

*MARZANNA CHOJNACKA¹, ANNA SEMANIAK², KATARZYNA PĘDZIWIATR¹,
ANNA SKOWROŃSKA-GARDAS¹

Zastosowanie radioterapii w gruczolakach przysadki u dzieci – opis trzech przypadków

Radiotherapy for pituitary adenomas in children – report of three cases

¹Pracownia Przygotowania, Planowania i Leczenia Napromienianiem, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa
Kierownik Pracowni: dr hab. n. med. Zbigniew Szutkowski

²Zakład Fizyki Medycznej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa
Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Paweł Kukołowicz

Summary

Pituitary adenomas are uncommon central nervous system tumors in children. The therapeutic procedure includes surgery, medical therapy for patients with secreting adenomas, and radiotherapy for selected cases. Between 2005 and 2014 three children with pituitary adenoma were irradiated in Radiotherapy Department Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center – Institute in Warsaw. Both short clinical characteristic and radiotherapy schedules of these patients were presented to show the evolution of irradiation techniques and its connection with the ability of healthy tissue protection. Radiotherapy was tolerated well in all children. Neither vision deterioration nor worsening of the pituitary failure was evaluated. Epilepsy was diagnosed in one patient, most likely because of the late complications of irradiation. We observed greater protection of healthy tissue when the conformal radiotherapy methods were applied. The postoperative radiotherapy should be considered as supplementary treatment for patients with the pituitary macroadenomas and the residual tumors. This therapy may be safely postponed for children with maintained pituitary secretion until the tumor progression. The multidisciplinary care after therapy should be the standard procedure due to the wide spectrum of treatment toxicity.

Keywords

pituitary adenomas, radiotherapy, stereotactic irradiation

WSTĘP

Gruczolaki przysadki stanowią zaledwie 3% wszystkich guzów mózgu zlokalizowanych nadnamiotowo u dzieci (1-3). Jest to schorzenie, którego podejrzenie zwykle wysnuwa endokrynolog (ze względu na cechy hipersekcji niektórych hormonów) bądź okulista (po stwierdzeniu nieprawidłowości w badaniu dna oka czy zaburzeń pola widzenia) (1, 3-6). Wynik badania rezonansu magnetycznego (MRI) okolicy siodła turec-

kiego oraz ocena czynności wydzielniczej gruczolaka stanowią podstawę do podjęcia decyzji terapeutycznych. Leczenie gruczolaków przysadki jest postępowaniem indywidualizowanym w zależności od typu guza. W większości przypadków wykonywany jest zabieg operacyjny z dojścia przez zatokę klinową (1, 2, 4). W guzach czynnych hormonalnie o typie *prolactinoma* leczenie farmakologiczne z zastosowaniem agonistów dopaminy jest leczeniem pierwszego rzutu (1-4,

7). Radioterapia jako metoda zasadnicza stosowana jest rzadko – tylko w przypadku obecności przeciwwskazań do przeprowadzenia zabiegu operacyjnego. Jako metoda uzupełniająca rozważana jest po stwierdzeniu cech progresji guza po operacji lub niekontrolowanej leczeniem farmakologicznym aktywności hormonalnej gruczolaka (1, 2, 4, 8, 9). Obawy przed zastosowaniem napromieniania u dzieci wynikają z toksyczności tej metody leczenia. Jednakże, obecnie stosowana radioterapia to metody wysoce konformalne, pozwalające na skupienie wysokiej dawki w obszarze guza z maksymalnym jej obniżeniem w tkankach sąsiadujących (10, 11).

Celem pracy jest określenie roli nowoczesnych metod napromieniania w leczeniu gruczolaków przysadki u dzieci.

OPISY PRZYPADKÓW

W latach 2005-2014 w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii w Warszawie przy ul. Wawelskiej 15 leczono napromienianiem troje dzieci z rozpoznaniem gruczolaka przysadki. Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę poszczególnych pacjentów oraz zaprezentowano plany leczenia w celu pokazania ewolucji metod radioterapii i związanego z tym wzrostu możliwości ochrony prawidłowych tkanek.

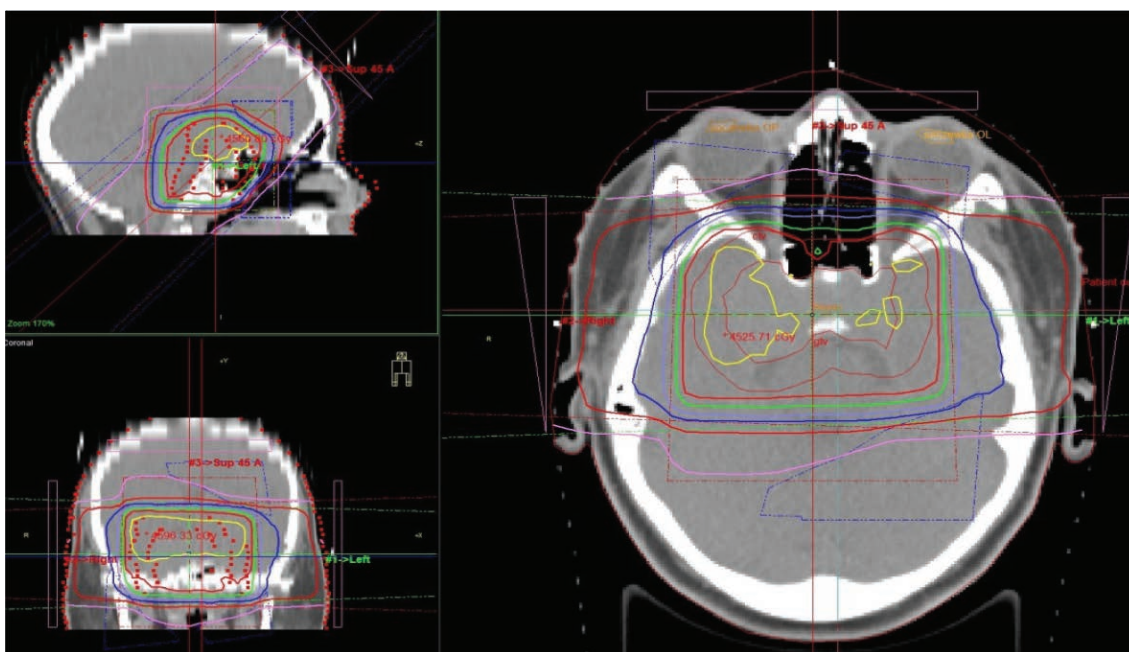
Pacjent 1

Dziesięcioletnia dziewczynka z otyłością powyżej 97 centyla oraz miesięcznym wywiadem bólu głowy i niedowładem nerwu II i IV po stronie prawej. W badaniu MRI uwidoczniło rozległą masę zlokalizowaną śród- i nadsiodłowo o wymiarach 40 x 27 x 26 mm, naciekającą zatoki jamiste. Skrzyżowanie nerwów wzrokowych było wtopione w masę guza. U pacjentki stwierdzono znacznie podwyższony poziom prolaktyny: 890 ng/ml przy normie do 19,7 ng/ml. W pierwszym etapie przeprowadzono biopsję endoskopową guza z dojścia przez zatokę klinową. Po ustaleniu rozpoznania inwazyjnego gruczolaka przysadki o typie *prolactinoma* włączono leczenie

bromokryptyną w dawce 2,5 mg/dobę. Po okresie półrocznej terapii doszło do progresji klinicznej w postaci nasilenia bólu głowy oraz upośledzenia ostrości widzenia, potwierdzonej w badaniu MRI (masa 50 x 34 x 36 mm). Pacjentka została poddana leczeniu operacyjnemu, usunięto częściowo gruczolaka drogą kraniotomii czołowej.

Na tym etapie leczenia pacjentka została zakwalifikowana do radioterapii. W chwili kwalifikacji stwierdzono wielohormonalną niewydolność przysadki, niewielką wadę wzroku wymagającą zastosowania szkieł korekcyjnych oraz znaczną otyłość, powyżej 97 centyla. W badaniu obrazowym wymiary gruczolaka były zbliżone do tych sprzed operacji. Na przełomie sierpnia i września 2005 roku przeprowadzono konformalną radioterapię guza okolicy nad- i śródsiodłowej z niewielkim marginesem tkanek prawidłowych. Zastosowano napromienianie fotonami o energii 15 MV, techniką trzech pól z osłonami indywidualnymi i filtrami klinowymi do dawki całkowitej 45 Gy w 25 dawkach frakcyjnych po 1,8 Gy (ryc. 1). Objętość tkanek prawidłowych objęta wysoką dawką ($V_{80\%} = 36 \text{ cm}^3$) wyniosła 216,5 cm^3 przy objętości guza z marginesem (ang. *clinical target volume* – CTV) równej 134 cm^3 . Dawka średnia ($V_{50\%} = 22,5 \text{ Gy}$) została podana w objętości 658 cm^3 tkanek. Tolerancja leczenia była dobra.

W 8-letniej obserwacji obraz radiologiczny gruczolaka pozostał stabilny. Po 4 latach od radioterapii podwyższeniu uległ poziom prolaktyny. Ponowną odpowiedź uzyskano włączając dodatkowy preparat z grupy pochodnych ergoliny – Dostinex. Po 7 latach od napromieniania u pacjentki wystąpiły napady padaczki, w badaniu EEG stwierdzono patologiczny zapis nad prawą półkulą mózgu. Analizując dawkę podaną na prawy płąt skroniowy można podejrzewać, że padaczka jest późnym następstwem przebytej radioterapii. Obecnie pacjentka pozostaje w obserwacji, pod wielospecjalistyczną opieką: neurologa, endokrynologa, okulisty i dietetyka. Wymaga pełnej substytucji hormonalnej.



Ryc. 1. Rozkład dawki dla pacjenta 1

Pacjent 2

Piętnastoletnia pacjentka z postępującym osłabieniem ostrości widzenia okiem lewym. W badaniu rezonansu magnetycznego stwierdzono guz zajmujący siodło tureckie o wymiarach 20 x 20 x 30 mm. Lewy nerw wzrokowy wtopiony był w masę guza. Nie ujawniono odchyłań w poziomie hormonów. Pacjentka została poddana zabiegowi częściowego usunięcia guza. W badaniu histopatologicznym stwierdzono nieme somatotropowego gruczolaka przysadki. W pooperacyjnym badaniu MRI opisano resztkę guza 10 x 7 mm, nie obserwowano cech niewydolności hormonalnej przysadki. Po roku od pierwotnego zabiegu przeprowadzono reoperację ze względu na progresję resztki guza w dwóch kolejnych badaniach obrazowych. Wówczas pacjentka została zakwalifikowana do uzupełniającej radioterapii. Klinicznie w chwili kwalifikacji stwierdzono: otyłość, moczówkę prostą, ślepotę oka prawego i zawężenie pola widzenia oka lewego oraz niedomogę hormonalną w zakresie ACTH i hormonów płciowych wymagającą substytucji. W badaniu obrazowym nie stwierdzono resztki guza. Na przełomie czerwca i lipca 2008 roku przeprowadzono radioterapię konformalną fot. X 15 MV na obszar łoża guza w dawce 50 Gy w 25 dawkach frakcyjnych po 2 Gy (ryc. 2). Objętość prawidłowych tkanek napromienionych wysoką dawką wyniosła 42,6 cm³ przy objętości CTV równej 11,1 cm³. Tolerancja radioterapii była dobra.

W 2-letniej obserwacji po leczeniu nie ujawniono nowych objawów będących efektem toksyczności przebytego napromieniania. Pacjentka pozostawała pod opieką: endokrynologa, ginekologa, okulisty i dietetyka. W badaniach obrazowych nie stwierdzono odrostu guza. Po ukończeniu 18. roku życia została przekazana pod opiekę poradni dla pacjentów dorosłych.

Pacjent 3

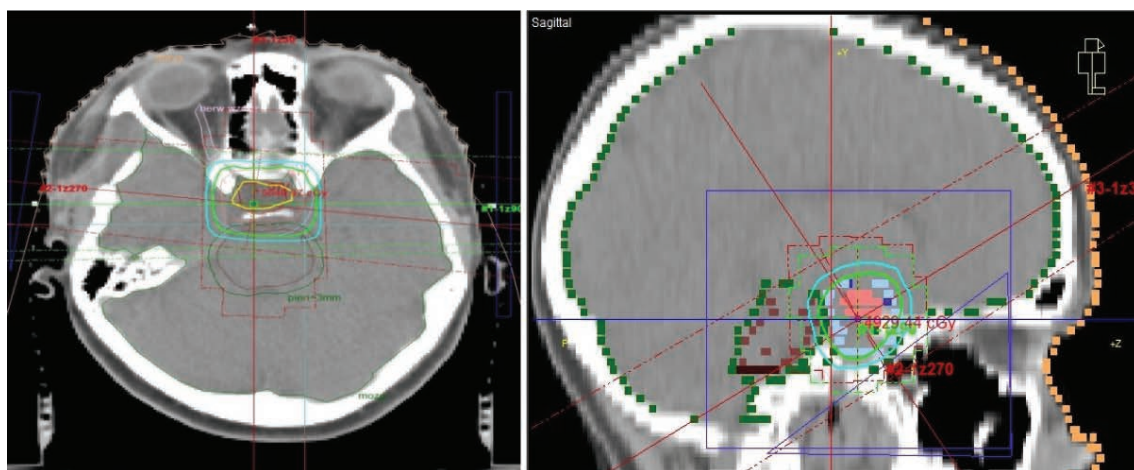
Ośmioletni chłopiec z cechami nadczynności przysadki w zakresie hormonu tyreotropowego w postaci nadmiernej ruchliwości i potliwości oraz tachykardii, z ograniczeniem pola widzenia oka lewego w badaniu okulistycznym. W badaniu MRI opisano guz śród- i nadsiodłowy o wymiarach 25 x 30 mm uciskający i przemieszczający skrzyżowanie nerwów wzrokowych, wpuklający się do zatok jamistych. Pacjent został poddany zabiegowi operacyjnemu usunięcia guza. W badaniu

histopatologicznym stwierdzono tyreotropowego gruczolaka przysadki. Po 9 miesiącach od pierwotnej operacji w badaniu MRI opisano nawrót choroby, kolejne dwa badania pokazały jej powolną progresję. Klinicznie chłopiec prezentował niewielkie niedowidzenie okiem lewym oraz cechy moczówki prostej i niedomogi hormonalnej w zakresie ACTH wymagającej okresowej substytucji. Na przełomie lutego i marca 2014 roku przeprowadzono wyskoscjonalistyczną radioterapię z wykorzystaniem techniki VMAT (ang. volumetric modulated arc therapy). W obszarze opisanego guza podano dawkę 50,4 Gy w 28 dawkach frakcyjnych po 1,8 Gy (ryc. 3). Objętość CTV wyniosła 7,8 cm³, zaś prawidłowych tkanek w obszarze wysokiej dawki 38,9 cm³. W 1,5-roczonej obserwacji nie stwierdzono cech progresji klinicznej. W badaniu MRI gruczolak pozostaje stabilny. Dotychczas u chłopca nie wystąpiły żadne niepożądane objawy radioterapii.

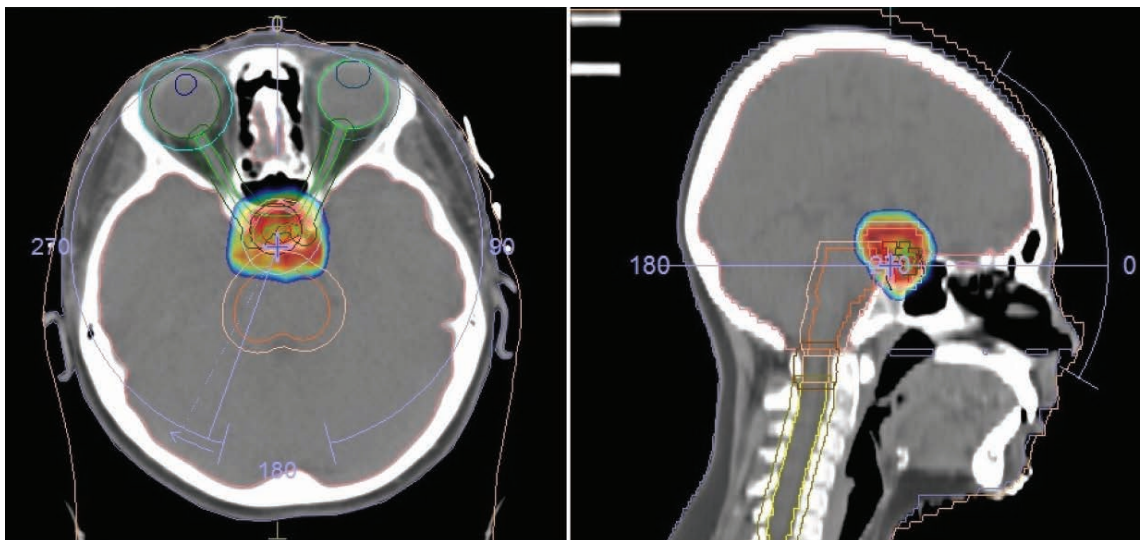
W tabeli 1 przedstawiono porównanie poszczególnych planów leczenia, uwzględniając objętości tkanek poddanych napromienianiu dawką wysoką (80% zadanej dawki) i średnią (50% zadanej dawki).

WYNIKI

U wszystkich pacjentów bezpośrednia tolerancja leczenia napromienianiem była dobra. W obserwacji wieloletniej u jednej pacjentki pojawiły się napady padaczki po 7 latach od radioterapii. Ze względu na wysoką dawkę podaną w obszarze prawego płata skroniowego można przypuszczać, że padaczka wystąpiła na tle późnych uszkodzeń popromiennych. U żadnego dziecka nie stwierdzono pogorszenia widzenia ani pogłębienia niewydolności przysadki w stosunku do stanu po operacji. Zaobserwowano większe możliwości ochrony tkanek prawidłowych przy zastosowaniu nowoczesnych metod radioterapii konformalnej, chociaż kluczowe znaczenie miała rozległość guza, która warunkowała objętość prawidłowej tkanki mózgu poddanej napromienianiu. W aktualnie stosowanej technice łukowej VMAT objętość tkanek prawidłowych otrzymująca dawkę średnią i wysoką jest znacznie ograniczona w stosunku do wcześniejszych metod. Ze względu na niekorzystną lokalizację gruczolaków oraz toksyczny wpływ terapii wszyscy pacjenci po zakończeniu leczenia wymagają ścisłej wielospecjalistycznej opieki.



Ryc. 2. Rozkład dawki wysokiej dla pacjenta 2



Ryc. 3. Rozkład dawki wysokiej dla pacjenta 3

Tab. 1. Objętości tkanek objętych wysoką (V80%) i średnią (V50%) dawką dla poszczególnych planów leczenia

Objętość tkanek	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3
CTV (cm ³)	134	11,1	7,8
V80% (cm ³)	350,5	53,7	46,7
V50% (cm ³)	658	195,2	100,4

DYSKUSJA

Gruczolaki przysadki stanowią około 10% guzów wewnątrzczaszkowych, jednakże w całej grupie pacjentów z tym rozpoznaniem poddanych leczeniu operacyjnemu chorzy poniżej 20. roku życia stanowią niespełna 6% (1-4). Zastosowanie radioterapii u dzieci z gruczolakami przysadki budzi wiele kontrowersji ze względu na toksyczność tej metody leczenia. Istnieje bardzo niewiele badań bazujących na grupach pediatrycznych pacjentów. Pandey i wsp. opisali postępowanie u 42 dzieci z rozpoznaniem gruczolaka przysadki, z czego w 40 przypadkach były to gruczolaki wydzielające (3). W większości przypadków (71,4%) dzieci były poddane pierwotnej resekcji guza, u 12 z *prolactinoma* włączono leczenie agonistami dopaminy. Tylko u 12 dzieci z resztkowym guzem włączono pooperacyjną radioterapię, uznając ją za skuteczną i bezpieczną metodę leczenia. W średnim czasie obserwacji 34 miesiące zmarł tylko jeden pacjent z powodu postępującej progresji olbrzymiego gruczolaka naciekającego pień i podwzgórze. Piętnaścioro dzieci wymagało substytucji hormonalnej (4). W podobnej grupie 41 pacjentów Steele i wsp. zastosowali radioterapię tylko w czterech przypadkach. Autorzy skupili się przede wszystkim na omówieniu terapii agonistami dopaminy, gdyż 2/3 analizowanych przypadków stanowiły dzieci z rozpoznaniem *prolactinoma*. Podkreślili znaczenie uważnej obserwacji tych pacjentów ze względu na objawy późnej toksyczności (10).

Singh i Aggarwal w swoim opracowaniu bardzo precyzyjnie określili sposób postępowania w poszczególnych

typach gruczolaków przysadki u dzieci. Radioterapię ocenili jako metodę skuteczną, którą należy jednak rozważyć tylko w przypadku bardziej agresywnej, nawrotowej choroby, ze względu na ryzyko wielohormonalnej niewydolności przysadki, będącej późnym efektem napromieniania okolicy siódła tureckiego (2).

Guaraldi i wsp. w przeglądowej pracy dotyczącej postępowania w tej jednostce chorobowej, radioterapię pozostawili jako leczenie drugiego bądź kolejnego rzutu po niepowodzeniu zabiegu operacyjnego lub/i leczenia farmakologicznego. Opisyli postęp, jaki dokonał się w ostatniej dekadzie, gdy radioterapia stereotaktyczna zarówno z użyciem jednej wysokiej frakcji ok. 18 Gy (radiochirurgia – SRS), jak i konwencjonalnie frakcjonowana (FRST) stały się standardem postępowania (1). Według Minniti i wsp. obie metody napromieniania stereotaktycznego są podobnie skuteczne (7). Dawka i sposób frakcjonowania zależą od wymiarów i lokalizacji gruczolaka w stosunku do skrzyżowania nerwów wzrokowych i pnia mózgu. Radiochirurgia z użyciem Gamma-knife powinna być brana pod uwagę tylko w przypadku guzów poniżej 3 cm oddalonych o co najmniej 3-5 mm od skrzyżowania i nerwów wzrokowych (10). Na podstawie badań retrospektywnych wykazano zależność między wysokością pojedynczej dawki a neuropatią wzrokową, i tak dla dawki 8-12 Gy to ryzyko nie przekracza 2%, gdy tymczasem dla 12-15 Gy wynosi powyżej 10% (8, 10). Z reguły u dzieci wybierane są metody radioterapii frakcjonowanej ze względu na ich mniejszą toksyczność dla prawidłowych tkanek. W tym przypadku, w przeciwieństwie do SRS nie ma ograniczeń, jeśli chodzi o lokalizację gruczolaka, ponieważ zakres stosowanej dawki całkowitej 45-50 Gy konwencjonalnie frakcjonowanej mieści się w granicach tolerancji dla prawidłowej tkanki mózgu włącznie ze skrzyżowaniem nerwów wzrokowych. W przypadku FRST do wyboru mamy radioterapię stereotaktyczną realizowaną na standardowych akceleratorach lub CyberKnife. Wybór metody napromieniania uzależniony jest głównie od dostępności danego urządzenia. Doświadczenia w zastosowaniu różnych technik u dzieci są zbyt ograniczone, aby można było którąś z tych metod rekomendować. W dużych grupach

pacjentów obejmujących zarówno dzieci, jak i dorosłych nie zaobserwowano różnicy w 10-letniej miejscowej kontroli między SRS a FRST, mieściła się ona w zakresie 80-97%. Wydaje się, że radiochirurgia może być korzystna dla pacjentów z guzami czynnymi hormonalnie, gdyż po zastosowaniu tej metody radioterapii czas do normalizacji sekrecji hormonów jest krótszy (8, 10, 11).

Standardowo zalecana dawka napromieniania w gruczolaku przysadki w zakresie 45-50 Gy jest dawką, po zastosowaniu której u większości pacjentów dochodzi do pełnej niewydolności wydzielniczej tego organu, szczególnie w sytuacji gdy choroba doprowadziła już do jego częściowego uszkodzenia (6, 8-11). Próba wykonania pierwotnie bezpiecznej resekcji guza jest metodą z wyboru, podobnie jak zastosowanie leczenia farmakologicznego w, najczęstszych w tej grupie wiekowej, guzach o typie *prolactinoma* (1-4, 7, 9). Jednakże każdy kolejny zabieg generuje ryzyko nasilenia zaburzeń endokrynologicznych i neurologicznych. W przypadku opisanych przez nas pacjentów, wszyscy zostali zakwalifikowani do radioterapii ze stwierdzeniem upośledzenia funkcji wydzielniczej przysadki w wyniku wcześniejszego postępowania.

Poza uszkodzeniem czynności wydzielniczej przysadki wśród objawów toksyczności opisywane jest upośledzenie widzenia. Częstość tego powikłania nie przekracza jednak 2,5% po konwencjonalnie frakcjonowanej radioterapii (8). U żadnego z opisanych w materiale pacjentów nie doszło do uszkodzenia wzroku będącego skutkiem radioterapii. Dzieci miały zaburzenia będące wynikiem wzrostu guza i postępowania neurochirurgicznego (8, 11).

Opisywana w literaturze etiologia epizodów naczyniowych jest bardziej złożona i poza popromiennym uszkodze-

niem śródbłonna naczyń mózgowych brane są pod uwagę czynniki związane z niewydolnością hormonalną głównie w zakresie gonadotropin i hormonu wzrostu oraz uszkodzenie wywołane naciekaniami przez guz i interwencją chirurgiczną.

W wieloletniej obserwacji po leczeniu pacjentów podanych radioterapii bardzo ważnym zagadnieniem pozostaje kontrola pod kątem rozwoju drugich nowotworów. Częstość tego zjawiska jest niewielka, ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu mieści się w zakresie 2-3% w ciągu 20 lat (8, 11). Biorąc pod uwagę ten dość szeroki panel toksyczności radioterapii, większość ekspertów zgadza się, iż nie jest to metoda zalecana bezpośrednio po radykalnej operacji. Może zostać bezpiecznie odroczone do czasu progresji choroby (1, 4, 8, 9).

WNIOSKI

Łagodne guzy okolicy siodła tureckiego u dzieci wymagają indywidualnego podejścia terapeutycznego i ścisłej współpracy neurochirurga, endokrynologa, neuropatologa i radioterapeuty. Obecnie stosowane, nowoczesne techniki napromieniania pozwalają na większą ochronę tkanek prawidłowych i zmniejszają ryzyko późnej toksyczności leczenia. Pooperacyjna radioterapia powinna być rozważona jako leczenie uzupełniające w makrogruczolakach przysadki po nieradykalnym zabiegu operacyjnym. U pacjentów z zachowaną funkcją przysadki radioterapia może zostać bezpiecznie odroczone do czasu progresji resztki guza. Po zakończeniu leczenia dzieci wymagają wielodyscyplinarnej opieki specjalistycznej ze względu na szerokie spektrum możliwych powikłań.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Marzanna Chojnacka
Pracownia Przygotowania, Planowania
i Leczenia Napromienianiem
Centrum Onkologii – Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Wawelska 15, 00-973 Warszawa
tel./fax: +48 (22) 570-91-86
e-mail: marzanna.ch1@wp.pl

nadesłano: 10.03.2016

zaakceptowano do druku: 29.03.2016

Piśmiennictwo

1. Guaraldi F, Storr HL, Ghizzoni L et al.: Pediatric pituitary adenomas: a decade of change. *Horm Res Paediatr* 2014; 81: 145-155.
2. Singh SK, Aggarwal R: Pituitary adenomas in childhood. *Indian J Pediatr* 2005; 72(7): 583-591.
3. Pandey P, Ojha BK, Mahapatra AK: Pediatric pituitary adenoma: a series of 42 patients. *J Clin Neurosci* 2005; 12(2): 124-127.
4. Cortet-Rudelli C, Bonneville JF, Borson-Chazot F et al.: Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol* 2015; 76: 228-238.
5. Webb C, Prayson RA: Pediatric pituitary adenomas. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 77-80.
6. Keil MF, Stratakis CA: Pituitary tumors in childhood: an update in their diagnosis, treatment and molecular genetics. *Expert Rev Neurother* 2008; 8(4): 563-574.
7. Minniti G, Clarke E, Scaringi C, Enrici RM: Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas. *Rep Pract Oncol Radiother* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2014.09.004>.
8. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D et al.: Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol* 2009; 93: 597-601.
9. Krysiak R, Okopień B, Marek B, Szkróbka W: Gruczolak przysadki wydzielający prolaktynę. *Przegl Lek* 2009; 66(4): 198-205.
10. Steele CA, MacFarlane IA, Blair J et al.: Pituitary adenomas in childhood, adolescence and young adulthood: presentation, management, endocrine and metabolic outcomes. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 515-522.
11. Zawada NB, Kunert-Radek B: Klinicznie nieczynne hormonalnie guzy przysadki. *Folia Medica Lodziensia* 2012; 39(1): 87-138.
12. Kapczuk I, Beń-Skowronek I, Janklińska T, Szewczyk L: Zaburzenia hormonalne w przebiegu leczenia guzów okolicy podwzgórzowo-przysadkowej. *Endokrynol Ped* 9/2010; 2(31): 35-44.