

# Prolaktiną sekretuojančių hipofizės adenomų transsfenoidinė chirurgija (pagrindiniai rezultatai ir geros baigties prognoziniai kriterijai)\*

Kęstutis Šinkūnas, Daiva Rastenytė<sup>1</sup>, Vytenis Pranas Deltuva<sup>2</sup>,  
Robertas Knispelis<sup>3</sup>, Arimantas Tamašauskas<sup>2</sup>

Kauno medicinos universiteto Neurochirurgijos klinika, <sup>1</sup>Neurologijos klinika,  
<sup>2</sup>Biomedicinių tyrimų institutas, <sup>3</sup>Endokrinologijos klinika

**Raktažodžiai:** hipofizės adenoma, prolaktinoma, transsfenoidinė chirurgija.

**Santrauka.** Darbo tikslas. Išnagrinėti ilgalaikius prolaktiną sekretuojančių hipofizės adenomų transsfenoidinės chirurgijos rezultatus ir jiems įtaką turinčius veiksnius.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Nuo 1995 iki 2006 m. dėl hipofizės adenomos KMUK Neurochirurgijos klinikoje transsfenoidiniu būdu operuoti 329 pacientai, iš jų 85 operuoti dėl prolaktinomos.

Rezultatai. Iš 85 pacientų, operuotų dėl prolaktinomos, 68 (80 proc.) buvo moterys, 17 (20 proc.) vyrai. Moterims nustatytos 32 mikroprolaktinomos ir 36 makroprolaktinomos, vyrams – viena mikroprolaktinoma ir 16 makroprolaktinomų. 20 (23,5 proc.) pacientų (16 moterų ir 4 vyrams) prieš operaciją nustatyta akipločio sutrikimų. Iki operacijos gydymas dopamino agonistais skirtas 50 pacientų (38 moterims ir 12 vyru). Iš 10 moterų, kurioms rasta mikroadenoma ir nevartojusių dopamino agonistų iki operacijos, remisija po chirurginio gydymo nustatyta 9 (90 proc.), iš 22 moterų, kurios buvo gydytos dopamino agonistais, remisija nustatyta 10 (45,5 proc.) ( $p=0,01$ ). Iš 36 moterų, kurioms rasta makroadenoma, 20 iki operacijos dopamino agonistų nevartojo, 9 (45 proc.) remisija nustatyta po chirurginio adenomos pašalinimo, 16 moterų, iki operacijos gydytų dopamino agonistais, remisija konstatuota 5 (31,3 proc.) ( $p=0,3$ ). Iš 20 pacientų, kuriems iki operacijos buvo akipločio sutrikimų, po operacijos akiplotis pagerėjo arba tapo normalus 16 (80 proc.), nepakito 3 (15 proc.), pablogėjo 1 (5 proc.).

Išvados. Remisija po chirurginio prolaktinomų gydymo nustatyta 11,8 proc. vyrų ir 47,1 proc. moterų. Ypač geri rezultatai operuojant mikroprolaktinomą, kai pacientės nevartojo dopamino agonistų (remisija – 90 proc. atveju), tuo tarpu iki operacijos vartojusioms dopamino agonistų remisija nustatyta 45,5 proc. Geros chirurginio prolaktinomų gydymo prognozės moterims požymiai: jaunas amžius, neinvazinis naviko augimas, prolaktino kiekis kraujo plazmoje mažiau kaip 2309 mU/l ir dopamino agonistų nevartojimas iki operacijos.

## Įvadas

Prolaktiną išskiriančios adenomos (prolaktinomos) yra dažniausiai pasitaikančios hipofizės adenomos (iki 40 proc. visų adenomų) (1). Pastaraisiais dešimtmečiais jų gydymo rezultatai žymiai pagerėjo. Nuo 1960 m., pradėjus taikyti transsfenoidinę mikrochirurgiją, šio metodo tobulinimas leido padidinti radikalaus adenomos pašalinimo bei hipofizės funkcijų išsaugojimo galimybę. Transsfenoidinė chirurgija greitai tapo pagrindiniu hipofizės adenomų gydymo metodu. Ankstyvieji prolaktinomų chirurgijos rezultatai taip pat buvo labai geri (2). Tačiau, bėgant metams, paskelbta nemaža tyrimų duomenų, rodančių didelį ligos atsinaujinimo dažnį – nuo 26 iki 50 proc. (2, 3). Nuo 1970 m. hiperprolaktinemijų gydymui pradėtas taikyti

ilgo veikimo dopamino agonistas bromokriptinas, stimuliuojantis hipofizės dopamino D<sub>2</sub> receptorių ir taip mažinantis prolaktino sekreciją. Jau 1980 m. tapo aišku, kad bromokriptinas mažina prolaktino kiekį bei prolaktinomos tūrį daugumai pacientų. Kelios didelės ilgalaikio stebėjimo studijos parodė, kad, vartojant bromokriptiną, prolaktino kiekis kraujo serume normalizuojasi daugiau kaip 80 proc. pacientų (4, 5). Nuo tada dauguma tyrėjų prolaktinomų gydymą rekomenduoja pradėti bromokriptinu. Tačiau šis vaistas su nedidelėmis išimtimis turi būti skiriamas visą gyvenimą. Dauguma autorių chirurginį gydymą rekomenduoja tuomet, kai nėra atsako į dopamino agonistus arba jie netoleruojami, kai yra pakraujavimas į naviką, kai atsiranda nazolikvorėja po dopamino agonistų vartojimo

Adresas susirašinėti: K. Šinkūnas, KMU Neurochirurgijos klinika, Eivenių 2, 50009 Kaunas  
El. paštas: kestassinkunas@takas.lt

\* The full-length article in English can be found at <http://medicina.kmu.lt>

mo, kai pacientas atsisako ilgalaikio medikamentų vartojimo, kai yra mikroprolaktinoma arba augimas neinvazinis, o prolaktino kiekis kraujo plazmoje neviršija 4240 mU/l (3, 6, 7). Pastaraisiais metais pasirodė keltas studijų, nurodančių mažesnį medikamento gydymo veiksmingumą bei didesnę intolerancijos ir naviko atsparumo dopamino agonistams dažnį (6, 21).

Nuo 1995 m. KMUK Neurochirurgijos klinika vykdo perspektyvų ligonių, kuriems operuota hipofizės adenoma, tyrimą. Remiantis šio tyrimo duomenimis, mes siekėme išnagrinėti ilgalaikius chirurginio prolaktinomų gydymo rezultatus ir jiems įtakos turinčius veiksnius.

### Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Nuo 1995 iki 2006 m. dėl hipofizės adenomos neurochirurgijos klinikoje transsfenoidiniu būdu operuoti 329 pacientai. Iš šių ligonių 86 operuotos prolaktinomos. Viena pacientė mirė po operacijos nuo pooperacinės likvorėjos bei prasidėjusio bazalinio meningito, todėl jos į šią studiją neįtraukėme. Visi pacientai prieš patekdami į neurochirurgijos kliniką buvo nuodugnai ištirti endokrinologų. Prolaktino kiekis kraujo plazmoje nustatytas radioimuniniu IRMA metodu. Normalus prolaktino kiekis vyrams 382 arba mažiau mU/l, moterims – 572 arba mažiau mU/l. Visi pacientai buvo tiriami radiologų, atlikta kompiuterinė tomografija, o nuo 1998 m. ir magnetinio rezonanso tomografija. 65 ligoniams adenoma nustatyta magnetinio rezonanso tomografu, 20 – kompiuteriniu tomografu. Remiantis šio tyrimo duomenimis, adenomos skirstomos į neinvazyvias ir invazyvias augančias – ardančias aplinkines kaulines struktūras arba infiltruojančias kaverinius sinusus. Pagal naviko dydį adenomas suskirstėme į mikroadenomas ( $\leq 1$  cm) ir makroadenomas ( $> 1$  cm). Neurookulistai prieš ir po operacijos ištirdavo regos aštrumą bei akiplotį. Visi pacientai operuoti transsfenoidiniu būdu. Buvo registruojamas naviko pašalinimo radikalumas, intraoperacinės bei pooperacinės komplikacijos, neuropatologai ištirdavo histologinę naviko struktūrą. Visi operuoti pacientai vėliau buvo stebimi endokrinologo ir neurochirurgo. Po operacijos vidutinė pacientų stebėjimo trukmė –  $4,2 \pm 2,8$  metų (min. – 0,5, maks. – 11) (moterų –  $4,2 \pm 2,7$  metų, vyrų –  $4,4 \pm 3,2$  metų). Chirurginis gydymas veiksmingas ir pasiekta ligos remisija, jei prolaktino kiekis kraujo serume be dopamino agonistų buvo normalus, o kontrolinėse magnetinio rezonanso ar kompiuterinėse tomogramose nebuvo naviko ataugimo požymių.

Statistinis duomenų kaupimas ir apdorojimas atliktas naudojant kompiuterines programas „STATIS-

TIKA/w 5“ ir „SPSS/w 130“. Skirtumas statistškai reikšmingas, kai  $p < 0,05$ . Vyrų ir moterų gydymo rezultatus nagrinėjome atskirai. Norėdami rasti prognostinius kriterijus, analizavome šiuos ikioperacinius požymius: paciento amžių, naviko dydį, augimo pobūdį, prolaktino kiekį kraujo plazmoje iki operacijos (mažiau arba daugiau arba lygu medianai), galvos skausmą, galaktorėją, hipopituitarizmą, akipločio sutrikimus, lytinę disfunkciją ir dopamino agonistų vartojimą iki operacijos. Hipotezė apie požymių tarpusavio ryšį buvo tikrinama taikant Pirsono chi kvadrato ( $\chi^2$ ) testą. Atskirų požymių prognozinė reikšmė chirurginio gydymo rezultatams buvo analizuota naudojant viena-veiksnės ir daugiaveiksnės pažingsninės logistinės regresijos modelį.

### Rezultatai

Iš 85 pacientų, kuriems operuota prolaktinoma, 68 (80 proc.) buvo moterys ir 17 (20 proc.) vyrai. Moterų vidutinis amžius buvo 37,2 metų (95 proc. pasikliautinas intervalas (PI) 34,0 – 40,4), vyrų – 40,7 metų (95 proc. PI 32,6 – 48,7). Prieš operaciją vidutinis moterų prolaktino kiekis kraujo plazmoje ( $2320,4 \pm 1188,2$  mU/l) ir vidutinis naviko dydis ( $1,5 \pm 1,0$  cm) buvo mažesni nei atitinkami vyrų rodikliai ( $5081 \pm 4975$  mU/l,  $p = 0,002$  ir  $2,9 \pm 1,0$  cm,  $p < 0,0001$ ). Prolaktino kiekio kraujo plazmoje mediana moterims buvo 2309 mU/l, vyrams – 3180 mU/l. Moterims nustatytos 32 mikroprolaktinomos ir 36 makroprolaktinomos, vyrams – viena mikroprolaktinoma ir 16 makroprolaktinomų. Hospitalizavimo metu 70,6 proc. vyrų skundėsi lytine disfunkcija, 64,7 proc. – galvos skausmais, 29,4 proc. – galaktorėja, hipopituitarizmas nustatytas 41,2 proc. Moterys dažniausiai nurodė amenorėją – 47 (69,1 proc.), 43 (63,2 proc.) skundėsi galvos skausmais, galaktorėja nustatyta 42 (61,8 proc.) ir tik 1 (1,5 proc.) moteriai rastas hipopituitarizmas. 20 (23,5 proc.) pacientų (16 moterų ir 4 vyrams) prieš operaciją nustatyta akipločio sutrikimų.

Iki operacijos gydymas dopamino agonistais skirtas 50 pacientų (38 moterims ir 12 vyrų). Iš 20 moterų, kurioms nustatyta mikroadenoma ir kurios nevartojo dopamino agonistų iki operacijos, remisija po chirurginio gydymo nustatyta 9 (90 proc.), iš 22 moterų, kurios buvo gydytos dopamino agonistais, remisija nustatyta 10 (45,5 proc.) ( $p = 0,01$ ). Iš 36 moterų, kurioms nustatyta makroadenoma, 20 iki operacijos dopamino agonistų nevartojo, 9 (45 proc.) nustatyta remisija po chirurginio adenomos pašalinimo, iš 16 moterų, iki operacijos gydytų dopamino agonistais, remisija nustatyta 5 (31,3 proc.) ( $p = 0,3$ ). Iš viso po chirurginio prolaktinomų gydymo remisija nustatyta

11,8 proc. vyrų ir 47,1 proc. moterų. Pirmųjų ligos simptomų pasireiškimo laikas tarp lyčių ryškiau nesiskyrė: moterims pirmieji simptomai pasireiškė vidutiniškai prieš 5,0±4,6 metų, vyrams – prieš 3,4±2,9 metų ( $p=0,19$ ).

Iš viso atliktos 97 operacijos. Aštuoni pacientai (4 moterys ir 4 vyrai) operuoti pakartotinai, dvi moterys operuotos tris kartus. Keturi pacientai operuoti sublabialiniu būdu, 63 – interseptaliniu būdu, o nuo 2002 metų 30 pacientų operuoti endonazaliniu transsfenoidiniu būdu naudojant endoskopą naviko pašalinimo radikalumui įvertinti bei naviko guolio apžiūrai. Radikaliai pašalinta 32 (97 proc.) mikroadenomų ir 21 (40,4 proc.) makroadenomų. Moterims adenoma radikaliai pašalinta 50 (73,5 proc.) atvejų, vyrams – 3 (17,6 proc.). Moterų ir vyrų gydymo rezultatus nagrinėjome atskirai. Analizuotų požymių pasiskirstymas tarp moterų pateikiamas pirmoje lentelėje.

Moterys, kurioms chirurginis gydymas buvo veiksmingas, vidutiniškai buvo beveik septyneriais metais jaunesnės, jų vidutinis naviko dydis buvo mažesnis, o navikas augo neinvazyviai. Be to, moterims, kurių

chirurginio gydymo rezultatai geri, rečiau nustatyta akipločio sutrikimų ir prolaktino kiekis dažniau buvo mažesnis nei mediana (2309 mU/l) (1 lentelė).

Nagrinėjamų požymių reikšmė chirurginio gydymo veiksmingumui analizuota sudarant logistinės regresijos modelius.

Pritaikius vienaveiksę logistinę regresiją ir standartizavus pagal amžių, gero chirurginio gydymo tikimybę didino neinvazinis naviko augimas, prolaktino kiekis iki operacijos mažesnis nei mediana moterims <2309 mU/l, normalus akipločio ir dopamino agonistų nevartojimas iki operacijos. Tuo tarpu naviko didėjimas 1 cm gero chirurginio gydymo tikimybę mažino 57 proc.

Nepriklausomi ikioperaciniai požymiai, prognozuojantys gerą chirurginį prolaktinomų gydymą nustatyti pritaikius daugiaveiksę pažingsninę logistinę regresiją.

Nepriklausomi gero chirurginio gydymo prognostiniai veiksniai buvo neinvazinis naviko augimas ( $SR=6,81$ ;  $p=0,008$ ), prolaktino kiekis kraujo plazmoje <2309 mU/l ( $SR=4,48$ ;  $p=0,02$ ) ir dopamino agonistų nevartojimas iki operacijos ( $SR=4,39$ ;  $p=0,03$ ).

**1 lentelė. Analizuotų požymių pasiskirstymas tarp moterų priklausomai nuo chirurginio gydymo rezultatų**

| Požymis                                        | Po chirurginio gydymo<br>pasiekta remisija<br>n=32 (100%) | Po chirurginio gydymo<br>remisijos nepasiekta<br>n=36 (100%) | p reikšmė |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------|
| Amžius (metai),<br>$\bar{X}$ (95 proc. PI)     | 33,8<br>29,3–38,3                                         | 40,2<br>35,8–44,6                                            | 0,04      |
| Naviko dydis, cm<br>$\bar{X}$ (95 proc. PI)    | 1,1<br>0,9–1,3                                            | 1,9<br>1,5–2,3                                               | 0,001     |
| Mikroadenoma ≤1 cm                             | 19 (59,4 proc.)                                           | 13 (36,1 proc.)                                              | 0,055     |
| Neinvazinis augimas                            | 32 (100 proc.)                                            | 22 (61,1 proc.)                                              | <0,0001   |
| Prolaktino kiekis iki<br>operacijos <2309 mU/l | 21 (65,6 proc.)                                           | 13 (36,1 proc.)                                              | 0,015     |
| Galvos skausmas iki<br>operacijos              | 21 (65,6 proc.)                                           | 22 (61,1 proc.)                                              | 0,7       |
| Galaktorėja iki<br>operacijos                  | 23 (71,9 proc.)                                           | 19 (52,8 proc.)                                              | 0,14      |
| Akipločio sutrikimų iki<br>operacijos          | 3 (9,4 proc.)                                             | 13 (36,1 proc.)                                              | 0,01      |
| Hipopituitarizmas iki<br>operacijos            | 1 (3,1 proc.)                                             | 0 (0 proc.)                                                  | 0,47      |
| Dopamino agonistų iki<br>operacijos neskirta   | 17 (53,1 proc.)                                           | 13 (36,1 proc.)                                              | 0,2       |
| Lytinė disfunkcija iki<br>operacijos           | 21 (65,6 proc.)                                           | 26 (72,2 proc.)                                              | 0,6       |

**2 lentelė. Veiksniai, prognozuojantys gerą prolaktinomų chirurginio gydymo poveikį moterims (vienaveiksnė logistinė regresija)**

| Požymis                                                     | SR   | 95 proc. PI | p reikšmė |
|-------------------------------------------------------------|------|-------------|-----------|
| Amžius                                                      | 0,99 | 0,94–1,04   | 0,7       |
| Naviko dydis, cm                                            | 0,43 | 0,22–0,84   | 0,01      |
| Mikroadenoma ≤1 cm                                          | 1,87 | 0,63–5,51   | 0,3       |
| Neinvazinė                                                  | 7,35 | 2,19–24,72  | 0,001     |
| Prolaktino kiekis kraujo plazmoje iki operacijos <2309 mU/l | 4,39 | 1,58–12,19  | 0,005     |
| Galvos skausmai iki operacijos buvo                         | 1,73 | 0,66–4,54   | 0,3       |
| Galaktorėja iki operacijos buvo                             | 1,78 | 0,61–5,16   | 0,3       |
| Akiplotis iki operacijos normalus                           | 4,56 | 1,13–18,43  | 0,03      |
| Hipopituitarizmo iki operacijos nebuvo                      | 4,55 | 0,99–20,86  | 0,05      |
| Lytinės disfunkcijos iki operacijos nebuvo                  | 2,65 | 0,76–9,25   | 0,1       |
| DA iki operacijos neskirta                                  | 3,11 | 1,08–8,95   | 0,04      |

DA – dopamino agonistai; SR – santykinė rizika; 95 proc. PI – 95 proc. pasikliautinis intervalas.

**3 lentelė. Veiksniai, prognozuojantys gerą prolaktinomų chirurginio gydymo veiksmingumą moterims (daugiaveiksnė logistinė regresija)**

| Požymis                                          | SR   | 95 proc. PI | p reikšmė |
|--------------------------------------------------|------|-------------|-----------|
| Amžius                                           | 0,92 | 0,88–0,97   | 0,003     |
| Adenoma                                          |      |             |           |
| makroadenoma >1 cm                               | 1,00 |             |           |
| mikroadenoma ≤1 cm                               | 0,69 | 0,19–2,57   | 0,6       |
| Naviko augimas                                   |      |             |           |
| invazinis                                        | 1,00 |             |           |
| neinvazinis                                      | 6,81 | 1,65–28,08  | 0,008     |
| Prolaktino kiekis kraujo plazmoje iki operacijos |      |             |           |
| ≥2309 mU/l                                       | 1,00 |             |           |
| <2309 mU/l                                       | 4,48 | 1,24–16,23  | 0,02      |
| Dopaminų agonistų iki operacijos                 |      |             |           |
| skirta                                           | 1,00 |             |           |
| neskirta                                         | 4,39 | 1,15–16,85  | 0,03      |

95 proc. PI – 95 proc. pasikliautinis intervalas; SR – santykinė rizika.

Kiekvieni pacientės amžiaus metai mažino gero chirurginio gydymo tikimybę 8 proc. (3 lentelė). Sugrupavus pacientės pagal naviko dydį (mikroadenomos ir makroadenomos), požymių prognostinė reikšmė žymiau nepakito, išskyrus tai, kad makroprolaktinomų grupėje nereikšmingas buvo dopamino agonistų vartojimas iki operacijos ( $p=0,2$ ) bei naviko invaziškumas ( $p=0,4$ ) (duomenys atskirai nepateikiami).

Vyrams analizuoti požymiai prognozinės reikšmės chirurginiam gydymui neturėjo (duomenys atskirai nepateikiami).

Transsfenoidinis prolaktinomų šalinimas yra pakankamai saugus metodas – mikroprolaktinomų tik

dviem atvejais po operacijos pasireiškė necukrinis diabetas, vienu atveju – hipopituitarizmas (4 lentelė). Po makroprolaktinomų operacijų vienam pacientui pasireiškė sinusitas ir meningitas, išgydytas antibiotikais, dviem pacientams – pastovus necukrinis diabetas, dviem – hipopituitarizmas, vienam – pablogėjo rega.

Iš 20 pacientų, kuriems iki operacijos buvo akiplotis sutrikimų, po operacijos akiplotis pagerėjo arba normalizavosi 16 (80 proc.), nepakito 3 (15 proc.), pablogėjo 1 (5 proc.). 10 šios grupės pacientų iki operacijos buvo skiriama dopamino agonistų, tačiau akiplotis nesinormalizavo. Po chirurginio adenomos pašalinimo akiplotis pagerėjo devyniems pacientams.

## 4 lentelė. Chirurginio gydymo komplikacijos

| Komplikacija              | Mikroprolaktinoma<br>(≤1 cm), n=33 | Makroprolaktinoma<br>(>1 cm), n=52 | Iš viso<br>n=85 |
|---------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| Necukrinis diabetas       | 2                                  | 2                                  | 4               |
| Hipopituitarizmas         | 1                                  | 2                                  | 2               |
| Pablogėjo rega            | 0                                  | 1                                  | 1               |
| Sinusitas ir meningitas   | 0                                  | 1                                  | 1               |
| Nosies pertvaros hematoma | 0                                  | 1                                  | 1               |
| Iš viso                   | 3 (6,1 proc.)                      | 7 (13,5 proc.)                     | 10 (11,8 proc.) |

Kiti 10 pacientų iki operacijos dopamino agonistų ne-  
vartojo, septyniems iš jų akiplotis po operacijos page-  
rėjo arba normalizavosi.

**Rezultatų aptarimas**

Mūsų atliktos studijos duomenimis, moterų, ku-  
riom rasta prolaktinoma, gero chirurginio gydymo ti-  
kėtasi dėl jauno amžiaus, neinvazinio naviko augimo,  
prolaktino kiekio kraujo plazmoje mažesnio nei 2309  
mU/l ir dopamino agonistų nevartojo iki operacijos.  
Vyrams nė vienas iš nagrinėtų požymių neturėjo nepri-  
klausomos reikšmės chirurginio gydymo veiksmingumui.

Jau nuo devintojo 20 a. dešimtmečio dopamino  
agonistai laikomi pirmojo pasirinkimo vaistais prolak-  
tinomoms gydyti. Daugelis tyrėjų indikacijomis chi-  
rurginiam prolaktinomų gydymui nurodo naviko at-  
sparumą dopamino agonistams arba šių preparatų ne-  
toleravimą (1, 14). Mūsų atlikto tyrimo duomenimis,  
gerą chirurginio gydymo poveikį moterims turi keturi  
nepriklausomi veiksniai: jaunesnis pacientės amžius,  
neinvazinis naviko augimo pobūdis, prolaktino kiekis  
kraujo plazmoje <2309 mU/l ir dopamino agonistų  
nevartojimas iki operacijos. D. K. Hamilton ir kt. (14)  
pažymi, kad chirurginis gydymas rekomenduotinas  
pacientams iki 18 metų. Mūsų duomenimis, kiekvieni  
pacientės metai mažina geros prognozės galimybę 8  
proc. Todėl manome, kad tikslinga chirurginį gydymą  
taikyti jaunesnėms moterims, ypač norinčioms pastoti,  
nes neaiškus dopamino agonistų poveikis vaisiui, todėl  
kai kuriose šalyse šių vaistų skyrimas nėščioms  
moterims draudžiamas (8).

I. B. Tyrrell ir kt. (6) nuomone, chirurginis gydymas  
netikslingas esant invaziniam naviko augimui. Mes  
nustatėme, kad neinvazinis naviko augimo pobūdis  
gerina chirurginio gydymo prognozę 6,8 karto. Dau-  
guma tyrėjų taip pat pažymi, kad mažesni prolaktino  
kiekiai kraujo plazmoje iki operacijos yra geros prog-  
nozės požymis (3, 8, 10). Mūsų studijos duomenimis,  
prolaktino kiekis mažesnis nei 2309 mU/l kraujo plaz-

moje gerina gydymo prognozę moterims 4,5 karto.

D. K. Hamilton ir kt. pažymi (14), kad iki šiol ilga-  
laikis dopamino agonistų poveikis chirurginio gydy-  
mo rezultatams išlieka kontraversiškas. Tačiau pasta-  
rųjų metų studijose nurodoma, kad vienas iš vaisto  
poveikių yra ryški perivaskulinė fibrozė adenomoje  
(7, 19), o tai apsunkina radikalų adenomos pašalinimą.  
Mūsų duomenimis, moterims, nevartojusioms dopa-  
mino agonistų, chirurginio gydymo prognozė geresnė  
4,4 karto. Analizuodami gydymo rezultatus, nustatė-  
me, kad moterims, kurioms diagnozuota mikroprolak-  
tinoma ir jos nevartojo dopamino agonistų, geri chirur-  
ginio gydymo rezultatai 90 proc. atvejų, o vartoju-  
sioms dopamino agonistų – 45,5 proc. atvejų ( $p=0,01$ ).

Adenomos dydis, mūsų gautais duomenimis, turėjo  
reikšmingą poveikį gydymo rezultatams atlikus viena-  
veiksni logistinės regresijos analizę, tačiau tokio po-  
veikio nenustatyta atlikus daugiaveiksnią analizę, bet  
čia kaip reikšmingas nepriklausomas požymis veikė  
naviko invaziškumas. Manome, kad šie požymiai gali  
būti tarpusavyje susiję, nes invazyviai augantys na-  
vikai (infiltruojantys kaverninius sinusus, ardantys  
aplinkines kaulines struktūras) paprastai būna didesni.

Šios studijos duomenys rodo, kad transsfenoidinė  
prolaktinomų chirurgija yra pakankamai saugus gydy-  
mo metodas – tik po 10 (11,8 proc.) operacijų radosi  
pooperacinių komplikacijų, iš jų tik 1 (1 proc.) – si-  
nusitas ir meningitas buvo pavojingos gyvybei (4 len-  
telė), tačiau, naudojant endonazalinį būdą bei at-  
sisakius sfenoidinio sinuso tamponavimo riebalu, si-  
nusitų ar pertvaros komplikacijų nenustatyta. G. Zada  
ir kolegos (7) bei kiti tyrėjai (13, 14) pateikia panašų  
komplikacijų skaičių ir tarp komplikacijų nurodė mie-  
go arterijos pažeidimą (1 proc.) ir pakraujavimą į  
naviko guolį (1 proc.). Mums šių komplikacijų pavyko  
išvengti.

Yra teigiančiųjų, kad mikroprolaktinomas operuoti  
sudėtinga, todėl medikamentinis gydymas dopamino  
agonistais (kabergolinu) turės vis didesnės reikšmės  
(G. Asano ir kt., 2001) (9). Kiti tyrėjai nurodo labai

mažą remisijos procentą – 16–20 proc. (9, 18). Mūsų studijos duomenimis, remisija po moterų makroprolaktinomų operacijų nustatyta 36,1 proc. atvejų.

Įvairių studijų duomenimis, skiriant dopamino agonistų, regos pagerėjimas nustatytas nuo 40 iki 80 proc. atvejų (3, 6, 8). Mūsų studijos duomenimis, po operacijos rega pagerėjo arba normalizavosi 80 proc. pacientų. Įvairių studijų duomenimis (14, 18), skiriant dopamino agonistų, naviko tūris sumažėja nuo 25 iki 50 proc., todėl, esant makroprolaktinomai ir ryškiam optinių nervų spaudimui, mūsų nuomone, tikslinga taikyti transsfenoidinę mikrochirurginę naviko šalinimą siekiant greitai sumažinti nervų spaudimą, po to, išliekant hiperprolaktinemijai, skirti dopamino agonistų.

Autoriai pažymi, kad vyrų prolaktinomų chirurginio gydymo rezultatai yra blogesni nei moterų (9, 17). G. Acquati ir kt. (18) nurodo, kad vyrų pagydyta 3 proc., moterų – 29 proc. Jų nuomone, tai galima paaiškinti didesniu naviko dydžiu, didesniu prolaktino kiekiu vyrų kraujo plazmoje palyginti su moterų. Autorių nuomone, taip yra todėl, kad vyrai dėl lytinės disfunkcijos kreipiasi vėliau, o tai sąlygoja didesnę adenomą diagnozės nustatymo metu. Mūsų studijos duomenimis, naviko dydis bei prolaktino kiekis vyrų kraujo plazmoje buvo reikšmingai didesni nei moterų.

Daugelis hipofizės adenomų gydymo autoritetų kaip pirmojo pasirinkimo vaistų prolaktinomoms gydyti siūlo dopamino agonistus. Įvertinę mūsų studijos

duomenis, manome, kad abu prolaktinomų gydymo metodai yra svarbūs. Nors gydymas dopamino agonistais turi pranašumą kaip neinvazinis metodas, tačiau transsfenoidinė mikrochirurgija taip pat turi privalumų: greitas prolaktino kiekio normalizavimasis, nereikia vartoti vaistų visą gyvenimą. Būtina tinkama pacientų atranka operacijai: jauno amžiaus moterys, ypač tos, kurioms randama mikroprolaktinoma, planuojančios pastoti, neinvazinės makroprolaktinomos ir prolaktino kiekis serume mažesnis nei 2309 mU/l, regos sutrikimais dėl naviko spaudimo. Tinkamai atrinkus pacientus bei esant patyrusių chirurgų komandai, transsfenoidinė prolaktinomų chirurgija gali būti saugus ir patikimas prolaktinomų gydymo metodas.

### Išvados

1. Remisija po chirurginio prolaktinomų gydymo nustatyta 11,8 proc. vyrų ir 47,1 proc. moterų. Ypač geri chirurginio gydymo rezultatai operuojant moteris, kurioms rasta mikroprolaktinoma, bet nevartojusioms dopamino agonistų (remisija 90 proc. atvejų), o iki operacijos vartojusioms dopamino agonistų remisija nustatyta 45,5 proc.

2. Geros chirurginio prolaktinomų gydymo prognozės moterims požymiai: jaunas amžius, neinvazinis naviko augimas, prolaktino kiekis kraujo plazmoje <2309 mU/l ir dopamino agonistų nevartojimas iki operacijos.

## Transsphenoidal surgery for prolactinomas: results and prognosis

Kęstutis Šinkūnas, Daiva Rastenytė<sup>1</sup>, Vytenis Pranas Deltuva<sup>2</sup>,  
Robertas Knispelis<sup>3</sup>, Arimantas Tamašauskas<sup>2</sup>

Department of Neurosurgery, <sup>1</sup>Department of Neurology, <sup>2</sup>Institute for Biomedical Research,

<sup>3</sup>Department of Endocrinology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

**Key words:** pituitary adenoma; prolactinoma; transsphenoidal surgery.

**Summary. Objective.** The aim of this study was to explore the long-term outcomes of surgery for transsphenoidal prolactinomas and the factors that influence them.

**Material and methods.** Transsphenoidal approach for pituitary adenomas has been applied to 329 patients in the Department of Neurosurgery of Kaunas University of Medicine Hospital in the period of 1995 to 2006. Of these, 85 patients were operated for prolactinomas.

**Results.** Of the 85 patients operated on for prolactinomas, 68 (80%) were females and 17 (20%) were males. Thirty-two microprolactinomas and 36 macroprolactinomas were diagnosed in women and 16 and 1, respectively, in men. Twenty (23.5%) patients (16 women and 4 men) had visual field defects before the operation. Dopamine agonist therapy was administered in 50 patients (38 women and 12 men) before the operation. Of 10 women, in whom microadenoma was diagnosed and no dopamine agonist therapy was prescribed, remission was achieved in 9 (90%) patients after the operation, while of 22 women, who was treated with dopamine agonists before the operation, remission was achieved only in 10 (45.5%) ( $P=0.01$ ). Each year of age decreased the chance of remission by 8%.

**Conclusions.** Remission after the surgical treatment was achieved in 11.8% of men and 47.1% of women

with prolactinomas. Remission rate was very high (90%) among women with microprolactinoma not treated with dopamine agonist before the surgical treatment. The probability of a good outcome of surgery among women with prolactinoma was related to younger age of the patient, noninvasive tumor growth, plasma prolactin level less than 2309 mU/L, and no use of dopamine agonist before the surgical treatment.

Correspondence to K. Šinkūnas, Department of Neurosurgery, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: kestassinkunas@takas.lt

## Literatūra

1. Guieu R, Dufour H, Grisoli F, Jaquet P, Guieu Y, Rosso J, et al. An ultrarapid prognostic index in microprolactinoma surgery. *J Neurosurg* 1999;90:1037-41.
2. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsfenoidal adenectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 1983;309:280-2.
3. Shrivastava RK, Argenteanu MS, King WA, Port KD. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg* 2002;97:299-306.
4. Johnston DG, Prescott RW, Kendall-Taylor P, Hall K, Crombie AL, Hall R, et al. A hyperprolactinemia: long-term effects of bromocriptine. *Am J Med* 1983;75:868-74.
5. Barrow DL, Mizuno J, Tindall GT. Management of prolactinomas associated with very high serum prolactin levels. *J Neurosurg* 1988;68:554-8.
6. Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson ChB. Transsfenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results. *Neurosurgery* 1999;44:254-9.
7. Zada G, Kelly DF, Cohan P, Wang Ch, Swerdloff R. Endonasal transsfenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions: an assessment of efficacy, safety, and patient impressions. *J Neurosurg* 2003;98:350-8.
8. Amar AP, Couldwell WT, Chen JCT, Weiss MH. Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsfenoidal surgery. *J Neurosurg* 2002;97:307-14.
9. Asano S, Ueki K, Suzuki I, Kirino T. Clinical features and medical treatment of male prolactinomas. *Acta Neurochir* 2001;143:465-70.
10. Pan L, Zhang N, Wang EM, Wang BJ, Dai JZ, Cai PW. Gamma knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas. *J Neurosurg* 2000;93(Suppl 3):10-13.
11. Brisman M, Katz G, Post KD. Symptoms of pituitary apoplexy rapidly reversed with bromocriptine. *J Neurosurg* 1996;85:1153-5.
12. Thomson JA, Gray ChE, Teasdale GM. Relapse of hyperprolactinemia after transsfenoidal surgery for microprolactinoma: lessons from long-term follow-up. *Neurosurgery* 2002;50(1): 36-40.
13. Massoud F, Serri O, Hardy J, Somma M, Beauregard H. Transsfenoidal adenomectomy for microprolactinomas: 10 to 20 years of follow-up. *Surg Neurol* 1996;45:341-6.
14. Hamilton DK, Vance ML, Boulos PT, Laws ER. Surgical outcomes in hyporesponsive prolactinomas: analysis of patients with resistance or intolerance to dopamine agonists. *Pituitary* 2005;8(1):53-60.
15. Biswas M, Smith J, Jadon D, McEvan P, Rees DA, Evans LM, et al. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(1):26-31.
16. Shaller B. Gender-related differences in prolactinomas. A clinicopathological study. *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26(2):152-9.
17. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, Briganti F, Ciccarello A, De Rosa M, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1704-11.
18. Acquati S, Pizzocaro A, Tomei G, Giovanelli M, Libe R, Fagija G, et al. A comparative evaluation of effectiveness of medical and surgical therapy in patients with macroprolactinomas. *J Neurosurg Sci* 2001;45:65-9.
19. Kontogeorgos G, Horvath E, Kovacs K, Coire C, Lloyd RV, Scheithauer BW, et al. Morphologic changes of prolactin-producing pituitary adenomas after short treatment with dopamine agonists. *Acta Neuropathol* 2006;111:46-52.
20. Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson ChB, Jaffe RB. Transsfenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1711-9.
21. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:500-9.

*Straipsnis gautas 2007 06 07, priimtas 2007 09 20*  
*Received 7 June 2007, accepted 20 September 2007*