–529.
52. Sheehan JM, Vance ML, Sheehan JP, et al. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2000; 93: 738–742.
53. Cozzi R, Barausse M, Asnaghi D, et al. Failure of radiotherapy in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2001; 145: 717–726.
54. Fukuoka S, Ito T, Takanashi M, et al. Gamma knife radiosurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas invading the cavernous sinus. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001; 76: 213–217.
55. Izawa M, Hayashi M, Nakaya K, et al. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2000; 93 (Suppl 3): 19–22.
56. Jackson IM, Noren G. Gamma knife radiosurgery for pituitary tumours. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1999; 13: 461–469.
57. Pouratian N, Sheehan J, Jagannathan J, et al. Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas. *Neurosurgery.* 2006; 59: 255–266 [discussion: 255–66].
58. Thorsen FA, Ganz JC. Dose planning with the Leksell Gamma Knife: the effect on dose volume of more than one shot at the same target point. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1993; 61 (Suppl 1): 151–163.
59. Lim YL, Leem W, Kim TS, et al. Four years experience in the treatment of pituitary adenomas with gamma knife radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1998; 70 (Suppl 1): 95–109.
60. Mokry M, Ramschak-Schwarzer S, Simbrunner J, et al. A six-year experience with the postoperative radiosurgical management of pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999; 72 (Suppl 1): 88–100.
61. Feigl GC, Bonelli CM, Berghold A, et al. Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. *J Neurosurg.* 2002; 97: 415–421.
62. Sheehan JP, Kondziolka D, Flickinger J, et al. Radiosurgery for residual or recurrent nonfunctioning pituitary adenoma. *J Neurosurg.* 2002; 97: 408–414.
63. Devin JK, Allen GS, Cmelak A, et al. The efficacy of linear accelerator radiosurgery in the management of patients with Cushing's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2004; 82: 254–262.
64. Jagannathan J, Sheehan P, Pouratian N, et al. Gamma knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg.* 2007; 106: 980–987.
65. Castinetti F, Nagai M, Dufour H, et al. Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156: 91–98.
66. Hayashi M, Izawa M, Hiyama H, et al. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999; 72 (Suppl 1): 111–118.
67. Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, et al. Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization. *J Neurosurg.* 2002; 97: 525–530.
68. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, et al. Gamma knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 3105–3112.
69. Jezkova J, Marek J, Hana V, et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly—long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 64: 588–595.

## Komentarz

Dr hab. n. med. Romuald Krajewski  
Katedra i Klinika Nowotworów Głowy i Szyi,  
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie,  
Warszawa

Artykuł Jagannathana i wsp. jest zwięzłym podsumowaniem patologii, diagnostyki i leczenia łagodnych nowotworów okolicy siodła tureckiego. Przedstawione przez autorów zasady postępowania są powszechnie stosowane również w Polsce. Chciałbym zwrócić uwagę na trzy zagadnienia związane z tymi guzami.

W miarę upowszechniania diagnostyki obrazowej rośnie liczba wykrywanych bezobjawowych gruczolaków przysadki i innych guzów okolicy siodła tureckiego oraz pojawiają się trudne decyzje dotyczące dalszego postępowania. Jeżeli guz jest duży i wydaje się, że może dawać objawy wzrokowe lub zaburzać czynność przysadki, na pewno wskazane jest uzupełnienie diagnostyki okulistycznej i endokrynologicznej. Dalsze postępowanie będzie zależało od wyników tych badań. Częściej jednak guz jest mały lub tylko podejrzewamy jego obecność i nie ma on styczności z narządem wzroku. Badanie obrazowe wykonano z powodu bólu głowy lub przebytego urazu głowy. Rozstrzygnięcie, czy objawy są związane z guzem, jest bardzo trudne, a leczenie chirurgiczne czy radiochirurgiczne guza jedynie w celu zmniejszenia lub wyleczenia bólu głowy może być wskazane tylko w bardzo nielicznych, wyjątkowych sytuacjach. Jak i w innych łagodnych, przypadkowo wykrytych guzach, najważniejsze jest więc wyznaczenie terminu kolejnego badania obrazowego oraz poinformowanie chorego, na jakie objawy powinien zwrócić szczególną uwagę i w razie ich wystąpienia zgłosić się wcześniej. W przypadku większych guzów lub niejasnych dolegliwości celowe może być również wykonanie wyjściowej oceny okulistycznej i endokrynologicznej, której wyniki mogą następnie służyć jako punkt odniesienia w obserwacji.

W artykule stosunkowo niewiele uwagi poświęcono chirurgii endoskopowej guzów przysadki i okołosiodłowych. Jest to obecnie dominujący sposób leczenia chirurgicznego gruczolaków przysadki, który stale się rozwija. Za pomocą endoskopu można usunąć zarówno mikrogruczolaki, jak i bardzo duże guzy wyrastające ponad siodło tureckie. W doświadczonych zespołach doszczędność zabiegów jest

taka sama albo lepsza niż przy zastosowaniu mikrochirurgicznego dostępu przezklinowego. Można stwierdzić, że jest to obecnie standardowa metoda leczenia. Rekonstrukcja dna siodła tureckiego w operacji endoskopowej jest trudniejsza i jej skuteczność zależy od doświadczenia zespołu. Wspomniane przez autorów rozleglejsze otwarcie zatoki klinowej jest elementem utrudniającym rekonstrukcję, ale zapewnia znacznie lepszą widoczność i możliwość manipulacji narzędziami, i powinno być uważane raczej za zaletę techniki endoskopowej.

Doświadczony zespół zajmujący się chirurgią endoskopową coraz częściej usuwają z dostępu przez jamę nosa, zatokę klinową i *planum sphenoidale* również guzy nadsiodłowe. Wymaga to dużych umiejętności i uważa się, że pierwsze takie zabiegi można wykonać dopiero po zoperowaniu dużej liczby guzów siodła tureckiego. Do dobrego uwidocznienia guza nadsiodłowego potrzebne jest jeszcze większe otwarcie, a rekonstrukcja opony twardej stanowi bardzo duże wyzwanie techniczne. W początkowym okresie wykonywania takich zabiegów częstość płynotoku po operacji endoskopowej dochodziła do kilkunastu procent i stawała pod znakiem zapytania bezpieczeństwo (a więc i celowość stosowania) tej metody. Obecnie płynotoków po endoskopowej chirurgii podstawy czaszki jest nadal więcej niż po operacjach klasycznych, ale inne korzystne aspekty tych zabiegów (mała inwazyjność, łagodniejszy przebieg pooperacyjny, brak blizn) mogą równoważyć to zwiększone ryzyko i należy się spodziewać, że udział chirurgii endoskopowej w leczeniu omówionej w artykule grupy guzów będzie rósł.

Wśród chorób wymagających różnicowania z guzami okołosiodłowymi autorzy wymienili torbiel pajęczynówki. Poszerzone przestrzenie płynowe w okolicy nadsiodłowej i w siodle tureckim określa się mianem pustego siodła. Podjęcie decyzji w takich sytuacjach jest trudne, ponieważ u większości chorych ciężko ocenić, jaki jest związek przestrzeni płynowej/torbieli z objawami. Jako że zmiany te zwykle nie powiększają się w kolejnych badaniach obrazowych, decyzję o celowości leczenia chirurgicznego podejmuje się na podstawie nasilania się objawów. Do wymienionej w tabeli 1 artykułu listy różnych chorób warto jeszcze dodać tętniaki tętnicy szyjnej, które nawet po wykonaniu kompletnej diagnostyki obrazowej mogą być bardzo trudne do różnicowania i chirurg operujący „guz” w tej okolicy powinien zawsze pamiętać o tej mało prawdopodobnej i bardzo rzadkiej, ale za to bardzo groźnej dla pacjenta sytuacji.