

## SUVREMENO KIRURŠKO LIJEČENJE TUMORA SELARNE REGIJE

### CONTEMPORARY SURGICAL TREATMENT OF SELLAR REGION TUMORS

ŽIVKO GNJIDIĆ\*

**Deskriptori:** Neurokirurški zahvati – metode; Tursko sedlo – kirurgija; Tumori hipofize – kirurgija

**Sažetak.** Zahvaljujući sve boljoj dijagnostici, a prije svega neuroradiološkim metodama, bilježi se sve veća incidencija tumora selarne regije među kojima su najčešći adenomi hipofize. Tumori selarne regije uzrokuju oštećenje funkcije hipotalamičko-hipofizne osi, kao i okolnih neurovaskularnih struktura. Unatoč razvoju medikamentne i iradijacijske terapije, operacijsko liječenje još je dominantna metoda njihova liječenja. Autor u radu iznosi pregled suvremenih kirurških metoda liječenja tumora selarne regije, kao i osvrt na druge adjuvantne metode osobito medikamentne. Opisuju se rezultati operacijskog liječenja na više od 1200 bolesnika operiranih tijekom 20 godina zbog tumora selarne regije, kao i komplikacije i nuspojave. Autor se zalaže za poštivanje modernih sporazuma u standardizaciji rezultata liječenja tumora selarne regije, kao i konsenzusa o stručnoj i tehnološkoj opremljenosti liječnika i ustanova koje se bave ovim složenim poslom.

**Descriptors:** Neurosurgical procedures – methods; Sella Turcica – surgery; Pituitary neoplasms – surgery

**Summary.** Due to improved diagnostics, and primarily neuroradiological methods, an increased incidence of sellar region tumors is marked, among which the most common are pituitary adenomas. Sellar region tumors cause dysfunctions of the hypothalamo-pituitary axis as well as surrounding neurovascular structures. Despite the development of pharmacological and radiation therapy, surgical treatment is in these cases still a dominant therapeutical method. The author displays an overview of contemporary surgical methods for the treatment of sellar region tumors, as well as an overview of other adjuvant methods, especially pharmacological. Described are the results of over 1200 patients surgically treated during the past 20 years for sellar region tumors, as well as their complications and adverse effects. The author argues for respecting modern consensus on standardization of results of treating sellar region tumors as well as the consensus on professional and technical equipment of doctors and institutions that deal with this complex work.

Liječ Vjesn 2004;126:26–31

Selarna regija malen je prostor u središtu baze lubanje, građen od velikog broja različitih tkiva. Intiman odnos neuralnih, žljezdanih, vaskularnih, meningealnih, koštanih i epitelnih struktura omogućuje široku paletu patoloških procesa u vrlo maloj regiji.

Adenomi hipofize na prvom su mjestu po učestalosti, no susrećemo i druge ekspanzivne procese: kraniofaringeome, meningeome, hipotalamičke i optičke gliome, hondrome, germinome, teratome, lipome, dermoidne i epidermoidne ciste, zrnatostanične tumore i rijetke primarno maligne tumore hipofize te metastaze. Susrećemo i promjene koje nisu neoplazme, ali se lokalno ponašaju ekspanzivno: selarne i supraselarne ciste, aneurizme i druge vaskularne malformacije. Inflammatorne bolesti kao što su apscesi hipofize, sarkoidoza, histiocitoza X ili limfocitni hipofizitis mogu imitirati kliničku sliku tumora hipofize.<sup>1</sup>

Prema starim statističkim podacima oko 10% svih intrakranijalnih tumora činili su adenomi hipofize. S povećanom dostupnošću kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetske rezonancije (MR) zapaža se sve veći broj novootkrivenih bolesnika s tumorima hipofize. Kuratsu nalazi 18,3% adenoma hipofize među svim intrakranijalnim tumorima.<sup>2</sup> Budući da su mnogi slučajno otkriveni, u novije se vrijeme nazivaju »incidentalomi«.<sup>3</sup>

Najčešće zajedničke osobine tumora selarne regije su biološka benignost, ekstracerebralno podrijetlo i klinički entitet. Ova svojstva osobito su karakteristična za adenome hipofize.

Klinička slika tumora ove regije dijeli se na dvije grupe poremećaja:

1. Endokrinološki poremećaji zbog hipersekrecije hormonalno aktivnih adenoma hipofize:
  - akromegalija zbog hipersekrecije hormona rasta (HR)
  - Cushingova bolest zbog hipersekrecije adrenokortikotropnog hormona (ACTH)

- sindrom amenoreje-galaktoreje zbog hipersekrecije prolaktina (PRL)
  - hipertireoza zbog hipersekrecije tireotropnog hormona (TSH)
2. Prostorne lezije zbog kompresije na susjedne anatomske strukture:
    - hipopituitarizam zbog lezije hipotalamičko-hipofizne osi
    - neurološki ispadi zbog lezije neuralnih struktura (hijzmatški sindrom, sindrom kavernoznog sinusa itd.).

Dijagnostika tumora selarne regije je kompleksna i zahtijeva multidisciplinarni timski pristup te primjerenu tehničku opremljenost. Stoga se i preporuča da se dijagnostikom i liječenjem tumora selarne regije bave adekvatno opremljene ustanove u kojima rade specijalno educirani stručnjaci.<sup>4</sup>

Dijagnostička obrada tumora selarne regije sastoji se od sljedećih elemenata:

1. klinički pregled obuhvaća iscrpnu anamnezu te detaljan somatski i neurološki pregled
2. endokrinološkom obradom dokazujemo eventualnu hipersekreciju hormona i ispitujemo rezervu funkcije hipofize
3. neurooftalmološkom obradom ispitujemo vid, očnu pozadinu, vidno polje i motilitet bulbusa
4. magnetska rezonancija je ključna pretraga u okviru neuro-radiološke obrade.

\* **Klinika za neurokirurgiju kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«** (dr. sc. Živko Gnjidić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Ž. Gnjidić, Klinika za neurokirurgiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

Primljeno 19. ožujka 2003., prihvaćeno 30. listopada 2003.

Liječenje tumora selarne regije polivalentno je s izrazitim trendom razvoja novih i poboljšanja postojećih terapijskih metoda. Ciljevi terapije vrlo su zahtjevni i rijetko koji oblik terapije može ih u cijelosti zadovoljiti: ukloniti simptome i znakove bolesti, normalizirati hormonalni status, odstraniti kliničke i radiološke znakove postojanja tumora, popraviti kvalitetu i dužinu života bolesnika te prevenirati komplikacije.

Operativno liječenje predstavlja prvu liniju u terapiji tumora selarne regije. Najčešće se rabi klasični transsfenoidalni pristup, rijetko transkranijalni, a u novije vrijeme i endoskopski pristup.

Medikamentno liječenje provodi se u indiciranim slučajevima hormonalno aktivnih adenoma: prolaktinomi dopaminskim agonistima, somatotropinomi analogizima somatostatina, a adenomi koji secerniraju ACTH inhibitorima steroidogeneze.

Iradijacijska terapija osim konvencionalnih izvora zračenja i brahiterapije za ovu regiju sve češće rabi radiokirurške metode: gama-nož i stereotaktičko zračenje linearnim akceleratorom. Kemoterapija se provodi u rijetkim slučajevima karcinoma hipofize.

Genska terapija vjerojatno će nakon vrlo opsežnih istraživanja koja su u tijeku u budućnosti biti primjenljiva. Hormonska supstitucijska terapija često prati navedene oblike liječenja.

Povijesno gledano, prilično kasno, Pierre Marie 1886. godine opisuje dva akromegalična bolesnika s nalazom adenoma hipofize. Ovo možemo smatrati početkom neuroendokrinološke fiziologije, ali i početkom kirurškog interesa za tu žljezdu. Horsley je 1904. godine u Londonu izveo prvu uspješnu operaciju tumora hipofize transkranijalnim pristupom. Schloffer, nakon višegodišnjeg izučavanja poštenijeg pristupa hipofizi 1907. godine izveo u Innsbrucku je prvu transsfenoidalnu operaciju adenoma hipofize. Od tada sve veći broj kirurga operira tumore hipofize, s različitim uspjehom, koristeći se jednim od navedenih pristupa.<sup>5</sup> Zadnjih 40 godina, zbog koncepcije što manje invazivnosti i zahvaljujući razvoju novih tehnologija, prevagnuo je transsfenoidalni pristup. Danas se više od 95% svih adenoma hipofize operira ovom tehnikom. Preostalih 5% adenoma hipofize operiramo transkranijalnim pristupom, uz napomenu da im često prethodi transsfenoidalna operacija kao prvi akt. Prvu operaciju adenoma hipofize na našim prostorima izveo je prof. dr. Aleksandar Blašković 1922. godine u Kliničkoj bolnici »Sestre milosrdnice«. Slijedila ga je plejada liječnika, uspješno i kontinuirano se baveći ovom problematikom zadnjih 80 godina.<sup>6</sup>

Velikan neurokirurgije, a osobito kirurgije hipofize, Harvey Cushing zapisao je 1926. godine: »*Kirurgija hipofize u sadašnje vrijeme, praktički je u kamenom dobu svog razvoja. Doći će vrijeme, možda ne tako daleko, kad će nam biokemičari pokazati kako liječiti većinu najčešćih funkcionalnih adenoma hipofize.*«<sup>7</sup> Cushing je bio vješt i darovit neurokirurg, koji je na vrhuncu svoje karijere shvatio da se patološko zbivanje događa na molekularnoj razini. Tim smjerom krenula je plejada istraživača čiji je rad rezultirao velikim otkrićima i bio nagrađen brojnim nobelovim Nagradama za područje biomedicine. Na temelju tih otkrića zasnovane su posve nove i originalne koncepcije medikamentnog liječenja hormonalno aktivnih adenoma, osobito prolaktinoma. Rezultati medikamentnog liječenja adenoma hipofize zasad su ograničeni, međutim koncepcija njihova djelovanja puno obećava.

Usporedo s razvojem neurokirurških metoda liječenja tumora hipofize počinje i primjena iradijacijske terapije koja je također prolazila brojne konceptualne i tehnološke promjene i unapređenja. Danas se za nove tehnike sve češće upotrebljavaju izrazi radiokirurgija, gama-nož i slično.

Jules Hardy od 1962. godine primjenjuje mikroskop tijekom transsfenoidalne operacije tumora hipofize. Usljedile su i prve publikacije o selektivnim operacijama mikroadenoma hipofize. Uporaba prirodnih slobodnih prostora, nosne šupljine i sfe-

noidalnog sinusa, za pristup u središte baze lubanje, u selu turciku, a potom i u širu periselarnu regiju, uz minimalnu operativnu traumu, dala je ovoj operaciji atribut preteče (pionira) u koncepciji tzv. minimalno invazivne kirurgije.<sup>5</sup> Ovako standardizirana operacija doživljava i dalje brojne modifikacije i unapređenja, međutim njezina osnovna ideja i strategija ostaje nepromijenjena gotovo cijelo stoljeće.

Bolje poznavanje mikrokirurške anatomije i bolji mikrokirurški instrumentarij omogućili su pristup na patološke procese klivusa, kavernoznog sinusa i supraselarnih cisterna. Fraioli primjenjuje transmaksiilosfenoidalni pristup tumorima koji zahvaćaju medijalni zid kavernoznog sinusa. Taj pristup omogućuje direktnu vizualizaciju intrakavernoznog dijela karotidne arterije tijekom odstranjenja tumora. Proširenje tumora lateralno od karotidne arterije limitirajući je čimbenik za ovaj pristup.<sup>8</sup> Arita primjenjuje kosi transsfenoidalni pristup za resekciju adenoma proširenih u medijalni dio kavernoznog sinusa. Koristi se modificiranim spekulom koji omogućuje dobru ekspanziju lateralnog zida sfenoidalnog sinusa i medijalnoga donjeg dijela kavernoznog sinusa.<sup>9</sup> Kitano i Taneda pristupaju paraselarnim tumorima otvaranjem sfenoida i stražnjeg etmoida na strani tumorske lezije.<sup>10</sup> Od 1996. godine mi smo u 19 slučajeva paraselarnog širenja adenoma primijenili prošireni, tzv. kosi transsfenoetmoidalni pristup koji je sinteza prethodnih tehnika.<sup>11</sup>

Supraselarne tumore bez povećanja sele turcike (kraniofaringeomi i ektopični supraselarni adenomi vezani za držak hipofize), koji su tradicionalno rješavani transkranijalnim pristupom, uspješno su resecirali Koury i Mason modificiranim transsfenoidalnim pristupom.<sup>12,13</sup> Proširenje transsfenoidalnog pristupa radi boljeg prikaza baze lubanje za rješavanje paraselarnih i klivalnih patoloških procesa detaljno su opisali Couldwell i Weis.<sup>14</sup> Kombinacijom različitih pozicija spekulumata i uporabom asimetričnih retraktora omogućena je vizualizacija različitih dijelova baze lubanje, a resekcija kosti može biti proširena u superiornom, inferiornom i lateralnim smjerovima. S tim modifikacijama, prošireni transsfenoidalni pristup omogućava odstranjenje tumora koji rastu izvan tradicionalnih okvira sele turcike i supraselarnih cisterna.

Važna osobina transsfenoidalne operacije jest visok stupanj sofisticiranosti. To svojstvo zasnovano je na provođenju različitih oblika intraoperativne kontrole.

Dobar operacijski mikroskop omogućuje direktan pogled u vidno polje koje je u ovim operacijama vrlo usko zbog poznatih anatomske odnosa. Makroadenomi hipofize često se šire ekstraselarno, a njihov je promjer znatno veći nego što je promjer otvora spekulumata kroz koji se izvodi operacija. U takvim slučajevima operater se koristi ogledalom (indirektoskopijom), za pogled »iza ugla«. Bushe i Halvers publicirali su prvu upotrebu endoskopa u kirurgiji hipofize 1978. godine.<sup>15</sup> Njegova popularizacija nije se povećala do sredine 1990-ih godina kad su endoskopske operacije sinusa praktički istisnule konvencionalne otvorene tehnike. Izvanredna vizualizacija i kirurški rezultati postignuti u endoskopskim operacijama sinusa, ponukali su neurokirurge da istraže njegovu primjenu u transsfenoidalnim operacijama.<sup>16</sup> Kutni endoskopi mogu pomoći da se otkrije rezidualni dio tumora skriven od direktnog pogleda kroz mikroskop. Ovakvim pogledom »iza ugla« koristili smo se i mi s pomoću krutog sinusoskopa koji upotrebljavamo od 1982. godine.<sup>17,18</sup> Endoskopski instrumenti priključeni na videosustav omogućuju još bolju vizualizaciju operacijskog polja.

Radiološka kontrola obavlja se mobilnim digitalnim rendgenskim aparatom s dva ekrana i mogućnošću memoriranja slike. Rendgenska kontrola pozicije instrumenata tijekom operacije ponekad je vrlo važna. Prikaz supljine nastale odstranjenjem adenoma i njezina usporedba s dimenzijama i oblikom tumora na CT ili MR snimkama učinjenim prije operacije, zna-

čajan je pokazatelj stupnja radikaliteta tijekom operacije.<sup>17,18</sup> U bogatijim sredinama operacijske sale opremljene su CT i MR aparatima za intraoperacijsku kontrolu, tako da neurokirurg tijekom operacije ima uvid u stupanj odstranjenosti tumora ili eventualne intraoperacijske komplikacije.<sup>19</sup>

Navigacijski sustav moderno je tehnološko pomagalo koje omogućuje pouzdano pronalaženje vrlo nepreglednih i teško dostupnih detalja u operacijskoj regiji. Iskusan operater dobro se snalazi u selarnom području. Zbog ekstenzivnosti patološkog procesa, anatomskotopografski odnosi katkad su posve poremećeni te su orijentacija i rad u takvom prostoru riskantni. Navigacijski sustavi omogućuju dobru prostornu orijentaciju i smanjuju rizik od vrlo ozbiljnih komplikacija.<sup>20</sup>

Adenomi hipofize često se šire lateralno, utiskuju se ili infiltriraju u kavernozi sinus, u kojem se osim 3, 4, 5. i 6. kranijalnog živca nalazi intrakavernozni dio karotidne arterije. U 5% slučajeva prednje koljeno sifona karotide smješteno je intraselarno. Ove činjenice upozoravaju na velik rizik od intraoperativne lezije karotidne arterije koja može završiti teškim invaliditetom ili letalno. U detekciji karotidne arterije pomaže specijalna mikrokirurška doplerska sonda te je moguće ekstenzivnije i radikalnije odstranjenje tumora.<sup>21</sup>

Hitna intraoperacijska histološka analiza na smrznutim preparatima od velike je pomoći tijekom operacije. U većini slučajeva iskusan neurokirurg makroskopski razlikuje tkivo adenoma od zdravog tkiva hipofize. Granica između ova dva tkiva katkad je posve jasna, međutim, osobito kod invazivnih adenoma ona je nejasna. Radi postizanja što boljeg rezultata, osobito kod hormonalno aktivnih tumora, nužna je pomoć iskusnog neuropatologa, koji na malom smrznutom preparatu daje odgovor radi li se o tumoru ili adenohipofizi.<sup>18</sup>

Hitno intraoperacijsko određivanje hiperproduiranog hormona (HR) dobar je pokazatelj uspješnosti operacije.<sup>22</sup> Razvili smo originalnu metodu za brzo određivanje HR-a.<sup>23</sup>

Većinu bolesnika sa somatotrofnim adenomima i kliničkom slikom akromegalije liječimo operativno. U slučaju čvrste medicinske kontraindikacije ili bolesnikova odbijanja operacije poseže se za analogima somatostatina. Njihov je učinak tumoristatski, a ne tumoricidan. Skvrčavanje tumora je djelomično, a rast se naglo nastavlja nakon prestanka primjene lijeka. Nepovoljna strana ove terapije je nekomforan način primjene lijeka i njegova cijena. Valja očekivati razvoj novih oblika molekula analoga somatostatina čiji će učinak biti tumoricidan, način primjene prikladniji, a cijena prihvatljivija.<sup>24,25</sup>

Rezidue somatotrofnog adenoma na teško dostupnim mjestima, kao što je kavernozi sinus, ako procijenimo da ih reoperacijom ne možemo u cijelosti ukloniti, tretiramo iradijacijom čiji je učinak tumoricidan. Moderne, tzv radiokirurške tehnike kao što je gama-nož, omogućuju jednokratnu primjenu tumoricidne doze zračenja te minimalno ozračenje okolnih anatomskih struktura.<sup>26</sup>

Cushingova bolest uzrokovana ACTH-adenomom hipofize je rijetka, progresivna i smrtonosna bolest i najzahtjevniji je klinički entitet u pituitarnoj kirurgiji. Velika biološka aktivnost ACTH uzrokuje jasnu kliničku sliku Cushingove bolesti rano, kad je adenom vrlo malen, te ga uobičajenim metodama neuroradiološke dijagnostike (CT i MR) često ne možemo verificirati. MR selarne regije zajedno s mjerenjem ACTH u uzorcima krvi iz donjega petroznog sinusa potvrđuju dijagnozu i lokalizaciju u 80% slučajeva, dok u preostalih 20% to ostaje nepoznanica.<sup>27</sup> Zbog toga se često postavlja indikacija za operacijsku eksploraciju i liječenje na temelju kliničke i laboratorijske slike.

ACTH-adenomi rijetko su solitarni. Čini se da češće počinju rasti kao difuzna hiperplazija ACTH-stanica koje se s vremenom stapaju u veće otočiće stanica i formiraju multiple mikroadenome. Stoga identifikacija i odstranjenje jednog ili neko-

liko mikroadenoma nije garancija radikalne operacije koja će dovesti do remisije bolesti. ACTH-adenomi imaju veći indeks proliferativnosti i češće su invazivni. Mogućnost ekotipne sekrecije ACTH češća je nego kod drugih hormonalno aktivnih tumora. Iako se inhibitorima steroidogeneze može djelomično suprimirati klinička slika, u slučaju neuspjeha kirurške terapije, zbog naravi bolesti poseže se za iradijacijskom terapijom ili hipofizektomijom. U rijetkim slučajevima potrebno je učiniti i obostranu adrenaletomiju.<sup>28,29</sup>

Dopaminski agonisti pokazali su vrlo moćan učinak na prolaktinome. Osim blokade sinteze prolaktina u većoj ili manjoj mjeri propadaju adenomske stanice i proliferira fibrozno tkivo, što dovodi do skvrčavanja adenoma. Odgovor na ovu terapiju nije u svim slučajevima jednak i kreće se od jedva zamjetnog do gotovo potpunog nestajanja adenoma. Česte su pojave loše podnošljivosti ove terapije, ali ih većina bolesnika može tolerirati.

Kabergolin je unaprijedio medikamentnu terapiju prolaktinoma, tako da se operacija kao primarna terapija prolaktinoma rjeđe prakticira.<sup>30</sup> Ipak naglasit ću neke nedostatke medikamentnog pristupa. Navedeni lijekovi nisu tumoricidni. Prolaktinemiju mogu uzrokovati i brojni drugi ekspanzivni procesi u periselarnoj regiji, tzv. »pseudoprolaktinomi«. Na njih navedeni lijekovi neće djelovati, a izgubit će se katkad dragocjeno vrijeme. Pouzdana dijagnoza prolaktinoma postavlja se samo imunohistološkom verifikacijom.

Tijekom 20 godina bavljenja kirurgijom hipofize operirao sam 119 prolaktinoma. Tumori koji nisu prethodno dugotrajno medikamentno tretirani bili su uglavnom mekani i bez znakova atherentnosti za okolne anatomske strukture. Njeznom mikrokirurškom tehnikom mogli smo ih odstraniti i postići normalizaciju u više od 90% slučajeva, kao i kod somatotrofnih adenoma.

Međutim kad je zbog napredovanja rasta adenoma, intolerancije lijekova ili kojeg drugog razloga postavljena indikacija za operaciju bolesnika koji je dugotrajno bio na medikamentnoj terapiji, intraoperativno sam nalazio vrlo čvrste tumore, prirasle za okolne anatomske strukture. Često nisu imali jasnu granicu prema okolini. Uz maksimalan trud u ovoj seriji postignuta je normalizacija prolaktina samo u 46% bolesnika.

Budući da danas raspoložemo vrlo sofisticiranom i uspješnom operacijom, kao što je selektivna adenomektomija, koja je praćena minimalnim komplikacijama i gotovo zanemarljivim mortalitetom (2/1200), predlažem reviziju indikacija za izbor racionalnog liječenja prolaktinoma. Naime, operacijom se u jednom danu postiže potpuno odstranjenje ili maksimalna redukcija adenoma. Razina prolaktina se trenutno normalizira ili snizuje na gotovo normalne vrijednosti. Bolesnik je hospitaliziran maksimalno tjedan dana. Cijena operacije u našim prilikama vrlo je prihvatljiva. U perioperativnom periodu većina bolesnika je bez bitnih poremećaja u kvaliteti života. Cijena daljnjih kontrola je znatno reducirana u odnosu na varijantu kroničnog medikamentnog liječenja. Ako kod nekih bolesnika, unatoč maksimalnoj redukciji tumorske mase, zaostanu rezidue adenoma i hiperprolaktinemija, a takvih je manje od 10%, valja očekivati da se nižom dozom lijekova može postići puna normalizacija. Sužavanjem indikacije za primjenu medikamentne terapije na slučajeve koji imaju izrazito dobar odgovor na lijekove i proširivanjem indikacije za primarno operacijsko liječenje mogli bi se postići bolji funkcionalni rezultati u obje grupe pa time i poboljšati uštede u liječenju.<sup>31-33</sup>

Takozvane nefunkcionalne adenome gotovo redovito dijagnosticiramo u uznapredovaloj fazi, kad oni svojim dimenzijama prouzroče neku od prostornih lezija. Oni se liječe primarno kirurški i potom, budući da nemaju biokemijskih tumorskih markera, klinički i neuroradiološki kontroliraju. U slučaju reci-

Tablica 1. Vrsta patološkog procesa selarne regije, veličina u mm, lokalizacija i izbor kirurške terapije  
 Table 1. Type of sellar region pathological process, size in mm, location and choice of surgical therapy

Vrsta patološkog procesa Type of pathological process	Broj Number	Promjer u mm Diameter in mm	Lokalizacija Localisation		Operacija / Surgery						
			A	B	I	II	III	IV	V	VI	VII
Adenomi s hipersekrecijom Adenomas with hypersecretion											
HR	264	14,3	170	94	244	1	0	12	7	2	2
ACTH	56	6,3	55	1	56	0	0	0	0	0	0
PRL	119	11,2	38	81	108	1	0	7	3	1	0
HR+PRL	75	13,0	20	55	72	1	0	1	1	1	0
TSH	1	18,0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Klinički inaktivni Clinically inactive	532	28,6	21	511	493	2	0	31	6	3	1
Ukupno/Total	1047		304	743	974	5	0	51	17	7	3
Kraniofaringeomi Craniopharyngeoma											
Gangliocitom/Gangliocytoma	2	16,2	1	1	2	0	0	0	0	0	0
Meningeomi/Meningeoma	48	21,0	2	46	2	46	0	0	0	0	0
Hordom/Chordoma	6	18,2	0	6	5	0	0	1	0	2	0
Hondrom/Chondroma	1	32,0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Osteom/Osteoma	1	26,0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Estezioneuroblastom Estezioneuroblastoma	1	24,0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Nazofaringalni karcinom Nasopharyngeal carcinoma	2	29,0	0	2	2	0	0	0	0	1	0
Germinom/Germinoma	2	18,2	1	1	2	0	0	0	0	0	0
Dysplasia fibrosa (M. Paget) Fibrous dysplasia	1	38,0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Hemangiopericitom Hemangiopericytoma	1	40,0	0	1	1	0	0	0	0	1	0
Hemangioblastom Hemangioblastoma	1	52,0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
Hemangiosarkom Hemangiosarcoma	1	36,0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
Metastaza/Metastasis	3	32,2	0	3	2	1	0	0	0	1	0
Ukupno/Total	122		11	111	36	80	0	6	0	8	1
Ciste/Cysts											
Rathkeova cista/Ratke's cyst	5	11,2	5	0	5	0	0	0	0	0	0
Epidermoidna cista Epidermoid cyst	4	17,5	1	3	3	1	0	0	0	0	0
Dermoidna cista/Dermoid cyst	3	15,3	1	2	3	0	0	0	0	0	0
Arahnoidalna cista Arachnoid cyst	1	12,0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Koloidna cista/Colloid cyst	3	8,3	3	0	3	0	0	0	0	0	0
Empty sella	9	23,2	9	0	9	0	0	0	0	0	0
Mukokela sfenoidalnog sinusa Sphenoid sinus mucocele	1	45,0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Ukupno/Total	26		20	6	25	1	0	0	0	0	0
Upalni procesi Inflammatory processes											
Aspergilom sfenoidnog sinusa Sphenoid sinus aspergilloma	3	22,4	0	3	3	0	0	0	0	0	0
Osteomijelitis sfenoidne kosti Sphenoid bone osteomyelitis	1	26,0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Limfocitni hipofizitis Lymphocyte hypophysitis	1	26,0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Ukupno/Total	5		0	5	5	0	0	0	0	0	0
UKUPNO/TOTAL	1200										

Legenda/Legend:

A = intraselarni patološki proces/intrasellar pathological process; B = ekstraselarno prošireni patološki proces/extrasellar spreading of the pathological process; I = transsfenoidalni pristup/transsphenoidal approach; II = transkranijalni pristup/transcranial approach; III = endoskopski pristup/endoscopic approach; IV = transsfenoidalni+transkranijalni pristup/transsphenoidal+transcranial approach; V = transsfenoidalni pristup potpomognut endoskopom/endoscopically assisted transsphenoidal approach; VI = modaliteti kirurškog liječenja (I do V)+iradijacija/surgical treatment modalities (I to V)+irradiation; VII = modaliteti kirurškog liječenja (I do V)+gama-nož/surgical treatment modalities (I to V)+gamma knife

divnog rasta provodi se reoperacija ili eventualno iradijacijska terapija.

Drugi tipovi tumora kao što su kraniofaringeomi, razne vrste cista, meningeomi itd. tretiraju se prema sličnim principima kao i nefunkcionalni adenomi hipofize. Kirurško liječenje provodi se uz maksimalnu prethodnu dijagnostičku i drugu pripremu bolesnika, po principima elektivnog kirurškog zahvata. U relativno rijetkim slučajevima apopleksije adenoma hipofize indicirana je hitna operacija transsfenoidalnim pristupom.<sup>34-36</sup>

Indikacijsko područje za primarni transkranijalni pristup adenomima hipofize je suženo na manje od 5% slučajeva, dok je kod ostalih tumora selarne regije taj postotak veći. Vrlo često se susrećemo s velikim ekstraselarnim proširenim tumorima i relativno širokom selom turcikom. U tim slučajevima pristupamo u prvom aktu transsfenoidalnim pristupom. Ako je tumor mekan, možemo ga često odstraniti u cijelosti. Ako je tumor tvrd i prirastao za okolne strukture te ne dođe do urušavanja supraselarnog djela, transsfenoidalnim pristupom odstranimo donji, dostupni dio. U drugom aktu transkranijalnim pristupom odstranjujemo ostatak. Ovaj zahvat izvodi se obično mjesec dana nakon prvoga. Meningeome selarne regije i supraselarne kraniofaringeome primarno rješavamo transkranijalnim pristupom. Ovisno o veličini i položaju tumora operater izabire za tu prigodu najpovoljniji modalitet transkranijalnog pristupa tumoru.<sup>37,38</sup>

Iako su Bushe i Halvers publicirali prvu upotrebu endoskopa u kirurgiji hipofize još 1978. godine, njihov rad prošao je relativno nezapaženo.<sup>15</sup> U svojoj Klinici koristimo se endoskopskim instrumentima u transsfenoidalnoj kirurgiji, radi dodatne vizualizacije dijelova operacijskog polja koji su izvan direktnog pogleda kroz mikroskop. U tu svrhu prije dvadesetak godina počeli smo rabiti rigidne sinusoskope s različitim kutovima gledanja kako bismo vidjeli »iza ugla«.<sup>17,18</sup> U međuvremenu usporedo s općim razvojem endoskopske kirurgije razvijeni su i sustavi fleksibilnih i rigidnih endoskopskih instrumenata pogodnih za neurokirurške zahvate pa i za zahvate na tumorima hipofize. Anatomske studije na glavama trupala pokazale su da je endoskop pružio voluminozniju preglednost u usporedbi s operativnim mikroskopom.<sup>39</sup> Najčešće se endoskopski instrumenti rabe kao pomoćno sredstvo tijekom transsfenoidalnih mikrokirurških zahvata. Yaniv i Rappaport opisuju kombinirani pristup u kojem se endoskop rabi za inicijalni pristup sfenoidalnom sinusu, a potom konvertira u standardni transsfenoidalni pristup. To omogućava smanjen nazalni morbiditet i istodobno se iskorištava prednost stereoskopskog gledanja koje omogućuje operacijski mikroskop.<sup>40</sup> U pojedinim strogo indiciranim slučajevima dobro uvježbani timovi rade i kompletan zahvat endoskopskom mikrokirurškom tehnikom, sa za to prilagođenim instrumentarijem. I ova metoda rabi nosne šupljine i sfenoidalni sinus za pristup u selu turciku, pa tako tradicionalni transsfenoidalni pristup čini još manje invazivnim. Mali, oštro ograničeni cistični tumori optimalna su indikacija za ovaj tip operacije. Glavne komparativne prednosti ove metode su: bolja vidljivost okolnih kutova, panoramski pogled, bolja osvjetljenost i povećanje. Nema tamponade nosnica, a mogućnost otpusta iz bolnice je 24 sata nakon operacije.<sup>41</sup> Jho je publicirao seriju od 50 bolesnika koji su bili endoskopski endonazalno transsfenoidalno operirani s vrlo dobrim rezultatima. Opisao je endoskopski pristup u kojem je samo jedna nosnica otvorena. Ulazi se endoskopom koji operater drži u nedominantnoj ruci, a manipulira instrumentima koje operater drži u dominantnoj ruci. Nakon otvaranja prednjeg zida sfenoidalnog sinusa, a potom i sele, endoskop se fiksira te se oslobađaju obje ruke za manevriranje instrumentima.<sup>42</sup> Jhoovu tvrdnju da endoskopski pristup omogućuje brži postoperativni oporavak i smanjuje vrijeme hospitalizacije opovrgavaju isku-

snj pituitarni neurokirurzi.<sup>43,44</sup> Unatoč brojnim publikacijama, još nema izvješća o većim serijama bolesnika operiranih ovom metodom, kao ni prikaza postignutih dugoročnih rezultata.<sup>5</sup>

Glavna kritika endoskopske transsfenoidalne operacije uključuje nedostatak stereoskopskog vida i manjak adekvatnog instrumentarija. Pri radu kroz limitirani prostor jedne nosnice mogući su prostorni konflikti između kirurga i aktivne ruke i endoskopa. Velik je nedostatak slaba mogućnost kontrole nekih ozbiljnih komplikacija, osobito krvarenja.<sup>16</sup> Ipak endoskopska procedura pruža brojne prednosti minimalno invazivne metode, sa zadovoljavajućim preliminarnim rezultatima. Ova metoda još je u razvoju i nije dosegla svoj zenit. Hoće li ona dovesti do učinkovitijeg tretmana lezija selarne regije vidjet ćemo provođenjem dugotrajnih *follow-up* studija i stjecanjem dodatnih iskustava.

Tijekom 20 godina operirali smo više od 1200 bolesnika s tumorima selarne regije, od čega 1028 transsfenoidalnim pristupom (tablica 1). U bolesnika sa somatotropnim mikroadenomima (promjer < 10 mm) i kliničkom slikom akromegalije normalizacija vrijednosti hormona rasta (HR) (HR < 5 ng/ml) postignuta je u 98% bolesnika, a reoperacijom u svih 100%. U skupini makroadenoma (promjer > 10 mm) normalizacija HR-a postignuta je u 92% bolesnika.

U bolesnika s Cushingovom bolešću normalizacija ACTH i kortizola postignuta je u 88% bolesnika, a reoperacijom u 92%. U bolesnika s prolaktinomima kod kojih je operacija bila primarna terapija postignuta je normalizacija prolaktina u 92% slučajeva. Međutim kad smo operirali prolaktinome nakon dugotrajne medikamentne terapije, normalizaciju vrijednosti prolaktina postigli smo u samo 46% bolesnika. Petogodišnjim neuroradiološkim praćenjem bolesnika operiranih zbog tzv. inaktivnih adenoma hipofize 89% je bilo bez znakova recidiva ili rezidua. Različite oblike ispada vidnog polja prije operacije imalo je 24% bolesnika. Postoperativno u 69% njih zabilježeno je poboljšanje vidnog polja.

Tranzitorni dijabetes insipidus u trajanju do tjedan dana imalo je 18%, a do mjesec dana 3% bolesnika, tako da ovu pojavu gotovo da ne možemo smatrati komplikacijom, nego nuspojavom. Trajni dijabetes insipidus zaostao je kao postoperativna komplikacija u samo 0,8% bolesnika. Različite oblike postoperativno nastalog hipopituitarizma imalo je 7% bolesnika. Pogoršanja vidnog polja zabilježili smo u 0,4% bolesnika, a u istoj učestalosti i oftalmoplegiju. Krvarenje u tumorsku ložu imalo je 0,4% bolesnika. Postoperativna nazolikvorreja javila se u 0,6% bolesnika, a 0,4% dobilo je meningitis. Nazalne postoperativne komplikacije imalo je 1,8% bolesnika. Intraoperativna lezija karotidne arterije dogodila se u 0,1% bolesnika, ali je sanirana bez posljedica. Godinu dana nakon uredne operacije makroadenoma hipofize jedan bolesnik dobio je masivnu epistaksu, a obradom je dokazana gigantska infraklinoidna aneurizma desne karotide. Smrtni ishod kao posljedica postoperacijskih komplikacija dogodio se u 0,2% slučajeva. Većina nabrojanih komplikacija (73%) dogodila se unutar prvih 200 operacija.

Zbog relativno skupe opreme te složene i dugotrajne edukacije kadrova koji se bave dijagnostikom i liječenjem bolesti hipofize, sve češće se na raznim stručnim udrugama raspravlja o kriterijima i standardima vezanim za liječenje bolesti hipofize. Osim dogovaranja o standardima liječenja pojedinih bolesti hipofize, predlažu se i standardi za kadrove i ustanove koje se bave liječenjem tih tumora. Predlaže se da se pituitarnom kirurgijom bave za to posebno obučeni neurokirurzi koji imaju minimalno 100 samostalnih operacija tumora hipofize, i koji će imati najmanje 40 do 50 novih operacija na godinu. Ustanove koje se bave dijagnostikom i liječenjem tumora hipofize moraju za to biti adekvatno opremljene i imati kvalificiran

polivalentni tim. Jedna ovakva ekipa trebala bi pokrivati minimalnu populaciju od 2,5 do 3 milijuna stanovnika.<sup>4</sup>

U prilog ovom idu i zaključci vrlo opsežnog istraživanja I. Čirića koji je anketirao sve američke neurokirurge koji su u svojoj profesionalnoj karijeri operirali bolesnike s tumorima hipofize. Učestalost i težina komplikacija bile su obrnuto proporcionalne s brojem izvršenih operacija i iskustvom operatera, a pozitivni rezultati su se poboljšavali.<sup>45</sup> Rezultati koje smo postigli tijekom 20 godina sistematskog bavljenja pituitarnom kirurgijom i naše viđenje perspektiva daljnjeg razvoja ovog segmenta neurokirurgije posve su sukladni s njegovim istraživanjem i prognozama.<sup>46</sup>

### Zaključak

Zahvaljujući boljoj dijagnostici, otkrivamo sve veći broj bolesnika s tumorima selarne regije, među kojima dominiraju adenomi hipofize. Kirurško liječenje, osobito transsfenoidalni mikrokirurški pristup dominantna je terapijska metoda koja daje sve bolje rezultate. Unapređenje dijagnostike i liječenja ostvaruje se prije svega u specijaliziranim, tehnološki i kadrovski dobro opremljenim tzv. centrima izvrsnosti s multidisciplinarnim pristupom, u kojima pojedinci, eksperti, imaju veliko iskustvo. Pituitarni kirurg mora dobro poznavati endokrinologiju i vladati svim kirurškim tehnikama jednako dobro te izabrati najprimjereniju metodu za svaki pojedini slučaj.

Za pojedine vrste adenoma hipofize dogovoreni su standardi koji definiraju različite stupnjeve učinkovitosti terapijskih metoda, a osobito pojmove »normalizacija« i »izlječenje«. Radi što objektivnijeg i racionalnijeg izbora liječenja treba ujednačiti kriterije za procjenu bilo koje vrste terapije. Ove procjene moraju obuhvatiti sve elemente »ciljeva terapije« te dati odgovor na socijalnu i gospodarstvenu dimenziju liječenja.

### LITERATURA

- Tindal G, Barrow D. Disorders of the Pituitary, The C.V Mosby Company St. Louis 1986.
- Kuratsu J, Takeshima H, Ushio Y. Trends in the incidence of primary intracranial tumors in Kumamoto. Japan. Int. J Clin Oncol 2001;6(4):183–91.
- Aron DC, Howlett TA. Pituitary incidentalomas. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29(1):205–21.
- Webb S. Surgical outcome of acromegaly. 5th European Congress of Endocrinology, Turin 2001. Abstract book S 18,2.
- Lui J, Das K, Weiss M, Laws E, Couldwell W. The history and evolution of transsfenoidal surgery. J Neurosurg 2001;95:1083–96.
- Gnjidić Ž, Kovač D, Petric V, Sajko T, Talan-Hranilović J. 80 godina kirurgije hipofize u kliničkoj bolnici »Sestre milosrdnice«. Liječnički vjesnik 2003. (u tisku).
- Bonneville JF, Cattin F, Dietemann JL. Computed tomography of the pituitary gland. Moto knjige, Springer-Verlag, Berlin 1981.
- Fraioli B, Esposito V, Santorio A, Lannetti G, Giuffrè R, Cantore G. Transmaxillophenoidal approach to tumors invading the medial compartment of the cavernous sinus. J. Neurosurg 1995;82:63–9.
- Arita K, Kurisa K, Tominaga A i sur. Transsfenoidal »cross court« approach using a slightly modified speculum to reach pituitary adenomas with lateral growth. Acta neurochir (Wien) 2000;142(9):1055–8.
- Kitano M, Taneda M. Extended transsfenoidal approach with submucosal posterior ethmoidectomy for parasellar tumors. J. Neurosurg 2001; 94:999–1004.
- Gnjidić Ž, Malenica M, Sajko T, Talan-Hranilović J, Rumboldt Z. Transsphenoidal approach to tumors invading the medial part of the cavernous sinus. ENEA 2002 Munich September 12.–14, 2002 Abstracts 59.
- Kouri JG, Chen MY, Watson JC i sur. Resection of parasellar tumors by using a modified transsfenoidal approach. Report of four cases. J Neurosurg 2000;92:1028–35.
- Mason RB, Neiman LK, Doppman JL i sur. Selective excision of adenomas originating in or extending into the pituitary stalk with preservation of pituitary function. J Neurosurg 1997;87:343–51.
- Couldwell WT, Weis MH. The transnasal transsfenoidal approach. U: Appuzo MLJ (ed): Surgery of the Third ventricle, ed 2. Baltimore: Williams & Wilkins 1998, 553–74.
- Bushe KA, Halves E. Modifizierte Technik bei transnasaler Operation der Hypophysenschwulste. Acta Neurochirurgica 1978;41:163–75.
- Alfieri A. Endoscopic endonasal transsfenoidal approach to the sellar region: technical evolution of the methodology and refinement of a dedicated instrumentation. J Neurosurg Sci 1999;43:85–92.
- Gnjidić Ž, Vizner B, Lovrenčić M, Kalousek M, Talan-Hranilović J. Intraoperativna kontrola u transsfenoidalnoj kirurgiji tumora selarne regije. U: Tumori glave i vrata i središnjeg živčanog sustava, Suvremena dostignuća i stremljenja u dijagnostici i terapiji. Ur: Padovan I i Grčević N. Knjiga sažetaka JAZU, Zagreb 1988; str. 16.
- Gnjidić Ž. Evaluacija kliničkih, radioloških i laboratorijskih parametara kod akromegaličkih bolesnika operiranih transsfenoidalnim pristupom. Doktorska disertacija, Zagreb; 1994.
- Steinmeier R, Fahlbush R, Ganslandt O i sur. Intraoperative magnetic resonance imaging with the magnetom open scanner: concepts, neurosurgical indications, and procedures: a preliminary report. Neurosurgery 1998; 43:739–47.
- Abe M, Udono H, Tabuchi K, Uchino A. Transsfenoidal surgery assisted by navigation system. No Shinkei geka 2001;29:31–8.
- Arita K, Kurisa K, Tominaga A i sur. Trans-sellar color Doppler ultrasonography during transsfenoidal surgery. Neurosurgery 1998;42:81–6.
- Lüdecke DK. Verbesserung der Microchirurgie der Hypophysenadenome durch perioperative Hormonkontrollen-Beispiel Akromegalie. Akt Endokr Stoffw 1984;5:57–61.
- Mildner B, Gnjidić Ž. A fast immunoradiometric assay of human growth hormone. Food Technol. Biotechnol 1997;35:33–7.
- Giustina A, Barkan A, Casanueva F i sur. Criteria for Cure of Acromegaly; A Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:526–9.
- Chanson P. Medical treatment of pituitary adenoma. Rev Prat 1996;46 (12):1509–13.
- Ove R, Kelman S, Amin PP, Chon LS. Preservation of visual fields after peri-sellar gamma-knife radiosurgery. Int J Cancer 2000;90(6):343–50.
- Jan M. Surgical strategy in Cushing's Disease. Ann Endocrinol (paris) 2000;61:237–41.
- Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factor influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsfenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. J Clin Endocrinol Metab 1995;80(11):3114–20.
- McCance DR, Russell CF, Kennedy TL, Hadden DR, Kennedy L, Atkinson AB. Bilateral adrenalectomy: Low mortality and morbidity in Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1993;39(3):315–21.
- Billor BM, Luciano A, Crosignani PG i sur. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. J. Reprod. Med 1999;44:1075–84.
- Prolactinoma. Pituitary tumor network Association. 20 Feb. 1998. <http://www.niddk.nih.gov/health/endo/pubs/prolact/prolact.htm>.
- Nomikos P, Buchfelder M, Falbusch R. Current management of prolactinomas. J Neurooncol 2001;54:139–50.
- Gnjidić Ž, Sajko T. Suvremeno kirurško liječenje tumora hipofize. U: Solter M, Vrkljan M. Racionalna dijagnostika i liječenje endokrinih i metaboličkih bolesti. Zagreb 2002;63–70.
- Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, Esir M, Adams CB, Wass JA. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. Clin Endocrinol (Oxf) 1999;51(2):181–8.
- da Motta LA, de Mello PA, de Lacerda CM, Neto AP, da Motta LD, Filho MF. Pituitary apoplexy. Clinical course, endocrine evaluations and treatment analysis. J Neurosurg Sci 1999;43(1):25–36.
- Gnjidić Ž, Negovetić L, Gnjidić M, Lupret V, Kalousek M, Vizner B, Koršić J. Clinical aspects of pituitary apoplexy. 11th European Congress of Neurosurgery European Association of Neurosurgical Societies (EANS) Copenhagen, Monduzzi editore, 1999;277–82.
- Peterson RH. The role of transcranial surgery in the management of pituitary adenoma. Acta neurochirurgica suppl (Wien) 1996;65:16–7.
- Dolenc V. Transcranial Epidural Approach to Pituitary Tumors Extending beyond the Sella. Neurosurgery 1997;41:542–52.
- Spencer WR, Das K, Nwagu C i sur. Approaches to the sellar and parasellar region: anatomic comparison of the microscope versus endoscope. Laryngoscope 1999;109:791–4.
- Yavin E, Rappaport ZH. Endoscopic transseptal transsfenoidal surgery for pituitary tumors. Neurosurgery 1997;40:944–6.
- Jho HD. Endoscopic endonasal pituitary surgery: Technical aspects. Contemporary neurosurgery 1997;6:1–8.
- Jho HD, Carrau RL. Endoscopic endonasal transsfenoidal surgery: experience with 50 patients J Neurosurg 1997;87:44–51.
- Laws ER Jr. Comment on Jho HD, Carrau RL, Ko Y et al: Endoscopic pituitary surgery: an early experience. Surg Neurol 1997;47:213–23.
- De Divitiis E, Cappabianca P, Laws E. Microscopic and endoscopic transsfenoidal surgery. Neurosurgery 2002;51:1527–30.
- Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of Transsfenoidal Surgery: Results of a National Survey, Review of the Literature, and Personal Experience. Neurosurgery 1997;40:225–37.
- Ciric I, Rosenblatt S, Kerr W Jr, Lamarca F, Pierce D, Baumgartner C. Perspective in pituitary adenomas: an end of the century review of the tumorigenesis, diagnosis and treatment. Clin neurosurg 2000;47:99–111.