

A hypophysis daganatai

A hypothalamo-hypophysealis rendszer tartja irányítás alatt az összes hormontermelő szervünket, így szervezetünk homeostasisát ez a fő tengely határozza meg. Ezt az összehangolt rendszert a hypothalamus irányítja a hypophysisen keresztül. A hypophysisben elhelyezkedő daganatok, mint a központi idegrendszer igen érzékeny területe, igen különböző tüneteket hoznak létre. Ezen kórfolyamatok kezelése közös munkát igényel a társzakták között, idegsebészet, endokrinológia, szemészet.

Epidemiológia, etiológia

Az agyalapi mirigy daganatai túlnyomó többségben az elülső lebenyből, adenohypophysisből indulnak ki, melyek főként jóindulalú adenomák. A hátsó lebeny, neurohypophysis daganatai igen ritkán fordulnak elő. Az agydaganatok ~10%-át teszik ki, de ennek arányát a postmortem vizsgálatok magasabbra teszik ki. A 30-40 éves korosztály érintett leginkább. A férfi-nő arány közel azonos, minimális női dominanciával. Prevalenciája 20/100 000, incidenciája 1,5-2/100 000/évre teszik. Többszörös endokrin adenomatosis/neoplasma (MEA vagy MEN) előfordulása esetén az incidencia jelentősen emelkedik. A daganat kialakulás hátterében két feltevés ismert: az oncogén aktiváció, valamint a hypothalamus szabályozási zavara útján hozzájárulhat daganatok kialakulásához, a hormonális gátlás megszűnésével, hormon túlprodukciónal, mind a célszerv visszacsatolásának hiányával.

Felosztás

Megkülönböztetünk méret alapján mikroadenomákat (<1cm) és makroadenomákat (>1cm). Csoportosíthatjuk gyakorlati módon, főként endokrinológiailag aktív (funkcionáló) és inaktív (nem funkcionáló) daganatokra, melyet a kórszövettani vizsgálat, immunhisztokémia, életkron mikroszkópos megjelenés is segít.

1. endokrinológiailag aktív daganatok: (gyakran előfordulnak több hormont is szekretáló, plurihormonális adenomák, általában prolaktint és GH)
 - prolaktin-termelő (25-40%),
 - növekedési hormon(GH)-termelő (20-25%),
 - adrenocorticotrop hormon(ACTH)-termelő (5-10%),
 - thyrotropin(TSH)-termelő (<1%),

- gondotropin-termelő (folliculus stimuláló hormon FSH, luteinizáló hormon LH) (<1%).
2. endokrinológiailag inaktív daganatok (25-40%): főként a null-sejtes adenomák és oncytomák, valamint a ritkábban előforduló gonadotropint, inaktív corticotropint vagy glycoproteint szekretáló daganatok.

Előfordulnak rosszindulatú agyalapimirigy daganatok is, de az előfordulások igen ritka, általában invazívan növekednek és szekretáló hatásúak (ACTH, prolaktin). Metasztatizálni is tudnak, mely igen rossz prognózist jelent.

Tünetek

A hypophysis daganatokat klasszikusan endokrinológiailag aktív és inaktív formákra osztjuk. A nem funkcionáló daganatok, nem hoznak létre tüneteket, amíg a bizonyos méretet nem érik és térfoglaló hatásukkal neurológiai zavart nem okoznak. Addig a funkcionáló daganatok élettani elváltozásokat hoznak létre a megváltozott hormon produkció miatt. Az esetek egy részében tünetmentesen ismerjük fel az elváltozást más okból kért képalkotó vizsgálat alapján derül ki. Nasalis liquorrhea is kialakulhat igen ritkán, melyet invazív adenomák okozhatnak. Fejfájást is szoktak jelezni a betegek, melyet főként a fokozott intrasellaris nyomás, a diaphragma sellae-re fennálló nyomás okoz.

1. Hormonális működés zavara okozta tünetek:

A. Hormon túlműködés: adenomák közel 65%-a hormont szekretál

a) Prolaktin: nőkben amenorrhoea-galactorrhea (Forbes-Albright szindróma), férfiakban impotenciát, mindkét nemnél infertilitás, csonttritkulás (osteoporosis nőknél, osteopenia férfiaknál). Létrehozhatja prolactinoma vagy a hypophysisnyél compressioja, mely esetén a prolaktin termelés feletti gátló kontroll megszűnik.

b) GH: felnőtt: gigantizmus; gyermek: epiphysis záródása előtt gigantizmus (ritka)

c) ACTH:

- Cushing betegség (endogén hyperkortizolizmus): igen ritka, 40/millió lakos, tünetei: kóros elhízás (holdvilágarc), hypertensio, striák, csökkent libidó, nőkben amenorrhoea, férfiakban impotencia, hyperpigmentáció, atrófiás bőr,

pszichés elváltozások (depresszió, hangulatváltozás), osteoporosis, izomnövekedés fáradékonysággal, hyperpigmentáció.

- Nelson szindróma (akinél mindkét mellékvesét eltávolították Cushing betegség miatt) hyperpigmentáció jellemző

d) TSH: másodlagos (centrális) hyperthyroidizmus

e) gonadotropin hormonok (LH, FSH): általában nincs klinikai tünete

B. Hormon alulműködés: általában nem funkcionáló daganat okozta hypophysis compressio következtében alakul ki (compressio érzékenysége: GH, LH és FSH, TSH, ACTH). Panhypopituitarizmusban (Simmonds-kór, Simmonds-cachexia) az ade

- GH: gyermek: növekedésben való elmaradás, felnőtt: metabolikus elváltozások, testsúly csökkenés, centralis obesitas, fáradékonyság
- hypogonadizmus: amenorrhea, libidó csökkenés, infertilitás
- hypothyroidizmus: hideg intolerancia, myxödéma, alagút szindrómák, testsúlynövekedés, memória zavarok, fokozott alvásigény, székrekedés.
- hypoadrenalizmus: orthostaticus hypotensio, fáradékonyság
- Csupán egy hormon alulműködése nem típusos adenomára, sokkal inkább hypophysitisre kell gondolni.
- Diabetes insipidus hypophysis adenománál műtét előtt nem jelentkezik, kivéve: hypophysis apoplexia, autoimmun hypophysitis, hypothalamus glioma, suprasellaris csíra sejt (,,germ cell”) daganat esetén.
- Gonadotropin hiány anosmiával Kallman szindróma részeként jelentkezhet.

2. Tértfoglaló hatás: a daganatok felismerése előtt főként a hormonálisan inaktív daganatok igen nagy méreteket érhetnek el, míg a funkcionáló daganatok esetén főként férfiakban a prolaktinomák nőnek meg igen nagyra.

- a) Látászavar: általában látótér beszűkülés, ritkábban visus csökkenése jelentkezik. Esetek többségében a chiasma opticumot középen nyomja az adenoma, ekkor bitemporalis hemianopsia alakul ki. Amennyiben excentrikus

elhelyezkedésű, akkor homonym hemianopsia, míg ellenoldali felső külső, temporalis látótérkiesés jelentkezik a chiasma hátsó térdét (von Willebrand-szöglet) comprimáló adenoma esetén.

- b) Obstruktív hydrocephalust és koponyaűri nyomásfokozódás tüneteit okozhatnak a suprasellarisan terjedő makroadenomák, melyek III. agykamrába növe a foramen Monroe-t elzárva liquor cerebrospinalis keringési zavart okoznak.
- c) Szemmozgás zavart okozhatnak, főként az invazív adenomák, melyek a sinus cavernosusba (n.III., IV., V/1., V/2., VI.) terjednek, diplopiát, ptosist okozva, de emelett arcfájdalom is kialakulhat a nervus trigeminus ágainak érintettségével.
- d) Hypothalamus érintettsége ritkán fordul elő, azonban kifejezett tünetekkel járhat: só-, vízháztartás zavara, az ébrenlét-alvás ciklusának felborulása, affektivitás zavara (agresszió, kritikátlanág).

Hypophysis apoplexia

Hirtelen kialakuló neurológiai és / vagy endokrinológiai zavarral járó intrasellaris vérzés térfoglaló hatással, mely az esetek többségében hypophysis adenoma bevérzése, de ritkábban előfordulhat ép szövet vagy infarctusos állomány bevérzése a hypopyhsisben. Tünetei igen markánsak, hirtelen jelentkező látótér és látásélesség csökkenés, ophthalmoplegia, szembesugárzó fájdalom, arc-fájdalom (parasellaris terjedés esetén), mely trigeminus-neuralgiához is hasonlíthat. Hypothalamus érintettségénél tudatállapotromlás, sopor, kóma is felléphet. A diagnózis felállításához a markánsan és az igen gyorsan kialakuló tünetek mellett a koponya MRI ad egyértelmű segítséget. A hypophysis daganatok 3%-a esetén jelentkezik, de tünetmentes esetek is hasonló arányban fordulnak elő. Kezelése látótér, látásélesség zavar hiányában prolactinomák esetén bromocriptin, amennyiben szemészeti eltérés is fennáll, akkor mielőbb műtéti kezelés decompressió cséllal, mely főként transshpenoidalis úton végezhető.

Diagnózis

Elsődlegesen az anamnézis és klinikai tünetek, emellett szemészeti, endokrinológiai és radiológiai vizsgálat elengedhetetlen.

- Szemészet: látótér vizsgálat fontos része a hypophysis daganat felismerésében, kezelésében, utánkövetésében.
- Endokrinológiai vizsgálatok: a hormonok alapszintjének meghatározása, a szérumban mérhető hormonok diurnális változásának követése, terheléses, supressió és stimulációs tesztek fontosak a diagnózishoz.
- Képkeltő módszerek: elsődlegesen az MR vizsgálat jön szóba, mivel a mind az intra- és parasellaris régió, a daganat szomszédos képletekhez (n.opticus, chiasma opticum, a.carotis interna, sinus cavernosus) való viszonya pontosan megítélhető. Differenciál diagnosztikához segítséget nyújt. Mikroadenomák esetén T1 súlyozott jelmenetben alacsony, T2 jelmenetben magas jelintenzitású, kontrasztanyaghalmozás nélkül. A neurohypophysis T1 súlyozott jelmenetben magas jelintenzitású. CT vizsgálat vagy az MR vizsgálat kivitelezésének kontraindikációja esetén, vagy kiegészítő vizsgálatként jön szóba, a csontos struktúrák pontosabb megítélése, a műtéti feltárás megtervezéséhez.

Kezelés

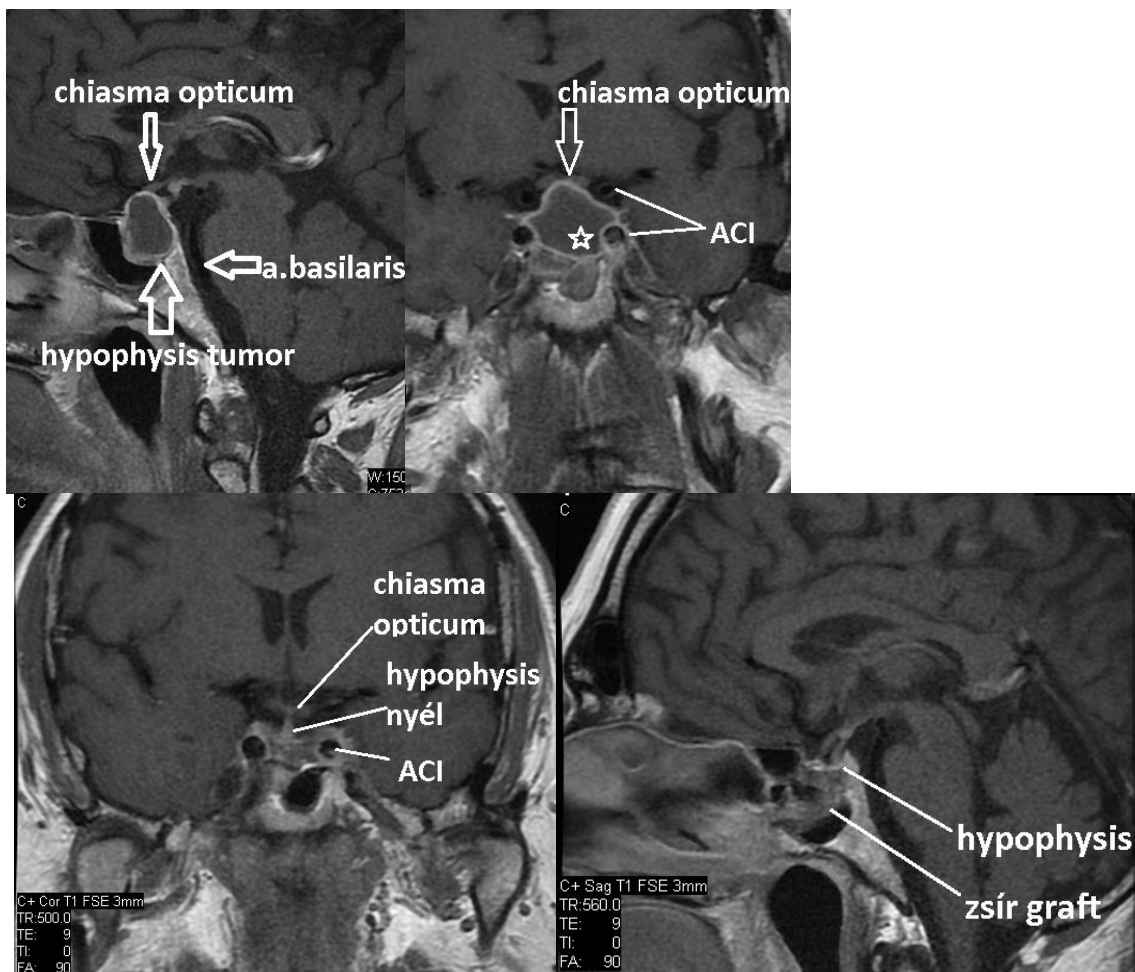
A képkeltő vizsgálatok egyre elterjedtebb használatával egyre gyakrabban találkozunk tünetmentes hypophysis daganatokkal. A funkcionálisan inaktív, compressió tüneteket nem okozó daganatok nem igényelnek kezelést, azonban rendszeres endokrinológiai, szemészeti és MR-vizsgálat feltétlen szükséges az utánkövetéshez. Tünetkozó vagy tünetmentes növekedést mutató daganatok ellátást igényelnek, melyek gyógyszeres, sebészi vagy sugárkezelés, vagy ezek kombinációja lehet.

- Prolactinoma: >500IU prolaktin szint esetén elsődlegesen gyógyszeres kezelés javasolt. A prolaktinoma az egyetlen hypophysis daganat, mely esetén a gyógyszeres terápia (dopamin-antagonisták) az elsődlegesen választandó kezelési forma.

- Acromegalia: műtéti kezelés az elsődleges a GH-szint gyors csökkentése érdekében. Gyógyszeres terápia sikertelen műtéti eredmény, műtéti kontraindikáció esetén jön szóba.
- Cushing-kór: műtéti eltávolítás kb. 85%-os eredményességgel jár.

Gyógyszeres kezelés

- dopamin antagonisták (prolaktinoma, acromegalia): bromokriptin, pergolide, cabergoline
- szomasztotin analógok (acromegalia): octreotide
- serotonin receptor gátló (Cushing betegség): cyproheptadine
- cortisol termelés gátlása (Cushing betegség): ketokonazole, metyrapone, mitotane



1.ábra: ACTH termelő hypophysitis adenoma (grade I.) műtét előtti és utáni sella MR képe.

Balra fenn: sellát kitöltő, a csontot destruáló, suprasellarisan is terjedő adenoma.

Jobbra fenn: suprasellarisan a chiasma opticumot eléri, megemeli az adenoma.

Balra lenn: műtét utáni kontroll MR, a sellában látható hypophysistól egyértelműen elkülönül a chiasma.

Jobbra lenn: műtét utáni kontroll MR, az épen maradt hypophysis alatt a sella bázisát rekonstruáló abdominalis subcutan zsír graft is azonosítható.

Műtéti kezelés

Műtéti kezelés szükséges a térfoglaló hatás miatt tüneteket okozó (látótér kiesés, visus csökkenés) daganatok, tünetet nem okozó, de chiasmát megemelő daganatok, akut látótér vagy tudatállapot romlást okozó daganatok, gyógyszeresen nem uralható hormonszint változást okozó daganatok, ismeretlen sellaris folyamat esetén szövettani diagnózis miatt.

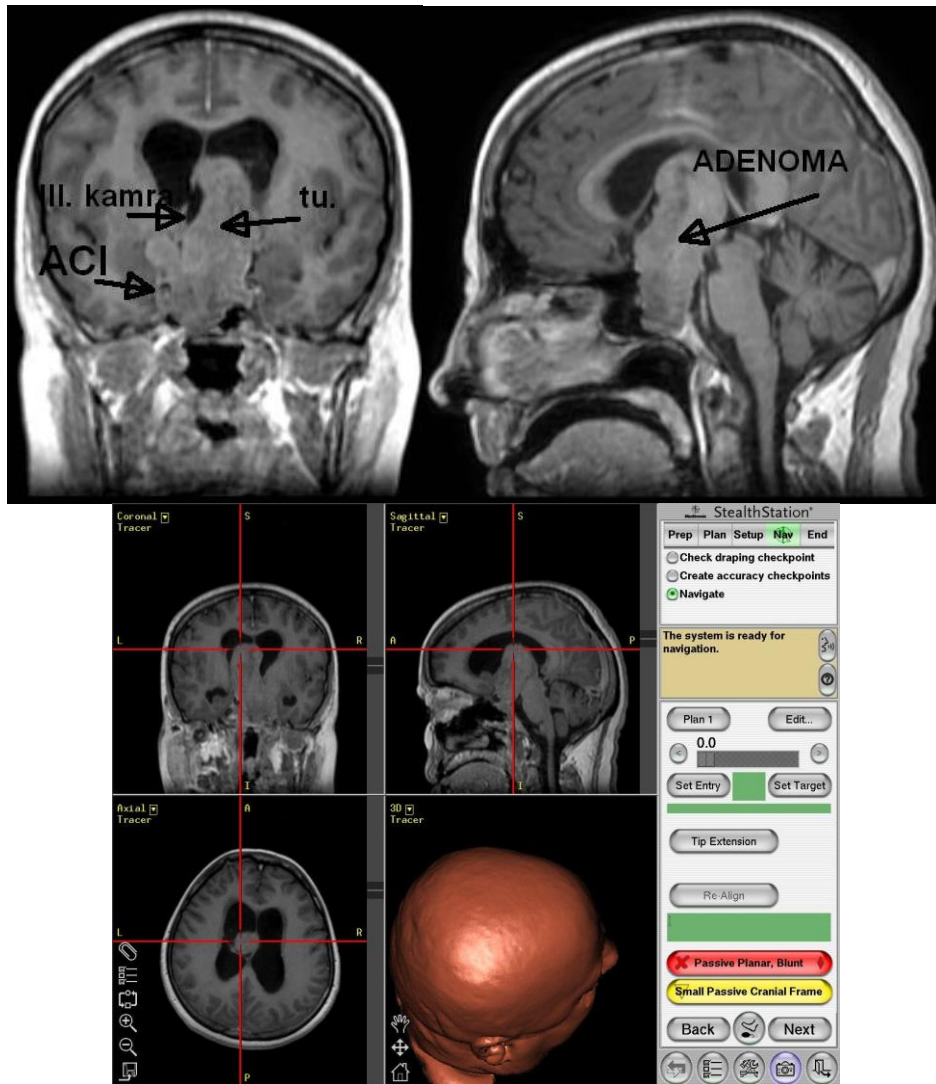
Elsőként transcranialis úton végeztek hypophysis daganat eltávolítást (1889, Sir Victor Horsely), majd Schloffer 1907-ben bevezette a transsphenoidalis feltárást, ez utóbbi feltárást használatos elsődlegesen az intrasellaris, esetleg részben para- vagy suprasellarisan terjedő daganatok esetén. Korábban csak mikroszkóppal végzett transsphenoidalis műtéteknél, endoszkóppal asszisztált vagy teljesen endoszkópos műtétek is megjelentek, azonban még egyértelmű különbséget nem sikerült kimutatni a műtéti hatékonyság, szövődmény, recidíva, residuum tekintetében. Transcranialis feltárást (subfrontalis, pterionalis) főként supra- vagy parasellaris terjedés esetén választunk, vagy az óriás adenomák esetén két ülésben is végzünk műtéteket. A transsphenoidalis feltáráson keresztül végzett műtéteknél, főként reoperációknál, sinus sphenoidalis anatómiai variánsainál, microadenomáknál neuronavigációval kiegészítve még biztonságosabb eltávolítást érünk el. Egyes centrumokban a műtétnél a hátrahagyott, residuumok lecsökkentése, kivédése céljából intraoperatív MR vizsgálatot végeznek.



2.ábra: A transszphenoidális műtétek nasalis fázisát, amíg a sinus sphenoidalist feltárjuk, endoszkóppal fül-orr-gégész végzi, majd a műtéttől függően vagy endoszkóppal, vagy mikroszkóppal történik a daganat eltávolítás.



3.ábra: Műtét közben egyszerűen tudunk mikroszkópra váltani. Műtét közben a neuronavigáció segítségével a feltárás közben a középvonal megtartásában, műszerek pontos lokalizációjában, a környező ér-, idegképletek elkerülésében nyújt segítséget.



4.ábra: Óriás hypophysis adenoma MR képe.

Fenn: műtét előtt készült MR felvételeken látható a suprasellarisan igen kiterjedten terjedő, a III. agykamrát is comprimaló, oldalkamrákba nőtt adenoma.

Lenn: műtét közben navigációs rendszerrel készített fotó, melyen látható, hogy az adenoma legmagasabb pontja is elérhető.

Sugárkezelés

Akkor jön szóba, amennyiben a műtéti és/vagy sugárkezelés hatástalannak bizonyul, vagy a sebészi eltávolítás után hormonálisan aktív marad a daganat. 4-6 hét alatt 40-50 Gy dózis, 20-25 frakcióval (1,8-2 Gy) MR- vagy CT alapú 3D konformális besugárzást végeznek. Amennyiben a daganat mérete 25-30mm alatt van és a n.opticustól, chiasmától legalább 2-3mm távolságra van, akkor a leghatásosabb ez a kezelés forma.

Szubsztitúció

A kórkép felismerésének idejében már szükségessé válhat a hormonpótlás, melyet a tumor okozta compressio vagy bevérzés hoz létre. A műtéti kezelés során kialakuló iatrogén hypopophysis sérülés is indokolhat átmeneti vagy folyamatos hormonpótlást. Főként cortison, thyroxin, elvértve ösztrogén és tesztoszteron pótlása szükséges, folyamatos endokrinológiai gondozás mellett. Diabetes insipidus 20-40%-ban jelentkezhet műtétek után, mely átmeneti lehet vagy tartós, ez esetben folyamatos ADH pótlás válik szükségessé. Gyermekesek esetén GH pótlás is szükséges lehet.

Irodalom

1. Ammirati M, Wei L, Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 Aug; 84 (8):843-9.
2. Cappabianca P, Cavallo LM, Solari D, et al. Endoscopic Endonasal Surgery for Pituitary Adenomas. *World Neurosurg* 2014 Dec; 82(6S):3-11.
3. Gaál: Sebészet, 7. kiadás, Medicina Kiadó, Budapest 2010.
4. Greenberg MS: Handbook of Neurosurgery, Seventh Edition, New York, Thieme, 2010.
5. Hardy J. Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 1969; 16:185-93.
6. Jankowski PP, Crawford JR, Khanna P, et al. Pituitary tumor apoplexy in adolescents. *World Neurosurg* 2014 Dec 17.
7. Kim W, Clelland C, Yang I, et al. Comprehensive review of stereotactic radiosurgery for medically and surgically refractory pituitaryadenomas. *Surg Neurol Int* 2012; 3(2):79-89.
8. Marko NF, LaSota E, Hamrahian AH, et al. Comparative effectiveness review of treatment options for pituitary microadenomas in acromegaly. *J Neurosurg* 2012 Sep;117(3):522-38.
9. Miller BA, Ioachimescu AG, Oyesiku NM. Contemporary Indications for Transsphenoidal Pituitary Surgery. *World Neurosurg* 2014 Dec; 82(6S):S147-S151.

10. Nyquist GG, Rosen MR, Friedel ME, et al. Comprehensive Management of the Paranasal Sinuses in Patients Undergoing Endoscopic Endonasal Skull Base Surgery. *World Neurosurg* 2014;82(6):54-58.
11. O'Malley BW, Grady MS, Gabel BC, et al. Comparison of endoscopic and microscopic removal of pituitary adenomas: single-surgeon experience and the learning curve. *Neurosurg Focus* 2008; 25:E10.
12. Villwock JA, Villwock MR, Goyal P, et al. Current trends in surgical approach and outcomes following pituitary tumor resection. *Laryngoscope* 2015 Jan 13.