

Univerzita Karlova  
Lékařská fakulta v Hradci Králové

**Habilitační práce**

**Chirurgická léčba  
nádorových onemocnění hypofýzy**

MUDr. Tomáš Česák, Ph.D.

Hradec Králové 2018

## Poděkování

---

Mé poděkování si zaslouží mnoho lidí z mého nejbližšího okolí, ať už z kruhu profesního nebo rodinného, bez jejichž pomoci či podpory by tato práce nemohla vzniknout.

Především bych chtěl na tomto místě poděkovat emeritnímu přednostovi Neurochirurgické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové Doc. MUDr. Jiřímu Náhlovskému, CSc., který mě do pituitární chirurgie zasvětil a dal mi prostor k mému odbornému růstu. Poděkování zároveň patří současnému přednostovi prof. MUDr. Svatoplukovi Řehákovi, CSc., pod jehož odborným dohledem jsem rozvíjel nejenom operační, ale i pedagogickou a publikační činnost. Při poděkování nemohu opomenout výjimečnou spolupráci s Klinikou otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, jmenovitě s Doc. MUDr. Petrem Čelakovským, Ph.D., který se významnou měrou podílel na zdokonalení naší endoskopické techniky. Stejně tak děkuji MUDr. Pavlu Póczošovi, který jako mladší kolega neurochirurg doplňuje naši operační sestavu při pituitárních výkonech. Své díky směřuji i kolegům endokrinologům, neuropatologům, radiologům, onkologům a anesteziologům, stejně tak i lékařům a sestřám naší neurochirurgické kliniky, bez jejichž odborné erudice a pracovního zaujetí by léčba hypofyzárních adenomů postrádala komplexnost, na které je v principu založena.

Závěrem chci poděkovat své rodině za neutuchající podporu nejenom při psaní tohoto textu, ale i v celé své dosavadní odborné kariéře.

## **Prohlášení autora:**

---

Prohlašuji tímto, že jsem habilitační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy.

Hradec Králové  
10.12.2018

MUDr. Tomáš Česák, Ph.D.

## Obsah:

---

1. Úvod .....	10
2. Cíle práce.....	11
3. <u>Chirurgická anatomie selární oblasti</u> .....	11
3.1. Subselární oblast .....	12
3.2. Selární oblast.....	15
3.2.1. Diafragma sellae.....	15
3.2.2. Podvěsek mozkový – hypofýza.....	15
3.2.3. Karotida a interkavernózní siny .....	16
3.2.4. Kavernózní sinus.....	17
3.3. Supraselární oblast – charakteristika růstu adenomů.....	17
3.3.1. Mozkové nervy supraselární oblasti.....	19
3.3.2. Cévní struktury supraselární oblasti .....	20
4. <u>Anatomicko-fyziologické aspekty hypothalamo-hypofyzárního systému</u> .....	22
4.1. Hormony hypothalamo-hypofyzárního systému .....	22
4.2. Laboratorní vyšetření hypothalamo-hypofyzárního systému .....	22
4.2.1. Hyperfunkční syndromy předního laloku hypofýzy .....	22
4.2.1.1. Hyperprolaktinémie .....	22
4.2.1.2. Nadprodukce růstového hormonu (STH, GH).....	23
4.2.1.3. Nadprodukce kortizolu – hyperkortizolismus .....	25
4.2.1.4. Nadprodukce tyreotropního hormonu (TSH).....	27
4.2.1.5. Nadprodukce gonadotropních hormonů (LH, FSH) .....	27
4.2.2. Hypofunkční syndromy předního laloku hypofýzy.....	27
4.2.3. Poruchy zadního laloku hypofýzy.....	29
4.2.3.1. Diabetes insipidus.....	29
4.2.3.2. SIADH a CSW syndrom .....	30
5. <u>Klinická a grafická vyšetření selárních patologií</u> .....	31
5.1. Oční příznaky – oftalmologická vyšetření.....	31
5.2. Ostatní příznaky.....	33
5.3. Grafická vyšetření lézí selární krajiny.....	34
5.3.1. RTG vyšetření.....	34
5.3.2. Počítačová tomografie (CT).....	34

5.3.3. Magnetická rezonance (MR) .....	35
5.3.4. Magnetická rezonanční angiografie (MRA), digitální subtrakční angiografie (DSA) .....	36
<b>6. Patologické léze selární krajiny</b> .....	37
6.1. Tumorózní pituitární léze .....	37
6.1.1. Epidemiologie hypofyzárních adenomů.....	37
6.1.2. Histopatologická klasifikace pituitárních adenomů.....	38
6.1.3. Charakteristiky jednotlivých typů nádorů selární oblasti podle WHO klasifikace .....	39
6.1.3.1. Hypofyzární adenomy .....	39
Somatotropní adenom .....	40
Laktotropní adenom (prolaktinom).....	40
Tyreotropní adenom .....	40
Kortikotropní adenom.....	41
Gonadotropní adenom .....	41
Adenom z nulových buněk.....	42
Plurihormonální a duální adenomy .....	42
6.1.3.2. Hypofyzární karcinom.....	42
6.1.3.3. Pituitární blastom .....	43
6.1.3.4. Kraniofaryngeom.....	43
6.1.3.5. Neuronální a paraneuronální tumory .....	44
Gangliogliom a gangliocytom-adenom .....	44
Neurocytom .....	44
Paragangliom .....	45
Neuroblastom.....	45
6.1.3.6. Tumory zadního laloku hypofýzy .....	45
Pituicytom .....	45
Nádor z granulárních buněk neurohypofýzy.....	45
Vřetenobuněčný onkocytom hypofýzy.....	45
Selární ependymom .....	46
6.1.3.7. Mesenchymální a stromální tumory.....	46
Meningeom .....	46
Neurinom .....	46
Chordom.....	47
Hemangiopericytom.....	47
6.1.3.8. Hematolymfoidní pituitární tumory .....	47

6.1.3.9. Nádory ze zárodečných buněk.....	48
6.1.3.10. Hypofyzární metastázy .....	48
6.2. Netumorózní pituitární léze .....	49
6.2.1. Cysty .....	49
6.2.1.1. Arachnoideální cysta .....	49
6.2.1.2. Koloidní cysta.....	49
6.2.1.3. Cysta Rathkeho pouzdra.....	50
6.2.1.4. Syndrom prázdného sedla.....	50
6.2.2. Záněty v oblasti hypofýzy .....	50
6.2.2.1. Lymfocytární hypofyzitida.....	51
6.2.2.2. Granulomatózní a xantogranulomatózní hypofyzitida.....	51
6.2.2.3. Sarkoidóza.....	51
6.3. Ostatní patologické procesy v oblasti tureckého sedla .....	51
6.3.1. Pituitární hyperplázie .....	51
6.3.2. Xantogranulom selární oblasti .....	51
6.3.3. Dermoidní cysta.....	52
6.3.4. Epidermoidní cysta.....	52
6.3.5. Histiocytóza z Langerhansových buněk .....	52
6.3.6. Gliom optiku a hypotalamu.....	53
<u>7. Přehled operačních přístupů k nádorům selární oblasti</u> .....	53
7.1. Historické poznámky .....	53
7.2. Chirurgické klasifikace adenomů hypofýz.....	54
7.3. Transkraniální intradurální přístup .....	56
7.4. Transsfenoidální přístup .....	58
7.4.1. Indikace transsfenoidálního přístupu.....	58
7.4.2. Kontraindikace transsfenoidálního přístupu .....	59
7.4.3. Předoperační příprava .....	59
7.4.4. Mikrochirurgické varianty transsfenoidálního přístupu.....	60
7.4.5. Endoskopické varianty transsfenoidálního přístupu .....	62
7.4.6. Porovnání výhod a nevýhod obou technik .....	65
7.4.7. Komplikace transnazálních výkonů.....	66
7.4.8. Peroperační grafická kontrola radikality transnazálních operací ....	69
<u>8. Radioterapie a radiochirurgie pituitárních nádorů</u> .....	70

<u>9. Role proliferačních markerů v predikci biologického chování afunkčních adenomů hypofýzy – definice agresivních pituitárních tumorů.....</u>	73
<u>10. Výsledky vlastního souboru operací afunkčních adenomů hypofýzy – retrospektivní analýza endoskopických a mikrochirurgických resekcí.....</u>	77
10.1. Úvod .....	77
10.2. Předpoklady a cíle studie.....	77
10.3. Metodika .....	78
10.4. Materiál a výsledky souboru.....	80
10.5. Shrnutí výsledků – diskuze .....	90
10.6. Závěr .....	95
<u>11. Literatura.....</u>	97

## Seznam použitých zkratek:

---

ACTH	adrenokortikotropní hormon
ADH	adiuretin
CK	CyberKnife
CRH	kortikotropin uvolňující hormon (corticotropin-releasing hormone)
CSW	syndrom mozkové ztráty soli (cerebral salt wasting syndrom)
CT	počítačová tomografie
CUSA	ultrazvukový aspirátor
DI	diabetes insipidus
eTSS	endoskopická transsfenoidální resekce (endoscopic transsphenoidal surgery)
FESS	endoskopická fenestrace klínové dutiny
FSH	folikulostimulační hormon
GHDA	deficit GH (growth hormone deficiency in adults)
GHRH	somatotropin uvolňující hormon (growth hormone-releasing hormone)
GnRH	gonadotropin uvolňující hormon (gonadotropin-releasing hormone)
IGF-I	insulin-like growth factor
IMRT	fokusovaná radioterapie (intensity modulated radiotherapy)
IPSS	odběry z dolních petrózních splavů (inferior petrosal sinus sampling)
LGN	Leksellův gama nůž
LH	luteinizační hormon
MEN	mnohočetná endokrinní neoplázie
MR	magnetická rezonance
MRA	magnetická rezonanční angiografie
mTSS	mikrochirurgická transsfenoidální resekce (microscopic transsphenoidal surgery)
MSH	melanocyty stimulující hormon
OCT	optická koherentní tomografie
oGTT	orální glukózový toleranční test
PEEP	pozitivní tlak na konci výdechu (positive end-expiratory pressure)
PIF	prolaktin inhibující faktor, resp. dopamin
PitB	pituitární blastom
PRL	prolaktin
RTEP	rozšířená transnazální resekce



SABR	sterotaktická ablativní radioterapie
SIADH	syndrom nadměrné sekrece ADH (inappropriate antidiuretic hormone secretion)
SRS	sterotaktická radiochirurgie
STH (GH)	somatotropní hormon (growth hormone)
T3	trijodtyronin
T4	tyroxin
TRH	tyreotropin uvolňující hormon (thyrotropin-releasing hormone)
TSH	tyreostimulační hormon
VEP	zrakové evokované potenciály
VIP	vasoaktivní intestinální polypeptid

## 1. Úvod

---

Mikrochirurgická technika byla po mnoho let považována za zlatý standard v léčbě pituitárních patologických procesů. V posledních třech dekadách zaznamenala endonazální endoskopická technika významný technologický pokrok a stala se preferovanou metodou ve srovnání s mikrochirurgií. Obě metody mají své výhody i nevýhody, stejně tak jako své zastánce a odpůrce. Srovnávání výsledků obou metod bylo předmětem mnoha studií a metaanalýz, které dokumentovaly celosvětový trend v preferenci endoskopického přístupu. Endoskopická technika, dříve v neurochirurgii používaná u operací v mozkových komorách, ať už u tumorů, cyst nebo hydrocefalů, dokázala v posledních letech rozšířit svoji indikační působnost i na intradurální patologie v oblasti lebeční spodiny. Stala se tak významnou alternativou klasických mikrochirurgických přístupů v oblastech baze lební, které byly kdysi doménou výhradně mikroskopické techniky.

Pracoviště Neurochirurgické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové má v operativě hypofyzárních lézí mnohaletou tradici. Díky osobnosti prof. MUDr. Rudolfa Petra a jeho následovníků prof. MUDr. Rudolfa Malce, CSc., Doc. MUDr. Jiřího Náhlavského, CSc. a MUDr. Ivana Látra, se mikrochirurgická transnazální technika rozvíjela od 80. let minulého století a postupem let dosáhla respektované celostátní úrovně. Zapojování endoskopické techniky, ať už ve formě endoasistovaného výkonu nebo čistého endoskopického výkonu, probíhalo v poslední dekádě postupnými kroky tak, jak rostla nejenom naše operační zkušenost, ale i jak se zlepšovala technická vybavenost našeho pracoviště. V dnešní době operujeme hypofyzární adenomy ve velké většině endoskopickou technikou, a to s účastí otorinolaryngologa. Mikroskopickou transnazální techniku dnes rezervujeme pouze pro případy menších selárních patologií. Široké spektrum hypofyzárních lézí zužujeme u našich indikací transnazálních výkonů hlavně na adenomy hypofýzy a na cystické procesy různého etiologického původu. Tato selekce v předoperační rozvaze směřuje k vytipování procesů, které jsou svou konzistencí příznivé k radikálnímu transnazálnímu odstranění. Jiné patologie jako meningeomy, kraniofaryngeomy nebo chordomy paraselární krajiny operujeme transkraniálně mikrochirurgickou technikou, což koresponduje s tradičně větší operační zkušeností našeho pracoviště.

## 2. Cíle práce

---

Endoskopické i mikroskopické transnazální techniky dnes řadíme do kategorie tzv. miniinvazivní chirurgie. Přestože literárně nabývá jednoznačné převahy endoskopický přístup, ten tradiční, mikrochirurgický, má své stálé místo v nabídce některých neurochirurgických pracovišť. Studie srovnávající výsledky obou metod nejsou zcela jednotné. Diskrepantní a místy kontroverzní závěry některých z nich, neustále podněcují diskuzi o preferenci té či oné techniky. Mezi přednosti endoskopického přístupu lze na prvním místě zařadit lepší vizualizaci operačního pole, díky níž dokáže být radikálnější, méně invazivnější a tudíž i k pacientovi šetrnější. Právě větší šetrnost vůči okolním strukturám deklaruje i mikrochirurgická technika, poukazující na užší koridor výkonu a lepší toleranci pacientem.

Hlavní cíl práce spočívá ve shrnutí operačních zkušeností autora s operacemi afunkčních adenomů hypofýzy, a to oběma přístupy, jak metodou endoskopickou, tak i mikrochirurgickou. Cílem práce je zhodnotit u obou metod radikalitu a bezpečnost výkonu, dále posoudit efekt operace na endokrinologický a oftalmologický deficit a zároveň vyhodnotit vliv použité techniky na pooperační komfort pacienta. Výsledky souboru nemocných lze interpretovat i jako ojedinělou zkušenost hypofyzárního neurochirurga, který přechází od osvědčené mikrochirurgické techniky k modernější endoskopické. Práce má dále za cíl stanovit optimální strategii v předoperačním plánování, vlastní operační technice i v nastavení algoritmu pooperační péče.

## 3. Chirurgická anatomie selární oblasti

---

Hypofýza je uložena v kavitě tureckého sedla představující centrum baze lebni. Anatomické struktury obklopující podvěsek mozkový se řadí k těm funkčně významným. Poskytují tak hypofýze přirozenou ochranu, ale zároveň vytváří omezené koridory v chirurgických trajektoriích k patologické hypofyzární tkáni. Přístup do tureckého sedla, které je často defigurované tumorózním procesem, je limitován z horního aspektu zrakovými nervy s chiasmatem a dále předním řečištěm Willisova okruhu v podobě předních mozkových arterií spojených přední komunikantou. Laterální hranice sedla vytvářejí kavernózní siny se zavzatými úseky vnitřní karotidy a důležitými mozkovými nervy. Zadní hranice sedla tvoří pevné kostní dorsum, které je v blízkém kontaktu s bazilární arterií a mozkovým kmenem, limitujícím neurochirurga ze zadního přístupu.

Úkolem této kapitoly je připomenout důležité struktury včetně jejich anatomických syntopií, které musí neurochirurg respektovat v cestě k hypofyzárním patologiím. První část se soustředí na oblast spodiny sedla z pohledu transnazálního přístupu, druhá se potom zaměří na významné intrakraniální struktury selární krajiny.

### **3.1. Subselární oblast**

Za oblast důležitou pro orientaci neurochirurga, především pro jeho povědomí o středu přístupu, je považována konfigurace sfenoidální dutiny. Klínová dutina oddělující podvěsek mozkový od dutiny nosní, představuje širokou škálu variací v rozměrech i orientaci přepážek a vykazuje i značnou různorodost ve stupni pneumatizace [61, 48]. Právě stupeň vzdušnosti může představovat určitou překážku v cestě do sedla. Tzv. konchální typ sfenoidální dutiny s absencí pneumatizace se vyskytuje přibližně u 3 % populace a vyžaduje náročnější odbrušování kostní hmoty. Velikost klínové dutiny zaznamenává objemovou progresi s růstem jedince. V časném věku novorozence je často přítomna jen v podobě drobné dutinky. Hlavně v období puberty se dále rozšiřuje, a to nejprve směrem ventrálním, později i kaudálním, aby dosáhla své definitivní velikosti v časném dospělém věku. Za chirurgicky nejpříznivější je považován tzv. selární typ pneumatizace, kde je dutina obkružuje sedlo z ventrální i dorsobazální oblasti. Vyskytuje se nejčastěji, a to asi ve 3/4 případů [163]. Kontura sedla je zřetelná a pro operátora anatomicky přehledná. Plošší typ sedla někdy nacházíme u tzv. preselárního typu pneumatizace, kdy je dutina omezena pouze na ventrální partii sfenoidu a spodina sedla se tak jeví méně nápadná.

Přítomná septa často vytváří různé tvarové i rozměrové variace. Svou rozmanitostí někdy ztěžují orientaci v klínové dutině. Pouze v 68 % je přítomno jedno velké septum rozdělující klínovou dutinu na přibližně dva stejné oddíly [163]. Přesně středové umístění hlavní přepážky je spíše považováno za vzácnou anatomickou situaci, naopak její posun na tu či onu stranu o 8–10 mm není výjimkou. Nejčastěji vídanou variantou bývá rozdělení dutiny hlavní přepážkou na dva asymetrické kompartmenty, které jsou ještě dále fragmentovány drobnými, zpravidla asymetrickými septy. Pečlivé předoperační zhodnocení CT nebo MR informující o detailní konfiguraci sfenoidální dutiny, především syntopii jednotlivých sept ke spodině sedla, patří k elementární přípravě neurochirurga a otorinolaryngologa před transnazální operací. Obdobně přínosnou informací v předoperační rozvaze přináší měření tloušťky ventrální partie spodiny sedla, i když ta je často u selárních

expanzí neměřitelně tenká. U selárních typů dosahuje v průměru 0,4 mm, u pre-selárních typů 0,7 mm [165]. Přední plocha spodiny je zpravidla nejtenčí kostní strukturou v porovnání s ostatními kostními liniemi, konkrétně sfenoidálního plana, tuberkula a klívu. Pokračující provzdušňování klínové dutiny v dospělém věku vede i k určitému stupni kostní absorpce, což v praktickém důsledku může přinést i určitá překvapení v podobě enormně ztenčeného kostního krytu důležitých struktur, například vnitřní karotidy. Přes toto potenciální riziko je abnormální pneumatizace klínové dutiny spíše vítána, protože reliéf struktur spodiny lební je dobře plasticky prokreslen a usnadňuje tak chirurgovi orientaci.

Kontury vnitřních karotid často vytvářejí serpiginózní prominence v laterálních partiích klínové dutiny, které lemují vyklenující se spodinu sedla. Tyto prominence definují průběh intrakavernózních částí vnitřních karotid. Mívají zpravidla charakter mělkých prohlubní, při hlubší impresi lze identifikovat tři různé oddíly karotické imprese: retroselární, infraselární a preselární segment. Retroselární úsek nacházející se v posterolaterální části sinu bývá zřetelný pouze v situacích maximální pneumatizace klínové dutiny. Druhý, infraselární úsek, je lokalizován pod spodinou sedla. Třetí, preselární segment, promínuje v anteroletarální části přední stěny sedla. Jednotlivé úseky mohou být viditelné zároveň, stejně tak mohou i chybět, zvláště je-li spodina sedla defigurována tumorem. Tloušťka kosti pokrývající vnitřní karotidu se pohybuje kolem 0,5–1 mm, může absentovat až v 10 %, a to oboustranně [48]. Vzájemné postavení obou vnitřních karotid představuje důležitou informaci před transnazálním přístupem do sedla. Přiblížení tortuózních kavernózních úseků karotid může vést až k jejich kontaktu, což zaznamenala anglosaská literatura v poněkud romantické podobě přívlastkem „kissing“ [97]. Tento intimní kontakt karotid představuje riziko jejich poranění při operaci s možnými závažnými důsledky [214]. Skupina autorů kolem Fujiiho, Chamberse a Rhotona měřila transverzální vzdálenost mezi karotickými prominencemi [48]. Zjistila, že nejkratší distance se nachází u 72 % zkoumaných preparátů v místě přímo pod tuberkulem sedla, ve 20 % v úrovni spodiny sedla a v 8 % případů v úrovni klívu. V jiné studii [163] byla nejkratší vzdálenost mezi karotidami naměřena v 82 % případů v supraklinoidní části, relativně malé procento (14 %) zaznamenalo nejbližší postavení karotid na úrovni maximální prominence sedla. Ve studii Gupty byla intersulkální vzdálenost obou karotických prominencí měřena ve třech úrovních a ve všech 26 zkoumaných kadaverózních preparátech vykazovala značnou variabilitu [58]. Ve 35 % případů byla nejkratší vzdálenost mezi karotidami registrována v jejich nejventrálnějším (v průměru 14,34 mm) a zároveň i nejposterioernějším úseku (14,3 mm), ve 26 % naopak v místech největší selární hloubky. Autoři v této studii popsali v jednom

případě pozici karotid vzdálených od sebe pouhých 7,63 mm. Anatomické variace interkarotické distance oscilují i s přihlédnutím k etnickému aspektu. Ve studii z Turecka na 36 kadaverech autoři popsali až 6 mediálních protruzí karotid do oblasti hypofýzy při nálezů kostní dehiscence [201]. Relativně časně anatomické variace interkarotické distance opravňují k angiografickému, popřípadě MRA dořešení abnormálních nálezů tak, aby byl transnazální přístup veden co nejbezpečnějším koridorem. Ten se obvykle nachází v místě maxima tumoru, který roztlačuje pozice karotid laterálně.

Kromě karotickým impresí registrujeme v superolaterální části sfenoidálního sinu protruze optických kanálů. Pneumatizovaná výchlípka sinu, tzv. opticko-karotický reces, zaujímá prostor mezi kostní prominencí zřakového nervu, impresí vnitřní karotidy a ploché prominence horní orbitální fisury. Tloušťka kosti v místě imprese zřakového nervu je zpravidla u více než 80 % populace menší než 0,5 mm. Tento pneumatizovaný reces může být i rozsáhlejší a může dosahovat až oblasti předních klinoidních výběžků, což přináší rizika potenciální likvorové komunikace po přední klinoidektomii. V situacích abnormální pneumatizace klínové dutiny můžeme spatřit drobný reliéf maxilární větve trigeminu v laterální partii pod sedlem, který se však vyskytuje nekonstantně a ne vždy je dobře patrný. V průměru se imprimuje do laterální stěny sinu v délce 7,0–15,0 mm.

Horní a dolní partie klínové dutiny představují pro neurochirurga důležité orientační body při transnazálních přístupech. Jejich přesná identifikace i v situaci anatomické deformace tumorem umožňuje dobře zacílit výkon ve vertikální ose. Horní část sedla odděluje od horizontálně posazeného sfenoidálního plana tuberkulární reces. Jeho tvar, hloubka i úhel značně kolísají a do značné míry korespondují s rozsahem prominence spodiny sedla. Obdobně tvarově variabilní nacházíme i klivální reces kaudálně od spodiny sedla, často rozdělený drobnými septy. Jeho vertikální aspekt je do jisté míry dán typem pneumatizace dutiny.

Po odstranění sliznice a tenké kosti laterální partie klínové dutiny se obnaží tvrdá plena pokrývající mediální povrch kavernózního sinu a optických kanálů. Pod touto vrstvou dury se nachází vnitřní karotida a optický nerv, v sinu potom trigeminální nervy. Nerv VI., abducens, je lokalizován laterálně od karotidy a navnitř od prvního větvení trigeminu. Druhé a třetí větvení je umístěno při dolním okraji tohoto pohledu. Absence kostních struktur v laterálních partiích sedla usnadňuje propagaci rostoucího adenomu paraselárně, navíc při operacích takto penetrujících adenomů je vyšší riziko poranění paraselárně uložených struktur, tzn. karotid a mozkových nervů.



## **3.2. Selární oblast**

### **3.2.1. Diafragma sellae**

Diafragma sedla jako durální duplikatura představuje strop tureckého sedla překrývající hypofýzu. Tvoří kompaktní strukturu vyjma centrálního otvoru, hiátu, kterým vstupuje do sedla stopka hypofýzy. Je zpravidla obdélníkového tvaru, tenčí v centru kolem hiátu, silnější při okrajích. Jeho tloušťka nedosahuje v průměru ani 1 mm. U zdravé hypofýzy vytváří spíše konkávní profil. Při růstu adenomu se napíná, ztenčuje a vyklenuje supraselárně do konvexní pozice. Centrální hiátus diafragmatu je větší než průměr stopky hypofýzy, ale nepřesahuje v průměru 5 mm [164]. Tvarově ji částečně kopíruje svým eliptickým tvarem. Vrozeně bývá v některých případech i nepoměrně širší než stopka, což usnadňuje prolaps arachnoidey do sedla s rozvojem tzv. syndromu prázdného sedla. Potenciálně bývá tato situace predisponujícím faktorem pro vznik pooperační likvorey. Prolabující likvorový prostor do sedla vídáme častěji po radikálních operacích makroadenomů, kdy je hiátus diafragmatu rozvolněný a arachnoidea se snáze vtlačí do prostoru sedla.

### **3.2.2. Podvěsek mozkový – hypofýza**

Podvěsek mozkový je rozdělen na 4 části. Přední část tvoří adenohypofýza, střed vytváří pars intermedia, vzadu od ní je lokalizována neurohypofýza. S hypotalamem je podvěsek mozkový spojen infundibulem zodpovědným za neurokrinní hormonální produkci zadní laloku hypofýzy. Z vrchního aspektu je v sedle dorsálně uložená neurohypofýza viditelná po disekci diafragmatu, které se střechovitě rozprostírá nad kavitou sedla. Neurohypofýza je z horního pohledu odlišitelná od ostatních partií podvěsku lehce světlejším odstínem proti okrovému zbarvení předního laloku. Rovněž její konzistence je odlišná od tužší adenohypofýzy. Působí podstatně měkkčím až gelatinózním dojmem, navíc pevněji adhezuje ke stěnám tureckého sedla. Přední lalok hypofýzy je tužší konzistence s dobrou separovatelností od okrajů. Dolní aspekt podvěsku mozkového kopíruje kostní spodinu sedla a je tak tvarově uniformější. Naopak horní partie žlázy podléhá širším variabilitám, protože její ohraničení v této oblasti není pevné a umožňuje tak tvarové výkyvy [165]. Při širším hiátu diafragmatu se podvěsek kolem stopky jakoby vytlačuje ven a linie diafragmatu tak působí konvexně, naopak při užším hiátu je tvar diafragmatu spíše konkávní.

### 3.2.3. Karotida a interkavernózní siny

Vzdálenost obou vnitřních karotid na úrovni sedla podléhá široké interindividuální variabilitě. Je dána nejenom jejich vrozenou pozicí, ale i rozsahem selárního patologického procesu, který obě karotidy od sebe odtlačuje. Distance obou karotid má zásadní význam při plánování transnazální trajektorie operačního výkonu, zvláště jejich sblížení může tento přístup do sedla prakticky znemožnit pro riziko cévního poranění [72]. K arteriálnímu krvácení může však dojít i v situacích anatomicky příhodnějších. Zpravidla dojde k vytržení drobných cév živících hypofýzu (a. hypofyse inferior) nebo z drobných arterií zásobujících kapsulu tumoru [21, 97, 135].

V případě normální anatomické situace jsou obě karotidy separovatelné od laterálního okraje žlázy. Vzdálenost obou těchto struktur činí v průměru 2,3 mm, kolísá mezi 1–7 mm. Pouze v 1/4 případů je karotida v přímém kontaktu se žlázou, často potom formuje její laterální okraj v podobě imprese [64,163].

Interkavernózní spojky, často s variabilním průběhem obkružujícím žlázu, vytvářejí žilní komunikaci mezi dvěma paralelními kavernózními siny. Jejich anatomické uspořádání a popisné názvosloví kopíruje anatomickou strukturu podvěšku mozkového. Přední plocha žlázy je zpravidla v kontaktu s předním interkavernózním sinem zasahujícím často až k tuberkulu sedla, zadní plocha je lemována zadním interkavernózním sinem. Přitom oba siny mohou ještě komunikovat vzájemnými spojkami, takže nakonec vytváří tzv. cirkulární interkavernózní sinus. Zadní interkavernózní sinus mívá bohaté spojky s bazilárním sinem, který drénuje oblast horního klivu. Do bazilárního sinu, který formuje konstantní a často bohatou středočarovou pleteň, přispívají žilní krev i horní a dolní petrózní siny drénující oblast temporální laloku a pyramidy.

Stejně jako někdy pozorujeme multiplikaci interkavernózních spojek, občas se naopak setkáváme s jejich absencí, což je varianta z neurochirurgického hlediska příznivější. Úplně zašlé jsou většinou u makroadenomů, kde dochází růstem procesu k jejich postupné obliteraci, a to jak přímou invazí tumorem, tak i vzdáleně zvýšeným tlakem v sedle. Naopak u mikroadenomů, typicky vytvářených u centrálních hyperkortizolismů – m. Cushing, jsou interkavernózní spojky přítomny pravidelně, často v očekávaných lokalizacích. Není výjimkou ani situace, kdy celou přední plochu durálního přístupu do sedla tvoří namodralý přední sinus vyžadující pečlivou koagulaci před jeho protětim. Jeho poranění může kromě vyšší krevní ztráty přinést i významně zhoršenou přehlednost operačního pole. Koagulace krvácejících spojek je v této fázi obtížná, lépe funguje komprese kontaktním hemostyptikem.



### **3.2.4. Kavernózní sinus**

Kavernózní siny vytváření laterální hranice sfenoidální dutiny, tureckého sedla a hypofýzy. Ventrálně zasahují na obou stranách k horní orbitální fisuře, zadní hranicí dosahují k vrcholu pyramidy. Obsahují síť jemných venózních spojek, obkružující horizontální úsek vnitřní karotidy a mozkové nervy. Karotida vstupuje do kavernózního sinu v oblasti foramen lacerum, po jejím horizontálním průběhu se ventrálně ohýbá, aby z něj vystoupila do intrakraniálního prostoru mediálně od předního klinoidního výběžku. Její poloha v sinu je poměrně stabilní díky anatomickým poměrům, přesto u invadujících adenomů nelze vyloučit posun karotid laterálně. V průběhu sinem vydává karotida drobné větve zásobující hypofýzu, které se rekrutují z meningohipofyzeálního trunku. Jedná se zvláště o dolní hypofyzeální arterii a McConnelovy kapsulární arterie. Dolní hypofyzeální arterie směřuje po svém odstupu z trunku mediálně, anastomózuje s druhostrannou arterií a společně vyživují selární spodinu, duru a zadní lalok. McConnelovy kapsulární arterie patří k variabilnějším strukturám této oblasti, mohou i chybět, obvykle však zásobují přední část selárních struktur [72]. Mozkové nervy, které probíhají kavernózním sinem, mají hlavní úlohu v obličejové a okoohybné inervaci. Kromě n. abducens jsou seřazeny v laterálním aspektu sinu v prostoru mezi listy pleny. V kraniokaudálním směru je nejvýše uložen n. oculomotorius, následován n. trochlearis, ophtalmicus a nervus abducens, který vstupuje do kavernózního sinu Dorellovým kanálem. Jeho průběh v sinu sleduje průběh karotidy, probíhá navnitř od této struktury, jejíž laterální okraj kopíruje oftalmický nerv. Nervus abducens proniká do kavernózního sinu obvykle jako jednolitá struktura, jeho rozdvojení v této partii však není výjimkou. V sinu je jeho zdvojení až ztrojení ještě častějším úkazem, nicméně výstup v oblasti horní orbitální fisury bývá již konstantním nálezem. Vstup n. oculomotorius je lokalizován lehce laterálně před dorsem sedla, zpravidla nad odstupem meningohipofyzeálního trunku.

### **3.3. Supraselární oblast – charakteristika růstu adenomů**

Pituitární adenom vychází obvykle ze sekrečních buněk adenohipofýzy. Velmi zřídka je jeho origem zadní lalok hypofýzy z vcestovalých sekrečních buněk. Mikroskopický obraz malých adenomů většinou připomíná v iničiální fázi hyperplázi. Buněčné shluky se dále zvětšují, jejich vazivové stroma se desintegruje. Pomezí novotvaru vytváří pseudokapsulu z nakupených vazivových vláken, které sousedí

s buňkami komprimované hypofýzy [148]. Rozhraní buněk adenomu a přilehlé tvrdé pleny je mikroskopicky velice diskrétní [176]. Adenomy rostou z oblasti sedla zpravidla cestou nejmenšího odporu, a to nejčastěji supraselárně. Dále se mohou propagovat infraselárně, retroselárně, preselárně nebo paraselárně do oblasti kavernózního sinu. Difragma sedla vytváří tuhý durální strop selární oblasti a funguje tak jako bariéra potenciální tumorózní expanze do supraselárního prostoru. Tato zábrana je fyziologicky oslabena hiátem, kterým prostupuje hypofyzární stopka z nemylinizovaných nervových vláken společně s cévními strukturami. Velikost apertury diafragmatu je velice variabilní [84]. Predisponující oslabení diafragmatu v kombinaci s inkompetencí apertury usnadňuje supraselární extenzi zvětšujícího se adenomu.

U supraselární propagace se nejedná nejspíše o invazivitu, ale pravděpodobně o tlakovou extenzi tumoru, jejímž důsledkem je komprese zrakových nervů, hypothalamu a oblasti III. komory. Parenchymální komprese přilehlé mozkové tkáně je rovněž častějším jevem než její leptomeningeální infiltrace. Trvalé zvětšování adenomu vede k tlakové demineralizaci sedla provázené jeho balónovitým rozšířením. Další extenzí tumoru infraselárně dochází ke ztenčení spodiny sedla, k erozím s tvorbou kostních defektů a nakonec k penetraci tumoru do sfenoidální dutiny.

Retroselárním růstem adenomu je působena tlaková destrukce klívu s možnou další propagací tumoru proti mozkovému kmeni. Laterální expanze adenomu do oblasti kavernózního sinu překonává překážku tuhé fibrózní tkáně ukotvené při bazi k laterální, kostěnné hraně tureckého sedla. Buňky invadujícího novotvaru napadají nervové a cévní struktury kavernózního sinu a vyvolávají charakteristické klinické příznaky.

Invazivita se projevuje infiltrací tumorózních buněk do histologické struktury přilehlé tvrdé pleny a destrukcí okolní kostní tkáně [176]. V mnohých případech je invazivita obtížně odlišitelná od tlakové extenze adenomu do sousedního kompartmentu. Její průkaz závisí na grafické, histologické nebo peroperační identifikaci, přičemž větší váha je kladena na pohled peroperační a grafický [177]. Pro lepší orientaci v supraselární oblasti, kam se adenomy svým růstem nejčastěji propagují, je vhodné vymezit tzv. přední incizurální prostor. Ten je lemovaný z horního aspektu chiazmatem, jeho zadní hranice tvoří oblast mozkových pedunklů, bazálně kopíruje diafragma a ventrálně sahá k optickým kanálům a tuberkulu sedla. Stopka hypofýzy prostupuje předním incizurálním prostorem a dále pokračuje ve svém průběhu do hiátu diafragmatu. Laterální stěny tohoto prostoru jsou formovány me-

diálními partiemi frontálních laloků uloženými pod rostrem kalózního tělesa. Interpedunkulární a chiazmatické cisterny jsou odděleny Liliequistovou membránou, která představuje arachnoidální předěl rozpínající se mezi selárním dorsem a předním okrajem mamilárních těles.

### 3.3.1. Mozkové nervy supraselární oblasti

Zadní část olfaktorního traktu, n. opticus a n. oculomotorius prochází v supraselární krajině předním incizurálním prostorem. Zrakové nervy vstupují do intrakraniálního prostoru optickými kanálky uloženými mediálně od předních klinoidních výběžků. Dále se ve svém průběhu zvedají v posteromediální trajektorii do optického chiazmatu, které přechází v optické trakty. Ty potom postupují posterolaterálním směrem kolem mozkových pedunklů do středního incizurálního prostoru. Optický nerv (n. II) je před vstupem do optického kanálu překryt listem tvrdé pleny, falciformním lemlem, zasahujícím mediálně od klinoidního výběžku ve variabilní délce 1–10 mm [163]. Tloušťka kostní spodiny optického kanálu dosahuje obvykle několika milimetrů, u hyperpneumatizované sfenoidální dutiny však může i zcela chybět [72].

Optické chiazma tvoří dominantní strukturu předního incizurálního prostoru. Je uloženo na rozhraní přední a spodní stěny III. komory, která se zobrazuje v podobě dekolorované blanky v jeho zadní partii, laminy terminalis. Přední mozkové arterie spojené přední komunikantou jsou uloženy nad chiazmatem, tuber cinereum a infundibulum jsou lokalizovány dorzálněji. Třetí komora zasahuje nad chiazma suprachiazmatickým recesem. Její infundibulární reces formující bazi stopky hypofýzy se propaguje retrochiazmaticky.

Pozice chiazmatu vzhledem k tuberkulu sedla a tvar tuberkula mají zásadní důležitost při plánování transkraniálních výkonů. Tzv. prefixovaný typ anteponovaného chiazmatu, vyskytující se v asi 15 % případů, znesnadňuje transkraniální interoptický operační přístup do sedla [163]. Tato anomálie v kombinaci s prominujícím tuberkulem přes 3 mm, navíc projikovaným dorsálně, zužuje operační koridor nad únosnou mez bezpečné manipulace. V této nepříznivé anatomické situaci se operátovi nabízí zvolit přístup přes laminu terminalis. Ten sám o sobě je však vhodnější pro léze uložené primárně retrochiazmaticky, tzn. kraniofaryngeomy nebo gliomy III. komory. Další možností vyplývající z anatomických poměrů a zohledňující typ růstu nádoru je operační přístup mezi karotidou a optikem, kde lze dosáhnout zmenšení paraselární porce procesu [166].

Nervus oculomotorius (n. III) vychází z mezencefala navnitř od pedunklu v interpedunkulární cisterně. Konstantně prostupuje mezi P1 úsekem zadní mozkové arterie a horní mozečkovou arterií a směřuje ventrálně do kavernózního sinu. Před průnikem do sinu tvoří společně s pedunklem místo úponu Liliequistovy membrány oddělující chiazmatickou a interpedunkulární cisternu. Nervus trochlearis (n. IV) odstupuje rovněž z mezimozku a kopíruje tentorium v místě incizury, dále vstupuje jako tenká nervová struktura do stropu kavernózního sinu. Nervus abducens (n. VI) začíná na dolní hranici pontu, potom směřuje kraniálně do prepontinní cisterny, aby vstoupil Dorellovým kanálem pod petrosfenoidním, Gruberovým ligamentem do zadní části kavernózního sinu. Nervus trigeminus (n. V) má origo v oblasti pontinní, do cavum Meckeli proniká nad petrózním apexem, zde se dále v postganlionálním průběhu dělí – oftalmický nerv (1.v./n.V.) vstupuje do ventrální části sinus kaverosus, maxilární nerv (2.v./n.V.) směřuje lehce kaudálněji a v dalším průběhu vytváří laterální prominenci ve sfenoidálním sinu. Intrakraniální prostor opouští cestou foramen rotundum do fossa pterygopalatina [72].

### 3.3.2. Cévní struktury supraselární oblasti

Přední část Willisova okruhu s přední mozkovou arterií a přední komunikující arterií ohraničuje společně se spodinou III. komory přední incisurální prostor. Na vaskulárním komplexu zásobujícím hypofýzu se spojkami a perforátory účastní i zadní povodí prostřednictvím zadních mozkových arterií a zadní spojovací arterie. Jejich průběh může být při extraselárním růstu adenomu deformován, a to zpravidla posunut kraniálně při supraselární extenzi procesu. Vnitřní karotida jako dominantní cévní struktura selární krajiny, proniká do supraselárního prostoru v mediální partii předních klinodních výběžků a točí se ve svém komunikujícím úseku kraniodorsolaterálně. První intrakraniální větev odstupující z vnitřní karotidy je a. ophtalmica, která vstupuje do optického kanálu pod očním nervem. Její odstup může být nekonstantně posunut i do oblasti kavernózního sinu, vzácně odstupuje ze střední meningeální arterie [53]. Zadní komunikanta odstupující ze zadního aspektu karotidy směřuje dorsomediálně pod optickým traktem k anastomóze se zadní mozkovou arterií. Často kopíruje n. III, přičemž její trajektorie je do značné míry určována směrem toku krve. Při tzv. fetálním typu cirkulace, kdy zadní komunikanta vyživuje zadní povodí, je její kurs orientován posterolaterálněji [164]. Ve svém průběhu vydává drobné větve zásobující optický trakt, talamus, hypotalamus a vnitřní kapsulu. Důležitou arterií odstupující z komunikujícího úseku karotidy je

a. chorioidea anterior, směřující posterolaterálně do chorioidální fisury. Zásobuje chorioidální plexus temporálního rohu postranní komory, zadní partii spodiny III. komory, optický trakt i optickou radiaci, bazální ganglia včetně genu a části zadního raménka vnitřní kapsuly. Drobné větévky vysílá i do talamu a mezencefala. Arteria carotis interna dává vznik i horní hypofyzeální arterii, která postupuje ve svém mediálním průběhu pod spodinou III. komory k tuber cinereum. Zde se setkává s druhostrannou, stejnojmennou arterií a společně pak formují prstenec kolem infundibula [72]. Struktury optického nervu a chiasmatu dále přibírají drobné arterie od přední mozkové cévy v A1 úseku končící v interhemisferické rýze napojením na přední komunikující arterii. Fragilní perforátory z této oblasti se podílejí na výživě přední části III. komory, hypotalamu, fornixu a striata. Arteria recurrens Heubneri odstupující nekonstantně z oblasti přední komunikanty přispívá k výživě mediálních oblastí striata a předního raménka vnitřní kapsuly. Zadní cerebrální arterie vystupující z arterie basilaris se obtáčí kolem pedunklů a končí v ambientní a kvadrigeminální cisterně. Jejich drobné větévky dodávají krev do zadní části III. komory. Z P1 úseku zadní mozkové arterie odstupují funkčně důležité zadní talamoperforátory zásobující dorsokraniální část kapsuly makroadenomů.

Venózní drenáž selární krajiny se koncentruje do oblasti obou kavernózních sinů. V supraselární oblasti je zprostředkována přes hluboký žilní systém III. komory [149]. Přítoky bazální žíly sbírající žilní krev ze supraselární krajiny zahrnují olfaktorální vény, fronto-orbitální žíly, střední cerebrální vény (inzulární), unkální a přední cerebrální žíly přestupující přes chiasma a laminu terminalis. Zadní partii předního incizurálního prostoru drénují žíly vytvářející vertikální a horizontální drenážní síť společnou i pro mozkový kmen.

## **4. Anatomicko-fyziologické aspekty hypotalamo-hypofyzárního systému**

---

### **4.1. Hormony hypotalamo-hypofyzárního systému**

Hypotalamo - hypofyzární systém reprezentuje centrální řídicí jednotku endokrinního systému. Přední lalok hypofýzy je funkčně podřízen hypotalamu, jehož působky stimulují adenohipofýzu k produkci 6 hlavních hormonů. Mezi ně patří adrenokortikotropní hormon (ACTH), tyreostimulační hormon (TSH), luteinizační hormon (LH), folikulostimulační hormon (FSH), somatotropní hormon (STH) a prolaktin (PRL). Tyto, jinak také nazývané tropní hormony, řídí funkci endokrinních žláz na periferii, například ovlivňují funkci nadledvin, štítné žlázy a gonád. Zajišťují také tělesný růst a laktaci. Produkci tropinů v adenohipofýze významně ovlivňují hypotalamické hormony: kortikotropin uvolňující hormon (CRH – corticotropin-releasing hormone), tyreotropin uvolňující hormon (TRH – thyrotropin-releasing hormone) a gonadotropin uvolňující hormon (GnRH – gonadotropin-releasing hormone). Tvorbu růstového hormonu (STH, GH – growth hormone) podněcuje hypotalamický hormon uvolňující GH (GHRH – growth hormone-releasing hormone). Některé hypotalamické působky pozitivně ovlivňují více hormonů adenohipofýzy, tak jako například TRH stimuluje produkci TSH a částečně i PRL. Mezi jednotlivými funkčními úrovněmi působí kromě přímé i negativní zpětná vazba. Dosáhne-li hladina periferního hormonu určité hodnoty, dochází k útlumu hormonální produkce jak na úrovni hypotalamu, tak i adenohipofýzy. Specifickým hypotalamickým inhibítorem somatotropinu je somatostatin. Útlum tvorby prolaktinu zajišťuje dopamin (PIF – prolaktin inhibující faktor). Transport látek hormonální povahy z hypotalamických jader do adenohipofýzy je zprostředkován portálním venózním systémem. Neurohypofýza přijímá hormony jako adiuretin a oxytocin neurokrinním transportem z hypotalamických jader, konkrétně z nucleus supraopticus a paraventricularis [56].

### **4.2. Laboratorní vyšetření hypotalamo - hypofyzárního systému**

#### **4.2.1. Hyperfunkční syndromy předního laloku hypofýzy**

##### **4.2.1.1. Hyperprolaktinémie**

Prolaktin (PRL) patří mezi bílkoviny produkované laktotrofními buňkami adenohipofýzy. Cílovými orgány jeho působení jsou mléčné žlázy a gonády vyba-



vené specifickými receptory, které provokují a udržují laktaci. Jeho stimulaci napomáhá například TRH, VIP – vazoaktivní intestinální polypeptid, estrogen a opiáty. Prolaktin jako jediný z hypofyzárních hormonů je navíc primárně pod inhibiční kontrolou dopaminu. Hyperprolaktinémii vidáme poměrně často i u běžných hypofyzárních patologií, kdy je působena kompresím stopky s redukcí přísunu inhibitoru dopaminu (tzv. fenomen stopky hypofýzy u pseudoprolaktinomů). Stejně tak může být vyšší hladina prolaktinu působena mnoha dalšími etiologickými příčinami (těhotenství, fyzická námaha, stres, komprese bradavek, antidepressiva, methyl-dopa, primární hypotyreóza nebo chronické selhání ledvin).

Excesivní nadprodukce prolaktinu s hodnotami 10–15ti násobku normy bývá typická pro hypofyzární prolaktinomy (PRL > 150 ng/ml nebo hodnoty přesahující běžné laboratorní maximum > 3180 mIU/l). Klinickým projevem zvýšené hladiny prolaktinu je porucha menstruačního cyklu, u mužů se dostavují poruchy v sexuální sféře [155]. Galaktorea se vyskytuje s významnou převahou u žen, a to v situacích, kdy je prsní žláza připravena estrogeny a gestageny.

Léčba prolaktinomů působících nadprodukcí PRL spočívá v podávání dopaminergních agonistů. Cílem léčby je normoprolaktinémie a také zmenšení tumoru, kterého bývá dosaženo až v 90 % případů [49]. Dávka k tomu potřebná individuálně kolísá, někdy je zatížena vedlejšími účinky v podobě gastrointestinálních obtíží. Dlouhodobě se používá bromokriptin (Parlodel) v dávce až 7,5 mg denně v 1–3 dávkách. Modernější preparát s lepší tolerancí cabergolin (Dostinex) se díky delšímu poločasů podává 1–2 x týdně v dávce 0,5 až 1 mg. Dopaminergní agonista quinaigolid (Norprolac) může být výhodný lepší tolerancí, užívá se v jedné denní dávce [25]. Současné studie testující efekt inhibitorů tyrozin-kinázy (Lapatinib), uplatňující se již v humánní onkologii u nádorů prsu, jsou cíleny prostřednictvím inhibice EGRF na útlum produkce PRL a jsou příslibem do budoucna, zvláště u medikamentózně rezistentních typů prolaktinomů.

Léčba dopaminergními agonisty může vést u osteodestruujících makroprolaktinomů k rozvoji likvorey, která vzniká na podkladě rychlého objemového zmenšení tumoru. Tato vzácná komplikace si často vyžádá operační řešení, které má za cíl vzniklou likvorovou komunikaci uzavřít [29].

#### 4.2.1.2. Nadprodukce růstového hormonu (STH, GH)

Růstový hormon (STH, GH) zastupuje protein secernovaný somatotrofy adenohypofýzy. Kromě vlivu na tělesný růst se významně účastní metabolismu glukózy. STH reguluje produkci jaterního peptidu somatomedinu C (IGF-I, insulin-like growth factor), který zprostředkovává jeho periferní tkáňový efekt. IGF-I je

v krvi vázán na proteiny a jeho sérová hladina je poměrně stabilní, což jej předurčuje k roli laboratorního markeru. Příčina nadprodukce růstového hormonu je ve velké většině způsobena adenomem hypofýzy, jen malé procento nálezů může souviset s hyperplázií somatotrofů nebo může být známkou ektopické GHRH sekrece, jako například u karcinoidů, tumorů pankreatu nebo štítné žlázy.

Klinické projevy závisí do značné míry na věku v době vzniku nadprodukce. V dětství dochází k celkově abnormálnímu růstu s projevy gigantizmu, v dospělosti se disproporční růst projevuje akromegalií. Gigantismus je charakterizován nadměrným růstem jedince před uzávěrem růstových štěrbin. Po jejich uzávěru se dále rozvíjí příznaky kombinované, tedy gigantoakromegalické. Akromegalie v dospělém věku působí zvětšení všech orgánů, tedy i visceromegalii. Díky periostálním apozicím, růstu chrupavek a akumulaci kolagenu v podkoží, dochází k tvorbě příznačných hrubých rysů v obličeji i na akrech končetin. Typické jsou zvětšené nadočnicové oblouky, lícní kosti, dolní čelist s diastázou zubů, velký jazyk ztěžující artikulaci i příjem potravy. Nemocní jsou dále postiženi difúzní strumou, diabetem, arteriální hypertenzí s potencionálně vyšším rizikem ischemické choroby srdeční při hypertrofii myokardu. Akromegalici si dále stěžují na akrální parestezie při úživných syndromech periferních nervů, zvýšeně se potí a celková tělesná výkonnost zaostává za průměrem populace dané věkové skupiny [49, 155].

Základem stanovení diagnózy je kromě typického klinického obrazu akromegalie laboratorní vyšetření. U většiny akromegaliků se sérové hladiny při pulzní sekreci růstového hormonu pohybují v rozmezí mezi 5–10 ng/ml, výjimečně i pod 5 ng/ml. Pro stanovení diagnózy má tak větší váhu stanovení IGF-I, jehož maximální hodnoty v séru nepřekračují u mladších jedinců 400 ng/ml a 250 ng/ml u starších. Důležité vyšetření představuje orální glukózový toleranční test (oGTT), kdy po perorálním podání glukózy u akromegaliků nedochází k supresi STH pod 1 ng/ml, naopak může jeho hladina paradoxně stoupat. Ve sporných případech je vhodné provést stanovení denního profilu STH opakovanými odběry, kdy by se průměrná hodnota měla dostat pod 2,5 ng/ml [116].

Léčba STH adenomů spočívá v našich podmínkách v terapii chirurgické, tedy cytoredukční. Na reziduální aktivitu lze v případě smíšených adenomů užívat dopaminergní agonisty. Větší efekt má ovšem léčba somatostatinovými analogy octreotidem (Sandostatin) a lanreotidem (Somatuline) s injekční aplikací jednou měsíčně [49]. V testování se objevují nové, dlouhodoběji působící aplikace těchto preparátů. Asi v polovině případů dochází po 3 měsících léčby ke stabilizaci akromegalie. U většiny nemocných můžeme pozorovat i zmenšení nádoru, což se někdy využívá i v rámci medikamentózního předléčení před operací. V situacích nedosta-



tečné kontroly IgF-I je indikována léčba pegvisomantem (Somavert), antagonistou receptoru pro GH [25]. Třetí varianta léčby spočívá v radiochirurgii Leksellovým gama nožem (LGN), který doplňuje výše zmíněné metody. Doba jeho terapeutického zpoždění vytváří časový prostor k aplikaci somatostatinových analogů.

#### 4.2.1.3. Nadprodukce kortizolu, hyperkortizolismus

Steroidní hormony kůry nadledvin ovlivňují prostřednictvím glukokortikoidů metabolismus cukrů a bílkovin. Mineralokortikoidy se zase uplatňují v regulaci metabolismu draslíku a sodíku. Kromě kůry nadledvin probíhá steroidogeneze i v jiných orgánech, například v ovariích, varlatech nebo v placentě. Nejčastější příčinou hyperkortizolismu je ACTH secernující adenom hypofýzy, tzv. Cushingova nemoc. Asi v 10–15 % případů se může jednat o ektopickou produkci ACTH nebo CRH (malobuněčný karcinom plic, karcinoid plic nebo thymu). Zvýšení produkce ACTH provokuje hyperfunkci dřeně nadledvin se vzestupem hladiny periferního hormonu. Asi u 10 % nemocných s hyperkortizolismem diagnostikujeme nádor kůry nadledvin. Vzácně je Cushingův syndrom působen ACTH-independentní hyperplázií kůry nadledvin nebo je přechodně indukovaný graviditou. U nemocných léčených pro deprese nebo chronický ethylismus dochází k poruchám celé hormonální osy. Tento typ hyperkortizolismu se v literatuře označuje jako pseudo-Cushingův syndrom [116].

Klinické projevy jsou nápadné váhovým přírůstkem s typickou redistribucí tuku, který se predilekčně hromadí v obličeji (měsíčkovitý obličej), na hrudníku (tukový hrb) a na bříše, kde se objevují fialové strie. Další příznaky hyperkortizolismu přicházejí od metabolických změn, jimž dominuje proteinový katabolismus, zvýšená kostní resorbce s hyperkalciurií rezultující v povšechnou osteoporózu skeletu. U žen dochází k hirzutismu a poruchám menstruačního cyklu. Arteriální hypertenze je obtížně korigovatelná, nápadné jsou psychické poruchy s depresemi a úzkostí [155].

Laboratorní hodnoty ranní kortizolémie se obvykle pohybují pod hranicí 630 nmol/l (230 ng/l). Izolovaná abnormální hodnota však nemá přesvědčivou výpovědní hodnotu, protože hladina kortizolu kolísá v závislosti na denní době, stresu, námaze apod. Důležitějším faktorem pro stanovení diagnózy hyperkortizolismu je zvýšení volného kortizolu v moči sebrané za 24 hodin, která představuje ucelenější hodnotu. V typických případech je zvýšen nad 270 nmol/ 24 hodin (100 ug/ 24 hodin). Pro Cushingův syndrom je dále příznačné setření cirkadiálního rytmu kortizolu. Za velice citlivou a spolehlivou metodu je označováno stanovení kortizolu ve slinách, kdy noční hodnota přes 3,6 nmol/l zachytí až 92 % pozitivních přípa-

dů hyperkortizolismu. Při laboratorním průkazu sledujeme dále závislost kortizolémie na hladině ACTH s cílem rozlišit tzv. ACTH-dependentní a ACTH-independentní formu onemocnění. Sérové hodnoty kortikotropinu se pohybují u ACTH-independentní formy do 5 pg/ml, u ACTH-dependentní formy jsou hladiny kortikotropinu normální nebo zvýšené. Pro Cushingovu chorobu jsou typické sérové hladiny ACTH jen lehce vyšší, naopak ektopická produkce se prezentuje vysokými hodnotami ACTH [24]. K přesnějšímu odlišení těchto dvou typů endokrinologovi slouží dexamethasonové supresní testy, které ověřují přítomnost zpětnovazebné funkce kortizolu. Kortikotropní adenomy hypofýzy si většinou zpětnou vazbu i reakci na stimulaci kortikoliberinem zachovávají, zatímco ektopické zdroje ACTH ji většinou postrádají [60]. Při grafickém zobrazení na MR se ACTH adenomy často detekují obtížně, protože jsou obvykle menších rozměrů a bývají navíc uloženy v hypofýze v periferních partiích. Není výjimkou ani situace, kdy i zobrazovací metody selhávají a adenom v hypofýze není přesvědčivě lokalizován. V situacích diagnostické nejistoty indikujeme odběry ACTH z dolních petrózních splavů (IPSS – inferior petrosal sinus sampling). Získané hodnoty ACTH potom porovnáváme s periferními hladinami, a to jak za klidových podmínek, tak i po stimulaci CRH. Za průkazný gradient svědčící pro centrální formu považujeme hodnotu dvakrát vyšší intrakraniálně než na periférii, po stimulaci třikrát vyšší. Stejně tak může chirurgovi pomoci v lokalizaci adenomu stranový gradient, který však nebývá spolehlivým ukazatelem.

Léčba ACTH adenomů je výzvou pro každého neurochirurga. Diagnostická obtížnost této klinické jednotky a jeho problematické zobrazení se dále přenáší i na operační sál. Difúzní atrofie sliznic spojená s povšechně vyšší krvácivostí fragilního terénu vyžaduje zkušenou a citlivou operační techniku. Vyšší krvácivost doprovází i manipulaci v oblasti tureckého sedla v podobě přítomných interkavernózních sinů. V případě drobného piko- nebo mikroadenomu lze řídkší patologii jen ztěžít v terénu žlázy detekovat, může i zmizet ve vysavači, aniž by ji chirurg zaznamenal. Obdobně obtížně může být diskrétní materiál detekovatelný i pro neurohistopatologa. Medikamentózní terapie je postavena na podávání léků blokujících steroidogenezi v nadledvinách – aminogluthetimid (Orimeten) nebo ketokonazol (Nizoral). Podstatně větší naděje jsou dnes vkládány do modernějšího preparátu z kategorie somatostatinových recetorů pasireotidu [25]. Medikamentózní terapie obvykle doplňuje kombinaci ostatních léčebných metod včetně LGN.

#### 4.2.1.4. Nadprodukce TSH

Produkce hormonů štítné žlázy T3 a T4 je pozitivně stimulována tyreostimulačním hormonem (TSH) a hypotalamickým TRH, inhibována je zpětnou vazbou jak na úrovni hypofýzy, tak i v hypotalamu. Za nadprodukcí TSH v adenohypofýze jsou nejčastěji zodpovědné vzácné tyreotrofinomy, které představují méně než 0,1 % všech hypertyreóz. Vyskytují se často ve smíšené formě s PRL nebo STH adenomy. V čisté formě se projevují příznaky hypertyreózy s váhovým úbytkem, tachykardií a intolerancí tepla. Laboratorními vyšetřeními zjistíme vedle vyšších hladin T3 a T4 i vysoký, nesuprimovaný TSH, což u primárních hypertyreóz chybí.

Léčba vzácných TSH adenomů, majících často invazivní charakter, spočívá v podávání somatostatinových analogů podobně jako u akromegalie [25]. Sama o sobě může mít tato medikace vliv jak na hormonální hladiny TSH, tak i na objem adenomu.

#### 4.2.1.5. Nadprodukce LH a FSH

Gonadotropní buňky adenohypofýzy produkují folikulostimulační (FSH) a luteinizační hormony (LH), které se hlavní měrou účastní na regulaci ovariálních a testikulárních funkcí. LH a FSH jsou stimulovány k pulzní sekreci hypotalamickým GnRH (resp. LHRH), tlumeny jsou negativní zpětnou vazbou reagující na hladinu periferních hormonů. Gonadotrofinomy adenohypofýzy produkují hlavně FSH, méně často LH nebo jejich kombinaci. Asi u pětiny případů bývá detekována volná podjednotka. Jejich hladiny v krvi však značně kolísají, částečně vlivem pulzní sekrece GnRH [25]. Klinicky se nadprodukce gonadotropinů neprojeví, jen výjimečně může u žen dojít k bolestem břicha při hyperstimulaci ovarií.

### 4.2.2. Hypofunkční syndromy předního laloku hypofýzy

Hypopituitarismus znamená sníženou hormonální produkci buňkami hypofýzy, který má za následek nedostatečnou produkci hormonů periferními žlázami. Dochází k němu buď vlivem hypotalamických afekcí (tzv. hypotalamický hypopituitarismus) nebo přímo poruchou produkce hormonů v hypofýze (tzv. hypofyzární hypopituitarismus). Při nejasné etiologii nedostatečné hormonální produkce hovoříme o idiopatické formě. Iatrogenně vzniká v určitém procentu po operacích adenomů hypofýz, někdy je následkem pooperačního ozáření. Hypopituitarismus podle rozsahu postižení rozdělujeme na částečný nebo úplný. Při pozvolném rozvoji postižení hypofýzy dochází k projevům nedostatečné sekrece postupně. Většinou se tak děje v daném pořadí podle individuální tolerance sekrečních buněk k mechanické kompresi. Nejprve se snižuje tvorba gonadotropinů (LH,

FSH), dále růstového hormonu (GH), tyreotropního hormonu (TSH) a obvykle až nakonec slábne produkce adrenokortikotropního hormonu (ACTH). Dojde-li ke snížení hladin kortizolu, je deficit produkce tropinů v adenohypofýze většinou rozsáhlejší a postihuje zpravidla již více hormonálních os. Kompletní výpadek hormonální produkce hypofýzy, tzv. panhypopituitarismus, se projeví, je-li porušeno více než 80 % adenohypofýzy [24]. Při rychlém rozvoji dysfunkce hypofýzy je deficit většinou hlubší, například při apoplexii. Ta bývá způsobena hemoragií, ischemií nebo nekrózou hypofyzární tkáně a je doprovázena bohatou škálou rychle nastupujících příznaků. Dominuje bolest hlavy, přítomny jsou zrakové poruchy včetně postižení okohybné inervace, výjimkou nejsou ani psychické změny. Oftalmoplegie bývá přitom pozorována častěji (78 %) než porucha vízu (52–64 %) [109]. V těžších případech dochází k různému stupni poruch vědomí, ať už mechanismem náhlého objemového nárůstu kapsuly s tlakem na hypotalamus nebo provalením krve přes kapsulu s následným subarachnoideálním krvácením. Klinické příznaky v této situaci potom imitují rupturu aneuryzmatu. Podle některých autorů ataka apoplexie doprovází růst makroadenomů ve 3–17 % případů [206]. Hypofunkce adenohypofýzy může být v některých situacích i epizodická, spojená například s přechodným zánětem. Hypopituitarismus se někdy může manifestovat až při zátěži, tedy například při reakci organismu na stres nebo na razantní výkyvy tělesné hmotnosti [155].

Klinické příznaky jednotlivých hypofyzárních deficitů bývají často klinicky nenápadné, závisí na intenzitě, rychlosti nástupu, věku a pohlaví.

- Deficit STH se projevuje v dětství a dorosteneckém věku poruchou růstu, tzv. hypofyzárním nanismem. Tělesný růst je omezen, růstové tempo je zpomaleno. Neléčení jedinci dorůstají v průměru 130–140 cm tělesné výšky. Mají často další známky prepubertálního hypopituitarismu. Typické je infantilní vzezření a dětský genitál. Inteligenční potenciál jedince zůstává v normě. V dospělosti se deficit STH (tzv. GHDA syndrom – growth hormone deficiency in adults) projeví nadváhou s redistribucí tuku do břišních partií, snížením aktivní svalové hmoty, změnou spektra lipidů, celkovou nevykonností organismu, sníženou vitalitou, zvýšenou únavou a úzkostnými psychickými změnami. Substituční léčba, která je indikována při těžkém GH deficitu, vede k vzestupu aktivní tělesné hmoty [25].

- Deficit LH a FSH působí hypogonadismus. U žen se manifestuje poruchami menstruačního cyklu, u mužů většinou útlumem v sexuální sféře. Substituční léčba probíhá u žen ve spolupráci s gynekologem. U mužů je deficit substituován testosteronem.

- Deficit TSH provokuje sekundární hypotyreózu, která se velmi podobá primární formě. Projevuje se intolerancí chladu, suchou kůží a mentálními změnami.
- Deficit PRL se projevuje pouze u kojících matek útlumem až zástavou laktace.
- Nižší produkce ACTH působí hypokortizolismus, který se od periferního liší absencí hyperpigmentace a normální sekrecí mineralokortikoidů. Projevuje se glukokortikoidním a androgenním deficitem, který nemocným přináší svalovou slabost a celkovou únavu s netolerancí fyzické zátěže.

Při bazálních hormonálních vyšetřeních je při hypofyzárním hypopituitarismu typická nízká hladina hormonů periferních žláz při normální nebo lehce subnormální hladině hypofyzárních hormonů. Za velmi přínosné při určení diagnózy hypopituitarismu je považováno dynamické vyšetření stimulačními testy. Včasné odhalení deficitu hypofyzární produkce má pro nemocného význam zejména v pooperačním období. Řada pacientů je naopak často a zbytečně zatěžována dlouhodobou hormonální substitucí.

Inzulín toleranční test odhalí hypofyzární rezervu pro sekreci ACTH a růstového hormonu. Navozená hypoglykémie (pod 2,2 mmol/l) i.v. podáním inzulínu pokračuje periodickým měřením sérových hladin STH a kortizolu v časovém odstupu. U normálně fungující hypofýzy by hladina STH měla přesáhnout hodnotu 10 ug/l, přičemž za těžký deficit je považována hodnota pod 3 ug/l. Pro sníženou ACTH rezervu svědčí hladiny kortizolu pod 550 nmol/l. Funkci gonadotropní je většinou možno posoudit z bazálních hodnot gonadotropinů a estradiolu, respektive testosteronu. Funkci tyreotropní lze zjistit vyšetřením TSH a volného tyroxinu. Při podezření na TSH insuficienci by doplňující aplikace TRH měla odhalit oslabenou stimulační reakci TSH i prolaktinu. Deficit prolaktinu se klinicky projevuje jen vzácně, a to v rámci tzv. Sheehanova syndromu, kdy dojde k panhypopituitarismu při poporodní nekróze hypofýzy [60].

### 4.2.3. Poruchy zadního laloku hypofýzy

#### 4.2.3.1. Diabetes insipidus

Diabetes insipidus (DI) je stav vyznačující se nadměrnou produkcí hypoosmolární moči, a to v porcích přes 250 ml za hodinu vícekrát po sobě. Osmolalita moči klesá pod 1005, častěji pod 1003 mOsmol/l, sérová osmolalita naopak stoupá k hodnotám přes 300 mOsm/l, objevuje se hypernatrémie. Důležitým klinickým příznakem je polydipsie, tedy nadměrná žízeň, kterou je nutno odlišit od psychogenní formy. Nemocný, který přijímá velké množství tekutin, inhibuje tvorbu ADH a provokuje tak hypoosmolární polyurii.



Příčinou DI je nedostatečná tvorba antidiuretického hormonu (ADH), u familiárních forem jde o neúčinnost samotného ADH. Nejdůležitějším renálním efektem vasopresinu je reabsorbce vody na úrovni distální tubulů, kde pomocí specifických V2 receptorů ovlivňuje propustnost vodních kanálků, tzv. aquaporinů. Z etiologického hlediska členíme DI na centrální a na nefrogenní formu. Příčinou centrálního DI jsou nejčastěji patologie hypotalamu, stopky nebo zadního laloku podvěsku mozkového [49, 24]. Typicky se objevuje u kraniofaryngomů nebo cyst Rathkeho pouzdra, méně často insipidus provází afekce předního laloku hypofýzy. Nefrogenní forma je zapříčiněna nedostatečnou odpovědí renálních tubulů na normální hladiny ADH. Existují i etiologicky nejasné formy, a to až ve 30 % případů, které označujeme jako idiopatické.

Centrální DI po operacích hypofýzy nebo kraniofaryngomů zasahujících do oblasti hypotalamu a III. komory, je nejčastěji způsoben iritací stopky hypofýzy s přechodnou dysfunkcí produkce ADH. Jeho příznaky obvykle trvají u lézí adeno-hypofýzy přibližně 24–36 hodin, poté dochází ke spontánní úpravě. Prolongovaná forma trvá zpravidla měsíce a může přejít i do formy permanentní. Třetí variantou je tzv. trifázický typ insipidu, kdy po krátké epizodě polyurie dochází k nadměrnému vyloučení ADH jako mobilizovaných zásob ze zničených buněk s příznaky diluční hyponatrémie. Tento stav je potom opět vystřídán klinickou ADH insuficiencí s polyurií a polydipsií. V nejasných případech polyurie lze provést test s žízněním, tzv. koncentrační test, kdy sledujeme v hodinových intervalech diurézu i specifickou hmotnost moči. Při DI nedochází k adekvátní koncentraci moči, přetrvává polyurie, navíc stoupá osmolalita séra společně s natrémii. K odlišení nefrogenní formy insipidu můžeme podat na závěr koncentračního testu desmopresin. U centrálního insipidu dojde k vzestupu osmolality moči nejméně o 9 %. Ve sporných případech lze ještě dovyšetřit hladinu ADH v séru, která je v těchto případech až neměřitelně nízká. Léčba centrálního diabetu insipidu spočívá v substituci adiuretinu, a to nejčastěji desmopresinem ve formě perorálních tablet (Minirin tbl.) [25].

#### 4.2.3.2. SIADH a CSW syndrom

SIADH syndrom, neboli syndrom inadekvátní sekrece ADH, je hypoosmolární stav působící diluční hyponatrémii nadměrnou retencí vody. Příčinou může být v pooperačním průběhu iritace stopky hypofýzy s uvolněním většího množství adiuretinu. Klinické příznaky jsou dány hyponatrémií a jejich intenzita rychlostí rozvoje hypoosmolárního stavu. Kolísá mezi bolestmi hlavy s lehkou desorientací až k možnému rozvoji těžkého komatu [116]. Léčba SIADH spočívá v restrikci tekutin s důsledným sledováním tekutinové bilance. Substituční terapie natriem je literárně

kontroverzní. Bývá doporučována pouze v situacích těžkého klinického stavu s hyponatrémií mezi 120–125 mmol/l.

Naopak hyponatrémie způsobená většími ztrátami natria močí se nazývá syndromem „mozkové ztráty soli“ (CSW – cerebral salt wasting syndrom). Ten vídáme častěji u nemocných po subarachnoideálním krvácení. Zatímco u SIADH syndromu léčíme hyponatrémii především restrikcí tekutin, terapie CSW syndromu naopak směřuje ke snížení natriurézy, kdy kromě substituce natria podáváme i mineralokortikoid (fludrocortison). V situacích diagnostické nejistoty mezi oběma klinickými jednotkami lze zvažovat test furosemidem, kdy po jeho i.v. podání dochází ke zvýšení sérového natria u SIADH syndromu a nikoliv u CSW syndromu [25].

## **5. Klinická a grafická vyšetření selárních patologií**

---

### **5.1. Oční příznaky selárních lézí – oftalmologická vyšetření**

Historická zmínka o útlakových poruchách vízu se datuje rokem 1930, kdy Harvey Cushing popsal chiazmatický syndrom. Defekty zorného pole s rozvojem atrofií optiků přisoudil následkům růstu nádorů hypofýzy. Normální vzdálenost mezi hypofýzou a chiazmatem interindividuálně kolísá mezi 10–15 mm. Podle některých literárních zdrojů musí adenom supraselárně narůst asi 20 mm, aby způsobil zrakové obtíže [195]. Kromě prosté komprese se při asymetrickém růstu může uplatňovat i trakce, stejně tak mohou mít vliv i lokální ischemické změny.

Oční příznaky se u supraselárně extendujících adenomů objevují poměrně často, a to v 60–70 %. Při symetrickém supraselárním růstu mívají zpravidla v úvodu klinickou podobu horní bitemporální kvadrantanopsie, která časem přechází v klasickou bitemporální hemianopsii, a to s různou mírou stranové preva-hy. Růst adenomu je v tomto případě souměrný podél stopky nahoru ve střední čáře s kompresí přední části chiazmatu. V praxi se však setkáváme s nejrůznějšími, asymetrickými výpadky zorného pole, které odráží nestejnou kompresi zrakové dráhy [139]. Výjimkou není ani izolovaný, jednostranný temporální deficit. Poměrně vzácnější bývá nález centrálního skotomu či nazálního výpadku zorného pole. Kromě asymetrických růstů adenomů je v této souvislosti popisována navíc i variabilita v distribuci zrakových vláken v chiazmatu. Mezi faktory, které ovlivňují rozvoj chiazmatického syndromu, řadíme především velikost, konzistenci a rychlost vzniku expanze. Tužší, fibrotické adenomy způsobují zrakové poruchy častěji.

Jsou méně poddajné a zrakovým nervům neustupují ani v minimálních periodických pohybech, jako jsou likvorové pulzace. Důležitým hlediskem je i časový faktor vzniku komprese. Akutní prokrvácení adenomů dramaticky akcentuje jeho jinak lineární růst a podílí se rozhodující měrou na zrakovém zhoršení. Optická dráha naopak poměrně dlouho toleruje pomalu progredující tlakové působení. Zatímco endokrinní aktivita nemá podle mnohých literárních citací vliv, za důležitou je naopak považována individuální tolerance optických nervů ke kompresi [74]. Ta do značné míry koresponduje s celkovým stavem organismu a přidruženými chorobami (arteriální hypertenze, diabetes mellitus) nebo má souvislost s preexistující oční patologií (glaukom). Většina nemocných nevěnuje počínajícím zrakovým příznakům potřebnou pozornost. Neostrost vízu připisují nejčastěji vyššímu věku nebo únavě. Interval mezi vznikem prvních očních příznaků a diagnostikou adenomu se tak pohybuje v širokém spektru měsíců až let.

K vyšetřovacímu standardu u pacientů s hypofyzární patologií patří kromě klasického vyšetření vízu i vyšetření očního pozadí a perimetru. Centrální vízus je, jak už bylo zmíněno, postižen velmi pozdně. Podstatně citlivější jsou periferní vlákna zrakového nervu, která zúží rozsah zorného pole. Někdy stav dospěje na podkladě atrofie zrakových nervů až do tzv. trubicovitého vidění, kdy je zachován pouze centrální vízus. Cíleným vyšetřením oftalmolog někdy odhalí pouze snížené vnímání světelného kontrastu, což považujeme za velice jemný, iniciální příznak zrakových poruch.

Defekty zorného pole registruje počítačový nebo kinetický perimetr. Toto vyšetření klade značné nároky na spolupráci nemocného, kdy hlavně počítačová metoda vyžaduje nadprůměrné soustředění a pozornost pacienta. Vyšetření očního pozadí nás informuje o trofických změnách papily zrakového nervu. Znamky atrofie papily jsou všeobecně považovány za nepříznivý prognostický faktor pro reparaci zrakových funkcí. Zlepšování zrakových poruch začíná okamžitě po operační dekompresi a pokračuje v následujících týdnech a měsících, přičemž nejlepších výsledků bylo ve studiích dosahováno v intervalu mezi 6–12 týdny po operaci. Další zlepšování zrakových funkcí, i když pomalejší, lze potom očekávat ještě do 1 roku od operace.

K objektivizaci zrakových obtíží slouží kromě vyšetření vízu a perimetru také neinvazivní optická koherentní tomografie (OCT) a zrakové evokované potenciály (VEP). V situaci absence zrakových obtíží právě tyto metody mohou odhalit a kvantifikovat míru i diskrétního útlaku v průběhu zrakové dráhy. OCT je rutinní bezkontaktní metoda poskytující obraz příčného řezu zkoumané tkáně. Využívá nízkokoherentní optické záření s vlnovou délkou blízké infračervené oblasti spekt-



ra. Principem měření je hodnocení velikosti a časového zpoždění vln odražených v různých hloubkách tkáně [69]. OCT je schopna rozlišit jednotlivé vrstvy sítnice s přesností několika mikrometrů a identifikovat tak například poškození vrstvy nervových vláken. Studie u pacientů s kompresí optické dráhy prokázaly schopnost předoperačního OCT vyšetření predikovat pooperační nález zrakové ostroty a zorného pole [131]. VEP představují rutinní, elektrofyziologickou vyšetřovací metodu, založenou na snímání a extrakci elektrické aktivity mozku provokovanou světelnými podněty. Stimulace sítnice se uskutečňuje prostřednictvím obrazovky, na které pacient sleduje měnící se obrazce. Registrace elektrické aktivity mozku je potom prováděna podobným způsobem jako u EEG, tedy povrchovými elektrodami přiloženými na skalp vyšetřované osoby. Ačkoliv VEP nemají rutinní využití u nemocných s optickou chiasmatickou kompresí, literárně bylo prokázáno, že multifokální VEP korespondují s bitemporálními výpadky v zorném poli [102].

## 5.2. Ostatní příznaky

Kromě již výše zmíněných specifických hormonálních a zrakových poruch se mohou hypofyzární procesy uplatňovat příznaky komprese dalších sousedících struktur, jako je kavernózní sinus, hypotalamus nebo III. mozková komora.

V případě extenze nádoru paraselárně dochází k parézám okohybných nervů, nejčastěji okulomotoriu a abducentu, jejichž klinická symptomatologie je v podobě diplopie a semiptózy poměrně nápadná. Paréza n. trochlearis vyžaduje již pečlivější oční vyšetření. Je v porovnání s ostatními diskrétní a nemocný si ji uvědomí pouze při pohledu dolů. Jako izolovaný příznak se vyskytuje výjimečně. Rychle nastupující okuloparézy či okuloplegie společně s alterací vědomí a minerálovou dysbalancí mívá na svědomí zpravidla apoplexie do preexistujícího adenomu. Tato situace, je-li včas rozpoznána, si zpravidla vyžádá i akutní operační dekompresi v oblasti sedla, která dává naději na rychlou regresi příznaků.

Při rozsáhlejší kompresi v oblasti kavernózního sinu může dojít k retroorbitální bolesti společně s neuralgickou iritací trojklanného nervu. Obvykle ji doplňuje chemóza spojivky, a to na podkladě venózní kongesce v oblasti kavernózního sinu. Propaguje-li se nádor významně kraniálním směrem, lze očekávat i příznaky obstrukčního hydrocefalu se známkami nitrolební hypertenze. Stejně tak v této lokalizaci lze zastihnout hypotalamické poruchy s minerálovou dysbalancí nebo s psychickými změnami charakteru apatie či podrážděnosti. Součástí diencefalického syndromu bývá i porucha příjmu potravy s atakami bulimií rezultující v hypotalamickou obezitu.

Bolest hlavy patří spíše k nespecifickým příznakům. Je působena zpravidla distenzí diafragmatu při růstu adenomu a její regrese po operaci dosahuje nekonstantních 50–60 %.

### **5.3. Grafická vyšetření lézí selární krajiny**

Turecké sedlo nabízí širokou škálu patologií, a to hlavně díky přítomnosti tkání různého embryonálního základu. Tato vývojová heterogenita tkání dává vznik histologicky rozmanitým patologickým procesům, což na jednu stranu činí z této oblasti unikátní prostor, na druhou stranu ale může působit diagnostické obtíže v identifikaci jednotlivých patologií. S rozvojem moderních počítačových technologií aplikovaných ve zdravotnictví došlo v posledních dekáдах k významnému pokroku v zobrazení intrakraniálních lézí. Suverénní diagnostickou metodou se stala v této oblasti magnetická rezonance (MR), která svou schopností zobrazit detaily „měkké“ patologie nahradila počítačovou tomografií (CT). Ta má ovšem stále svůj význam v předoperační rozvaze o vhodnosti endoskopického přístupu.

#### **5.3.1. RTG vyšetření**

Prosté RTG snímky lbi mají v diagnostice hypofyzárních expanzí stále nezapustitelnou roli. V terénní praxi občas náhodně napomohou identifikovat tlakové změny tureckého sedla. Typické je jeho balonovité rozšíření, často s dvojitou konturou spodiny svědčící pro kostní destrukci. Někdy se tlakové změny projeví pouze lehkou defigurací sedla, a to například elongací předních klínovitých výběžků, ztenčením a posunutím sedla dozadu nebo jen lehkou depresí spodiny. Za abnormální předozadní rozměr sedla je považována distance delší než 17 mm. Hloubka měřená od spojnice tuberkula a dorsa by naopak neměla přesáhnout 13 mm. Šířka normálního sedla se pohybuje ve fyziologickém rozmezí mezi 10 až 15 mm. Plocha větší než 130 mm<sup>2</sup> a objem sedla přesahující 1092 mm<sup>3</sup> signalizuje patologický proces hypofyzární oblasti [37].

#### **5.3.2. Počítačová tomografie (CT)**

Při cíleném vyšetření tureckého sedla zahrnuje standardní CT protokol tenké (1–2 mm) vrstvy začínající u infraorbitomeatální linie [192]. Skeny provedené v axiální rovině, často s aplikací kontrastní látky, je nutno doplnit o multiplanární rekonstrukci, a to jak v rovině sagitální, tak i koronární. Počítačová tomografie přináší velké množství artefaktů z okolních kostních struktur a tím se stává méně přehlednou pro jemné změny hypofýzy. Velice cenné informace může CT ovšem

přinést neurochirurgovi v detailním zobrazení kostních struktur v koridoru operačního transnazálního přístupu. Napomůže v identifikaci případné deviace přepážky, upřesní orientaci sept sfenoidální dutiny nebo podá informaci o tloušťce spodiny sedla, tuberkula či klivu. Lepším zobrazením kalcifikací může přispět v diferenciální diagnostice k odlišení adenomu od kraniofaryngeomu. Zvláštní úlohu může CT sehrát v situaci pooperační, traumatické či spontánní likvorey, kdy CT vyšetření s kontrastní látkou v komorách, tzv. CT-cisternografie, napomůže kostní defekt identifikovat a pomocí navigace při operaci zacílit. Počítačová tomografie dnes dále představuje alternativu v situacích, kde nelze MR provést, tedy například u starších nemocných s kardiostimulátorem, nespolupracujících nemocných nebo u pacientů v těžkém klinickém stavu.

### 5.3.3. Magnetická rezonance (MR)

Metodu volby v diagnostickém schématu pituitárních patologií představuje MR. Tato zobrazovací metoda je upřednostňována před ostatními pro možnost kvalitního multiplanárního zobrazení jemných struktur sedla. Doplnující obrazové analýzy včetně zobrazení cévních struktur pomocí MRA sekvencí, přispívají ke zpřesnění diagnostiky selárních procesů. Exaktní identifikace normální hypofýzy včetně polohy infundibula v terénu hypofyzární patologie usnadňuje neurochirurgovi jejich anatomické zachování [145, 209].

Vyšetřovací protokol hypofýzy obsahuje sagitální T1 a koronární T1 a T2 tenké vrstvy (2–3 mm u mikroadenomů). Nativní MR vyšetření adenomů hypofýzy ukáže nejčastěji ohraničený, ovoidní útvar v sedle, který se na T1-vážených obrazech projevuje hypointenzně proti tkáni hypofýzy. Na T2-vážených obrazech má většinou hyperintenzní odstín, není-li ovšem signál změněn například krvácením nebo přítomností cysty. Informaci o možné tužší, fibrotické konzistenci lze s určitou pravděpodobností předpovědět z T2-vážených skenů tehdy, je-li adenom izointenzně homogenní [187]. Tento příznak se však vyskytuje jen asi u 70 % takto zobrazených adenomů a je považován spíše za nespecifický. Na přítomnost mikroadenomu často upozorní nepřímé tlakové známky, například deviace stopky hypofýzy, asymetrické vyklenutí diafragmatu nebo přítomnost drobných nehomogenit signálu v hypofýze. Zejména u mikroadenomů má diagnostickou cenu postkontrastní dynamický sken. Při i.v. podání gadolinia je prováděna rychlá dynamická koronární T1 sekvence pro mikroadenomy, pro makroadenomy jsou dostačující T1 spin-echo vrstvy. Po podání kontrastní látky se v časně arteriální fázi nejprve opacifikuje stopka s neurohypofýzou, poté adenohipofýza. Mikroadenom zpravidla vytváří v této

časné fázi ohraničený, hypointenzní uzlík v opacifikované žláze. S určitou latencí se kontrastem přibarvuje i mikroadenom [127].

U makroadenomů, které se všeobecně opacifikují ve větším rozsahu a často nepravidelně, přináší kontrastní zvýraznění komprimované hypofýzy rovněž cennou informaci. Ta obvykle vytváří tenký lem časně se opacifikující tkáně při dorsu, popřípadě po stranách sedla. Její zobrazení a odlišení od tkáně makroadenomů však bývá spíše výjimkou než pravidlem. Kontrastní zobrazení kavernózního sinu s vnitřní krkavicí v koronární projekci umožní odhalit penetraci adenomu do paraselárního prostoru, což patří k důležitým informacím pro chirurgickou rozvahu. Graficky se paraselární invaze projevuje defekty nebo spíše asymetrií v kontrastním zobrazení kavernózního sinu. Senzitivita MR vyšetření pro lehkou durální infiltraci adenomem dosahuje podle některých literárních údajů pouhých 50 % [175]. Za průkaznou paraselární infiltraci je označováno zaujetí karotidy adenomem z více než poloviny jejího obvodu.

#### **5.3.4. Magnetická rezonanční angiografie (MRA) a digitální subtrakční angiografie (DSA)**

Při podezření na cévní patologii v sedle, například na mediálně orientované kavernózní aneuryzma vnitřní karotidy, doplňujeme vyšetření magnetickou rezonanční angiografií – MRA. Při dalších nejasnostech můžeme indikovat digitální subtrakční angiografii jako suverénní metodu k zobrazení cévních lézí. Přehlednutí koincidentálního aneuryzmatu může v této lokalizaci způsobit fatální následky [152]. Stejně riziko představuje i přítomnost perzistující primitivní trigeminální arterie. Vyšetření cévních struktur v oblasti sedla pomocí MRA může být přínosné i v případě mediálně uložených karotid. Dolichoektatická karotida, která se vyskytuje častěji u akromegalie, může svou mediální pozicí rovněž nebezpečně zužovat transnazální operační cestu [211].

Zvláštní kapitolu představují rozpaky a nejistoty provázející hodnocení pooperačních nálezů na MR. Jejich interpretace vyžaduje kromě odborné erudice i mnohaletou zkušenost neuroradiologa. Časné pooperační nálezy v sedle mohou být kombinací rezidua tumoru, edému, krvácení nebo ponechaného hemostatického materiálu. Plastika sedla tvořená fascií a spongostanem, tvarovaná do formy jakési „panenky“, přináší rovněž diagnostické problémy. Z tohoto pohledu se jeví použití tuku výhodnější, protože jeho signálová charakteristika je nezaměnitelná. Signál gelasponu bývá v časně fázi hypointenzní s tenkou periferní opacifikací pro přítomnost barvicího se lemu. Definitivní stabilizace grafického obrazu se navíc dostavuje vlivem regredujících pooperačních změn až s odstupem 3 až 4 měsíců,

výjimkou nejsou ani pokračující grafické změny 9 měsíců od operace [158]. Odečet pooperačního rezidua adenomu na časných MR kontrolách je tedy významně limitován pro artefakty proběhlého zákroku a s tímto ohledem je třeba i tyto nálezy posuzovat.

## **6. Patologické léze selární krajiny**

---

### **6.1. Tumorózní pituitární léze**

#### **6.1.1. Epidemiologie hypofyzárních adenomů**

Hypofyzární adenomy představují v klinických sestavách 10–15 % všech intrakraniálních tumorů, i když jejich skutečný výskyt tuto hranici nejspíše přesahuje. Patří mezi klinicky nenápadné léze, bývají často nálezem náhodným nebo vedlejším při různých jiných obtížích nemocného. V sekčním materiálu byla přítomnost asymptomatických mikroadenomů hypofýzy, tzv. incidentalomů, odhalena až ve 27 % případů se 41% imunohistochemickou detekcí prolaktinových elementů [15]. Hypofyzární adenomy se vyskytují nejčastěji ve 3.–4. životní dekádě, přičemž postihují obě pohlaví přibližně stejnou měrou. Vzácně bývají diagnostikovány v dětském věku nebo u adolescentů, kdy zahrnují necelou desetinu všech adenomů [1]. Jen asi 2–2,6 % z celkového počtu adenomů je zastoupeno u populace mladší 17 let, pouhých 6 % adenomů se vyskytne před dvacátým rokem věku [39, 128]. Naopak u populace starší je relativní zastoupení adenomů vyšší. U populace starší 65 let patří pituitární tumory mezi třetí nejčastější intrakraniální neoplazmata. U věkové skupiny přes 80 let byly v náhodném sekčním souboru adenomy identifikovány ve 13 % případů [91].

Prevalence pituitárních adenomů je v celé populaci odhadována na 20 případů / 100000 obyvatel. Incidence kolísá mezi 1,5–2 novými případy / 100000 obyvatel / 1 rok. Epidemiologická data stran prevalence pohlaví se u funkčních a afunkčních adenomů mírně rozcházejí. Mezi nemocnými s hormonálně aktivními adenomy převažují hlavně díky četnosti prolaktinomů ženy, a to v poměru 2 : 1. Afunkční adenomy hypofýzy tvoří asi jen 25–40 % všech nádorových afekcí hypofýzy [4, 66, 143]. Vznikají spíše v pozdějším věku nemocného s maximem ve 4.–5. dekádě s lehkou převahou u mužů [92, 196]. Přítomnost adenomů bývá sdružena se syndromem mnohočetné endokrinní neoplázie, zvl. typu MEN-1. Pro tuto pluriglandulární adenomatózu je typická současná přítomnost adenomů jak v hypofýze, tak i v jiných žlázách s vnitřní sekrecí, například v příštítných těliscích nebo pan-

kreatu. V hypofýze se zpravidla v tomto případě jedná o mikroadenomy se smíšenou aktivitou secernující somatotropin a prolaktin.

### **6.1.2. Histopatologická klasifikace pituitárních adenomů**

Podle WHO klasifikace tumorů z roku 2004 jsou nádory hypofýzy přiřazovány k nádorům endokrinních orgánů [35]. Modernější WHO klasifikace nádorů centrálního nervového systému z roku 2007 registruje v podkapitole tumorů selární oblasti pouze kraniofaryngom (9350/1), tumor z granulárních buněk (9282/0), pituicytom (9432/1) a onkocytom z vřetenovitých buněk adenohypofýzy (8291/0) [112]. Morfologická charakteristika systematizovaná podle Mezinárodní klasifikace onkologických onemocnění (ICD-O) přiděluje typickému adenomu kódové označení 8272/0, atypickému adenomu 8271/1 a pituitárnímu karcinomu 8272/3. Číslice za lomítkem označuje biologické chování nádoru. Číslice 0 se tak přiřazuje k benigním patologiím, číslice 1 k nádorům nejistého, hraničního a nespecifikovaného chování. Číslice 2 je potom za lomítkem přidělována karcinomům in situ a číslice 3 již označuje maligní tumory. Aktuální, v pořadí již 4. novelizované vydání WHO klasifikace tumorů endokrinních orgánů [110], inkorporuje do členění hypofyzárních adenomů nové poznatky o roli transkripčních faktorů v diferenciaci hypofyzárních buněk adenohypofýzy a zároveň reflektuje nové znalosti regulačních mechanismů specifických pituitárních hormonů v procesu onkogeneze (např. PIT1, SF1, TPIT). Ve světle těchto nových zjištění se nová klasifikace tumorů hypofýzy s větší vahou soustředí na pituitární buněčné linie specifické pro jednotlivé patologické jednotky, přitom zůstává založena na imunohistochemických principech. V klasifikaci známé z roku 2004 byly pituitární tumory ročleněny na 3 skupiny: typický adenom, atypický adenom a karcinom. Atypický adenom byl definován vyšším proliferčním indexem Ki-67 > 3 % a silnou pozitivitou genu p53. Podle těchto kritérií představoval přibližně 5–10 % adenomů. I přes výzkumné úsilí lépe predikovat jeho chování, nebyla v poslední dekádě ověřena prognostická významnost těchto kritérií. Termín „atypický adenom“ tak nová klasifikace opouští a dále odkazuje jen na kategorii „agresivních“ adenomů. Nadále však doporučila sledovat u adenomů mitotický index i grafické parametry invazivity, které by měly být podpořeny i peroperačním nálezem [110].



### 6.1.3. Charakteristiky jednotlivých typů nádorů selární oblasti podle WHO klasifikace

#### 6.1.3.1. Hypofyzární adenomy (8270/0)

Hypofyzární adenomy jsou benigní tumory oblasti tureckého sedla, způsobené neoplastickou proliferací sekrečních adenohipofyzárních buněk. Etiopatogeneticky je zvažována ztráta antionkogenetických faktorů v blízkosti povrchu buněk, nicméně přesný mechanismus není doposud přesně znám. Zahrnuje přibližně 15 % intrakraniálních neoplázií, postihující nemocné s maximem ve čtvrté až šesté dekádě. Funkční, endokrinně aktivní adenomy produkují nadměrné množství příslušných hormonů. Současná tvorba více hormonů může být umístěna v jedné buňce (monomorfní adenom) nebo každý buněčný druh produkuje příslušný hormon (plurimorfní adenom). Přibližně asi třetina adenomů je plurihormonální, tedy produkují dva nebo více hormonů. Tento vícehormonální fenomén může mít i klinickou odezvu například při kombinaci PRL – STH adenomu s vyjádřenou hyperprolaktinemií a akromegalií. Někdy je identifikace dalších hormonů u tzv. „němých“ či „tichých“ (silent) adenomů pouze imunohistochemická bez klinických konsekvencí. Nefunkční, hormonálně inaktivní adenomy bez klinických či laboratorních známek endokrinopatie, se projevují až příznaky z útlaku okolních struktur nebo nenápadnou hypofunkční endokrinopatií.

Grafické členění respektující velikost procesu dělí hypofyzární adenomy na mikroadenomy (do 1 cm), makroadenomy (1–4 cm) a gigantické adenomy (přes 4 cm). Čerstvě zavedený termín „agresivního“ adenomu zohledňuje i grafické známky invaze přes bariéru tvrdé pleny nebo penetrace do oblasti kavernózního sinu. Agresivně se chovající adenomy na MR představují asi 25–45 % adenomů [125].

Histologická diagnostika se kromě základních barvicích technik (hematoxylin-eosin, stříbření dle Gömöriho, PAS) opírá o imunohistochemické vyšetření identifikující sedm základních nádorových subtypů: somatotropní, laktotropní, tyreotropní, kortikotropní, gonadotropní, z nulových buněk a plurihomonální. Velká většina tumorů s výjimkou prolaktinomů vykazuje silnou pozitivitu synaptofyzinu a chromograninu A. Mezi typické histologické charakteristiky adenomů patří ztráta lobulárního uspořádání buněk se solidním, trabekulárním typem růstu [141]. Makroskopicky jsou adenomy pseudoopouzdržené léze, zpravidla bělavošedé barvy, většinou řidší konzistence. Místy jsou periferně vyztuženy jemnou elastickou strukturou. Na základě imunohistochemického vyšetření dělíme z funkčně-morfologického hlediska adenomy na následující typy:

- Somatotropní adenom

Patří k nejčastějším nádorům hypofýzy s 10–20% četností všech adenomů. Klinicky se nadprodukce růstového hormonu projevuje v dětství gigantismem spojeným s visceromegalií, v dospělosti vede hypersekrece k akromegalii s dalšími závažnými metabolickými důsledky [96]. STH adenom je tvořen skladbou převážně acidofilních buněk, sporadicky s účastí chromofobních. Podle imunohistochemické účasti jednotlivých hormonů jej dále dělíme na 4 podtypy:

- 1) Somatotropní adenom hustě granulovaný (7 %) – imunofenotyp GH, PRL, alfa – podjednotka.
- 2) Somatotropní adenom řídko granulovaný (9 %) – imunofenotyp GH, PRL, cytokeratin ve fibrózních tělískách. Patří růstem mezi agresivnější typy.
- 3) Mammo-somatotropní adenom (6 %) – imunofenotyp GH, PRL, alfa – podjednotka. Secernuje dva hormony v somatotrofech a mammotrofech nebo ve společné buňce mammosomatotrofu.
- 4) Smíšený STH a PRL adenom – imunofenotyp s nekonstantní účastí GH + PRL, alfa – podjednotka. Koprodukuje více hormonů, často bez hormonální klinické významnosti.

- Laktotropní adenom (prolaktinom)

Prolaktinom s četností kolem 25–40 % všech adenomů, s výraznou převahou ženské populace, náleží k nejpočetnější podskupině funkčních adenomů. Projevuje se galaktoreou a poruchami v sexuální sféře [167]. Imunohistochemicky je zjištěna účast prolaktinu v jinak chromofobních buňkách. Dlouhodobá léčba dopaminergními agonisty přináší kromě objemového zmenšení adenomu i typické histologické změny, spočívající v redukci objemu cytoplazmy s fibrózou a kondenzací jádra. Laktotropní adenomy dělíme na 3 podtypy:

- 1) Prolaktinom řídko granulovaný (28,6 %) – imunofenotyp PRL.
- 2) Prolaktinom hustě granulovaný (0,3 %) – imunofenotyp PRL.
- 3) Acidofilní adenom z kmenových buněk (3,1 %) – imunofenotyp PRL, fokálně a nekonstantně STH, někdy cytokeratin. Laktotropní adenom s STH reaktivitou – představuje agresivně se chovající a recidivující tumor z nezralých buněk.

- Tyreotropní adenom

Tyreotrofinomy s 1% četností všech adenomů patří k nálezům velmi vzácným, a to častěji u žen. Hypertyreoidismus má za následek vznik strumy s klinickými známkami hypertyreózy s přidruženou oftalmopatií. Imunohistochemická



pozitivita TSH je identifikována v terénu chromofobních buněk. Imunofenotyp je reprezentován přítomností TSH – beta a alfa – podjednotky. Chování TSH adenomů bývá agresivnější [141].

- Kortikotropní adenom

ACTH adenom (10–15 %) působící centrální hyperkortizolismus s významnými klinickými projevy m. Cushing se vyskytuje častěji u žen v poměru až 5 : 1 s maximem ve třetí až páté dekádě [67]. V dětské populaci převažuje sporadické postižení u chlapců. Roční incidence kortikotrofinomů je 3–10 případů / 1 milion obyvatel / 1rok. Většina adenomů je lokalizována v sedle, přesto ektopická lokalizace v kavernózním nebo sfenoidálním sinu není výjimkou. Imunohistochemický průkaz se opírá o přítomnost ACTH v histologicky bazofilních buňkách [141]. Identifikačně specifický nález představují Crookovy buňky v těsném sousedství adenomů, respektive jejich typické hyalinní změny reagující na útlum a následnou produkci ACTH. Adenom u Nelsonova syndromu adrenalektomovaných pacientů vzniká poruchou zpětné vazby kortizolémie a jeho typickým klinickým rysem bývá kožní hyperpigmentace. Imunohistochemicky dělíme ACTH adenomy na 3 hlavní subtypy:

- 1) Kortikotropní adenom hustě granulovaný – imunofenotyp ACTH, difúzní pozitivita cytokeratinu.
- 2) Kortikotropní adenom řídko granulovaný – obdobný imunofenotyp.
- 3) Adenom z Crookeových buněk – imunofenotyp s typickým periferním uspořádáním cytokeratinu. Tvořen kortikotrofy s jadernými atypii a homogenní cytoplazmou. Zastupují asi 2 % kortikotropních adenomů a mají tendenci k invazivnímu chování.

- Gonadotropní adenom

Gonadotrofinomy představují až 10–15 % hypofyzárních adenomů. Produkují zejména FSH a volnou podjednotku alfa. Diagnostické metody odhalí většinou adenom až pozdně, kdy se projeví útlakem okolních struktur. Nenápadná klinická symptomatologie v sexuální sféře bývá přičítána vyššímu věku a je často samotnými nemocnými bagatelizována. Gonadotrofinomy jsou léčeny jako afunkční adenomy hypofýzy, tedy přednostně chirurgicky. Gonadotropní adenom je typický svým angiotropním uspořádáním chromofobních a místy acidofilních buněk [141]. Imunofenotyp je charakterizován přítomností podjednotek FSH – beta, LH – beta a alfa – podjednotky.

- Adenom z nulových buněk

Adenom bez hormonální produkce je zastoupen až ve čtvrtině populace adenomů, zpravidla u starších nemocných, a to ve variantě onkocytární a nononkocytární [11]. Při onkocytární přeměně větší části buněk mohou mít povahu onkocytomu.

- Plurihormonální a duální adenomy

Zastupují asi 1–3 % adenomů monomorfní nebo plurimorfní povahy. Jsou charakterizovány přítomností minimálně dvou linií hormonů, a to ve dvou imunofenotypových variantách. První, plurihormonální typ, tzv. PIT1-pozitivní adenom s průkazem GH, PRL, TSH – beta podjednotky a alfa – podjednotky, se vyskytuje častěji u mladších jedinců s lehkou převahou ženského pohlaví. Dříve se o něm hovořilo jako o „tichém adenomu 3. subtypu“ [110]. Druhý typ je představován různými neobvyklými imunohistochemickými kombinacemi. Tzv. dvojitý či duální adenom s výskytem pod 2 % v autoptických sériích, spočívá v nálezů dvou separátních tumorů s dvěma odlišnými buněčnými liniemi. Tuto klinickou jednotku lze odhalit i na MR, která zobrazí dvě izolované pituitární patologie [178].

#### 6.1.3.2. Hypofyzární karcinom (8272/3)

Patří k vzácným maligním tumorům s likvorovými nebo systémovými metastázami, často s projevy hormonální nadprodukce PRL nebo ACTH. Hormonálně afunkční pituitární karcinomy jsou velmi vzácné s četností 0,12 % hypofyzárních tumorů [6, 178]. Odhadovaná incidence je pod hranicí 0,1 případů / 100000 obyvatel / 1 rok. Maximum jejich výskytu je posunuto do vyšších věkových skupin 6.–7. dekády, přičemž v dětském věku se prakticky nevyskytují. Ve více než 70 % publikovaných případů se jednalo o hormonální varianty laktotropního a kortikotropního karcinomu. Etiologie této vzácné klinické jednotky zůstává neznámá. Jak environmentální, tak genetické predisponující faktory nebyly spolehlivě identifikovány. Stejně tak radioterapie adenomů nebyla shledána jako kofaktor maligní přeměny adenomů. Disseminace metastatických ložisek probíhá likvorovou i hematogenní cestou přes petrózní sinus. Vzdálená ložiska se nejčastěji vytvářejí v kostech, plicích a lymfatických cestách. Makroskopicky má pituitární karcinom invazivní povahu, penetruje sousední struktury a časně invaduje okolí s predilekční lokalizací časných druhotných ložisek na kortexu a v oblasti mozečkových hemisfér. Úmrtnost literárně kolísá od 50–66 % rok od stanovení diagnózy, přitom u 80 % nemocných je bezprostřední příčina úmrtí v přímé souvislosti s pituitárním karcinomem [151].

Základní histologická kritéria karcinomu zahrnují:

- 1) Primární ložisko musí být označeno za adenohipofyzeální tumor – v 60 %

má histologické rysy běžného konvenčního adenomu, i když s přítomností vyšší proliferativní aktivity.

2) Vyloučení eventuálního primárního ložiska.

3) Šíření ložisek v kraniospinální ose nesmí být registrováno v kontinuitě.

4) Histologické charakteristiky metastázy musí být shodné s primárním ložiskem.

#### 6.1.3.3. Pituitární blastom (8273/3)

Ve zkratce „PitB“ se hypofyzární blastom literárně objevuje jako raritní dětská tumorózní patologie vyrůstající z fetální adenohypofýzy. Četnost je neznámá, stejně tak ostatní epidemiologická fakta jsou sporadická. Více než polovina nemocných zemírá i přes terapeutické úsilí v neonatálním nebo časném dětském věku. Histologicky se blastom skládá z buněk připomínajících primordiální epitel Rathkeho pouzdra, malých folikulostelátních buněk s menšinou příměsí částečně diferencovaných sekrečních buněk adenohypofýzy. Bývá součástí dětských ACTH adenomů a tak bývá i asociován s příznaky m. Cushing. Za vznik je odpovědná mutace DICER-1 [179]. Na MR se tato rarita zobrazuje jako poměrně bizardní cystickosolidní expanze v oblasti sedla nebo paraselární krajiny, bohatě se sytící kontrastem. Prognóza je nepříznivá, příčinou úmrtí bývá zvýšení intrakraniálního tlaku společně s metabolickými důsledky hyperkortizolismu.

#### 6.1.3.4. Kraniofaryngom (9350/1) – adamantinózní (9351/1, papilární (9352/1)

Benigní nádory převážně dětského a adolescentního věku se svojí četností řadí mezi nejčastější extraaxiální tumory v této věkové skupině. Reprezentují 2–5 % všech intrakraniálních nádorů, v dětské populaci až 10 % bez rozdílu pohlaví [70]. Incidence kraniofaryngomů kolísá od 0,05–0,2/ 100000 obyvatel / 1 rok [40]. Pocházejí z embryonálních zbytků Rathkeho pouzdra, z oblasti předního horního okraje hypofýzy. Rostou většinou kraniálním směrem do oblasti hypotalamu a III. komory a vytvářejí cystickosolidní formace. V pouze 5 % případů mají čistě intraselární lokalizaci, v naprosté většině rostou extraselárně [78]. Nejvíce je vidáme uložené supraselárně jako multilobulární expanze, často velkého rozsahu a nepravidelného tvaru. Svou biologickou povahou se kraniofaryngomy zařazují mezi benigní, pomalu rostoucí, často kalcifikované léze. Čepy vrstevnatého dlaždicobuněčného epitelu vrůstají do přilehlých struktur, ke kterým pevně lnou.

Histologicky lze dělit kraniofaryngomy na adamantinózní typ mladších nemocných a papilární typ dospělé populace. První typ patří mezi růstově agresivnější. Vyznačuje se typickým hnízdovitým uspořádáním polygonálních buněk na

periferii s náznakem palisádování jader. Papilární varianta je tvořena nezralými dlaždicovými buňkami, které jsou formovány do pseudopapilárních vzorců. Palisádové uspořádání jader většinou chybí.

Klinické projevy kraniofaryngeomu závisí na rozsahu a lokalizaci procesu. Škála příznaků může být široká. U dětí pozorujeme retardaci růstu s panhypopituitarismem včetně diabetu insipidu, typické jsou zrakové poruchy od sektorových výpadů zorného pole až po slepotu. Velké tumory mohou působit blokádu likvorových cest s následným hydrocefalem. Optimálním způsobem léčby kraniofaryngeomů je radikální chirurgická exstirpace. O radikalitě rozhoduje dostupnost jednotlivých porcí tumoru a stupeň adherence pouzdra k okolním strukturám, zvláště k optikům, infundibulu a hypotalamu. V této lokalizaci je většinou radikalita výkonu omezená pro pevné srůsty nádoru s pia mater a s cévami zásobujícími hypotalamus.

#### 6.1.3.5. Neuronální a paraneuronální tumory

- Gangliogliom a smíšený gangliocytom-adenom (9492/0)

Vzácné benigní patologie vyskytující se v sedle histologicky obsahující kromě neuronální tkáně i smíšené struktury adenomu a pituitární hyperplázie [5]. Tyto histologicky smíšené rarity zaujímají 0,25–1,26 % selárních adenomů s ženskou predominancí. Histologická mixtura přináší i širokou kombinaci klinických příznaků. Symptomy z útlaku okolních struktur při paraselárním růstu jsou kombinovány s hormonální nadprodukcí, nejčastěji kortizolu nebo růstového hormonu.

- Neurocytom (9506/1)

Selární varianta neurocytomu (WHO grade II) představuje velmi vzácnou lokalizaci procesu vyskytujícího se častěji v mozkových komorách. Postihuje s větší převahou dospělé jedince ve věku 25–55 let. Projevuje se oční kompresivní oftalmopatií a dle extenze i různými stupni hypotalamo-pituitární dysfunkce, nejčastěji elevací hladiny prolaktinu. Na MR se zobrazuje podobně jako makroadenom, tedy jako povětšinou solidní, homogenně se enhancující expanze, dominantně postihující supraselární prostor. Histologicky je tumor složen z uniformních kulovitých buněk s neuronální diferenciací na pozadí fibrilárního stromatu [178]. Imunohistochemie neprokazuje přítomnost hypofyzárních elementů, stejně tak negativní je cytokeratin i konvenční gliální markery. Léčba spočívá v radikální extirpaci procesu s nadějí na minimum recidiv. Pro dobrou radiosenzitivitu lze případný zbytek tumoru doozářit.

- Paragangliom (8693/3)

Extrémně vzácný selární tumor z hlavních buněk paraganglií disperzně uložených v periselární oblasti imituje svým vzhledem i růstem adenom. Vyznačuje se ovoidními, hyperchromatickými jádry buněk formujících hnízda a růžovou cytoplazmou. Radioterapie bývá efektivní k ošetření pooperačních reziduí.

- Neuroblastom (9500/3)

Neuroektodermální tumor histologicky podobný olfaktornímu neuroblastomu se vyskytuje zřídka s převahou v mužské populaci s věkovým maximem kolem 40. roku věku. Roste typicky supraselárně s příznaky oftalmopatie v 80 % a s endokrinní dysbalancí. Histologicky vytváří uniformní populace malých buněk s granulární cytoplazmou a disperzně uloženým chromatinem.

#### 6.1.3.6. Tumory zadního laloku hypofýzy

- Pituicytom (9432/1)

Synonymum infundibulom označuje jeho origo, kde růstem tento, povahou low-grade gliom, v pituicytech začíná. Klinicky se projevuje kromě zrakových obtíží i hypopituitarismem, při pokročilejší infiltraci infundibula diabetem insipidem.

- Nádor z granulárních buněk neurohypofýzy (9582/0)

Benigní neurohypofyzární proces nazývaný mnoha synonymy, z nichž známější název choristom dokumentuje jeho „zbloudilou“ histologickou povahu [178]. Histologicky je tvořen velkými polygonálními buňkami s excentricky uloženými jádry a eosinofilní granulární cytoplazmou. Nápadně se sytí kontrastní látkou, což znesnadňuje i díky tužší, granulární konzistenci jeho chirurgické odstranění. Patří k vzácným pituitárním nálezům u dospělých s příznaky komprese zrakových nervů a pseudoprolaktinémie. Základní léčebnou modalitou je radikální chirurgická resekce [147]. Jeho četnost v populaci adenomů je odhadována pod hranicí 0,5 % a pod hranicí 0,1 % u všech primárních tumorů mozku.

- Vřetenobuněčný onkocytom hypofýzy (8290/0)

Benigní nádor graficky imitující hypofyzární adenom se vyskytuje velmi vzácně. Postihuje muže i ženy se stejnou frekvencí ve 3.–6. životní dekádě. Klinické příznaky jsou působeny tlakem na sousední struktury. Vyznačuje se růstem z oblasti neurohypofýzy a infundibula a je zpravidla více krevně zásoben než běžný adenom. Histologicky je tvořen vřetenovitými buňkami s kulatým jádrem a eosinofilní cytoplazmou, které jsou fascikulárně uspořádány [86].

- Selární endyomom (9391/1)

Histologická varianta selárního endyomomu vycházejícího z endymálních pituicytů je bohatá na filamenta, mitochondrie, lysozomy a lipidové kapénky. Bipolární buňky jsou formovány do širokých fascikulů. Perivaskulární pseudorozety se jako typický znak konvenčních endyomomů objevují i u těchto lézí. Biologické chování má benigní charakter.

#### 6.1.3.7. Mesenchymální a stromální tumory

- Meningeom (9530/0)

Meningeomy reprezentují až pětinu intrakraniálních a 5 % selárních nádorů středního věku s maximem kolem 4.–5. dekády, a to s převahou v ženské populaci. Vycházejí z arachnoideálních buněk selární a periselární oblasti, svým růstem připomínají adenomy. Jejich predilekční lokalizací je oblast tuberkula a diafragmatu sedla, planum sfenoidale nebo mediální partie malého křídla. Čistě intraselární uložení je velmi vzácné, přesto v některých případech registrujeme extenzi tumoru do sedla. Většina nádorů má tendenci tvořit větší, ohraničené, globoidní útvary, výjimkou není ani plazivá „en plaque“ forma. Klinická symptomatologie je dána kompresí okolních struktur, zvláště zrakové dráhy, hypopituitarismus je spíše výjimkou. Naopak při kompresi stopky hypofýzy můžeme zachytit laboratorní hyperprolaktinémii. Diagnostika v éře MR většinou obtíže nepůsobí. CT může zobrazit v místě východiska procesu kostní erozi nebo hyperostózu. Hypofýza je většinou na MR dobře od tumoru odlišitelná. Meningeom se v T1 sekvencích zobrazuje jako izointenzní expanze, dodáním kontrastu se homogenně opacifikuje. Pro meningeomy je typická širší baze někdy až charakteru tzv. „durálního ocasu“. Podle WHO klasifikace z roku 2016 se dělí na podtypy podle biologického chování na grade I-III [110]. Do I. stupně patří tyto varianty meningeomů: meningoteliální, fibrózní, přechodný, psammomatózní, angiomatózní, mikrocystický, sekreční, bohatý na lymfoplazmocyty a metaplastický. Ve skupině II. stupně (20 %) figurují chordoidní, světlobuněčný a atypický meningeom. Množství recidiv této kategorie meningeomů dosahuje po radikální operaci 40 %. Stupeň III. je zastoupen variantou papilární, rhabdoidní a anaplastickou. Tyto biologicky agresivní podtypy meningeomů jsou zatíženy až 60% recidivou i po jejich radikálním odstranění [180].

- Neurinom (schwannom 9560/0)

Benigní ohraničená léze komponovaná ze zralých, dobře diferencovaných schwannových buněk. Vyskytuje se raritně s věkových maximem kolem 45. roku. Neurinomy pocházejí nejspíše z nervových pochev z laterálního selárního nervové-



ho plexu, ektopické perivaskulární linie schwannových buněk nebo přímo z tvrdé pleny selární oblasti. Růstem i klinickými příznaky imitují adenomy. Makroskopicky se neurinomy vyznačují tužší a elastičtější konzistencí. Mikroskopicky jsou složeny z kombinace hustě uspořádaných vřetenovitých buněk a hypocelulárními oblastmi myxoidního charakteru.

- Chordom (9370/3)

Chordomy jsou pomalu rostoucí, agresivní, invazivně se chovající nádory postihující paraselární oblast dorsa sedla a hlavně klivu, kde vytváří solidní pevné masy fokální chrupavčité diference. Vyrůstají z perzistující embryonální notochondriální lišty u pacientů středního věku. Mají tendenci k lokálním recidivám, a to i po radikální resekci, která bývá zpravidla zajištěna následnou radiochirurgií nejčastěji protonovým zářením. Svým růstem pozvolna vyplňují prepontinní prostor, kde působí parézy hlavových nervů. Na MR se chordom zobrazuje jako T2 hyperintenzní patologie s různou mírou syčení kontrastem. Na CT vyšetření můžeme někdy pozorovat kalcifikace [42]. Při makroskopickém odstraňování vykazují chordomy myxoidní nebo gelatinózní konzistenci s hnízdy drobným hemoragií. Medián přežití se pohybuje kolem 7 let, na 5 letech s přežitím u 67,6 % a na 10 letech s poklesem na 39,9 % [124]. Vzácně se chordom může histologicky dediferencovat v maligní chrupavčitý chondrosarkom.

- Hemangiopericytom (8815/0,1,3)

Solitární fibrózní tumor patří mezi mezenchymální fibroblastické tumory se sporadickým výskytem, konkrétně nepřekračuje 1 % CNS neoplázií.

Dobře ohraničené, hypervaskularizované tumory, často s projevy lokální invaze, makroskopicky připomínají šedavohnědé patologie s četnými hemoragiemi, které pevně lnou k tvrdé pleni. Histologický vzorec je dán přítomností bohatého kolagenního stromatu a fusiformních buněk, vyskytující se v různé míře v hypocelulární nebo hypercelulární variantě. Typickým znakem je silné difuzní zastoupení drobné, tenkostěnné vaskulární sítě. Benignější, hypocelulární varianty, jsou v kontrastu s invazivnějšími projevy agresivnějších typů náchylných k recidivám nebo k tvorbě systémových metastáz [52].

#### 6.1.3.8. Hematolymfoidní pituitární tumory

Skupina tumorů, kam řadíme maligní lymfom, plazmocytom a vícečetný myelom, napadají hypofýzu v rámci systémového onemocnění. Jejich výskyt je v této lokalizaci ojedinělý, četnost se pohybuje od 0,5–1 % CNS tumorů bez převahy

pohlaví. Primární hypofyzární lymfom byl popsán u imunosuprimovaných nemocných nebo po ozáření hypofýzy pro koincidentální adenom. Většina (65 %) primárních lymfomů má podobu difúzních velkobuněčných B-typů.

#### 6.1.3.9. Nádory ze zárodečných buněk

Histologicky a imunofenotypicky připomínají tyto procesy primární gonadální a extragonadální formy. Do této skupiny zahrnujeme: germinomy (9064/3), tumory žlutého váčku (9071/3), embryonální karcinomy (9070/3), choriokarcinomy (9100/3), teratomy ve zralé a nezralé formě (9080/1–3), teratomy s maligní přeměnou (9084/3) a smíšené tumory ze zárodečných buněk (9085/3). V oblasti hypofýzy rostou tyto neoplázie predilekčně u žen, v oblasti epifýzy zase častěji u mužů. Germinomy v supraselární lokalizaci zpravidla postihují adolescenty, zatímco teratomy novorozence. Etiologicky jsou tyto patologie zapříčiněny neoplastickou transformací extragonadálních zárodečných buněk. Způsob růstové propagace bývá orientován ze sedla kraniálním směrem do oblasti chiasmatu, III. komory a hypotalamu. Germinomy jsou histologicky utvářeny kulatými buňkami se světlou cytoplazmou a většími vezikulárními jádry [141]. Makroskopicky jsou tyto patologie příznačné svoji křehkou konzistencí korespondující s přítomností nevyzrálých buněčných elementů, četnými nekrózami a hemoragiemi. Histologický typ tumoru je zásadním prognostickým faktorem. Germinomy s 80–95% přežitím po 5 letech jsou tou nejpriznivější variantou z celé škály těchto neoplázií, za což vděčí své radiosenzitivitě. U non-germinomatózních patologií se medián přežití snižuje na 5 letech ke 44 %, u teratomů kolísá podle biologické povahy mezi 75–95 %, přičemž nezralé varianty nedosahují ani polovinu této procentuální hodnoty pro svou schopnost likvorové disseminace [204].

#### 6.1.3.10. Hypofyzární metastázy

Prevalence metastatického postižení hypofýzy se odhaduje v rozmezí 1–3,6 % nemocných s maligním onemocněním [43]. Ve vzácné symptomatické podobě jsou důvodem k operaci v 7 % případů. Afinita různých karcinomů k oblasti hypofýzy je odlišná. Častěji metastazují do této oblasti karcinomy prsu a plic, výjimkou není ani karcinom ledvin. Grafické odlišení od běžných pituitárních patologií je v případě metastázy problematické, graficky připomínají adenomy. Napadají však predilekčně neurohypofýzu, což se v iniciálních stádiích projevuje ztrátou postkontrastní hypersignality zadního laloku na MR nebo ztluštěním infundibula počínající nádorovou infiltrací. U pokročilejších nálezů získávají metastázy typický sutkovitý tvar s nápadnější periferní opacifikací na MR. Na doplněných CT skenech nacházíme

častější známky osteodestrukce než u běžných adenomů. Podezření na sekundární etiologii se navíc zesiluje s příznaky diabetu insipidu, s oftalmoplegií nebo s pozitivní onkologickou anamnézou. Léčba hypofyzárních metastáz má komplexní charakter a probíhá zpravidla jako součást léčby základního nádorového onemocnění. Cílem neurochirurgické operace v oblasti hypofýzy je v principu cytoredukce patologického procesu s uvolněním zrakových nervů, tedy zmenšení nádoru usnadňující následnou radiochirurgickou léčbu. V některých případech má chirurgická intervence za cíl zjistit či ověřit histologickou diagnózu a nasměrovat tak onkologickou léčbu. Chirurgické výsledky prokazují benefit pro pacienty v oblasti kvality života, nikoliv ovšem v jeho prodloužení. Délka přežití je určována základním onemocněním a literárně se pohybuje v rozmezí 6 až 22 měsíců.

## **6.2. Netumorózní pituitární léze**

### **6.2.1. Cysty**

#### **6.2.1.1. Arachnoideální cysta**

Arachnoideální cysty v supraselární lokalizaci zaujímají 10–15 % všech procesů různé etiologie. V populaci se vyskytují v koincidenci s polycystózou ledvin. Jejich typické umístění je v temporálním laloku, druhou nejčastější lokalizací je právě supraselární oblast. Vznikají na podkladě vývojové poruchy arachnoideální membrány, která se štěpí a akumuluje likvor. Mechanismus doplňování tekutiny cysty není přesně znám. Nejspíše se zde podílí více faktorů jako je osmóza, ventilová akumulace likvoru nebo i částečně vlastní produkce tekutiny. Nárůst cyst působí klinické obtíže z útlaku okolních struktur. MR prokazuje typickou likvorovou signálovou charakteristiku obsahu společně s tenkým lemem pouzdra, které se neopacifikuje kontrastní látkou. Léčba expanzivně se chovajících lézí spočívá v chirurgické marsupializaci cysty, recidivující případy si mohou vyžádat drenáž cysty.

#### **6.2.1.2. Koloidní cysta**

Koloidní neboli neuroepiteliální cysta se vyskytuje nejčastěji v oblasti III. komory s výskytem méně než v 1 % intrakraniálních expanzí. Svým pomalým, benigním růstem blokuje foramen Monroi, způsobuje obstrukční hydrocefalus. Stěna obsahuje fibrózní vlákna, obsah tvoří mukoidní nebo denzně hyloidní mléčná substance. Grafická progresse její velikosti s tendencí k hydrocefalu je indikací k chirurgické intervenci.

### 6.2.1.3. Cysta Rathkeho pouzdra

Cysty Rathkeho pouzdra pocházejí z embryonálních zbytků Rathkeho pouzdra v pars intermedia hypofýzy. V mikroskopické podobě jsou poměrně častým náhodným nálezem při pitvě ve 13–26 % [114]. Jejich nárůst do symptomatických rozměrů je však velmi vzácný. Na MR potom imitují cysticky degenerované adenomy hypofýzy. Na rozdíl od arachnoideálních cyst jsou vyplněny koloidní tekutinou, která se na CT vyšetření zobrazuje v denznějším odstínu. Na MR v T1 obrazech je obsah cysty hypointenzní, vyšší zastoupení proteinů mění signál na iso- až hyperintenzní. Na MR v T1-vážených sekvencích se zobrazují s lehce vyšší signálovou intenzitou než likvor. Stěna cysty Rathkeho výchlípků je tvořena jednovrstevnatým kuboidním epitelem, na rozdíl od kraniofaryngeomu, kde jsou stěny formovány ze skvamózního epitelu uloženého ve více vrstvách. Při operační evakuaci cysty, která je terapeutickou metodou volby, připomíná tekutina motorový olej [26]. Procento recidiv je relativně nízké.

### 6.2.1.4. Syndrom prázdného sedla

Empty sella syndrom je způsoben intraselární hernií supraselárního subarachnoidálního prostoru diafragmatem, které může být predispozičně slabší nebo prostornější. Někdy se na jeho vzniku spolupodílí vyšší intrakraniální tenze společně s likvorovou pulzací (např. u pseudotumoru mozku). Většina nemocných je asymptomatická, jindy se herniace projeví útlakem hypofýzy nebo vzácně dojde i k prolapsu chiazmatu provázenému zrakovými příznaky. Sekundární forma je způsobena zredukováním intraselárního objemu, které umožní pokles chiazmatické cisterny do sedla. Vzniká nejčastěji po operační evakuaci adenomu, po infarktu nebo krvácení do hypofýzy. Vzácnou indikací k transsfenoidální revizi se může stát symptomatické vtlačení chiazmatu do sedla. Principem transsfenoidálního výkonu je elevace chiazmatu vloženým tukem nebo svaalem, tzv. chiazmapexie. Důvodem operační revize u této klinické jednotky někdy bývá nosní likvorea způsobená vyšším likvorovým tlakem v rámci idiopatické intrakraniální hypertenze [27].

### 6.2.2. Záněty v oblasti hypofýzy

Záněty hypofýzy jsou velmi vzácné pseudotumorózní afekce, které často díky své nenápadné klinické prezentaci unikají pozornosti. Působí objemové zvětšení hypofýzy s možnými útlakovými projevy na okolí. Zároveň bývá registrována porušená hormonální funkce s projevy hypopituitarismu. Z hlediska patologického se rozlišuje akutní a chronická forma. Většinou je původcem bakteriální zánět v okolí nebo je pituitární absces vedlejším produktem celkového septického stavu.

#### 6.2.2.1. Lymfocytární hypofyzitida

Častější formou bývá chronická lymfocytární hypofyzitida, která vzniká na autoimunním podkladě. Může se rozšířit asi ve 25 % i na zadní lalok, zvláště u mladších žen. Nazývá se potom „infundibulohypofyzitida“ projevující se panhypopituitarismem. MR někdy zaregistruje ztluštění stopky hypofýzy, což je důležitý iniciální diagnostický znak. Mikroskopicky se ve žláze najde nahromadění B a T lymfocytů, plazmatických buněk, eosinofilů a makrofágů [141]. Zánětlivá destrukce hypofyzární tkáně může být nereparabilní, protože hojení je provázeno tvorbou fibrózy.

#### 6.2.2.2. Granulomatózní a xantomatózní hypofyzitida

Granulomatózní typ zánětu hypofýzy doprovází systémová onemocnění jako jsou sarkoidóza, TBC nebo mykotické infekce. Léčba je modifikována individuální situací pacienta. U bakteriálních forem aplikujeme ATB v závislosti na mikrobiální citlivosti. Kortikoterapie má své místo v terapii chronických lymfocytárních zánětů a systémových onemocnění. Chirurgická léčba je indikována u abscesů hypofýzy a dále v situacích, kdy je zvětšenou hypofýzou ohrožen vízus.

#### 6.2.2.3. Sarkoidóza

Postižení pituitární oblasti při systémovém onemocněním sarkoidózou se uvádí v rozmezí 5–20 % případů [180]. Ve žláze se vytvářejí hustě nakupené granulomy lemované epiteloidními buňkami s lymfocyty, místy s přítomností velkých vícejaderných buněk. Onemocnění se kromě jiných systémových příznaků projevuje hypopituitarismem.

### **6.3. Ostatní patologické procesy v oblasti tureckého sedla**

#### **6.3.1. Pituitární hyperplázie**

Hyperplázie adenohypofýzy spočívá v difúzním nebo nodulárním zmnožení normálních adenohypofyzárních buněk při zachované architektuře žlázy [141, 178]. Primární (idiopatická) hyperplázie se vyskytuje asi v 10 % případů Cushingovy choroby. Sekundární hyperplázie je způsobena například fyziologicky v laktaci nebo abnormální hypotalamickou stimulací.

#### **6.3.2. Xantogranulom selární oblasti**

Jedná se o cholesterolový granulom imitující cystickou lézi v oblasti sedla, nejčastěji připomínající kraniofaryngeom nebo cystu Rathkeho výchlípku. Je tvořen

cholesterolovými krystaly, nekrotickou drtí s histologickými známkami chronického zánětu. Xantomatózní buňky v sobě obsahují depozita hemosiderinu.

### 6.3.3. Dermoidní cysta

Dermoidní cysty jsou velmi vzácné, středočárově uložené expanze vycházející z buněk ektodermální lišty. Postihují častěji mladší nemocné. Někdy jsou doprovázeny i jinými vývojovými anomáliemi. Typickým rysem dermoidů je kromě povrchové epidermis i přítomnost vlasových foliklů, potních a mazových žlázek. Obsah cyst tak připomíná nažloutlou, mazlavou hmotu. Klinická symptomatologie odpovídá lokalizaci a velikosti dermoidu. Radiologicky působí jako nehomogenní masa. Parciálně se přibarvuje kontrastem, obsahuje kalcifikace i tuk. Podobně jako u epidermoidů je jejich chirurgické odstranění spojeno s rizikem aseptické meningitidy.

### 6.3.4. Epidermoidní cysta

Epidermoidní cysty, neboli perlové nádory či cholesteatomy, jako vzácné patologie nedosahují svou četností ani 1 % intrakraniálních lézí. Jsou to benigní, pomalu, lineárně rostoucí léze, které se predilekčně nacházejí v mostomozečkovém koutu. Pouze asi 1/3 těchto lézí je lokalizována v oblasti sedla. Epidermoidy vznikají z aberantních inkluzí epiteliální tkáně nebo se vyvíjejí z jejich embryonálních zbytků. Progredují deskvamací kapsulárních elementů, akumulují keratin a cholesterol. Na MR se v T1 zobrazují jako hypointenzní léze, které často spíše vyplňují štěrbinu nebo své okolí jen lehce odtlačují. Mohou být díky svému pomalému růstu dlouho asymptomatické, což jim umožňuje narůst i do větších rozměrů. Léčbou volby je radikální chirurgický výkon, který je často limitován pevnou adhezí pouzdra k nervovému strukturnímu. Procento klinických recidiv závisí na ponechaném reziduu, všeobecně je relativně nízké.

### 6.3.5. Histiocytóza z Langerhansových buněk

Vyskytuje se vzácně jako součást hematologických onemocnění dětského věku, solitárně u plazmocyтому nebo systémově u Leterrera-Siweho nebo Hans-Schüller-Christianovy choroby. Nádor se do oblasti sedla šíří per continuitatem z oblasti kostní dřeviny lební a vytváří následně solidní formace v oblasti hypofýzy se známkami invazivních chování. Působí útlakově i infiltrativně, zpravidla jej doprovází diabetes insipidus a hypopituitarismus.



### 6.3.6. Gliom optiku a hypotalamu

Představuje poměrně častý nádor ranného dětského věku zaujímající optické a hypotalamické struktury často ve velkém rozsahu, kdy lze origo určit jen obtížně. Reprezentuje asi 7 % dětských a přibližně 2 % dospělých gliálních tumorů. Histologicky se jedná o identický nález s pilocytárním astrocytomem, grade I dle WHO [5]. Bývá spojován s neurofibromatózou I. typu, a to až ve 25 %. I přes příznivou biologickou povahu je jeho radikální odstranění problematické, protože infiltruje důležité struktury. Léčebnou roli u parciálních resekcí přejímá radioterapie, chemoterapie a po imunofenotypizaci i biologická léčba.

## 7. Přehled operačních přístupů k nádorům selární oblasti

---

### 7.1. Historické poznámky

Počátky literárních zmínek o mozku jako integrujícím orgánu mezi „myslí a tělem“ se prvně objevují v 17. století, kdy byla tato myšlenka vyslovena Descartem. Obdobná souvislost mezi mozkiem a funkcí nadledvin byla shledána v 19. století Zanderem. Ve stejné době byla popsána Claude Bernardem spojitost traumatu v oblasti IV. komory s poruchami osmoregulace. Ve druhé polovině 19. století se objevila řada odborných statí na téma vzájemných vazeb hypotalamo-hypofyzárního systému jako zdroje důležitých osmoregulačních substancí. Na přelomu 19.–20. století již byla dávána do přímých souvislostí některá systémová onemocnění s porušenou funkcí podvěsku mozkového. První poznatek o akromegalii byl literárně zmíněn Pierrem Marie v roce 1886 [95]. O pár let později, v roce 1900, viděl Benda konkrétní příčinu akromegalie v eosinofilním adenomu hypofýzy.

První operace hypofyzárního adenomu byla provedena v roce 1889 sirem Victorem Horsleyem, a to transkraniální, subtemporální cestou. V jeho úsilí pokračovali obdobně v roce 1893 Caton a Paul. Tyto první transkraniální výkony však byly zatíženy vysokou morbiditou a mortalitou, což přivedlo neurochirurgy k méně invazivním, extrakraniálním přístupům do tureckého sedla. První transsfenoidální výkon z laterální rhinotomie byl připsán rakouskému otorinolaryngologovi Hermannu Schlofferovi v r. 1907. O dva roky později, v roce 1909 byl Kanavelem modifikován původně rozsáhlejší, transmaxilární přístup na sublabiální s resekci nosní přepážky. Obdobně a nezávisle na tomto výkonu postupoval v témže roce Kocher. V letech 1910–1925 propracoval Harvey Cushing bezpečnější rinoseptální středočarový přístup do sedla přes klínovou dutinu, kterým snížil původně vysokou mor-

talitu na 3–4 % [22]. Dalším význačným zastáncem transnazální operační techniky se stal v této době vídeňský otorinolaryngolog Hirsch. Později tuto operační techniku přejala řada významných chirurgů, jmenovitě Eiselberg, Halstead nebo Hochenegger.

Od třicátých let 20. století začala popularita transnazálních přístupů pozvolna klesat. I když byly považovány za přístupy šetrnější, byla jim čím dál více vytýkána menší radikalita s vyšším procentem reziduí i recidiv.

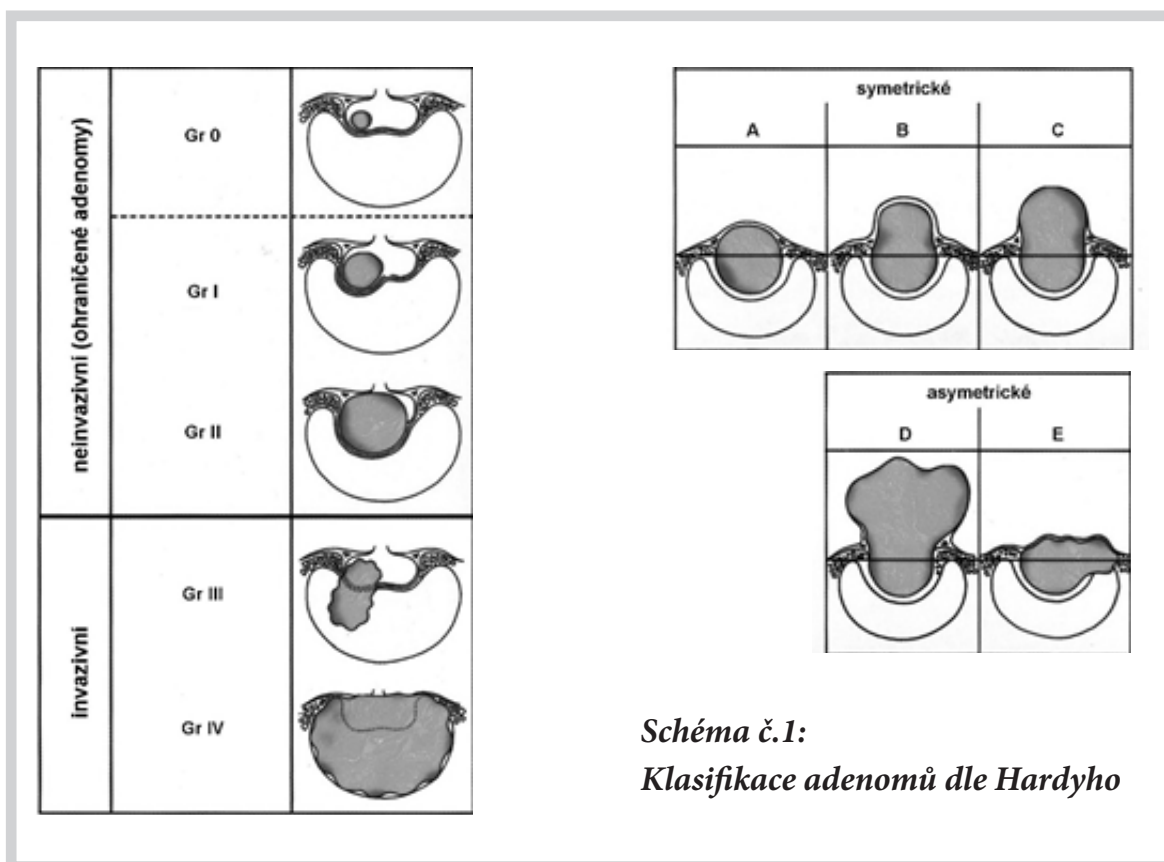
Novou renesanci extrakraniálních výkonů v hypofyzární chirurgii opět přinesla až šedesátá léta 20. století. Tato vlna byla podporována řadou významných osobností snažících se pomocí moderní techniky zlepšit přehlednost výkonu. V roce 1963 francouzský neurochirurg, žák Normana Dotta, Girard Guiot operoval poprvé adenom hypofýzy s rentgenovým zesilovačem, o dva roky později i s operačním endoskopem. Rozšířil tak spektrum transsfenoidální operativy o resekce kraniofaryngeomů, chordomů klivu a paraselárních tumorů. Určitý přelom v optickém zobrazení znamenalo v roce 1968 použití mikroskopu, jehož protagonistou se v pituitární chirurgii stal Guiotův žák, Jules Hardy. Za průkopníky transnazální operační techniky byly v našich krajích považováni Přecechtěl následovaný Kutwirtem, Černým, Petrem, Kuncem a dále Fuskem.

Snaha zpřehlednit operační pole posouvala další technologický rozvoj nejenom v mikrochirurgické linii, ale zvláště v linii endoskopické. Osvětlení rigidního endoskopu společně se zlepšením jeho optiky vedlo v 80. letech minulého století k nebývalému rozmachu endoskopicky léčených patologií, především v oblasti splachnokrania. Hlavním představitelem tohoto trendu byl rakouský otorinolaryngolog Heinz Stammberger. Na jeho práci navázali a endoskopickou techniku dále propracovali v USA Hae-Dong Jho, Ricardo Carrau, Amin Kassam (Pittsburg) a v Itálii Enrico de Divitis a Paolo Cappacianca (Neapol) [16, 76]. S rozvojem optické techniky se zdokonalovalo i instrumentarium, které umožnilo rozšířit indikační spektrum transnazálních výkonů o další patologie na bazi lební. Zapojením peroperační navigace došlo ke zpřesnění operativy baze lební, které umožnilo rutinně rozšiřovat koridor standardních operačních přístupů. V dnešní době představuje chirurgie baze lební multidisciplinární obor, kde se uplatňují zkušenosti specialistů z oborů neurochirurgie, otorinolaryngologie a maxilofaciální chirurgie.

## **7.2. Chirurgické klasifikace adenomů hypofýzy**

Chirurgická klasifikace vytvořená Julesem Hardym již v roce 1969 je platná i v současné době. Kromě velikosti adenomů respektuje vztah k supraselárním struk-

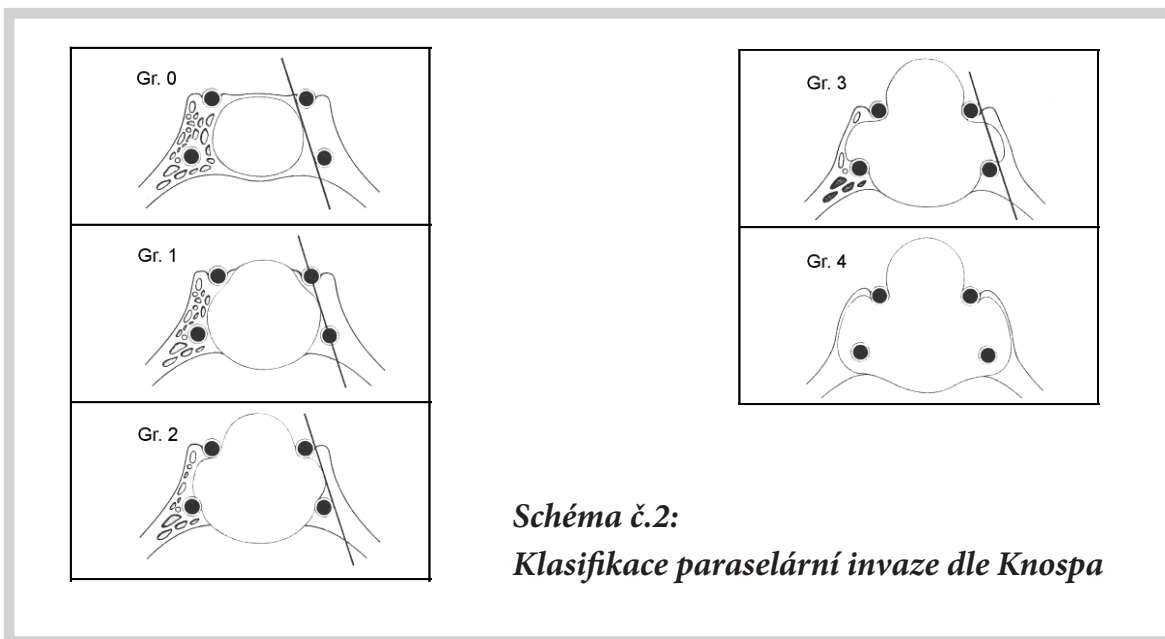
turám a všímá si i jejich invazivního chování. Izolovaná paraselární extenze byla zapracována do původního schématu o několik let později [62]. Viz schéma č. 1.:



**Schéma č.1:**  
**Klasifikace adenomů dle Hardyho**

Klasifikace rozčleňuje neinvazivní stupně 0 až II. a invazivní adenomy stupně III. a IV. na základě grafických známek kostní celistvosti spodiny sedla a kontinuity mediální stěny kavernózního sinu. Stupeň 0 zahrnuje intaktní spodinu s normální konturou, stupeň I. označuje lokální vyklenutí spodiny, stupeň II. potom celkové vyklenutí spodiny do podoby rozšířeného sedla. Stupněm III. jsou označovány adenomy s částečně defektní spodinou a stupněm IV. se spodinou celkově destruovanou. Propagace rostoucích adenomů do supraselárního prostoru je označena při symetrické extenzi stádii „A“, „B“ a „C“, což odpovídá vertikálnímu růstu do supraselární cisterny, dále ke spodině a do III. komory. Při asymetrickém supraselárním růstu se přidává ke stupni přípona stádia „D“, při čistě paraselární propagaci přípona „E“.

V roce 1993 Knosp navrhl rozčlenění paraselárně rostoucích adenomů do 5 stupňů od 0. do 4. stupně podle míry penetrace, která je posuzována na základě defigurace kavernózního sinu na postkontrastních koronárních sekvencích MR [89]. Nultý stupeň klasifikace nevykazuje paraselární invazi, zatímco u nejvyššího 4. stupně zaujímá adenom karotidu v celém jejím obvodu. Viz schéma č. 2.:



### 7.3. Transkraniální intradurální přístup

Transkraniální operační přístup je na našem pracovišti tradičně rezervován pro operace většiny neadenomových selárních lézí. Jak již bylo zmíněno, tato mikroskopická operativa patří k osvědčeným technikám naší kliniky, která je založena na preciznosti mikrochirurgického přístupu v léčbě periselárních meningeomů, kraniofarygeomů či jiných non-pituitárních patologií. Kromě tradice pracoviště lze zmínit i jistou přetrvávající obavu z tužší konzistence patologií a dále i z potenciálních komplikací rozšířených transnazálních přístupů, a to zvláště z pooperační likvorem. V léčbě pituitárních adenomů je situace zcela odlišná. Naše pracoviště se dlouhodobě řadí k zastáncům transsfenoidálního přístupu, který v této kategorii dominuje. Transkraniální přístup v léčbě pituitárních adenomů je na našem pracovišti používán jen zřídka. Platí to o 10–15 % případů, kdy je upřednostňován před transsfenoidálním řešením. Využívá se především u recidiv pituitárních adenomů s přetrvávajícím útlakem zrakových nervů, kdy předchozí transnazální výkon nedosáhl pro tužší konzistenci potřebné radikality. Další důvod ke kraniotomii představuje významný extraselární růst adenomu propagující se mimo koridor transsfenoidálního přístupu. Platí to pro asymetricky se šířící nádory paraselárně shora do střední jámy lební nebo zasahující významně preselárně na planum sphenoidale či přerůstající dorzum sedla do retroselárního prostoru [144].

Volba transkraniálního výkonu je plánována s ohledem na rozsah a propagaci procesu. Do předoperační rozvahy operátora se promítají anatomické a funkční

souvislosti, jako je rozsah frontálních sinů, poloha chiazmatu na MR nebo dominance hemisfér. U prefixovaného typu chiazmatu je operační prostor mezi optickými nervy značně limitován, proto je přístup orientován laterálněji. Frontotemporální, nebo-li pterionální kraniotomie umožňuje v tomto případě postihnout postchiazmatickou porci adenomu v úzkém prostoru mezi n. II a karotidou v tzv. opticko-karotickém trojúhelníku. V závislosti na poloze těchto struktur a extenzi nádoru lze upravit operační koridor poněkud frontálněji nebo laterálněji. V případě adenomů je vhodný pro paraselární propagaci tumoru. Interpedunkulární extenzi tumoru lze odstranit ze subtemporálního přístupu, a to mezi karotidou a okrajem tentoria. V případě rozsáhlejších patologií lze operační přístup rozšířit pomocí orbitozygomatické varianty, která postihuje lépe oblast tumoru extendujícího do orbity, kavernózního sinu nebo petroklivální oblasti. Výhoda laterálnějšího přístupu spočívá ve snazší identifikaci stopky hypofýzy, která je obvykle v těsném kontaktu s dorzální partií adenomu. U normální pozice chiazmatu nebo u postfixovaného typu je přístup orientován mediálněji. Tato subfrontální cesta, například v podobě miniinvasivního laterálního supraorbitálního přístupu šetřícího temporální sval, umožňuje odstranění adenomu v úzké operační trajektorii mezi optickými nervy. Retrochiazmatickou porci s významnou supraselární propagací adenomu lze tímto přístupem postihnout průnikem přes laminu terminalis. Adenomy významně extendující supraselárně do hypotalamu a III. komory lze odstranit kombinovaným přístupem transventrikulárním, a to variantou transkalózní nebo transkortikální. Bifrontální interhemisferický přístup bývá volbou u rozsáhlejších supra- a preselárních extenzí tumoru, kdy je širokým přístupem zřehledněna oblast optických nervů a intrakraniálních úseků karotid [56].

Transkraniální přístup je všeobecně považován za výkon zatížený vyšším procentem komplikací než transsfenoidální přístup. Adenomy jsou zpravidla větších rozměrů, často v intimním kontaktu s citlivými strukturami mozku, ke kterým mohou vytvářet pevné fibroplastické adheze. Hypotrofické zrakové nervy jsou vneseny kapsulou tumoru supraselárně, jsou velice fragilní a jejich poškození může často způsobit i nepřímá manipulace při zmenšování adenomu. Radikálnějšího uvolnění optického nervu se při subfrontálním přístupu podaří zpravidla dosáhnout spíše kontralaterálně, a to díky lepší přehlednosti mediálního aspektu zrakového nervu.

## **7.4. Transsfenoidální přístup**

Operační přístup přes klínovou dutinu k adenomům hypofýzy je od druhé poloviny 20. století nejužívanější technikou. V současné době se až 90 % hypofyzárních adenomů operuje právě touto cestou. Cíl výkonu spočívá v radikálním, selektivním odstranění tkáně adenomu při splnění podmínce nízké morbidity a mortality. Tento přístup využívá nejkratší, nejpřímější operační trajektorii k tureckému sedlu, kdy zasahuje patologii z dolního aspektu. V minulosti byl tento přístup doménou hlavně mikrochirurgické metody. V současné době ale většina neurochirurgických pracovišť rutinně používá endoskopickou techniku resekce, a to z důvodů lepší přehlednosti v hloubce operačního pole. Požadavek radikality výkonu je limitován nejenom uložením a rozsahem procesu, ale také konzistencí nádoru. Fibrózní, tužší nebo paraselárně rostoucí makroadenomy lze tímto operačním přístupem radikálně odstranit jen s obtížemi. Snaha o radikální resekci nádoru „za každou cenu“ může v těchto případech vést k nežádoucímu poškození pacienta.

### **7.4.1. Indikace transsfenoidálního přístupu**

Všeobecně lze konstatovat, že na stanovení indikace k operaci adenomů hypofýzy se podílí celá řada odborníků. Doporučení k operaci vychází z názoru endokrinologa, neurologa, oftalmologa, radiologa, otorinolaryngologa a neurochirurga, tedy zástupců všech oborů, které se podílejí na celé léčebné strategii. Tento multiborový proces ve svém závěru zohledňuje hormonální aktivitu adenomu, jeho klinické projevy, oční příznaky a doprovodná interní onemocnění. K naplánování operačního přístupu zásadně přispívá neurochirurg a otorinolaryngolog, posuzující individuální vhodnost nemocného k transnazálnímu výkonu [119].

Obecně je operace adenomů indikována jako metoda první volby u pacientů s hormonálně afunkčním adenomem s kompresivní endokrinopatií nebo oftalmopatií, dále u funkčních adenomů s nadprodukcí růstového, adrenokortikotropního nebo tyreotropního hormonu. Dále je operace indikována jako metoda druhé volby u prolaktinomů, a to v situaci selhání medikamentózní terapie dopaminergními agonisty [106]. U náhodně nalezených, asymptomatických makroadenomů hypofýzy, tzv. incidentalomů, může být indikace k operaci relativní. K výkonu mohou být doporučeny tehdy, když při observaci dochází k jejich grafickému růstu, ke kontaktu nebo k lehké deviaci chiazmatu, a to i při negativním očním vyšetření. Jedná se však často o starší nemocné, jejichž interní situace nebo obava z výkonu operační řešení spíše odsunuje.



Volba transsfenoidálního přístupu je upřednostňována před transkraniálním řešením u naprosté většiny intraselárních tumorů, symetrických supraselárních extenzí nebo u gigantických adenomů s cílem postihnout hlavní porce tumoru v trajektorii přístupu. U neradikálních resekcí lze transnazální výkon v relativně krátkém čase i opakovat. Metoda tzv. fázové operace, z anglosaské literatury „staged procedure“, umožní v druhé době resekovat reziduum adenomu, které postupně vkleslo do sedla. Kolaps rezidua tumoru lze očekávat nejdříve až po 3–6 měsících od operace [156]. To zpravidla platí pro makroadenomy řidší konzistence. Tužší supraselární porce adenomu ohraničené pevnou kapsulou, navíc fixované fibroplastickou reakcí k okolí, obvykle odolávají likvorové pulzaci a do sedla neklesají.

#### **7.4.2. Kontraindikace transsfenoidálního přístupu**

Za kontraindikaci transnazálního výkonu jsou v literatuře všeobecně považovány poruchy koagulace a významná interní komorbidita nemocného. Dále je transnazální přístup kontraindikován u zánětů v oblasti sfenoidální dutiny, který může být při operaci zanesen intrakraniálně a způsobit tak vážnější zánětlivou komplikaci. Kontraindikací bezpečného transnazálního přístupu může být sblížená poloha karotid zužující operační koridor nebo přítomnost aneuryzmatu vnitřní karotidy. Dříve v literatuře uváděná nevzdušnost sfenoidální dutiny (tzv. konchální typ) dnes není pro neurochirurgy tak zásadní překážkou. Nedostatečná pneumatizace dutiny si vyžaduje použití vysokobrátkové frézy k odbroušení části klívu [185]. Dále lze zmínit relativní výhradu použití transsfenoidální cesty u procesů, u nichž předpokládáme tužší konzistenci, pevnou fixaci k okolním strukturám nebo očekávané abnormální cévní zásobení. V dnešní době s rozvojem zvláště endoskopických technik a s narůstající operační zkušeností lze postihnout i tyto procesy z modifikovaného transsfenoidálního přístupu [31].

#### **7.4.3. Předoperační příprava**

Předoperační příprava před transnazálním operačním výkonem zahrnuje pečlivé zhodnocení případných grafických abnormit v koridoru přístupu, a to ve spolupráci s otorinolaryngology. V den přijetí u nemocného standardně provádíme odběr kultivace a citlivosti z obou nosních průduchů. V den operace indikujeme preventivní intravenózní podání cefalosporinu III. generace 30 minut před výkonem. V podávání ATB pokračujeme na sále pouze u výkonů překračujících 3 hodiny. V situaci nekomplikovaného operačního průběhu je již dále po výkonu nepodáváme. Ke snížení hyperémie sliznice používáme lokální dekonjesci v nosních průduších. Na operačním sále aplikujeme kromě ředěného dezinfekčního roztoku

i lokální vazokonstriktory. Z anesteziologického pohledu je nezbytná preventivní substituce kortikoidů k zajištění operačního výkonu. Zpravidla vystačíme s intravenózní dávkou 100 mg Hydrocortisonu u hypo- i normokortizolemických pacientů. Výjimkou je morbus Cushing, kde předoperační substituce kortizolem není nutná. Pooperační substituce potom závisí na úspěšnosti operace a aktuální hladině kortizolu v krvi.

#### 7.4.4. Mikrochirurgické varianty transsfenoidálního přístupu

Transsfenoidální přístup mikrochirurgickou technikou je od počátku prováděný neurochirurgem s pomocí čelního světla nebo mikroskopu. Technicky jej lze provést v několika variantách, které se odlišují v přístupu k rostru sfenoidální kosti.

Sublabiální přístup je dnes užíván jen výjimečně, především z důvodu přetrvávající necitlivosti v oblasti horních řezáků. Bývá sporadicky používán u pacientů s velkými makroadenomy v porovnání s malými nosními průduchy, protože poskytuje relativně široký operační koridor. Řez je veden transverzálně v oblasti bukogingiválního přechodu pod horním rtem. Po subperiostální disekci je ozřejmena pyriformní apertura, kde začíná tupá, submukózní disekce směrem ke sfenoidu.

Endonazální rinoseptální přístup je považován za šetrnější mikrochirurgickou variantu. V současné době je i pro dobrou toleranci častěji využíván. Začíná krátkou, vertikální mukózní discízi na přepážce za vchodem do nosního průduchu, zpravidla pravého. Po mukózní incizi na přepážce následuje paraseptální, submukózní separace spekulem podél septa, které je tlakem nástroje vylamováno kontralaterálně. Nasazený Landoltův retraktor, jehož obě branže nasednou přes rostrum sfenoidální kosti, odtlačí nosní sliznici a ohraničí operační koridor. Jako hlavní orientační bod označující střední čáru slouží etmoidální krista, jejíž ozřejmení je pro orientaci chirurga zásadní.

Další, pravděpodobně nejšetrnější variantou mikrochirurgického přístupu, je miniinvazivní přímý transsfenoidální přístup, který atakuje nosní septum až těsně před rostrem sfenoidální dutiny. Jako první tuto variantu popsal Griffith v roce 1987 [57]. Výhody tohoto přístupu spočívají především v šetrnosti vůči přepážce, jejíž defekty mohou být zdrojem chronických obtíží pacientů [174]. Jednoduchost tohoto přístupu ocení chirurg zvláště u reoperací, kde fibrotické změny na septu znesnadňují submukózní separaci.

Společná fáze jednotlivých variant spočívá ve snesení rostra sfenoidální kosti, zpravidla již pod mikroskopickým zvětšením. Sfenoidotomie se provádí obdobně jako u endoskopického přístupu. Otevření klínové dutiny si někdy, například u akromegaliků, vyžádá použití vysoobrátkové frézy. Orientace ve sfenoidu je již otáz-

kou zkušenosti operátora a jeho prostorové představivosti. Správné orientaci ve sféroidální dutině často napomáhá její septace, zvláště je-li pravidelná s vertikálně orientovanými přepážkami. Naopak asymetrická poloha sept v kombinaci s částečnou nevzdušností klínové dutiny nebo mělkým reliéfem sedla může chirurgovi situaci ztížit. V komplikovaných případech, zláště při reoperacích s absencí původních orientačních bodů, je navigace užitečným pomocníkem. Po průniku do klínové dutiny je odstraněna sliznice, a to ve většině případů v celém jejím rozsahu. Ponechané zbytky mukózy bývají zdrojem obtěžujícího krvácení, navíc i potenciálním zdrojem mikrobiální infekce. Po odstranění přepážek v klínové dutině je zpréhledněna poloha sedla, kliválního a tuberkulárního recesu. Spodina sedla bývá u makroadenomů ztenčelá, místy i defektní, její perforace a širší fenestrace nebývá obtížná. Pevnější spodinu tureckého sedla nacházíme u adenomů menších velikostí, kde se tlaková uzurace tolik neuplatnila. Spodinu perforujeme v centru vysokoobrátkovou frézou, okrajové části potom doštípáváme Kerrisonovými klíšťkami. Fenestrace spodiny sedla by měla být dostatečně prostorná. Měla by sahat od obou kavernózních sinů v horizontální rovině a kraniokaudálně v rozmezí obou interkavernózních sinů.

Durotomie je prováděna bodovým skalpelem po pečlivé koagulaci v místech očekávaných interkavernózních sinů, a to do tvaru kříže s následnou koagulací jejich cípů. Rozsah otevření tvrdé pleny závisí na velikosti, lokalizaci adenomu a poloze hypofýzy. Na ventrální uložení hypofýzy bychom měli být upozorněni již neuroradiology při plánování výkonu. Separace přes zdravou žlázu by měla být vedena ve vertikální orientaci tak, aby nenarušila cévní hypotalamo-hypofyzární systém. U mikroadenomů lze cílit i malou durotomii podle navigačního zaměření, což může být výhodou při durální rekonstrukci. Měkké, místy až tekuté části adenomu lze odstraňovat pomocí bajonetových kyret s prstencovitým profilem a zároveň odsávat vysavačem. Důležitý moment při výkonu představuje rozpoznání hranice kapsuly tumoru a okolní hypofyzární tkáně, která je většinou tužší a okrovější ve srovnání se šedavými hmotami adenomu. Technika intrakapsulární kyretáže supraselárních porcí adenomů má rovněž své zákonitosti. Postupuje zpravidla od okrajů k centru tak, aby kolabující arachnoidea vklesávající do sedla neznepřehlednila další kyretáž (cirkulární technika resekce). Stejně tak postupujeme v případě fibrotického tumoru, který se snažíme zprvu mobilizovat při bazi a po stranách a až nakonec tupou, trpělivou separací nahoře od diafragmatu. Použití ultrazvukového aspirátoru (CUSA) u tuhých adenomů je problematické a vyžaduje jistou operační zkušenost. Lze jej aplikovat bezpečně pouze ve středních partiích tumoru, kde máme dostatečný přehled o tloušťce tumorózní porce a kde máme jasně ozřejmenou polohu

karotid. Zároveň je třeba dávat pozor na její termický efekt v koridoru přístupu, na který nemáme tolik upřenou pozornost. Důležitého pomocníka při resekcích supraselárních porcí adenomu nacházíme ve Valsalvově manévru nebo v přechodném zvýšení PEEPu (positive end-expiratory pressure) na hodnotu + 10 Torrů v trvání asi 10 min. Takto navozené zvýšení intrakraniálního tlaku může přiblížit reziduální porci tumoru do operačního pole. Hemostáza zpravidla vystačí s klasickým kontaktním hemostyptikem charakteru oxycelulózy (Surgicel fibrillar). V situacích problematické hemostázy neváháme s použitím vysoce efektivní fibrinové pěny, která se pomocí aplikátoru dostane i do požadované hloubky.

Technika uzávěru spodiny sedla se odlišuje podle zvyklostí jednotlivých pracovišť. Je do značné míry závislá na typu výkonu, jeho rozsahu, přítomnosti peroperační likvorey, velikosti durotomie a kvalitě kostní spodiny sedla. V principu má za cíl zrekonstruovat spodinu a oddělit tak hypofýzu od vedlejší dutiny nosní. Naše pracoviště využívá k plastice fascii z tkáňové banky s překrytím čtvercem spongostanu nebo Tachosilu. V případě likvorey doplňujeme plastiku materiálem vlastního tuku, svalu, fascie ze stehna nebo i části kostěnné přepážky. Jednotlivé vrstvy se přitom snažíme sendvičovitě prokládat a přitom fixovat tkáňovým lepidlem. Transnazální výkon zakončujeme repozicí přepážky, suturou mukózy na septu (rinoseptální přístup) a tamponádou nosních průduchů hemostyptickým materiálem, který ponecháváme 48–72 hodin po operačním výkonu.

#### **7.4.5. Endoskopické varianty transsfenoidálního přístupu**

Intranazální fáze klasického transsfenoidálního transselárního přístupu je prováděna otorinolaryngologem, který volí rozsah přístupu podle extenze selární patologie. U čistě endoskopické techniky je operační koridor veden jedním (monostránní varianta), případně oběma (binostránní varianta) nosními průduchy [30, 38]. U monostránní techniky je po lateralizaci horní a střední nosní skořepy přistoupeno k jednostranné sfenidotomii s odstraněním sept uvnitř sfenoidální dutiny. V případě mikroadenomu lze přístup redukovat na jednostrannou sfenidotomii, ovšem za podmínky asymetrické septace klínové dutiny. Širší operační prostor nabízí binostránní technika „čtyř rukou“, kdy oboustranná sfenidotomie zajistí komfortnější manipulaci s nástroji pro neurochirurga i jeho asistenta [19, 103].

Pozice operátéra – otorinolaryngologa v této intranazální fázi operace je po pravé straně pacienta, asistent neurochirurg pomáhá odsávat vysavačem z levé nosní dírky. Po dokončení sfenidotomie se operační tým přeskupí. Operaci přebírá neurochirurg, který pokračuje do intraselární fáze výkonu s dvěma manipulačními nástroji. Asistent se s endoskopickou optikou přesunuje zpravidla do levé nosní

dírky. V průběhu operace se pozice či funkce asistenta může podle potřeb operátora měnit. Dostatečný rozsah sfenoidotomie je pro další komfort operace zásadní. Manipulace nástroji musí být hladká, vzájemně nekolidující, prováděná s plným rozsahem požadovaných pohybů. Intraselární fáze je v principu obdobná jako u výše popsané mikroresekce. Rozdíl spočívá pouze v tom, že dynamické držení endoskopu vytváří měnlivé optické prostředí, soustředěné místy na detail nebo naopak na přehledný pohled. Radikalitu extirpace kontrolujeme různými polohami endoskopu se zaúhlenou optikou. Revize resekcční plochy s 360stupňovou přehledností umožní velice efektivně zobrazit případná rezidua tumoru. Kooperace operátora s asistentem je v této fázi operace nesmírně důležitá. Rigidní pneumatický fixátor endoskopu na našem pracovišti nevyužíváme. Spoléháme spíše na dynamickou, flexibilnější spolupráci operačního týmu.

S rostoucí operační zkušeností podporovanou kontinuálním technologickým rozvojem vznikly další modifikace transsfenoidálních přístupů s cílem rozšířit úzký operační koridor. Tato snaha logicky vedla k rozšíření indikačního spektra o operace non-pituitárních patologií v přední, střední a zadní jámě lební, v očnici i klivu, intra- i extradurálně uložených. Vznikly techniky spadající pod termín RTEP, tedy „rozšířeného transnazálního endoskopického přístupu“, jejichž názvy jsou generovány podle aspektu koronární nebo sagitální roviny. Kassam a kolektiv rozčlenil přístupy v kraniokaudální ose na transselární, transplanární, transkribriformní, transklivální a transodontoidní, v koronární rovině na infrapetrózní, petroklivální, horní kavernózní, suprapetrózní, transpterygoidní/infratemporální a orbitální přístup [80, 81, 153]. Není smyslem tohoto textu detailně popisovat jednotlivé varianty přístupů, zvláště jsou-li pro naše pracoviště pouhou literární znalostí. Důležité pro chirurga je si uvědomit, která cesta k nádoru je tou nejkratší a přitom nejbezpečnější, která umožní časně identifikovat důležité nervovcévní struktury, a která zaručí dostatečný operační přehled.

Mezi chirurgicky nejoblíbenější a také nejčastěji používané varianty patří transtuberkulární-transplanární-transkribriformní-transfrontální přístup a jeho různé kombinované modifikace, které jsou doslova „ušity na míru“ pro supradiafragmatické adenomy s extenzí do přední jámy lební, meningeomy tuberkula sedla, sfenoidálního plana, olfaktorické rýhy nebo pro kraniofaryngeomy uložené sub- a perichiasmaticky pod III. komorou. Vlastní odstranění tumorů endoskopem vychází ze zásad mikrochirurgické techniky. Spočívá v dostatečném obnažení tvrdé pleny, její pečlivé koagulaci, dále ve vnitřní dekompresi nádoru, mobilizaci jeho pouzdra s následnou extrakapsulární disekcí tumoru od neurovaskulárních struktur a nakonec v definitivním odstranění zbytků kapsuly tumoru [104]. Zvláštní kapitolou



jsou operace v kavernózním sinu, jejichž technická náročnost a nadprůměrná rizika vyselektovala úzký okruh neurochirurgů specialistů. Transkavernózní přístup transsfenoidální cestou zahrnuje uvolnění karotidy v kavernózním úseku, její laterální mobilizaci a odstranění tumoru uloženém za karotidou. V klasickém pojetí pituitární chirurgie je oblast kavernózních sinů spíše šetřena a je rezervována pro adjuvantní radiochirurgickou techniku (LGN, Cyberknife, IMRT).

Transklivální transsfenoidální přístup řadíme k těm možná nejužitečnějším a nejpotřebnějším. Mikrochirurgický přístup do zadní jámy lební, zvláště v mediální oblasti horního klivu je značně limitovaný, proto se endoskopická varianta jeví jako elegantnější a technicky snáze proveditelná. Transsfenoidální pohled po odbroušení zadní strany sedla a zadních klinoidních výběžků, zobrazuje patologii směrem k origu, jehož časná devaskularizace usnadňuje celkovou resekci procesu. Přístup je dělen na postižení horní a dolních 2/3 klivu. Spodní aspekt je lépe dosažitelný přímým paraseptálním přístupem přes nosohltan. Tato transodontoidní varianta postupuje paraseptálně, protíná nosohltan ve střední čáře, odbrušuje dolní část klivu, čímž otevírá foramen magnum. Po resekci oblouku atlasu je ozřejmena pozice dentu. Přístup je indikován u předních, středních variant meningeomů foramen magnum nebo při resekci pannu u revmatoidní artritidy s uvolněním kmenové komprese. Radikální odstranění tumoru z oblasti klivu je zvláště u agresivních chordomů pro nemocného zcela zásadní.

Vyšší radikalita endonasálních endoskopických výkonů s sebou přináší i vyšší riziko per- i pooperační likvorey [117]. U rozšířených endonasálních výkonů se klade větší důraz na uzávěr sedla než u rutinních transselárních resekcí. Principem rekonstrukce defektů po endoskopických operacích je oddělit intrakranium od sinonazální oblasti a zamezit tak riziku pneumocefalu nebo ascendentní meningitidy. Kromě klasických technik se uplatňují i složitější způsoby rekonstrukce durálního defektu baze lební, například použití nazoseptálního laloku nebo transpozice temporoparietálního fasciálního laloku [46, 59, 188]. U menších durálních defektů zpravidla vystačíme s použitím volného štěpu, případně hemostatického nebo alogenního či alloplastického materiálu (Tachosil, fascie z tkáňové banky). Ten je do otvoru kladen sendvičovou technikou, jištěnou tkáňovým lepidlem (Tissucol). V situaci rozsáhlejších iatrogeních perforací se osvědčuje použití vaskularizovaného nazoseptálního laloku s výplní durálního otvoru tukem odebraným z oblasti pupku nebo stehna, někdy s vložením chrupavky či kosti, případně umělého materiálu (Medpor). Příprava a usazení nazoseptálního laloku probíhá obvykle v režii otorinolaryngologa. Během intrakraniální fáze operace je lalok deponován buď v nosohltanu nebo v maxilární dutině a v závěru je použit jako překrytí sendvičové



plastiky. V terénu recidivy lze využít i jiné anatomické struktury k odběru vaskularizovaných štěpů. Oblast střední a dolní skořepy může v těchto situacích nahradit klasický nazoseptální lalok. Jejich odběr je však technicky složitější a navíc takto získaný materiál někdy nedisponuje dostatečnou velikostí. Výše zmíněný lalok z temporoparietální fascie vyživovaný z a. temporalis superficialis je ve srovnání s předchozími laloky mohutnější. V indikovaných případech transpterygoidního přístupu umožní tento lalok zacelit defekt například u kraniofaciálních onkologických resekcí [120].

Použití zevní lumbální drenáže zajistí požadované snížení tlaku likvoru v pooperačním období a usnadní tak přihojení plastiky durálního defektu. Snížení likvorového tlaku na hladinu 10 mm H<sub>2</sub>O sloupce po dobu přibližně 5 dnů nebo dle individuální tolerance patří ke standardním postupům specializovaných pracovišť. V případě menších durálních defektů lze ovšem postupovat i konzervativně nebo tlak likvoru snižovat opakovanými, odlehčovacími lumbálními punkcemi.

#### **7.4.6. Porovnání výhod a nevýhod technik**

Na většině moderních neurochirurgických pracovišť se v současnosti používá transnazální endoskopie jako hlavní operační metoda v selární oblasti, ať už v podobě čistě endoskopických nebo endoskopicky asistovaných mikroresekcí. Pohled pomocí zaúhlené optiky (30 nebo 45 stupňů) společně s dostatečným osvětlením operačního pole je hlavní devizou endoskopické metody. Umožní nalézt a následně odstranit případné reziduum adenomu ve skrytých partiích selární krajiny, tedy z oblastí, které unikají přímému pohledu mikroskopu. K dalším výhodám endoskopu nepochybně patří možnost dynamických operačních pohledů, které dokáže asistent ovládající světelnou optiku měnit v závislosti na potřebách operátora. To v praxi znamená, že asistent umožní operátorovi přiblížit a v detailu ozřejmit oblast aktuálního zájmu nebo naopak zmenšit operační pole při ztrátě orientace s nástroji v nosní dutině. Při operacích intradurálních nádorů v hloubce baze lební se dále významně uplatňuje endoskopická výhoda lepší světelnosti a přehlednosti operačního pole. Přístup k patologii „zespoda“ vyloučí retrakci okolního mozku a minimalizuje manipulaci s neurovaskulárními strukturami odtlačenými tumorem dorsálně.

Naproti tomu výhody mikrochirurgické resekcce spočívají v lepším optickém rozlišení mikroskopu a v zachování mikrochirurgické techniky, která je v detailu považována zvláště mikrochirurgie za přesnější. Tato technika se lépe uplatní zvláště při řešení komplikací, zejména při cévním poranění, nebo v situacích náročnějších na jemnou manipulaci, například při uzavěru durálního defektu. Pravověrní

zastánci mikroskopické techniky hovoří doslova o „ztrátě mikrochirurgie“ u endoskopických výkonů, což je jistě nadnesené tvrzení. Nicméně promítá se do něj i pocit, že nedokáží být s endoskopem tak manuálně přesní jako s mikroskopem. Vadí jim také ztráta podvědomé kontroly rukou v operačním poli. Někteří postrádají intimitu okulárů a jsou rozptylováni pohledem na vzdálenou obrazovku. Všechny tyto výhrady zastánců mikroskopické techniky lze chápat a naopak je nelze podceňovat, protože komfort operátora je jedním ze základních předpokladů klidného průběhu výkonu, ať už je veden jakoukoliv technikou.

Společnou vlastností obou metod, jak endoskopické, tak i mikroskopické, je bezesporu deklarovaná miniinvazivita přístupu. Obě dvě techniky využívají k dosažení cíle ve svém přístupu fyziologických ostií, tedy nosních průduchů, což dopředu zajišťuje příznivý kosmetický efekt. Obě dvě techniky si tak právem přisvojují přívlastek „miniinvazivní“. Otázkou, která zůstává nezodpovězena, a o které se vedou literární spory, je skutečná míra invaze a šetrnost jednotlivých technik v hloubce přístupu s ohledem na pooperační komfort pacienta. Výsledky zohledňující tento, často subjektivní aspekt, jsou v literatuře nadále kontroverzní.

#### 7.4.7. Komplikace transnazálních výkonů

I když výčet komplikací a jejich závažnost s rostoucí operační zkušeností klesá, přesto se pooperační mortalita transnazálních výkonů podle literárních zdrojů pohybuje mezi 0–1,5 % a morbidita kolísá mezi 1–8 %. Z hlediska časového dělíme komplikace na časné a pozdní, tedy peroperační a komplikace vzniklé v pooperačním průběhu. Z pohledu anatomického může dojít ke komplikaci již v intranazálním prostoru, a to k deviaci nebo perforaci septa (0,3–3 %) s tvorbou adhezí a krust, což nemocný vnímá jako dyskomfort při dýchání [41]. Při nešetrné separaci v horní partii septa může dojít k anosmii. Při nadměrné distenzi rozvěrače v nosní dutině jsou popisovány fraktury baze přední jámy lební s likvoreou nebo fraktury orbity. Závažnější situaci představuje poranění septální větve sfenopalatinní arterie, která se někdy projeví i zrádnější, pozdní epistaxí. Dále může dojít v pooperačním průběhu k zánětu v klínové dutině. Lehčí formy sinusitidy se prezentují pouhým ztluštěním sliznice, těžší formy i tekutou výplní sfenoidální dutiny. Souhrně asi 5 % nemocných je obtěžováno zápachem nebo sekrecí z nosu i několik měsíců po operaci. Zajímavostí je literární údaj o častější přítomnosti pooperační sinusitidy u mikroskopických operací, dosahující až 9,6 %. Přitom incidence této komplikace u endoskopických výkonů nepřekračuje 2 % [17]. Tato diference je vysvětlována přítomností mikroskopických retraktorů, které ischemizují sliznici a predisponují tak terén ostiomeatálního komplexu k zánětu. Aplikace izotonických roztoků ve

formě inhalací, kapek, sprejů, případně aplikace lokálních či celkových antibiotik spadá výhradně do kompetence otorinolaryngologa.

Mezi nejzávažnější komplikace v intrakraniálním prostoru patří cévní poranění. Dle literárních zdrojů kolísá mezi 0,3–0,68 % všech transnazálních přístupů, a to bez ohledu na použitou techniku [18, 82]. Logicky vyšší procento cévních poranění v rozmezí 1,1–10 % postihuje rozšířené endonazální přístupy [31]. Zdrojem peroperačního krvácení může být paraselární oblast kavernózních sinů. Z arteriálních zdrojů se potom může jednat o drobné perforátory až po silné krvácení z vnitřní karotidy. K pozdním hemoragickým komplikacím řadíme hemoragii v lůžku tumoru, která může dutinu resekovaného adenomu znovu expandovat. Řešení cévních komplikací se různí v závislosti na lokalizaci a velikosti léze. Začíná naložením lokálních hemostyptik, v optimálním případě s cíleným ošetřením zdroje krvácení bipolární koagulací. Masivnější krvácení z poraněné vnitřní karotidy si vyžádá rychlé naložení tamponády, nejlépe kousku svalů na poraněné místo s kompresí vatami. Následovat by měl neodkladný transport na vazografické pracoviště k definitivnímu ošetření poraněné cévy stentem. I přes pohotovou reakci chirurga a anesteziologa je tento typ poranění zatížen vysokou morbiditou 24 % a mortalitou 14 %. Prevence cévních poranění tkví v detailním posouzení předoperačních MR snímků s ohledem na vztah tumoru k cévám a s ohledem na nález případných cévních anomálií [82, 161]. Peroperačně chirurgovi slouží k orientaci v problematických lokalitách navigace nebo dopplerovské ultrazvukové sondy. Kromě hemoragických komplikací musíme přibližně ve 2 % výkonů počítat i s ischemickými lézemi, které jsou nejčastěji způsobeny cévními spazmy nebo poraněním drobných perforátorů Willi-sonova okruhu. Mají za následek pozdní neurologický deficit a jsou detekovatelné v zásadě pouze pomocí MR. Terapie je založena na elevaci systémového tlaku, na medikaci vazoprotektiv a selektivních vazodilatancí.

Mezi potenciální komplikace transnazálních výkonů dále řadíme v 1–4 % přetrvávající likvoreu, které se snažíme předejít pečlivým uzávěrem spodiny sedla. Ani obliterace defektu kombinovanou sendvičovou technikou s nazoseptálním lalokem a lumbální drenáží u některých rozšířených přístupů nestačí. Nutnost reoperace pro likvoreu dosahovala v minulosti u některých studií s RTEP vysokých 14–40 % [32], aby v trendu s narůstající operační zkušeností významně klesala až na akceptovatelnou hranici pod 10 % [82].

Kategorie endokrinologických komplikací je představována přechodným (10–60 %) nebo trvalým (0,5–5 %) diabetem insipidem, který se projevuje ztrátou schopnosti koncentrovat moč. V mikroskopických sériích dosahuje nutnost pooperační substituce ADH rozmezí 0,5–15 % pacientů, v endoskopických souborech

o třetinu méně, pouze u 0 - 5 % nemocných [194]. Hypotalamo-hypofyzární dysbalance v podobě SIADH a CSW syndromu, vzniká následkem přechodné iritace hypotalamu a má tendenci ke spontánní úpravě. Pooperačním hypopituitarismem včetně diabetu insipidu jsou více než adenomy zatíženy kraniofaryngeomy, které ze své etiologické povahy mají bližší anatomický vztah k infundibulu. Prevencí endokrinologických komplikací je šetrná operační technika založená na dobré předoperační přípravě. Právě znalost polohy infundibula na předoperačních MR skenech je zásadním předpokladem pro jeho anatomické a funkční zachování [107, 135, 144]. Neurologické komplikace v intrakraniální fázi endonazálního výkonu čítají i poranění hlavových nervů, nejčastěji přímou, nešetrnou manipulací. Mohou vznikat i nepřímým mechanismem, a to buď přeneseným pohybem elastického tumoru nebo na cévním podkladě při ischemií či tlaku hematomu. Literárně je zhoršení vízu evidováno v 1,8 % případů transnazálních adenomektomií s horní hranicí sahající až k desetinásobku u rozšířených endoskopických přístupů [82]. V roce 1997 Ciric a kolektiv popsal osobní zkušenost sdílenou s dalšími neurochirurgy týkající se operačních komplikací. Neurochirurgy přitom rozdělil do tří skupin podle operační zkušenosti; první skupina s počtem odoperovaných pacientů do 200, druhá mezi 200 až 500 a třetí skupina s 500 a více operacemi. Výsledek prokázal vcelku očekávanou závislost počtu komplikací na operační zkušenosti. Například pooperační likvorea v podání první skupiny se pohybovala na 4,2 %, u druhé činila 2,8 % a 1,5 % u třetí skupiny chirurgů. Obdobně ztráta vízu klesala s operační zkušeností z 2,4 %, přes 0,8 % až na 0,4 % u té nejžádanější skupiny neurochirurgů [21].

K infekčním komplikacím v oblasti sfenoidu a sedla dochází díky semisterilnímu prostředí přístupu častěji než u transkraniálních operací. Je to dáno preexistující mikrobiální flórou v koridoru přístupu, někdy i otevřením likvorové komunikace. Literárně uváděné rozmezí meningitidy 0,8–2 % působí jako relativně nízká hodnota. K tomu nepochybně přispívá účinnější antimikrobiální profylaxe s cefalosporiny III. generace a také pečlivý výběr a příprava nemocných. Na našem pracovišti jsou ATB standardně podávána v profylaktickém režimu. Pouze v situaci zevní lumbální drenáže se jejich podávání prodlužuje a časově kopíruje její instalaci. Navíc předoperačně provádíme mikrobiální stěry z nazální sliznice, které nám umožní v případě infektu pozměnit ATB s cílenou citlivostí.

Závěrem zasluhují zmínku i komplikace systémové, jako například pneumonie nebo plicní embolie na podkladě hluboké žilní trombózy, ke kterým dochází s vyšší četností u starších, polymorbidních pacientů. Souhrně dochází k celkovým komplikacím do 3 % operované populace, vyšší věkové kategorie jsou postiženy v počtu až dvakrát vyšším.

#### 7.4.8. Peroperační grafická kontrola radikality transnazálních operací

Historie peroperačních grafických metod využívaných neurochirurgy ke kontrole radikality sahá až do 20. let minulého století, kdy W. Dandy použil pneumoencefalografii. Pomocí této metody detekoval přímo na sále hypofyzární expanzi, která měla úzký anatomický vztah k mozkovým komorám. Pokrokem bylo v roce 1982 zavedení peroperačního CT švédským neurochirurgem L. D. Lunsfordem, které předcházelo prvním instalacím peroperační MR v polovině 90. let minulého století. Technologie MR přinesla lepší kvalitu zobrazení selární krajiny zvláště s ohledem na citlivější a specifitější detekci operačních reziduí, podobně jako v situaci chirurgie gliomů [11]. Instalace tzv. „high-field“ přístrojů se silou magnetického pole 1,5 až 3 T přinesla další technologické zlepšení v zobrazení selární oblasti, které umožnilo zvýšení radikality výkonů při zachované nebo dokonce nižší perioperační morbiditě [7, 8, 138, 139]. Nimsky ve svém souboru 106 operovaných afunkčních adenomů hypofýzy zvýšil radikalitu díky dodatečné resekci po zhodnocení intraoperační MR z 58 % na 82 %. Obdobnou pozitivní zkušenost s intraoperační MR prezentoval Schwarz [142, 159, 182]. Perioperační MR nachází uplatnění zvláště v situacích gigantických adenomů hypofýzy, kde mohou být rezidua adenomu skryta ve výchlípkách arachnoidey a mohou tak být přehlédnuta nejenom mikroskopem, ale i podstatně citlivějším endoskopem. Nevýhodou peroperační MR je její vysoká pořizovací cena daná nejenom samotným přístrojem, ale i nákladnou stavební instalací. Prodloužení operačního času je jistě dalším negativem, zvláště je-li spojeno s renavigací nalezeného rezidua adenomu [101].

Pohotovější a méně nákladnou alternativou se perspektivně jeví použití ultrasonografie. Vyšetření je podstatně rychlejší, jednodušší a je ho možné provádět opakovaně. Technologický rozvoj umožnil navíc díky vyšší flexibilitě a menší velikosti sond posuzovat i intradurální situaci [105]. Ultrazvuková metoda je s úspěchem používána k detekci ACTH mikroadenomů, a to s poukazem na vyšší citlivost vyšetření než 1,5 T peroperační MR [88, 208]. Zároveň našla i spolehlivé uplatnění v detekci reziduí makroadenomů [197]. Přetrvávající nevýhoda ultrazvuku spočívá v přítomnosti artefaktů vyžadující permanentní snahu o čisté vodní prostředí. Dopplerovský mód detekující průtok v oblasti tepen s velikostí sond okolo 2–3 mm zlepšuje orientaci v úzkém koridoru a zvyšuje bezpečnost operace [202].



## 8. Radioterapie a radiochirurgie pituitárních nádorů

---

Radiační terapie patří k tradičním, komplemetárním modalitám v komplexní léčbě pituitárních nádorů. S ohledem na intimní vztah hypofyzárních nádorů k nervovým strukturám, je v současné době upřednostňována aplikace moderních, sterotaktických technik radioterapie, které umožní přesné dodání vysoké dávky záření do požadovaného objemu patologické tkáně [129]. Stereotaktická radiochirurgie (SRS) aplikuje jednotlivou, vysokou dávku záření v jedné frakci, zatímco stereotaktická ablativní radiochirurgie (SABR) rozkládá celkovou radiační dávku do 2–5 frakcí. Rozdělení celkové dávky zajistí bezpečné ozáření objemů přesahující i 3 cm v průměru [23]. Stereotaktická radiochirurgická fotonová metoda je technologicky zprostředkována systémem Leksellova gama nože (LGN), robotickým CyberKnife (CK) nebo lineárním urychlovačem (LINAC). Moderní protonová léčba má i dnes ambice stát se rovnocenným terapeutickým nástrojem jako fotonová SRS v léčbě pituitárních patologií. Dosahuje srovnatelných klinických výsledků jako fotonové techniky, a to při lepších fyzikálních parametrech akumulace dávky v ložisku a větší šetrnosti k okolní tkáni [169]. Komerční zaměření privátního pracoviště společně s vysokou cenou výkonu její dostupnost v ČR významně limitují. Protonová terapie tak zůstává v našich krajích indikační prioritou pouze pro vybrané tumorózní procesy periselární oblasti, například chordomy.

Dříve standardně používaná konvenční frakcionovaná radioterapie nabývá díky rozvoji nových technologií spíše okrajový význam. Díky malému terapeutickému potenciálu je indikována často v paliativních režimech. Platí to zejména pro velké adenomy nebo periselární tumory, které jsou radikálně neresekabilní a zaujímají do sebe optické nervy. Dávky od 45–55 Gy ve 20–25 ozařovacích frakcích s jednotlivou dávkou 1,8–2 Gy byly dříve ve studiích doporučovány jako optimální léčebné schema s maximálním účinkem a minimálními komplikacemi. Ve studiích dosahoval léčebný efekt této klasické techniky 80–90 % v 10letém a 75–90 % v 20letém horizontu [13, 94]. Radioterapie aplikovaná po chirurgickém výkonu přinesla v mnoha studiích sice snížení množství recidiv proti kontrolní, neozářené skupině, ovšem za cenu nárůstu postiradiační morbidit [13]. Dříve rutinně používaná, paušální pooperační radioterapie na reziduum adenomu má dnes už spíše historický význam a v této podobě se již nepoužívá.

V posledních dekádách dostává v selární krajině přednost před jinými technikami fokusovaná gamaterapie pomocí Leksellova gama nože (LGN). Tato léčebná metoda, zavedená do praxe švédským neurochirurgem Larsem Leksellem již v roce 1951, využívá destruktivního účinku gama částic emitovaných kobaltovým zdro-



jem  $^{60}\text{Co}$ . Částice jsou cíleně kolimovány do malého objemu izocentra biologické tkáně při zachované maximální šetrnosti k okolní tkáni. Tato stále modernizovaná radiochirurgická technika zaručuje cílenější a zároveň bezpečnější ozáření požadovaného objemu tumoru. Použitím vyšší radiační dávky, aplikované v jedné době, dosahuje kratší terapeutickou latenci než klasická radioterapie. Přesnost systému je docílena použitím invazivního stereotaktického rámu, který je nemocnému fixován do kalvy pomocí ostrých bodců. Rigidní kovový rám je tak pevně fixován k pacientovi, což umožňuje přesné naplánování pořadovaného cíle. Pohyb stolu potom umožňuje nastavení pacienta do sjednocené pozice izocenter ozařovacího zařízení a plánovacího systému [23]. MR vyšetření bývá rutinně prováděno ve vysokém rozlišení T1-vážených obrazů s podáním kontrastní látky gadolinia, v tenkých 1mm řezech, s cílem dosáhnout co možná nejlepšího obrazového rozlišení patologického ložiska a okolních struktur. Biologické účinky gamaterapie na histologickou strukturu adenomu spočívají ve zmnožení konektivní, vazivové tkáně, ohraničující buňky adenomů do malých, izolovaných kompartmentů. Elektronmikroskopická struktura cév odhaluje drobné trhlinky mezi endoteliálními buňkami, vyplněné shluky trombocytů. Právě destrukce cévní mikroarchitektury je považována za podstatný faktor biologického účinku gamazáření na tkáň adenomu vedoucí k jeho celkovému objemovému zmenšení [213]. Nižší radiační dávka a větší objem tumoru se supraselární extenzí je spojena s horšími klinickými výsledky, naopak radiochirurgie menších tumorů bez supraselární extenze s objemem pod  $5\text{ cm}^3$  má výsledky lepší [99, 184, 189]. Je to dáno vyšší aplikované radiační dávky na okraj tumoru, přičemž hodnoty v rozpětí 12–20 Gy mají lepší efekt než hodnoty pod hranicí 12 Gy [54].

CyberKnife na rozdíl od LGN dosahuje svého terapeutického efektu postupným ozářením jednotlivých svazků ve 2–5 frakcích, které se sbíhají do cílového objemu ložiska kdekoli v těle. Emitory vysokoenergetických fotonů jsou umístěny na robotickém rameni a jejich přesná emisní funkce je naprogramována pomocí zaměřovacího CT a MR vyšetření. Fixace hlavy je zajištěna termoplastovou maskou. Případné submilimetrové nepřesnosti jsou počítačem v šesti rovinách korigovány [51].

Strategie ozáření stereotaktickými systémy, ať už v jedné nebo více frakcích, směřuje k maximálně přesnému zásahu patologického objemu s šetřením zdravé hypofyzární tkáně nebo optických nervů. Dávky použitého záření se liší podle sekrečních schopností adenomu. Zatímco funkční adenomy potřebují k zástavě sekrece vyšší dávku okolo 35 Gy, afunkční procesy si vystačí s antiproliferační dávkou kolem 20 Gy. Výsledky mnoha literárních studií popisují léčebný úspěch radiochi-

rurgie ve velice širokém spektru. Terapeutickým efektem je chápáno snížení nebo normalizace hormonální nadprodukce u funkčních typů, někdy i spolu se zmenšením adenomu. Pozitivní antisekreční efekt je registrován u funkčních adenomů ve 45–82 % nemocných, kolísající v závislosti na technických parametrech přístroje a na délce sledování [93, 154, 184]. Antiproliferační efekt u funkčních typů adenomů je popisován v intervalu 1–4 let téměř u všech pacientů. K objemové progresi dochází v tomto krátkém časovém úseku jen vzácně [132]. Lepších výsledků bylo dosaženo u skupiny ozářených afunkčních adenomů, kde bylo po 5 letech léčby stabilizováno 90–95 % procesů [10, 73, 99, 190]. Zmenšení tumorů bylo možné vypočítat u 20–60 % nemocných. Některé první studie však byly zatíženy vznikem nového hormonálního deficitu v 18 % po 2 letech a až ve 41 % při kontrole po 5 letech, což vedlo k obezřetnosti s vyšší aplikované dávkou a v trendu k celkovému zlepšení výsledků [154, 184, 212]. Z důvodů individuální tolerance jednotlivých sekrečních řad v adenomech dochází k deficitu s jistou pravidelnou sousledností. Nejcitlivěji reaguje na gamaterapii somatotrofní osa, sledována gonadotrofní, kortikotrofní a nakonec thyreotrofní osou [205]. Oční komplikace gamaterapie jsou vzácné (1–2 %), jestliže radiační jednorázová dávka na oblast zrakových nervů nepřesáhne 8 Gy [98]. Incidence poškození optické dráhy přitom podle literárních zdrojů kolísá v širším rozmezí od 0 do 7 % [90, 111]. Rezervní 2mm lem likvorového prostoru mezi chiasmatem a kupulou adenomu, detekovaný na plánovací MR, by měl být dostatečně bezpečnou vzdáleností zabraňující této komplikaci. Riziko postižení mozkového kmene je literárně zmiňováno v rozmezí 1–5 % za podmínky maximální radiační dávky od 12,5–14 Gy [123]. Diabetes insipidus patří naopak k velmi vzácným komplikacím a v mnoha klinických seriích nebyl prakticky zaznamenán, zvláště když radiační dávka na infundibulum nepřekročila 7 Gy [44, 115, 154, 205]. Riziko vzniku neoplazmatu v ozářeném místě je u této metody minimální ve srovnání s 3% výskytem indukovaného tumoru po frakcionované radioterapii [13]. Stereotaktická radiochirurgie je v současné době považována u hypofyzárních adenomů za spolehlivou komplementární metodu chirurgie a medikamentózní terapie [108]. Její nevýhodou zůstává dlouhá terapeutická latence, což může mít svůj význam u hormonálně aktivních adenomů, kde je často kladen požadavek na rychlé snížení hormonální hypersekrece. U nemocných starších nebo interně limitovaných může být tato neinvazivní technika i metodou první léčebné volby. Gama nůž je dále indikován k ošetření pooperačních reziduí uložených v oblastech, kde je chirurgický zákrok zatížen vysokým rizikem komplikací, například v kavernózním sinu. Výhodou může být i ozáření tvrdé pleny postižené mikroinvazí buněk adenomu. Gamaterapii na našem pracovišti indikujeme při růstu rezidua tumoru nebo

jeho recidivě, zjištěné na základě pooperačních MR kontrol, rutinně prováděných v intervalu 3, 12 a 24 měsíců po operaci. Platí to zvláště v situaci, kdy reziduum tumoru je pro reoperaci nepříhodné a ohrožuje nemocného časnou objemovou progresí.

## **9. Role proliferačních markerů v predikci biologického chování afunkčních adenomů hypofýzy – definice agresivních pituitárních tumorů**

---

Hormonálně afunkční adenomy reprezentují růstově velice různorodou skupinu, často s nevyzpytatelným biologickým chováním. Jejich objemová progresie v čase je zpravidla velmi pomalá. Studie zabývající se růstovými charakteristikami adenomů konstatovaly, že přítomnost rezidua po operaci je významný prediktivní faktor recidivy adenomu. Recidiva nebo progresie residua byla sledována u radikálních resekcí v rozmezí 7–24 %, zatímco u neradikálních výkonů až ve 47–64 % [9, 14]. Vzhledem k faktu, že buněčný pleomorfismus není u hypofyzárních adenomů spolehlivou známkou růstové aktivity tumoru, bylo snahou identifikovat jiné parametry signalizující rizikové, agresivnější chování některých adenomů. Existuje mnoho literárních prací popisujících pozitivní korelace proliferačních markerů s rychlostí růstu afunkčních adenomů hypofýzy, nicméně stoprocentně spolehlivý ukazatel vhodný k predikci jejich chování nebyl široce akceptován. Pro identifikaci spolehlivého markeru růstové agresivity bylo použito mnoho moderních detekčních technik, například DNA cytometrie s kvantifikací mitóz a chromozomálních aberací, imunohistochemické vyšetření k identifikaci cyklinů, růstových faktorů a inhibičních proteinů.

Cykliny regulující různé fáze buněčného cyklu pomocí cyklin-dependentních kináz byly předmětem výzkumu mnoha pracovišť [5, 63, 99, 121]. Cyklin D1 byl imunohistochemicky častěji nalezen u agresivnějších afunkčních adenomů než u ostatních typů [77]. Další markery, konkrétně p21 a p27 byly intenzivně zkoumány v souvislosti s vyšší růstovou progresí, kde zvláště první faktor naznačoval jistou nadměrnou expresi u rychleji rostoucích tumorů, zatímco druhý vykazoval nekonzistentní přítomnost [121]. Jinými autory naopak asociace exprese p21 s agresivnějším chováním nebyla prokázána [99]. Titíž autoři favorizovali markery p16, cyklin D1 a pRB protein jako nadějně prediktory recidivy adenomu. Cyklin PCNA (proliferční buněčný nukleární antigen) podílející se na DNA syntéze buněčného cyklu, patří k dalším, tradičně sledovaným potenciálním markerům proliferace. Index to-

hoto intranukleárního proteinu dosahuje u normální hypofýzy extrémně nízkých hodnot, zatímco u adenomů kolísá v řádově vyšší hladině, a to od 1 % až po 19 %. Při srovnání indexů zjištěných u primárních a recidivujících adenomů byl zjištěn statisticky významný rozdíl, a to 1,88 % versus 1,06 % [85]. V jiné studii byl rozdíl ještě statisticky přesvědčivější, a to 13 % versus 19 %, kdy vyšší PCNA index znamenal i kratší interval bez průkazné recidivy adenomu [68]. Naopak ostatní autoři tento proliferační antigen nepřijali s poukazem na jeho obtížnou detekci, projevuující se nekonzistentním zbarvením jader a artefakty pozadí [196].

Předmětem intenzivního výzkumu v patogenezi růstové agresivity adenomů je kromě výše zmíněných, i nukleární fosfoprotein, tumorsupresní gen p53. Nachází se velmi často u humánních neoplázií, například u karcinomu prsu, tlustého střeva, žaludku, dále u karcinomu měkkých tkání. Zde sehraává roli v iniciaci apoptózy (programované smrti buňky), stabilizuje genom a inhibuje angiogenezi. Jeho spolehlivost v predikci agresivního chování hypofyzárních adenomů je v literatuře široce a dlouze diskutována a jak už to tradičně bývá, není ve svých závěrech jednotná. Ve studii Thapara byla exprese mutace genu p53 přítomna u 100 % pituitárních karcinomů, v 15,2 % byla registrována u invazivních adenomů a ani v jednom případě nebyla zastižena u benigních adenomů [196]. Matoušek a kolektiv prokázali v recentní studii na 30 pacientech nadějnou závislost přítomnosti p53 genu v rostoucí skupině adenomů ve srovnání s růstově stabilizovanou skupinou [121]. Obdobného výsledku podporujícího možnou roli p53 genu v růstové akceleraci prokázali Lee a Salehi [100, 173]. Jiné studie naopak tuto závislost tak přesvědčivě nepotvrzovaly, když imunopozitivita proteinu p53 nekorespondovala s rychlejším růstem, častější recidivou nebo malignizací adenomů [50, 134, 172]. Rozdílné výsledky studií lze interpretovat i tak, že pozitivita proteinu p53 může znamenat zrychlený růst adenomu, naopak jeho nepřítomnost nevylučuje jeho agresivnější chování nebo dokonce malignizaci. I přes tyto literárně nejednotné údaje patří sledování p53 positivity ke stále platným doporučením.

Využití moderních imunohistochemických technik umožnilo výpočet proliferačního antigenu Ki-67. Přednostně je tento nukleární protein uvolňován v aktivních fázích buněčného cyklu (G1, S, G2, M fáze), v klidové fázi G0 není přítomen. Jeho detekce se provádí pomocí specifické protilátky MIB-1 na formalinem fixovaných, parafinových řezech. V humánní onkologii má tento antigen důležitý význam při stanovování aktivity onemocnění například u sarkomů, adenokarcinomů prostaty a karcinomu prsu. Podle dnes již historické verze WHO klasifikace z roku 2004 jsou adenomy s proliferačním indexem Ki-67 větším než 3 % a pozitivitou p53 genu (> 10 %) označovány za agresivnější se zřetelem na vyšší pravděpodobnost invaziv-

nějšího a rychlejšího růstu, tedy i větší tendencí k recidivám [35, 198]. Turner prokázal podobnou souvislost jeho četnosti s velikostí tumoru a mitotickým indexem Ki-67 [200]. K obdobnému závěru dospěl i Nakabayashi, který vysledoval pozitivní lineární závislost mezi výskytem cyklinu A a MIB-1 indexem korelujícím s vyšší četností recidiv [136, 150, 168]. V recentních pracích se objevuje pozitivní závislost Ki-67 s rychlejším růstem reziduí s naznačenou přelomovou 2,2% hranicí mitotického indexu [193]. Další studie naopak silnější vazbu recidiv a vyšší hladiny Ki-67 ve svých souborech neprokázaly, pouze našly spojitost rychlejších růstů s mladší věkovou populací [28, 55, 65, 111, 121].

Pozornost k DNA topoisomerase II-alfa jako imunohistochemickému markeru proliferace byla upřena již v minulé dekádě. Gonadotropní adenomy, adenomy z nulových buněk a ACTH adenomy se odlišovaly nižším indexem topo II-alfa proti skupině hypofyzárních karcinomů a klinicky němých adenomů. Nebyla shledána závislost na pohlaví a vaskularitě, naopak vyšší index topo II-alfa korespondoval s nižším věkem nemocných, invazivitou a MIB-1 indexem, a to zvláště u afunkčních adenomů. Další studie přinášely spíše rozporuplné závěry, nicméně se shodovaly v závěru, že topo II-alfa index není spolehlivější než MIB-1 index, pouze je přínosnější ve sledování efektu antineoplastické léčby [203].

Další z testovaných prediktorů proliferace adenomů s názvem HMGA-1 protein působící jako regulátor buněčného cyklu, se zapojoval do onkogeneze pituitárních adenomů v experimentálních zvířecích modelech. Wang prokázal vyšší expresi těchto chromozomálních proteinů u invazivnějších makroadenomů v porovnání s menšími a méně invazivními adenomy [207]. Podobnou zkušenost publikovali další autoři s uspokojivou korelací hladiny HMGA-1 proteinu a indexu Ki-67, neprokázali ovšem spojitost s invazivitou a recidivou adenomů [122, 193]. Další z faktorů, ověřovaných v podobné souvislosti, se řadí do rodiny endopeptidáz a je označován zkratkou MMP – matrix metalloproteináza. Účastní se na biodegradaci tumorózních buněk, zvláště na jejich angiogenezi a kapilární infiltraci. Sledování varianty MMP-9 u invazivních makroprolaktinomů nastínilo možný podíl na invazivních vlastnostech procesů [157, 200], což ale nebylo potvrzeno dalšími studiemi [87]. Urokinasa (uPA) byla zastižena s vyšší účastí u inaktivních invazivních adenomů, nicméně v souhrnu všech typů nebyla nalezena závislost mezi agresivitou a vyšší hladinou tohoto markeru. Stejně tak nebyla vysledována korelace mezi invazivitou a přítomností jejího receptoru (uPAR) nebo inhibitoru (PAI-I) [210]. Přes literární nejednotnosti byly za stále platné a příslibné do budoucna označeny MMP-2 a 9, proteázy TIMP-2 a uPA [172].



V posledních letech vstupuje do popředí vědeckého zájmu studium neuronálních proteinů, jejichž představitelem je Internexin-alfa (INA). Přináleží k neurofilamentům IV. skupiny a tvoří podstatnou část neuroskeletonu. Jeho prediktivní role byla naznačena při studiu jiných primárních mozkových tumorů, glioblastomu a oligodendrogliomu. U afunkčních adenomů hypofýzy by podobná funkce mohla připadnout právě tomuto faktoru, který v pilotní studii avizoval vyšší expresi u jistých typů adenomů, konkrétně null-cell, TSH a gonadotropních adenomů. Právě jeho rozdílná exprese detekovaná pomocí proteomické analýzy a následně imunohistochemicky, prokázala vyšší přítomnost u agresivněji rostoucích typů ve srovnání s ostatními adenomy [181]. Perspektivní role apoptózy, spontánní smrti buněk, přitahuje pozornost díky markerům, které jsou schopny ji kvantifikovat. Apoptóza v nádorové tkáni představuje do jisté míry opačný biologický trend než proliferace. Její kvantitativní vyhodnocení může být do budoucna významným komplementárním údajem nebo novým, nezávislým poznatkem svého druhu o incidenci apoptózy v hypofyzárních nádorech [20]. V mnoha studiích se osvědčila detekce typického markeru apoptózy, jímž je specifický fragment cytoskeletálního proteinu, cytokeratinu-18 (CK-18). Tento fragment je typický pro štěpení CK-18 kaspasou-3, jež je hlavním enzymem apoptotické kaskády. Zjištění míry apoptózy však naráží na poměrně obtížně řešitelné interpretační problémy, což ji v současné době diskvalifikuje z rutinního použití.

Tento neúplný výčet více či méně spolehlivých proliferačních markerů v sobě sdružuje mnoho literárních nejistot a kontroverzí. Právě spolehlivost predikce je tou hlavní výhradou, která je spojována s většinou z nich. I přes tyto literární nejistoty formulovala Evropská endokrinologická společnost (ESE) doporučení, kterým se snaží selektovat potenciálně agresivnější adenomy. Kombinace Ki-67 s indexem přes 3 %, více než 10% pozitivita exprese genu p53 a grafické známky invazivního chování je v současné době považována za nejpřesnější vodítko v jejich identifikaci. V těchto případech, které splňují výše zmíněná kritéria, lze zvažovat časnou adjuvantní radiochirurgii na detekovatelné residuum. Při podezření na rychlou recidivu nebo likvorovou metastázu splňující již histopatologické parametry pituitárního karcinomu, je plně indikována monoterapie temozolomidem [160]. Pozitivní léčebný efekt byl zaznamenán v 11 studiích na 106 pacientech celkem ve 47 % případů [199].



## **10. Výsledky vlastního souboru operací afunkčních adenomů hypofýzy – retrospektivní analýza endoskopických a mikrochirurgických resekcí**

---

### **10.1. Úvod:**

Retrospektivní analýzou souboru afunkčních adenomů hypofýzy, mapujícího naši pětiletou zkušenost s osvědčenou mikrochirurgickou a rozvíjející se endoskopickou technikou, chceme alespoň částečně přispět k diskuzi o preferenci té či oné transnazální techniky. K tomuto srovnání jsme využili soubor celkem 50 nemocných s hormonálně inaktivními adenomy hypofýzy. Právě afunkční adenomy se nám jevily jako nejpříhodnější stran retrospektivního zkoumání, protože jsou v našem souboru nejvíce zastoupeny a dále v jejich objemových změnách nehrají tolik roli hormonální faktory, jako vidíme u funkčních adenomů.

### **10.2. Předpoklady a cíle studie:**

Při formulaci cílů našeho sledování jsme vycházeli z těchto předpokladů:

- Afunkční adenomy hypofýzy jsou benigní, pomalu rostoucí expanze, jejichž růst je považován za konstantně exponenciální, a to bez ohledu na počáteční objem. K dramatické růstové progresi dochází zpravidla při krvácení do adenomu, ischemii nebo při tvorbě pseudocyst. Některé typy adenomů zaznamenávají rychlejší objemové nárůsty a společně s grafickými příznaky invaze do okolních struktur poukazují na svůj agresivnější potenciál.
- Léčbou volby afunkčních adenomů hypofýzy je operace. Typ operace je volen s ohledem na velikost adenomu, na jeho invazivitu a s ohledem k individuální zkušenosti operátora.
- Radikalita operací společně s bezpečností výkonu jsou základními předpoklady dobrého klinického výsledku.
- Literárně uváděná srovnání výsledků endoskopické a mikroskopické techniky transnazálních resekcí, která jsou zaměřená na radikalitu operace, na efekt endokrinologického a očního zlepšení a pooperační komfort nemocného jsou v literatuře stále kontroverzní s odkazem na nejednotnost analyzovaných parametrů, délku sledování, individuální zkušenost pracoviště apod.
- V literatuře není dořešena podstata invazivity adenomů ani její potenciální vliv na rychlost růstu, není vyřešen ani vztah růstové akcelerace k věku nemocného nebo k přítomnosti proliferačních markerů.

- Spolehlivost proliferačních markerů s ohledem na identifikaci agresivnějších typů adenomů je stále předmětem diskuzí.
- Reziduum adenomu je zpravidla indikací k reoperaci nebo k pooperačnímu ozáření nebo může být doporučeno ke sledování pomocí MR.

Na základě formulovaných předpokladů jsme stanovili konkrétní cíle naší studie.

1. Zhodnocení radikality, endokrinologického a oftalmologického výsledku, dále komplikací transnazálních primooperací v endoskopické (eTSS) a mikroskopické (mTS) skupině doplněné o analýzu krevních ztrát a operačních časů u jednotlivých technik.
2. Ověření závislosti radikality na konzistenci tumoru a invazivitě procesu.
3. Výpočet TVDT (předpokládaný čas zdvojnásobení objemu adenomu) u pooperačních reziduí a jeho korelace s faktory jako jsou věk a přítomnost antigenu Ki-67.
4. Doporučení pooperačního algoritmu sledování reziduí, stanovení indikace reoperace nebo radioterapie.

### **10.3. Metodika:**

Na základě formulovaných cílů studie jsme do souboru zařadili pouhou část našich operantů, kteří ve stanoveném pětiletém intervalu v letech 2013–2017 splňovali následující vstupní kritéria:

- Do retrospektivně hodnoceného souboru bylo vybráno celkem 50 po sobě jdoucích, transnazálně operovaných pacientů pro afunkční adenom hypofýzy. Primárně byli zařazeni do dvou skupin po 25 nemocných podle typu operace (eTSS – endoskopická skupina, mTSS – mikrochirurgická skupina).
- Podle grafické Hardyho škály byly do studie akceptovány adenomy stupně 0–IV. s výjimkou izolované paraselární propagace stádia IV-E. Podle Knospa byly zahrnuty stupně 0–3 s výjimkou 4. stupně. Vyloučeny byly tedy adenomy vyznačující se nejvyšší mírou invaze a paraselární infiltrace, a to z důvodů záměrně plánovaného parciálního výkonu.
- Operace byly prováděny 2 neurochirurgy a jedním otorinolaryngologem, který se podílel na přístupu s endoskopickou fenestrací sfenodálního sinu (FESS) v eTSS skupině. Kontrola radikality u výkonů operovaných mladším neurochirurgem probíhala vždy pod supervizí zkušenějšího. Radikalitu výkonu tak lze interpretovat jako vlastní personální zkušenost autora textu.
- Ambulantní sledování nemocných trvalo minimálně 12 měsíců, dokumentace obsahovala:

- Předoperační a 2 pooperační vyšetření MR hypofýzy v časovém intervalu 3 a 12 měsíců po výkonu.
- Předoperační endokrinologické a oční vyšetření (vívus + perimetr) a ve 3 a 12 měsících po operaci. Nález v jednotlivých kategoriích byl hodnocen termínem: „norma, zlepšení, stacionární, zhoršení“.
- Do studie byli zařazeni pacienti, kteří nebyli dosud operováni, neabsolvovali radioterapii nebo jiné adjuvantní metody léčby, které by zkreslovaly přirozený růst adenomu.
- Histologicky byl potvrzen afunkční adenom hypofýzy.
- Imunohistochemická detekce sledovaného markeru, proliferačního antigenu Ki-67, byla pořízena z materiálu získaného při operaci. Dále byla z tohoto materiálu provedena imunohistochemická endokrinní charakteristika adenomů.

Adenomy byly podle grafického hlediska rozčleněny dle výše zmíněných chirurgických klasifikací. Velikost adenomu a charakteristika jeho růstu byla hodnocena podle Hardyho ve stupních 0–IV. [62]. Míra paraselární invaze byla posuzována na základě předoperační MR podle Knospa [89]. Rozsah resekce výkonu byl vyjádřen při objektivním hodnocení MR v procentech zmenšení původního objemu adenomu a dále byl zaznamenán počtem „GTR“ (gross-total resection – bez makroskopického rezidua), „NTR“ (near-total resection > nebo = 95 % původního objemu) a „STR“ resekci (sub-total resection < 95 %). Konzistence tumoru byla rovněž zjišťována retrospektivně z operačních nálezů, stejně jako doba výkonu a krevní ztráta. Konzistence byla zaznamenána ve škále „řídký“, „tuhý“ a adenom „smíšené“ konzistence. Komplikace byly rozčleněny do kategorií grafických a klinických známek sinusitidy (zápach, sekrece, ztlustění a náplň klínové dutiny na pooperačním MR). Dále byly zjišťovány epizody krvácení, poruchy vízu, per- a pooperační likvorrey a meningitidy. K přesnému odečtu objemu předoperačního nálezu a pooperačního rezidua, byla standardně používána MR v koronárních nativních T1-vážených skenech s tloušťkou řezů 3–4 mm. Data exportovaná ve formátu Dicom byla zpracována plánovací stanicí neuronavigace firmy BrainLab, kde byl pomocí zakresleného tvaru kvantifikován objem sledovaného procesu.

TVDT ve dnech, tedy čas předpokládaného objemového zdvojnásobení tumoru, byl počítán podle vzorce:  $TVDT = t \times \log 2 / \log (V_t / V_o)$   
*(TVDT – tumor volume doubling time, t – čas mezi MR ve dnech, V<sub>o</sub> – iniciální objem tumoru v mm<sup>3</sup>, V<sub>t</sub> – konečný objem tumoru v mm<sup>3</sup>) [195].*

Imunohistochemická detekce proliferačního antigenu byla prováděna stejně jako histopatologický odečet typu tumoru v laboratoři Fingerlandova patologického ústavu a podíleli se na ni dva neuropatologové. Kvantifikace proliferačního indexu v histologickém materiálu byla metodicky kalkulována softwarovou technikou měření pozitivních buněk.

#### Statistické metody:

Před statistickým testováním byla u spojitých dat ověřena normalita rozložení s využitím Anderson-Darling testu. Podle výsledku bylo pro testování rozdílů v distribuci spojitých veličin mezi skupinami využito Studentova t-testu nebo neparametrického Wilcoxonova testu. Pro testování vzájemných lineárních vazeb spojitých veličin byla použita Pearsonova nebo Spearmanova míra korelace. Zastoupení kategorických proměnných bylo posuzováno Fisherovým exaktním testem. Analýza byla provedena v programovém prostředí R (R Development Core Team (2018). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Found. Stat. Comput., 3503. Available at: <http://www.r-project.org>).

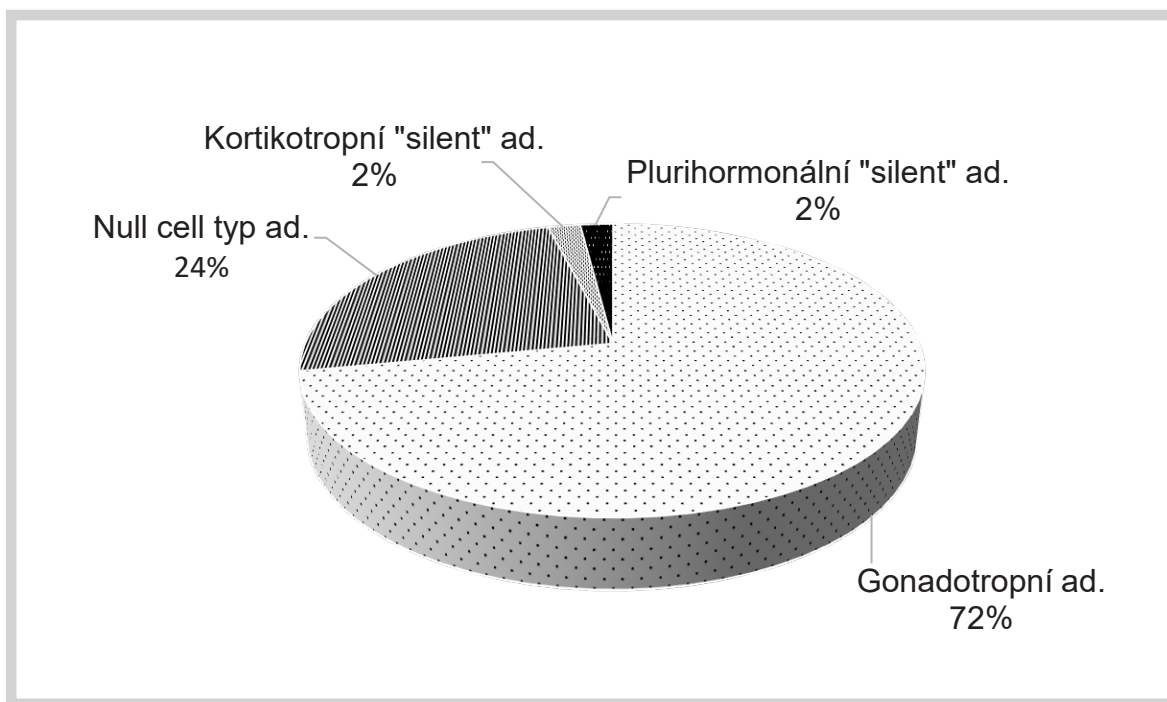
#### **10.4. Materiál a výsledky souboru:**

Obě skupiny eTSS a mTSS s výjimkou zastoupení pohlaví byly statisticky bez významné diference. Celkem bylo v souboru téměř o třetinu méně žen, celkem 18 proti 32 mužům. Nicméně reprezentace obou pohlaví byla mezi oběma skupinami rovnocenná, 16 mužů a 9 žen v každé z nich. Průměrný věk celkového souboru 50 pacientů dosáhl 59,1 roku – v eTSS skupině 58,7 roku a v mTSS skupině srovnatelných 59,6 roku ( $p = 0,8$ ). Iničiální objem afunkčních adenomů činil v průměru v eTSS skupině 7830 mm<sup>3</sup> (medián 6100 mm<sup>3</sup>) proti 6119 mm<sup>3</sup> v mTSS skupině (medián 3997 mm<sup>3</sup>). I když endoskopická část v sobě na první pohled zahrnovala adenomy objemově větší, Wilcoxonův test neprokázal diferenci mezi skupinami na významné hladině ( $p = 0,28$ ;  $d = 0,31$ ).

Doba sledování pacientů se v daném souboru mezi skupinami významně lišila ( $p = 0,0002$ ). Pro eTSS činila v průměru 23,6 měsíce (medián 20 měsíců), pro mTSS 39 měsíců (medián 39 měsíců).

Histopatologická diagnostika prokázala nejčastější přítomnost gonadotropních adenomů hypofýzy, rovněž bez skupinové odlišnosti; celkem 19 případů u eTSS a 17 u mTSS ( $p = 0,4$ ). Reprezentace ostatních subtypů afunkčních adenomů byla v souboru vyjma null-cell varianty (12 pacientů) spíše sporadická. U 2 pacientů byly histologicky odečteny dvě varianty němých adenomů, „silent kortikotropní“

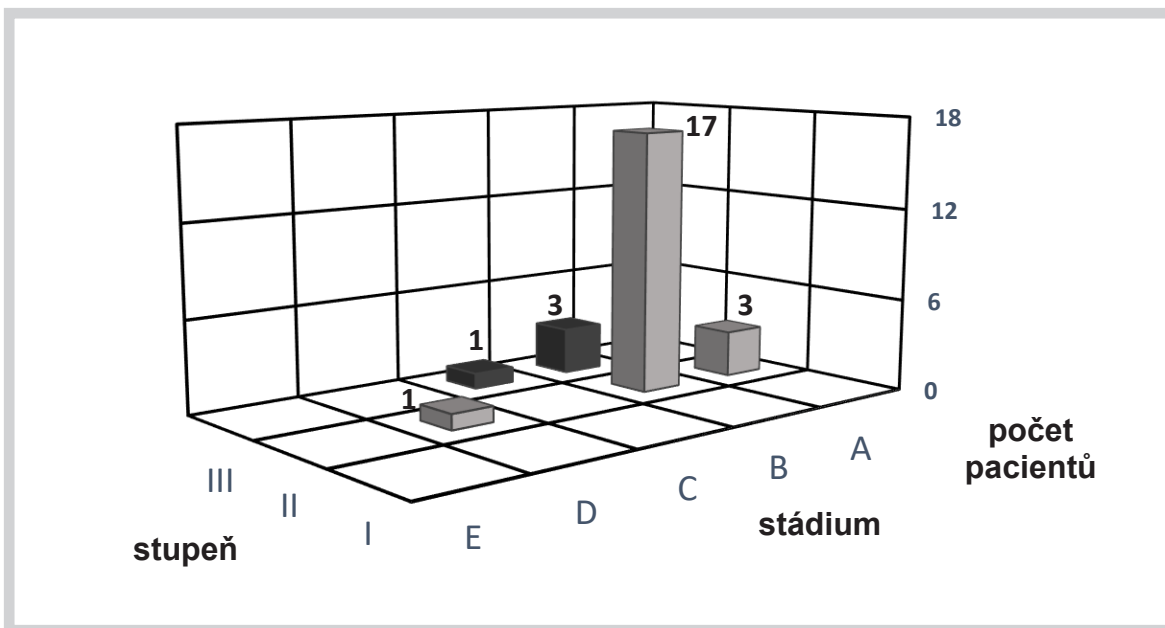
a „silent plurihormonální“ adenom. Celkem ve 4 případech byla histologická identifikace afunkčního adenomu obtížná pro přítomnost nekrotických jevů různého stupně, ve 3 případech s přítomností hemoragické apoplexie. Graf č. 1. zobrazuje zastoupení různých histologických typů afunkčních adenomů v našem souboru.



**Graf č.1: Reprezentace histologických typů afunkčních adenomů**

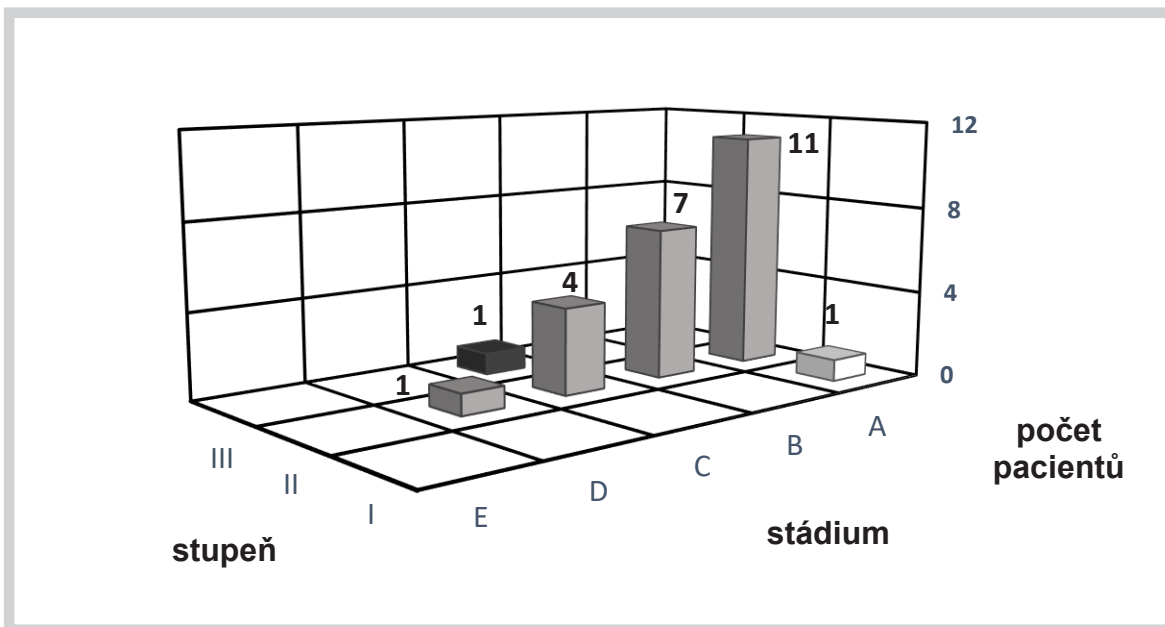
Graf znázorňuje převahu gonadotrofinomů (36; 72 %) a adenomů z nulových buněk (12; 24 %) nad sporadickými „silent“ variantami (2; 4 %).

Podle chirurgických klasifikačních škál bylo rozložení jednotlivých subtypů adenomů odlišné, tzn. jednotlivé skupiny eTSS a mTSS nepracovaly s graficky stejnými typy adenomů ( $p = 0,001$  Hardy /  $p = 0,31$  Knosp). Nejčastějším subtypem v eTSS byl stupeň II-B dle Hardyho a 3. stupeň dle Knospa, zatímco v mTSS skupině dominoval stupeň II-A dle Hardyho, dle Knospa převažoval 2. stupeň. Grafy č. 2. ilustrují zastoupení jednotlivých stupňů adenomů podle Hardyho klasifikace, izolovaně pro eTSS skupinu (2a) a mTSS skupinu (2b).



**Graf č.2a: Zastoupení adenomů v eTSS dle Hardyho**

Převahu v endoskopickém souboru (eTSS) vykazují stupeň II-B dle Hardyho (17; 68 %) s elevací chiazmatu v porovnání se stupněm II-A (3; 12 %) s pouhým kontaktem chiazmatu. Z grafu je patrná celková dominance II. stupně (21; 84 %) proti III. stupni (4; 16 %).

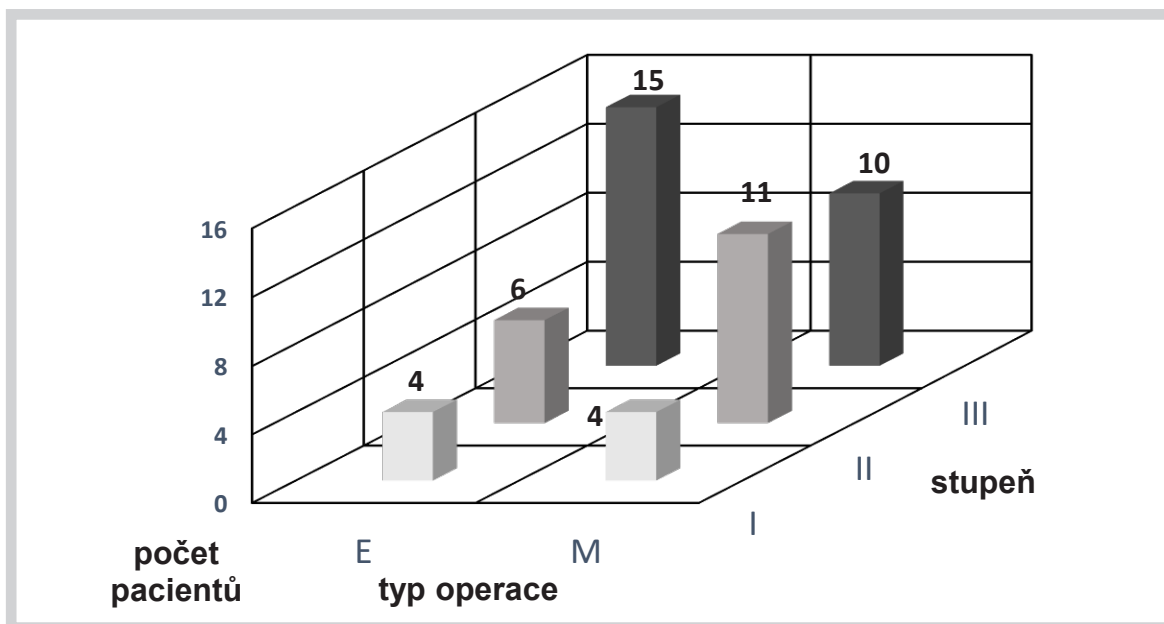


**Graf č.2b: Zastoupení adenomů v mTSS dle Hardyho**

Mikrochirurgická skupina (mTSS) je většinou zastoupena stupněm II. dle Hardyho (23; 92 %), ve kterém převažuje stádium „A“ s adenomy vyplňujícími supraselární cisternu (11; 44 %) nad stádiem „B“ s adenomy elevujícími chiazma (7; 28 %).



Z grafů 2a a 2b vyplývá, že eTSS skupina byla ve srovnání s mTSS skupinou reprezentována většími adenomy s ohledem na supraselární extenzi. Graf č. 2c názorně zobrazuje převahu paraselárně invazivějších adenomů u eTSS skupiny při hodnocení podle Knospa.



**Graf č.2c: Zastoupení adenomů dle Knospa (eTSS i mTSS)**

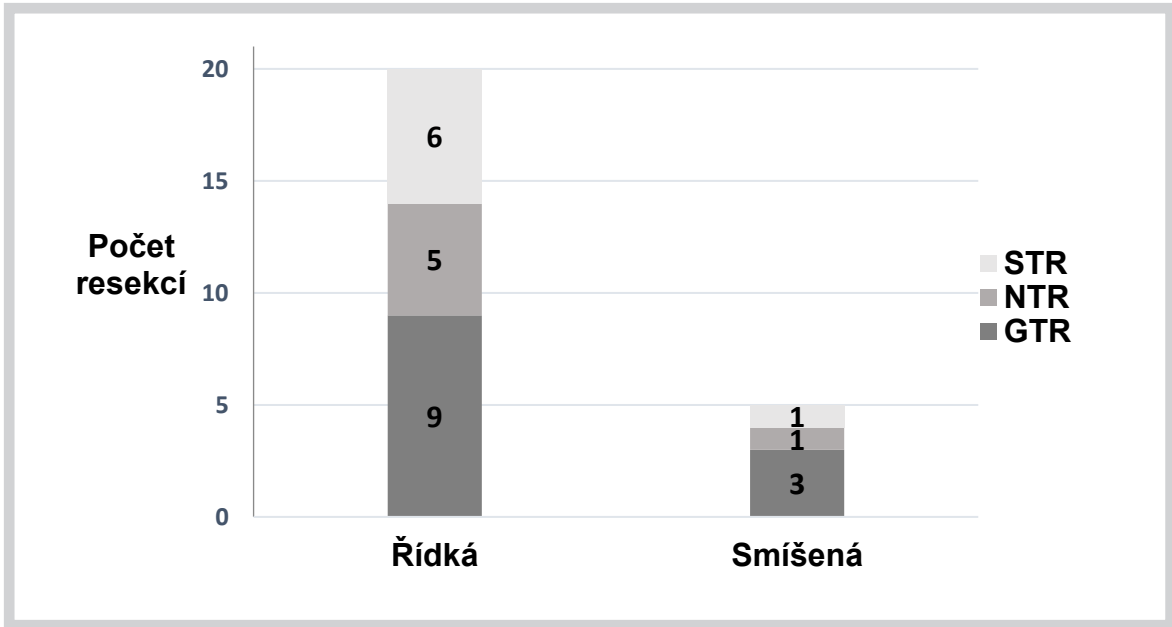
V endoskopické skupině (eTSS) převažuje stupeň 3. (15; 60 %) nad stupněm 2. (6; 24 %). V mikrochirurgické skupině (mTSS) je stupeň 2. a 3. zastoupen rovnoměrně. V porovnání eTSS a mTSS je patrna převaha invazivnějších adenomů v eTSS skupině (15; 60 % versus 10; 40 %).

V celém souboru bylo dosaženo „GTR“ resekce v 50 % případů (25 z 50), z toho v eTSS skupině ve 48 % (12 z 25), v mTSS v 52 % (13 z 25). „NTR“ resekce bylo celkově docíleno ve 26 % (13 z 50), z toho v eTSS v 17,3 %, v mTSS ve 28 % a „STR“ resekce celkově ve 24 % (12 z 50), z toho v eTSS ve 28 % a v mTSS ve 20 %. Celkově nebyla zaznamenána v této kategorii statisticky významná diference mezi oběma metodami ( $p = 0,87$ ). Sloučíme-li kategorie „GTR“ a „NTR“ do širší skupiny radikálních resekcí (s reziduem do 5 %), dostáváme se celkově na 76% hladinu radikálních výkonů, z toho 72% pro eTSS a 80% pro mTSS skupinu, opět bez statisticky významného rozdílu mezi metodami ( $p = 0,74$ ). Procentuální redukce objemu byla endoskopickou operací dosažena celkem na průměrné hodnotě 95,8 %, s mikroskopem jen nevýznamně statisticky méně, a to v 92,7 % ( $p = 0,95$ ). Průměrná hodnota pooperačního objemu přitom činila pro eTSS 302 mm<sup>3</sup>, pro mTSS 445 mm<sup>3</sup> ( $p = 0,79$ ).

Pro nápravu asymetrie, která vzešla z iniciálně větších a tím pádem i na radikalitu náročnějších adenomů v endoskopické skupině, jsme doplnili korelaci mezi podskupinami dle Hardyho (I-A až II-B versus II-C až III-C). Podle Knospa jsme ještě porovnali neinvazivní stupně 0–1 s vyššími, invazivějšími stupni 2–3. Nastavili jsme tak jistou arbitrážní hranici mezi operačně relativně „lehčí“ a „těžší“ resekce. Podskupina menších adenomů dle Hardyho (I-A, II-A, II-B) byla pro obě techniky homogenní věkem. Obě skupiny se odlišovaly z hlediska iniciálního objemu s převahou větších u endoskopické skupiny, ovšem bez statistické signifikance ( $p = 0,21$ ). I přes tento počáteční hendikep dokázala být endoskopická skupina lepší v procentech resekce, když dokázala odstranit 96,25 % iniciálního objemu, zatímco mikroskopická technika o něco méně, 92,6 %. Statisticky nebylo procento resekovaného objemu mezi metodami významně odlišné ( $p = 0,9$ ), stejně tak počet „GTR/NTR/STR“ resekcí nevykazoval statisticky významnou hladinu rozdílu mezi technikami ( $p = 0,83$ ). Naproti tomu hodnocená kategorie větších adenomů dle Hardyho (II-C, II-D, III-B, III-C), iniciálně homogenní věkem i objemy, měla zcela srovnatelnou míru resekce, ať už vyjádřenou procenty redukce objemu (94 % eTSS vs. 93 % mTSS;  $p = 1$ ), velikostí residua ( $p = 0,93$ ) nebo zastoupením kategorií resekce ( $p = 1$ ).

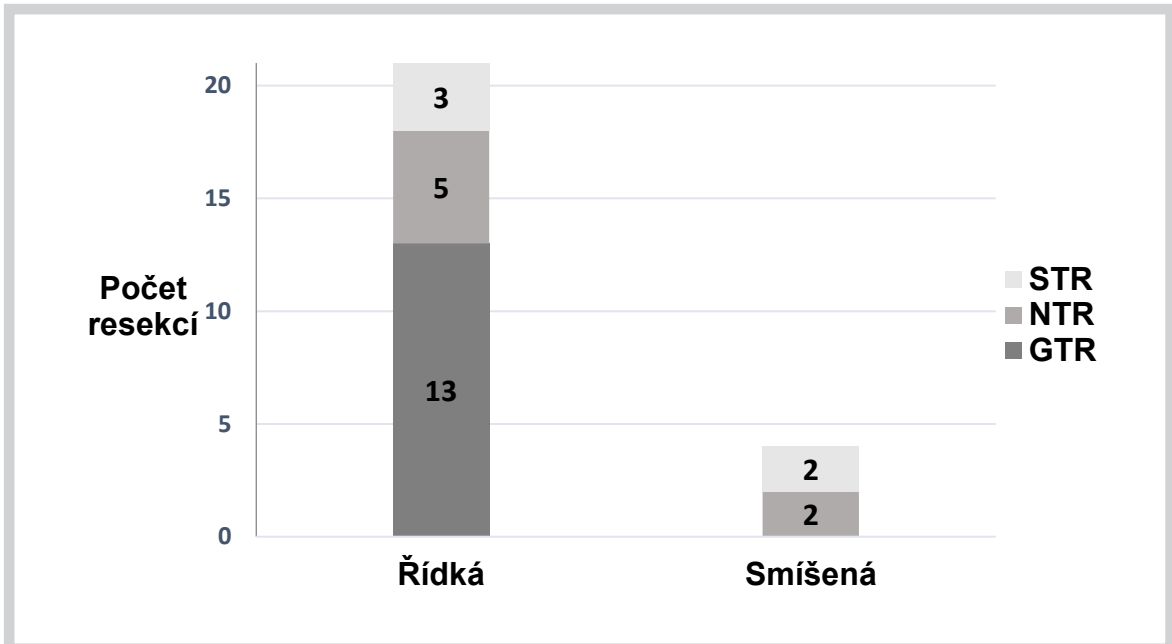
Porovnání relativně „lehčích a těžších“ resekcí dle Knospa arbitrážně rozdělilo pacienty na dvě podskupiny. První, neinvazivní podskupinu (0.–1. stupeň), tvořilo celkem 8 pacientů, shodně po 4 pacientech na obou stranách. Druhou podskupinu (2.–3. stupeň) reprezentovalo celkem 42 nemocných, po 21 na každé straně, opět s větším zastoupením invazivnějších procesů gr. 3 v eTSS skupině. V kategorii neinvazivních adenomů nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi kategoriemi resekcí ( $p = 1$ ). Radikální „GTR“ resekce byla celkově registrována u 62,5 % (5 z 8) nemocných. Ve druhé podskupině invazivnějších adenomů bylo dosaženo „GTR“ resekcí celkem u 47,6 % (20 ze 42; 10 eTSS / 10 mTSS), „NTR“ u 31 % (6 / 7) a „STR“ u 21,4 % (5 / 4) pacientů, opět u obou metod bez náznaku diference ( $p = 1$ ). Rozdíl „GTR“ resekcí u obou skupin 62,6 % v porovnání se 47,6 % nebyl potvrzen na statisticky významné hladině ( $p = 0,7$ ).

Závislost konzistence procesu a radicality výkonu byla metodicky vztažena jako kategorie „GTR/NTR/STR“ versus „řídka“ nebo „smíšená“ konzistence adenomu. I přes jasný pokles radikálních resekcí u smíšených konzistencí v jednotlivých skupinách (GTR 22 / 3, NTR 10 / 3, STR 9 / 3), nebyla korelace v celém souboru ani mezi jednotlivými metodami potvrzena na statistické hladině významnosti ( $p = 0,44$ ). Vztah radicality a konzistence adenomů zobrazují sloupcové grafy č. 3, izolované pro eTSS skupinu (3a) a mTSS skupinu (3b).



**Graf č. 3a: Typy resekcí u tumorů s řídkou a smíšenou konzistencí – eTSS**

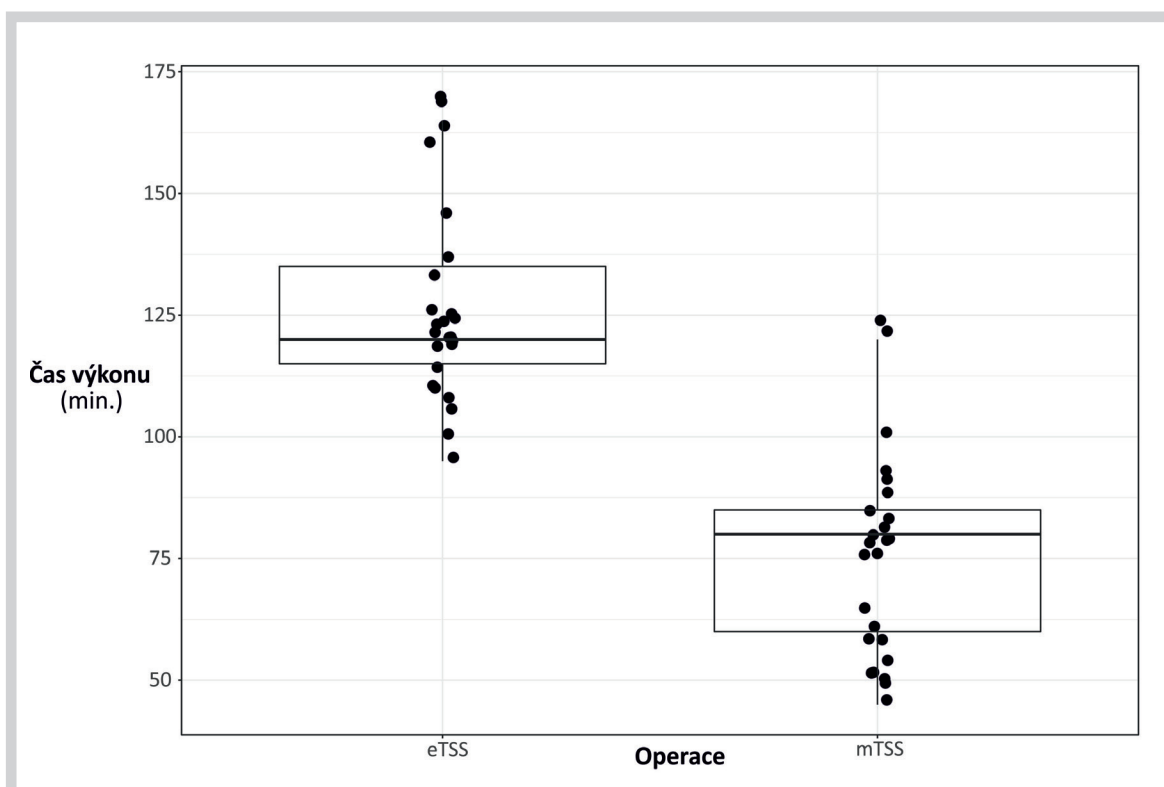
V endoskopické skupině (eTSS) bylo dosaženo „GTR“ resekce u 9 pacientů (36 %) s „řídkou“ konzistencí, zatímco u „smíšené“ konzistence pouze u 3 nemocných (12 %).



**Graf č.3b: Typy resekcí u tumorů s řídkou a smíšenou konzistencí – mTSS**

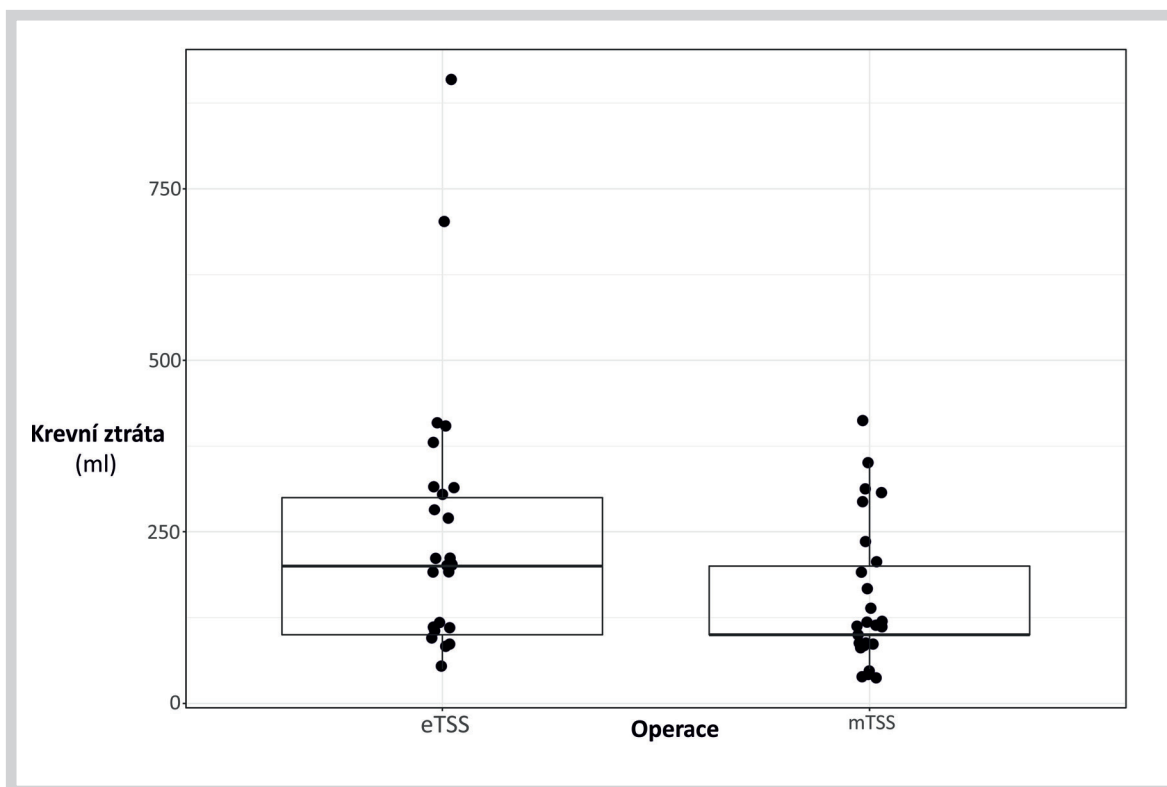
V mikrochirurgické skupině (mTSS) bylo radikálně odoperováno 13 nemocných (52 %) s „řídkou“ konzistencí nádoru, zatímco se „smíšenou“ konzistencí pouze 2 pacienti (8 %).

Údaje o operačních časech výkonů a objemech krevních ztrát byly retrospektivně získány z anesteziologické dokumentace. Čas transnazálních výkonů se v obou podsouborech signifikantně lišil ( $p = 3,055e-08$ ). Endoskopická skupina pracovala na sále v průměru 127 min. (medián 120 min.), zatímco mikrochirurgická končila v průměru za 75 min., tedy asi o 50 min. dříve (medián 80 min.). Tomu odpovídal i signifikantně nižší objem krevní ztráty při výkonu s mikroskopem ( $p = 0,027$ ). Při endoskopické technice došlo ke krevní ztrátě ve středním objemu 256 ml, zatímco u mikrochirurgické operace dosáhla 156 ml (medián 200 ml vs. 100 ml). Operační čas a krevní ztráty při výkonech jsou zobrazeny na grafu č. 4 a 5.



**Graf č. 4: Čas výkonu u eTSS a mTSS resekcí.**

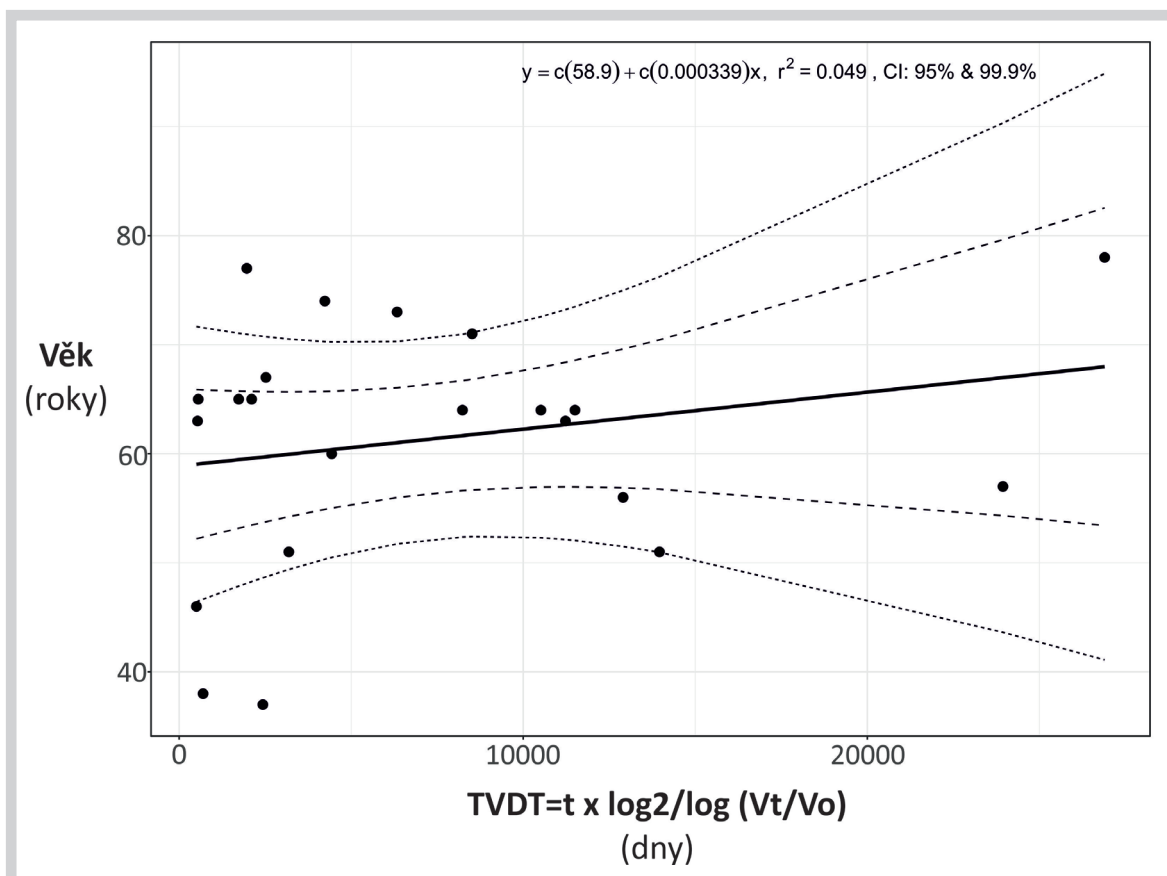
*Medián operačního času byl v endoskopické skupině (eTSS) signifikantně delší než ve skupině mikrochirurgické (mTSS) – 120 min. versus 80 min.*



**Graf č. 5: Krevní ztráty u eTSS a mTSS resekci.**

*Krevní ztráty byly v endoskopické skupině (eTSS) vyšší než v mikrochirurgické skupině (mTSS) – medián 200 ml versus 100 ml.*

Rezidua adenomů po operaci byla na pooperačních MR skenech odečtena celkem u 44 % pacientů (22 z 50). U těchto reziduí byl stanoven logaritmický výpočet hypotetického zdvojnásobení objemu rezidua (TVDT). Výpočet vycházel ze dvou hodnot reziduálního objemu na pooperačních MR a dále započítával čas mezi oběma vyšetřeními. Závislost rychlosti růstu (TVDT) na věku nebyla potvrzena na statisticky významné úrovni ( $p = 0,67$ ), což je přehledně znázorněno na grafu č. 6 (viz následující strana).



**Graf č.6: Závislost rychlosti růstu (TVDT) na věku**

Rychlost růstu adenomu vyjádřená hodnotou TVDT (čas předpokládaného objemového zdvojnásobení tumoru) na lineárním grafu nekorresponduje s věkem nemocného ( $p = 0,67$ ).

Závislost rychlosti růstu (TVDT) na přítomnosti antigenu Ki-67 nebyla statisticky prokázána – v kategorii Ki-67 0–1 % s  $p = 0,34$ , 1–2 % s  $p = 0,45$  a vyšší rozmezí indexu 2–3 % s  $p = 0,1$ . U 2 pacientů s vyšším Ki-67 > 3 % nebyly doposud nalezeny grafické známky rezidua či recidivy procesu. Dva pacienti, po jednom z každé skupiny, byli na základě grafické progresse rezidua ve sledovaném intervalu ozáření pomocí LGN.

Oční poruchy ve smyslu snížení zrakové ostrosti vnímalo před operací celkem 48 % nemocných (24 z 50), z toho většina (17 z 24; 70,8 %) v eTSS skupině. V eTSS skupině po 3 měsících udávalo zlepšení celkem 94,1 % (16 ze 17) pacientů, jeden zůstal na stejné úrovni, aby se zlepšil až ke kontrole po 12 měsících od operace. V mTSS souboru došlo k subjektivnímu pocitu zlepšení u pacientů po 3 měsících v 71,4 % (5 ze 7), zbylí 2 dosáhli normy opět až po roce od operace. Rozdíl mezi metodami nebyl ve zlepšení zrakové ostrosti po 3 a 12 měsících statisticky významný ( $p = 0,74$  /  $p = 1$ ).



Chiazmatický syndrom v podobě výpadů zorného pole různého stupně byl registrován před operací celkem u 54 % nemocných (27 z 50). U endoskopicky řešených, větších adenomů, bylo postižení perimetru iniciálně větší (19 z 27; 70,4 %). Objemově menší adenomy mikrochirurgické skupiny byly touto poruchou zatíženy ve 29,6 %. Zlepšení chiazmatického syndromu po operaci bylo v eTSS skupině docíleno po 3 měsících u 17 nemocných (17 z 19; 89,5 %), u zbylých 2 se jeden částečně upravil do roka od výkonu (18 z 19; 94,6 %). Jeden nemocný s atrofickými změnami na papilách zrakových nervů zůstal s deficitem původního, bitemporálního výpadu (1 z 18; 5,4 %). Defekt zorného pole se u mikrochirurgické skupiny zlepšil na 3 měsících po operaci u všech 8 pacientů (8 z 8; 100 %). Přesvědčivé zlepšení perimetrické poruchy, samotnými pacienty vnímané jako významné, udávalo celkově 96,3 % (26 z 27) pacientů. Parciální, reziduální defekty v podobě diskretních výpadů zorného pole, navzdory absenci subjektivních obtíží, byly oftalmology popisovány asi v pětině celkového souboru (6 z 27; 22,2 %), a to u eTSS u 4 (4 z 19; 21 %) a mTSS u 2 (2 z 8; 25 %) nemocných. Obě metody se podílely na zlepšení perimetrického výpadu na 3 i 12 měsících po operaci statisticky stejnou měrou ( $p = 1$ ).

K posouzení endokrinologického deficitu bylo standardně použito srovnání předoperačního a pooperačního hormonogramu po 1 roce od operace. Celkem v souboru 50 operovaných nemocných se endokrinologicky zlepšilo, tzn. upravilo v deficitu minimálně v 1 hormonální ose, celkem 34 % pacientů (17 z 50); z toho 10 operovaných endoskopem (10 z 25; 40 %) a 7 mikroskopem (7 z 25; 28 %). Stacionární hormonogram bez posunu v hormonálních osách byl zjištěn u 46 % souboru (40 % eTSS / 52 % mTSS). Naopak zhoršení endokrinologické funkce hypofýzy (přibyl deficit v jedné nebo více hormonálních osách, a to bez ohledu na případné zlepšení v jiné) zaznamenala celkem pětina pacientů (10 z 50; 20 %), a to po pěti u každé ze skupin. I přes lepší výsledky eTSS souboru nebyl rozdíl mezi operačními metodami statisticky významný ( $p = 0,67$ ). Soubor jsme ještě analyzovali v kategorii nemocných „BEZ“ a „S“ předoperačním deficitem. V první kategorii nemocných bez předoperační hormonální substituce, byl srovnáván efekt eTSS (13 p.) versus mTSS (18 p.) na hormonální kondici hypofýzy. Zlepšení bylo vykázáno v 76,9 % vs. 38,9 %, zhoršení v 7,7 % vs. 22,2 % a stav beze změny v 15,4 % vs. 38,9 %. Výsledky ve většině parametrů opět nahrávaly endoskopickým resekcím, které i přes náznaky korelací významné statistické úrovně nedosáhly ( $p = 0,15$ ). V druhé kategorii zatížené předoperačním deficitem se zhoršila předoperační situace u eTSS (12 p.) ve 33 % vs. ve 14 % u mTSS (7 p.). Stejný hormonální deficit přetrvával v 66,7 % u eTSS a 86 % u mTSS skupiny. Obě metody byly opět statisticky rovnocenné, a to i přes lehkou optickou převahu u mTSS skupiny ( $p = 0,6$ ).

Komplikace závažnějšího rázu postihly v našem souboru celkem 4 pacienty (4 z 50; 8 %). V jednom případě po eTSS došlo do týdne od operace k epistaxi (1 z 50; 2 %). Zdroj krvácení ze sfenopalatinní arterie byl otorinolaryngology ošetřen při jedné hospitalizaci nemocné, a to bez klinických následků. V ostatních 3 případech se jednalo o zánětlivou komplikaci v cestě přístupu, o sfenoidální sinusitidu, která byla залéčena lokální i celkovou ATB terapií (3 z 50; 6 %). U dvou nemocných (po jednom z eTSS a mTSS) byla sinusitida léčebně zvládnuta v intervalu 3–12 měsíců od operace. Jeden pacient se pro zánět v klínové dutině léčil ještě při kontrole po 1 roce (mTSS). Zápach z nosu reklamovali při ambulantním vyšetření celkem 3 pacienti, 2 z eTSS skupiny, jeden z mTSS skupiny. Přechodnou serózní sekreci z nosu uvádělo celkem 8 pacientů (8 z 50; 16 %), rovnocenně po 4 z každé skupiny. Grafické MR známky potenciálního infektu v klínové dutině jsme zaznamenali na 3 měsících celkem u 19 pacientů v podobě ztlustění sliznice (19 z 50; 38 %), v 9 případech (9 z 50; 18 %) s tekutinovou výplní sfenoidu. Peroperační likvorea souboru registrovaná u 7 endo- a 8 mikroskopických výkonů (15 z 50; 30 %) se v pooperačním průběhu nevyskytla ani v jednom případě. Rovněž nebylo v našem souboru zaznamenáno pooperační zhoršení vízu. Kontrolní hormonogram prokázal u 10 pacientů (11 z 50; 20 %) nárůst deficitu v jedné nebo dvou hormonálních osách oproti stavu před operací. U jednoho nemocného se rozvinul diabetes insipidus, paradoxně s odstupem půl roku od operace bez grafického důvodu (eTSS – 2 %). Přechodný diabetes insipidus u 7 pacientů (7 z 50; 14 %) bezprostředně po operaci nebyl považován za hormonální deficit. U jednoho nemocného došlo k SIADH měsíc po operaci, který si vyžádal substituci natria v rámci hospitalizace na spádovém interním oddělení.

### **10.5. Shrnutí výsledků – diskuze:**

Literární údaje komparativních studií zabývající se výsledky resekci afunkčních adenomů hypofýzy reflektují nejednotnost, a to především metodickou. Ta je dána povětšinou retrospektivním charakterem prací, odlišnou definicí radikality resekci, problematickou interpretací očního a hormonálního zlepšení nebo různou fází učební křivky u té či oné metody. Operační zkušenost se zažitou operační technikou představuje podstatný faktor dobrého klinického výsledku. I když je v textech studií často opomíjen, stojí nepochybně vedle technických předností použité techniky na jedné z nejvyšších příček v důležitosti [12, 71]. Rozdíly v radikalitě mezi endoskopickou a mikroskopickou technikou ve prospěch endoskopické metody publikovala řada autorů, přičemž někteří zdůrazňovali její lepší efekt s narůstajícím

stupněm invazivity dle Knospa. Menší a méně invazivní adenomy takovou přímou úměrou nevykazovaly [126, 194]. Radikalita mikrochirurgických resekcí adenomů hypofýzy se literárně pohybuje v rozmezí 50–75 % [45, 83]. Endoskopická technika ji překonává v udávaném rozsahu 55–95 % radikálních výkonů, a to v závislosti především na velikosti adenomů [33, 34, 133]. Recentní metaanalýza zahrnující 70 studií s 2655 pacienty s afunkčními adenomy prokázala signifikantní diferenci ve prospěch endoskopických „GTR“ resekcí, a to 71 % pro endoskopickou techniku a 60,7 % pro mikroskopickou [2]. Naopak další přehledové studie signifikantní rozdíl mezi metodami v procentu radikálních resekcí nenalezly [170, 186, 194, 191]. Obdobnou zkušenost s vyrovnaností obou technik jsme zaznamenali i v našem souboru. Míra radikality stanovená procentuální redukcí původního objemu byla dosažena u obou technik v podobné míře, stejně tak zastoupení „GTR/NTR/STR“ resekcí nebylo signifikantně odlišné. Při pojetí radikálního výkonu jako „GTR plus NTR“ (residuum do 5 % objemu), se úspěšnost v eTSS souboru zvedla ze 48 % na 72 % a z 52 % na 80 % v mTSS skupině. Obě metody byly ve výsledku radikality statisticky rovnocenné, i když endoskopická skupina byla zatížena hendikepem větších a invazivnějších adenomů. Obě techniky byly srovnatelné i v zúžených souborech „menších/větších“ a dále „méně/víceinvazivních“ adenomů. Ve výsledcích našeho souboru byla naznačena závislost radikality na stupni invaze, a to počtem 62,6 % radikálních resekcí u neinvazivních versus 47,6 % u invazivních adenomů, nicméně bez průkazu difference na statisticky významné úrovni. Zhodnocení našich výsledků tedy nepřineslo očekávanou korelaci mezi radikalitou a stupněm invaze adenomu, jako se podařilo prokázat jiným autorům [36, 126]. Paraselární invaze je považována, vyjma 4. stupně dle Knospa, za vlastnost, která je literárně spojována s lepšími endoskopickými výsledky. Data našeho souboru naopak naznačují, že i lehká paraselární invaze není na překážku ani mikroskopické metodě. Přispívá k tomu jistě i naše specifická operační technika s použitím bajonetových zrcátek, využívaná při pátrání po zbytcích tumoru v záhybech intraselárního prostoru.

V průkazu korelace mezi konzistencí procesu a radikalitou jsme rovněž nedosáhli očekávané statistické významnosti, přestože dílčí výsledky tento vztah naznačovaly. Vysvětlením této diskrepance může být vyšší četnost smíšených, tedy relativně resekalibilních lézí, a naopak absence zcela tuhých lézí, které radikalitu logicky významně limitují.

Statisticky významnou korelaci naopak vykazoval čas chirurgického výkonu, kdy mikroskopická technika byla v průměru kratší o 50 minut. Krevní ztráta byla opět signifikantně nižší u mikroskopické skupiny, a to v průměru o 100 ml. Obě tyto závislosti patří mezi očekávané korelace, které jsou dány charakterem a hlavně

rozsahem přístupu, které potřebují jednotlivé techniky k bezpečnému ovládní nástrojů. Endoskopická fenestrace klínové dutiny, standardně prováděná u elektivních binostrální přístupů, je prostorově náročnějším a pracnějším přístupem než jaký vyžaduje mikrochirurgická metoda.

Rychlost růstu našich 22 reziduí nevybočovala z normálních vzorců objemových progresí, typických pro benigní léze. Čas jejich předpokládaného zdvojení nekoreloval s věkem, stejně tak nebyla nalezena pozitivní souvislost mezi rychlostí růstu a četností antigenu Ki-67 [195]. Korelaci s věkem se nám podařilo shledat a potvrdit na větším souboru v naší minulé studii, kdy hranice 65 let věku byla mezí mezi rychlejšími a pomalejšími růsty [28]. Stejně jako v minulé analýze se nám opět nepodařilo v antigenu Ki-67 nalézt spolehlivého ukazatele rychlejších růstových progresí. Přes tento opakovaný neúspěch stále intuitivně věříme spolu s dalšími autory, že jeho vyšší hodnota signalizuje růstovou agresí [35, 193, 196, 199, 200]. Otázkou dalšího zkoumání zůstává, kam bude nastavena přelomová arbitrážní hodnota indexu antigenu. Zatím platný konsenzus evropské endokrinologické společnosti hovoří o úrovni 3 %. Naši 2 pacienti, kteří přesáhli tuto hranici, byli resekováni radikálně a jejich follow-up je tomu časově přizpůsoben. Měření objemových křivek se stanovením TVDT má praktický dopad ve sledování adenomů a hlavně v predikci jejich kontaktu s chiasmatem. Uplatňuje se nejenom při sledování operačních reziduí, ale i u nemocných, kteří doposud operováni nebyli a jsou pouze observováni. Těm může být harmonogram kontrolních MR vyšetření doslova „ušit na míru“.

Literární údaje hodnotící zrakové poruchy a jejich nápravu po operační dekompresi se velice různí. Nejednotnost vstupních kritérií jednotlivých studií se přenáší i do diskrepancí ve výsledcích. Efekt operačních výkonů závisí na době trvání očních příznaků, která úzce souvisí s trofickou kondicí zrakových nervů. Dále závisí na věku nemocných a jejich systémových chorobách, jako jsou arteriální hypertenze a diabetes mellitus. Podstatně méně se na efektu zlepšení zrakových příznaků podílí typ použité operační techniky [79, 126, 170]. V našem souboru bylo před operací odhaleno snížení zrakové ostrosti celkem u 48 % pacientů, z toho byla z více než 2/3 postižena endoskopická skupina, která v sobě zahrnovala v průměru větší adenomy. Významného zlepšení této poruchy bylo dosaženo již při první ambulantní kontrole v 94 % v eTSS a v 71,4 % mTSS skupině. Zbylí pacienti byli podle očního vyšetření zlepšeni k normě až v čase 12 měsíců od výkonu. Chiazmatický syndrom s různými perimetrickými výpady byl předoperačně zaznamenán celkově u 54 % nemocných, opět s převahou v endoskopické skupině. Významného zlepšení perimetru se dočkalo celkově přibližně 96 % nemocných, pouze jeden pacient s bi-

temporálním výpadem a atrofií papil n. II se ani po roce nezměnil. Obě metody resekce byly v efektu zlepšení zorného pole po roce od výkonu stejně efektivní. Ani jeden nemocný nebyl v našem souboru v souvislosti s operačním výkonem zhoršen. Naše výsledky se v zásadě shodují i s literárními poznatky ostatních autorů, kdy normalizace očních poruchy byla dosažena v rozmezí 91–94,7 % případů, stabilizace očního nálezu ve 3,8–9 % a zhoršení vízu pod 1,2 % [33, 47, 194]. Parézy hlavových nervů na podkladě apoplexie do tumoru, konkrétně abducentu u našich 2 nemocných a okulomotoriu u jednoho nemocného v mTSS skupině, zregredovaly ve všech 3 případech do první ambulantní kontroly.

Hodnocení hormonální kondice hypofýzy před a po operaci bylo v našem souboru prováděno retrospektivně na základě předoperačního vyšetření a kontrolních dvou hormonogramů na 3 a 12 měsíců po operaci. Retrospektivní analýza narážela na nejednotné referenční meze různých laboratoří a dále se potýkala s nekompletností získaných dat. Při hodnocení souboru jsme navíc nabyli přesvědčení, že předoperační vyšetření hormonálního profilu nebylo v terénu zpracováno s takovou pečlivostí, jakou jsme zaznamenali v pooperačním průběhu. Za stabilnější a přesvědčivější výsledek hormonálního deficitu byl považován až odběr ve 12 měsících po operaci. Nebyl zatížen profylaktickou hormonální substitucí a podle našeho názoru lépe odrážel aktuální funkční situaci hypofýzy než čerstvé pooperační hodnoty. Zhoršení bylo definováno nutností hormonální substituce a přítomností nové laboratorní abnormality v jedné z hormonálních os, a to i přes případné zlepšení v jiné. Zlepšení bylo naopak vnímáno jako úprava původní hormonální abnormality, a to včetně pseudoprolaktinémie. Ta se literárně upravuje logicky nejlépe, a to až v 78 %, protože je působena kompresí stopky a nikoliv útlakem funkční tkáně hypofýzy [24].

V našem souboru se endokrinologicky zlepšilo celkem 34 % nemocných, 40 % v eTSS a 28 % v mTSS skupině. Stacionární hormonogram vykazovalo celkově 46 % pacientů, přičemž ke zhoršení došlo ve 20 %, shodně u obou skupin. Celkově lepší endokrinologické výsledky u endoskopicky operovaného souboru nedosáhly při srovnání s mikroskopickou skupinou statisticky významné difference. Výsledky našeho souboru tak favorizují spíše endoskopickou techniku, což odpovídá i zkušenosti ostatních autorů [118, 146, 162]. Zmiňovanou větší šetrnost si naopak přisvojuje pro mikrochirurgickou techniku Nomikos, který na 660 pacientech prokazuje excelentní výsledky u mikrochirurgického souboru, kdy se hormonálně zlepšilo téměř 50 % nemocných, stacionárních zůstalo necelých 49 % a jen 1,4 % se endokrinologicky zhoršilo [145]. Realističtější výsledky mikrochirurgických soubo-



rů byly předloženy dalšími autory s afunkčními adenomy, kteří endokrinologicky zlepšili pacienty v rozmezí 25–35 % a zhoršili ve 29–32 % [75, 137].

Komplikace rinologického charakteru, kam řadíme krvácení a zánět v koridoru přístupu, se při zhodnocení našeho souboru dostaly pod akceptovatelnou 8% hranici. Jeden pacient z eTSS skupiny s pozdní epistaxí (2 %) pro krvácení ze sfenopalatinní arterie byl ošetřen otorinolaryngology. Tři další pacienti (6 %) byli celkově zaléčeni pro známky pooperační sinusitidy, z nichž jeden se léčil ještě při roční kontrole. Obě metody vyšly z tohoto srovnání rovnocenně, obě komplikace se souhrně týkaly 2 pacientů z každé skupiny. Menší stížnosti na pooperační dyskomfort, jako je zápach nebo přechodná sekrece z nosu, udávalo dalších 8 pacientů (16 %), opět shodně po 4 nemocných z každé skupiny. Literárně registrujeme převahu prací, které po stránce pooperačního komfortu upřednostňují endoskopickou techniku [34, 38]. Literární tvrzení o častější pooperační sinusitidě až v 9 % u mikroskopických výkonů, narozdíl od 2 % u endoskopických výkonů, náš soubor nepotvrzuje [17]. Názor, že použití mikroskopického retraktoru, který ischemizací sliznice predisponuje k tvorbě zánětu, považujeme v literatuře spíše za ojedinělý. Navíc argumenty snášené proti mikrochirurgické technice často zmiňují morbiditu sublabiálního přístupu, který je dnes už většinou pracovišť dávno opuštěn a nahrazen šetrnějším, paraseptálním přístupem [174]. Nález ztlustění sliznice (38 %) nebo tekutinové výplně sfenoidu (18 %) na časných MR kontrolách byl v našem souboru poměrně častým jevem, který se spíše jevil jako nevýznamná pooperační změna regredující v čase. Peroperační likvorea byla registrována v poměrně vysokém procentu (30 %) symetricky v obou skupinách. O dobré kvalitě uzávěru svědčí i fakt, že ani v jednom případě nepřerostla v pooperační komplikaci, ať už likvorovou sekreci nebo meningitidu. Literárně se pooperační likvorea vyskytuje u mikroskopické techniky kolem 1–3 % [21]. Endoskopické výkony jsou touto komplikací zatíženy v podstatně větší míře, zvláště jsou-li rozšiřovány k resekcím nepituitárních lézí – viz kapitola komplikace. Pooperační meningitida osciluje literárně kolem 1 % a rovnoměrně postihuje obě techniky [3, 17, 191]. Pooperační zhoršení vize nebo závažnější cévní poranění nebylo v našem souboru zaznamenáno. Rozvoj pozdního diabetu insipidu u jednoho endoskopického pacienta po 6 měsících bez jasné grafické korelace přisuzujeme spíše ischemickým cévním změnám. Stejně tak hodnotíme pozdní minerálovou dysbalanci v podobě SIADH u chirurgicky řešené nemocné. Přechodný diabetes insipidus ve 14 % našeho souboru spadá do literárního rozmezí 4–19,6 % s větším podílem mikroskopických technik. Permanentní forma DI literárně kolísající v endoskopických sériích od 0–2 % a v mikroskopických sériích mezi 2–10 %, nebyla v našem souboru v klasické podobě zastížena [194]. Po-



čet našich nemocných, kterým byla po operaci nasazena nebo navýšena hormonální substituce, spadá do literárně akceptovatelných 20 % endokrinologického zhoršení. Nárůst pooperačních hormonálních deficitů odráží i aspekt pečlivějšího a přísnějšího endokrinologického sledování ve srovnání se stavem před operací, kdy příznaky hormonálního deficitu byly často přičítány vyššímu věku nebo přidruženým chorobám.

## **10.6. Závěr:**

Retrospektivní analýza transnazálních resekcí afunkčních hypofyzárních adenomů na vybraném souboru 50 pacientů v letech 2013–2017, měla za cíl zmapovat operační zkušenosti s rozvíjející se endoskopickou technikou a srovnat její výsledky s osvědčenou mikrochirurgickou technikou. Na stanovené cíle studie jsme se snažili odpovědět v následujících bodech:

1. Radikalita výkonů v obou skupinách byla i přes vyšší zastoupení větších a invazivnějších adenomů v endoskopickém souboru statisticky srovnatelná. Obě metody byly z tohoto hlediska zcela rovnocenné i při resekcích invazivněji rostoucích adenomů. Vliv typu operační techniky na oftalmologický a endokrinologický deficit nebyl statisticky prokázán, přestože lepší výsledky vykazovala endoskopická technika. Oba přístupy prokázaly stejnou míru bezpečnosti, tzn. žádná z metod nebyla zatížena signifikantně vyšším počtem komplikací. Statisticky významný rozdíl mezi oběma metodami byl shledán pouze v kratším operačním čase a menší krevní ztrátě ve prospěch mikrochirurgické resekce.
2. Radikalita transnazálních resekcí byla v náznaku ovlivněna invazivitou i konzistencí adenomů, nicméně bez statisticky významné difference.
3. Rychlost růstu detekovaných reziduí v souboru (TVDT) nebyla statisticky ovlivněna věkem ani četností proliferačního markeru Ki-67. Přesto zůstává v našem sledovacím algoritmu index antigenu na úrovni 3 % respektovanou hranicí, naznačující agresivnější růstový potenciál adenomu.
4. Pacienti s rizikovými atributy rychlejšího růstu jsou po operaci sledováni v kratších časových intervalech než doporučuje běžný algoritmus. Časná reoperace nebo časná pooperační ozáření patří mezi efektivní způsoby pooperační kontroly růstově agresivnějších reziduí.

Na základě výsledků našich studií a dlouholeté zkušenosti s pituitární chirurgií lze závěry našeho přístupu k selárním patologiím formulovat do několika následujících bodů:

- Indikační rozvaha k chirurgické léčbě nádorů selární krajiny je multioborový proces s účastí neurochirurga, endokrinologa, oftalmologa a neuroradiologa. Výběr vhodného operačního přístupu je potom zúžen na názor neurochirurga a otorinolaryngologa, kteří společně plánují operační strategii.
- V indikaci adenomů hypofýzy se dnes na našem pracovišti jednoznačně přikláníme k endoskopické transnazální technice jako k metodě první volby. Mikrochirurgickou techniku indikujeme dnes sporadicky, spíše u menších selárních expanzí. Její výsledky jsou na našem pracovišti stále srovnatelné i u větších hypofyzárních adenomů. Aspekt kratšího operačního času spojený s menší krevní ztrátou nám k používání mikroskopické techniky stále dává oprávnění.
- Nepituitární nádory selární krajiny operujeme v současné době osvědčenou mikrochirurgickou technikou z miniinazivních transkraniálních přístupů, tedy technikou, které důvěřujeme a se kterou dosahujeme uspokojivých výsledků.
- V endoskopické technice spatřujeme perspektivní potenciál, zvláště v transnazálních resekcích nepituitárních lézí a dále v oblastech, kde je transkraniální mikrochirurgický přístup obtížnější. I proto intuitivně vnímáme potřebu angažovat endoskopickou techniku co možná nejčastěji, především s ohledem na získání operační zkušenosti.
- Perspektivu léčby pituitárních nádorových onemocnění vidíme v rozšíření současné medikamentózní terapie o efektivněji a dlouhodoběji působící preparáty a dále v zavedení cílené genové terapie, to vše se záměrem léčebně ovlivnit adenomy nereagující na konvenční způsoby léčby. Kvalitnější peroperační zobrazení adenomu pomocí filtru a značené fluorescenční látky umožní v budoucnu přesnější rozlišení zdravé a patologické tkáně, což se odrazí v radikálnějších a bezpečnějších resekcích hypofyzárních adenomů.

## 11. Literatura:

---

1. Abe T, Lüdecke DK, Saeger W: Clinically nonsecreting pituitary adenomas in childhood and adolescence. *Neurosurgery* 1998; 42: 744–751.
2. Almutairi RD, Muskens IS, Cote DJ, et al.: Gross total resection of pituitary adenomas after endoscopic vs. Microscopic transsphenoidal surgery: a meta-analysis. *Acta Neurochir* 2018; 160: 1005–1021.
3. Ammirati M, Wei L, Ciric I: Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 843–849.
4. Asa SL, Kovacs K: Clinically non-functioning human pituitary adenomas. *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 228–235.
5. Asa SL: Tumors of the pituitary gland. *AFIP atlas of tumor pathology. American Registry of Pathology* 2011; vol. 15.
6. Beauchesne P, Trouillas J, Barral F, et al.: Gonadotrophic pituitary carcinoma: case report. *Neurosurgery* 1995; 37: 810–816.
7. Beneš V, Netuka D, Kramar F, et al.: Multifunctional surgical suite (MFSS) with 3,0 T iMRI: 17th month of experience. *Acta Neurochir Suppl* 2011, 109: 145–149.
8. Berkmann S, Fandino J, Müller B, et al.: Intraoperative MRI and endocrinological outcome of transsphenoidal surgery for non-functioning pituitary adenoma. *Acta Neurochir* 2012; 154: 639–647.
9. Berkmann S, Schlaffer S, Nimsky C, et al.: Follow-up and long term outcome of nonfunctioning pituitary adenoma operated by transsphenoidal surgery with intraoperative high-field magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir* 2014; 156(2): 2233–2243.
10. Bir SC, Murray RD, Ambekar S, et al.: Clinical and radiologic outcome of gamma knife radiosurgery on nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurol Surg B Skull Base* 2015; 76(5): 351–357.
11. Black PM, Moriarty T, Alexander E 3rd, et al.: Development and implementation of intraoperative magnetic resonance imaging and its neurological applications. *Neurosurg* 1997; 41: 831–845.
12. Bokhari AR, Davies MA, Diamond T: Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: a single surgeon experience and the learning curve. *BJ Neurosurg* 2013; 27: 44–49.

13. Breen P, Flickinger JC, Kondiolka D, et al.: Radiotherapy for non-functional pituitary adenoma: Analysis of long-term tumor control. *J Neurosurg* 1998; 89: 933–938.
14. Brochier S, Galland F, Kujas M, et al.: Factors predicting relapse of non-functioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *European Journal of Endocrinology* 2010; 163(2): 193–200.
15. Burrow GN, Wortzman N, Rewcastle NB, et al.: Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *New England Journal of Medicine* 1981; 304: 156–158.
16. Cappabianca P, Alfieri A, de Divitis E: Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPS) *Minim Invasive Neurosurg* 1998; 41: 66–73.
17. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao AM, et al.: Surgical complications associated the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2002; 97: 293–298.
18. Cavallo LM, Briganti F, Cappabianca P, et al.: Hemorrhagic vascular complications of endoscopic transsphenoidal surgery. *Minim Invasive Neurosurg* 2004; 47: 145–150.
19. Cavallo LM, Messina A, Gardner P, et al.: Extended endoscopic endonasal approach to the pterygopalatine fossa: anatomical study and clinical considerations. *Neurosurg Focus* 2005; 19(1): E5.
20. Cerman J, Němeček S: Molekulární a genetické aspekty tumorigeneze nervového systému a hypofýzy. In: Náhlovský et al. *Neurochirurgie*. Galén 2006: 82–103.
21. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, et al.: Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature and personal experience. *Neurosurg* 1997; 40: 225–37.
22. Cushing H: Intracranial tumors: Notes upon a series of two thousand verified cases with surgical mortality percentages pertaining thereti. *Arch Neurol Psychiat* 1932; 27: 1273.
23. Cvek J, Feltl D, Knybel L, et al.: Radiochirurgická léčba. In: Lipina R, Matoušek P a kol.: *Endoskopická chirurgie spodiny lební*. 1. vydání. Havlíčkův Brod: Tobiáš 2014; 22: 288–293. 347 stran. *Medicína hlavy a krku*.
24. Čáp J: Onemocnění hypotalamu a neurohypofýzy. *Postgraduální medicína* 2013; 15(7), 701–709.

25. Čáp J: Endokrinologická léčba. In: Lipina R, Matoušek P a kol.: Endoskopická chirurgie spodiny lební. 1. vydání. Havlíčkův Brod: Tobiáš 2014, 23: 294–298. 347 stran. Medicína hlavy a krku.
26. Česák T, Náhlovský J, Látr I, et al.: Symptomatické cysty Rathkeho pouzdra. *Cesk and Slov Neurol N* 2005; 68(1): 58–63.
27. Česák T, Náhlovský J, Látr I, et al.: Nádorová onemocnění hypofýzy. In: Náhlovský J. *Neurochirurgie*. Praha. Galén 2006. 155–174.
28. Česák T, Náhlovský J, Hosszú T, et al.: Longitudinální sledování růstu pooperačních reziduí afunkčních adenomů hypofýzy. *Cesk Slov Neurol N* 2009, 75/105(2): 115–124.
29. Česák T, Poczos P, Adamkov J, et al.: Medically induced CSF rhinorrhea following treatment of macroprolactinoma: case series and literature review. *Pituitary* 2018 (in press).
30. DeDivitis E, Cappabianca P: Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. In: Pickard ED et al. (eds). *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. 27th ed. New York: Springer –Verlag, 2002; 137–177.
31. DeDivitis E, Cappabianca P, Cavallo LM, et al.: Extended endoscopic transsphenoidal approach for extrasellar craniopharyngiomas. *Neurosurgery* 2007; 61(5 Suppl 2): 219–227.
32. DeDivitis E, Esposito F, Cappabianca P, et al.: Tuberculum sellae meningiomas: high route or low route? A series of 51 consecutive cases. *Neurosurgery* 2008; 62: 556–563.
33. Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K, et al.: Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series. *Neurosurgery* 2008; 62: 556–663.
34. DeKlotz TR, Chia SH, Lu W, et al.: Meta-analysis of endoscopic versus sublabial pituitary surgery. *Laryngoscope* 2012; 122: 511–518.
35. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al.: Tumours of the Pituitary Gland. In: *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*, Lyon: IARC Press, 2004; 10–47.
36. Dhandapani S, Singh H, Negm HK, et al.: Cavernous sinus invasion in pituitary adenomas: a systematic review and pooled data meta-analysis of radiologic criteria and comparison of endoscopic and microscopic surgery. *World Neurosurg* 2016; 96: 36–46.

37. DiChiro G, Nelson KB: The volume of the sella turcica. *Am J Roentgenol* 1962; 87: 989–1008.
38. Dusick JR, Espozito F, Mattozo CA, et al.: Endonasal transsphenoidal surgery: the patient's perspective-survey results from 259 patients. *Surg Neurol* 2006; 65(4): 332–341.
39. Dyer EH, Civit T, Viso TA, et al.: Transsphenoidal surgery for pituitary adenomas in children. *Neurosurgery* 1994; 34: 207–212.
40. Efenterre R, Boch A: Craniopharyngiomas. In Tonn JC, Westphal M, Rutka JT (eds): *Oncology of CNS tumors*. 2nd ed. London: Springer Verlag 201; 297–307.
41. Elias WJ, Laws ER Jr: Transsphenoidal approaches to lesions of the sella, in Schmidek HH (ed). *Schmidek and Sweet – Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results*, ed 4. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 1: 373–384.
42. Erdem E, Angtuaco EC, Van Hemert R, et al.: Comprehensive review of intracranial chordoma. *Radiographics* 2003; 23: 995–1009.
43. Fasset DR, Couldwell W: Metastases to the pituitary gland. *Neurosurg Focus* 2016: E8.
44. Feigl GC, Bonelli CM, Berghold A, et al.: Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. *J Neurosurg* 2002; 97(Suppl.5): 415–421.
45. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano T, et al.: Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 823–829.
46. Fortes FS, Carrau RL, Snyderman CH, et al.: Transpterygoid transposition of a temporoparietal fascia flap: a new method for skull base reconstruction after endoscopic expanded endonasal approaches. *Laryngoscope* 2007; 117(6): 970–976.
47. Frank G, Pasguini E, Farneti G, et al.: The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 240–248.
48. Fujii K, Chambers SM, Rhoton AL Jr.: Neurovascular relationships of the sphenoid sinus and microsurgical study. *J Neurosurg* 1979; 50: 31–39.
49. Gabalec F, Čáp J: Farmakologická léčba tumorů hypofýzy. *Praktické lékařství*. 2014; 10(5): 174–176.
50. Gejman R, Swearingen B, Hedley-White ET: Role of Ki-67 proliferation index and p53 expression in predicting progression of pituitary adenomas. *Human Pathology* 2008; 39(5): 758–766.



51. Gevaert T, Verellen D, Tournel K, et al.: Setup accuracy of the Novalis ExacTrac 6DOF system for frameless radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1627–1635.
52. Ghose A, Guha G, Kundu R, et al.: CNS hemangiopericytoma: a systematic review of 523 patients. *Am J Clin Oncol – EPUB* 2014.
53. Gibo H, Lenkey C, Rhoton AL Jr.: Microsurgical anatomy of the supraclinoid portion of the internal carotid artery. *J Neurosurg* 1981; 55: 56–54.
54. Gopalan R, Schlesinger D, Vance ML, et al.: Long-term outcomes after Gamma Knife radiosurgery for patients with a nonfunctioning pituitary adenoma. *Neurosurgery* 2011; 69(2): 284–293.
55. Gözü H, Bilgiç B, Hazneci J, et al.: Is Ki-67 Index a useful labeling marker for invasion of pituitary adenomas? *Turk Jem* 2005; 4: 107–113.
56. Greenberg MS, Arredondo N, Duckworth EAM, et al.: Pituitary adenomas. In: Greenberg MS et al.: *Handbook of Neurosurgery*. Greenberg Graphics Inc., Thieme 2006; 17.2.7: 438–456.
57. Griffith HB, Veerapen R: A direct transnasal approach to the sphenoid sinus. Technical note. *J Neurosurg* 1987; 66(1): 140–142.
58. Gupta T: An anatomical study of inner carotid distance in the sellar region with a surgical perspective. *Braz J Morphol Sci.* 2009; 26(1): 23–26.
59. Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, et al.: A novel reconstructive technique-after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasospetal flap. *Laryngoscope* 2006; 116: 1882–1886.
60. Hána V: *Endokrinologie – minimum pro praxi*. Praha: Triton, 1998, 136 s.
61. Hardy J: Transsphenoidal hypophysectomy, *J Neurosurg* 1971; 34: 585–594.
62. Hardy J: *Atlas of Transsphenoidal Microsurgery in Pituitary Tumors*. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers 1991; p 3.
63. Harper JW, Elledge SJ, Keyomarsi K, et al.: Inhibition of cyclin-dependent kinases by p21. *Molecular Biology of the Cell (MBoC)* 1995; 6(4): 387–400.
64. Harris FS, Rhoton AL Jr.: Anatomy of the cavernous sinus: a microsurgical study. *J Neurosurg* 1976; 169–180.
65. Honegger J, Prettin C, Feuerhake F, et al.: Expression of Ki-67 antigen in nonfunctioning pituitary adenomas: correlation with growth velocity and invasiveness. *J Neurosurg* 2003; 99: 674–679.
66. Horvath E, Kovacs K: Ultrastructural diagnosis of human pituitary adenomas. *Microsc Res Tech* 1992; 20: 107–135.

67. Horvath E, Scheithauer BW, Kovacs K, et al.: Regional neuropathology: hypothalamus and pituitary. In Graham DI, Lantos PL (eds.) *Greenfield's Neuropathology*. 6th ed. London: Arnold, 1997; 1007–1094.
68. Hsu DW, Hakim F, Miller BM, et al.: Significance of proliferating cell nuclear antigen index in predicting pituitary adenoma recurrence. *J Neurosurg* 1993; 78: 753–761.
69. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al.: Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178.
70. Huang BY, Castillo M: Nonadenomatous tumors of the pituitary and sella turcica. *Top Magn Reson Imagin* 2000; 16: 289–299.
71. Chi F, Wang Y, Lin Y, et al.: A learning curve of endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. *J Craniofac Surg* 2013; 24: 2064–2067.
72. Chovanec M, Česák T, Čábalová P, et al.: Chirurgická anatomie spodiny lební, sinonazální oblasti a nosohltanu. In: Lipina R, Matoušek P a kol.: *Endoskopická chirurgie spodiny lební*. 1. vydání. Havlíčkův Brod: Tobiáš 2014; 4: 36–62. 347 stran. *Medicína hlavy a krku*.
73. Iwata H, Sato K, Tatewaki K, et al.: Hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for nonfunctioning pituitary adenoma: high local control with low toxicity. *Neuro Oncol* 2011; 13(8): 916–922.
74. Jakobson KE, Petruson B, Lindblom B: Dynamics of visual improvement following chiasmal decompression. Quantitative pre- and postoperative observation. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80(5): 512–516.
75. Jane JA, Laws ER Jr.: The surgical management of pituitary adenomas in a series of 3093 patients. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 651–659.
76. Jho JD, Carrau RL, Ko Y, et al. Endoscopic pituitary surgery: an early experience. *Surg Neurol* 1997; 47: 213–222.
77. Jordan S, Lidhar K, Korbonits M, et al.: Cyclin D and cyclin E expression in normal and adenomatous pituitary. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: R1-R6.
78. Karavitaki N, Wass JA: Craniopharyngiomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008, 37: 173–193.
79. Karpinen A, Kivepelto L, Vehkavaara S, et al.: Transition from microscopic to endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctional pituitary adenomas. *World Neurosurg* 2015; 84: 48–57.
80. Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, et al.: Expanded endonasal approach: a rostrocaudal axis. Part I. Crista galli to the sella turcica. *Neurosurg Focus* 2005; 19(1): E3.

81. Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, et al.: Expanded endonasal approach: a rostrocaudal axis. Part II. Posterior clinoids to the foramen magnum. *Neurosurg Focus* 2005 Jul; 19(1): E4
82. Kassam AB, Prevedello DM, Carrau RL, et al.: Endoscopic endonasal skull base surgery: analysis of complications in the author's initial 800 patients. *J Neurosurg* 2010; 114: 1544–1568.
83. Kassis E, de Battista JC, Raverot G, et al.: Endoscopy versus microsurgery: results in a consecutive series of nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurochirurgie* 2009; 55: 607–615.
84. Kaufman B, Chamberlin WB Jr.: The ubiquitous „empty“ sella turcica. *Acta Radiol (Diagn)* 1972; 13: 413–25.
85. Klencki M, Kurnatowska I, Slowinska-Klencka D, et al.: Correlation between PCNA expression and AgNOR dots in pituitary adenomas. *Endocr Pathol* 2001; 12: 163–169.
86. Kloub O, et al.: Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis: report of two recurrent cases, *Am J Surg Pathol* 2005; 29(2): 247–253.
87. Knappe UJ, Fink T, Fisseler-Eckhoff A, et al.: Expression of extracellular matrix-proteins in perisellar connective tissue and dura mater. *Acta Neurochir (Wien)* 2010; 152: 345–53; discussion 353.
88. Knappe UJ, Engelbach M, Konz K, et al.: Ultrasound-assisted Microsurgery for Cushing's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119(4): 191–200.
89. Knosp E, Steiner E, Kitz K, et al.: Pituitary adenomas with invasion of cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 1993; 33: 610–618.
90. Kondziolka D, Nathoo N, Flickinger JC, et al.: Long-term results after radiosurgery for benign intracranial tumors. *Neurosurgery* 2003; 53: 815–822.
91. Kovacs K, Ryan N, Horvath E, et al.: Pituitary adenomas in old age. *Journal of Gerontology* 1980; 35: 16–22.
92. Kovacs K, Horvath E, Vidal S: Classification of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2001; 54: 121–127.
93. Landolt AM, Lomax N: Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *J Neurosurg* 2000; 93 (Suppl 3): 14–18.
94. Langsenlehner T, Stiegler C, Quehenberger F, et al.: Long-term follow-up of patients with pituitary macroadenomas after postoperative radiation therapy: analysis of tumor control and functional outcome. *Strahlenther Onkol* 2007; 183(5): 241–247.

95. Laws ER Jr., Piepgrass DG, Randall RV, et al.: Neurosurgical management of acromegaly. Results in 82 patients treated between 1972 and 1977. *J Neurosurg* 1979; 50: 454–461.
96. Laws ER Jr., Scheithauer BW, Carpenter S, et al.: The pathogenesis of acromegaly: clinical and immunohistochemical analysis in 75 patients. *J Neurosurg* 1985; 63: 35–38.
97. Laws ER Jr.: Vascular complications of trans-sphenoidal surgery. *Pituitary*. 1999; 2(2): 163–170.
98. Leavitt JA, Stafford SL, Link MJ, et al.: Long-term evaluation of radiation-induced optic neuropathy after singlefraction stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87(3): 524–527.
99. Lee CC, Kano H, Yang HC, et al.: Initial Gamma Knife radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2014; 120(3): 647–654.
100. Lee J, Kim SS: The function of P27KIP1 during tumor development. *Experimental and Molecular Medicine* 2009; 41(11): 765–771.
101. Lewin JS, Nour SG, Meyers ML, et al.: Intraoperative MRI with a rotating surgical table: A time use study and clinical results in 122 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 1096–1103.
102. Linda Semela L, Yang EB, Hedges TR, et al.: Multifocal visual evoked potential in unilateral compressive optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 445–448.
103. Lipina R, Matoušek P, Paleček T, et al.: Endoskopický transnazální přístup k lézím selární oblasti. *Endoskopie* 2011; 20(2): 57–61.
104. Lipina R, Matoušek P, Paleček T, et al.: Rozšířený transnazální endoskopický přístup k nádorům lebeční spodiny a očnice. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(3): 326–332.
105. Lipina R, Matoušek P, Krejčí T, et al.: Využití peroperačního ultrazvukového vyšetření při hodnocení radikality endoskopických operací selární krajiny. *Endoskopie* 2012; 21(1): 21–24.
106. Lipina R, Matoušek P: Indikace transnazální extirpace adenomů hypofýzy. In: Lipina R, Matoušek P a kol.: *Endoskopická chirurgie spodiny lební*. 1. vydání. Havlíčkův Brod: Tobiáš 2014; 13: 163–169. 347 stran. *Medicína hlavy a krku*.
107. Lipina R, Komínek P, Šteffl M, et al.: Komplikace transnazálních endoskopických výkonů. In: Lipina R, Matoušek P a kol.: *Endoskopická chirurgie spodiny lební*. 1. vydání. Havlíčkův Brod: Tobiáš 2014; 20: 264–273. 347 stran. *Medicína hlavy a krku*.

108. Liščák R: Radiochirurgie gamma nožem. 1. vydání, Praha: Grada Publishing, 2010, 248s.
109. Liu JK, Couldwell W: Pituitary apoplexy: Diagnosis and management. *Contemp Neurosurg* 2003; 25(12): 1–5.
110. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, et al.: WHO classification of Tumours of Endocrine Organs, 2017; International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon.
111. Losa M, Valle M, Mortini P, et al.: Gamma knife surgery for treatment of residual nonfunctioning pituitary adenomas after surgical debulking. *J Neurosurg* 2004; 100: 438–444.
112. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al.: The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97–109.
113. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler O, et al.: WHO classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th ed., International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France, 2016.
114. Maggio WW, Cail WS, Brookeman JR, et al.: Rathke's Cleft Cysts: Computed Tomographic and Magnetic Resonance Imaging Appearances. *Neurosurgery* 1987, 21: 60–62.
115. Marek J, Jezková J, Hána V, et al.: Is it possible to avoid hypopituitarism after irradiation of pituitary adenomas by the Leksell gamma knife? *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 169–178.
116. Marek J, et al.: Farmakoterapie vnitřních nemocí. 2. vydání. Praha: Grada Publishing, 1998.
117. Masopust V, Netuka D, Beneš V: Endonazální endoskopická transsfenoidální resekce selárních lézí. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104(6): 704–710.
118. Masopust V, Netuka D, Benes V, et al.: Endonasal endoscopic pituitary adenoma resection: preservation of neurohypophyseal function. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2014; 75(5): 336–42.
119. Matoušek P, Lipina R, Paleček T, et al.: Endoskopická transnazální chirurgie hypofýzy – výhody spolupráce otorinolaryngologa a neurochirurga. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 74/106(5): 542–545.
120. Matoušek P, Lipina R: Durální rekonstrukce. In: Lipina R, Matoušek P. a kol.: Endoskopická chirurgie spodiny lební. 1. vydání. Havlíčkův Brod: Tobiáš 2014, 12: 152–162. 347 stran. Medicína hlavy a krku.

121. Matoušek P, Buzrla P, Reguli Š, et al.: Factors That Predict the Growth of Residual Nonfunctional Pituitary Adenomas: Correlation between Relapse and Cell cycle Markers. *BioMed research International* 2018 (in press).
122. Matsuyama J: Ki-67 expression for predicting progression of postoperative residual pituitary adenomas: correlations with clinical variables. *Neurol Med Chir* 2012 (Tokyo); 52: 563–569.
123. Mayo C, Martel MK, Marks LB, et al.: Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3 Suppl): S28–S35
124. McMaster ML, Goldstein AM, Bromley CT, et al.: Chordoma: incidence and survival patterns in the United States, 1973–1995. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 1–11.
125. Melmed S: *The Pituitary*. Blackwell Science, 1996; 729.
126. Messerer M, deBatista JC, Raverot G, et al.: Evidence of improved surgical outcome following endoscopy for nonfunctioning pituitary adenoma removal. Personal experience and review of the literature. *Neurosurg Focus* 2011; 30(4): E11.
127. Miky Y, Matsuo M, Nishizawa S, et al.: Pituitary adenomas and normal pituitary glands: gadopentate patterns on gadopentate – enhanced MR imaging. *Radiology* 1991; 177: 35–38.
128. Mindermann T, Wilson CB: Pediatric pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1995; 36: 259–269.
129. Minniti G, Gilbert DC, Brada M: Modern techniques for pituitary radiotherapy. *Rev Endocr Metab Disord* 2009; 10(2): 135–144.
130. Minniti G, Flickinger J, Tolu B, et al.: Management of nonfunctioning pituitary tumors: radiotherapy. *Pituitary* 2018; 21: 154–161.
131. Monteiro ML, Zambon BK, Cunha LP: Predictive factors for the development of visual loss in patients with pituitary macroadenomas and for visual recovery after optic pathway decompression. *Can J Ophthalmol* 2010; 45: 404
132. Morange-Ramos I, Régis J, Dufour H, et al.: Gamma knife surgery for secreting pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140: 437–443.
133. Mortini P, Losa M, Barzaghi R, et al.: Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery* 2005; 56: 1222–1233.



134. Muller W, Saeger W, Welhausen L, et al.: Markers of function and proliferation in non-invasive and invasive bi- and plurihormonal adenomas of patients with acromegaly: An immunohistochemical study. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 595–603.
135. Náhlovský J, Česák T, Látr I, et al.: Komplikace transsfenoidálních operací u našich nemocných – příčiny a řešení. *Čes Slov Neurol N* 2004; 67/100: 112–9.
136. Nakabayashi H, Sunada I, Hara M: Immunohistochemical analyses of cell cycle-related proteins, apoptosis and proliferation in pituitary adenomas. *J Histochem Cytochem* 2001; 49: 1193–1194.
137. Nelson AT Jr, Tucker HS Jr, Becker DP: Residual anterior pituitary function following transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Neurosurg* 1984; 61: 577–580.
138. Netuka D, Masopust V, Belšán T, et al.: První zkušenosti s použitím intraoperační MR při resekcích adenomů hypofýzy. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 72/105(1): 45–50.
139. Netuka D, Masopust V, Beneš V: Léčba adenomů hypofýzy. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107: 240–243.
140. Netuka D, Masopust V, Belšán T, et al.: One Year Experience with 3,0T Intraoperative MRI in Pituitary Surgery. In *Intraoperative Imaging. Acta Neurochir Suppl* 2011; 109: 157–159 Springer Vienna.
141. Němeček S, Němečková J, Cerman J: Patologie nádorů nervového systému a hypofýzy. In: Náhlovský et al.: *Neurochirurgie*. Galén, 2006: 65–82.
142. Nimsky C, von Keller B, Ganslandt O, et al.: Intraoperative high-field magnetic resonance imaging in transsphenoidal surgery of hormonally inactive pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 2006; 59(1): 105–114.
143. Nistor R: Pituitary tumours. In Palmer JD (ed.) *Manual of neurosurgery*. New York: Churchill Livingstone, 1996; 264–272.
144. Nistor R, Fahlbusch R, Buchfelder M, et al.: Magnetic resonance imaging of parasellar developed pituitary adenomas: new consequences for pituitary surgery. In Samii M: *Surgery of the Sellar Region and Parasellar Sinuses*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1991; 199–204.
145. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, et al.: Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas – a study 721 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146: 27–35.

146. Novák V, Hrabálek L, Fryšák Z, et al.: Výsledky endokrinních funkcí hypofýzy po transnazálních operacích afunkčních makroadenomů. *Cesk and Slov Neurol N* 2017; 80/113(3): 286–290.
147. Novák V, Hrabálek L, Vaverka M, et al.: Nádor z granulárních buněk stopky hypofýzy. *Cesk Slov Neurol N* 2018; 881/114(2): 223–225.
148. Oldfield EH, Vortmeyer AO: Development of a histological pseudocapsule and its use as a surgical capsule in the excision of pituitary tumors. *J Neurosurg* 2006; 104: 7–19.
149. Ono M, Rhoton AL Jr, Peace DA, et al.: Microsurgical anatomy of the deep venous system of the brain. *Neurosurgery* 1984; 15: 621–657.
150. Pan LX, Chen ZP, Liu YS, et al.: Magnetic resonance imaging and biological markers in pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space. *J Neurooncol* 2005; 74: 71–76.
151. Perry A, Brat DJ: *Practical Surgical Neuropathology – A Diagnostic Approach*, Churchill Livingstone. Elsevier, Philadelphia, 2010.
152. Pia HV, Obrador S, Martin JG: Association of brain tumours and arterial intracranial aneurysm. *Acta Neurochir (Wien)* 1972; 27: 189–204.
153. Poczos P, Kurbanov A, Keller JT, et al.: Superior orbital decompression: Improving acces for Endoscopic Frontal Sinus Surgery. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*, 2015; 124(12): 987–995.
154. Pollock BE, Carpenter PC: Stereotactic radiosurgery as an alternative to fractionated radiotherapy for patients with recurrent or residual nonfunctioning pituitary adenoma. *Neurosurgery* 2003; 53: 1086–1094.
155. Poršová-Dutoit J: *Endokrinologie v praxi*. Praha: Grada Publishing, 1995; 168.
156. Powell M, Lightman SL: *Management of pituitary tumours: a handbook*. Churchill Livingstone, 1996; 238.
157. Qiu L, He D, Fan X, et al.: The expression of interleukin (IL)-17 and IL-17 receptor and MMP-9 in human pituitary adenomas. *Pituitary* 2011; 14: 266–75.
158. Rajaraman V, Schulder M: Postoperative MRI appearance after transsphenoidal pituitary tumor resection. *Surg Neurol* 1999; 52: 592–599.
159. Ramm-Petersen J, et al.: Intra-operative MRI facilitates tumour resection during trans-sphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 153: 1367–73.

160. Raverot G, Burman P, McCormack A, et al.: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary Tumours and carcinomas. *European Journal of Endocrinology* 2018; 178, G1–24.
161. Raymond J, Hardy J, Czepko R, et al.: Arterial injuries in transsphenoidal surgery for pituitary adenoma: The role of angiogram and endovascular treatment. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 655–665.
162. Razak AA, Horridge M, Conolly DJ, et al.: Comparison of endoscopic and microscopic trans-sphenoidal pituitary surgery: early results in a single centre. *Br J Neurosurg* 2013; 27: 40–43.
163. Renn WH, Rhoton AL Jr.: Microsurgical anatomy of the sellar region, *J Neurosurg* 1975; 43, 288–298.
164. Rhoton AL Jr., Hardy DG, Chambers SM: Microsurgical anatomy of the sellar region and cavernous sinus. *Clin Neurosurg* 1978; 24 (17): 54–58.
165. Rhoton AL Jr., Hardy DG, Chambers SM: Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. *Surg Neurol* 1979; 12: 63–104.
166. Rhoton AL Jr.: Microsurgical anatomy of the region of the third ventricle. In: Apuzzo (Ed.), *Surgery of the Third Ventricle*, Williams&Wilkins, Baltimore, 1987; 92–166.
167. Riedel M, Noldus J, Saeger W, et al.: Sellar lesions associated with isolated prolactinemia: morphological, immunocytochemical, hormonal and clinical results. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 113: 196–203.
168. Righi A, Agati P, Sisto A, et al.: A classification tree approach for pituitary adenomas. *Hum Pathol* 2012; 43: 1627–1637.
169. Ronson BB, Schulte RW, Han KP, et al.: Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(2): 425–434.
170. Rotenberg B, Tam S, Ryu WH, et al.: Microscopic versus endoscopic pituitary surgery: a systematic review. *Laryngoscope* 2010; 120: 1292–1297.
171. Saeger W, Ludecke DK, Bergmann M, et al.: Pituitary carcinoma: definition, incidence, characteristics and case reports. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 296, abstr 78.
172. Saeger W, Petersenn S, Schoffl C, et al.: Emerging Histopathological and Genetic Parameters of Pituitary Adenomas: Clinical Impact and Recommendation for Future WHO Classification. *Endocr Pathol* 2016; 27: 115–22.

173. Salehi F, Agur A, Scheithauer BW, et al.: Ki-67 in pituitary neoplasms: A review-part I, *Neurosurgery* 2009; vol. 65 (3): 429–437.
174. Sameš M, Vachata P, Saur K, et al.: Přímý transnazální miniinvazivní přístup pro mikrochirurgickou resekci adenomů hypofýzy. *Cesk Slov Neurol N* 2005; 68/101(5): 337–341.
175. Scotti G, Yu-CY, Dillion VP, et al.: MR imaging of cavernous sinus involvement by pituitary adenomas. *AJR* 1988; 151: 799–806.
176. Selman WR, Laws ER Jr., Scheithauer BW, et al.: The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas. *J Neurosurg* 1986; 64: 402–7.
177. Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws ER Jr., et al.: Pathology of invasive pituitary tumors with special referrence to functional classification. *J Neurosurg* 1986; 65: 733–44.
178. Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, et al.: The adenohipophysis. In: Solcia E, Kloppell G, Sobin LH. WHO 2000 Histologic typing of Endocrine Tumours. New York: Springer-Verlag, 2000; 15–29.
179. Scheithauer BW, Horvath E, Abel TW, et al.: Pituitary blastoma: a unique embryonal tumor. *Pituitary* 2012; 15: 365–73.
180. Schniederjan MS, Brat DJ: Biopsy interpretation of the Central Nervous System, Wolters Kluwer/Lippincot, Williams and Wilkins, Philadelphia 2011.
181. Schult D, Holsken A, Buchfelder M, et al.: Expression pattern of neuronal intermediate filament alpha-internexin in anterior pituitary gland and related tumors. *Pituitary* 2015; 18: 465–73.
182. Schwarz TH, Stieg PE, Anand VK: Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery with intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2006; 58(1 Suppl): ONS 44–51.
183. Sheehan JP, Kondziolka D, Flickinger JC, et al.: Radiosurgery for residual recurrent nonfunctioning pituitary adenoma. *J Neurosurg* 2002; 97(Suppl 5): 408–414.
184. Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, et al.: Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. *J Neurosurg* 2011; 114: 303–309.
185. Shou XF, Li SQ, Wang YF, et al.: Treatment of pituitary adenomas with a transsphenoidal approach. *Neurosurg* 2005; 56: 249–256.
186. Singh H, Essayed WI, Cohen-Gadol A, et al.: Resection of pituitary tumors: endoscopic versus microscopic. *J of Neurooncol* 2016; 36: 133–150.

187. Snow RB, Johnson CE, Morgello S, et al.: Is magnetic resonance imaging useful in guiding the operative approach to large pituitary tumors? *Neurosurgery* 1990; 26: 801–803.
188. Snyderman CH, Kassam AB, Carrau R, et al.: Endoscopic Reconstruction of Cranial Base Defects following Endonasal Skull Base Surgery. *Skull Base* 2007; 17(1): 73–78.
189. Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, et al.: A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(5): 1177–1181.
190. Starke RM, Williams BJ, Jane JA Jr., et al.: Gamma Knife surgery for patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas: predictors of tumor control, neurological deficits, and hypopituitarism. *J Neurosurg* 2012; 117(1): 129.
191. Strychowsky J, Nayan S, Reddy K, et al.: Purely endoscopic transsphenoidal surgery versus traditional microsurgery for resection of pituitary adenomas: systematic review. *J Otorinolaryngol Head Neck Surg* 2011; 40: 175–185.
192. Šercl M: Nádory mozku, mozečku, očnic, baze lební a spánkové kosti. In: Černoch Z. a kol. *Neuroradiologie*. Nucleus, 2000: 340–344.
193. Štěňo A, Bocko J, Rychlý B, et al.: Nonfunctioning pituitary adenomas: association of Ki-67 and HMGA-1 labeling indices with residual tumor growth. *Acta Neurochir* 2014; 156: 451–461.
194. Tabae A, Anand VK, Barron Y, et al.: Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2009; 111: 545–554.
195. Tanaka Y, Hongo K, Tada T, et al.: Growth pattern and rate in residual nonfunctioning pituitary adenomas: correlation among tumor volume doubling time, patient age, and MIB-1 index. *J Neurosurg* 2003; 98: 359–365.
196. Thapar K, Kovacs K, Horvath E, et al.: Classification and Pathology of Pituitary Tumors. In: Wilkins RH, Rengachary SS. *Neurosurgery* (Sec.edition, Vol. 1). New York: McGraw-Hill, 1996; 1273–1289.
197. Tronnier VM, Bonsanto MM, Staubert A, et al.: Comparison of intraoperative imaging and 3D-navigated ultrasonography in the detection and resection control of lesions. *Neurosurg Focus* 2001; 10: E3.
198. Trouillas J, Roy P, Sturm N, et al.: A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol* 2013; 126: 123–35.

199. Troiullas J, Burman P, McCormack A, et al.: Aggressive pituitary tumours and carcinomas: two sides of the same coin? *European Journal of Endocrinology* 2018; 178, C7–9.
200. Turner HE, Nagy Z, Sullivan N, et al.: Expression analysis of cyclins in pituitary adenomas and pituitary gland. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 337–344.
201. Unal B, Bademci G, Bilgili YK, et al.: Risky anatomic variations of sphenoid sinus for surgery. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2006; 28(2): 195–201.
202. Vacek P, Zenga F, Hoza J, et al.: Technické vybavení. In: Lipina R, Matoušek P a kol.: *Endoskopická chirurgie spodiny lební*. 1.vydání. Havlíčkův Brod: Tobiáš 2014, 10: 122–136. 347 stran. *Medicína hlavy a krku*.
203. Vidal S, Kovacs K, Horvath E, et al.: Topoisomerase II alfa expression in pituitary adenomas and carcinomas: relationship to tumor behavior. *Med Pathol* 2002; 15(11): 1205–1212.
204. Villano JL, Virk IY, Ramirez V, et al.: Descriptive epidemiology of central nervous system germ cells tumor: nonpineal analysis. *Neuro Oncol* 2010; 12: 257–64.
205. Vladyka V, Liscak R, Novotny J Jr., et al.: Radiation tolerance of functioning pituitary tissue in gamma knife surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2003; 52: 309–317.
206. Wakai S, Fukushima T, Teramoto A, et al.: Pituitary apoplexy: Its incidence and clinical significance. *J Neurosurg* 1981; 55: 187–193.
207. Wang EL, Qian ZR, Rahman MM, et al.: Increased expression of HMGA1 correlates with tumour invasiveness and proliferation in human pituitary adenomas. *Histopathology* 2010; 56: 501–509.
208. Watson JC, Shawker TH, Nieman LK, et al.: Localisation of pituitary adenomas by using intraoperative ultrasound in patients with Cushing's disease and nondemonstrable pituitary tumor on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2008; 89: 927–932.
209. Webb SM, Rigla M, Wagner A, et al.: Recovery of hypopituitarismus after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3696–3700, 1999.
210. Wilczak W, Saeger W, Knappe UJ, et al.: Urokinase, urokinase receptor, tissue plasminogen activator and matrix metalloproteinase in pituitary adenomas. *Endocrin Pathol* 2001; 12: 253.
211. Wilson CB: Surgical management of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2381–2385.



212. Wowra B, Stummer W: Efficacy of gamma knife radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas: A quantitative follow up with magnetic resonance imaging-based volumetric analysis. *J Neurosurg* 2002; 97 (Suppl 5): 429–432.
213. Yamada S, Vidal S, Sano T, et al.: Effect of gamma knife radiosurgery on a pituitary gonadotroph adenoma: a histologic, immunohistochemical and electron microscopic study. *Pituitary* 2003; 6: 53–58.
214. Zervas NT: Surgical results for pituitary adenomas: results of an intracranial survey. In: Black PM, Zervas NT, Ridgway EC Jr., Martin JB (Eds.). *Secretory tumors of the Pituitary Gland*. New York: Raven Press, 1984; 377–385.