

Лъчелечение при хипофизарни аденоми – реалност и перспективи

Д-р Елица Енчева¹, доц. Явор Енчев², г-р Илиана Колева¹

¹Отделение по лъчелечение, УМБАЛ „Света Марина“, Медицински университет, Варна

²Клиника по неврохирургия, УМБАЛ „Света Марина“, Медицински университет, Варна

Въведение

Аденомите на хипофизата са доброкачествени мозъчни тумори, представляващи 10–15% от интракраниалните тумори. Нареджат се на трето място по честота след глиомите и менингиомите⁸. Проучвания на базата на аутопсии и образни изследвания установяват, че 1 на 7 души има аденом на хипофизата¹⁰.

В България болните с аденом на хипофизата получават само хирургично и медикаментозно лечение. Лъчелечението като метод на лечение не се прилага рутинно на българските пациенти поради липсваща апаратура или ограничени възможности на наличната такава в България. В момента в страната навлизат нови, високотехнологични апарати за лъчелечение – линейни ускорители, които позволяват да се провежда лъчелечение и при аденоми на хипофизата с минимално облъчване на околните здрави тъкани. Обект на настоящата публикация са методите, които използват съвременната медицина за лечение на хипофизарните аденоми, с акцент върху лъчелечението. Представят се доказателства в подкрепа на приложението на лъчелечението в комплексното лечение на това заболяване от гледна точка на лечебни резултати, качество на живот и вторични лъчево-индуцирани онкологични заболявания с цел престоящото му въвеждане в българската лъчетерапевтична практика.

Хипофизарните аденоми произхождат от предния дял на хипофизата (аденохипофизата) и се представят с разнообразна клинична картина. Тя зависи от размера, хормоналния статус на аденома и наличието на инвазия. Големи тумори, излизайки извън пределите на села турцика, могат да притиснат зрителния нерв, хиазмата или и двете, да причинят загуба на зрение. При инвазия на каротидния синус (<20%) се наблюдава мозъчна невропатия.

В предния дял на хипофизата се секретират няколко хормона – соматотропен, пролактин, луте-

инизиращ хормон, фоликулостимулиращ хормон, аденокортикотропен и тиреотропен хормон. При аденомите може да се наблюдава хиперсекреция (при секретирани тумори), хипосекреция (при притискане) или комбинация от двете, което определя и клиничната картина на заболяването.

Класификация на туморите

Споредразмерите хипофизарните тумори се разделят на микроаденоми (<10 mm) и макроаденоми (>10 mm). Според хистологичната класификация на СЗО от 2004 г. се различават доброкачествени хипофизарни аденоми (I степен), атипични хипофизарни аденоми II степен) и хипофизарни карциноми (III степен)². Последният се дефинира при наличие на далечни метастази, като дори и високоинвазивните тумори са II степен при липса на далечно метастазиране. Понеже доброкачествените аденоми имат най-висока честота, ще разгледаме тяхното лечение. Имунохистохимично изследване определя хормоналния статус на аденомите и спрямо този критерий те се разделят на секретирани и несекретирани. Различават се аденоми, секретирани соматотропин, пролактин, адренокортикотропен хормон, тиреотропен хормон, гонадотропни хормони, и такива, секретирани два хормона (пролактин и растежен хормон) или несекретирани. Най-често се наблюдават несекретирани и гонадотропни аденоми, но те сравнително рядко нарушават хормоналната хомеостаза на клинично ниво. Симптоматиката при адренокортикотропен аденом е силно изразена и дори при много малки тумори се установява наличие на синдром на Кушинг. Тиреотропните аденоми са най-редки, но хипертиреоидизмът е силно проявен. Клиничните синдроми, причинени от хипофизни аденоми, включват няколко заболявания, характеризирани се с експесивни нива на хормонална секреция – акромегалия, болест на Кушинг, хиперпролактинемия и хипертиреоидизъм.

Лечението при хипофизните аденоми бива медикаментозно (при секретирателни аденоми), хирургично и лъчелечение. То има за цел:

- супресия на неограничената хормонална секреция
- намаляване на мас-ефекта с коригиране на зрителния и неврологичния дефицит
- поддържане на нормалната хипофизарна хормонална функция
- предотвратяване на дългосрочни последици от хормонална хиперсекреция
- предотвратяване на биохимичен рецидив или туморна прогресия след приключване на лечението.

Хирургично лечение

Хирургичното лечение остава водещо за всички хипофизарни аденоми с изключение на пролактиномите²⁸. В повечето случаи то е радикално и дава категорична диагноза и облекчава мас-ефекта. В момента ендоскопската трансфеноидална резекция на тумора чрез ендоназален достъп се е наложила като водещ хирургичен метод с широко приложение на невронавигацията. В някои случаи се налага краниотомия с хирургия:

- при големи тумори със странично разпространение в кавернозния синус или над него, неподходящи за срединен достъп
- в случаи, при които трансфеноидалният достъп не позволява тотална резекция на супраселарно разпространил се тумор
- при гигантски тумори, притискащи мозъка и обхващащи артериални съдове, които трябва да се съхранят
- в случаи на предхождащо лъче- или друго лечение, което е довело до фиброза и уплътняване на туморната маса, и нежният кюретаж се превръща в неефективен.

Новост при хирургичното лечение е употребата на интраоперативна МРТ²⁸, която позволява резекцията да се прави на базата на образи, направени в реално време, с което се оценява обемът на резекцията и се идентифицира остатъчна формация.

Лъчелечение

Лъчелечението е неизменна част от комплексното лечение за контролиране на хипофизни тумори^{28, 32}. Разнообразната хистология на туморите на селата и невъзможността да се разчита на диагноза само с образни методи са наложили лъчелечението да се прилага в адювантен план. Близостта на хипофизата с лъчечувствителни структури – зрителния нерв, хиаз-

мата, мозъка и самата хипофиза, налагаше известни ограничения в дозата, необходима да контролира заболяването. През последните две десетилетия технологичният напредък позволи приложението на високопрецизни техники с реализиране на високи лъчеви дози при максимална защита на околните тъкани на базата на образните методи. Те включват модулирано по интензитет лъчелечение (МИЛЛ), фракционирано стереотактично лъчелечение (СЛЛ), стереотактична радиохирургия и облъчване с протони^{1, 13, 30, 33, 36}. Всички високопрецизни техники са базират на сложни методи за образна диагностика при планиране на лъчелечението и ежедневна верификация на коректното реализиране на планираната доза.

Лъчелечението е показано при:

- рецидивирателни тумори
- неоперативни тумори
- хормонална персистенция
- резидуални тумори при нерадикални резекции.

По-добри резултати се докладват при непосредствено следоперативно лъчелечение, сравнено с отложено⁵.

Съществуват противоречиви данни кога да се проведе лъчелечение (първично, следоперативно или спасително), кои аденоми да се облъчват (секретирателни или несекретирателни), какъв вид да бъде приложеното лъчелечение (фракционирано стереотактично лъчелечение, стереотактична радиохирургия или модулирано по интензитет лъчелечение)^{12, 24, 42}.

До 2000–2006 г. преобладават проучванията, използващи фракционирано СЛЛ и МИЛ, но след това все по-широко приложение намира и радиохирургията.

Различните хистологични видове аденоми показват различна лъчечувствителност и затова ще ги разгледаме поотделно.

Соматотропен аденем

Лъчелечението при акромегалия може да се проведе дефинитивно или след оперативно лечение. Най-голямото проучване, проведено в последните години, включва 884 пациенти във Великобритания, провели фракционирано ЛЛ до 45 Gy в 25 фракции²³. Степента на биохимична ремисия нараства постепенно за период от 20 години след операция, като ремисията се наблюдава при нива на растежния хормон под 2.5 ng/mL. Процентът на ремисия е съответно 22%, 60% и 77% на 2-рата, 10-ата и 20-ата година. Явно е, че ефектът от лъчелечението настъпва след значителен период от време. Едновременното приложение на супресивна терапия не позволява да се определи точно ефектът на лъчелечението като самостоятелен фактор. Други автори отчитат най-висока честота на

ремисията от 66% след 15-годишен период при проучване на 126 пациенти⁴. И двете проучвания установяват, че размерът на тумора намалява много бавно след облъчване и обикновено туморът не изчезва напълно. Хипопитуитаризъм се наблюдава в 28–80% от случаите след ЛЛ, с по-ниска честота при по-прецизните методи. Няма единно мнение в литературата по отношение на дефинирането на ремисията – някои автори докладват ремисия по отношение на соматотропин, а други – по отношение на IGF-I.

Пролактином

Основните проучвания, разглеждащи ефекта на конвенционалното конформално лъчелечение при пролактиноми, са публикувани в периода 1977–2006 г. При тях реализираната обща огнищна доза е 45–50 Gy в 25–30 фракции, като най-добър туморен контрол е докладван при ООД >45 Gy. Туморният контрол включва както нормализиране на хормоналната секреция, така и липса на туморен растеж. След 2- до 10-годишно наблюдение проучване отчита нормализиране на пролактина при 29% от пациентите след реализиране на 45 Gy в 25 фракции¹⁶. Друг автор, прилагайки фракции от 0.5–2 Gy до ООД 40 Gy при 17 пациенти, докладва 82% 10-годишна свободна от заболяване преживяемост¹⁵. При 29 болни³⁴, проследени за период 3–8 години, нормализиране на пролактиновите нива настъпва в 70% от случаите. Най-голямото проучване, включило 64 пациенти с проведено постоперативно лъчелечение, наблюдава нормализиране на предоперативната хиперпролактинемия в 25% от пациентите при среден период на наблюдение от 7.3 години. Техниката на облъчване включва две насрещни полета за областта на формацията преди операцията с допълнителна осигурителна зона от 1–1.5 cm до ООД 50–52 Gy⁴⁰.

След приложение на фракционирано стеротактично лъчелечение две проучвания докладват нормализиране на пролактина съответно при 50% и 40% от пациентите за период от 9 и 19 месеца съответно, което е краткосрочно наблюдение^{22, 30}. Правени са и опити да се засили ефектът от лъчелечението чрез комбинирането му с допаминови агонисти. При 36 жени лъчелечение до ООД 45 Gy в 25 фракции е приложено с допаминови агонисти³⁸ и е наблюдаван прогресивен спад на пролактиновите нива. При спиране на допаминия агонист след 4.2-годишен среден период след ЛЛ при 26 от 27 пациенти не настъпва покачване на пролактина. Освен това при 85% от пациентките е настъпило забременяване, което е интересно наблюдение, като се има предвид, че настъпва лъчевоиндуциран хипопитуитаризъм, асоцииран с хормонална загуба при 50% от пациентите до 5 години след приключване на лечението.

При анализ ефекта на ЛЛ след хирургично лечение при 26 жени се наблюдава 93% 10-годишна, свободна от заболяване преживяемост, но само при 7 от 13 пациентки галактореята е преустановена и при 8 от 15 е възстановен менструалният цикъл¹⁵. Тези резултати показват липсата на пълен контрол на заболяването и налагат приложението на стереотактична радиохирургия, която в ролята си на високопрецизна техника се очаква да повиши контрола и да намали честотата на хипопитуитаризъм.

Агренокортикотропен аденом

Подобно на пролактиномите, повечето проучвания, прилагащи стандартно конформално лъчелечение при болест на Кушинг, са проведени до 2000 г., докато съвременните изследват ефективността на по-често прилаганата сега стереотактична радиохирургия. Лъчелечебни дози <40 Gy са асоциирани с по-лош биохимичен контрол и с по-висока честота на рецидивите. Проучване от 1993 г. при 40 пациенти докладва 59% 10-годишна, свободна от прогресия, преживяемост¹⁸. Като негативни прогностични фактори са отчетени голям размер на тумора и голямо поле на облъчване. Следоперативното лъчелечение при 30 пациенти установява 83% биохимичен контрол при прилагане на 50 Gy ООД в 25–30 фракции при среден период на наблюдение 3.5 години⁹. При 40 пациенти други автори сравняват два режима на адювантно лъчелечение: 45 Gy в 20 фракции или 50 Gy в 28 фракции²⁹. Пет- и десетгодишната биохимична ремисия е съответно 78% и 84%. По-ниските дози дават по-лоши резултати, но дори и при по-високи дози резултатите варират. При 29 пациенти след 50 Gy следоперативно ЛЛ е докладвана 10-годишна биохимична ремисия при само 53% от пациентите⁴⁰.

При болестта на Кушинг след двустранна адреналектомия може да се наблюдава синдромът на Нелсън, характеризиращ се с агресивен растеж на остатъчния аденом. Премахването на кортизоловата продукция води до загуба на негативната обратна връзка и позволява на остатъка от аденома да расте без ограничения. Въпреки че очакваната честота на синдрома на Нелсън е 20–30%, той се наблюдава далеч по-рядко¹¹. Предполага се, че това се дължи на по-добра и радикална резекция на аденома, на потенциалния превантивен характер на облъчването, осъществено преди двойната адреналектомия, както и на неточното цитиране на тяхната причина и честота в литературата³. Облъчването дава добри лечебни резултати при синдром на Нелсън: само при 1 от 15 пациенти, получили 45 Gy в 25 фракции за синдром на Нелсън, не е постигнато биохимично подобрене за среден период от 9.5 години¹⁷.

Нефункционални аденоми

Повечето проучвания по отношение на тези аденоми са проведени до 2000 г., като съвременните се фокусират върху стереотактичната радиохирургия. Съществуват противоречия по отношение на следоперативно лъчелечение при субтотална резекция, независимо от факта, че туморна прогресия на остатъчната формация, проявяваща се с нарастване и инвазивен характер на формацията, се наблюдава при 20–25% от пациентите, проследявани за 10-годишен период. Докладвана е и по-голяма честота – 56% 10-годишна, свободна от прогресия, преживяемост⁴¹, която съвпада и при пациенти, проследявани 4.2 години, докато при видимо тотално отстранени формации тази честота е 20%¹⁴. Друго проучване има контрастиращи данни с 10% на рецидивите при 97 пациенти, проследявани 6 години само след хирургично лечение⁷.

Приложението на следоперативното лъчелечение при нефункционални аденоми дава контрол при 94% от 24 пациенти, проследявани за 7 години²⁰, и при 87% след 45 Gy и 10-годишен период на проследяване на по-голямо проучване³⁹. Едно от последните проучвания докладва най-добри резултати – 98% контролирано заболяване 10 години след лечението³⁵. Независимо че данните сочат продължителен контрол, хирургичното лечение се прилага при аденоми, неподдаващи се на лекарствено лечение, като лъчелечение се препоръчва при рецидив, а не като превантивно лечение с цел избягване на лъчево-индуцирания хипопитуитаризъм и хормонозаместителната терапия за цял живот.

Стереотактична радиохирургия

При стереотактичната радиохирургия целта е реализирането на висока еднократна доза при максимално щадене на околните здрави тъкани. В момента се прилагат разнообразни апарати, позволяващи провеждането на стереотактично облъчване – гама нож, кибер нож, протони и стандартен линеен ускорител с нужните приспособления.

До момента най-голямо приложение намира гама ножа, който е разработен от Ларс Лексел и се прилага при аденоми на хипофизата от 1968 г. При него се използват множество източници на Co⁶⁰ (от 192 до 201). Облъчването се извършва с помощта на маска, прикрепена за главата на пациента, по инвазивен и неинвазивен начин.

Желателно е хормоносупресивните медикаменти да се прекратят 3 месеца преди началото на лъчелечението, тъй като могат да окажат радиопротективен ефект и така да влошат лечебните резултати²⁸.

Резултатите с гама нож постигат 95% контрол на туморния обем, но да се има предвид, че стабилният

размер при доброкачествените тумори може да представлява естествения ход на развитие на тумора, а не отговор на лечението. Обемът е малък и с неправилна форма и измерването му може да е трудно. Нужно е дългосрочно проследяване (15–20 години) на пациентите, което не е налично при сериите пациенти, облъчвани с гама нож.

При стереотактичната радиохирургия се наблюдава по-ниска честота на хипофизарна дисфункция в сравнение с конвенционалното ЛЛ, включващо цялата села. Общата честота на хипофизарна дисфункция е 30% с хормонална загуба, настъпваща след три или повече години. Най-често дефицитът засяга растежния хормон и тиреотропния хормон, при това гама ножът не предизвиква панхипопитуитаризъм, по-скоро изолирана загуба на хормони. Оптичният апарат (нерв) най-често се засяга от лъчево-индуцирана невропатия в сравнение с другите лицевочелюстни нерви, като лъчевият му толеранс е в рамките на 8–14 Gy. Обикновено като гранична стойност се избира 8 Gy. Предпочита се разстоянието между края на туморния обем и оптичния апарат да е 5 mm, но при наличие на блокове може да се намали до 1 mm. Увреда на оптичния апарат при облъчване с гама нож е наблюдавана само при 1% от пациентите, което е в пъти по-малко от наблюдаваната при конвенционалното ЛЛ²⁸. Половината от пациентите със зрителни нарушения са провеждали нормофракционирано лъчелечение преди радиохирургичното. В допълнение, обремененият от допълнителен натиск оптичен апарат има по-нисък толеранс от неувредената оптична хиазма. По тази причина е необходимо дозата в оптичния апарат да се поддържа минимална при пациенти, провели предишно ЛЛ или хирургично лечение за макроадемом.

Рядко може да се наблюдава увреда и на другите черепномозъчни нерви – трети, четвърти, пети и шести в рамките на кавернозния синус, и в повечето случаи тя е преходна. Увредата на каротидната артерия е изключително рядка и самата каротидна артерия показва голяма лъчерезистентност дори при единичните фракции на радиохирургия. Честотата на радионекрозата при радиохирургия също е много по-ниска поради избягването на типичните за увреда структури (темпорален лоб или хипоталамус) при коректно дозиметрично планиране.

При липса на ясно дефинирана цел от МРТ, но при персистираща хиперсекреция, цялата села, включително медиалната стена на кавернозния синус, се включва в планирания обем. Ремисията в тези случаи показва същите честоти, както при наличие на ясно видима цел. При секретирани аденоми се прилагат 18–25 Gy доза на облъчване, а при функционално неактивни тумори дозата е 12–20 Gy⁶.

Ограничение при лечението с гама нож и изобщо при стереотактичната радиохирургия е дългият период до нормализиране на хормоните и на туморния обем, близостта на клиничния мишенен обем до оптичния нерв и хиазмата, което от своя страна ограничава максималната лъчелечебна доза, както и ограниченията, които произхождат от методите на образна диагностика, изискващи субективна интерпретация, които са и особено трудни при пациенти с предходно хирургично лечение.

Проучвания при пациенти с акромегалия, провели радиохирургия, докладват успеваемост между 17 и 100%. Широкият диапазон отразява неударените критерии за ремисия и ако приложим по-строгите съвременни критерии, стереотактичната радиохирургия показва ефективност при 40–50% от пациентите^{6, 31, 43}. Ситуацията се усложнява от едно проучване, което докладва 17% ремисия, постигната с радиохирургия; при други 23% от пациентите контрол на заболяването се постига със соматостатин след проведена радиохирургия, като такъв не е бил постигнат преди провеждане на облъчването. Поради презумцията, че тези пациенти не са в ремисия (може и да са), се провежда медикаментозно лечение, но ако то бъде преустановено, ще се открият реално пациентите в ремисия и вероятно ще нарастне и процентът (17%) на успеваемост на лечението.

Установени са сходни резултати на ефективност на стереотактичната радиохирургия, приложена самостоятелно, без предходно хирургично лечение, и приложена адювантно, след успешно хирургично лечение. Ремисия настъпва след период от 12–60 месеца и в този период за контрол на хормоналната хиперсекреция се налага приложението на соматостатинови аналози или пегвизомант. Не е установено дали изходните нива на соматотропния хормон и IGF-I (инсулиноподобен растежен фактор) имат предсказваща роля за лечебните резултати.

Противоречиви са резултатите относно радиопротективния ефект на соматостатиновите аналози, приложени по време на стереотактичната радиохирургия²⁵. Препоръчва се преустановяване на техния прием при началото на стереотактичното облъчване, тъй като нямат радиосензитизиращ ефект и се цели да се избегне евентуален неутрален или радиопротективен ефект.

При болест на Кушинг ремисия се наблюдава при 10–83%. По-висока честота е докладвана в проучвания, проведени преди рутинното приложение на МРТ, и е била съчетана с по-висока честота и на хипопитуитаризъм. Подобно на акромегалията, реалната честота на ремисия е 40–50%^{6, 21}. И тук наблюдаваната ремисия настъпва 2–3 години след лечение и това налага медикаментозно лечение в този интервал за кон-

тролиране на ексцесивните кортизолови стойности. Използваната огнищна доза и размерът на облъчвания обем са определящи за лечебните резултати, но пациентите, лекувани с кетоканазол, са с по-лоши резултати. Трудно е да се установи предиктивната стойност на изходните хормонални стойности преди СРХ.

След радиохирургично лечение докладваната ремисия при пролактиномите е 20–80% след среден период на наблюдение от 30 месеца^{6, 27, 37}. Подобно на другите аденоми, изходните хормонални нива нямат предиктивна роля и огнищната доза и клиничният мишенен обем имат водещо значение при предсказване на нивата на ремисия. Събирането на голяма кохорта от пролактиноми, лекувани с радиохирургия, е трудно поради успешното медикаментозно лечение на тези аденоми. Поради докладвания радиопротективен ефект на допаминовите агонисти преустановяването на техния прием е наложително преди началото на стереотактичната радиохирургия²⁶. При пролактиномите лечението с радиохирургия води до намаляване на туморния обем в 70–100%, като е много зависимо от огнищната доза и инвазията на кавернозния синус.

В проучване, включило 140 пациенти с нефункциониращи аденоми, нарастване на тумора се наблюдава само при 10% от пациентите след проведено радиохирургично лечение. При повечето от тези пациенти е наблюдавано слабо до умерено намаление на туморния размер, като при никой от тях не е отчетена пълна радиографска ремисия³⁶. Единственият значим фактор е бил туморният размер, като подобни резултати са докладвани при ниски и високи лъчеви дози. При 90% от пациентите е било проведено предходно оперативно лечение, което предполага, че СРХ е полезно адювантно лечение при непълна хирургична резекция на несекретиращи аденоми.

Рискът при СРХ се определя от общата огнищна доза (особено в ствола) и от възможността да се изключи незасегнатата хипофиза от обема на облъчване. Реалният риск не е известен, понеже дългосрочни проучвания не са публикувани. Удобството от облъчване само в една фракция (еднократно) и то безопасно и с голяма точност прави СРХ метод на избор за ЛЛ на хипофизарните аденоми. За съжаление, при приложението на СРХ от съображения за безопасност има ограничение по отношение на размера – препоръчително е да е под 1 cm в диаметър, въпреки че абсолютният лимит е 3 cm. При големи тумори с неясно дефинирани граници при образните изследвания и с инвазивен характер се изисква приложението на нормофракционирано лъчелечение и МИЛЛ.

Протони

Поради малкия брой апарати в света, предлагащи протонно лечение, и поради по-високата цена няма

много данни в литературата за големи и продължителни проучвания на пациенти с хипофизарни аденоми. Все още не е доказано превъзходството на протонната терапия спрямо другите лъчелечебни методи по отношение на преживяемост и други клинични резултати, въпреки добрите физични характеристики на протонното лечение, позволяващо много прецизно реализиране на дозата само в засегнатите области. Ronson докладва за 47 пациенти, облъчвани с протони за хипофизарни аденоми, но периодът на проследяване е кратък – от поне 6 месеца³³.

Приложената еквивалентна доза е била 54 Gy и туморно стационариране е постигнато при 41 от пациентите, проследявани с образни методи. Друго проучване разглежда пациенти с болест на Кушинг след рецидив или при рефрактерни на лечение случаи с добър лечебен ефект, но малкият брой пациенти и краткият период на наблюдение не позволява да се сравни с другите лъчелечебни методи¹.

Лъчеви реакции

Протоните предлагат нисък риск за лъчева увреда, но до момента не са проведени проучвания, сравняващи чувствителността на аденомите спрямо протони и х-лъчи. Анатомичното разположение на хипофизата не позволява максимална полза, тъй като оптичния нерв, хиазмата, темпоралният мозъчен дял и мозъчния ствол са разположени по пътя на Пика на Браг, а не след него, където ползата би била много голяма. И при приложението на странични и предно горни полета, каквито обикновено се прилагат при облъчване на хипофизарни аденоми, не се очаква голяма защита на хиазмата или хипоталамуса в сравнение с другите радиохирургични техники.

Немско проучване съобщава резултати по отношение на късните реакции след лечение на питуитарни аденоми и установява, че лъчетерапията води до по-малко зрителни увреди от хирургичното лечение³².

Съществува притеснение относно вторично индуцираните ракови заболявания и Комбс и съавтори разглеждат този въпрос при пациенти, проследявани за дълъг период, позволяващ развитие на вторични туморни заболявания³². Те не наблюдават нито един случай на вторично раково заболяване. Друго проучване¹⁹ докладва само един случай от 79 пациенти с вторично индуциран супраселарен гермином¹⁹.

Много автори поради този страх не предприемат веднага след операцията следоперативно лъчелечение, но Комбс отчита по-добър локален контрол с непосредствено ЛЛ в сравнение с ЛЛ, приложено след локален рецидив³². Учените препоръчват за подобряване на локалния контрол незабавно ЛЛ в случай на очакван рецидив, непълна резекция и локално авансирани тумори.

От разгледаните дотук техники може да обобщим, че съвременната лъчетерапевтична апаратура в България позволява да се прилага конвенционално 3Д, конформално лъчелечение и модулирано по интензитет лъчелечение. При наличие на апарати за радиохирургия ще стане възможно и прилагане на стереотактично фракционирано лъчелечение и стереотактично радиохирургично лечение, което много скоро предстои.

Заключение

Лечението на хипофизарните аденоми е значително подобро през последните години чрез усъвършенстване на хирургичното лечение и по-прецизните лъчетерапевтични техники, чрез приложението на стереотактичната радиохирургия, редуцираща лъчевоиндуцираните лъчеви реакции. Тези техники са по-безопасни, по-малко агресивни и най-важното – по-ефективни.

В бъдеще се очаква развитието на хирургичните и лъчетерапевтичните техники да продължи. Медикаментозното лечение неизменно ще продължи да търси нови таргети за повлияване. Хипофизарните тумори са с очакван добър контрол и лечебен ефект.

Литература

1. Aghi MK, Petit J, Chapman P, et al. Management of recurrent and refractory Cushing's disease with reoperation and/or proton beam radiosurgery. *Clin Neurosurg*. 2008;55:141-4.
2. Al-Shraim M. and Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: What is new? *Acta Neuropathologica* January 2006, Volume 111, Issue 1, 1-7.
3. Barber TM, Adams E, Ansorge O, et al. Nelson's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:495-507.
4. 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.
5. Becker G, Kocher M, Kortmann RD, Paulsen F, Jeremic B, Muller RP, Bamberg M: Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlenther Onkol*. 2002;178(4):173-186.
6. 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.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.