

Ακτινοθεραπεία αδενωμάτων υποφύσεως

Παναγιώτης Νομικός, Κωνσταντίνος Λαμπρόπουλος

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τις πλέον σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας χορηγείται με αυξανόμενη ασφάλεια ιονίζουσα ακτινοβολία σε ιστούς στόχους. Σε αδενώματα υποφύσεως, τα οποία δεν επιδέχονται περαιτέρω θεραπευτικούς χειρισμούς, όπως χειρουργική επέμβαση ή φαρμακευτική αγωγή, η ακτινοθεραπεία αποτελεί χρήσιμη εναλλακτική θεραπεία. Αναθεωρούνται οι κοινές μορφές των ακτινοθεραπευτικών τεχνικών, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των ασθενών με αδενώματα υποφύσεως. Ακολουθεί ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την έκβαση και την αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας σε σχέση με τον μακροπρόθεσμο έλεγχο των αδενωμάτων υποφύσεως και την ομαλοποίηση υπερέκκρισης ορμονών. Τέλος, αναλύονται οι πιθανές επιπλοκές της θεραπείας.

2. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

2.1. Κλασματοποιημένη συμβατική ακτινοθεραπεία

Ακόμα και η κλασική, επί δεκαετίες δοκιμασμένη μέθοδος ακτινοθεραπείας χωρίς τη χρήση στερεοτακτικών τεχνικών έχει σήμερα να επιδείξει σημαντικές βελτιώσεις σε όλες τις πτυχές της θεραπείας και ιδιαίτερα στην ακινητοποίηση του ασθενούς, στην απεικόνιση και στο λογισμικό, που χρησιμοποιείται για τον σχεδιασμό αυτής. Το σύνολο των βελτιώσεων στοχεύουν στη μείωση της έκθεσης των φυσιολογικών ιστών με παράλληλη διατήρηση της επιθυμητής δόσης στο στόχο. Τυπικά οι ασθενείς ακινητοποιούνται μέσω προσαρμοσμένης θερμοπλαστικής μάσκας με την κίνηση της κεφαλής να περιορίζεται σε 3-5 mm¹.

Αρχικά ο εντοπισμός του όγκου-στόχου επιτυγχάνονταν έμμεσα με την απεικόνιση του εφίπριου μέσω απλής ακτινογραφίας. Με τη χρήση της μαγνητικής και αξονικής τομογραφίας και την απευθείας απεικόνιση του όγκου η ακρίβεια αυξήθηκε σημαντικά. Ενώ η μαγνητική τομογραφία αποτελεί την εξέταση εκλογής για την ανάδειξη της σχέσης του όγκου με τους παρακείμενους ιστούς και κυρίως τις οπτικές οδούς, η σύντηξη της αξονικής τομογραφίας παρέχει τη δυνατότητα ακριβούς υπολογισμού της απορροφώμενης ιονίζουσας ακτινοβολίας, πληροφορία απαραίτητη για τον βέλτιστο

σχεδιασμό θεραπείας. Ο υπολογισμός ενός τρισδιάστατου πλάνου θεραπείας παρέχει μεγαλύτερη ομοιομορφία στην κατανομή της δόσης ακτινοβολίας στην περιοχή του στόχου και μειώνοντας σημαντικά τη διάχυση της στους πέριξ υγιείς ιστούς.

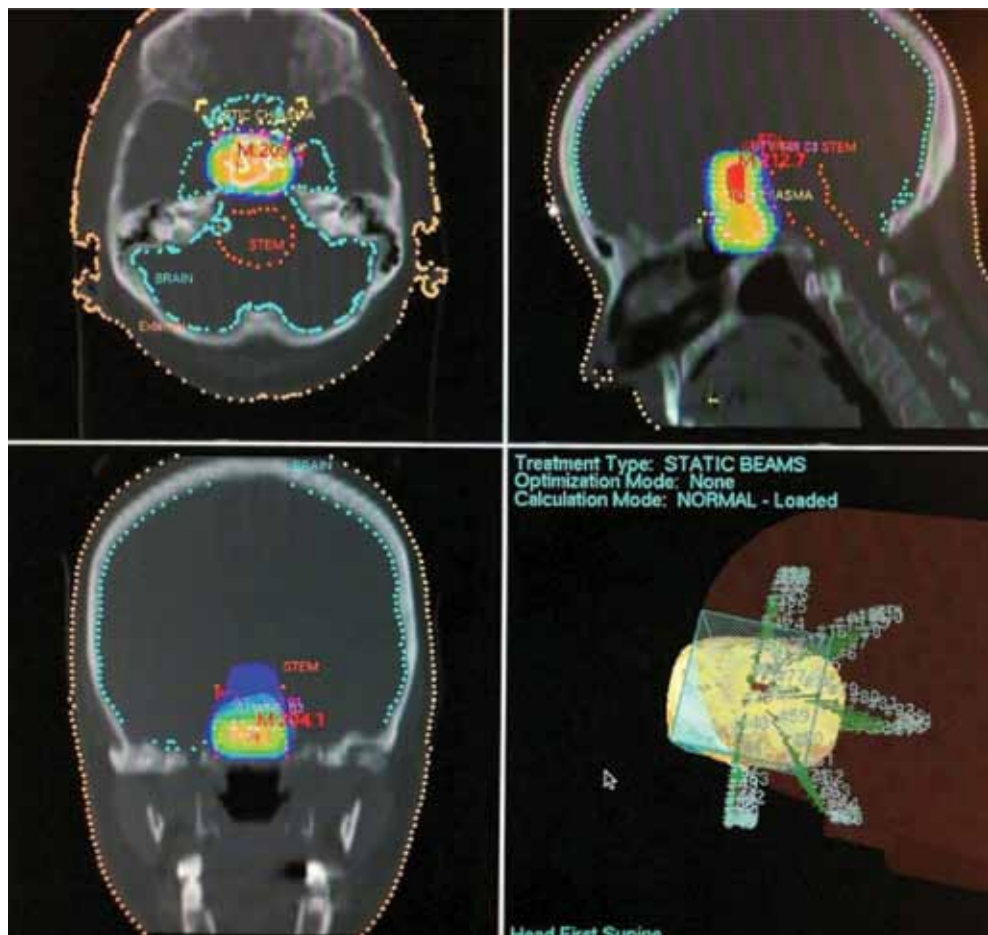
Στη σύγχρονη ακτινοθεραπεία επιτυγχάνεται επικέντρωση της ακτινοβολίας με τη διαμόρφωση των δεσμών ακτινοβολίας ώστε αυτές να “συμμορφώνονται” σύμφωνα με το σχήμα του όγκου προστατεύοντας τους περιβάλλοντες φυσιολογικούς ιστούς (σύμμορφη ακτινοθεραπεία). Έτσι οι δέσμες ακτινοβολίας του γραμμικού επιταχυντή διαμορφώνονται με την αλλαγή ή παρεμβολή διαφραγμάτων με τη χρήση συστημάτων πολλαπλών κατευθυντήρων (MLC multileaf collimators). Τα φύλλα/διαφράγματα του συστήματος MLC τοποθετούνται αυτόματα σε προκαθορισμένα σχήματα με βάση τις πληροφορίες που μεταφέρονται απευθείας από τον υπολογιστή σχεδιασμού. Στη συμβατική (κλασική) ακτινοθεραπεία όγκων υποφύσεως χρησιμοποιούνται τρεις συνεπίπεδες δέσμες ακτινοβολίας. Σε ειδικές περιπτώσεις οι δέσμες αυξάνονται σε 4-6. Η χρησιμοποίηση παραπάνω δεσμών ακτινοβολίας δεν είναι επιθυμητή καθώς οδηγεί σε ιδιαίτερα μεγάλο όγκο υγιούς ιστού, ο οποίος λαμβάνει υψηλότερες δόσεις κατά την εκτέλεση της θεραπείας². Εκτός από τη διαμόρφωση του σχήματος των δεσμών ακτινοβολίας τα συστήματα πολλαπλών κατευθυντήρων MLC χρησιμοποιούνται και για τη ρύθμιση της έντασης της ακτινοβολίας, τεχνική η οποία αναφέρεται ως διαφοροποιούμενης έντασης ακτινοθεραπείας (IMRT intensity modulated radiotherapy) και προσφέρει τη δυνατότητα καλύτερης προσαρμογής της δόσης στα όρια του στόχου (Εικόνα 1). Ειδικά όμως στους όγκους υποφύσεως από τις μέχρι σήμερα δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με την κατανομή της δόσης στον όγκο και στον υγιή ιστό δεν προκύπτουν όμως ιδιαίτερα πλεονεκτήματα για την τεχνική IMRT σε σχέση με τη χρήση τριών συνεπίπεδων δεσμών ακτινοβολίας³.

2.2. Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία

Πρόκειται για υψηλότερου βαθμού επικέντρωση της ακτινοβολίας στην περιοχή του στόχου, η οποία επιτυγχάνεται μέσω καλύτερης ακινητοποίησης της κεφαλής και χρήσης υψηλότερης ανάλυσης απεικονίσεων ή απεικονίσεων, που λαμβάνονται απευθείας κατά τη θεραπεία, η οποία χορηγείται από εξειδικευμένα συστήματα ακτινοθεραπείας.

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία χορηγείται ως μίας συνεδρίας ακτινοχειρουργική θεραπεία (SRS Single Fraction Radiosurgery) με τη χρήση του πολλαπλών κεφαλών κοβαλτίου συστήματος Gamma Knife, είτε συστημάτων βασιζόμενα σε γραμμικούς επιταχυντές (Linac, Novalis, Cyberknife) και ως στερεοτακτική σύμμορφη ακτινοθεραπεία (SCRT Stereotactic Conformal Radiotherapy), η οποία χορηγείται σε κλασματοποιημένη μορφή με τη χρήση γραμμικών επιταχυντών, τελευταίως και με το Gamma Knife.

Συνήθως η ακτινοχειρουργική θεραπεία χορηγείται σε ασθενείς απολύτως ακινητοποιημένους με στεφάνες παρόμοιες με αυτές, που χρησιμοποιούνται στη στερεοτακτική νευροχειρουργική. Η ακρίβεια της θεραπείας κυμαίνεται μεταξύ 0,1-0,5 χιλιοστών και επιτυγχάνεται με τη μόνιμη στερέωση της στεφάνης στο κρανίο και τη διενέργεια όλων των σταδίων της θεραπείας (απεικόνιση, σχεδιασμός, εκτέλεση) σε μία μόνο ημέρα. Στη στερεοτακτική σύμμορφη ακτινοθεραπεία χρησιμοποιούνται



Εικόνα 1. Η πλέον σύγχρονη τεχνική συμβατικής κλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας αδενωμάτων υποφύσεως: η διαφοροποιούμενης έντασης ακτινοθεραπείας (IMRT intensity modulated radiotherapy). Η τεχνική επιτρέπει την πιο σύμμορφη θεραπεία χρησιμοποιώντας πολλαπλές δέσμες ακτινοβολίας, οι οποίες διαφοροποιούνται ως προς το σχήμα και την έντασή τους από σύστημα πολλαπλών κατευθυντήρων (MLC multi leaf collimator) [Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ].

κυρίως θερμοπλαστικές μάσκες, η εκμαγεία της άνω γνάθου, όπως το σύστημα ακινητοποίησης EXTEND του Gamma Knife. Η ακρίβεια της θεραπείας κυμαίνεται μεταξύ 1-2 χιλιοστών. Δεν απαιτείται ολοκλήρωση όλων των σταδίων θεραπείας σε μία ημέρα.

Σαφώς οι υψηλές μονήρεις δόσεις ακτινοχειρουργικής θεραπείας είναι πιο τοξικές για τους υγιείς ιστούς από τις ανάλογες δόσεις, οι οποίες χορηγούνται σε κλασματοποιημένη μορφή. Για το λόγο αυτό η χρήση της ακτινοχειρουργικής περιορίζεται σε όγκους συνήθως μικρότερους των 3 εκατοστών και σε κάποια απόσταση από το οπτικό νεύρο, η οποία ποικίλει ανάλογα με τη δόση, που χορηγείται στα όρια της

εξεργασίας (υψηλότερη σε εκκριτικούς, χαμηλότερη σε μη εκκριτικούς όγκους). Το όριο ασφαλείας για τις οπτικές οδούς έχει ορισθεί σε μέγιστη δόση 8-10 Gy⁴.

Η ακρίβεια των στερεοτακτικών μεθόδων ακτινοβολίας επιτρέπει τη μείωση των ορίων ασφαλείας γύρω από τους όγκους επιτυγχάνοντας σημαντική προστασία υγείων παρακείμενων ανατομικών δομών από υψηλές δόσεις ακτινοβολίας.

2.3. Ακτινοθεραπεία πρωτονίων

Στην ακτινοθεραπεία πρωτονίων επιτανχυμένα σωματίδια εξαιτίας των φυσικών ιδιοτήτων τους χορηγούν υψηλές δόσεις ακτινοβολίας στην περιοχή της υπόφυσης, η οποία αναπτύσσεται μόνο τοπικά μειώνοντας σημαντικά τις δόσεις ακτινοβολίας των υγείων ιστών. Παρότι οι πρώτες εμπειρίες με την τεχνική αποκτήθηκαν κατά τη δεκαετία του 1950, η απαραίτητη εγκατάσταση γραμμικών επιτανχυτών, η εξειδικευμένη τεχνογνωσία και το ιδιαίτερα υψηλό κόστος καθυστέρησαν την καθιέρωση της μεθόδου. Μόνο κατά την τελευταία δεκαετία εμφανίστηκε σημαντικός αριθμός κέντρων στην Ευρώπη και στην Αμερική. Η θέση της ακτινοθεραπείας πρωτονίων στη θεραπεία αδενωμάτων υποφύσεως τελεί σήμερα υπό διερεύνηση.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

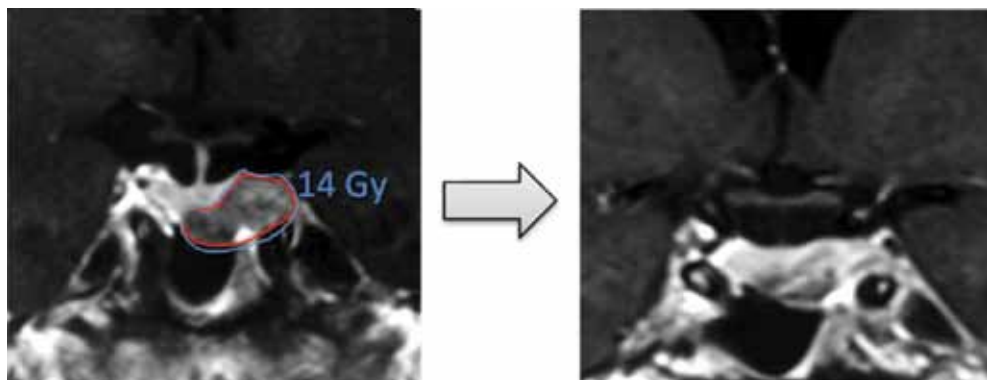
Η τεχνική της κλασματοποιημένης συμβατικής ακτινοθεραπείας εφαρμόζεται εδώ και δεκαετίες με σαφώς επιστημονικά τεκμηριωμένα αποτελέσματα. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών, που βασίζονται σε ιδιαίτερα πολυπληθείς ομάδες ασθενών με μακρύ χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Από αυτές προκύπτουν ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά ελέγχου της αύξησης του όγκου (PFS Progression Free Survival) της τάξεως του 80-90% στα 10 και 75-90% στα 20 έτη ανεξάρτητα της ιστολογικής διάγνωσης και ισχύουν τόσο για εκκριτικά όσο και για μη εκκριτικά αδενώματα υποφύσεως. Τα ποσοστά επιπλοκών εκτός της επιδείνωσης της υποφυσιακής λειτουργίας αποδείχθηκαν ιδιαίτερα χαμηλά. Κάθε άλλη στερεοτακτική ή ακτινοχειρουργική θεραπεία θα πρέπει να συγκριθεί με τα εξαιρετικά αποτελέσματα της παλαιότερης και επαρκώς αναγνωρισμένης τεχνικής κλασματοποίησης της ακτινοβολίας, τόσο ως προς την αποτελεσματικότητα όσο και ως προς την τοξικότητα αυτής.

3.1. Μη εκκριτικά αδενώματα υπόφυσης

Η ακτινοθεραπεία στην αντιμετώπιση μη εκκριτικών αδενωμάτων υποφύσεως χορηγείται συμπληρωματικά σε περιπτώσεις υφολική αφαίρεσης και μόνο σπάνια ως θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με μη προσπελάσιμους παραεπιπιακούς όγκους ή σε ασθενείς, που δεν δύνανται να χειρουργηθούν λόγω άλλων παραγόντων κινδύνου. Από χειρουργικές σειρές προκύπτει ότι το ποσοστό αύξησης των διαστάσεων υπολειμματικών αδενωμάτων αγγίζει το 50% και το ποσοστό υποτροπής σε περιπτώσεις ολικής αφαίρεσης το 10-25% στα 10 έτη παρακολούθησης^{5,6}. Αρνητικό προγνωστικό παράγοντα ως προς την πιθανότητα υποτροπής αποτελεί η διηθητική επέκταση στην περιοχή του σηραγγώδους χώρου⁷. Σκοπός της ακτινοθεραπείας σε

μη εκκριτικά αδενώματα είναι ο έλεγχος της αύξησης των διαστάσεων του όγκου. Συνήθως επιτυγχάνεται μερική μόνο συρρίκνωση σε ποσοστό 60-75%⁸ (Εικόνα 2).

Η θεραπεία χορηγείται είτε ως κλασματοποιημένη συμβατική, είτε ως στερεοτακτική σε 2-5 συνεδρίες, είτε ως ακτινοχειρουργική σε μία μόνο συνεδρία. Η δόση ακτινοβολίας κυμαίνεται από 45-54 Gy σε συνεδρίες των 1,8 Gy στη συμβατική και από 12-20, συνήθως 14-18 Gy στην ακτινοχειρουργική θεραπεία (Πίνακας 1). Από την ανάλυση μεγαλύτερων σειρών νεότερων δημοσιεύσεων προκύπτει ποσοστό τοπικού ελέγχου της νόσου 74-100% (Πίνακας 1)⁹⁻¹⁴.



Εικόνα 2. Υποτροπή ενδο- και παραεπιπιακού μη εκκριτικού αδενώματος υποφύσεως σε ασθενή 64 ετών, ο οποίος υποβλήθηκε σε ακτινοχειρουργική θεραπεία Gamma Knife. Δεξιά παρατηρείται 50% συρρίκνωση μετά την πάροδο 18 μηνών [Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ].

Πίνακας 1. Αποτελέσματα ακτινοθεραπείας μη εκκριτικών αδενωμάτων υποφύσεως. ΚΣΑΚΘ: κλασματοποιημένη συμβατική ακτινοθεραπεία, GK: Gamma Knife, L-SRS: Linac στερεοτακτική ακτινοθεραπεία, PRT: ακτινοθεραπεία πρωτονίων.

Συγγραφέας	Μέθοδος	Δόση ακτινοβολίας Gy μ.ο. (εύρος)	Ασθενείς (n)	Παρακολούθηση έτη (μ.ο.)	Ποσοστό ελέγχου (%)
Brada et al. 1993 (33)	ΚΣΑΚΘ	45 (45-50)	252	10	97
				20	88
Tsang et al. 1994 (41)	ΚΣΑΚΘ	45	128	10	91
Mignione et al. 2006 (24)	GK	18,5 (5-25)	90	3,7	92
Voges et al. 2006 (17)	L-SRS	15,3 (8-20)	37	6,8	100
Ronson et al. 2006 (13)	PRT	54 (50,4-55,94)	24	3,9	100
Chang et al. 2008 (40)	ΚΣΑΚΘ	45 (45-54)	340	5	93
				10	87
				15	81

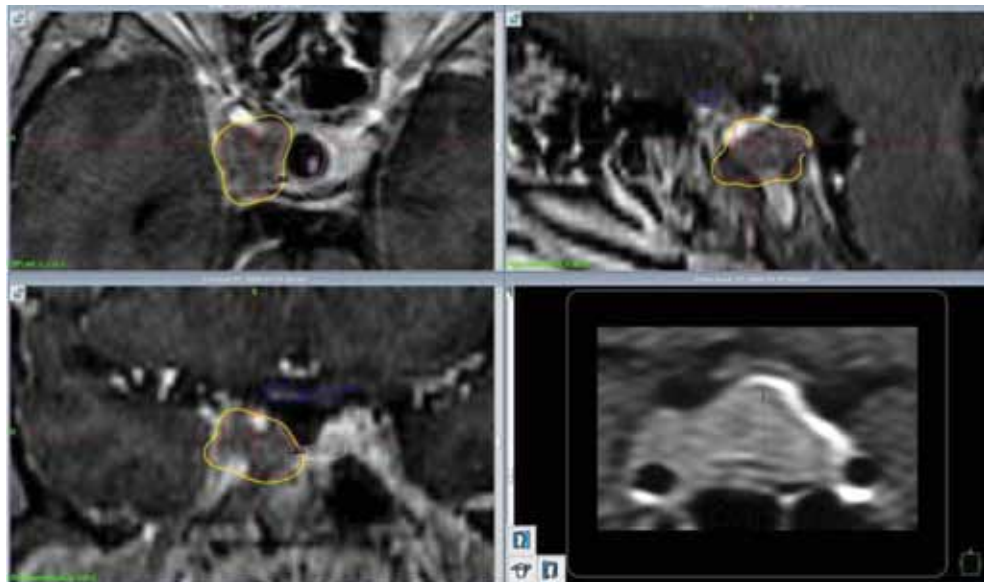
3.2. Αδενώματα που παράγουν αυξητική ορμόνη (μεγαλακρία)

Στη μεγαλακρία η ακτινοθεραπεία δύναται να χρησιμοποιηθεί επί αποτυχίας ίασης της νόσου με χειρουργικές μεθόδους. Αποτελεί όμως θεραπεία τρίτης επιλογής μετά τη φαρμακευτική αγωγή με ανάλογα σωματοστατίνης ή/και ανταγωνιστών υποδοχέων αυξητικής ορμόνης. Αντίθετα όμως με τη φαρμακευτική αγωγή, η χορήγηση της οποίας είναι απαραίτητη εφ' όρου ζωής, η ακτινοθεραπεία προσφέρει την πιθανότητα ομαλοποίησης της υπερέκκρισης αυξητικής ορμόνης. Όλες οι ακτινοθεραπευτικές μέθοδοι έχουν θέση στη θεραπεία της μεγαλακρίας. Ο πρωταρχικός περιοριστικός παράγοντας είναι η θέση του όγκου σε σχέση με τις οπτικές οδούς, έτσι ώστε η απαιτούμενη δόση να χορηγηθεί χωρίς κίνδυνο επιδείνωσης της όρασης. Οι τυπικές δόσεις κλασματοποιημένης συμβατικής ακτινοθεραπείας κυμαίνονται μεταξύ 40-50,4 Gy σε συνεδρίες των 1,8 Gy, ενώ το ασφαλές και ταυτόχρονα αποτελεσματικό εύρος δόσης στην ακτινοχειρουργική μεταξύ 20-25 Gy (Πίνακας 2) (Εικόνα 3).

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας συγκρίνοντας δημοσιευμένες μελέτες δυσχεραίνεται σημαντικά από τις σημαντικές παρεκκλίσεις όσον αφορά τον ορισμό του ελέγχου της νόσου και κυρίως των ορίων ύφεσης των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης και της σωματομεδίνης-C (IGF-1). Ανεξαρτήτως τεχνικής επιτυγχάνεται ποσοστό τοπικού ελέγχου της νόσου 95-100%. Τα ποσοστά ύφεσης στην κλασματοποιημένη συμβατική μέθοδο κυμαίνονται μεταξύ 50-60% στα 10 και 65-87% στα 15 έτη, αποδεικνύοντας ότι έλεγχος της νόσου επιτυγχάνεται ακόμα και μετά την πάροδο πολλών ετών από τη θεραπεία^{9,10}. Τα αντίστοιχα ποσοστά ύφεσης στην ακτινοχειρουργική κυμαίνονται μεταξύ 45-65% στα 10 έτη¹¹. Η μεγαλύτερη εμπειρία υφίσταται με το Gamma Knife, ενώ παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύονται και για τις υπόλοιπες τεχνικές (Linac, Cyberknife, Proton)^{12,13}. Ο απαιτούμενος μέσος χρόνος

Πίνακας 2. Αποτελέσματα ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με μεγαλακρία. ΚΣΑΚΘ: κλασματοποιημένη συμβατική ακτινοθεραπεία, GK: Gamma Knife, CK-SRS: Cyberknife, PRT: ακτινοθεραπεία πρωτονίων.

Συγγραφέας	Μέθοδος	Δόση ακτινοβολίας		Ασθενείς (n)	Παρακολούθηση έτη (μ.ο.)	Ποσοστό ίασης (%)
		Gy μ.ο. (εύρος)				
Barrande et al. 2000 (9)	ΚΣΑΚΘ	52 (43,5-60,5)	128	11,5	53	
Jenkins et al. 2006 (10)	ΚΣΑΚΘ	45 (10-55)	656	10	55	
				15	83	
Jallad et al. 2007 (23)	ΚΣΑΚΘ	50 (32,4-60)	99	5	40	
				10	63	
				15	67	
Sheehan et al. 2011 (11)	GK	20 (14-30)	130	3,5	53	
Losa et al. 2008 (5)	GK	21,5 (20-25)	83	5	52,3	
Roberts et al. 2007 (12)	CK-SRS	21 (18-24)	19	2	44	
Ronson et al. 2006 (13)	PRT	54 (50,4-55,94)	11	4	45	



Εικόνα 3. Ενδο-, υπερ- και παραεπιπιακό αδένωμα σε ασθενή 32 ετών με μεγαλακρία και αρχικές τιμές IGF-1 935 ng/ml. Μετά τη διασφηνοειδική επέμβαση αναμενόμενα παρέμεινε υπολειμματικός ιστός αδενώματος εντός του (δε) σφραγγώδους χώρου και τιμή IGF-1 335 ng/ml. Επί μερικής μόνο ανταπόκρισης στην φαρμακευτική αγωγή με τιμή IGF-1 265 ng/ml, ο ασθενής υποβλήθηκε σε Gamma Knife ακτινοχειρουργική θεραπεία με συνολικά 20 Gy στα όρια του όγκου (μέγιστη δόση οπτικού χιάσματος μόλις 3,2 Gy). 9 μήνες μετά και 2 μήνες μετά την παύση της φαρμακευτικής αγωγής παρατηρήθηκε ομαλοποίηση της υπερέκκρισης IGF-1 με τιμή 113 ng/ml [Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ].

ίαςης κυμαίνεται μεταξύ 3-6 έτη για την ακτινοχειρουργική και 5-10 έτη για τη συμβατική ακτινοθεραπεία. Ασθενείς με επίπεδα αυξητικής ορμόνης <10 ng/ml κατά τη θεραπεία έχουν καλύτερη πρόγνωση (Πίνακας 2).

3.3. Αδενώματα που παράγουν ACTH (v. Cushing)

Ένδειξη της ακτινοθεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενών με N. Cushing αποτελεί η αποτυχία ελέγχου της νόσου κυρίως μέσω χειρουργικών και λιγότερο μέσω φαρμακευτικών θεραπειών. Η ακτινοβολία χορηγείται ως κλασματοποιημένη συμβατική είτε ως ακτινοχειρουργική θεραπεία. Στην πρώτη μέθοδο απαιτούνται δόσεις 45-50,4 Gy ενώ στη δεύτερη δόσεις μεταξύ 15-30 Gy. Το σημαντικότερο πλεονέκτημα της ακτινοχειρουργικής είναι η αμεσότερη ομαλοποίηση της υπερέκκρισης ACTH σε σχέση με την κλασική μέθοδο¹⁴. Με την ακτινοχειρουργική επιτυγχάνεται ενδοκρινολογική ίαση σε διαμέσο χρόνο 7,5-33 μήνες (Πίνακας 3) σε 35-80% των ασθενών χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των μεθόδων (Linac, Cyberknife, Proton). Η κλασική μέθοδος οδηγεί σε ενδοκρινολογική ίαση ποσοστό 50-80% των ασθενών σε διάμεσο χρόνο 18-42 μήνες. Ανεξαρτήτως της μεθόδου το ποσοστό τοπικού ελέγχου της αύξησης των διαστάσεων του όγκου ανέρχεται σε 90-100%. Τα παραπάνω

Πίνακας 3. Αποτελέσματα ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με Νόσο Cushing. ΚΣΑΚΘ: κλασματοποιημένη συμβατική ακτινοθεραπεία, GK: Gamma Knife, L-SRS: LINAC στερεοτακτική ακτινοθεραπεία, PRT: ακτινοθεραπεία πρωτονίων.

Συγγραφέας	Μέθοδος	Δόση	Ασθενείς (n)	Παρακολούθηση έτη (μ.ο.)	Ποσοστό ίασης (%)
		ακτινοβολίας Gy μ.ο. (εύρος)			
Estrada et al. 1997 (39)	ΚΣΑΚΘ	50 (48-54)	30	8	50
Devin et al. 2004 (38)	L-SRS	15	35	2,3	37
Jagannathan et al. 2007 (37)	GK	25	90	3,8	54
Petit et al. 2008 (25)	PRT	20 (15-20)	38	5	58
Sheehan et al. 2011 (36)	GK	24 (9-30)	82	2,8	54
Minniti et al. 2007 (21)	ΚΣΑΚΘ	45 (45-50)	40	5 10	78 84

ποσοστά δεν ισχύουν σε ασθενής με Σύνδρομο Nelson, όπου τα ποσοστά έλεγχου δεν υπερβαίνουν το 35-45%^{11,15}.

3.4. Προλακτινώματα

Η θεραπεία εκλογής των προλακτινωμάτων είναι η φαρμακευτική αγωγή με αγωνιστές ντοπαμίνης (καβεργολίνη, κιναγολίνη). Η χορήγησή τους οδηγεί σε ύφεση της υπερέκκρισης της προλακτίνης σε ποσοστό μέχρι 90% σε μικρο- και σε ποσοστό 75-90% σε μακροαδενώματα¹⁶. Ασθενείς στους οποίους δεν επιτυγχάνεται ο επιθυμητός έλεγχος της νόσου μέσω της φαρμακευτικής αγωγής είναι υποψήφιοι για χειρουργική ή ακτινοθεραπευτική αντιμετώπιση. Ειδικότερα η ακτινοθεραπεία συστήνεται επί εμμονής της νόσου μετά από φαρμακευτική και χειρουργική αντιμετώπιση, προσφέροντας πιθανότητα πλήρους ίασης. Όπως και στους άλλους τύπους αδενωμάτων υποφύσεως, τόσο η κλασική κλασματοποιημένη, όσο και οι στερεοτακτικές μέθοδοι δύνανται να εφαρμοστούν. Αν τεχνικά είναι εφικτό (αρκετή απόσταση από τις οπτικές οδούς) συστήνεται η εφαρμογή της ακτινοχειρουργικής ως πιο αποτελεσματικής μεθόδου ελέγχου των τιμών προλακτίνης με ποσοστά πλήρους ενδοκρινολογικής ίασης 15-50% και ίασης με την ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης φαρμακευτικής αγωγής 40-80% σε διάμεσο χρόνο 2-4 έτη (Πίνακας 4).

Τα αντίστοιχα ποσοστά ίασης με την εφαρμογή της συμβατικής ακτινοβολίας κυμαίνονται μεταξύ 25-40% με δόσεις ακτινοβολίας 45-54 Gy και σε διάμεσο χρόνο 3-10 έτη (Πίνακας 4). Σε κάθε περίπτωση και ανεξαρτήτως της μεθόδου θεραπείας τα ποσοστά τοπικού ελέγχου της νόσου αναδεικνύονται ως ιδιαίτερα υψηλά 89-100%.

3.5. Λοιπά αδενώματα υπόφυσης

Δεν υφίσταται σημαντική εμπειρία στην ακτινοθεραπεία άλλων αδενωμάτων

Πίνακας 4. Αποτελέσματα ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με προλακτινώματα. ΚΣΑΚΘ: κλασματοποιημένη συμβατική ακτινοθεραπεία, GK: Gamma Knife, L-SRS: LINAC στερεοτακτική ακτινοθεραπεία, PRT: ακτινοθεραπεία πρωτονίων.

Συγγραφέας	Δόση ακτινοβολίας		Ασθενείς (n)	Παρακολούθηση έτη (μ.ο.)	Ποσοστό ίασης (%)
	Μέθοδος	Gy μ.ο. (εύρος)			
Tsagarakis et al. 1991 (42)	ΚΣΑΚΘ	45	36	7,3	50
Erridge et al. 2009 (20)	ΚΣΑΚΘ	45 (36-60)	58	10	48
Jezkova et al. 2009 (28)	GK	34 (20-49)	35	5	37,1
Castinetti et al. 2009 (26)	GK	28 (24-27)	15	8	47
Sheehan et al. 2011 (36)	GK	24 (9-30)	32	2,8	26
Ronson et al. 2006 (13)	PRT	54 (50,4-55,9)	6	5	33

υποφύσεως, όπως TSHomas, κυρίως λόγω της σπανιότητας τους. Από τις λίγες δημοσιευμένες σειρές με αριθμό ασθενών <10 ανά σειρά προκύπτουν με επιφύλαξη ποσοστά ενδοκρινολογικής ίασης σε περίπου 50% των ασθενών με σαφώς υψηλότερα ποσοστά της αύξησης των διαστάσεων των όγκων^{17,18}.

4. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Χωρίς η ακτινοθεραπεία να αποτελεί θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με αδενώματα υποφύσεως δύναται να επιφέρει μόνιμη ίαση σε πληθώρα ασθενών. Τυπικά η φαρμακευτική αγωγή αποτελεί μακροπρόθεσμη θεραπεία σε ασθενείς με εκκριτικά αδενώματα. Η νόσος όμως υποτροπιάζει με την παύση χορήγησής της. Ο λόγος για τον οποίο η ακτινοθεραπεία δεν εφαρμόζεται συχνότερα στα αδενώματα υποφύσεως είναι οι πιθανές παρενέργειες ή επιπλοκές της, οι περισσότερες των οποίων είναι μόνιμες.

Την πιο συχνή επιπλοκή αποτελεί η υποφυσική ανεπάρκεια, η οποία αφορά έναν ή περισσότερους άξονες της υπόφυσης. Πρακτικά υποφυσική ανεπάρκεια διαγιγνώσκεστε σε σχεδόν όλους τους ασθενείς, αν αυτοί παρακολουθηθούν μακροπρόθεσμα. Επιδείνωση της υποφυσικής λειτουργίας μετά από ακτινοθεραπεία παρατηρείται σε ποσοστό 20% στα 5 έτη μετά από συμβατική^{10,19-23} ή ακτινοχειρουργική θεραπεία^{5,8,11,17,24-28} και σε ποσοστό μέχρι 80% μετά από 10-15 έτη παρακολούθησης^{19,21}.

Αρκετές μελέτες επικεντρώνονται στην αξιολόγηση της υποφυσικής λειτουργίας μετά από ακτινοθεραπείες. Συχνά τα αποτελέσματά τους δεν είναι συγκρίσιμα καθώς χρησιμοποιούνται διαφορετικοί ορισμοί δυσλειτουργίας των αξόνων της υποφύσεως. Επίσης σημειώνεται ότι στις περισσότερες μελέτες ο μέσος χρόνος παρακολούθησης υπολογίζεται σε <10 έτη, ενώ γνωρίζουμε ότι ακόμα και μετά από δεκαπενταετία συχνά επιδεινώνεται η υποφυσική λειτουργία.

Σε μια από τις πρώτες μελέτες σε 251 ασθενείς, που αντιμετωπίστηκαν με την κλασική συμβατική μέθοδο ακτινοθεραπείας, διαπιστώθηκε ότι η υποφυσική ανεπάρκεια εμφανίζεται σε δόσεις ακτινοβολίας >20 Gy και αφορά όλους τους άξονες

της υπόφυσης, ιδιαίτερα όμως την έκκριση TSH. Σημειώνεται ότι δεν εξετάσθηκε ο άξονας της αυξητικής ορμόνης. Όσο μεγαλύτερη η δόση, τόσο πιο νωρίς κατά την παρακολούθηση εμφανίστηκαν τα συμπτώματα²⁹. Παρόμοια αποτελέσματα ανακοινώνονται και μετά από ακτινοχειρουργική θεραπεία. Σε μελέτη παρακολούθησης 76 ασθενών μετά από Gamma Knife διαπιστώθηκε επιδείνωση της υποφυσιακής λειτουργίας σε 21% των ασθενών μετά από διάμεσο χρόνο 4 έτη²⁶.

Η ευαισθησία των ορμονικών αξόνων ποικίλει μεταξύ των ασθενών, με μοναδική εξαίρεση την αυξητική ορμόνη, η έκκριση της οποίας επηρεάζεται πιο νωρίς και σε μεγαλύτερο βαθμό²⁹. Γεγονός το οποίο δεν επιβεβαιώνεται από όλες τις δημοσιευμένες σειρές ασθενών καθώς συνήθως ο άξονας της αυξητικής ορμόνης δεν ελέγχεται παρά μόνο σε μερικές από αυτές. Συχνά εμφανίζεται επίσης ήπια υπερπρολακτιναιμία, η οποία όμως συνήθως δεν χρήζει θεραπείας³⁰. Πανυποφυσισμός εμφανίζεται σε 5-10% των ασθενών μετά από 5 έτη^{23,25-27}.

Καθώς τα αδενώματα, τα οποία υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία ανατομικά γειτνιάζουν την υπόφυση, η ακτινοβολία αυτής είναι αναπόφευκτη στην κλασική συμβατική ακτινοθεραπεία. Φαίνεται όμως να μην ισχύει το ίδιο στην ακτινοχειρουργική, όπου συχνά η δόση ακτινοβολίας, την οποία λαμβάνει η υπόφυση δεν υπερβίνει τα όρια ασφαλείας, πάνω από τα οποία η πιθανότητα επιδείνωσης της λειτουργίας αυξάνεται σημαντικά. Όταν η μέγιστη δόση στην υπόφυση παραμένει κάτω από 14 Gy, εφικτό μόνο στην ακτινοχειρουργική, το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν υποφυσισμό σαφώς μειώνεται σε 15-25% μετά από 10 έτη^{30,31}. Χειρουργικοί χειρισμοί και η παρουσία μερικής υποφυσιακής ανεπάρκειας πριν την ακτινοθεραπεία αυξάνουν τις πιθανότητες επιδείνωσης της υποφυσιακής λειτουργίας^{9,29,32}. Το υψηλό ποσοστό υποφυσιακής δυσλειτουργίας μετά από ακτινοθεραπεία καθιστά την στενή ενδοκρινολογική παρακολούθηση ανά 6-12 μήνες απολύτως αναγκαία, καθώς με την έναρξη της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης αποφεύγεται η πιθανώς με μοιραία έκβαση επινεφριδιακή κρίση (Νόσος Addison), όπως και βελτιώνεται η ποιότητα και το προσδόκιμο ζωής των ασθενών.

Κάθε άλλη επιπλοκή εμφανίζεται ιδιαίτερα σπάνια. Επιδείνωση της όρασης λόγω της δόσης ακτινοβολίας, που λαμβάνουν οι οπτικές οδοί και κυρίως το οπτικό χίασμα, εμφανίζεται σε 0,8-1,3% των ασθενών σε 10 και σε 1,5% σε 20 έτη μετά από συμβατική ακτινοθεραπεία³³. Ο κίνδυνος εμφάνισης διαταραχής της όρασης αυξάνεται σημαντικά μετά από δόσεις ακτινοβολίας των οπτικών οδών >8-10 Gy^{34,35}. Στην ακτινοχειρουργική σε κάθε περίπτωση κατά την οποία η δόση στις οπτικές οδούς υπολογίζεται σε >8-10 Gy δεν συστήνεται η διενέργεια της θεραπείας. Είτε πρέπει με τους κατάλληλους χειρισμούς ενεργοποιώντας μηχανισμούς προστασίας (διαφράγματα) να μειωθεί η δόση, είτε να συστηθεί αντ' αυτής η διενέργεια συμβατικής ακτινοθεραπείας.

Καρκινογένεση εξ ακτινοθεραπείας αναφέρεται σε 2 σειρές ασθενών με αδενώματα υποφύσεως ως απώτερη τοξικότητα σε ποσοστό ως 1,9% σε 20 έτη^{20,33}. Σημειώνεται όμως ότι σε αυτές χρησιμοποιήθηκαν παλιότερες τεχνικές δισδιάστατης ακτινοθεραπείας, κατά τις οποίες η δόση ακτινοβολίας των υγιών ιστών ήταν ιδιαίτερα υψηλή και για το λόγο αυτό δεν εφαρμόζονται σήμερα.

Με την χρήση των νέων τεχνικών ακτινοβολίας το σύνολο των επιπλοκών εκτός

της επιδείνωσης της υποφυσιακής λειτουργίας δεν εμφανίζεται σε ποσοστό >1% των ασθενών, που υποβάλλονται σε αυτές.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ακτινοβολία αδενωμάτων υποφύσεως παρέχει ποσοστό τοπικού ελέγχου της νόσου 90-100% σε όλες τις κατηγορίες των αδενωμάτων και ενδοκρινολογική-βιοχημική ίαση σε ποσοστό 50% των ασθενών. Με την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικής αγωγής το ποσοστό αυξάνεται σε 80-90%. Οι σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας επιτρέπουν την χορήγηση εστιασμένης ακτινοβολίας στην περιοχή του όγκου-στόχου μειώνοντας σημαντικά τη δόση ακτινοβολίας, που λαμβάνουν οι γειτνιάζοντες υγιείς ιστοί ακόμα και αν οι σύγχρονες συγκριθούν με τεχνικές, που εφαρμόζονταν μόλις πριν από μια δεκαετία. Από την πληθώρα των δημοσιευμένων σειρών πηγάζουν κλινικά στοιχεία, που έχουν οδηγήσει στην ακριβή διαπίστωση των ορίων ασφαλείας των πέριξ ανατομικών δομών και την έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών για τη διενέργεια της θεραπείας καθιστώντας την ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη για τον ασθενή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gildersleve J, Dearnaley DP, Evans PM, Swindell W. Reproducibility of patient positioning during routine radiotherapy, as assessed by an integrated megavoltage imaging system. *Radiother Oncol* 1995;35:151-60.
2. Karger CP, Jakel O, Debus J, Kuhn S, Hartmann GH. Three-dimensional accuracy and inter-fractional reproducibility of patient fixation and positioning using a stereotactic head mask system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1493-504.
3. Khoo VS, Oldham M, Adams EJ, Bedford JL, Webb S, Brada M. Comparison of intensity-modulated tomotherapy with stereotactically guided conformal radiotherapy for brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:415-25.
4. Leber KA, Bergloff J, Pendl G. Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg*. 1998;88:43-50.
5. Losa M, Gioia L, Picozzi P, Franzin A, et al. The role of stereotactic radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2546-52.
6. Brochier S, Galland F, Kujas M, et al. Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *Eur J Endocrinol* 2010;163:193-200.
7. Greenman Y, Ouaknine G, Veshchev I, Reider G, Il, Segev Y, Stern N. Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:763-9.
8. Pollock BE, Cochran J, Natt N, et al. Gamma knife radiosurgery for patients with nonfunctioning pituitary adenomas: results from a 15-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1325-9.
9. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3779-85.
10. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with

- acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1239-45.
11. Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg* 2005;102:678-91.
 12. Roberts BK, Ouyang DL, Lad SP, et al. Efficacy and safety of CyberKnife radiosurgery for acromegaly. *Pituitary* 2007;10:19-25.
 13. Ronson BB, Schulte RW, Han KP, Loredó LN, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:425-34.
 14. Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander E, 3rd, et al. Initial clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:573-80.
 15. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. *J Neurosurg* 2002;97(5 Suppl):422-8.
 16. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010;362:1219-26.
 17. Voges J, Kocher M, Runge M, et al. Linear accelerator radiosurgery for pituitary macroadenomas: a 7-year follow-up study. *Cancer* 2006;107:1355-64.
 18. McCord MW, Buatti JM, Fennell EM, et al. Radiotherapy for pituitary adenoma: long-term outcome and sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:437-44.
 19. van den Bergh AC, van den Berg G, Schoorl MA, et al. Immediate postoperative radiotherapy in residual nonfunctioning pituitary adenoma: beneficial effect on local control without additional negative impact on pituitary function and life expectancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:863-9.
 20. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol* 2009;93:597-601.
 21. Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Cantore G, Maurizi Enrici R. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol* 2007;84:79-84.
 22. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, et al. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:210-6.
 23. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly: is there still a place for radiotherapy? *Pituitary* 2007;10:53-9.
 24. Mingione V, Yen CP, Vance ML, et al. Gamma surgery in the treatment of nonsecretory pituitary macroadenoma. *J Neurosurg* 2006;104:876-83.
 25. Petit JH, Biller BM, Yock TI, et al. Proton stereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:393-9.
 26. Castinetti F, Nagai M, Morange I, et al. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3400-7.
 27. Petit JH, Biller BM, Coen JJ, et al. Proton stereotactic radiosurgery in management of persistent acromegaly. *Endocr Pract* 2007;13:726-34.
 28. Jezkova J, Hana V, Krsek M, et al. Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:732-41.
 29. Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, Robinson EL, Sutton ML. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:363-73.
 30. Pai HH, Thornton A, Katznelson L, et al. Hypothalamic/pituitary function following high-dose conformal radiotherapy to the base of skull: demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1079-92.
 31. Leenstra JL, Tanaka S, Kline RW, et al. Factors associated with endocrine deficits after stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2010;67:27-32.
 32. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Long-term follow-up results of postoperative radio-

- therapy in 36 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2476-82.
33. Brada M, Rajan B, Traish D, et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:571-8.
 34. Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, et al. Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:215-21.
 35. Mayo C, Martel MK, Marks LB, Flickinger J, Nam J, Kirkpatrick J. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S28-35.
 36. Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Laws ER, Vance ML. Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. *J Neurosurg* 2011;114:303-9.
 37. Jagannathan J, Sheehan JP, Jane JA, Jr. Evaluation and management of Cushing syndrome in cases of negative sellar magnetic resonance imaging. *Neurosurg Focus* 2007;23:E3.
 38. Devin JK, Allen GS, Cmelak AJ, Duggan DM, Blevins LS. The efficacy of linear accelerator radiosurgery in the management of patients with Cushing's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2004;82:254-62.
 39. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallon R, Millan I, Diez S, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1997;336:172-7.
 40. Chang EF, Zada G, Kim S, et al. Long-term recurrence and mortality after surgery and adjuvant radiotherapy for nonfunctional pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2008;108:736-45.
 41. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ. Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:557-65.
 42. Tsagarakis S, Grossman A, Plowman PN, et al. Megavoltage pituitary irradiation in the management of prolactinomas: long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:399-406.