

مجله دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۳، شماره ۵، صفحات ۴۱۹ تا ۴۲۴ (۱۳۸۴)

پاسخ درمانی آدنوم‌های هیپوفیز به پرتودرمانی بیمارستان امام خمینی تبریز، ۷۶-۱۳۷۴

دکتر مریم بهادر (استادیار)، دکتر امیر هوشنگ یوسفی (استادیار)

گروه رادیولوژی-انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

چکیده

مقدمه: درمان آدنوم هیپوفیز با توجه به نوع تظاهرات بالینی، اندازه تومور و وضعیت بالینی بیمار متفاوت است و شامل درمان دارویی، جراحی و رادیوتراپی و ترکیبی از هریک از روشهای فوق می‌باشد. پرتو درمانی معمولاً درمان مؤثر در کنترل علائم افزایش هورمون‌ها و همچنین علائم فشاری تومور و علائم عود تومور است رادیوتراپی خارجی (اکسترنال) علائم افزایش هورمون را در ۸۰ درصد بیماران با آکرومگالی و ۵۰-۸۰ درصد بیماران کوشینگ و تقریباً $\frac{1}{3}$ بیماران با هیپرپرولاکتینوما را کنترل می‌کند. همچنین رادیوتراپی بعنوان درمان اولیه در تومورهای بزرگ مؤثر است. همچنین رادیوتراپی جهت عود تومور نیز استفاده می‌شود.

مواد و روشها: موضوع مورد مطالعه یک بررسی گذشته نگر است و بر روی ۱۱۴ بیمار مبتلا به آدنوم هیپوفیز انجام شده است که از ابتدای سال ۱۳۷۴ تا آخر سال ۱۳۷۶ به بخش رادیوتراپی بیمارستان امام خمینی تبریز مراجعه کرده‌اند و اطلاعات مذکور از جمله جنس بیماران، انواع آدنوم پاتولوژیک و اشکال مختلف تظاهرات بالینی و میزان پاسخدهی به درمان و ارتباط جنس با نحوه پاسخدهی و ارتباط پاتولوژی با میزان پاسخدهی به درمان و ارتباط تظاهرات بالینی با میزان پاسخدهی به درمان مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: از بین پارامترهای فوق، آدنوم هیپوفیز در گروه مورد بررسی از توزیع جنسی نسبتاً یکسانی برخوردار و میزان موفقیت درمان ۶ ماهه در میان هر دو جنس برابر است و میزان عود و شکست درمان در زنان بیشتر است. در بیماران مبتلا به آکرومگالی ۵۰ درصد در مدت ۶ ماه به درمان پاسخ مطلوب داده‌اند و در پرولاکتینوما در ۶۶/۶ درصد درمان توام با موفقیت بوده است و در بیماران با علائم فشاری در ۱۰۰ درصد موارد درمان موفق بوده است و آدنومهای اسیدوفیل در ۵۸/۵ درصد در کل به درمان پاسخ داده‌اند. و آدنوم کروموفوب ۷۷/۸ درصد به درمان پاسخ داده‌اند و در مورد آدنومهای بازوفیل چون پیگیری شده‌اند هیچ نظری نمی‌توان ابراز کرد.

نتیجه گیری و توصیه‌ها: نتایج مطالعه نشان می‌دهد که رادیوتراپی بعنوان کنترل افزایش ترشح هورمون‌ها در تومورهای هیپوفیز مؤثر است و اثرات درمانی رادیوتراپی در عوارض ناشی از فشار آدنومهای هیپوفیز مؤثر تر از کنترل ترشح هورمونی است و بلافاصله این اثر با بهبود علائم مشخص می‌شود و در حال حاضر مطالعاتی در مورد اثر رادیوتراپی بصورت جراحی استرنوتاکتیک مطرح است و می‌تواند بعنوان قدم اول درمانی مطرح باشد^(۱) و این مطالعه می‌تواند پیش نیاز یک مطالعه جهت مقایسه دو روش رادیوتراپی اکسترنال (خارجی) و رادیوتراپی بصورت جراحی استرنوتاکتیک باشد.

مقدمه

آدنوم هیپوفیز شایعترین علت اختلال کارکردی هیپوفیز در بزرگسالان است و تظاهرات بالینی مربوط به اختلال اندوکراین یا عوارض فشار موضعی ناشی از رشد تومور می باشد (۱،۲). آدنومهای ترشح کننده هورمون رشد، پرولاکتین و ACTH بر روی هم ۷۰ درصد از تمامی تومورهای دارای کارکرد را تشکیل می دهند و نئوپلاسمهای تولید کننده LH, TSH, پرولاکتین، ACTH و هورمون رشد عمدتاً بزرگ و بصورت ماکروآدنوم هستند. آدنومهای هیپوفیز زین ترکی را گشاد می کنند و موجب خوردگی زواید کلونید شده و به کیاسما یا اعصاب بینایی آسیب می رسانند و همچنین ممکن است به سینوس کاورنو و قاعده مغز و یا سایر بافتهای مجاور تهاجم نمایند (۳-۶).

ضایعات بزرگ ممکن است دچار نکروز ایسکمیک، نرم شدگی کیستیک، خونریزی و آپوپلکسی هیپوفیز شوند و آدنومهای هیپوفیز شامل دو دسته آدنوم بدون علامت و آدنوم پرکار است و آدنوم پرکار نیز رشدی آهسته دارد، در مطالعه لوین و همکارانش در یک گروه ۵۰ نفری مبتلا به آدنوم هیپوفیز، تظاهرات اصلی آکرومگالی در مدت ۹/۵ سال ظاهر شدند (۷). درمان آدنوم هیپوفیز شامل درمان دارویی، درمان جراحی و رادیوتراپی و یا ترکیبی از هر دو است و اثرات درمانی رادیوتراپی خارجی (external) و استرنوتاکتیک رادیوسرجری در درمان تومورهای هیپوفیز مشخص شده است و رادیوتراپی (external) در ۸۰ درصد بیماران مبتلا به آکرومگالی و ۵۰-۸۰ درصد بیماران کوشینگ و $\frac{1}{3}$ پرولاکتینوما مؤثر است (۸،۹). برگشت سطح سرمی هورمون به مقادیر طبیعی در بیماران آکرومگالیک از چند ماه تا چند سال است و در بیماران کوشینگ تقریباً سه ماه تا یکسال است (۱). رادیوتراپی اولیه در اغلب موارد در کنترل اثرات فشاری ناشی از تومورهای بزرگ مؤثر است اما بطور کلی بهتر است ابتدا با اعمال جراحی فشار وارده بر کیاسما بینایی رفع

شود و سپس جهت پیشگیری از عود بیماری رادیوتراپی انجام شود و پاسخ درمانی تومورهای هیپوفیز وابسته به دوز است و تومورهای فاقد کارکرد با دوز ۴۰-۵۰ cGy کنترل می شوند (۱). در این مطالعه سعی شده است پاسخ درمانی تومورهای هیپوفیز بر اساس نوع پاتولوژی و تظاهرات بالینی و جنس بیمار به رادیوتراپی سنجیده شود و با سایر مطالعات که بصورت کلی در کتابهای مرجع به آن اشاره شده است مقایسه شود تا نقش رادیوتراپی بعنوان یک درمان اصلی و مهم در کنترل تومورهای هیپوفیز در کشور ایران مشخص شود و همچنین یک تعداد از پارامترها که در این مطالعه ذکر شده است تاکنون در این زمینه مطالعه ای انجام نشده است و در قسمت نتایج به آن اشاره شده است.

مواد و روش ها

موضوع مورد بررسی گذشته نگر است و بر روی ۱۱۴ بیمار مبتلا به آدنوم هیپوفیز که از ابتدای سال ۷۴ تا انتهای سال ۷۶ به بخش پرتو درمانی بیمارستان امام خمینی تبریز مراجعه کرده و اطلاعات تکمیلی که از پرونده های بیماران بدست آمده تکمیل شده است و اطلاعات شامل توزیع جنس، توزیع فراوانی انواع پاتولوژیک تومور، فراوانی اشکال مختلف تظاهرات بالینی و میزان پاسخدهی به درمان بر اساس جنس، ارتباط پاتولوژی با میزان پاسخدهی به درمان و ارتباط تظاهرات بالینی با میزان پاسخدهی به درمان مورد بررسی قرار گرفتند و جهت ارزیابی میزان پاسخ، بررسی بیماران با انجام آزمایشات هورمونی بمدت ۶ ماه و ۱۲ ماه بعد از درمان رادیوتراپی بوده است و در مورد ارتباط بین دو متغیر در اغلب موارد از روش محاسبه آماری Kruskal-wallis استفاده شد و در بقیه موارد روش محاسبه Chi square بکار گرفته شد.

یافته ها

در تحقیق حاضر تعداد ۱۱۴ بیمار مبتلا به آدنوم هیپوفیز مورد بررسی قرار گرفتند و بیماران مبتلا به آدنوم هیپوفیز

سطح سرمی هورمونها و برطرف شدن علائم ناشی از اثرات فشاری و برطرف شدن هیپرپرولاکتینوما به پنج گروه تقسیم شدند. بیمارانی که در عرض ۶ ماه بهبود پیدا کردند. بیمارانی که در عرض ۱۲-۶ ماه پس از درمان کامل بهبود پیدا کردند. بیمارانی که پس از بهبودی موقت با عود علائم مراجعه داشته و بیمارانی که درمان تأثیری نداشته و درمان کاملاً با شکست مواجه شده و گروه آخر بیمارانی بودند که پس از اتمام درمان به علت عدم مراجعه جهت پیگیری نتیجه درمان در آنها نامعلوم بود.

جدول شماره ۳ فراوانی بیماران را در این پنج گروه نشان می‌دهد که ۴۷/۴ درصد بیماران در مدت ۶ماه و ۱۰/۵ درصد در طی ۱۲-۶ ماه بهبود یافته‌اند و در ۱۰/۵ درصد عود دیده شد و از نتیجه درمان ۲۱/۱ درصد بیماران اطلاعاتی به دست نیامد که به علت عدم مراجعه بیماران جهت پیگیری بوده است.

جدول شماره ۴ میزان پاسخ دهی به درمان را به تفکیک جنس نشان می‌دهد. موفقیت درمان اعم از ۶ماهه یا ۱۲ ماهه در مردان در ۶۴/۸٪ موارد دیده می‌شود در حالیکه در زنان در ۵۱/۶ درصد موارد درمان موفق بوده است و نکته قابل توجه میزان بسیار بیشتر عود بیماری یا شکست درمان در زنان در مقایسه با مردان است و صحت مطلب فوق با روش chisquare بررسی شد و P value برابر ۰/۱۲ بود که احتمال صحت مطلب فوق را رد می‌کند.

جدول شماره ۵ میزان پاسخدهی به درمان را در بیماران با تظاهرات بالینی مختلف را نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به آکرومگالی در ۵۰ درصد موارد در مدت ۶ماه به درمان پاسخ مطلوب داده‌اند و در بیماران مبتلا به پرولاکتینوما در ۶۶/۶ درصد موارد درمان توأم با موفقیت بوده و در بقیه موارد هم در مراحل اولیه درمان موفق بوده اما بیماری مجدداً عود کرده است و در مورد بیمارانی که تنها از علائم فشاری شکایت داشتند نتیجه درمان بسیار عالی بوده و در ۱۰۰ درصد موارد موفق بوده است و بدترین نتایج در مورد بیمارانی به دست آمد که همزمان پرولاکتینوما و علائم فشاری تومور داشتند و بطور خلاصه در مواردی که فقط علائم اختلال هورمونی یا تنها علائم ناشی از فشار توده تومورال وجود داشت پاسخ به

تشخیص داده شده و در یک دوره زمانی سه سال از اول سال ۱۳۷۴ تا آخر سال ۱۳۷۶ به بخش رادیوتراپی بیمارستان امام خمینی مراجعه کرده‌اند و تمامی بیماران با بیماری تشخیص داده شده جهت درمان به این مرکز ارجاع داده شده بودند. تعداد ۱۰۲ مورد (۸۹/۵٪) قبلاً تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند و جهت درمان تکمیلی و رادیوتراپی پس از عمل جراحی مراجعه کرده بودند و ۳/۵ درصد قبل از رادیوتراپی بروموکریپتین مصرف و جهت درمان تکمیلی مراجعه کرده و ۷٪ نیز قبلاً درمانی نگرفته بودند. تکنیک انجام رادیوتراپی دو طرفه و با دستگاه کبالت بود و در تمامی موارد انجام درمان رادیوتراپی با دوز ۵۰۰۰ cY و به میزان روزانه ۲۰۰ cY و پنج روز در هفته تعیین شده بود.

تعداد بیماران زن ۶۰ مورد (۵۲/۶٪) و تعداد بیماران مرد ۵۴ مورد (۴۷/۴٪) بود و بیماران مبتلا به آدنوم هیپوفیز در گروه مورد بررسی از توزیع جنسی نسبتاً یکسانی برخوردار بودند و در بیمارانی که مورد بررسی قرار گرفتند تنها دو شکل از تظاهرات بالینی دیده شد که شامل آکرومگالی و نقص میدان بینایی و هیپرپرولاکتینوما و نقص میدان بینایی بود که طبق جدول شماره ۱ نشان داده شده که آکرومگالی به تنهایی با اختصاص ۲۶/۳ درصد بیشترین فراوانی را در میان اشکال مختلف تظاهرات بالینی دارد و هیپرپرولاکتینوما بعنوان تنها علامت بیماری با ۷/۹ درصد کمترین فراوانی را دارد.

علائم هورمونی بدون وجود همزمان علائم فشاری تومور ۵۰ درصد موارد بیماری را تشکیل می‌دهند و ۱۸/۴ درصد هم تنها اثرات فشاری تومور دیده می‌شود و ۳۱/۶ درصد موارد نیز مربوط به بروز توأم اختلالات هورمونی و اثرات فشاری تومور است.

انواع پاتولوژیک آدنوم هیپوفیز شامل اسیدوفیلیک ، بازوفیلیک ، کروموفوب و مخلوط اسیدوفیلیک و بازوفیلیک است. جدول شماره ۲ فراوانی انواع پاتولوژیک آدنوم را در گروه مورد تحقیق نشان می‌دهد.

موضوعی که در طی این تحقیق به دقت مورد بررسی قرار گرفت. میزان پاسخدهی به درمان رادیوتراپی در بیماران مبتلا به آدنوم هیپوفیز بود. بررسی در مورد نحوه پاسخ به درمان به این شکل انجام گرفت که بیماران معالجه کننده با توجه به

اسیدوفیل در ۵۰٪ موارد در مدت ۶ ماه و در آدنوم کروموفوب در ۵۵/۵ درصد در عرض ۶ ماه وکل موارد منجر به درمان و بهبودی در این نوع ۷۷/۸ درصد بوده که رقمی قابل توجه است و در مورد آدنومهای مخلوط که در تمامی موارد با عود بیماری مواجه شده است و روش محاسبه آماری Kruskal wallis هم با Pvalue برابر ۳۸٪ نتوانست در نتیجه گیری خاصی در این مورد کمک کند.

درمان بسیار بیشتر از بیمارانی بود که همزمان اختلال هورمونی و علائم ناشی از فشار تومور را داشتند و به منظور بررسی صحت موضوع فوق با روش Kruskal-wallis محاسبه آماری انجام شده که Pvalue برابر با ۵٪ بود که بیانگر احتمال کم صحت مطلب فوق است.

جدول شماره ۶ میزان پاسخدهی به درمان در انواع مختلف پاتولوژیک آدنوم را نشان می دهد و در آدنوم

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی تظاهرات بالینی در بیماران مبتلا به آدنوم هیپوفیز

اثرات فشاری با پرولاکتینوما	اثرات فشاری با آکرومگالی	اثرات فشاری	آکرومگالی و پرولاکتینوما	پرولاکتینوما	آکرومگالی
٪۱۵/۸	٪۱۵/۸	٪۱۸/۴	٪۱۵/۸	٪۷/۹	٪۲۶/۳

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی انواع پاتولوژیک آدنوم هیپوفیز

نامشخص	مخلوط	کروموفوب	بازوفیلیک	اسیدوفیلیک
٪۶/۱	٪۲/۶	٪۲۳/۷	٪۲/۶	٪۶۴/۹

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی انواع پاسخ درمانی آدنوم هیپوفیز

بدون پیگیری	شکست درمانی	عود	پاسخ درمانی در طول ۱۲ ماه	پاسخ درمانی در طول ۶ ماه
٪۲۱/۱	٪۱۰/۵	٪۱۰/۵	٪۱۰/۵	٪۴۷/۴

جدول شماره ۴- میزان پاسخ دهی به درمان به تفکیک جنس

نامشخص	شکست	عود	۱۲ ماهه	۶ ماهه	جنس
۱۳	۳	۳	۸	۲۷	مذکر
۱۱	۹	۹	۴	۲۷	مؤنث

جدول شماره ۵- میزان پاسخ دهی به درمان در بیماران با تظاهرات بالینی مختلف

نامشخص	شکست	عود	۱۲ ماهه	۶ ماهه	تظاهرات بالینی
۹	۶	---	---	۱۵	آکرومگالی
---	---	۳	۳	۳	پرولاکتینوما
۶	---	---	۳	۹	پرولاکتینوما و آکرومگالی
---	---	---	۳	۱۸	علائم فشاری
۳	۳	۳	۳	۶	آکرومگالی و فشاری
۶	۳	۶	---	۳	پرولاکتینوما و فشاری

جدول شماره ۶- میزان پاسخ دهی به درمان در انواع مختلف پاتولوژیک آدنوم

پاتولوژی	۶ ماهه	۱۲ ماهه	عود	شکست	نامشخص
اسیدوفیل	۳۵	۶	۶	۹	۱۸
بازوفیل	--	--	--	--	۳
کروموفوب	۱۵	۶	۳	۳	--
مخلوط	--	--	۳	--	--
نامشخص	۴	--	--	--	۳

بحث

در این مطالعه آکرومگالی بیشترین فراوانی را در میان اشکال مختلف تظاهرات بالینی دارد و در دیگر مطالعات و مراجع نیز افزایش ترشح هورمون رشد در بزرگسالان شایعترین علامت است (۱). و بیشتر در مطالعات ذکر شده که رادیوتراپی اکسترنال در ۸۰ درصد بیماران مبتلا به آکرومگالی و ۵۰-۸۰ درصد بیماران کوشینگ و $\frac{1}{3}$ پرولاکتینوما مؤثر است (۲،۸).

در این مطالعه درمان توأم با موفقیت در بیماران مبتلا به آکرومگالی و کوشینگ در مدت ۶ ماه به ترتیب ۵۰٪ و ۶۶/۶٪ و در مواردی که علائم فشاری به صورت منفرد وجود داشته ۱۰۰٪ بوده است و در سایر مطالعات تاکنون نتیجه درمان به اثرات فشاری تومور بصورت منفرد مطالعه نشده است و نتیجه درمان در این مطالعه بر روی آکرومگالی و پرولاکتینوما نسبت به سایر مطالعات کمتر بوده است که می‌تواند ناشی از شیوع

کمتر آکرومگالی در این مطالعه باشد و همچنین اثرات پاسخ درمانی بر اساس هر نوع پاتولوژیک آدنوم و بر اساس جنس بیمار که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است تاکنون بصورت خاص و جداگانه مطالعه‌ای بر این اساس ذکر نشده است و این مطالعه نشان می‌دهد که بر اساس پاتولوژی آدنوم نیز می‌شود پاسخ درمانی را قبل از درمان تا حدودی تعیین نمود که در آدنوم نوع کروموفوب بیشترین پاسخ درمانی را داشته ولی بر اساس Pvalue بیشتر از ۵٪ نمی‌توان نتیجه‌گیری خاصی کرد و علت این نتایج آماری احتمالاً کاهش حجم نمونه می‌باشد و توصیه می‌شود برای بدست آوردن نتایج آماری دقیق یک مطالعه به مدت زمان طولانی و بدنبال آن با حجم نمونه بیشتری جهت تعیین پارامترهای فوق و سایر پارامترهای جدید و مقایسه روشهای درمانی جدید (استرونوتاکتیک رادیوسرجری) با رادیوتراپی اکسترنال انجام گردد.

منابع

1. Carlos A. Perez, Luther W. Brady: Principles and practice of Radiation oncology. 4th edition. Williams and Wilkins 2004 .P. 845-849.
2. Kno SPE, Perneczky A. The need for adjunctive focused radiation therapy in pituitary adenoma. Acta Neuro chir suppl 1995; 63:87.
3. Tsang RW, Brierley JD. Role of Radiation therapy for pituitary adenoma .Int J Radiation Biol phy 1994;30: 557.
4. Zierhut D, Flentge M. External radiation therapy of pituitary adenoma. Int J Radiation oncol Biol phy 1995 ; 33: 307.
5. K Ovalic JJ , Grigsby PW. Recurrent pituitary adenoma after surgical resection: The role of radiation therapy. Radiology 1990 ; 177: 273.
6. Berger A, Kilory T. Cancer principles and practice of oncology Derita 6th .Philadelphia ; Williams and Wilkins: 2000 ;P.2145-2146.
7. Levins, Manifestation and treatment of acromegaly. Calif Med 1972;116:57.
8. MC collough WM, Marcus RB. Longterm follow up of radiation therapy for pituitary adenoma. Int J Radial oncol Biol Phy 1991; 21: 607.