

**s-09 Układ podwzgórzowo-przysadkowy**

Przewodniczący sesji:

Jolanta Kunert-Radek, Wojciech Zgliczyński

**Wykład programowy****PR09****ZNACZENIE ANALOGÓW SOMATOSTATYNY W DIAGNOSTYCE I LECZENIU**

Gabriela Meleń-Mucha

Katedra Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Somatostatyna (SS) została wyizolowana po raz pierwszy w 1973 r. przez Brazeau i wsp., jako hormon podwzgórzowy hamujący uwalnianie hormonu wzrostu. SS należy do rodziny cyklicznych peptydów 14- lub 28-aminokwasowych. Najobfitszym jej źródłem w organizmie są komórki endokryne przewodu pokarmowego. SS jest niemal uniwersalnym inhibitorem, ponieważ hamuje wydzielanie wielu hormonów, czynność zewnątrzwydzielniczą przewodu pokarmowego, jego motorykę, transport jelitowy, przepływ krwi w naczyniach trzewnych oraz wzrost tkanek i angiogenezę, a ponadto działa immunomodulująco i przeciwbólowo. SS działa poprzez specyficzne receptory, które podzielono na 5 podtypów (sst<sub>1-5</sub>).

Mimo rozlicznych właściwości, natywna SS ma bardzo ograniczone znaczenie terapeutyczne ze względu na krótki czas półtrwania. Synteza pierwszych analogów SS, oktreotydu i lanreotydu, doprowadziła do ustalenia wskazań dla tych leków i wprowadzenia ich do leczenia. Poszukiwania i synteza nowych analogów SS, zarówno agonistów jak i antagonistów, o odmiennym spektrum, selektywności i powinowactwie do receptorów sst<sub>1-5</sub> trwają nadal. Niektóre z nich wykazują wąską selektywność i oddziałują jedynie z jednym podtypem receptora, inne działają przez niemal wszystkie typy receptora, jak np. SOM230 nazywany analogiem uniwersalnym. Analogi SS sprzężone z radioizotopami czy cytostatykami tworzą kolejną grupą tych leków bardzo obiecującą w diagnostyce i leczeniu nowotworów. Kolejną klasą analogów SS są hybrydy agonistów sst<sub>2</sub> i agonistów receptora D<sub>2</sub> charakteryzujące się korzystniejszymi właściwościami niż łączny efekt dwóch składowych. Korzystne właściwości nowo zsyntetyzowanych analogów poszerzyły listę wskazań dla tych leków. Należą do nich: choroby autoimmunologiczne (oftalmopatia Graves'a, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit), retinopatia i nefropatia cukrzycowa, jaskra, starcza makulopatia, padaczka, zespoły otępienne, choroby przebiegające z agresją, niektóre zespoły bólowe, restenozy po angioplastyce, przewlekłe odrzucenie przeszczepu.

Podsumowując, należy podkreślić, że tylko dokładne poznanie wszystkich właściwości nowych analogów SS może doprowadzić do pełnego wykorzystania tych leków w diagnostyce i leczeniu.

**THE PLACE OF SOMATOSTATIN ANALOGS IN THE DIAGNOSIS AND THERAPY**

Gabriela Meleń-Mucha

Chair of Endocrinology, Medical University of Lodz

Somatostatin (SS) was originally isolated in 1973 by Brazeau and co-workers as a hypothalamic hormone inhibiting growth hormone secretion. SS belongs to the family of cyclopeptides containing 14 and 28 amino acid residues. The main source of SS in the organism has been found to be endocrine cells of the gastrointestinal tract. SS acts as an almost universal inhibitory factor, by inhibiting: secretion of several hormones, exocrine function of the gastrointestinal tract, its motility, intestinal transport and blood flow. Moreover, SS inhibits: growth processes, angiogenesis; it also acts as an immunomodulator and as an analgesic substance. SS is active via specific receptors, divided into 5 subclasses (sst<sub>1-5</sub>).

Despite such many diverse functions in the body, the therapeutic applications of native SS are limited because of its short plasma half-life. The synthesis of the first two metabolically stabilized and more potent SS analogs, octreotide and lanreotide, acting mainly via sst<sub>2</sub> leads to the establishing of applications for them and to introducing them into routine therapies. The synthesis of new SS analogs, both agonist and antagonist, with different spectra, selectivity and affinity for SS receptors have been developed. Some of them have a high selectivity and interact only with one subtype of SS receptors, while other may act with almost all subtypes, as, for example, SOM230 called the universal analog. SS analogs, coupled to radioisotope or cytotoxic drugs, create another class of SS molecules, very promising in oncology. Another class of SS analogs comprises hybrid molecules, which are chimera of sst<sub>2</sub> agonist and D<sub>2</sub> agonist, possessing more potent activity than these agonists, applied together.

The new potential therapeutic applications for new SS analogs seem to include autoimmune disorders (Graves' ophthalmopathy, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease) and other disorders, such as: diabetic retinopathy and nephropathy, glaucoma, senile macular degeneration, epilepsy, aggression, impaired cognition, dementia, certain types of pain, restenosis after angioplasty and chronic transplant rejection.

Summing up, it seems obvious that only a complete understanding of all the properties of the newly synthesized SS analogs can provide some more information on the therapeutic potential of these drugs in clinical applications.

**Doniesienia ustne****S09-1****KOMPLEKSOWA DIAGNOSTYKA PATOMORFOLOGICZNA GUZÓW PRZYSADKI U CHORYCH Z OBJAWAMI HIPERPROLAKTYNEMII**Maria Maksymowicz<sup>1</sup>, Grzegorz Zieliński<sup>2</sup>, Włodzimierz T.Olszewski<sup>1</sup>, Jan Podgórski<sup>2</sup><sup>1</sup>Zakład Patologii, Centrum Onkologii, Warszawa;<sup>2</sup>Klinika Neurochirurgii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

**Wstęp.** Wśród guzów wywołujących hiperprolaktynemię najczęściej stwierdzane są gruczolaki laktotropowe; mogą też występować gruczolaki mieszane, gonadotropowe i inne, a także czaszkogardlaki, przerzuty oraz nienowotworowe zmiany w obrębie przysadki. Ze względu na dużą masę guzy te powodują podwyższenie poziomu prolaktyny (PRL) i bywają błędnie rozpoznawane jako *prolaktinoma*. Z drugiej strony, wśród klinicznie nieczynnych guzów przysadki występują gruczolaki, w których obecność prolaktyny wykrywa się immunohistochemicznie. Diagnostyka patomorfologiczna z zastosowaniem immunohistochemii (IHC) i mikroskopii elektronowej (ME) pozwala na ocenę rokowania oraz właściwe postępowanie pooperacyjne (np. zaprzestanie nieskutecznego leczenia agonistami dopaminy).

**Cel pracy.** Ocena praktycznego zastosowania metod ME w diagnostyce guzów przysadki.

**Materiał i metody.** Spośród 246 leczonych chirurgicznie guzów przysadki wybrano 38 pacjentów z hiperprolaktynemią, 3 – z akromegalią i hiperprolaktynemią, oraz 75 guzów klinicznie nieczynnych hormonalnie. Wszystkie przypadki zbadano histologicznie, wykonano IHC lokalizację hormonów przysadki (hormon wzrostu, PRL, TSH, ACTH, FSH, LH, podjednostka alfa) oraz ocenę w ME. W wybranych przypadkach wykonano IHC na poziomie ultrastrukturalnym metodą pozatopieniową.

**Wyniki.** Wykazano, że tylko 52,5% przypadków hiperprolaktynemii wywoływały gruczolaki laktotropowe; wśród pozostałych stwierdzono 2 gruczolaki mieszane, 8 gonadotropowych, 2 torbiele, 1 *xanthogranuloma* oraz 1 przypadek zapalenia z naciekiem limfatycznym. Wśród guzów nieczynnych hormonalnie stwierdzono 8 gruczolaków typu *silent lactotroph adenoma*.

**Wnioski.** Dokonana ocena potwierdza praktyczne znaczenie rozszerzonej diagnostyki gruczolaków przysadki, uwzględniającej ocenę immunohistochemiczną i mikroskopowo-elektronową. Zastosowane metody umożliwiają uściślenie rozpoznania klinicznego wraz z istotnymi informacjami o znaczeniu rokowniczym i predykcyjnym.

## S09-2

### ZMNIJSZONA EKSPRESJA RECEPTORA SSTR3 W GRUCZOLAKACH PRZYSADKI WYDZIELAJĄCYCH HORMON WZROSTU PRZYGOTOWYWANYCH DO OPERACJI ANALOGIEM SOMATOSTATYNY

Anna M. Makowska<sup>1</sup>, Ewa Matyja<sup>2</sup>, Anna Baran<sup>1</sup>, Grzegorz Zieliński<sup>3</sup>, Wojciech Zgliczyński<sup>4</sup>, Janusz Sierdziński<sup>5</sup>, Ewa Bar-Andziak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Akademii Medycznej w Warszawie,

<sup>2</sup> Zakład Neuropatologii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

<sup>3</sup> Klinika Neurochirurgii WIM, Warszawa

<sup>4</sup> Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

<sup>5</sup> Zakład Informatyki Akademii Medycznej w Warszawie

Wykazano, że przygotowanie chorych z akromegalią analogiem somatostatyny może poprawiać wyniki leczenia neurochirurgicznego. Leki te działają na receptory somatostatynowe typu 2A (SSTR2A), 5 (SSTR5) i

częściowo 3 (SSTR3). Nie wiadomo czy pod wpływem kilkumiesięcznego leczenia analogiem somatostatyny dochodzi do zmian w ekspresji tych receptorów w gruczolakach przysadki wydzielających hormon wzrostu.

**Celem pracy** było porównanie obecności receptorów SSTR2A, SSTR3 i SSTR5 w usuniętych gruczolakach przysadki przygotowywanych jak i nie przygotowanych analogiem somatostatyny do operacji.

**Materiał i Metody.** Badaniom poddano tkanki pochodzące z kolejnych 7 operowanych gruczolaków przysadki przygotowanych analogiem somatostatyny i 20 guzów pochodzących od chorych, u których nie stosowano takiego leczenia. We wszystkich gruczolakach oceniano ekspresję receptorów SSTR2A, SSTR3 i SSTR5 za pomocą metod immunohistochemicznych przy pomocy swoistych przeciwciał.

**Wyniki.** Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w obecności receptorów SSTR2A i SSTR5 pomiędzy grupami. Natomiast w tkankach gruczolaków usuniętych u chorych, u których stosowano leczenie analogiem somatostatyny ekspresja receptora SSTR3 była statystycznie istotnie mniejsza ( $p < 0,01$ ).

**Wnioski.** Kilkumiesięczne podawanie analogu somatostatyny chorym z akromegalią nie powoduje zmian w obecności receptorów SSTR2A i SSTR5 w gruczolakach przysadki. Dochodzi natomiast do zmniejszenia ekspresji receptora SSTR3.

### DECREASED EXPRESSION OF SOMATOSTATIN RECEPTOR SUBTYPES 3 IN HUMAN GROWTH HORMONE SECRETING PITUITARY ADENOMAS PRETREATED WITH SOMATOSTATIN ANALOG BEFORE SURGERY

Anna M. Makowska<sup>1</sup>, Ewa Matyja<sup>2</sup>, Anna Baran<sup>1</sup>, Grzegorz Zieliński<sup>3</sup>, Wojciech Zgliczyński<sup>4</sup>, Janusz Sierdziński<sup>5</sup>, Ewa Bar-Andziak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Diseases and Endocrinology, Medical University of Warsaw

<sup>2</sup> Department of Endocrinology, Department of Neuropathology M. Mossakowski Medical Research Center, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

<sup>3</sup> Department of Neurosurgery, Military Medical Institute, Warsaw, Poland

<sup>4</sup> Department of Endocrinology, Postgraduate Medical Teaching Center, Warsaw, Poland

<sup>5</sup> Department of Medical Informatics, Medical University of Warsaw

**Introduction:** Somatostatin analog pretreatment improves surgical results in patients with acromegaly by interacting with somatostatin receptor subtypes 2A (SSTR2A), 5 (SSTR5) and SSTR3. It is not known if prolonged somatostatin analog therapy influences SSTR expression in growth hormone producing pituitary adenomas.

**The aim of the study** was to compare somatostatin receptor subtypes 2A, 3 and 5 distributions in pituitary adenomas pretreated and non-treated with somatostatin analog before surgery.

**Material and methods:** Twenty-seven pituitary adenomas from acromegalic patients were characterized immunohistochemically with subtypes specific antibodies (SSTR2A, SSTR3 and SSTR5). Seven of them were pretreated with somatostatin analog before surgery. Immunostaining was

identified in formalin-fixed, paraffin-embedded sections.

**Results:** There were not significant differences in SSTR2A and SSTR5 distribution in pretreated and non-treated growth hormone secreting pituitary adenomas but SSTR3 expression was significantly decreased ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** Somatostatin analog treatment does not influence SSTR2A and SSTR5 distribution but significantly decreases SSTR3 expression in growth hormone secreting pituitary adenomas.

### S09-3

#### ZALEŻNY OD PRZEPŁYWU ROZKURCZ NACZYNNIA ORAZ STĘŻENIE sVCAM JAKO MARKERY CZYNNOŚCI ŚRÓDBŁONKA U CHORYCH NA AKROMEGALIE

Marek Bolanowski<sup>1</sup>, Marcin Kałużny<sup>1</sup>, Jacek Daroszewski<sup>1</sup>, Andrzej Szuba<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, A.M. we Wrocławiu

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego A.M. we Wrocławiu

**Wstęp:** Akromegalia powoduje zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienie, przerost serca, kardiomiopatię, przewlekłą niewydolność serca, chorobę niedokrwinną mięśnia sercowego. Powikłania sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zwiększonej śmiertelności nieskutecznie leczonej akromegalii.

**Cel pracy:** Ocena zależnego od przepływu rozkurczu naczyń (FMD) i stężenia rozpuszczalnej naczyniowej cząsteczki adhezyjnej (sVCAM) jako markerów czynności śródbłonna u chorych na akromegalię.

**Materiał i metody:** Badanie przeprowadzono w grupie 40 chorych na akromegalię w różnych stadiach choroby (20 chorych w aktywnej fazie akromegalii, 20 wyleczonych) oraz u 20 osób z grupy kontrolnej. Badanie FMD wykonano przy użyciu aparatu USG Sonoace 9900 sondą naczyniową 10 MHz na tętnicy ramiennej. Stężenia sVCAM oznaczano metodą ELISA.

**Wyniki:** U chorych z aktywną akromegalią stwierdzono statystycznie istotnie ( $p < 0,05$ ) mniejsze FMD ( $7,5 \pm 3,2\%$ ) niż u chorych wyleczonych ( $13,9 \pm 4,2\%$ ). Stężenie sVCAM było statystycznie istotnie większe ( $p < 0,05$ ) u chorych z aktywną postacią choroby ( $673,8 \pm 156,8$  ng/ml) niż u chorych wyleczonych ( $530,6 \pm 213,1$  ng/ml).

**Wnioski:** Aktywna akromegalia wiąże się z pogorszeniem reaktywności naczyń tętniczych oraz zwiększeniem stężenia sVCAM. Przemawia to za pogorszeniem właściwości śródbłonna naczyniowego i wiąże się z zwiększonym zagrożeniem chorobami układu krążenia.

**Słowa kluczowe:** akromegalia, przepływ naczyniowy, sVCAM, choroby układu krążenia

#### FLOW MEDIATED DILATATION AND sVCAM CONCENTRATION AS THE MARKERS OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ACROMEGALY

Marek Bolanowski<sup>1</sup>, Marcin Kałużny<sup>1</sup>, Jacek Daroszewski<sup>1</sup>, Andrzej Szuba<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dept. of Endocrinology, Diabetology and Isotope Therapy, Wrocław Medical University

<sup>2</sup> Dept. of Internal Medicine, Occupational Diseases and Hypertension, Wrocław Medical University

**Introduction:** Acromegaly causes cardiovascular dysfunctions, hypertension, cardiac hypertrophy, cardiomyopathy, chronic cardiac insufficiency and coronary heart disease. Cardiovascular complications are main cause of increased mortality in non-cured acromegalics.

**Aim of the study:** Assessment of flow mediated dilatation (FMD) and the concentration of soluble vascular cell adhesive molecule (sVCAM) as markers of endothelial function in patients suffering from acromegaly.

**Material and methods:** The study was carried out in 40 patients with acromegaly in various stages of the disease (20 in active acromegaly, 20 cured) and in 20 healthy subjects from the control group. FMD was assessed by means of ultrasound method using Sonoace 9900 with a 10 MHz vascular transducer on the brachial artery. Serum sVCAM concentration was analyzed by ELISA.

**Results:** FMD was statistically significantly lower ( $p < 0.05$ ) in patients with active acromegaly ( $7.5 \pm 3.2\%$ ) than in cured subjects ( $13.9 \pm 4.2\%$ ). Serum sVCAM concentration was statistically significantly higher ( $p < 0.05$ ) in patients with active acromegaly ( $673.8 \pm 156.8$  ng/ml) than in cured subjects ( $530.6 \pm 213.1$  ng/ml).

**Conclusions:** Active acromegaly is associated by the deterioration of arterial reactivity and increased sVCAM concentration. This is due to the impairment of endothelial properties and is connected with increased risk of cardiovascular diseases.

**Key words:** acromegaly, arterial blood flow, sVCAM, cardiovascular diseases

### S09-4

#### CZYNNIKI PROGNOZUJĄCE SKUTECZNOŚĆ ANALOGU SOMATOSTATYNY O PRZEDŁUŻONYM DZIAŁANIU (OKTRETOTYD) W LECZENIU AKROMEGALII

Piotr Zdunowski, Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

**Wprowadzenie.** Akromegalia jest przewlekłą, powolnie postępującą chorobą, będącą następstwem wzmożonego wydzielania hormonu wzrostu (GH) przez gruczolak wywodzący się z komórek somatotropowych przedniego płata przysadki. W akromegalii stwierdza się 3,5-krotnie większą śmiertelność niż w zdrowej populacji. Spowodowane jest to częstym występowaniem w tej grupie chorób układu sercowo-naczyniowego z nadciśnieniem tętniczym, przerostem serca, jego niewydolnością i zaburzeniami rytmu, udarów mózgu, zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz chorób układu oddechowego z zespołem bezdechów nocnych i nadciśnieniem płucnym. Wiadomo, że jedynie normalizacja stężenia GH (to jest obniżenie jego poziomu poniżej 2,0 ng/ml) prowadzi do zrównania śmiertelności do poziomu populacji ogólnej. Niestety, skuteczność leczenia operacyjnego sięga jedynie ok. 60%. Najlepszym sposobem zahamowania wydzielania GH u chorych nie wyleczonych na drodze operacyjnej

jest przewlekłe stosowanie analogów somatostatyny.

**Celem pracy** jest próba określenia czynników prognozujących skuteczność leczenia analogiem somatostatyny o przedłużonym działaniu (oktreotyd LAR) chorych z akromegalią.

**Materiał** stanowić będzie ok. 60 dorosłych (po ukończeniu 18 r.ż.) chorych z czynną akromegalią rozpoznaną na podstawie: braku hamowania wydzielania GH poniżej 1 µg/l po doustnym obciążeniu 75 g glukozy; podwyższonego względem płci i wieku stężenia IGF-1 oraz obecności gruczolaka przysadki. Z badania wyłączeni zostaną pacjenci, u których stwierdzono przeciwwskazania do leczenia analogiem somatostatyny: zaawansowana niewydolność serca, wątroby i nerek oraz kamica żółciowa.

**Metody.** U każdego chorego z potwierdzonym czynnym procesem akromegalii wykonano badania: pola widzenia, ultrasonograficzne (USG) dróg żółciowych oraz obrazowanie przysadki za pomocą rezonansu magnetycznego (MR). U każdego pacjenta oceniono GH przed, oraz po 30; 60; 90 i 120 minutach od podskórnego podania 100 µg oktreotydu – preparatu o krótkim działaniu, a następnie stężenie GH i IGF-1 w 1; 3; 7; 14 i 28 dniu od domięśniowego wstrzyknięcia 20 mg oktreotydu o przedłużonym działaniu. Długoterminowa ocena prospektywna prowadzona była przez 24 miesiące.

**Wyniki.** U 12 (33%) spośród 35 chorych z akromegalią próbne wstrzyknięcie s.c. 100 µg oktreotydu zahamowało wydzielanie GH poniżej 2 ng/ml, a u 24 (66%) obniżyło stężenie tego hormonu o więcej niż 75%. Zastosowanie w tej grupie 20 mg oktreotydu o przedłużonym działaniu u 11 z nich (30%) obniżyło stężenie GH poniżej 2 ng/ml, a u 24 (66%) obniżyło stężenie tego hormonu o więcej niż 75%; u 10 (27%) znormalizowało również wydzielanie IGF-1. Największy spadek stężenia GH (średnio z 27,2 SD±26,8 do 10,8 SD±10,7 ng/ml) i IGF-1 (średnio z 842,1 SD±284,4 do 545,5 SD±285,1 ng/ml) stwierdzono w 14 dniu od wstrzyknięcia leku. Spadek stężenia GH po wstrzyknięciu 100 µg oktreotydu s.c. dodatkowo korelował z obniżeniem GH ( $R=0,55$ ;  $p<0,001$ ) i IGF-1 ( $R=0,43$ ;  $p<0,02$ ) po zastosowaniu oktreotydu o przedłużonym działaniu. Jednak oktreotyd o przedłużonym działaniu znormalizował wydzielanie IGF-1 tylko u chorych u których wykazano wcześniej większy niż o 75% spadek wydzielania GH po próbnym wstrzyknięciu 100 µg oktreotydu s.c. Po 6 miesiącach leczenia oktreotydem LAR poziom GH utrzymywał się poniżej 2 ng/ml u 14 spośród 35 pacjentów, a stężenie IGF-1 pozostawało w granicach normy dla płci i wieku u 11 z nich. Korelowało to dobrze z wynikami testu z oktreotydem podanym podskórnie (dla GH  $R=0,63$ ;  $p<0,001$ , dla IGF-1  $R=0,54$   $p<0,001$ ) i dotyczyło jedynie chorych u których uzyskano w nim obniżenie GH poniżej 2 ng/ml lub o ponad 75% wartości wyjściowej.

W grupie tej po 6 miesiącach leczenia oktreotydem LAR u 26 chorych przeprowadzono badanie MR wykazując u 19 (73%) istotne zmniejszenie objętości gruczolaka przysadki (ze średnio 1946 ±1452 mm<sup>3</sup> do 1379 SD ± 1741 mm<sup>3</sup>  $p<0,05$ ). Efekt ten stwierdzono jedynie u pacjentów u których wstępne wstrzyknięcie 100 µg oktreotydu s.c. obniżyło GH poniżej 2 ng/ml lub o ponad 75% wartości wyjściowej. Spośród 26 chorych poddanych leczeniu neurochirurgicznemu operacja była skuteczna 20 tj. u 76% (po operacji IGF-1 w granicy normy dla płci i wieku a wydzielanie GH hamowane poniżej 1 ng/ml po doust-

nym obciążeniu glukożą). Zabieg okazał się skuteczny u wszystkich 19 pacjentów dobrze odpowiadających na wstępne wstrzyknięcie oktreotydu i tylko w jednym przypadku źle odpowiadającego na oktreotyd.

**Wnioski.** Skuteczność leczenia analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu zapowiada obniżenie o ponad 75% wydzielania GH po próbnym wstrzyknięciu 100 µg oktreotydu lub normalizacja GH i IGF-1 w 14 dniu od zastosowania pierwszego wstrzyknięcia oktreotydu LAR.

## S09-5 ZASTOSOWANIE NEURONAWIGACJI DO REOPERACJI GRUCZOLAKÓW PRZYSADKI DROGĄ PRZEZ NOS I ZATOKI KLINOWE

Wiesław Bonicki, Paweł Poppe, Jacek Kunicki, Radosław Michalik

Klinika Nowotworów Układu Nerwowego, Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa

**Cel pracy:** Ocena przydatności systemu neuronawigacji do reoperacji pacjentów z gruczolakami przysadki, którzy mają masywne pooperacyjne zmiany w jamie nosowej.

**Materiał i metody:** Do oceny zakwalifikowano 4 chorych, u których w przedoperacyjnym badaniu endoskopowym stwierdzono masywne zmiany pooperacyjne w jamie nosowej. Każdy z zakwalifikowanych chorych miał przeprowadzone badanie MRI i/lub CT w protokole do neuronawigacji. Pomimo neuronawigacji podczas operacji używana była tradycyjna fluoroskopia. Podczas zabiegu oceniano dokładność lokalizacji struktur anatomicznych jamy nosowej.

**Wyniki:** W każdym przypadku system neuronawigacji pozwalał precyzyjnie lokalizować struktury anatomiczne, co okazało się szczególnie istotne do oceny położenia linii pośrodkowej pacjenta. System neuronawigacji dodatkowo wspomagał boczną fluoroskopię, dzięki czemu zmniejszono czas ekspozycji na promieniowanie zarówno pacjenta jak i personelu.

**Wnioski:** Pomimo iż punkty topograficzne jamy nosowej są bardzo stałe, to masywne zmiany pooperacyjne mogą zmylić operatora, powodując obranie złej trajektorii operacyjnej. Neuronawigacja może być szczególnie przydatna w lokalizacji linii pośrodkowej pacjenta, co nie jest możliwe przy zastosowaniu tradycyjnej bocznej fluoroskopii, a co często stanowi trudność u chorych reoperowanych.

**Słowa kluczowe:** gruczolak przysadki, neuronawigacja.

## THE IMPLEMENTATION OF NEURONAVIGATION IN PITUITARY ADENOMA REOPERATIONS VIA TRANSPHENOIDAL ROUTE

Wiesław Bonicki, Paweł Poppe, Jacek Kunicki, Radosław Michalik

Department of Neurooncology, Oncology Center – Institute, Warsaw

**Objective:** To estimate the usefulness of neuronavigation in reoperations of patients with pituitary adenoma and massive postoperative changes in nasal cavity.

**Material and Methods:** 4 patient were qualified to the examinations. Everyone of them had massive postoperative deformations of the nasal cavity structures what was confirmed and recorded during endoscopy examination. The MRI and/or CT with protocol for neuronavigation was performed in each case. The traditional lateral fluoroscopy was used despite neuronavigation system. The accuracy of the localization by the neuronavigation system was observed intraoperatively with the use of operative microscope and with endoscope.

**Results:** The neuronavigation precisely localizes the operative anatomy what is particularly important for determining the position of the midline of changed sphenoids. The neuronavigation additionally supports fluoroscopy in localization in saggital plane thus minimizing the dose of radiation for the patient and the personnel.

**Conclusions:** Although the anatomical landmarks of the nasal cavity are very constant postoperative changes after traditional transsphenoidal procedures can mislead the surgeon. Because the lateral fluoroscopy is not sufficient for determining the head midline the neuronavigation systems can be the solution for save reoperations of patients with reccurend pituitary adenomas.

**Key words:** pituitary adenoma, neuronavigation

## S09-6

### CZY PROLAKTYNOMA MOŻNA WYLECZYĆ – WIELOLETNIA OBSERWACJA 116 CHORYCH Z GRUCZOLAKIEM LAKTOTROPOWYM?

Wojciech Zgliczyński, Anna Szumera-Ciećkiewicz, Piotr Zdunowski, Wojciech Jeske

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Aby odpowiedzieć na pytanie: czy prolaktynoma można wyleczyć? – poddano ocenie odległe wyniki leczenia chorych z gruczolakami przysadki wydzielającymi PRL.

Materiał stanowiło 116 pacjentów; 75 kobiet i 41 mężczyzn w wieku od 15 do 77 lat (średnio 32,3) z prolaktynoma. Prolaktynoma rozpoznano na podstawie: przebiegu klinicznego (zespół amenorrhoea-galactorrhoea u kobiet, impotencja u mężczyzn), znacznie podwyższone stężenia PRL (>100 ng/ml), nie ulegające istotnemu przyrostowi po zablokowaniu receptorów dopaminergicznych metoklopramidem i obecności gruczolaka przysadki w badaniu TK lub MR. Okres od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych do rozpoznania prolaktynoma wynosił od 3 mies. do 35 lat (średnio 5 lat). Stężenie PRL w momencie rozpoznania wahało się od 100 do 6500 ng/ml (średnio 997,7 ng/ml); a objętość gruczolaka przysadki wynosiła od 0,08 do 64,7 ml (średnio 8,3 ml). U 37 pacjentów (32%) guz odpowiadał kryteriom mikroprolaktynoma (średnica <10 mm), a u 79 (68%) makroprolaktynoma (średnica guza >10 mm). Średni wiek rozpoznania był u kobiet niższy niż u mężczyzn: 28,9 vs. 38,6 lat  $p < 0,00001$ ; a średnie stężenie PRL u mężczyzn było wyższe niż u kobiet: 1590,0 vs. 674 ng/ml ( $p < 0,0001$ ). Średnia objętość przysadki u mężczyzn wynosiła 15,0 ml,

a u kobiet 4,2 ml ( $p < 0,0001$ ). Okres obserwacji wyników leczenia wynosił od 12 mies. do 28 lat (średnio 47,8 mies.) Wszystkich leczono agonistami dopaminy. U 72% pacjentów leczenie doprowadziło do normalizacji stężenia PRL i zmniejszenia objętości gruczolaka przysadki o >50% objętości. U 26% leczonych uzyskano poprawę w postaci istotnego obniżenia stężenia PRL; zmniejszenia guza <50% objętości i poprawy pola widzenia. Jedynie u 2% chorych z prolaktynoma leczenie zachowawcze okazało się nieskuteczne.

U 18 pacjentów; 9 z wyjściowo stwierdzonym makroprolaktynoma i 9 z mikroprolaktynoma, następnie skutecznie leczonych przez 4 lata (średnio 82 mies.) agonistami dopaminy, zaprzestano leczenia. W 13 przypadkach (72%) ze względu na powrót objawów hipogonadyzmu i istotny wzrost stężenia PRL konieczne było ponowne zastosowanie agonistów dopaminy. Średni okres bez leczenia w tej grupie wynosił 14 tygodni. Jedynie 5 pacjentów (28%) po okresie 24-tygodniowego odstawienia agonistów dopaminy nie wymagało powrotu do leczenia. W wykonanym badaniu MR u 3 z nich ujawniono cechy przebytego udaru przysadki.

Leczeniu operacyjnemu poddano 40 chorych. Operację przezklinową gruczolaka przysadki przeprowadzono w 32 przypadkach, następnie 3 reoperowano. Ośmiu chorych poddano operacji przezczaszkowej a trzech z nich ponownie reoperowano tą samą metodą. Jedynie w 2 przypadkach (5%) zabieg okazał się skuteczny – uzyskano długotrwałą normalizację stężenia PRL. U dalszych 26 chorych (65%) uzyskano poprawę, głównie w postaci zmniejszenia masy guza oraz poprawy pola widzenia. W 10 przypadkach (25%) po operacji nie stwierdzono żadnej poprawy, a u 2 (5%) pogorszenie w postaci uszkodzenia nerwów wzrokowych. Dodatkowo u 14 chorych (35%) pojawiła się pooperacyjna niedoczynność przedniego płata przysadki, a u 5 (13%) moczówka prosta. Radioterapię zastosowano u 6 chorych z asymetrycznie rosnącym makroprolaktynoma, po nieskutecznym leczeniu operacyjnym. W 3 przypadkach uzyskano poprawę w postaci obniżenia PRL i zahamowania rozrostu guza, Jednak u wszystkich leczonych tą metodą stwierdzono niedoczynność przysadki, a u 2 popromienne uszkodzenie mózgu i pogorszenie pola widzenia.

#### Wnioski:

- 1) Rozpoznanie prolaktynoma w badanej grupie było późne:
  - a) czas od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania prolaktynoma u mężczyzn był istotnie dłuższy niż u kobiet.
  - b) u mężczyzn stwierdzono wyższe stężenia PRL i większą objętość guza laktotropowego niż u kobiet.
  - c) stężenie PRL było wprost proporcjonalne do objętości guza przysadki.
- 2) Żadna z ocenianych metod leczenia prolaktynoma nie prowadziła w sposób zadowalający do wyleczenia:
  - a) leczenie farmakologiczne było najbardziej skuteczne, ale po jego zaprzestaniu należy liczyć się z nawrotem prolaktynemii,
  - b) leczenie operacyjne było mało skuteczne i obciążone dużym odsetkiem powikłań,
- 3) radioterapia nie prowadziła do normalizacji stężenia i obciążona była dużym odsetkiem groźnych powikłań popromiennych.