

Farmakologická léčba tumorů hypofýzy

Filip Gabalec, Jan Čáp

IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Hypofyzární adenomy léčíme v současné době neurochirurgickým, radiačním a medikamentózním přístupem. Výjimkou jsou prolaktinomy, u nichž je na prvním místě léčba dopaminovými agonisty. U akromegalie, Cushingovy choroby a TSH adenomů je metodou volby neurochirurgický přístup. Dopaminová a somatostatinová analoga využíváme nejčastěji do doby operace, tam kde operace nebyla úspěšná, nebo do nástupu efektu radioterapie na reziduální tkáň a ke zmírnění symptomů. U akromegalie jsou využívány v kombinaci s blokátorem růstového hormonu, u ACTH produkujících adenomů volíme farmaka blokující steroidogenezi na úrovni nadledvin.

Klíčová slova: prolaktinom, akromegalie, Cushingův syndrom, adenom hypofýzy, dopaminová analoga, somatostatinová analoga.

Pharmacological management of pituitary adenomas

Neurosurgery, radiation and pharmacological approach are the treatment modalities for pituitary adenomas. Dopamine agonists are the treatment of choice in prolactinomas. Neurosurgery is the first choice for acromegaly, Cushing's syndrome and TSH adenomas. Dopamine and somatostatin analogues are mostly used before operation, when surgery fails, until effect of radiation therapy and to reduce symptoms of disease. A blocator of growth hormone is also used in acromegaly. The blocators of steroidogenesis in adrenals are also used in ACTH producing adenomas.

Key words: prolactinoma, acromegaly, Cushing's syndrome, pituitary adenoma, dopamine analogues, somatostatin analogues.

Prakt. lékáren. 2014; 10(5): 174–176

Adenomy hypofýzy patří mezi nejčastější tumory postihující hypofýzu. Prevalence hypofyzárních adenomů není přesně známa, dostupná data se liší. Dle podrobné analýzy Ezzat et. al. je frekvence výskytu 14,4 % v pitevních souborech a 22,5 % v radiologických studiích (zobrazení CT a MR) (1). Prevalence klinicky diagnostikovaných adenomů v průřezové studii lokalizované do několika regionů v Belgii byla 1 případ na 1 064 obyvatel (2). V naprosté většině jde o afekce benigní, které ale nemocného ohrožují symptomy z nadprodukce hormonu či svým růstem a následnými příznaky z útlaku (porucha zorného pole, bolesti hlavy a neurologické obtíže) či výpadkem hormonální funkce. Mimo prolaktinom je na prvním místě neurochirurgický přístup. Ten má však své limity. S novými molekulami dopaminových (DA) a somatostatinových analog (SSA), zejména pomalu se uvolňující molekuly, či blokátoru růstového hormonu, se významně zlepšily možnosti léčby hypofyzárních adenomů. Cílem tohoto přehledu jsou aktuální možnosti léčby hypofyzárních adenomů bez substituční léčby výpadku hormonální funkce, která byla podrobně popsána dříve (3).

Hlavními typy hypofyzárních adenomů jsou prolaktinomy, klinicky afunkční adenomy (KAA), růstový hormon sekretující adenomy (akromegalie) a adrenokortikotropin (ACTH) sekretující adenomy. Další typy – tyreotropin (TSH) produkující adenom nebo adenomy s klinicky významnou produkcí luteinizačního hormonu

(LH) nebo folikuly stimulačního hormonu (FSH) patří mezi postižení vzácné. Kromě hormonální produkce lze adenomy dělit i dle velikosti na mikro- (< 10 mm) nebo makro-adenomy (≥ 10 mm). Přístup k léčbě všech expanzí adenohipofýzy zahrnuje tři modalit: 1) neurochirurgický přístup 2) medikamentózní léčba a 3) radioterapie. Všechny modalit se vzájemně prolínají a k dosažení nejlepších výsledků je často nutná kombinace těchto přístupů.

Prolaktinom

Adenomy secernující prolaktin tvoří asi 30 % adenomů hypofýzy. Projevují se nejčastěji hypogonadizmem (poruchou menstruačního cyklu u žen), infertilitou či snížením libida.

U prolaktinomů je primárně indikována léčba dopaminergními agonisty. Využívá se fyziologického inhibičního účinku dopaminu přes D2 dopaminové receptory na syntézu a sekreci laktotrofních buněk (4). V současné době je na našem trhu bromokriptin (Parlodel® Novartis, Medocriptine® Medochemie), které dávkuje 2,5 mg večer a postupně (vždy po několika dnech) dávku zvyšujeme. Dávku upravujeme dle hladin prolaktinu. Dalším účinnějším přípravkem je kabergolin (Dostinex® Pfizer), který s ohledem na jeho delší poločas podáváme 1–2x týdně. Dávka se řídí hladinou prolaktinu. Je navíc D2 selektivním agonistou. Nejčastějšími nežádoucími účinky DA jsou gastrointestinální obtíže – nauzea, zvracení, závratě, posturální hypotenze,

pocity slabosti, pocity chladu, ospalosti, výjimečně psychické. U kabergolinu jsou nežádoucí účinky vyjádřeny méně. I tak začínáme menší dávkou na noc a postupně zvyšujeme. Účinek se dostaví až u 86 % mikroadenomů a 77 % makroadenomů (5). Snížení velikosti o více jak 50 % dosáhneme u 40 % nemocných. V poslední době se vynořila data o riziku insuficience trojčipé chlopně u nemocných léčených kabergolinem pro Parkinsonovu chorobu. Zde jde však o vysoké dávky. Pro dávky používané pro léčbu prolaktinomů tato koincidence nebyla prokázána. Nicméně je vhodné provádět UZ srdce před a během léčby vysokými dávkami kabergolinu. Ve většině případů, zejména mikroprolaktinomů, je léčba celoživotní. Léčíme-li nemocného minimálně 2 roky, dosáhneme normalizace hladin prolaktinu a v případě, že není patrný tumor na MR nebo došlo k významné redukci jeho objemu, je možné se pokusit kabergolin vysadit. Hladina prolaktinu pak zůstane normální po 10 letech asi u 51 % mikroadenomů a 34 % makroadenomů (6). Dalším případem, kdy vysazujeme DA, je těhotenství. Vždy v případě mikroprolaktinomů. U makroprolaktinomu jen výjimečně.

Akromegalie

Akromegalie je vzácné onemocnění způsobené nejčastěji adenomem produkujícím růstový hormon. Zvýšené hladiny růstového hormonu a insulinu podobného růstového faktoru I (inzulin-like growth factor I ~ IGF-I)

zvyšují svými kardiovaskulárními, respiračními a metabolickými účinky komorbiditu a mortalitu. Nejčastějšími udávanými projevy je zvětšování akrálních částí těla, pocení, bolesti hlavy a bolesti kloubů. Prevalence je asi 40–130/milion obyvatel s roční incidencí 3–4 nové případy na 1 milion obyvatel. U akromegalie je na prvním místě léčba chirurgická, transsfenoidálním přístupem, tedy přes vedlejší nosní dutinu kosti klínové. Úspěšnost je v sestavách renomovaných pracovišť asi 90 % pro mikroadenomy, 60 % pak pro makroadenomy. V ČR dle údajů Registru Sellárních Tumorů (RESET) jsou výsledky horší. Normalizace hladin IGF-I 3 měsíce po operaci bylo dosaženo u 54,5 % mikroadenomů a 42,4 % makroadenomů (7). Na druhém místě je pak většinou ozáření Leksellovým gamanožem. Nástup efektu zde však trvá déle. Do té doby nebo tam, kde operace není možná, je na místě medikamentózní léčba somatostatinovými analogy. Somatostatinová analoga působí přes somatostatinové receptory (SSTR) 1 až 5. V současné době užívaná somatostatinová analoga (SA) jsou depotní formy octreotidu a lanreotidu, které mají největší afinitu pro SSTR2, o něco nižší k SSTR5 a minimální pro SSTR3. Zdá se, že právě afinita jednotlivých SA hraje klíčovou roli ve výsledném účinku na buňky tumoru. Původní octreotid (Sandostatin, Novartis) bylo nutné aplikovat několikrát denně i.m. Dlouhodobě působící formy octreotidu (Sandostatin LAR, Novartis) se používají v dávkách 20–30 mg i.m. 4krát týdně nebo lanreotidu (Somatulín autogen, Ipsen) 60–120 mg s.c. 4krát týdně. Normalizovat sekreci růstového hormonu a IGF-I se daří asi u 50–70 % nemocných. Není však patrný tak výrazný efekt na velikost jako u DA na prolaktinom, zmenšení lze dosáhnout až u 66 % tumorů (8). Nově lze využít pasireotid (Signifor, Novartis) 0,6–0,9 mg 2x denně s.c. Jde o multiligandový SA, který působí přes 4 z 5 somatostatinových receptorů (SSTR1–3 a 5). V současné době je schválený v léčbě Cushingova syndromu. U pacientů s akromegalií, kteří nebyli ještě léčeni, byla prokázána jeho superiorita nad octreotidem. Srovnání však bylo pouze oproti nízkým dávkám octreotidu (20 mg) (9). Hlavní společné nežádoucí účinky SA postihují trávicí trakt – průjemy, cholelithiáza, dyspeptické obtíže. U nového analoga pasireotidu pak navíc výrazný vzestup glykémie a snížení hladin inzulinu, které mohou v mnoha případech vést až k ukončení léčby. Lékem, který dokáže znormálnízovat hladiny IGF-I u 75–97 % nemocných je pegvisomant (Somavert, Pfizer) – blokátor receptoru pro růstový hormon. Účinnost je zá-

vislá na dávce (10). Používá se 10–40 mg/den v injekční podkožní formě. Nežádoucím účinkem je reverzibilní vzestup jaterních transamináz či reakce v místě vpichu. Růst tumoru není obvyklý, asi do 3 % (11). S ohledem na jeho vysokou cenu je však na většině pracovišť rezervován pro nemocné, u kterých nedosáhneme optimální kontroly pomocí SA. Pegvisomant v kombinaci s dlouhodobě působícími SA je bezpečná a efektivní léčba až u 97 % akromegaliků. Navíc v kombinaci lze snížit náklady na léčbu potřebou nižší dávky pegvisomantu (12). V kombinaci lze užít i výše zmíněná DA. Až u 30 % nemocných s akromegalií lze normalizovat hladiny IGF-I i pomocí kabergolinu. Lepšího účinku je dosaženo u nemocných se smíšeným typem adenomu, tedy s adenomem, který má prokázanu imunohistochemicky kosekreci dalšího hormonu, nejčastěji prolaktinu.

Klinicky afunkční adenomy

Na rozdíl od ostatních adenomů se neprojevují symptomy z nadprodukce hormonu. Z toho důvodu bývají odhaleny až později, ve fázi makroadenomu, kdy dojde k výpadku tvorby jednoho nebo více hormonů produkovaných v hypofýze nebo příznakům z expanze tumoru. Hormonální tvorbu lze prokázat i u klinicky afunkčních adenomů, imunohistochemicky a elektronopticky až v 90 % případů. Některé hormony však nejsou secernovány a jsou rozloženy uvnitř buňky (silentní adenomy), jiné se tvoří jen v nepatrném množství, které se klinicky neprojevuje. Tvorba hormonů (např. gonadotropinomy v menopauze) nebo jejich částí (alfa-podjednotka) se klinicky rovněž neprojevuje. Postoj ke zcela afunkčním mikroadenomům hypofýzy a malým incidentalomům je v současné době observační. Většina zůstane stacionární. Neurochirurgické odstranění je léčbou první volby pro expanzivně se chovající makroadenomy. Po operaci můžeme pozorovat zlepšení (v 60–85 %) nebo dokonce normalizaci (v 30–50 %) zrakového pole (13). K úplnému odstranění vede samotná operace makroadenomu málokdy a často zůstává reziduum. V současnosti se v indikovaných případech používá Leksellův gama nůž. Další možností je stereotaktické frakcionované ozáření. Léčba recidivy je však stále předmětem debat a výzkumu. Ke zmenšení KAA došlo při léčbě DA kumulativně ve 30 %. Samotné výsledky jsou však rozporuplné. Alternativou k DA jsou somatostatinová analoga. U KAA se setkáme s vyšší expresí SSTR3. V porovnání s dopaminovými agonisty dochází k redukci tumorózní masy u KAA při použití SSA pouze ve 12 %. Důvodem

je zřejmě nízká kvantita velmi variabilní exprese somatostatinových i dopaminových receptorů.

ACTH produkující adenomy

Cushingův syndrom (CS) je onemocnění charakterizované nadměrnou produkcí kortizolu a příznaky z jeho nadbytku. Hyperkortizolizmus vede záhy k mnohočetným komplikacím a úmrtí. Jedná se o onemocnění vzácné s incidencí 2–4 případy na 1 milion obyvatel. Jeho diagnostika patří v endokrinologii k těm složitějším a své uplatnění najdou dynamické testy. CS má mnohočetnou etiologii, dělíme ho na ACTH dependentní a ACTH-independentní. Jde-li o autonomní produkci kortizolu na podkladě ACTH produkujícího adenomu hypofýzy, hovoříme někdy o Cushingově chorobě. Recentně se podrobně léčbou CS zabývají guidelines České endokrinologické společnosti (14). U Cushingovy choroby je na prvním místě neurochirurgické odstranění tumoru hypofýzy. Pro mikroadenomy je udávána úspěšnost 80–90 %, pro makroadenomy asi 50 %. V ÚVN Praha pak byla celková úspěšnost první operace 66 % (15). Recidivy jsou však časté. Při neúspěchu operace nebo recidivě volíme v druhé době mezi reoperací (úspěšnost do 50 %), radioterapií (po 4,5 letech od ozáření Leksellovým gamanožem v Praze byla hladina kortizolu znormálnízována u 84,6 % nemocných) nebo medikamentózní léčbou. Na prvním místě v naší zemi s ohledem na cenu je doporučován ketokonazol (Nizoral, Janssen-Cilag), spíše známý jako antimykotikum, který blokuje steroideogenezi. Užívá se v dávce 3 × 200–400 mg/den. V současné době není ale k dispozici. Časté byly jeho nežádoucí účinky na trávicí trakt a hypogonadizmus s gynekomastií u mužů. Na individuální dovoz lze získat metyrapon (Metopiron, Laboratoire HRA Pharma). Ten se užívá 3 × 250–500 mg/den. Schváleným somatostatinovým analogem k léčbě CS je u nás pasireotid. V monoterapii je účinný asi u 25 % nemocných, o více jak 50 % dokáže snížit hladiny volného močového kortizolu u až 50 % nemocných (16). Lepších výsledků je dosaženo společně s kabergolinem (normalizace až v 53 %) a s ketokonazolem (normalizace v 88 %) (17). Výrazný vzestup glykémie (již tak často zvýšené samotným hyperkortizolizmem) vede bohužel u velké části nemocných k nutnosti ukončit léčbu pasireotidem. Jako nejlepší ke zvládnutí hyperglykémie vyvolané pasireotidem se jeví inhibitory dipeptidyl peptidázy-4 (vildagliptin) nebo agonisté glukagon-like peptidu (liraglutid) (18). Selže-li tato léčba, lze využít v nižších dávkách mitotan, který se používá v léčbě kar-

cinomu nadledvin. Řešením, které je výjimečně nutno zvolit, je odstranění nadledvin.

TSH adenomy

Zmiňujeme jen na okraj, neboť patří mezi velmi vzácný podtyp tumoru hypofýzy. Na prvním místě je opět neurochirurgický zákrok, do té doby se využívají somatostatinová analoga stejně jako u akromegalie. U TSH adenomů mají dokonce lepší efekt než u akromegalie, snížení sekrece TSH lze dosáhnout až u 90 % nemocných, normalizace pak u 75 %. Cirkulující hormony štítné žlázy se pak daří normalizovat až u 95 % nemocných (19).

Karcinomy hypofýzy

Adenomy hypofýzy jsou v naprosté převaze benigní. Karcinomy jsou vzácné (0,2 % tumorů hypofýz) a mezi lety 1961–2009 bylo publikováno jen 132 případů. Diagnóza je dána přítomností metastáz. Nejčastěji karcinomy produkují prolaktin nebo ACTH. Jejich prognóza je závažná, neboť chybí cílená léčba. V současné době se používá chemoterapeutikum temozolamid (Temodal, Merck Sharp & Dohme). Jedná se o derivát imidotetrazinu a patří ke 2. generaci alkylačních cytostatik. Podává se perorálně a existuje několik schémat podávání. 200 mg/m² po dobu 5 dnů, opakovat každých 28 dnů, 50 mg/m² 1–7. den, 14–21. den 28denního cyklu anebo 50–70 mg/m². Dle publikovaných údajů je popisováno signifikantní zmenšení tumoru až v 60 % případů. Většinou je pacienty dobře tolerovaný, nejvýznamnějším nežádoucím účinkem je myelosuprese, která je závažná u 17 % nemocných (20).

Vývoj nových léků pro léčbu onemocnění hypofýzy významně pokročil, ale je i tak do bu-

doucná velmi důležitá. Ne všechny nemocné se daří vyléčit a nadále existují onemocnění unikající kontrole při současné medikaci.

Literatura

1. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML & McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; 101: 613–619.
2. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA & Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4769–4775.
3. Marek J. Hormonální substituční terapie z pohledu endokrinologa. *Prakt. Lékař* 2010; 5: 222–226.
4. Lamberts SW & Macleod RM. Regulation of prolactin secretion at the level of the lactotroph. *Physiol Rev* 1990; 70: 279–318.
5. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, Lamberigts G, Petrossians P, Coremans P, Mahler C, Stevenaert A, Verlooy J, Raftopoulos C & Beckers A. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2518–2522.
6. Colao A & Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 267–278.
7. Hána V, Švancara J, Bandúrová L, Brabec P, Čáp J, Ďurovcová V, Dvořáková E, Hána Vj, Jarkovská Z, Kentoš P, Klimeš D, Krčma M, Kršek M, Lazurova I, Olšovská V, Podoba J, Pura M, Sasíková M, Starý K, Strenková J, Šiprová H, Štěňo J, Trejbalová L, Vaňuga P, Wagnerová H, Weiss V, Zeman D, Dušek L & Marek J. Registry of sellar tumors – RESET: Diagnostics and therapy of acromegaly in Czech and Slovak republics in the 21st century. *Diabetes, Metabolismus, Endokrinologie a Výživa* 2013; 16: 219–224.
8. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I & Melmed S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One* 2012; 7: e36411.
9. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely AJ, Farrall AJ, Hermosillo Resendiz K, Ruffin M, Chen Y, Sheppard M & Pasireotide CSG. Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-Head Superiority Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 791–799.
10. Hodish I & Barkan A. Long-term effects of pegvisomant in patients with acromegaly. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 324–332.
11. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, Hey-Hadavi J, Lundgren F, Rajcic N, Strasburger CJ, Webb SM & Koltowska-Haggstrom M. Long-term safety

of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1589–1597.

12. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW, Dallenga AH, Poulton RM, Feelders RA, Janssen JA, Buchfelder M, Hofland LJ, Jorgensen JO & van der Lely AJ. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogues in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; jc20142032.
13. Dekkers OM, Pereira AM & Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3717–3726.
14. Kršek M, Čáp J, Hána V & Marek J. Doporučení České endokrinologické společnosti pro léčbu Cushingova syndromu v dospělosti. *Vnitřní Lékař* 2013; 59: 819–827.
15. Masopust V, Netuka D, Hána V, Marek J & Beneš V. Surgical treatment of hormonally active hypophyseal adenoma. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 4: 402–406.
16. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM & Pasireotide BSG. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 914–924.
17. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, Zelissen PM, van Heerebeek R, de Jong FH, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ & Lamberts SW. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1846–1848.
18. Breitschaft A, Hu K, Hermosillo Resendiz K, Darstein C & Golor G. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 458–465.
19. Beck-Peccoz P & Persani L. Medical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2002; 5: 83–88.
20. Raverot G, Castinetti F, Jouanneau E, Morange I, Figarella-Branger D, Dufour H, Trouillas J & Brue T. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolamide treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 769–775.

Článek přijat redakcí: 30. 6. 2014

Článek přijat k publikaci: 2. 9. 2014

MUDr. Filip Gabalec, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
filip.gabalec@fnhk.cz