

UNIVERZITA KARLOVA
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Využití stereotaktické radiochirurgie v léčbě hypofyzárních adenomů z pohledu endokrinologa

Habilitační práce

MUDr. Jana Ježková, Ph.D.

Praha, 2019

Poděkování

Poděkování patří především panu profesorovi MUDr. Josefu Markovi, DrSc., kterého si velmi vážím jako vynikajícího endokrinologa a nesmírně laskavého a milého člověka.

Pan profesor Marek mě ochotně a trpělivě provázel a zasvěcoval do krásného oboru, jakým je endokrinologie, a za to jsem mu velmi vděčná.

Pro jakoukoliv činnost je důležitá spolupráce. Velmi děkuji všem kolegům ze 3. interní kliniky, především členům endokrinologické skupiny jmenovitě panu prof. MUDr. V. Hánovi, CSc., prof. MUDr. M. Krškovi, CSc. a MUDr. M. Kosákovi, Ph.D.

Chtěla bych poděkovat panu doc. MUDr. V. Vladykovi, CSc., doc. R. Liščákovi, CSc. a paní MUDr. G. Šimonové, CSc. z Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie v Nemocnici Na Homolce za jejich vstřícnost a předání mnoha poznatků a zkušeností z oblasti radiochirurgie.

Velmi si cením a děkuji za spolupráci všem kolegům z Neurochirurgické kliniky Ústřední vojenské nemocnice pod vedením přednosty pana prof. MUDr. V. Beneše, DrSc.

Za spolupráci děkuji panu prof. J. Vymazalovi, DrSc. z Radiodiagnostického oddělení Nemocnice Na Homolce a panu prof. Z. Seidlovi, CSc. a paní prof. M. Vaněčkové, Ph.D. z Radiodiagnostické kliniky 1.LF UK a VFN.

Děkuji panu prof. MUDr. Š. Svačinovi, DrSc., MBA., přednostovi 3. interní kliniky, za možnost působit na „naší“ klinice.

Velmi děkuji oběma Františkům – manželovi a synovi za jejich podporu a neočekávanou trpělivost.

OBSAH

Seznam použitých zkratk	1
1. Úvod	3
2. Hypofyzární adenomy	5
2.1 Epidemiologie	5
2.2 Histopatologická klasifikace	5
2.3 Etiologie a patogeneze	7
2.4 Klinické projevy	7
2.5 Diagnostika	7
2.5.1 Hormonální vyšetření	8
2.5.2 Magnetická rezonance	9
2.5.3 Neurooftalmologické příznaky selárních expanzí – neurooftalmologické vyšetření	9
3. Léčebný postup u hypofyzárních adenomů – komplexní pohled	11
3.1 Neurochirurgická léčba	11
3.2 Medikamentózní léčba	13
3.3 Radiační léčba	13
4. Radiační léčba	14
4.1 Zevní frakcionovaná radioterapie	14
4.2 Stereotaktická radiochirurgie a radioterapie	14
4.2.1 Systémy používané ke stereotaktické léčbě	15
4.3 Protonová léčba	17
4.4 Plánování stereotaktické radiochirurgie	17
4.5 Podmínky pro léčbu Leksellovým gama nožem	19
4.6 Cíl radiochirurgické léčby Leksellovým gama nožem	19
5. Klinicky afunkční hypofyzární adenomy	20
5.1 Charakteristika	20
5.2 Klinický obraz	21
5.3 Léčba	21

5.3.1	Neurochirurgická léčba.....	22
5.3.2	Medikamentózní léčba.....	22
5.3.3	Radiační léčba.....	23
5.4	Shrnutí úlohy radiochirurgie LGN v léčbě pacientů s klinicky afunkčními hypofyzárními adenomy	24
6.	Prolaktinomy.....	25
6.1	Charakteristika	25
6.2	Klinický obraz.....	25
6.3	Diagnostika	25
6.4	Léčba	26
6.4.1	Medikamentózní léčba.....	26
6.4.2	Neurochirurgická léčba.....	28
6.4.3	Radiační léčba.....	28
6.5	Shrnutí úlohy radiochirurgie LGN v léčbě pacientů s prolaktinomy.....	30
6.6	Vlastní práce	32
7.	Akromegalie	46
7.1	Charakteristika	46
7.2	Klinický obraz.....	46
7.3	Diagnostika	47
7.4	Léčba	49
7.4.1	Kritéria normalizace hormonální aktivity	49
7.4.2	Neurochirurgická léčba.....	50
7.4.3	Medikamentózní léčba.....	51
7.4.4	Radiační léčba.....	53
7.4.5	Shrnutí úlohy radiochirurgie LGN v léčbě pacientů s akromegalií	55
7.5	Vlastní práce	58
8.	Cushingova choroba	68
8.1	Charakteristika	68
8.2	Klinický obraz.....	68
8.3	Diagnostika	69
8.4	Léčba	70

8.4.1	Neurochirurgická léčba.....	70
8.4.2	Medikamentózní léčba.....	71
8.4.3	Radiační léčba.....	72
8.5	Shrnutí úlohy radiochirurgie LGN v léčbě pacientů s Cushingovou chorobou.....	73
9.	Nelsonův syndrom	76
9.1	Charakteristika	76
9.2	Klinický obraz a diagnostika.....	76
9.3	Léčba	76
9.3.1	Profylaktická radioterapie	76
9.3.2	Neurochirurgická a medikamentózní léčba	77
9.3.3	Radiační léčba.....	77
9.4	Shrnutí úlohy radiochirurgie LGN v léčbě pacientů s Nelsonovým syndromem	78
9.5	Vlastní práce	78
10.	Komplikace radiochirurgické léčby LGN.....	89
10.1	Rozvoj hypopituitarismu	89
10.2	Jiné komplikace.....	91
10.3	Shrnutí komplikací radiochirurgické léčby LGN	94
10.4	Vlastní práce	94
11.	Závěr	105
12.	Literatura	106
13.	Vlastní publikace autora.....	133

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACTH – adrenokortikotropní hormon

AIP – Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein

α SU – α -subunit

cAMP – cyklický adenosinmonofosfát

CDKN1B – Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1B

CRH – Corticotropin-releasing hormone, kortikoliberin

CT – Computed Tomography

DA – dopaminergní agonisté

2D – dvourozměrný

3D – trojrozměrný

D2L – dlouhá varianta D2 receptoru

D2R – D2 podtyp dopaminového receptoru

D2S – krátká varianta D2 receptoru

Er α – estrogenní receptor α

FIPA – familiární izolovaný pituitární adenom

FSH – folikulostimulační hormon

GATA2 – GATA binding protein 2

Gd-DTPA – gadolinium diethyltriaminepentaacetic acid

GHRH – Growth Hormone Releasing Hormone, somatoliberin

GNAS – gen kódující alfa subjednotku G-proteinu

ICD – implantabilní kardioverter – defibrilátor

IGF-1 – inzulínu podobný růstový faktor 1

IRMA – imunoradioanalýza

ITT – inzulínový toleranční test

LGN – Leksellův gama nůž

LH – luteinizační hormon

MEN – mnohočetná endokrinní neoplazie

MI – mitotický index

iMRI – intraoperative Magnetic Resonance Imaging

IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy

MGMT – methyl-o-guanin-methyl-transferáza

MR – magnetická rezonance

NNH – Nemocnice Na Homolce

Pit 1 – Pituitary-specific positive transcription factor 1

PRKAR1A – Protein Kinase CAMP-Dependent Type I Regulatory Subunit Alpha

PRL – prolaktin

SF-1 – steroidní faktor-1

SIADH – syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu

SSA – somatostatinová analoga

SSTR – somatostatinový receptor

STH – somatotropní hormon

SPI – sinus petrosi inferiores

VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy

TSH – tyreoidální stimulující hormon, tyreotropin

T1W obraz – T1 vážený obraz

T2W obraz – T2 vážený obraz

UFC – urinary free cortisol, volný močový kortizol

USP8 – ubiquitin-specific protease 8

WHO – World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

1. ÚVOD

Pan prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., přednosta III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v letech 1990–2001 a Rytíř českého lékařského stavu, v jednom rozhovoru na otázku „Dlouho jste se ve svém výzkumu věnoval hypofýze, proč právě jí?“ odpověděl „Když jsem nastoupil na kliniku, dostal jsem tak jako každý lékař nějaké pole působnosti – určitý endokrinní orgán. Hypofýzu tady tehdy nikdo neměl, takže jsem se jí ujal já“. Určitě není žádným tajemstvím, že hypofýza je celoživotní láskou pana profesora Marka. Hypofýza je nedílnou součástí neuroendokrinologie. Pan prof. MUDr. V. Schreiber DrSc., který se věnoval experimentální endokrinologii, zejména neuroendokrinologii, a pan prof. MUDr. J. Marek, DrSc. jsou zakladatelé neuroendokrinologie v České republice.

Leksellův gama nůž (LGN) byl nainstalován v Praze v Nemocnici Na Homolce v červnu roku 1992. Jednalo se o 8. gama nůž v Evropě a 37. na světě. Jeho zakoupení bylo možné díky sbírce organizované Nadací Charty 77 a Výborem dobré vůle Olgy Havlové. Duchovním otcem myšlenky pořízení gama nože pro Československo byl pan prof. František Janouch. První léčba Leksellovým gama nožem se uskutečnila 26.10.1992 a první ozáření hypofyzárního adenomu bylo provedeno 20. 1. 1993.

Pan doc. MUDr. Vilibald Vladyka, CSc., působil nejprve jako neurologický konziliář na Neurochirurgické klinice v ÚVN, na tomto pracovišti se stal postupně operujícím neurologem, od 50. let minulého století se specializoval na stereotaktickou neurochirurgii. V roce 1992 se stal vedoucím lékařem Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie. Panu doc. Vladykovi byla v roce 2013, kdy slavil 90. narozeniny, položena následující otázka „Víme, že jste k založení stereotaktické a radiační neurochirurgie byl povolán prakticky již na odpočinku – v důchodu. S jakými pocity jste začínal budovat nové pracoviště?“ odpověděl „Jednou z výhod lékařského povolání je, že se může stát celoživotní náplní. Založení nového pracoviště mě potkalo po nashromáždění obvykle celoživotních zkušeností. Byla to lákavá výzva a když se při jejím naplňování ukázalo, že přináší nečekané efekty, cítil jsem dostatek sil, abych ještě do r. 1998 vedl nově založené pracoviště. Mou roli pak převzal Roman Liščák a ukázal, že je možné efektivitu naší práce téměř zdvojnásobit. Dal mi při tom příležitost, abych se podle svých sil nadále podílel na hodnocení výsledků našeho léčebného úsilí a zůstal pracovně aktivní“.

Endokrinologická skupina našeho pracoviště se dlouhodobě specializuje na léčbu onemocnění hypofýzy. Za myšlenkou uplatnění stereotaktické radiochirurgie LGN v léčbě

hypofyzárních adenomů v České republice stála snaha o rozvoj spolupráce a vzájemné porozumění dvou významných osobností: pana prof. Josefa Marka a pana doc. Vilibalda Vladyky.

Radioterapie má historicky důležité postavení v léčbě hypofyzárních adenomů, které nebylo možné odstranit chirurgicky. Do 90. let minulého století se v léčbě hypofyzárních adenomů užívala konvenční frakcionovaná radioterapie (2D radioterapie). Tato léčba byla úspěšná v zástavě růstu adenomu (ve více než 90 %), nástup účinku ve smyslu dosažení hormonální aktivity byl pomalý (v řádu několika let). Zevní frakcionovaná radioterapie byla spojena s rozvojem komplikací, především se vznikem hypopituitarismu, dále se zvýšeným rizikem cévního postižení a zvýšeným rizikem vzniku sekundárních mozkových tumorů. Méně častou komplikací byla neuropatie optického nervu nebo okohybných nervů či nekróza mozku.

Ve srovnání se zevní frakcionovanou radioterapií jsou při stereotaktické radiochirurgii ozařované cílové objemy většinou menší, léčba probíhá v jediné frakci a účinná dávka je aplikována na referenční isodosu, která téměř ideálně konformně zaujímá nepravidelný objem ozařované léze. Stereotaktická metoda umožňuje aplikovat jednorázově vyšší dávky díky prudkému spádu dávky ionizujícího záření do okolních zdravých kritických struktur.

Na počátku využití radiochirurgie LGN v léčbě hypofyzárních adenomů bylo zřejmé, že jednorázový léčebný výkon bude z pohledu pacienta nepochybně více komfortní než opakovaná (frakcionovaná) radioterapie.

Indikace k léčbě, úspěšnost léčby a výskyt komplikací bylo nutné ověřit a zhodnotit.

V habilitační práci jsou shrnuty výsledky našeho dlouhodobého sledování pacientů s hypofyzárními adenomy léčenými LGN, které bylo možné uskutečnit díky výborné spolupráci mezi naším pracovištěm, 3. interní klinikou 1. LF UK a VFN, a Oddělením stereotaktické a radiační neurochirurgie v NNH.

2. HYPOFYZÁRNÍ ADENOMY

2.1 Epidemiologie

Hypofyzární adenomy jsou nejčastější expanzivní procesy v oblasti tureckého sedla. Prevalence výskytu hypofyzárních adenomů je v pitevních souborech 14,4 %, v radiologických studiích (CT a MR) 22,5 % (Ezzat et al., 2004). Pokud se vychází z dat průřezových epidemiologických studií, pak je výskyt klinicky diagnostikovaných adenomů 57–94/100 000 obyvatel (Daly et al., 2006, Fernandez et al., 2010).

Hypofyzární adenomy se rozlišují na základě velikosti na mikroadenomy (< 1 cm) a makroadenomy (> 1 cm). Podle hormonální sekrece na klinicky afunkční a hormonálně aktivní adenomy. Nejčastějším typem adenomu jsou prolaktinomy (57–66 %), následují klinicky afunkční adenomy (15–28 %), akromegalie (STH produkující adenomy) (13 %) a Cushingova choroba (ACTH produkující adenomy) (6 %). Výjimečně se vyskytují tyreotropinomy (TSH produkující adenomy) a funkční gonadotropinomy (LH anebo FSH produkující adenomy) (Daly et al., 2006, Fernandez et al., 2010).

2.2 Histopatologická klasifikace

Poslední klasifikace hypofyzárních adenomů dle WHO z roku 2017 se opírá o specifické imunohistochemické a histologické znaky a průkaz transkripčních faktorů, které jsou nezbytné pro diferenciaci do jednotlivých buněčných linií a regulaci tvorby hormonů (Tabulka č. 1).

Hypofyzární adenomy jsou většinou pomalu rostoucí tumory, které vznikají z buněk adenohypofýzy. Méně často, dle literárních údajů až v 15 % případů, se vyskytují agresivní adenomy (Zada et al., 2011). K adenomům s klinicky agresivním chováním a vysokým rizikem relapsu patří řídce granulované somatotropní adenomy, laktotropní adenomy u mužů, adenomy z Crookeho buněk, tiché (silentní) kortikotropní adenomy a plurihormonální Pit-1 pozitivní adenomy (Trouillas et al., 2013). Dříve užívaný pojem „atypický adenom“ definovaný jako tumor se zvýšeným mitotickým indexem $MI \geq 3\%$, s vyšším proliferčním indexem Ki-67 $> 3\%$ a silnou pozitivitu genu p53 byl opuštěn (Miermeister et al., 2015). Hodnotí se invazivní a agresivní chování adenomu. Invazivnost tumoru je stanovena histopatologickým, radiologickým (Knospova klasifikace) (Knosp et al., 1993) a peroperačním nálezem (Vasiljevic et al., 2016). Pro agresivní tumory je

charakteristický rychlý růst, rezistence k medikamentózní léčbě anebo recidiva tumoru (častá anebo opakovaná), a to i po radikální resekcí (Raverot et al., 2018). Karcinomy se vyskytují velmi vzácně, tvoří pouze 0,1–0,2 % tumorů hypofýzy. Diagnóza je založena na přítomnosti metastatického postižení (mozkové a míšní metastázy anebo systémové metastázy). Nejčastějšími typy jsou hormonálně aktivní prolaktin produkující karcinomy a ACTH produkující karcinomy, vzácně se vyskytují klinicky afunkční karcinomy hypofýzy. (Heaney, 2014).

Typ adenomu	Morfologické varianty	Imunohistochemický profil	Transkripční a jiné faktory
Somatotropní adenom			
	Hustě granulovaný /Densely granulated	STH, α -podjednotka	Pit-1
	Řídce granulovaný /Sparsely granulated	STH	Pit-1
	Mammosomatotropní	STH+PRL (v jedné stejné buňce) \pm α -podjednotka	Pit-1, ER α
	Smíšený somato-laktotropní	STH+PRL (v různých buňkách) \pm α -podjednotka	Pit-1, ER α
Laktotropní adenom			
	Řídce granulovaný /Sparsely granulated	PRL	Pit-1, ER α
	Hustě granulovaný /Densely granulated	PRL	Pit-1, ER α
	Acidofilní adenom z kmenových buněk	PRL, STH (fokálně a variabilně)	Pit-1, ER α
	Tyreotropní adenom	β -TSH, α -podjednotka	Pit-1, GATA2
Kortikotropní adenom			
	Hustě granulovaný /Densely granulated	ACTH	Tpit
	Řídce granulovaný /Sparsely granulated	ACTH	Tpit
	Adenom z Crookeho buněk	ACTH	Tpit
	Gonadotropní adenom	β -FSH, β -LH, α -podjednotka (různé kombinace)	SF-1, GATA2, ER α
	Null cell adenom	nic	nic
Plurihormonální adenom			
	Pit-1-pozitivní plurihormonální adenom	STH, PRL, β -TSH \pm α -podjednotka	Pit-1
	Adenomy s neobvyklou imunohistochemickou kombinací	Různé kombinace	

Převzato dle Mete et al., 2017

Tabulka č. 1: WHO histopatologická klasifikace hypofyzárních adenomů.

2.3 Etiologie a patogeneze

Hypofyzární adenomy jsou většinou monoklonálního původu. Jejich etiopatogeneze není stále objasněna. Většina hypofyzárních adenomů (95 %) se vyskytuje sporadicky, často bez prokázané genetické mutace. Výjimku tvoří STH produkující hypofyzární adenomy, u kterých se v 40 % vyskytuje somatická GNAS mutace (Vandeva et al., 2010) a ACTH produkující adenomy, u kterých byla v 31–60 % prokázána somatická mutace USP8 (ubiquitin-specific protease 8) genu (Reincke et al., 2015, Ma et al., 2015). Adenomů s familiárním výskytem je kolem 5 %. Z nich se asi polovina vyskytuje v rámci syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie 1. typu (MEN 1; 2,7 % hypofyzárních adenomů), 45 % tvoří familiární izolované pituitární adenomy (FIPA) a přibližně 5 % zbývá na familiární adenomy v rámci Carneyho komplexu a mnohočetné endokrinní neoplazie 4. typu (MEN 4). U uvedených adenomů s familiárním výskytem se postupně nacházejí genetické mutace zodpovědné za vznik onemocnění. MEN 1 je autozomálně dominantní onemocnění s mutací v meninovém genu (Brandi et al., 2001). U přibližně 25 % pacientů s FIPA byly prokázány inaktivující mutace v AIP (aryl-hydrocarbon receptor interacting protein), který má zřejmě roli tumor-supresorového genu (Beckers et al., 2013). U více než 70 % pacientů s Carneyho komplexem je zjištěna mutace PRKAR1A genu (Kirschner et al., 2000). Mutace vedoucí ke ztrátě funkce tumor-supresorového proteinu p27 je prokázána u pacientů s MEN 4 (Pallegata et al., 2006). Adenomy s familiárním výskytem jsou charakterizovány výskytem u mladších jedinců, rychlejším a agresivnějším růstem a častější rezistencí k terapii.

2.4 Klinické projevy

Hormonálně aktivní hypofyzární adenomy se klinicky projevují příznaky souvisejícími s nadprodukcí příslušného hypofyzárního hormonu. Makroadenomy se mohou manifestovat i příznaky z lokální expanze (poškození funkce zdravé hypofyzární tkáně s rozvojem hypopituitarismu různého stupně, útlak zrakových nervů a drah s poruchou zorného pole a porušení funkce okohybných nervů s rozvojem diplopie).

2.5 Diagnostika

Ke stanovení správné diagnózy hypofyzárního adenomu je nezbytné provedení hormonálního vyšetření, vyšetření selární oblasti pomocí zobrazovací metody, nejčastěji magnetickou rezonancí. Nedílnou součástí vyšetření pacientů s hypofyzárními makroadenomy je i vyšetření neurooftalmologické.

2.5.1 Hormonální vyšetření

Hormonální vyšetření slouží k posouzení hormonální aktivity adenomů (blíže viz. jednotlivé adenomy s hypersekrecí) a hormonálních deficitů – hypopituitarismu.

Hypopituitarismus je stav nedostatečné tvorby a sekrece hormonů adenohipofýzy.

Základem diagnostiky deficitu ACTH (centrální hypokortikalismus), TSH (centrální hypotyreóza), LH a FSH (centrální hypogonadismus) je vyšetření hormonů příslušné periferní žlázy. Stanovení hypofyzárních hormonů se používá k odlišení periferních poruch od centrálních.

K posouzení funkce osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny se stanovují ranní koncentrace kortizolu. Při hodnotě bazálního kortizolu pod 100 nmol/l je hypokortikalismus prakticky jistý, bazální koncentrace kortizolu vyšší než 500 nmol/l hypokortikalismus vylučují. Při hodnotách mezi uvedenými limity se provádí dynamický test. Zlatým standardem je inzulínový hypoglykemický test, bezpečnější, ale méně spolehlivý je test s 1-24-ACTH (Synacthen, Cortrosyn) (Agha et al., 2006), další možností je provedení glukagonového testu. Test s ACTH může selhávat při krátkodobém trvání deficitu, pokud ještě nedošlo k atrofii buněk kůry nadledvin, proto se provedení doporučuje nejdříve po 4–8 týdnech předpokládaného trvání deficitu (Courtney et al., 2000).

K posouzení funkce osy hypotalamus-hypofýza-štítná žláza se stanovuje koncentrace volného tyroxinu. Nízká hodnota volného tyroxinu při nízkých nebo nezvýšených koncentracích TSH svědčí pro centrální hypotyreózu.

K posouzení funkce osy hypotalamus-hypofýza-gonády se používá stanovení sexagenů (testosteronu a estradiolu). Nízké hodnoty periferních hormonů a nízké nebo nezvýšené hodnoty LH a FSH prokazují centrální hypogonadismus.

K posouzení sekrece STH u dospělých se používají dynamické testy založené na stimulaci sekrece STH. Z dynamických testů se provádějí test s inzulinem indukovanou hypoglykemií (ITT), test s glukagonem nebo test GHRH + arginin. Jako těžký deficit růstového hormonu v dospělosti se označuje stav, pokud v ITT nedojde k vzestupu STH $> 3 \mu\text{g/l}$. IGF-1 není v dospělosti spolehlivým ukazatelem nedostatku růstového hormonu, je normální u 60 % jedinců s prokázaným deficitem růstového hormonu (Ghigo et al., 2007).

2.5.2 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MR) je dominantní vyšetřovací metodou selární oblasti, kterou dokáže zobrazit v libovolných rovinách řezu, největší výtěžnost vykazují řezy v koronární rovině. Vysoká rozlišovací schopnost MR umožňuje zobrazit vztah patologické léze a hypofýzy, její velikost, poměr k nervům a cévám. Mikroadenom se v MR zobrazuje v T1W obraze jako ložisko hyposignálního nebo izosignálního charakteru. Jen malá část mikroadenomů mívá hyperintenzní signál v T1W obraze, který je nejspíše podmíněn rozpadovými produkty hemoglobinu. V T2W jsou mikroadenomy zpravidla méně nápadné než v T1W obraze, mají lehce zvýšený signál, jejich okraje nebývají často ostré. V diagnostice mikroadenomů je přínosné dynamické vyšetření po aplikaci kontrastní látky, při kterém se využívá opožděného enhancementu mikroadenomu proti žláze. Makroadenom je obvykle izosignální nebo lehce sníženého signálu v T1W obraze, mírně zvýšeného v T2W obraze, nehomogenně středně enhancuje po aplikaci Gd-DTPA. Obraz makroadenomu může být zpestřen známkami krvácení, nekrotickými změnami a cystami (Seidl&Vaněčková, 2007).

CT vyšetření se spolehlivým zobrazením kalcifikací může být přínosné v diferenciální diagnostice adenomu a kraniofaryngeomu. Kalcifikace se vyskytují často (v 64 %) u kraniofaryngeomu, naopak jsou vzácné u hypofyzárnímu adenomu (Seidl&Vaněčková, 2007).

K zobrazení selární oblasti je CT vyšetření v současnosti indikováno pouze v případech kontraindikace MR. Absolutní kontraindikace MR jsou následující: implantovaný kardiostimulátor nebo defibrilátor (ICD), ponechané elektrody po deplataci kardiostimulátoru nebo defibrilátoru, aneuryzmatické cévní svorky (klipy) nebo elektronické implantáty (kochleární, inzulinová pumpa atd.), pokud není písemně doložena MR kompatibilita, kovová cizí tělesa z jiného než prokazatelně nemagnetického kovu uložená intrakraniálně nebo intraorbitálně.

2.5.3 Neurooftalmologické příznaky selárních expanzí – neurooftalmologické vyšetření

Neurooftalmologické vyšetření je důležitou součástí péče o nemocné s adenomem hypofýzy.

Oční příznaky se u hypofyzárních adenomů vyskytují poměrně často. Z klinického hlediska se rozlišují 3 skupiny příznaků hypofyzárních nádorů: dolní chiasmatický syndrom, oftalmoplegická forma a syndrom pituitární apoplexie. Dolní chiasmatický syndrom se vyskytuje nejčastěji, vyznačuje se stranově poměrně symetrickou bitemporální hemianopsií a svědčí pro supraselární růst tumorů. Oftalmoplegická forma očních příznaků je mnohem

vzácnější, její příčinou je paraselární propagace nádoru a útlak okohybných nervů a trigeminu probíhajících kavernózním splavem. Syndrom pituitární apoplexie je vzácný. Vzniká při masivním krvácení do adenomu a projevuje se náhle vzniklými příznaky útlaku včetně očních příznaků, bolestmi hlavy, meningeálním syndromem a poruchou vědomí různého stupně (*Diblík, 2017*).

Při postižení zrakové dráhy slouží neurooftalmologické vyšetření k posouzení úspěšnosti léčby (operace, medikamentózní léčba DA u prolaktinomu, event. afunkčního hypofyzárního adenomu), naopak zhoršení očního nálezu může odhalit růst nebo recidivu adenomu hypofýzy nebo komplikaci zvolené léčebné modalit.

3. LÉČEBNÝ POSTUP U HYPOFYZÁRNÍCH ADENOMŮ – KOMPLEXNÍ POHLED

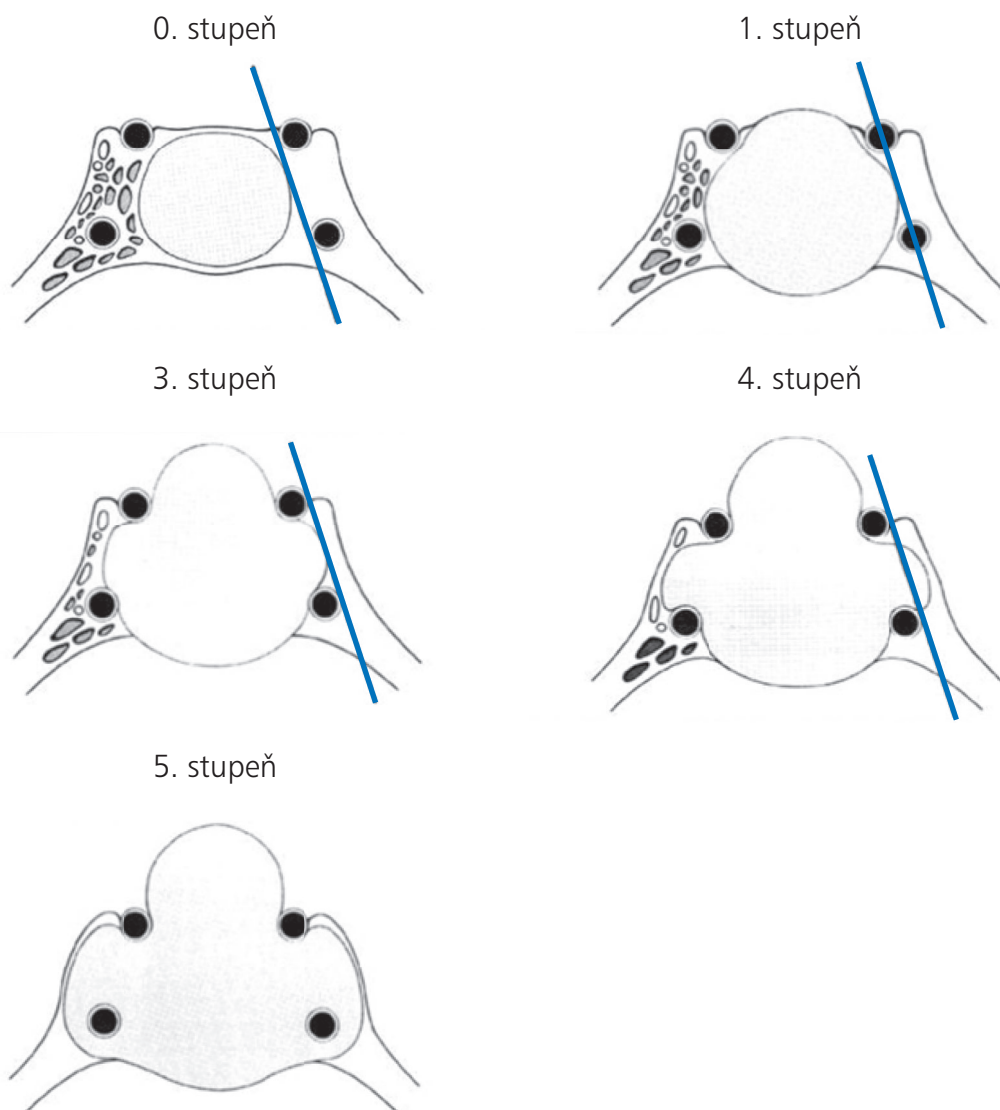
Léčba hypofyzárních adenomů je často komplexní a využívá kombinace více léčebných modalit: neurochirurgické, medikamentózní a radiační léčby. Jednotlivé metody jsou komplementární a vedou k dosažení optimálního léčebného výsledku. Volba léčebného postupu závisí na hormonální aktivitě hypofyzárního adenomu, velikosti tumoru a jeho vztahu k okolním strukturám. Ve vybraných případech afunkčních hypofyzárních adenomů je možným přístupem i observace pacienta. U hormonálně aktivních adenomů bývá ve většině případů metodou volby léčba chirurgická. Výjimkou jsou prolaktinomy, u kterých je primární léčbou medikamentózní léčba dopaminergními agonisty.

3.1 Neurochirurgická léčba

V současné době je transsfenoidální přístup nejčastější operační technikou v léčbě hypofyzárních adenomů, časté je využití endoskopických technik v kombinaci s MR navigací. Transkraniální přístup je využíván vzácně, nejčastější indikací jsou endoskopicky neřešitelné recidivy hypofyzárních adenomů a tuhé nádory rostoucí mimo manipulační prostor transsfenoidálních přístupů. Úspěšnost operačního výkonu je ovlivněna několika faktory. Z neurochirurgického hlediska je zásadní předoperační posouzení agresivity růstu. Míra prorůstání adenomu hypofýzy do struktur v okolí tureckého sedla predikuje možnost radikální resekce adenomu hypofýzy. Klasifikací růstu adenomu hypofýzy a tím nepřímo jeho agresivitu hodnotí více škál, základní klasifikace je dle *Hardyho, 1969*. Velmi důležitý je rozsah invaze adenomu hypofýzy do kavernózního splavu. Přesný rozsah infiltrace splavu i při zobrazení na kvalitní MR není vždy zřejmý. *Knosp* publikoval v roce 1993 klasifikaci, která je založena na vztahu laterálního okraje adenomu a karotidy v kavernózním splavu. Paraselárně rostoucí adenomy jsou podle míry penetrace rozděleny do 5 stupňů (0. stupeň až 4. stupeň). Nultý stupeň nevykazuje paraselární invazi, u nejvyššího 4. stupně zaujímá adenom karotidu v celém rozsahu (Obrázek č. 1).

Výsledek operačního výkonu je ovlivněn zkušeností neurochirurga a technickým vybavením pracoviště. Naše pracoviště dlouhodobě spolupracuje s Neurochirurgickou klinikou Ústřední vojenské nemocnice a 1. LF UK, kde je operováno až 120 pacientů s hypofyzárními adenomy ročně. Od roku 2008 je na Neurochirurgické klinice ÚVN využívána peroperační magnetická rezonance (iMRI), která zvyšuje radikalitu a tím i úspěšnost operačního výkonu.

Po neurochirurgické operaci je popisováno zlepšení zrakových funkcí (zlepšení vize anebo zorného pole) u 60–85 % pacientů (Dekkers et al., 2008, Chanson et al., 2015) a obnova funkce hypofýzy s úpravou předoperačního hypopituitarismu u 30–70 % pacientů (Losa et al., 2008, Nomikos et al., 2004). Komplikace spojené s operačním výkonem nejsou časté. Perioperační mortalita je do 1 % (Losa et al., 2008, Netuka et al., 2011). V časně fázi po operačním výkonu dochází u 10–60 % pacientů k transientním minerálovým poruchám, většinou mírného stupně (přechodný diabetes insipidus, SIADH) (Tabaee et al., 2009). Další komplikace se vyskytují mezi 1–7 %, patří k nim trvalý diabetes insipidus, pooperační hypopituitarismus, likvoreja, krvácení, meningitida, vaskulární postižení, poranění hlavových nervů nebo postižení hypotalamu (Losa et al., 2008, Greenman et al., 2009, Kristof et al., 2009).



Obrázek č. 1: Klasifikace paraselární invaze dle Knospa

3.2 Medikamentózní léčba

Volba a strategie podávání medikamentózní léčby je závislá na typu hypofyzárního adenomu.

3.3 Radiační léčba

Indikace k radiační léčbě je závislá na typu hypofyzárního adenomu a je podrobně uvedena v částech věnovaných jednotlivým typům hypofyzárních adenomů.

4. RADIČNÍ LČBA

4.1 Zevní frakcionovaná radioterapie

V roce 1953 byl v Anglii vyroben a použit první lineární akcelerátor, k jehož širšímu komerčnímu využití došlo v 70. letech a dodnes je pokládán za základní zařízení pro zevní ozařování. V 90. letech vedly technické pokroky k přechodu od 2D (dvojměrného) plánování v daném CT řezu k 3D (prostorovému) plánování, pro potřeby plánování se později začalo využívat zobrazení pomocí MR. Konvenční frakcionovaná radioterapie (2D radioterapie) byla postupně nahrazena trojrozměrnou konformní radioterapií, při které je ozařovaný objem individuálně přizpůsoben nepravidelnému trojrozměrnému cílovému objemu. Ve srovnání s dřívější konvenční radioterapií (2D radioterapie) je možno ozářit cílový objem s minimálním lemem a s menším zatížením zdravých tkání a tím lze zvýšit dávku v cílovém objemu (*Spurný & Šlampa, 1999, Šlampa & Petera, 2007*).

Vyspělejší formou 3D-konformní radioterapie je radioterapie s modulovanou intenzitou (Intenzity Modulated Radiation Therapy – IMRT), která se do klinické praxe dostala v polovině 90. let minulého století. Při této technice, kromě přizpůsobení svazku záření tvaru cílového objemu, je přizpůsobena i intenzita svazku záření. Při IMRT je dosahováno vyšší shody mezi často geometricky složitým tvarem cílového objemu a rozložením dávky. Zejména u objemů konkávního tvaru dochází k většímu šetření zdravých struktur (*Šlampa & Petera, 2007*).

4.2 Stereotaktická radiochirurgie a radioterapie

Rozvoj zobrazovacích metod a ozařovací techniky vedl k rozvoji stereotaktických metod – stereotaktické radiochirurgie (aplikace jedné vysoké dávky záření) a stereotaktické radioterapie (užití frakcionačních režimů).

Stereotaktická radiochirurgie představuje léčbu tumorů hypofýzy pomocí zevního svazku ionizujícího záření. K zaměření cílového objemu jsou používány trojrozměrné zobrazovací metody provedené stereotakticky. Cílem stereotaktické radiochirurgie je aplikace dostatečně vysoké dávky ionizujícího záření do cílového objemu dané velikosti, tvaru a lokalizace za současného šetření okolní zdravé mozkové tkáně. Ve srovnání se zevní frakcionovanou radioterapií jsou při stereotaktické radiochirurgii ozařované cílové objemy většinou menší, léčba probíhá v jediné frakci a účinná dávka je aplikována na referenční

isodosu, která téměř ideálně konformně zaujímá nepravidelný objem ozařované léze. Tolerance okolních kritických struktur limituje výši možné aplikované dávky pro cílový objem. V případě užití gama nože je maximální průměr léčené léze 3 cm. Stereotaktická metoda umožňuje aplikovat jednorázově vyšší dávky díky prudkému spádu dávky ionizujícího záření do okolních zdravých kritických struktur (v případě léčby adenomů hypofýzy jsou kritickými strukturami – zdravá tkáň hypofýzy, infundibulum, mozkový kmen a optická dráha). Jednorázová dávka má pak vyšší biologickou účinnost na cílový objem. Pro větší cílové objemy by dávky záření překročily toleranční dávky pro kritické struktury a pak je třeba využít šetřícího efektu frakcionace.

Při léčbě Leksellovým gama nožem je používán stereotaktický rám, který je k hlavě pacienta fixován pomocí čtyř šroubů (šrouby jsou z hliníku zakončené hroty z titanu), které se opřou o lebeční kosti (lamina externa) pacienta. Nový gama nůž umožňuje i frakcionované ozáření s pomocí neinvazivní fixace (Šimonová & Liščák, 2011, Šimonová & Novotný Jr., 2007).

4.2.1 Systémy používané ke stereotaktické léčbě

Leksellův gama nůž

Pojem radiochirurgie je nejčastěji spojován s Leksellovým gama nožem. Lars Leksell (1907–1986), švédský neurochirurg, je autorem konceptu radiochirurgie, který publikoval v roce 1951. První klinicky využitelný gama nůž „Gamma Unit I“ byl uveden do provozu v roce 1968 a byl zaměřen na indikaci v oblasti funkční radiochirurgie (Backlund, 1992).

Na Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie v NNH byla zahájena léčba Leksellovým gama nožem v říjnu roku 1992. Od roku 1992 do roku 2009 byl používán Leksellův gama nůž model C, od roku 2010 Leksellův gama nůž Perfexion, od roku 2019 Icon (Elekta Instrument AB, Stockholm).

Leksellův gama nůž je izotopický ozařovač (zdroj gama záření). Zdroje gama záření jsou umístěny v kónické centrální jednotce, každý z 200 zdrojů záření sestává z několika válcových pelet ^{60}Co o průměru a délce 1 mm. Záření emitované každým zdrojem je usměrňováno třemi průměry kolimačních systémů 4, 8 a 16 mm. Kolimační systémy lze vzájemně kombinovat nebo naopak určité sektory zastínit k dosažení optimální prostorové dávkové distribuce a k šetření kritických struktur (Obrázek č. 2). Pacient se stereotaktickým rámem je fixován k ozařovacímu lůžku a nastavení zvolených souřadnic je zajištěno pohybem celého lůžka, na kterém pacient leží. (Šimonová & Liščák, 2011) (Obrázek č. 3)



Obrázek č. 2: Kolimační hlavice s kolimátory (využito materiálu firmy Elekta, Švédsko)



Obrázek č. 3: Leksellův gama nůž (využito materiálu firmy Elekta, Švédsko)

Stereotaktický systém pro lineární urychlovač a další metody

U lineárního urychlovače je pouze jeden zdroj brzdného záření X, který s kyvem ramene lineárního urychlovače a rotací ozařovacího stolu mění místo vstupu svazku do hlavy pacienta. Pro zajištění požadované přesnosti je nutné, aby se tři hlavní mechanické osy protínaly ve stejném bodě (izocentru), které zůstává v průběhu všech rotací stabilní.

Využívá se výměnných kolimátorů s kruhovým průřezem (5–40 mm), dalším vybavením je vícelamelový mikrokolimátor s malou velikostí lamel určený pro jednotlivé stereotaktické techniky (Šimonová & Liščák, 2011, Šimonová & Novotný Jr., 2007).

K dalším možnostem patří využití svazků s modulovanou intenzitou (IMRT) v kombinaci se stereotaktickou technikou nebo využití techniky kyvu (Rapid Arc či Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT).

CyberKnife je založen na technologii lineárního urychlovače velmi malé hmotnosti umístěném na robotickém rameni s možným pohybem v šesti osách. Zobrazovací systém sleduje pacienta během ozáření. Při změně polohy systém zastaví ozařování a dle snímků robotická paže zaměří lineární záření přesně do cílového ložiska.

U *TomoTherapy* je základem systému lineární urychlovač rotující po vrstvách (prstenci) okolo pacienta. Svazek záření je použit jak k vlastnímu ozáření, tak i k provádění kontrolního CT ke zjištění odchylky.

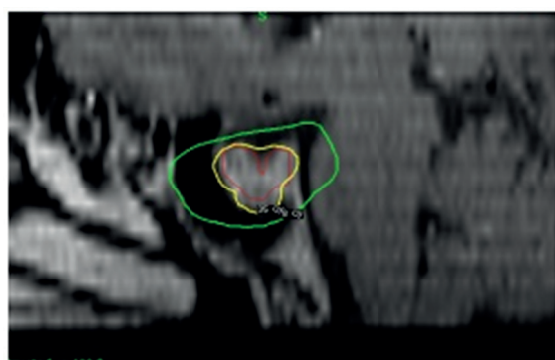
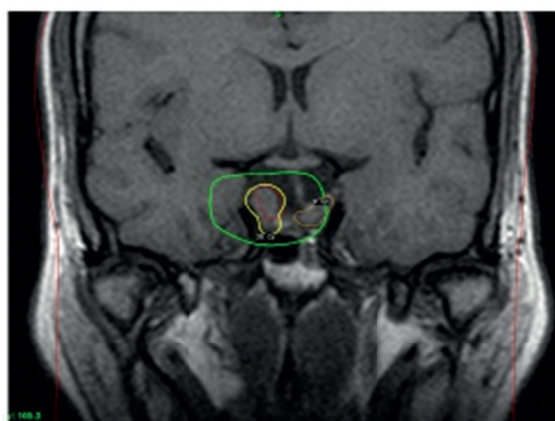
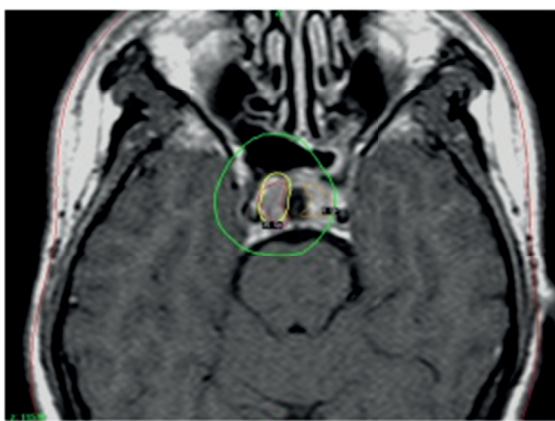
4.3 Protonová léčba

Protonová léčba využívá v léčbě urychlených protonů. Protonový svazek má vyšší biologickou účinnost, protože se jedná o korpuskulární záření. Výhodou je tzv. Braggův efekt, tj. maximální dávka záření v určité hloubce a šetření zdravých tkání především za cílovým ložiskem.

4.4 Plánování stereotaktické radiochirurgie

Základní metodou vyšetření je magnetická rezonance. Pro plánování léčby se využívají axiální a koronární rovina, plánovací systém umožňuje i sagitální rekonstrukci. Výše možné aplikované dávky na referenční isodose závisí na objemu, lokalizaci, předchozí léčbě a histologickém typu patologické léze. Plánovací systémy umožňují vytvoření histogramů jak pro cílový objem, tak pro okolní kritické struktury. Pro stereotaktickou radiochirurgii je typická relativně nízká integrální dávka pro zdravou mozkovou tkáň, což umožňuje léčbu v případě potřeby opakovat. Pokrytí celé patologické léze adekvátní dávkou ionizujícího záření je pro gama nůž umožněno více způsoby, využívá se kombinace ozařování z více izocenter, vzájemné kombinace různých průměrů kolimátorů, odlišného vážení pro jednotlivá izocentra nebo vykrývání určitých sektorů kolimačního systému (Šimonová & Liščák, 2011).

Cílem radiochirurgie je dodání přesně stanovené dávky záření do předepsaného cílového objemu při minimálním ozáření okolní zdravé tkáně. Při přípravě léčebného plánu je nutné zohlednit kromě dosažení maximální konformity okrajové isodosy s adenomem i radiační toleranci jednotlivých mozkových struktur (Obrázek č. 4). Zraková dráha je nejcitlivější strukturou a jednorázová dávka nemá přesáhnout 8 Gy. Ve srovnání s optickým nervem jsou ostatní sousední struktury více radiorezistentní. Dávka na mozkový kmen nemá přesáhnout 12–14 Gy, okohybné nervy procházející kavernózním splavem tolerují dávku vyšší. Střední dávka na hypofýzu nemá převyšovat 15 Gy a maximální dávka na distální infundibulum 15–17 Gy. U afunkčních hypofyzárních adenomů se aplikuje minimální okrajová dávka v závislosti na objemu v rozmezí 15–20 Gy. Po předchozí frakcionované radioterapii je vhodné dávku snížit zhruba o 10–15 %. U hormonálně aktivních adenomů se, pokud to anatomické poměry dovolí, aplikuje minimální okrajová dávka 30–35 Gy (Šimonová & Liščák, 2011).



Radiační cílový objem: 864 mm³
 Max. dávka: 70 Gy
 Min. okrajová dávka: 35 Gy (50% isodose)
 Střední dávka na hypofýzu: 13,4 Gy
 Max. dávka na distální infundibulum: 16 Gy
 Mozkový kmen: < 12 Gy
 Zraková dráha: < 8 Gy

Obrázek č. 4: Plán radiochirurgické léčby: Čtyřiceti pětiletá žena s STH produkujícím hypofyzárním adenomem po transsfenoidální neurochirurgické operaci. Červenou linií je vyznačen radiační cílový objem, žlutá linie odpovídá 50 % referenční isodose – dávka 35 Gy, oranžová linie vyznačuje hypofýzu a zelená linie představuje dávku 8 Gy.

4.5 Podmínky pro léčbu Leksellovým gama nožem

K podmínkám, které určují možnost radiochirurgické léčby, patří velikost adenomu, vzdálenost od zrakové dráhy, dobré rozlišení adenomu, resp. rezidua adenomu od zdravé hypofyzární tkáně a charakter adenomu (podíl cystické složky).

Vzhledem k tomu, že radiační dávky potřebné k potlačení hormonální aktivity adenomu tzv. antisekreční dávky jsou vyšší než dávky potřebné k zástavě růstu adenomu tzv. antiproliferační dávky, tak je možné indikovat k léčbě hormonálně aktivní adenomy do maximální průměrné velikosti 2,5 cm, afunkční adenomy do maximální velikosti 3 cm. Dalším limitem je vzdálenost adenomu od zrakové dráhy. U hormonálně aktivních adenomů je potřebná vzdálenost okraje adenomu od optické dráhy alespoň 2 mm, aby bylo možné aplikovat dávku v rozmezí 30–35 Gy a zatížení optické dráhy nepřesáhlo 8 Gy. U afunkčních adenomů aplikujeme dávky nižší, limity pro kritické struktury jsou však identické jako u funkčních adenomů.

Dobré rozlišení adenomu od zdravé hypofyzární tkáně je nezbytné u pacientů se zachovanými hypofyzárními tropními osami. Překročení tolerance radiační zátěže zdravé hypofyzární tkáně je spojené s rizikem rozvoje hypopituitarismu. Adenomy s výrazným podílem cystické složky mají horší léčebné výsledky.

4.6 Cíl radiochirurgické léčby Leksellovým gama nožem

Cílem léčby gama nožem je nejen zástava růstu hypofyzárního adenomu a u hormonálně aktivních adenomů dosažení hormonální normalizace, ale i zachování normální funkce hypofýzy a funkčně významných struktur v okolí tureckého sedla.

5. KLINICKY AFUNKČNÍ HYPOFYZÁRNÍ ADENOMY

5.1 Charakteristika

Klinicky afunkční hypofyzární adenomy tvoří 15–30 % všech hypofyzárních adenomů (*Daly et al., 2006, Fernandez et al., 2010*). Incidence klinicky afunkčních hypofyzárních adenomů je 1–2 případy/100 000 obyvatel ročně (*Olsson et al., 2015, Raappana et al., 2010*). Nejčastěji jsou diagnostikovány v 5. a 6. dekádě života s častějším výskytem u mužů (*Brochier et al., 2010, Olsson et al., 2015*).

Klinicky afunkční hypofyzární adenomy jsou monoklonálního původu a pouze výjimečně jsou součástí hereditárních syndromů s familiárním výskytem. Z hypofyzárních adenomů vyskytujících se v rámci syndromu MEN 1 tvoří 15 % (*de Laat et al., 2015*), v rámci FIPA 14,5 % (*Beckers et al., 2013*). U klinicky afunkčních hypofyzárních adenomů byla detekována i zárodečná mutace CDKN1B genu, která je popisována u pacientů hypofyzárními adenomy v rámci syndromu MEN 4 (*Schernthaler-Reiter et al., 2016*).

Podle označení se jedná o adenomy bez klinických příznaků nadprodukce hypofyzárních hormonů. Z histopatologického hlediska jde pouze výjimečně o nesekreční adenomy, tedy o tzv. null cell adenomy (bez imunohistochemicky prokazatelné detekce hypofyzárních hormonů a hypofyzárních transkripčních faktorů). 80–90 % klinicky afunkčních hypofyzárních adenomů tvoří gonadotropinomy, adenomy vznikající proliferací gonadotropních buněk. Při imunohistochemickém vyšetření se prokazuje pozitivita gonadotropinů anebo jejich podjednotky (β FSH, β LH, α SU) a silná pozitivita steroidního faktoru 1 (SF-1) (*Trouillas et al., 1981, Osamura et al., 2008*). Většina gonadotropinomů produkuje neúčinné formy nebo nízké koncentrace hormonů bez klinické manifestace. Malý podíl klinicky afunkčních hypofyzárních adenomů tvoří němé (silentní) varianty laktotropních, somatotropních a kortikotropních adenomů, event. plurihormonálních adenomů, u kterých je při imunohistochemickém vyšetření prokázána pozitivita jednotlivých hypofyzárních hormonů. Silentní hypofyzární adenomy hormony tvoří, ale nesecernují, event. secernují ve velmi nízkých koncentracích bez klinických projevů. Silentní kortikotropní a smíšené somatotropní-laktotropní adenomy jsou považovány za málo diferencované tumory s potenciálně agresivním chováním (*Raverot et al., 2010, Erikson et al., 2009, Kovacs et al., 1989, Trouillas et al., 1991*).

5.2 Klinický obraz

Hormonálně afunkční hypofyzární adenomy se mohou projevovat symptomy z útlaku okolních anatomických struktur: při útlaku chiasma nervi optici nebo zrakových nervů dochází k poruše zorného pole různého stupně, paraselární šíření adenomu do kavernózních splavů může vést k poruše funkce III., IV. nebo VI. hlavového nervu s projevy diplopie, ptózy nebo dalšími očními příznaky, supraselární propagace s tlakem na diafragma sedla je spojena s bolestmi hlavy, při poškození zdravé hypofyzární tkáně útlakem dochází k rozvoji hypopituitarismu různého stupně, útlak hypofyzární stopky může vést k hyperprolaktinemii projevující se především poruchou gonadotropní funkce.

Prvním projevem hypofyzárního adenomu může být i krvácení do adenomu, vyskytuje se až u 12 % adenomů (*Briet et al., 2015*). Větší krvácení se projevuje jako náhlá bolest hlavy nezvyklého charakteru a výrazné intenzity, krátkého trvání (hodiny až 1–2 dny), časté jsou i oční příznaky (zhoršení vize, postižení okoohybných nervů). Při masivním krvácení (pituitární apoplexii) dochází k úniku krve do meningeálních prostor, a kromě bolesti hlavy a očních příznaků se rozvíjí i meningeální syndrom a porucha vědomí různého stupně (*Briet et al., 2015*).

Popsané klinické projevy (symptomy z útlaku) se vyskytují u hormonálně afunkčních makroadenomů hypofýzy. Významný podíl hypofyzárních adenomů je zjištěn jako náhodný nález při zobrazovací metodě (MR nebo CT mozku) provedené z jiné než hypofyzární indikace. Tyto adenomy se označují jako incidentalomy hypofýzy a v naprosté většině případů se jedná o mikroadenomy. Klinicky afunkční hypofyzární makroadenomy tvoří pouze 1 % všech hypofyzárních incidentalomů (*Ezzat et al., 2004*).

5.3 Léčba

Přístup ke klinicky afunkčním adenomům je závislý na jejich velikosti, lokalizaci a růstu.

K růstu mikroadenomu do velikosti makroadenomů dochází v 7–10 % případů, spontánní zmenšení se vyskytuje u 6 % mikroadenomů (*Fernández-Balsells et al., 2011*). Makroadenomy mají větší růstovou tendenci než mikroadenomy (12,5 % pacientů/rok vs. 3,3 % pacientů/rok) (*Fernandez-Balsells et al., 2011*). Při hodnocení nálezů 353 pacientů s makroadenomy byl růst adenomu pozorován u 24 % pacientů a zmenšení adenomu (pravděpodobně v důsledku klinicky němé ischemie) u 12 % pacientů (*Molitch et al., 2009*).

Afunkční mikroadenomy, které nejeví dynamiku růstu, se pouze sledují. Indikací k léčebnému zásahu u makroadenomu jsou větší velikost adenomu s extraselárním, zejména supraselárním šířením s útlakem optických nervů nebo těsným vztahem k nim, bolesti hlavy a růst tumoru v průběhu sledování, případně rozvoj hypopituitarismu.

5.3.1 Neurochirurgická léčba

Neurochirurgický operační výkon je metodou volby u adenomů s útlakem zrakové dráhy a u objemných adenomů. Na základě hodnocení dat 5 022 pacientů z 31 studií byla zjištěna remise, tedy úplné chirurgické odstranění hypofyzárního adenomu, u 47,3 % pacientů (3–92 %) (Roelfsema et al., 2012). Důvodem parciální resekce je velikost a invazivní růst adenomu. U pacientů bez prokazatelného pooperačního rezidua adenomu dochází k relapsu v 11–12 %, nejčastěji v době 1–10 let po operaci (Chen et al., 2012, Roelfsema et al., 2012). U pacientů s pooperačním reziduem adenomu dochází k relapsu (růstu adenomu) u 25–40 % v době 5 let a u 50–60 % v době 10 let po operaci (Brochier et al., 2010, Chen et al., 2012, Roelfsema et al., 2012, Vargas et al., 2015). Rozhodnutí o reoperaci se opírá především o vztah rezidua adenomu ke zrakové dráze.

5.3.2 Medikamentózní léčba

Podávání medikamentózní léčby u pacientů s afunkčními hypofyzárními adenomy není časté.

Při léčbě somatostatinovým analogem oktreotidem bylo popsáno zmenšení adenomu u 5–25 % pacientů, zvětšení adenomu u 12 % pacientů a zástava růstu u 83 % pacientů (Merola et al., 1993, de Bruin et al., 1992, Colao et al., 2008). Somatostatinová analoga mají různou afinitu k somatostatinovým receptorům. Oktreotid a lanreotid mají vysokou afinitu k SSTR 2 a 5 (SSTR2 >> SSTR5) a nízkou afinitu k SSTR 1, 3 a 4 (SSTR3 >> SSTR1 >> SSTR4). Při stanovení exprese SSTR na buňkách afunkčních hypofyzárních adenomů prokázala studie Taboada (Taboada et al., 2007) a Gabalce (Gabalec et al., 2015) převažující expresi receptoru SSTR3, studie Fusca (Fusco et al., 2012) převažující expresi SSTR5 a SSTR3. Expresí uvedených typů somatostatinových receptorů na buňkách hypofyzárních adenomů může být vysvětlením nízké účinnosti somatostatinových analog (oktreotid) při léčbě afunkčních adenomů.

SSA se v léčbě afunkčních hypofyzárních adenomů běžně nepoužívají.

Léčba dopaminergními agonisty (analýza dat 258 pacientů ze 16 studií léčených bromokriptinem, kabergolinem nebo quinagolidem) vedla ke zmenšení velikosti adenomu

u 30 % pacientů a zástavě růstu u 58 % pacientů (*Greenman et al., 2005*). Většina klinicky afunkčních hypofyzárních adenomů exprimuje dopaminové D2 receptory (D2R) (*de Herder et al., 2006*). Exprese D2 receptorů je velmi nízká na silentních kortikotropních a plurihormonálních adenomech (*Gabalec et al., 2012*). Korelace mezi expresí D2 receptorů a odpovědí na léčbu nebyla prokázána. Je známa existence 2 variant D2 receptoru: krátká (D2S) a dlouhá (D2L). Lepší odpověď na léčbu dopaminergními agonisty byla prokázána při vyšší expresi krátké varianty D2R (*Pivonello et al., 2004, Renner et al., 1998*).

Na našem pracovišti léčbu dopaminergními agonisty využíváme především u rizikových pacientů vyššího věku neúnosných k operačnímu řešení. Opodstatněná a zatím méně užívaná je u pacientů s pooperačními rezidui nebo menšími makroadenomy, u kterých je zvolena „vyčkávací“ strategie se sledováním pacienta.

5.3.3 Radiační léčba

Radiochirurgická léčba gama nožem se využívá u adenomů, resp. reziduí adenomů s růstovou progresí, převážně jako léčba sekundární. Limitem léčby je velikost adenomu (< 3 cm) a vztah ke zrakové dráze. U afunkčních adenomů se k zástavě růstu aplikují nižší (antiproliferační) dávky.

Při radiochirurgické léčbě gama nožem bylo dosaženo zástavy růstu afunkčního hypofyzárního adenomu u 90–100 % pacientů (*Bir et al., 2015, Lee et al., 2014, Losa et al., 2017, Mingione et al., 2006, Petrovich et al., 2003, Pollock et al., 2008, Sheehan et al., 2002, Sheehan et al., 2013, Wowra & Stummer et al., 2002*). Multicentrická studie hodnotící data 512 pacientů z 9 radiochirurgických center (gamma nůž) prokázala zástavu růstu adenomu u 93,4 % pacientů (*Sheehan et al., 2013*). Losa (*Losa et al., 2017*) sledoval riziko relapsu (růstu adenomu) po radiochirurgické léčbě gama nožem. Ve skupině 272 pacientů s afunkčními hypofyzárními adenomy byl zjištěn relaps u 9,6 % pacientů, z toho u 43,6 % pacientů došlo k růstu adenomu v ozařovacím poli („in field“) a u 56,4 % pacientů mimo ozařovací pole („out of field“). Při hodnocení výsledků 79 pacientů s afunkčními hypofyzárními adenomy léčenými gama nožem v Nemocnici Na Homolce (85 % pacientů podstoupilo před léčbou gama nožem neurochirurgickou operaci) nebyl u žádného pacienta prokázán růst adenomu, u 89 % pacientů došlo ke zmenšení adenomu o 60 % původního objemu (*Liščák et al., 2007*).

Při použití frakcionované stereotaktické radioterapie bylo popsáno dosažení zástavy růstu afunkčního adenomu v 93–100 % případů (*Bostrom et al., 2014, Colin et al., 2005, Milker-Zabel et al., 2001, Minniti et al., 2015, Schalin-Jantti et al., 2010*).

Zevní frakcionovaná radioterapie vedla k zástavě růstu u více než 90% pacientů (*Brada et al., 1993, Gittoes et al., 1998, Jaffrain-Rea et al., 1993, Park et al., 2004, Tsang et al., 1994, van den Bergh et al., 2007*).

5.4 Shrnutí úlohy radiochirurgie LGN v léčbě pacientů s klinicky afunkčními hypofyzárními adenomy

Radiochirurgie gama nožem se uplatňuje jako léčba sekundární v léčbě nádorových reziduí s prokázaným růstovým potenciálem. Jako léčba primární se využívá méně často, vhodná je především u pacientů s rostoucími afunkčními adenomy, u kterých je operační výkon s ohledem na zdravotní stav rizikový, event. kontraindikován, nebo u pacientů odmítajících operační výkon.

6. PROLAKTINOMY

6.1 Charakteristika

Prolaktinomy jsou nejčastější hypofyzární adenomy. Prevalence klinicky manifestních prolaktinomů je 44–62 případů/100 000 obyvatel (*Daly et al., 2006, Fernandez et al., 2010*). Záchyt prolaktinomů je častější u žen, u kterých se v 80 % jedná o mikroadenomy, které se zřídka (v 3–7 %) zvětší do velikosti makroadenomu (*Ciccarelli et al., 2005, Fernandez et al., 2010*). U mužů jsou prolaktinomy většinou zachyceny ve stadiu makroadenomu, často rostou infiltrativně a agresivně. Frekvence výskytu makroprolaktinomů je u mužů i žen stejná.

Většina prolaktinomů je sporadická. Prolaktinomy jsou monoklonálního původu. Genové mutace vedoucí ke vzniku prolaktinomů nebyly dosud prokázány s výjimkou prolaktinomů, které jsou součástí syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN), McCuneova-Albrightova syndromu, Carneyho komplexu nebo syndromu familiárních izolovaných hypofyzárních adenomů (*Ciccarelli et al., 2005, Beckers et al., 2013*).

6.2 Klinický obraz

V klinickém obraze se projevuje především útlum gonadotropní funkce způsobený hyperprolaktinemií. U žen v reprodukčním věku jsou častým příznakem hyperprolaktinemie infertilita, poruchy menstruačního cyklu od oligomenorey až po sekundární amenoreu a galaktorea, u mužů pokles libida a potence a infertilita, výjimečně gynekomastie a vzácně galaktorea. Hypogonadismus vede k rozvoji osteoporózy. Makroprolaktinomy se manifestují i příznaky z lokální expanze.

6.3 Diagnostika

Laboratorní diagnostika prolaktinomu je založena na průkazu trvale zvýšených hladin prolaktinu. Diferenciálně diagnosticky je nezbytné vyloučit jinou příčinu hyperprolaktinemie (hyperprolaktinemie za fyziologických stavů, farmakologicky indukovaná nebo patologická) než prolaktinom.

Při nález větší hypofyzární expanze při vyšetření magnetickou rezonancí a hyperprolaktinemie je důležité odlišit prolaktinom od afunkčního expanzivního procesu

tzv. pseudoprolaktinomu. Principem vzniku hyperprolaktinemie u pseudoprolaktinomu je útlak hypofyzární stopky vedoucí k omezení inhibičního vlivu dopaminu na produkci prolaktinu ve zdravé hypofyzární tkáni. Jestliže není možné rozhodnout, zda se jedná o prolaktinom nebo pseudoprolaktinom na základě hladiny prolaktinu (šedá zóna hladiny prolaktinu 100–250 $\mu\text{g/l}$) a velikosti selární expanze, pak se k odlišení používá terapeutický test s podáním dopaminergních agonistů. Při podání dopaminergních agonistů dojde u prolaktinomu nejen k normalizaci hladin prolaktinu, ale i ke zmenšení expanze. Rozlišení je důležité pro další léčebnou strategii.

6.4 Léčba

Cílem léčby je normalizace prolaktinemie vedoucí k úpravě hypogonadismu, fertility a vymizení galaktorey. U makroprolaktinomů je nezbytná zástava růstu a zmenšení velikosti adenomu.

Při léčbě je nezbytné zohlednit věk pacienta, resp. pacientky a její případnou snahu o graviditu, velikost prolaktinomu a jeho biologické chování. Pro dosažení fertility je potřebná normalizace hladin prolaktinu, zatímco k obnově menstruačního cyklu, resp. ústupu galaktorey dochází často i při mírně zvýšených hladinách prolaktinu (striktní dosažení normoprolaktinemie není nutné).

6.4.1 Medikamentózní léčba

Léčbou volbyu prolaktinomů je medikamentózní léčba dopaminergními agonisty. V současné době jsou v České republice k dispozici 3 přípravky: ergolinové deriváty bromokriptin a kabergolin a ne-ergolinový derivát quinagolid. Léčba nejúčinnějším kabergolinem vede k normalizaci prolaktinemie u 95 % mikroprolaktinomů a 80 % makroprolaktinomů, často i v případech rezistentních k léčbě jinými dopaminergními agonisty (*Colao et al., 2002, Webster et al., 1994, Coalo et al., 1997*). Léčba dopaminergními agonisty je ve většině případů dobře tolerovaná. Léková intolerance je popisována u 12 % pacientů léčených bromokriptinem, u 7 % léčených quinagolidem a pouze u 3 % léčených kabergolinem (*Rains et al., 1995, Webster, 1996, Vilar et al., 1994*).

Rezistence k léčbě dopaminergními agonisty se při léčbě nejúčinnějším kabergolinem vyskytuje u 10 % pacientů s mikroprolaktinomy a 20 % s makroprolaktinomy (*Di Sarno et al., 2001, Ono et al., 2008*). Jedná se obvykle o rezistenci primární a většinou parciální. Rezistentní makroprolaktinomy jsou častější u mužů a je pro ně charakteristická paraselární

propagace do kavernózního splavu (*Vroonen et al., 2012, Delgrange et al., 2009*). Agresivní chování a rezistence k medikamentózní léčbě je popisována i u prolaktinomů vyskytujících se v rámci syndromu MEN 1 (*Verges et al., 2002*).

Molekulární mechanismus vzniku rezistence k dopaminergním agonistům není přesně znám. Na vzniku rezistence se v některých případech podílí snížení počtu D2 receptorů (D2R) (*Kukstas et al., 1991*). D2R se vyskytuje ve 2 rozdílných variantách: krátké (D2S) nebo dlouhé (D2L) variantě. Receptory D2S a D2L se strukturálně odlišují přítomností úseku s 29 aminokyselinami ve třetí cytoplazmatické smyčce (*Dal Toso et al., 1989*). Obě molekulové varianty D2 receptoru mají srovnatelné vazebné schopnosti, jsou však odlišně řízeny (*Kukstas et al., 1991*), mohou se spojovat s různými G proteiny a mají pravděpodobně rozdílnou schopnost aktivovat adenylátcyklázu (*Senogles et al., 2004, Hayes et al., 1992*). U prolaktinomů rezistentních k dopaminergním agonistům byla zjištěna snížená exprese D2L varianty na úrovni mRNA (*Shimazu et al., 2012*).

U pacientů s makroprolaktinomy léčenými kabergolinem v dávce 0,5–1,5 mg týdně bývá dosažena normoprolaktinemie zhruba v 80 % případů (*Delgrange et al., 2009*). Rezistence ke kabergolinu je nejčastěji definována jako hyperprolaktinemie přetrvávající při léčbě v maximální doporučené dávce, tj. 2 mg týdně. Často se jedná o rezistenci parciální a vystupňování dávky kabergolinu na 3,5 mg týdně vede k dosažení normoprolaktinemie až u 75 % pacientů (*Vroonen et al., 2012*). Názory na léčbu dávkami vyššími než 3,5 mg týdně nejsou jednotné. Je uváděno, že při léčbě vysokými dávkami kabergolinu (až 12 mg týdně) došlo k normalizaci prolaktinu u 96,2 % pacientů (*Ono et al., 2008*).

V souvislosti s dlouhodobým podáváním kabergolinu je důležitá otázka bezpečnosti léčby ve vztahu k riziku rozvoje fibrózních změn na srdečních chlopních. Na základě zkušeností u pacientů s Parkinsonovou chorobou může vést dlouhodobé podávání kabergolinu v dávce 3 mg či vyšší k fibrózním změnám na srdečních chlopních se středně těžkou až závažnou insuficiencí (*Schade et al., 2007*). Řada echokardiografických studií provedených u nemocných s prolaktinomy léčených kabergolinem ve standardních dávkách (1–2 mg týdně) neprokázala klinicky manifestní postižení srdečních chlopní ani po mnohaleté léčbě (*Bogazzi et al., 2008, Wakil et al., 2008*).

Dlouhodobé remise (normoprolaktinemie) pro vysazení dopaminergních agonistů je dosaženo pouze u 21 % pacientů (*Dekkers et al., 2010*).

Medikamentózní léčba u žen v graviditě má svá specifika, řídí se velikostí adenomu (u mikroprolaktinomů se přerušuje) a vztahem k okolním strukturám, především optikům. V graviditě je 20–30 % riziko růstu makroprolaktinomu (vysoké hladiny placentárních laktogenů stimulují růst prolaktinomu) (Gillam et al., 2006).

6.4.2 Neurochirurgická léčba

Operační léčba je indikována u málo časté rezistence nebo intolerance medikamentózní léčby, při akutním krvácení do makroprolaktinomu s jeho expanzí a rozvojem příznaků útlaku, u píštělí s likvoreou nebo u objemných cystických prolaktinomů s útlakem optiků, kde hrozí porucha zraku při omezeném a pomalém účinku medikamentózní léčby.

Úspěšnost operační léčby je u mikroprolaktinomů 65–85 % a u makroprolaktinomů 30–40 %. Recidiva je udávána v 20 % případů, dlouhodobá normalizace po operaci je dosažena u 60 % mikroprolaktinomů a 20 % makroprolaktinomů (Losa et al., 2002, Gillam et al., 2006, Babey et al., 2011). Rizikem operačního výkonu je poškození zdravé hypofýzy. U pacientů s gigantickými makroprolaktinomy nebo s prolaktinomy s výraznou propagací do kavernózního splavu není možné dosáhnout trvalého vyléčení chirurgickou cestou.

6.4.3 Radiační léčba

Na našem pracovišti byla radiochirurgická léčba gama nožem indikovaná jako léčebná alternativa k neurochirurgické léčbě u pacientů rezistentních nebo intolerantních k medikamentózní léčbě nebo s cílem snížení dávky a zkrácení doby podávání medikamentózní léčby. U pacientů s makroadenomy je důležitým aspektem i ovlivnění velikosti adenomu. Naše indikace k radiochirurgické léčbě nebyla v úplné shodě s doporučením z roku 2011 „Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinaemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline“, ve kterém je radioterapie doporučena pro pacienty, kteří jsou rezistentní k léčbě kabergolinem a zároveň u nich selhala léčba operační nebo pro pacienty s agresivními nebo maligními prolaktinomy (Melmed et al., 2011).

Zevní frakcionovaná radioterapie

Práce hodnotící úspěšnost zevní frakcionované radioterapie u pacientů s prolaktinomy udávají dosažení hormonální remise (normoprolaktinémie po vysazení DA) v 20–50 %, doba potřebná k dosažení hormonální remise se pohybovala v rozpětí 1–10 let (Grossman et al., 1984, Mehta et al., 1987, Sheline et al., 1984, Tsagarakis et al., 1991, Tsang et al., 1996, Zierhut et al., 1995).

Zástavy růstu adenomu bylo dosaženo u 89–100 % pacientů (*Grossman et al., 1984, Mehta et al., 1987, Sheline et al., 1984, Tsagarakis et al., 1991, Tsang et al., 1996, Zierhut et al., 1995*).

Radiochirurgie gama nožem

Úspěšnost radiochirurgické léčby gama nožem, tj. dosažení normoprolaktinémie po přerušení léčby dopaminergními agonisty (hormonální remise), je udávána v rozmezí 4,5–83 %, výrazná variabilita výsledků je ovlivněna rozdílným počtem sledovaných pacientů a dobou sledování. V recentních pracích se pohybuje hormonální remise (normoprolaktinémie po přerušení podání DA) mezi 20–50 % a hormonální kontrola (dosažení normoprolaktinémie při léčbě DA) mezi 20–40 % (Tabulka č. 2).

V našich pracích publikovaných v roce 2009 (*Ježková et al., 2009*) a 2019 (*Ježková et al., 2019*) bylo hormonální remise dosaženo u 37,1 %, resp. 46,4 % pacientů a hormonální kontroly u 42,9 %, resp. 35,7 % pacientů. V multicentrické studii hodnotící data 289 pacientů s prolaktinomy z 10 center bylo dosaženo hormonální remise u 28 %, 41 % a 54 % pacientů v době 3, 5 a 8 let po radiochirurgii gama nožem a hormonální kontroly u 63 % pacientů (*Hung et al., 2019*).

V jednotlivých studiích se medián doby dosažení hormonální remise pohyboval v rozmezí 1,5–12,5 roku, ve většině studií v době 2–3 let po ozáření (Tabulka č. 2). V obou našich studiích byla doba potřebná k dosažení hormonální remise signifikantně delší, ve studii z r. 2009 byl medián normalizace 96 měsíců, ve studii z r. 2019 byl medián normalizace 152 měsíců. Příčina delší doby hormonální remise (hormonální normalizace po přerušení léčby DA) v našich studiích není jasná. V publikovaných studiích nejsou jednotně uvedeny hodnoty prolaktinu před radiochirurgickou léčbou, zhodnocen růstový potenciál prolaktinomu, specifikace dopaminergních agonistů (typ přípravku a podávaná dávka) ani další faktory, který by mohly ovlivnit účinnost radiochirurgické léčby, a proto nebylo možné provést vzájemné srovnání.

Po dosažení normoprolaktinémie po vysazení DA nebyl u žádného pacienta v našich studiích zaznamenán relaps hyperprolaktinémie.

Zástavy růstu adenomu bylo po radiochirurgické léčbě gama nožem dosaženo u 87–100 % pacientů. V naší studii z r. 2009 bylo dosaženo zástavy růstu v 97,1 %, ve studii z r. 2019 nebyl růst adenomu prokázán.

V hypofyzárních adenomech, v prolaktinomech pravděpodobně nejčastěji, dochází buď spontánně nebo v důsledku léčby (medikamentózní nebo radiační) k cystickým změnám. V práci publikované v r. 2019 jsme hodnotili výskyt cystických transformací prolaktinomů. V jednom případě byla zjištěna symptomatická nově vzniklá cista po léčbě gama nožem projevující se symptomy útlaku, které si vyžádaly stereotaktickou aspiraci. V literatuře byly popsány 2 případy (prolaktinom, afunkční adenom) nově vzniklé cystické transformace adenomu s expanzivním chováním po radiochirurgické léčbě gama nožem (*Liu et al., 2013, Hayashi et al., 1999*).

6.5 Shrnutí úlohy radiochirurgie LGN v léčbě pacientů s prolaktinomy

Radiochirurgie gama nožem byla indikovaná především v léčbě prolaktinomů rezistentních k medikamentózní léčbě (61 % pacientů bylo léčeno pouze DA bez předcházející chirurgické intervence), méně často při intoleranci DA nebo ve snaze o snížení dávky a zkrácení doby podávání medikamentózní léčby.

K posouzení postavení radiochirurgické léčby u prolaktinomů je nutné porovnat její výhody a nevýhody.

K výhodám patří dosažení normální hladiny prolaktinu u většiny pacientů, a to buď po přerušení léčby DA nebo při podávání DA. Hormonální normalizace (normoprolaktinemie) při léčbě DA byla dosažena i u pacientů, u kterých nebylo možné ovlivnit hyperprolaktinemii před léčbou gama nožem, ve většině případů bylo navíc možné snížení dávky DA. Po úspěšné léčbě nedochází k relapsu hyperprolaktinemie. Ozáření gama nožem vede ve většině případů k zástavě růstu adenomu a významně snižuje riziko růstu adenomu v graviditě.

Prolaktinomy jsou nejvíce radiorezistentními hypofyzárními adenomy a nespornou nevýhodou je dlouhá doba (více než 8 let) potřebná k dosažení hormonální remise (normoprolaktinemie po vysazení DA).

S ohledem na dobu potřebnou k dosažení hormonální normalizace je u pacientů rezistentních nebo intolerantních k medikamentózní léčbě vhodnější metodou druhé volby operační výkon. Léčba gama nožem má nezastupitelnou roli u rezistentních prolaktinomů lokalizovaných v místech nepřístupných chirurgickému řešení (především v případech propagace do kavernózního splavu). V této indikaci má zvláštní význam u žen ve fertilním věku se snahou o graviditu anebo u pacientů s adenomy s růstovou tendencí.

Autor (rok)	Počet pacientů	Okrajová dávka (Gy)	Průměrná doba nebo medián sledování (měsíce)	Hormonální remise (%)	Hormonální kontrola (%)	Průměrná doba nebo median hormonální normalizace (měsíce)
Lim (1998)	18	25,4	25,5†	55,5	NU	NU
Hayashi (1999)	13	23,9	16,2†	15,4	NU	NU
Kim (1999)	18	28,7	26,9†	16,7	NU	NU
Mokry (1999)	19	14,2	30,8†	21	29	30,8†
Pan (2000)	77	31,2	33,2†	20,8	NU	NU
Landolt & Lomax (2000)	20	25	NU	25	30	28,6†
Choi (2003)	21	28,5	42,5†	23,8	NU	NU
Petrovich (2003)	12	15	41†	83	NU	NU
Kuo (2004)	15	15,2	42‡	73	NU	42‡
Pouratian (2006)	23	18,6	58‡	26	NU	24,5†
Ježková (2009)	35	34	75,5‡	37,1	42,9	96‡
Castinetti (2009)	15	26	NU	46,6	NU	24‡
Tanaka (2010)	22	25	60‡	18	14	NU
Sheehan (2011)	32	•	•	26	NU	NU
Liu (2013)	22	15	36‡	4,5	22,7	NU
Elshirbiny (2015)	16	•	rozmezí 18–22	56	NU	rozmezí 12–36
Cohen-Inbar (2015)	38	25	42,3‡	50	31,6	15‡
Ježková (2019)	28	35	140	46,4	35,7	152‡

• údaje uvedené ve studiích zahrnují i jiné typy hypofyzárních adenoma;
 NU – není uvedeno, † – průměr, ‡ – median

Tabulka č. 2: Úspěšnost radiochirurgické léčby LGN u prolaktinomů

6.6 Vlastní práce

Ježková J, Hána V, Kosák M, Kršek M, Liščák R, Vymazal J, Pecen L, Marek J. Role of gamma knife radiosurgery in the treatment of prolactinomas. *Pituitary*. 2019 Aug; 22(4):411–421.

Práce navazuje na naši studii hodnotící účinek radiochirurgické léčby prolaktinomů, která byla publikovaná v roce 2009. Cílem práce bylo zhodnotit 1) indikační kritéria k léčbě gama nožem, 2) účinnost léčby (dosažení hormonální normalizace a ovlivnění velikosti adenomu), 3) faktory ovlivňující úspěšnost léčby, 4) rozvoj nežádoucích účinků.

Práce potvrdila, že prolaktinomy jsou nejvíce radiorezistentní skupinou hypofyzárních adenomů s dlouhou dobou (více než 8 let) potřebnou k dosažení hormonální normalizace. Léčba LGN by proto měla být určena především pro pacienty, u kterých selhávají jiné léčebné modalita (medikamentózní a neurochirurgická léčba), tj. rezistentní prolaktinomy lokalizované v místech nepřístupných operačnímu řešení. Respektování doporučené maximální střední dávky na hypofýzu < 15 Gy a na distální infundibulum < 17 Gy vedlo ke snížení rozvoje hypopituitarismu.

7. AKROMEGALIE

7.1 Charakteristika

Akromegalie je vzácné onemocnění způsobené nadprodukcí růstového hormonu.

Prevalence je udávána v rozmezí 2,8–13,7 případů/100 000 obyvatel, incidence 0,2–1,1 případů/100 000 obyvatel ročně (*Lavrentaki et al., 2017*). Akromegalie je nejčastěji diagnostikovaná v 5. dekádě života, mezi začátkem klinických příznaků a diagnózou obvykle uplyne několik let (v průměru 6 let) (*Reid et al., 2010*).

Příčinou akromegalie je téměř vždy (v 99 %) adenom hypofýzy produkující růstový hormon (STH). Častější jsou makroadenomy (u 75–80 % pacientů). Naprostá většina adenomů je sporadická, u 40 % je přítomná bodová mutace gsp genu pro alpha-podjednotku stimulačního G-proteinu buněčné membrány, která vede k trvalému zvýšení cAMP (*Vandeva et al., 2010*). U 10 % sporadických adenomů se vyskytuje kosekrece STH s jinými hormony, nejčastěji s prolaktinem. Karcinom je extrémně vzácný.

7.2 Klinický obraz

Akromegalie je onemocnění spojené s významně zvýšenou morbiditou a dvojnásobně zvýšenou mortalitou, především z kardiovaskulárních příčin (*Colao et al., 2004, Holdaway et al., 2008*). Nadprodukce růstového hormonu a následná nadprodukce inzulínu – podobnému růstovému faktoru-I (IGF-I) vedou k charakteristickým klinickým, metabolickým a kardiovaskulárním změnám.

Klinické příznaky jsou pestré a postihují prakticky celý organismus (Tabulka č. 3). Nápadné bývají většinou typické akrální změny na hlavě (zvětšení čelisti, především dolní, rozstup zubů, makroglosie, zvětšení nosu a nadočnicových oblouků), rukou (tzv. kolíkovité prsty) a nohou. Při delším trvání onemocnění se často rozvíjí velmi obtěžující artrotické změny, především velkých kloubů.

Při akromegalii dochází k postižení myokardu charakterizovanému přestavbou a hypertrofií, intersticiální fibrózou a depozicí kolagenu. Pro počáteční fázi onemocnění je charakteristické zvýšení kontraktility a zvýšení srdečního výdeje, později dochází k diastolické dysfunkci a dilataci srdečních oddílů, v pokročilých fázích onemocnění k systolické dysfunkci a srdečnímu selhání (*Colao et al., 2004*). Arteriální hypertenze

se vyskytuje až u 50% pacientů s akromegalií, častější je výskyt arytmií a předčasná manifestace aterosklerotického cévního postižení (*Bondanelli et al., 2001, Colao et al., 2004*). Porucha glukózové tolerance až diabetes mellitus jsou udávány v 18–40% (*Ronchi et al., 2002, Biering et al., 2000*). Makroadenom se může projevovat i příznaky z lokálního útlaku.

7.3 Diagnostika

V laboratorní diagnostice se stanovuje růstový hormon (STH) a IGF-1. Růstový hormon má u zdravých jedinců pulsní sekreci a může dosahovat hodnot až 20 $\mu\text{g/l}$ (60 mIU/l), větší pulsy jsou u mladých jedinců a v nočních hodinách. Po sekrečním pulsu dochází k poklesu na bazální hodnoty pod 0,4 $\mu\text{g/l}$ (1,2 mIU/l). U pacientů s akromegalií se růstový hormon vylučuje chaoticky (v nepravidelných pulsech) a k poklesu na bazální hodnoty nedochází (*Herman-Bonert&Melmed, 2011*).

Jednorázové měření STH má většinou omezenou výpovědní hodnotu, a proto se obvykle provádí stanovení 3 hodnot STH v průběhu 1 hodiny. Dále se využívá supresní test s glukózou (oGTT), u zdravých jedinců dochází po podání glukózy k poklesu růstového hormonu pod 1 $\mu\text{g/l}$ (3 mIU/l) (měřeno IRMA) nebo 0,4 $\mu\text{g/l}$ (1,2 mIU/l) (měřeno ultrasenzitivními esejemi). Příčinou falešně pozitivního výsledku testu může být léčba estrogeny, hypertyreóza, malnutrice, diabetes mellitus, jaterní a renální selhání (*Melmed et al., 2018*).

Významná část účinku růstového hormonu je zprostředkovaná IGF-1, který je tvořen v různých buňkách a tkáních organismu, zejména v játrech (70% cirkulujícího IGF-1) a v ledvinách. Hladiny IGF-1 jsou v průběhu dne stabilní, jsou však závislé na věku, méně na pohlaví. Koncentraci IGF-1 v séru je nezbytné hodnotit s ohledem na věk. Hladiny IGF-1 se snižují při podávání perorálních estrogenů (*Herman-Bonert&Melmed, 2011*). Situaci komplikuje fakt, že se koncentrace IGF-1 stanovují vzájemně nestandardizovanými kitovými metodami, a proto mohou být výsledky mezi jednotlivými laboratořemi značně odlišné.

Hormonální vyšetření dále slouží k průkazu event. kosekrece dalších hormonů adenomem nebo průkazu hypopituitarismu. K průkazu adenomu se využívá zobrazení magnetickou rezonancí.

Kostní	zvětšení akrálních částí zhrubění rysů v obličeji artropatie, artralgie
Měkké tkáně	makroglosie otoky měkkých částí
Kožní	ztluštělá kůže zvýšené pocení mastná pleť kožní fibromy hypertrichóza, hirsutismus acanthosis nigricans
Nervosvalové	parestezie syndrom karpálního tunelu svalová slabost
Endokrinní	struma karcinom štítné žlázy hyperprolaktinemie
Metabolické	porucha glukózové tolerance nebo diabetes insipidus hyperkalciurie, hyperfosfatémie
Gastrointestinální	častější polypy tračníku a kolorektální karcinom visceromegalie
Kardiovaskulární	arteriální hypertenze arytmie hypertrofie myokardu až tzv. akromegalická kardiomyopatie systolická a diastolická dysfunkce levé komory srdeční
Respirační	změny laryngu, zhrubění hlasu zvětšení vedlejších nosních dutin syndrom spánkové apnoe
Genitourinární	poruchy menstruace u žen infertilita u žen snížené libido u mužů poruchy potence u mužů uroлитиáza
Celkové	únava cefalgie vzestup hmotnosti
Psychické	deprese snížená vitalita

Upraveno podle: Hána V. Akromegalie. In: Jenšovský J, Lebl J, Christiansen JS. Růstový hormon. Praha: Galén: 114–127.

Tabulka č. 3: Příznaky akromegalie

7.4 Léčba

7.4.1 Kritéria normalizace hormonální aktivity

Stanovení koncentrace STH a IGF-1 dle věku jsou důležitými parametry nejen pro stanovení diagnózy, ale i pro posouzení úspěšnosti léčby nebo progresu onemocnění. Cílem léčby je dosažení normalizace hormonální aktivity. Kritéria hodnotící úspěšnost léčby se vyvíjela a porovnání výsledků různých studií je často obtížné. Epidemiologické studie prokázaly, že při dosažení hodnot STH $< 2,5 \mu\text{g/l}$ není u pacientů s akromegalií signifikantně zvýšená mortalita oproti běžné populaci (*Rajasoorya et al., 1994, Holdaway et al., 2008*). Tato hodnota označovaná jako „safe criteria“ byla v minulosti kritériem úspěšnosti léčby.

S rozvojem senzitivních metod se cílová hodnota snížila na STH $< 1 \mu\text{g/l}$. Výsledky observačních studií prokázaly, že dosažení STH $< 1 \mu\text{g/l}$ je spojeno s dalším snížením mortality (*Mercado et al., 2014*). Odborný konsensus v roce 2000 definoval normalizaci hormonální aktivity dosažením normální koncentrace IGF-1 dle věku a pohlaví a supresí STH $< 1 \mu\text{g/l}$ při oGTT (*Giustina et al., 2000*). Po zavedení ultrasenzitivních metod došlo k dalšímu snížení doporučené cut-off hodnoty růstového hormonu v oGTT testu na STH $< 0,4 \mu\text{g/l}$ (*Giustina et al., 2010*). Tato cut-off hodnota nejspíše nevede k dalšímu zlepšení metabolických parametrů ani významně neovlivňuje podíl pacientů, kteří dosáhli normalizace hormonální aktivity (*Starke et al., 2013, Ku et al., 2016*).

Pokud jde o vztah mezi IGF-1 a mortalitou, některé studie prokázaly hodnoty IGF-1 jako nezávislý ukazatel mortality (*Swearingen et al., 1998, Mercado et al., 2014*), jiné nikoliv (*Ayuk et al., 2004, Holdaway et al., 2008*). Tato diskrepance je vysvětlitelná nestandardizovanými kitovými metodami a faktory, které mohou ovlivňovat preanalytickou a analytickou fázi.

Na základě doporučení odborného konsensu z roku 2010 (*Giustina et al., 2010*) a doporučení „Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline“ (*Katznelson et al., 2014*) je cílem (laboratorním účinkem) léčby dosažení normalizace IGF-1 odpovídající věku a náhodné (random) hodnoty STH $< 1 \mu\text{g/l}$ nebo STH $< 0,4 \mu\text{g/l}$ při OGTT. Hodnocení má určitá specifika. V průběhu léčby dopaminergními agonisty a somatostatinovými analogy se neprovádí oGTT (*Machado et al., 2008*) a účinek léčby pegvisomantem (blokátorem receptorů pro růstový hormon) se posuzuje pouze podle koncentrací IGF-1 v krvi. Po operaci se hladina růstového hormonu upravuje během několika hodin, k normalizaci IGF-1 dochází až během 3–6 měsíců (dlouhý biologický poločas IGF-1 a působení dalších faktorů regulujících IGF-1) (*Feelders et al., 2005*). Až u 30 % pacientů s akromegalií je

po léčbě nalézán diskordantní výsledek vyšetření růstového hormonu a IGF-1, kdy jsou hodnoty IGF-1 normální a růstový hormon zvýšen nebo naopak (Alexopoulou et al., 2008).

Léčebný postup používaný na našem pracovišti je znázorněn na algoritmu č. 1. Primární léčbou je operační výkon. V doporučených postupech „Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline“ (Katznelson et al., 2014) je medikamentózní léčba uváděna jako léčba sekundární. Radioterapie, resp. radiochirurgie je doporučena v léčbě rezidua adenomu po operaci při selhání, intoleranci nebo nedostupnosti medikamentózní léčby. Na našem pracovišti je radiochirurgická léčba Leksellovým gama nožem indikována jako léčba sekundární u pacientů s reziduem adenomu po operaci/reoperacích nebo pokud je operační výkon kontraindikován. Medikamentózní léčba se využívá do uplatnění efektu ozáření nebo v případech, kdy nebyla léčba gama nožem nebo operace a následné ozáření gama nožem možné.

7.4.2 Neurochirurgická léčba

Primárním léčebným přístupem je ve většině případů transsfenoidální operační výkon. Doporučuje se operovat i adenomy, kde není možné jejich úplné odstranění, protože i neúplné odstranění nádorové masy (tzv. debulking) zvyšuje účinnost následné medikamentózní a radiační léčby. Po operačním výkonu je dosaženo remise u více než 85% mikroadenomů a 40–50% makroadenomů (Jane et al., 2011, Starke et al., 2013, Kreutzer et al., 2001).

Naše pracoviště spolupracuje s Neurochirurgickou klinikou Ústřední vojenské nemocnice v Praze, kde bylo od 1/2009 do 12/2014 operováno 105 pacientů s hormonálně aktivní akromegalií. U všech operačních výkonů byla použita intraoperační MR. Endokrinologické remise (dle kritérií z konsensu z roku 2010: normalizace IGF-1 dle věku a pohlaví a náhodný bazální STH $< 1 \mu\text{g/l}$ nebo STH $< 0,4 \mu\text{g/l}$ při oGTT) bylo dosaženo u 60,9% pacientů, při plánované radikální resekci adenomu u 77,5% pacientů (Netuka et al., 2016). Ve studiích hodnotících úspěšnost endoskopických operačních výkonů podle stejných kritérií je udávána remise v 46–70% (Hazer et al., 2013, Jane et al., 2011, Hofstetter et al., 2011). V souboru pacientů operovaných v ÚVN se u 4,8% pacientů vyskytoval pooperační únik mozkomíšního moku s nutností reoperace, u 2 (1,9%) pacientů permanentní diabetes insipidus a u 11 (10,5%) pacientů se nově rozvinul pooperační hypopituitarismus (Netuka et al., 2016).

7.4.3 Medikamentózní léčba

Medikamentózní léčba je indikována v naprosté většině případů jako léčba sekundární. Na našem pracovišti se uplatňuje především v době mezi ozáření adenomu gama nožem a jeho účinkem na hormonální aktivitu (viz. algoritmus léčby akromegalie). Nezastupitelnou roli má v situacích, pokud radiochirurgie gama nožem nebo operace a následná radiochirurgická léčba nejsou možné. Výjimečně se využívá jako léčba primární. Předoperační podávání SSA je doporučeno u závažné obstrukce horních dýchacích cest (Friedel et al., 2013) a u těžkého stadia srdečního selhání (Damjanovic et al., 2002).

Dopaminergní agonisté

Z dopaminergních agonistů se používá pouze kabergolin, který je dostatečně účinný jen u pacientů s mírnou aktivitou akromegalie. Ve studii Abse (Abs et al., 1998) byla normalizace hormonální aktivity dosažena u 30 % pacientů, pokud byla hladina IGF-1 před léčbou nižší než 750 µg/l. Kabergolin se více uplatňuje v kombinační léčbě s dalšími přípravky.

Somatostatinová analoga

V léčbě se používají dvě depotní somatostatinová analoga: oktreetid LAR (injekce 20 a 30 mg k i.m. aplikaci) a lanreotid autogel (injekce 60 a 120 mg k hlubokému subkutánnímu podání), obvykle se podávají jednou za 4 týdny. V metaanalýze komparativních studií byla zjištěna stejná účinnost obou přípravků (Murray et al., 2008).

Fyziologicky je tvorba a sekrece růstového hormonu inhibována somatostatinem, který účinkuje přes své receptory. Somatostatinové receptory (SSTR) se dělí na 5 typů: SSTR1 až SSTR5. Na buňkách adenomů u akromegalie dominuje exprese SSTR2. Tato exprese je heterogenní mezi jednotlivými adenomy. U menší části adenomů převažuje exprese SSTR5 (Cuevas-Ramos et al., 2014). Oktreetid a lanreotid se preferenčně vážou na SSTR2 a slaběji nebo se střední afinitou na SSTR3 a SSTR5. Účinnost léčby somatostatinovými analogy je variabilní a je vysvětlitelná rozdílným rozložením jednotlivých typů somatostatinových receptorů na buňkách hypofyzárních adenomů (Gadella et al., 2017).

Nový somatostatinový analog pasireotid, který má odlišnou afinitu k SSTR (SSTR5 > SSTR2 > SSTR3 > SSTR1) se v léčbě akromegalie běžně nepoužívá (Bruns et al., 2002).

Studie hodnotící účinnost somatostatinových analog nejsou srovnatelné výběrem nemocných – aktivitou akromegalie, předcházející léčbou, velikostí aplikované dávky ani

délkou léčby. V jednotlivých studiích je po 4 letech léčby udávána účinnost v rozmezí 34 % (Mercado et al., 2007) až 79 % (Cozzi et al., 2006). Při analýze dat 2 572 pacientů s akromegalií ve Velké Británii léčených SSA bylo zjištěno dosažení normální hodnoty IGF-1 a STH < 2,5 µg/l u 55 % pacientů (Howlett et al., 2013).

Při léčbě SSA dochází u 59 % pacientů ke zmenšení velikosti tumoru o více než 50 % původní velikosti (Guistina et al., 2012).

Mezi nežádoucí účinky somatostatinových analog patří břišní diskomfort a průjem v prvních dnech po aplikaci, tyto obtíže po několika dnech obvykle ustupují, nejzávažnějším nežádoucím účinkem je vznik cholecystolitiázy až u 30 % léčených pacientů.

U 42–50 % pacientů rezistentních na samotná somatostatinová analoga může kombinace SSA s kabergolinem zlepšit výsledek léčby (Sandret et al., 2011).

Blokátor receptorů pro růstový hormon pegvisomant

Pegvisomant je silný antagonist receptorů růstového hormonu a blokuje produkci IGF-1 v periferních tkáních. Účinek pegvisomantu je možné sledovat pouze podle poklesu hladin IGF-1, sekrece růstového hormonu z hypofýzy není ovlivněna a jeho hladiny zůstávají zvýšené.

Pegvisomant je podáván ve formě subkutánních injekcí (Somavert inj. s.c. 10, 15, 20, 30). Účinek je závislý na podávané dávce, při vystupňování dávky na 40 mg denně bylo dosaženo normalizace IGF-1 až u 95 % pacientů (Trainer et al., 2000, van der Lely et al., 2001). Studie (Acrostudy) hodnotící data 1 288 pacientů s akromegalií prokázala normalizaci IGF-1 u 63 % pacientů léčených pegvisomantem v průměrné dávce 18 mg denně (van der Lely et al., 2012).

Možným nežádoucím účinkem je zvýšení jaterních transamináz ALT a AST, které je reverzibilní a nevede k poškození jater (van der Lely et al., 2012).

Vzhledem k mechanismu působení pegvisomantu je jeho podávání spojeno s rizikem růstu adenomu, který byl pozorován u 5 % pacientů (Frohman et al., 2007). Růstu adenomu lze předejít předchozím ozářením gama nožem anebo kombinací s léčbou depotními somatostatinovými analogy.

Kombinací somatostatinových analog a pegvisomantu je možné zvýšit účinnost léčby, navíc tato kombinační léčba u většiny pacientů umožní snížení celkových nákladů na léčbu

a zlepšuje compliance. Možné je i podávání kombinální léčby pegvisomantu a kabergolinu nebo trojkombinace pegvisomant, SSA a kabergolin.

7.4.4 Radiační léčba

Zevní frakcionovaná radioterapie

Ve studiích publikovaných v letech 1980–1995 byla udávána úspěšnost konvenční frakcionované radioterapie 80–100 %, ale kritériem hormonální remise byla hodnota růstového hormonu $< 5\text{--}10 \mu\text{g/l}$ (Eastman et al., 1992, Bates et al., 1993). V pozdějších pracích publikovaných po roce 2000 byla k hodnocení používána přísnější kritéria a remise byla popisována u 50–70 % pacientů v době 10 let po zevní frakcionované radioterapii s tím, že v průběhu dalšího sledování (10–20 let) docházelo k dalšímu mírnému poklesu hormonální aktivity (Powell et al., 2000, Biermasz et al., 2000, Minniti et al., 2005, Jenkins et al., 2006). Úspěšnost léčby byla závislá na hormonální aktivitě adenomu (hodnoty STH a IGF-1 před ozářením) (Jaffe, 1999).

Zástavy růstu nebo zmenšení velikosti adenomu bylo dosaženo u 90 % pacientů (Powell et al., 2000, Minniti et al., 2005, Jenkins et al., 2006).

Radiochirurgie gama nožem

Studie hodnotící úspěšnost radiochirurgické léčby udávají remisi v rozmezí 17–85 % (Tabulka č. 4). Rozdílnost výsledků je vysvětlitelná různými kritérii hormonální normalizace, dobou sledování a hormonální aktivitou, resp. podílem pacientů s mírnou vs. vysokou aktivitou onemocnění. V četných studiích byl stupeň hormonální aktivity před léčbou gama nožem prokázán jako faktor ovlivňující úspěšnost léčby (Ronchi et al., 2009, Ježková et al., 2006, Lee et al., 2014, Liu et al., 2012, Losa et al., 2008). V některých studiích korelovala remise onemocnění s ozařovací dávkou (Lee et al., 2014) nebo stupněm paraselárního šíření adenomu (invazí do kavernózního splavu) (Liu et al., 2012). V naší studii 96 pacientů s akromegalií bylo dosaženo normalizace hodnoty IGF-1 u 52 % pacientů, hodnoty STH $< 2,5 \mu\text{g/l}$ u 60 % pacientů. Mediány doby normalizace pro jednotlivá kritéria byly následující: STH $< 2,5 \mu\text{g/l}$ 42 měsíců, normalizace IGF-1 dle věku 54 měsíců a normalizace IGF-1 a STH $< 1 \mu\text{g/l}$ při oGTT 66 měsíců (Ježková et al., 2006). V některých studiích je v ojedinělých případech (max. v 6,8 % sledovaných pacientů) udáván relaps onemocnění (Franzin et al., 2012, Lee et al., 2014), v naší studii nebyl relaps onemocnění zjištěn.

Zajímavé srovnání provedli ve své studii Lee a spolupracovníci (Lee et al., 2015), kteří hodnotili úspěšnost radiochirurgické léčby v závislosti na histopatologickém subtypu adenomu. Je známo, že hustě granulované (densely granulated) adenomy (DG) dobře reagují na léčbu somatostatinovými analogy. Řídce granulované (sparsely granulated) (SG) se vyskytují častěji u mladších jedinců, mají agresivní chování, jsou považovány za málo diferencované tumory a hůře reagují na somatostatinová analoga. Studie prokázala, že účinnost radiochirurgické léčby nebyla ovlivněna histopatologickým subtypem (SG vs. DG) hypofyzárního adenomu.

Po stránce antiproliferačního působení dosahuje radiochirurgie u pacientů s akromegalií výborných výsledků – zástavy růstu nebo zmenšení adenomu je dosaženo u 96–100 % pacientů (Tabulka č. 4). V některých studiích bylo zjištěno, že k růstu adenomu došlo mimo rozsah ozařovacího pole, na MR před radiochirurgickou léčbou nebyl adenom v dané lokalitě prokázán (Franzin et al., 2012).

Při provádění častějších MR kontrol (v době 6–18 měsíců po ozáření) bylo u 2 pacientů z našeho souboru pozorováno přechodné zvětšení objemu adenomu, podobně jako u jiných benigních adenomů, v důsledku intratumorálního edému (Liščák et al., 1999).

Léčba pegvisomantem – blokátorem receptorů růstového hormonu se využívá u pacientů nereagujících na jinou medikamentózní léčbu a je spojena s určitým rizikem růstu adenomu (v 2–5 %), a proto je u této skupiny pacientů antiproliferační účinek léčby gama nožem výhodný.

Podávání medikamentózní léčby – úspěšnost radiochirurgie

Některé studie prokázaly u pacientů s akromegalií a prolaktinomy korelaci mezi úspěšností (dosažení hormonální normalizace) radiochirurgické léčby a přechodným přerušením medikamentózní léčby před radiochirurgickou léčbou (Landolt et al., 2000, Pouratain et al., 2006, Jagannathan et al., 2008, Pollock et al., 2008). Studie vycházely z předpokladu, že podávání medikamentózní léčby (somatostatinových analog nebo dopaminergních agonistů) může ovlivnit buněčný cyklus a tím snižovat radiosenzitivitu buněk hypofyzárního adenomu. Proto bylo doporučeno přerušení podávání dopaminergních agonistů 2 měsíce a somatostatinových analog 2–4 měsíce před léčbou gama nožem. Jiné studie tuto korelaci nepotvrdily (Attanasio et al., 2003, Castinetti et al., 2005, Ronchi et al., 2009). V experimentálních pracích bylo naopak zjištěno, že somatostatin nemá radioprotektivní vliv na somatomatotrofní buněčnou linii GH3 a podávání před ozářením

může být prospěšné v navození radiací indukované buněčné smrti (Řezáčová *et al.*, 2008, Ning *et al.*, 2009).

Jiné typy stereotaktické léčby

Ve studiích hodnotících stereotaktickou léčbu lineárním urychlovačem (analyzována data 193 pacientů s akromegalií, medián doby sledování 69 měsíců) bylo dosaženo zástavy růstu adenomu u 95–97 % pacientů a hormonální normalizace (STH < 2–2,5 µg/l anebo normální hodnota IGF-1) u 39,4 % (23–68 %) pacientů, doba hormonální normalizace se pohybovala v rozmezí 12–43 měsíců (Wilson *et al.*, 2013, Voges *et al.*, 2006, Bostrom *et al.*, 2015).

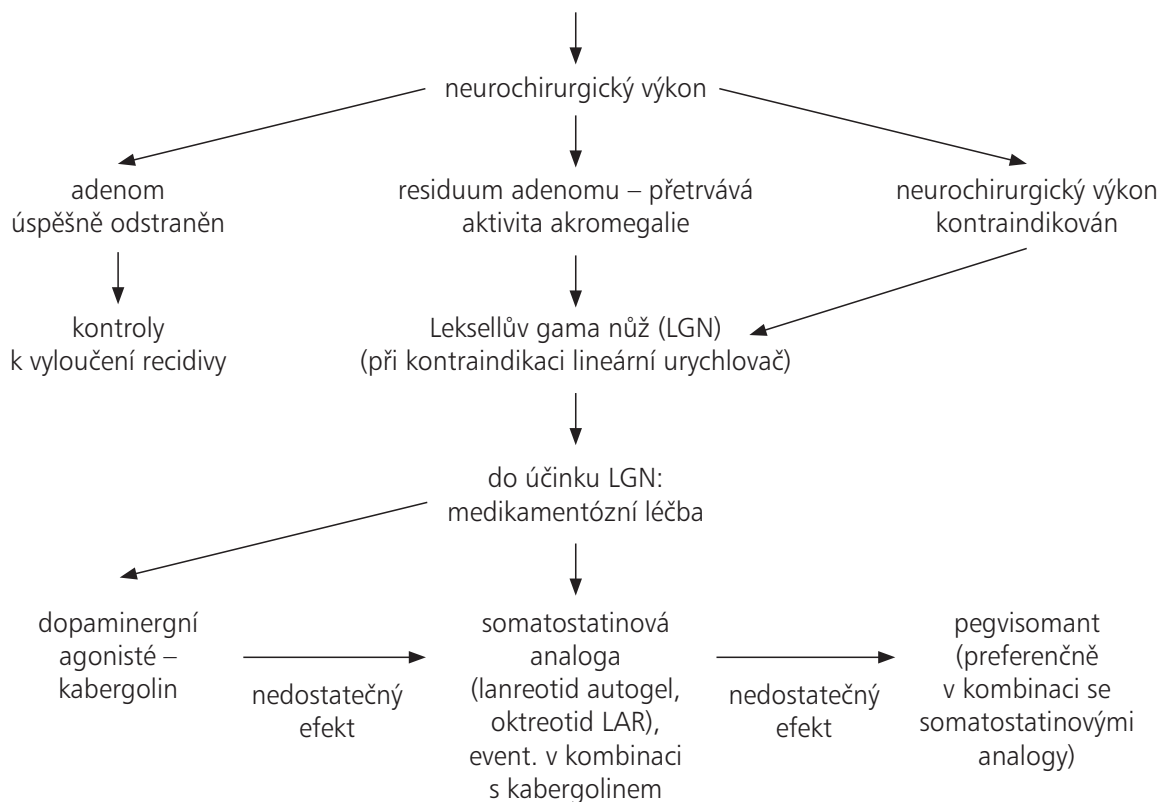
V několika studiích (261 pacientů s akromegalií, medián doby sledování 71 měsíců) byl sledován účinek frakcionované stereotaktické radioterapie, zástavy růstu bylo dosaženo u 92–100 % pacientů a hormonální normalizace u 35 % (18–75 %) (STH < 2,5 µg/l nebo STH < 1 µg/l při oGTT a normalizace IGF-1) (Colin *et al.*, 2005, Diallo *et al.*, 2015, Milker-Zabel *et al.*, 2004).

7.4.5 Shrnutí úlohy radiochirurgie LGN v léčbě pacientů s akromegalií

Radiochirurgie gama nožem je součástí komplexní terapie akromegalie. Na našem pracovišti se využívá především jako léčba sekundární u pacientů, kde po operaci adenomu přetrvává reziduum s hormonální aktivitou a velikost a lokalizace rezidua umožňují ozáření gama nožem.

Nezastupitelnou úlohu má u pacientů, u kterých není možná radikální resekce adenomu (především v případech kompletní propagace do kavernózního splavu) anebo v případech nedostatečné účinnosti medikamentózní léčby. Nástup účinku je pozvolný, 50 % pacientů dosáhne normalizace v rozmezí 3,5–5,5 let po ozáření gama nožem. Medikamentózní léčba je podávána pouze do doby nástupu účinku gama nože, nikoliv celoživotně. Radiochirurgie gama nožem vede u naprosté většiny pacientů k zástavě růstu adenomu.

NEMOCNÝ S HORMONÁLNĚ AKTIVNÍ AKROMEGLIÍ



Algoritmus č. 1: Léčba akromegalie

Autor	Počet pacientů	Průměrná doba nebo medián sledování (měsíce)	Okrajová radiační dávka (Gy)	Hormonální normalizace (%)	Kritérium hormonální normalizace	Zástava růstu nebo zmenšení adenomu (%)
Ikeda (2001)	50	58,8 †	25	85	normalizace IGF-1	NU
Attanasio (2003)	30	46 ‡	20	23 37	IGF-1 STH < 2,5 µg/l	100
Jane Jr. (2003)	45	> 18	15	36	IGF-1	NU
Choi (2003)	12	42,5 †	28,8	50	GH < 2,5 µg/l	100
Castinetti (2005)	82	49,5 †	12–40	17 25,6	normalizace IGF-1 a STH < 2 ng/ml pouze IGF-1	NU
Ježková (2006)	96	54 ‡	35	52 60	normalizace IGF-1 STH < 2,5 µg/l	100
Vik-Mo (2007)	61	66 †	25	38	normalizace IGF-1 a STH < 2,5 µg/l	100
Jagannathan (2008)	95	57 †	22	53	normalizace IGF-1	98
Losa (2008)	83	69 ‡	25	60,2	normalizace IGF-1 a STH < 2,5 ug/l	97,6
Ronchi (2009)	35	114 ‡	20	48,5 43	normalizace IGF-1 a STH < 2,5 µg/l normalizace IGF-1 a STH < 1 µg/l při oGTT	100
Iwai (2010)	26	84 ‡	20	38	normalizace IGF-1 a STH < 2 µg/l nebo STH < 1 µg/l při oGTT	96
Liu (2012)	40	72 ‡	NU	47,5	normalizace IGF-1 a STH < 2,5 ng/ml	97,5
Franzin (2012)	103	71 ‡	22,5	58,3	normalizace IGF-1 a STH < 2,5 ng/ml	97,4
Lee (2014)	136	61,5 ‡	25	65,4	normalizace IGF-1 nebo STH < 1 µg/l při oGTT	97,5
Lee (2015)	73	67 ‡	25	75	normalizace IGF-1	97,3

NU – není uvedeno, † – průměr, ‡ – median

Tabulka č. 4: Úspěšnost radiochirurgické léčby LGN u akromegalie

7.5 Vlastní práce

Ježková J, Marek J, Hána V, Kršek M, Weiss V, Vladyka V, Liščák R, Vymazal J, Pecen L. Gamma knife radiosurgery for acromegaly-long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 May; 64(5):588–95.

Práce byla publikována v roce 2006 a jednalo se o jednu z prvních studií, která hodnotila účinek radiochirurgie gama nožem v léčbě akromegalie na větším souboru pacientů. Sledováno bylo 96 pacientů s akromegalií v době 1–10 let po ozáření gama nožem. Cílem práce bylo zhodnotit 1) účinnost léčby (dosažení hormonální normalizace a zástavy růstu adenomu), 2) faktory ovlivňující úspěšnost léčby, 3) rozvoj nežádoucích účinků, především rozvoj hypopituitarismu.

Výsledky studie ukotvily postavení radiochirurgie gama nožem v léčbě pacientů s akromegalií. Radiochirurgie gama nožem je využívána převážně jako metoda druhé volby u pacientů s hormonálně aktivním reziduem adenomu po operačním výkonu.

8. CUSHINGOVA CHOROBA

8.1 Charakteristika

Cushingův syndrom je vzácné onemocnění způsobené především autonomní nadprodukcí kortizolu. Podle etiologie se dělí na ACTH-dependentní (70–80 %) a ACTH-independentní, vyvolané primárně nadprodukcí kortizolu v kůře nadledvin.

Adenomy hypofýzy produkující ACTH (Cushingova choroba) jsou nejčastější příčinou (v 80–85 %) ACTH-dependentního Cushingova syndromu. Většinou se jedná o dobře diferencované hypofyzární mikroadenomy. Makroadenomy jsou méně časté, bývají méně diferencované a často vykazují agresivní růst. Případy primární hyperplazie hypofyzárních adrenokortikotropních buněk bez prokázané nadprodukce CRH jsou vzácné. Adenomy hypofýzy produkující ACTH jsou častější u žen než u mužů (přibližně v poměru 3:1) a vyskytují se převážně u žen mladých nebo středního věku (*Pecori Giraldi et al., 2003, Tjörnstrand et al., 2014*). ACTH produkující adenomy se vyskytují převážně sporadicky, u 31–60 % byla prokázána somatická mutace USP8 (ubiquitin-specific protease 8) genu (*Reincke et al., 2015, Ma et al., 2015*). Karcinomy hypofýzy produkující ACTH jsou vzácné.

Autonomní nadprodukce ACTH hypofyzárním adenomem vede ke stimulaci produkce kortizolu v kůře nadledvin.

8.2 Klinický obraz

Pro klinický obraz Cushingova syndromu je charakteristické komplexní postižení organismu projevující se centripetální obezitou, atrofií kořenového svalstva a svalstva končetin, akumulací tuku v obličeji (měsícovitý obličej) a krku (buffalo hump), purpurovými striemi na kůži břicha, atrofií kůže, tvorbou kožních infekcí, u žen je častá tvorba akné a hirsutismus. Dlouhodobý hyperkortizolismus vede k poruše metabolismu všech základních živin a rozvoji různých metabolických komplikací. Porucha glukozového metabolismu se vyskytuje u 27–87 % pacientů (*Hassan-Smith et al., 2012, Pivonello et al., 2016, Extabe & Vazquez, 1994, Faggiano et al., 2003, Colao et al., 1999*), dyslipidemie u 31–71 % pacientů (*Colao et al., 1999, Ferrau & Korbonits, 2015*), arteriální hypertenze u 55–85 % pacientů (*Feelders et al., 2012*). Další komplikací hyperkortizolismu je hyperkoagulační stav (*Stuijver et al., 2011*), který je spolu s uvedenými metabolickými odchylkami příčinou zvýšeného kardiovaskulárního rizika u pacientů s Cushingovým syndromem.

Působením glukokortikoidů na kostní tkáň a kalciofosfátový metabolismus dochází k úbytku kostní hmoty (osteopenie, osteoporóza). U žen v reprodukčním věku bývá přítomná porucha menstruačního cyklu až amenorea a infertilita, u mužů pokles libida. Často se vyskytují psychické změny ve smyslu emoční lability, afektivní poruchy nebo deprese. Imunosupresivní účinky glukokortikoidů vedou ke zvýšenému sklonu k infekcím (Aucott et al., 1994). Neléčený Cushingův syndrom je spojen se zvýšenou morbiditou a až čtyřnásobně vyšší mortalitou proti běžné populaci (Chanson & Salenave, 2010).

8.3 Diagnostika

Diagnostika ACTH produkujícího hypofyzárního adenomu se opírá o potvrzení přítomnosti hyperkortizolismu a průkaz zdroje nadprodukce ACTH v hypofyzárním adenomu. Pro laboratorní diagnostiku hyperkortizolismu jsou charakteristické zvýšené vylučování volného močového kortizolu (volný močový kortizol > 500 nmol/), porušení cirkadiánní variability sérového kortizolu, respektive chybění nočního poklesu kortizolu (noční sérový kortizol ve 24 hod > 150 nmol/l) a nedostatečná suprese ranního sérového kortizolu v dexamethasonovém testu s nízkou dávkou dexamethasonu (1 mg) (hladina ranního sérového kortizolu > 50 nmol/l) (Nieman et al., 2008).

Pro ACTH dependentní formu Cushingova syndromu svědčí normální nebo zvýšené koncentrace ACTH.

V diferenciální diagnostice ACTH dependentních forem Cushingova syndromu – v odlišení hypofyzární a paraneoplastické (ektopické) nadprodukce ACTH se uplatňují dynamické testy. Princip testů vychází z předpokladu, že u dobře diferencovaných hypofyzárních adenomů si hypofyzární kortikotropní buňky uchovávají schopnost suprese (negativní zpětné vazby) po podání vysoké dávky dexamethasonu, zatímco u tumorů s ektopickou produkcí ACTH ve většině případů k supresi ACTH nedochází. Kortikotropní buňky hypofyzárních adenomů exprimují receptory pro CRH a reagují na podání CRH zvýšenou tvorbou ACTH, zatímco při ektopické produkci ACTH k vzestupu ACTH po podání CRH obvykle nedochází. Při dexamethasonovém supresním testu s vysokou dávkou dexamethasonu (8 mg) dochází k poklesu hladin kortizolu pod 50 % výchozích hodnot zhruba u 80 % pacientů s Cushingovou chorobou (Hermus et al., 1986). Při kortikoliberinovém testu svědčí nárůst hodnot ACTH o více než 50 % a kortizolu o více než 20 % výchozích hodnot pro Cushingovu chorobu. Nicméně zhruba u 10 % pacientů s ektopickou nadprodukcí ACTH je dosaženo falešně negativních nebo falešně pozitivních výsledků (Nieman et al., 1989, Hermus et al., 1986).

K potvrzení přítomnosti hypofyzárního adenomu se používá magnetická rezonance mozku. ACTH produkující adenomy jsou většinou mikroadenomy a na MR jsou prokazatelné asi u 60 % pacientů (*Patronas et al., 2003*). Ložiskové léze < 6 mm jsou při MR zjišťovány i u 10 % zdravých dospělých jedinců (*Hall et al., 1994*). V případech nejednoznačného nálezu MR anebo nejednoznačných výsledků hormonálního vyšetření včetně dynamických testů je nejspolehlivější metodou v diferenciální diagnóze ACTH-dependentních forem Cushingova syndromu katetrizace obou sinus petrosi inferiores (SPI). Při simultánních odběrech krve z SPI a periferní žíly svědčí pro ACTH produkující hypofyzární adenom poměr mezi hodnotami ACTH z periferie a SPI > 2 bazálně a > 3 pro stimulaci CRH (*Findling et al., 2004, Wind et al., 2013*). Diagnostická přesnost je udávána kolem 95 % (*Findling et al., 2004, Kaltsas et al., 1999*).

8.4 Léčba

Cílem léčby Cushingovy choroby je normalizace hormonální aktivity, resp. produkce kortizolu, která je spojena s následným snížením morbidity a mortality.

V léčbě ACTH produkujících adenomů hypofýzy se uplatňuje léčba neurochirurgická, radiační a medikamentózní. Pokud není kombinací uvedených léčebných modalit dosaženo normalizace hormonální aktivity, pak je u pacientů s refrakterní Cushingovou chorobou výjimečně indikovaná bilaterální adrenalectomie (Algoritmus č. 2: Léčba Cushingovy choroby).

8.4.1 Neurochirurgická léčba

Neurochirurgické odstranění hypofyzárního adenomu, ve většině případů transsfenoidálním přístupem, je metodou volby v léčbě Cushingovy choroby. Na základě výsledků studií hodnotících úspěšnost neurochirurgické léčby je remise popisována u 87 % mikroadenomů a u 64 % makroadenomů, k relapsu dochází až v 36 %. U velkých a agresivně rostoucích adenomů je riziko relapsu až 67 % (*Pivonello et al., 2015*).

K posouzení úspěšnosti operačního výkonu se doporučuje stanovení ranní koncentrace sérového kortizolu (podávání hydrocortisonu musí být přerušeno minim. po dobu 12 hod. před odběrem krve), koncentrace ACTH nebo provedení CRH testu. Pro remisi Cushingovy choroby svědčí snížená koncentrace ranního kortizolu (kortizol < 140 nmol/l), snížená koncentrace plazmatického ACTH (ACTH < 10 ng/l) a nedostatečná stimulace (suprese) ACTH v CRH testu (*Espozito et al., 2006, Asuzu et al., 2017*).

V praxi používáme ke zhodnocení úspěšnosti operačního výkonu stanovení ranní sérové koncentrace kortizolu 5. den po operačním výkonu. Při neúspěchu je indikována reoperace nebo stereotaktické ozáření rezidua, nejčastěji Leksellovým gama nožem.

8.4.2 Medikamentózní léčba

Medikamentózní léčba je indikována u pacientů s přetrvávající hormonální aktivitou po neúspěšném neurochirurgickém výkonu a u pacientů, u kterých byla provedena radiochirurgická léčba, do doby nástupu účinku ozáření. Další indikací je předoperační příprava pacientů s těžkou formou Cushingovy choroby k ovlivnění metabolických odchylek a zlepšení klinického stavu pacienta.

V medikamentózní léčbě se využívá neuromodulační léčba a adrenolytická léčba.

Neuromodulační léčba ovlivňuje různými mechanismy na neuroendokrinní úrovni sekreci ACTH.

Dopaminergní agonisté

V léčbě Cushingovy choroby se používá kabergolin, který je nejúčinnějším dopaminergním agonistou a zároveň dobře tolerovaným přípravkem. Rozmezí používaných dávek je 1–6 mg týdně. Podle některých studií je kabergolin schopen normalizovat vylučování volného močového kortizolu až u 36 % pacientů s Cushingovou chorobou a snížit až u 75 % pacientů (*Godboud et al., 2010*).

Somatostatinová analoga

Ze somatostatinových analog je v léčbě Cushingovy choroby nejúčinnější pasireotid, který se váže na všechny typy somatostatinových receptorů, nejvíce na 5. podtyp, který je preferenčně exprimován na ACTH produkujících adenomech hypofýzy. V prospektivní, multicentrické, randomizované studii (3. fáze) bylo při dlouhodobé léčbě pasireotidem (dávka 600 μg 2 \times denně) u pacientů s mírnou až těžkou formou Cushingovy choroby prokázáno dosažení dlouhodobé normalizace UFC v 25 %, u pacientů s lehkou až středně závažnou formou Cushingovy choroby až v 65 % (*Pivonello et al., 2015*). Kromě nežádoucích účinků, které jsou společné pro somatostatinová analoga (cholecystolitiáza, bolesti břicha, průjem, nauzea, zvracení, slabost, únavnost, hypotenze, bolesti hlavy a elevace jaterních testů), dochází při léčbě pasireotidem k výskytu hyperglykemie, poruše glukózové tolerance a ke vzniku nebo zhoršení diabetu mellitu (až v 73 %) (*Colao et al., 2012*).

Adrenolytická léčba

Adrenolytická léčba působí na buňky kůry nadledvin a vede k inhibici adrenální steroidogeneze.

Při léčbě Cushingovy choroby se využívá metyrapon a ketokonazol. Metyrapon je inhibitor 11 β -hydroxylázy a je lékem volby a neúčinnějším inhibitorem steroidogeneze. Podává se v dávkách 750–6000 mg denně. Nežádoucí účinky nejsou časté, při podávání vyšších dávek se může objevit nechutenství, nauzea, zvracení, bolesti břicha, hepatopatie, u žen se v důsledku vzestupu androgenů může objevit hirsutismus a akné. Ketokonazol inhibuje v kůře nadledvin syntézu sexuálních steroidů a kortizolu. Při léčbě Cushingova syndromu se podává v dávce 600–1200 mg denně. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je hepatotoxicita. Inhibici syntézy androgenů lze využít u žen s hirsutismem, u mužů se může naopak projevit poklesem libida a vznikem gynekomastie (*Fleseriu & Castinetti, 2016*).

V medikamentózní léčbě Cushingovy choroby se často využívá kombinační léčba, která umožňuje snížení dávek jednotlivých preparátů a tím snížení rozvoje nežádoucích účinků a zároveň zvýšení účinnosti medikamentózní léčby.

8.4.3 Radiační léčba

Zevní frakcionovaná radioterapie

Studie hodnotící úspěšnost zevní frakcionované radioterapie v léčbě Cushingovy choroby prokázaly dosažení hormonální normalizace u 46–86 % pacientů, průměrná doba normalizace se pohybovala v rozmezí 18–36 měsíců. K hodnocení úspěšnosti léčby byla v jednotlivých studiích zvolena různá kritéria hormonální normalizace. Zástavy růstu adenomů bylo dosaženo u 93–100 % pacientů (*Estrada et al., 1997, Howlett et al., 1989, Litley et al., 1990, Murayama et al., 1992, Tsang et al., 1996, Minniti et al., 2007*).

Stereotaktická radiochirurgie gama nožem

Studie hodnotící úspěšnost stereotaktické radiochirurgie v léčbě Cushingovy choroby prokázaly dosažení hormonální normalizace (hormonální remise) u 17–83 % pacientů. Vysoké rozpětí úspěšnosti hormonální normalizace (hormonální remise) může být ovlivněno odlišnými kritérii hormonální normalizace a rozdílnými ozařovacími dávkami. Průměrná doba potřebná k dosažení hormonální normalizace byla v rozmezí 1–2 let (Tabulka č. 5). V multicentrické mezinárodní studii hodnotící data z 10 center byla zjištěna hormonální

remise u 80 % pacientů (kritériem normalizace byla normální hladina volného močového kortizolu), průměrná doba normalizace byla 14,3 měsíce, medián normalizace 12 měsíců (Mehta et al., 2017).

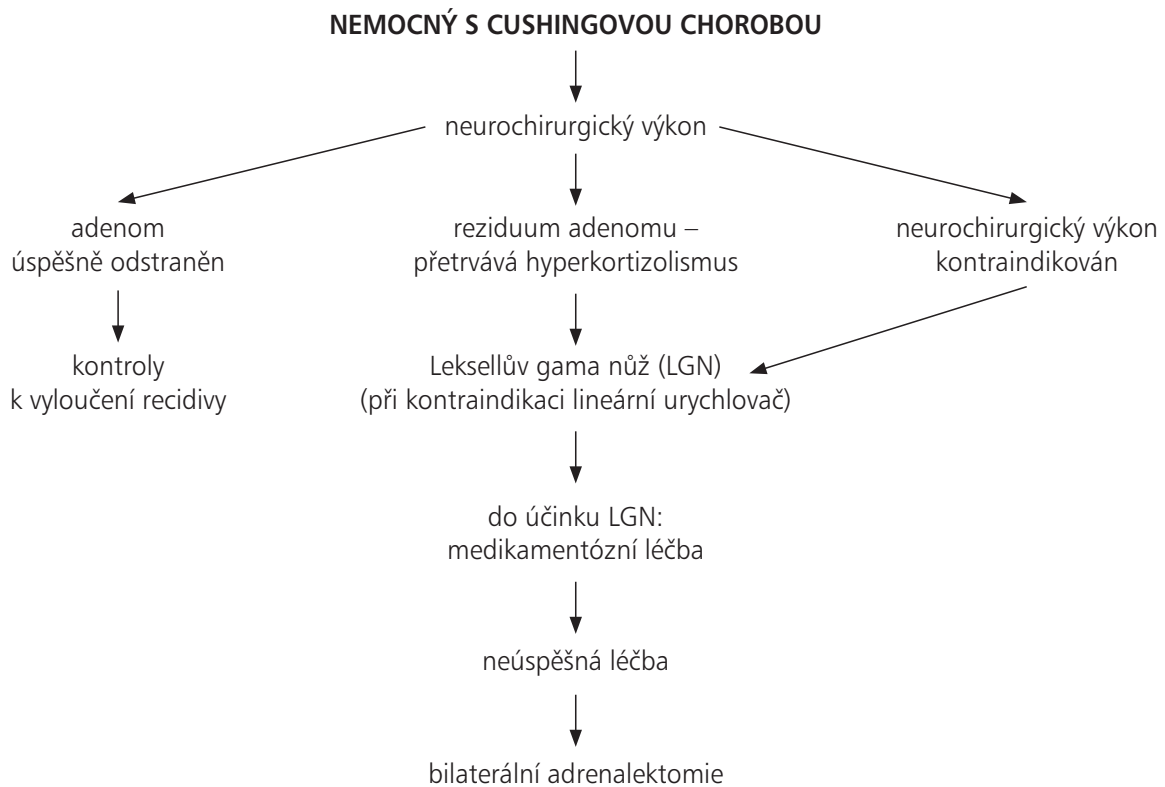
V naší skupině 26 pacientů s Cushingovou chorobou byla hormonální normalizace dosažena v 80,7 %, průměrná doba hormonální normalizace byla 25 měsíců a medián normalizace 30 měsíců. Hormonální normalizace byla v naší skupině definovaná těmito 3 kritérii: a) normální hodnota volného močového kortizolu, b) normální hodnota ranního sérového kortizolu, c) normální hodnota ranního plazmatického ACTH (pokud byla hodnota ACTH nezvýšena v době hormonální aktivity onemocnění, pak bylo k dosažení hormonální normalizace dostačující splnění kritéria a) a b)).

V některých studiích byl prokázán relaps onemocnění (Jagannathan et al., 2007, Sheehan et al., 2000, Sheehan et al., 2013, Grant et al., 2014, Mehta et al., 2017), v naší skupině pacientů s Cushingovou chorobou jsme relaps onemocnění nezaznamenali. Vysvětlením může být rozdíl v aplikovaných radiačních dávkách, tedy nižší radiační dávky ve studiích, ve kterých byl zaznamenán relaps onemocnění.

K zástavě růstu či zmenšení velikosti adenomu dochází po radiochirurgické léčbě gama nožem u 83–100 % pacientů s Cushingovou chorobou (Tabulka č. 5).

8.5 Shrnutí úlohy radiochirurgie LGN v léčbě pacientů s Cushingovou chorobou

U pacientů s Cushingovou chorobou je radiochirurgická léčba většinou indikována jako léčba sekundární u nádorových reziduí po neurochirurgické operaci. Jako léčba primární je využívána v situacích, kdy není operační výkon možný (operační výkon je pacientem odmítán nebo není možný s ohledem na celkový stav pacienta). ACTH produkující adenomy odpovídají na radiochirurgickou léčbu velmi dobře: hormonální normalizace je dosaženo až u 80 % pacientů, 50 % pacientů dosáhne normalizace v době 2,5 let po ozáření. Do doby dosažení hormonální normalizace je nutné podávat medikamentózní léčbu. U většiny pacientů dochází k zástavě růstu nebo zmenšení adenomu. S ohledem na možné riziko recidivy onemocnění je nutné pacienty dlouhodobě sledovat i po dosažení hormonální remise.



Algoritmus č. 2: Léčba Cushingovy choroby

Autor	Počet pacientů	Průměrná doba nebo medián sledování (měsíce)	Okrajová radiační dávka (Gy)	Hormonální normalizace (%)	Kritérium hormonální normalizace	Zástava růstu nebo zmenšení adenomu (%)
Izawa (2000)	12	26 †	24,2	17	NU	83
Høybye (2001)	18	204 †	X	83	UFC	NU
Sheehan (2000)	43	44 ‡	20	63	UFC	100
Kobayashi (2002)	20	60 ‡	28,7	35	SC, ACTH	100
Jane (2003)	45	NU	NU	73	UFC	NU
Colin (2005)	40	55 ‡	29,5	42,5	UFC, DST	NU
Tinnel (2006)	12	37 †	NU	50	UFC	NU
Jagannathan (2007)	90	45 ‡	23	54,4	UFC	95,5
Castinetti (2007)	40	48 ‡	29,5	42,5	UFC, DST	100
Sheehan (2013)	96	48 ‡	22	69,8	UFC, SC	97,9
Grant (2013)	15	40,2 ‡	35	70	UFC	100
Marek (2015)	26	30 ‡	30	80,7	UFC, SC, ACTH	90,9
Mehta (2017)	278	67,2 †	23,7	80	UFC	NU

X – uvedena pouze centrální dávka 60–240 Gy

NU – není uvedeno, † – průměr, ‡ – medián

UFC – normální hodnota volného močového kortizolu

SC – nezvýšena hodnota ranního sérového kortizolu

ACTH – hodnota adrenokortikotropního hormonu v normálním rozmezí

DST – hodnota ranního sérového kortizolu < 50 nmol/l v 1 mg supresním dexamethasonovém testu

Tabulka č. 5: Úspěšnost radiochirurgické léčby LGN u Cushingovy choroby

9. NELSONŮV SYNDROM

9.1 Charakteristika

Nelsonův syndrom je charakterizován růstem adenomu hypofýzy po bilaterální adrenalectomii, která se výjimečně uplatňuje v léčbě pacientů s refrakterní Cushingovou chorobou s přetrvávající hormonální aktivitou neřešitelnou jinými léčebnými postupy. Riziko vzniku Nelsonova syndromu je udáváno 8–43 % a může se rozvinout i v době až 20 let po bilaterální adrenalectomii (*Ritzel et al., 2013, Tritos et al., 2011*). Riziko je zvýšeno, pokud je po neurochirurgické operaci přítomné reziduum adenomu hypofýzy, ACTH produkující adenom se vyznačuje agresivním chováním, tj. rychlým a invazivním růstem, nebo pokud v prvním roce po provedené bilaterální adrenalectomii dochází k rychlému nárůstu hladin ACTH (*Barber et al., 2010*). Růst adenomu po adrenalectomii je vysvětlován odstraněním supresního vlivu hyperkortizolismu na buňky tumoru a jejich rezistencí k běžné substituční dávce podávaných glukokortikoidů (*Assie et al., 2004*). Při Nelsonově syndromu se adenomy často vyznačují agresivním chováním.

9.2 Klinický obraz a diagnostika

Po stránce laboratorní jsou pro Nelsonův syndrom charakteristické výrazně zvýšené hladiny ACTH projevující se klinicky hyperpigmentací kůže. Makroprolaktinomy se mohou klinicky manifestovat i příznaky z lokální expanze.

9.3 Léčba

9.3.1 Profylaktická radioterapie

Výsledky studií hodnotících účinnost profylaktické konvenční radioterapie na rozvoj Nelsonova syndromu po bilaterální adrenalectomii jsou nejednoznačné. Studie, která hodnotila výsledky 39 pacientů sledovaných po dobu minimálně 15 let pro bilaterální adrenalectomii prokázala, že se Nelsonův syndrom nerozvinul u žádného z pacientů, kteří podstoupili neoadjuvantní radioterapii oproti 50 % pacientům, kteří tuto radioterapii nepodstoupili (*Gil-Cárdena et al., 2007*). V další studii bylo zjištěno, že k rozvoji Nelsonova syndromu došlo u 50 % pacientů, kteří obdrželi profylaktické ozáření hypofýzy oproti 25 % pacientů, kteří ozáření nebyli (*Jenkins et al., 1995*). Jiné studie význam a účinnost profylaktické radioterapie zpochybnily a upozorňovaly na rizika spojená s profylaktickým

ozáření (konvenční radioterapií) hypofýzy (*Periera et al., 1998, Moore et al., 1976, Sonino et al., 1996*).

V současnosti se v léčbě Cushingovy choroby jako metoda druhé volby uplatňuje převážně stereotaktická radiochirurgie, nejčastěji léčba gamma nožem. V práci Mehty (*Mehta et al., 2013*) bylo zhodnoceno, že radiochirurgie gama nožem indikovaná v léčbě Cushingovy choroby slouží i jako ochrana před rozvojem Nelsonova syndromu, pokud je z důvodů přetrvávající hormonální aktivity po ozáření doporučena bilaterální adrenalectomie.

9.3.2 Neurochirurgická a medikamentózní léčba

Primární léčbou Nelsonova syndromu je neurochirurgické odstranění tumoru, úspěšnost léčby je udávána v rozmezí 10–70 % (*Kemink et al., 2001, Ludecke et al., 1982, Kelly et al., 2002*). Při selhání primární chirurgické léčby je další možností reoperace nebo radiační léčba. Po stránce medikamentózní léčby bylo zkoušeno podávání somatostatinových analog (oktreotid a pasireotid) (*Batista et al., 2006, Hofland et al., 2005*), dopaminergních agonistů (bromokriptin a kabergolin), valproátu sodného (*Kasperlik-Zaluska et al., 2005*), rosiglitazonu (*Ambrosi et al., 2004, Mullan et al., 2006*) a temozolomidu.

Účinnost ve smyslu snížení hladin ACTH a zmenšení velikosti tumoru byla popsána při podávání dopaminergních agonistů, především kabergolinu (*Pivonello et al., 1999, Shraga-Slutsky et al., 2006, Casulari et al., 2004*). Temozolomid se jeví jako účinný u některých agresivních tumorů (s nízkou expresí methyl-o-guanin-methyl-transferázy (MGMT)) (*Moyes et al., 2009*).

9.3.3 Radiační léčba

U pacientů s Nelsonovým syndromem je radiační léčba, především radiochirurgie gama nožem, indikována u pacientů s residuálními tumory po předcházející neurochirurgické operaci, méně často jako léčba primární. Cílem léčby je docílit zastavení růstu adenomu. Hladina ACTH indikuje biochemickou aktivitu, ale její normalizace není tak důležitá jako je tomu u jiných hyperfunkčních adenomů, protože chybí cílový orgán – pacienti jsou po bilaterální adrenalectomii. Projevem zvýšených hodnot ACTH je hyperpigmentace kůže.

Na základě výsledků různých studií a multicentrické studie hodnotící data 51 pacientů z 6 různých center byla po radiochirurgické léčbě gama nožem dosažena zástava růstu adenomu až u 92 % pacientů s Nelsonovým syndromem (Tabulka č. 6) a hormonální normalizace (normální hodnota ACTH) u 10–36 % pacientů, v případě multicentrické

studie u 29,4 % pacientů (Tabulka č. 6). V naší studii (Marek et al., 2015) došlo k zástavě růstu adenomu u 91 % pacientů a k dosažení hormonální normalizace u 14,3 % pacientů.

9.4 Shrnutí úlohy radiochirurgie LGN v léčbě pacientů s Nelsonovým syndromem

U pacientů s Nelsonovým syndromem je hlavním cílem radiochirurgické léčby gama nožem zástava růstu adenomu, které bývá dosaženo až u 91 % pacientů. Dosažení hormonální normalizace (normalizace hladin ACTH) je méně důležité (jedná se o pacienty po bilaterální adrenalektomii).

Autor	Počet pacientů	Průměrná doba nebo medián sledování (měsíce)	Okrajová radiační dávka (Gy)	Hodnota ACTH (% pacientů)	Velikost adenomu (% pacientů)
Pollock (2002)	11	37 ‡	20	N-36 S-55	Z-27 St-55
Mauermann (2007)	22	50 ‡	25	N-20 S-47	Z-55 St-36
Vik-Mo (2009)	10	84 †	26,2	N-10 S-80	Z-90 St-10
Marek (2015)	14	144 ‡	28	N-14 S-86	Z-91 St-21
Cordeiro (2019)	51	91 ‡	25	N- 29,4 S- 62,7	Z-76,5 St-15,6

† – průměr, ‡ – medián

N-normalizace, S – snížení, Z – zmenšení, St – stabilní

Tabulka č. 6: Úspěšnost radiochirurgické léčby LGN u Nelsonova syndromu

9.5 Vlastní práce

Marek J, Ježková J, Hána V, Kršek M, Liščák R, Vladyka V, Pecen L. Gamma knife radiosurgery for Cushing's disease and Nelson's syndrome. *Pituitary*. 2015 Jun; 18(3):376–84.

Práce se věnuje radiochirurgické léčbě LGN u pacientů s Cushingovou chorobou a Nelsonovým syndromem. Cílem bylo zhodnotit 1) účinnost léčby (dosažení hormonální normalizace a zástavy růstu adenomu), 2) rozvoj nežádoucích účinků.

Práce prokázala, že ACTH produkující adenomy odpovídají na radiochirurgickou léčbu velmi dobře. U pacientů s Cushingovou chorobou se využívá jako metoda druhé volby v případech, kde po operaci adenomu přetrvává reziduum s hormonální aktivitou a velikost a lokalizace rezidua umožňují ozáření gama nožem.

Při Nelsonově syndromu se adenomy často vyznačují agresivním chováním a hlavním cílem léčby je zástava růstu adenomu, které bylo dosaženo u více než 90 % pacientů.

U pacientů s Nelsonovým syndromem byl po radiochirurgii LGN zjištěn častější výskyt komplikací – neuropatie optického nervu a okohybných nervů. Vysvětlením pro tyto komplikace je kumulace rizik spojených s radiochirurgickou léčbou a zevní frakcionovanou radioterapií, která se v minulosti často využívala jako metoda druhé volby v léčbě Cushingovy choroby.

10. KOMPLIKACE RADIOCHIRURGICKÉ LÉČBY LGN

10.1 Rozvoj hypopituitarismu

Rozvoj hypopituitarismu (porucha funkce jedné nebo více hypofyzárních tropních os) je udáván jako nejčastější komplikace radiochirurgické léčby. V různých studiích je výskyt hypopituitarismu variabilní a bývá popisován až u 50 % pacientů (*Liu et al., 2013, Ronchi et al., 2009*). V práci *Høybye (2001)* hodnotící dlouhodobé výsledky radiochirurgické léčby pacientů s Cushingovou chorobou z Karolinska Institute byl hypopituitarismus zjištěn dokonce u 69 % pacientů. Jednalo se však o data pacientů z doby, kdy nebylo možné dostupnými radiologickými metodami docílit přesného vymezení adenomu (nedostupnost MR) a k dosažení hormonální normalizace se využívalo opakované ozáření gama nožem (až 4 ozáření do různých částí hypofýzy).

V našich pracích byl rozvoj hypopituitarismu po léčbě gama nožem zjištěn u 38,2 % pacientů s akromegalií (*Ježková et al., 2006*), u 23 % pacientů s Cushingovou chorobou (*Marek et al., 2015*), u 14,3 %, resp. 8,3 % pacientů s prolaktinomy (*Ježková et al., 2009, Ježková et al., 2019*) a u 14 % pacientů s afunkčními hypofyzárními adenomy (*Liščák et al., 2007*). K rozvoji hypopituitarismu došlo v rozmezí 6–132 měsíců po ozáření gama nožem. U pacientů s Nelsonovým syndromem je určení příčiny nově vzniklého hypopituitarismu problematické. Před rozvojem Nelsonova syndromu byli pacienti léčeni pro Cushingovu chorobu, tj. podstoupili neurochirurgický operační výkon, často opakovaně, a radioterapii (v minulosti konvenční frakcionovanou radioterapii nebo radiochirurgii). Po rozvoji Nelsonova syndromu se většinou jako metoda volby uplatňuje neurochirurgická léčba. Uvedené léčebné modalitty vedou k poruše funkce zdravé hypofyzární tkáně s rozvojem hypopituitarismu různého stupně již před radiochirurgickou léčbou gama nožem, navíc se jedná o pacienty po bilaterální adrenalektomii. V mezinárodní multicentrické studii hodnotící data 1023 pacientů s hypofyzárními adenomy s mediánem doby sledování 51 měsíců (6–246 měsíců) byl zjištěn hypopituitarismus u 21 % pacientů, většinou v době 5 let po léčbě gama nožem, s delší latencí pouze u 15,6 % pacientů (*Cordeiro et al., 2018*).

V době 10 let po zevní frakcionované radioterapii byl hypopituitarismus prokázán až u 80 % pacientů (*Barrande et al., 2000, Minniti et al., 2005*).

Ovlivnění rizika rozvoje hypopituitarismu je důležité, protože hypopituitarismus je spojen se zvýšenou mortalitou na kardiovaskulární, cerebrovaskulární a pulmonální onemocnění

(*Rosen et al., 1990, Bülow et al., 1997, Tomilson et al., 2001*). Více jsou ohroženi pacienti, u kterých byl hypopituitarismus diagnostikován ve věku nižším než 40 let, zvláště ženy (*Tomlinson et al., 2001*). Pokud je v rámci hypopituitarismu postižena i kortikotropní osa, pak může být příčinou zvýšeného rizika mortality i adrenokortikální krize.

V naší studii publikované v roce 2003 (*Vladyka et al., 2003*) byly analyzovány možné faktory vedoucí ke vzniku hypopituitarismu. Střední dávka na zdravou hypofýzu byla prokázána jako nejdůležitější faktor vedoucí ke vzniku hypopituitarismu. Žádné zhoršení gonadotropních anebo tyreotropních funkcí nebylo pozorováno, pokud střední dávka na hypofýzu nepřesáhla 15 Gy, pro adrenokortikotropní funkci byla tato dávka 18 Gy. Další naše práce věnovaná této problematice publikovaná v roce 2011 potvrdila, že dodržování maximální střední dávky na hypofýzu < 15 Gy výrazně snižuje riziko rozvoje hypopituitarismu (rozvoj hypopituitarismu u 7,2 % pacientů při max. střední dávce na hypofýzu < 15 Gy oproti 72,5 % při max. střední dávce na hypofýzu > 15 Gy). Maximální dávka na distální infundibulum byla potvrzena jako další nezávislý faktor rozvoje hypopituitarismu (hraniční hodnota této dávky byla 17 Gy) (*Marek et al., 2011*). Význam tolerančních dávek na zdravou hypofyzární tkáň a infundibulum byl postupně prokázán i ve studiích z jiných pracovišť (*Ikeda et al., 2001, Feigl et al., 2002, Leenstra et al., 2010, Sicignano et al., 2012*). V práci *Feigla (2002)* rozvoj hypopituitarismu koreloval s radiační dávkou na infundibulum a hypofýzu, vyšší průměrné radiační dávky na infundibulum (6,5 vs. 4,1 Gy) a hypofýzu (12,4 vs. 9,5 Gy) byly spojeny s rozvojem hypopituitarismu. V práci *Sicignana (2012)* byly jako bezpečné určeny radiační dávka na infundibulum < 7,3 Gy a radiační dávka na hypofýzu < 15,7 Gy. Ve studii *Feigla a Sicignana* není specifikována část infundibula, která byla zatížena definovanou radiační dávkou, což může být vysvětlením pro rozdílnost bezpečných dávek.

Ve studii *Cordeira et al. (2019)* hodnotící data 1023 pacientů s hypofyzárními adenomy v multicentrické studii bylo formulováno, že ozařovací plán s aplikací dávky na vyšší referenční isodosy je spojen s nižším rizikem rozvoje hypopituitarismu. Při radiochirurgii gama nožem se doporučuje aplikace účinné dávky na 50% referenční isodosu nebo vyšší.

V některých pracích rozvoj hypopituitarismu koreloval s objemem ozařovaného adenomu (*Pollock et al., 2008, Sicignano et al., 2012, Mingione et al., 2006*). Ve studii *Pollocka* hodnotící 62 pacientů s klinicky afunkčními adenomy byl objem adenomu hypofýzy < 4 cm³ spojen s 18 % rizikem rozvoje hypopituitarismu v průběhu 5letého sledování po ozáření gama nožem, u adenomů s objemem > 4 cm³ stouplо toto riziko na 58 %.

Xu et al. (2013) popsal rozvoj hypopituitarismu u 30 % pacientů s hormonálně aktivními hypofyzárními adenomy po léčbě gama nožem. V této studii rozvoj hypopituitarismu koreloval s vyšší aplikovanou dávkou a supraselární propagací adenomu.

Zvýšený rozvoj hypopituitarismu je spojen s ozářením celého tureckého sedla, které může být indikováno v případech, kdy přetrvává hormonální aktivita a hypofyzární adenom není detekovatelný na MR nebo jsou přítomna vícečetná ložiska hypofyzárního adenomu. Nejčastěji se jedná o pacienty s Cushingovou chorobou. V naší studii hodnotící účinek radiochirurgie gama nožem u pacientů s Cushingovou chorobou byla celá selární oblast ozářena u 2 pacientů (1 × vícečetná ložiska adenomu hypofýzy, 1 × hypofyzární adenom nebyl prokazatelný na MR), u obou došlo k rozvoji hypopituitarismu.

10.2 Jiné komplikace

Radiochirurgická léčba gama nožem

Při léčbě hypofyzárních adenomů gama nožem je riziko vzniku dalších komplikací nízké, pokud je dodržena radiační tolerance okolních zdravých kritických struktur.

Poradiační poškození optické dráhy je typicky pozdní komplikace, incidence ve sledovaných souborech bude tedy závislá rovněž na délce následného sledování. Pro hodnocení pozdních post radiačních reakcí se jako vhodné považuje minimálně 5 let (deterministické změny), pro zářením indikované nádory pak 10–20 let (stochastické účinky záření).

Ve většině prací věnovaných léčbě hypofyzárních adenomů gama nožem je udáván výskyt neuropatie optického nervu v méně než 5 % (*Liščák et al., 2004, Sheehan et al., 2005, Stafford et al., 2003, Sheehan et al., 2013*) a neuropatie okohybných nervů procházejících kavernózní splavem v méně než 4 % (*Liščák et al., 2004, Sheehan et al., 2005, Cifarelli et al., 2012*).

V práci *Starkeho (2012)* bylo sledováno 140 pacientů s afunkčními hypofyzárními adenomy po dobu 0,5–17 let (medián doby sledování 4,2 roku), po léčbě gama nožem se neuropatie optického nervu rozvinula u 12,8 % pacientů. V multicentrické studii (*Sheehan et al., 2013*) byly hodnoceny údaje 512 pacientů s afunkčními hypofyzárními adenomy (medián doby sledování byl 36 měsíců, rozmezí 1–223 měsíců), u 6,6 % pacientů došlo ke zhoršení nebo rozvoji neuropatie optického nervu a u 9,3 % pacientů ke zhoršení nebo rozvoji neuropatie okohybných nervů. Ve studii *Pollocka (2002)* byla zjištěna neuropatie

optického nervu u 3 z 11 pacientů s Nelsonovým syndromem. Ve multicentrické studii (*Cordeiro et al., 2019*) hodnotící údaje 51 pacientů s Nelsonovým syndromem (medián doby sledování 91 měsíců, 11 pacientů podstoupilo před léčbou gama nožem konvenční frakcionovanou radioterapii) došlo k rozvoji neuropatie optického nervu u 8 (15,7%) pacientů, z toho se u 2 pacientů jednalo o přechodnou poruchu, a u 8 (15,7%) k rozvoji neuropatie okohybných nervů, z toho se u 3 pacientů jednalo o přechodnou poruchu.

V naší skupině 14 pacientů s Nelsonovým syndromem léčených gama nožem byla u 1 pacienta zjištěna přechodná porucha zorného pole a 3 pacientů parciální paréza 3. a 6. hlavového nervu, ve 2 případech přechodná. Všichni 3 pacienti podstoupili před léčbou gama nožem konvenční frakcionovanou radioterapii.

Podobně i v jiných studiích bylo prokázáno, že se riziko neuropatie optického nervu a okohybných nervů zvyšuje, pokud pacienti před léčbou podstoupili zevní frakcionovanou radioterapii (*Sheehan et al., 2005*). Změny v přilehlém temporálním laloku anebo hypotalamu zjištěné při MR kontrolách byly popsány u méně než 2% pacientů. Riziko se opět zvyšuje u pacientů s předcházející zevní frakcionovanou radioterapií (*Sheehan et al., 2005, Verma et al., 2014*). Symptomatická stenóza karotidy byla v literatuře zaznamenána ve 2 případech (*Lim et al., 1999, Ito et al., 2015*) a asymptomatická stenóza karotidy ve 4 případech (*Pollock et al., 2002, Spatola et al., 2016*).

Vznik arteriovenózního aneurysmatu po radiochirurgické léčbě gama nožem (z indikace léčby arteriovenózní malformace, neurinomu akustiku, cerebelopontinního meningeomu a vestibulárního schwannomu) byl v literatuře popsán pouze v rámci jednotlivých kazuistických sdělení (*O'Connor et al., 2000, Akai et al., 2015*). Ve skupině 1 500 pacientů s hypofyzárními adenomy léčenými gama nožem v Nemocnici Na Homolce bylo pouze u 1 pacientky s prolaktinomem s odstupem 9 měsíců po léčbě gama nožem na MR zjištěné aneurysma a. carotis vpravo v selární oblasti. Nelze jednoznačně posoudit, zdali příčinou vzniku aneurysmatu byla radiochirurgická léčba gama nožem.

Retrospektivní multicentrická studie hodnotící údaje 4 905 pacientů po radiochirurgické léčbě gama nožem (z následujících indikací: vestibulární schwannom, meningeom, arteriovenózní malformace, neuralgie trigeminu, hypofyzární adenom či jiné benigní léze) prokázala vznik sekundární malignity pouze v 1 případě. Jednalo se o osteosarkom diagnostikovaný 12,8 let po léčbě gama nožem pro hypofyzární adenom. Na základě výsledku této studie byla incidence sekundární, radiochirurgickou léčbou indukované malignity 2,26 případů/rok na 100 000 obyvatel. Maligní transformace byla popsána

ve 2 případech vestibulárních schwannomů 8,7 a 11,8 let po radiochirurgické léčbě gama nožem. Incidence maligní transformace benigní léze po radiochirurgické léčbě gama nožem byla 6,87 případů/rok na 100 000 obyvatel (*Wolf et al., 2019*). Incidence sekundární malignity spojené s radiochirurgickou léčbou je obdobná jako incidence primární malignity CNS (v Evropě u mužů 3,6–9,1 případů/rok na 100 000 obyvatel, u žen 3,1–7,9 případů/rok na 100 000 obyvatel, v ČR 5,1 případů/rok na 100 000 obyvatel) (*Bray et al., 2017*).

V literatuře byly dále popsány ojedinělé případy vzniku sekundárních tumorů mozku po radiochirurgické léčbě. V 5 případech vznik multifornního glioblastomu v době 5–7,5 let po ozáření a v 1 případě anaplastický osteosarkom v době 5,2 let po ozáření (*Yu et al., 2000, Shamisa et al., 2001, Kaido et al., 2001, McIver et al., 2004*). V ostatních případech se jednalo o benigní léze – 5× meningeom v době 10–16 let po ozáření a 1× schwannom v době 19 let po ozáření (*Loeffler et al., 2003, Sheehan et al., 2006*).

Na základě dosud publikovaných prací nebylo prokázáno zvýšené riziko vzniku sekundárních mozkových tumorů v souvislosti s radiochirurgickou léčbou.

Zevní frakcionovaná radioterapie

U pacientů s hypofyzárními adenomy léčených zevní frakcionovanou radioterapií je udáváno riziko neuropatie optického nervu nižší než 5 % (*Brada et al., 1993, Erridge et al., 2009*) a riziko neuropatie okohybných nervů nižší než 4 % (*Cozzi et al., 2001*). Riziko nekrózy normální mozkové tkáně je nízké a tato komplikace byla popsána u méně než 3 % pacientů (*Barrande et al., 2000*). Riziko vzniku ischemické cévní mozkové příhody po zevní frakcionované radioterapii je zvýšené u obou pohlaví, více u žen (*Brada et al., 2002, Erfurth et al., 2002*). Příčina bude zřejmě multifaktoriální s podílem přímého cévního poškození v důsledku radioterapie (*Fajardo et al., 2005*) a metabolických a kardiovaskulárních abnormalit doprovázejících hypopituitarismus.

Na základě výsledků studií publikovaných od roku 1990 a později došlo k rozvoji sekundárního mozkového tumoru po léčbě zevní frakcionovanou radioterapií u 52 (1,42 %) z 3 664 sledovaných pacientů, konkrétně v 51,9 % vznikl meningeom, v 16 % gliom, v 15,3 % astrocytom a v 17,3 % jiné tumory (multiformní glioblastom, lymfom mozku, meningeální sarkom, pineální tumor, primitivní neuroektodermální tumor a afunkční hypofyzární adenom), latence mezi ozářením a vznikem tumoru byla u meningeomů 19,6 let, u gliomů 11 let a u astrocytomů 9 let (*Ecemis et al., 2013*). Po zevní frakcionované radioterapii bylo prokázáno mírně zvýšené riziko 2–2,7 % vzniku sekundárních mozkových tumorů (*Ecemis et al., 2013*).

10.3 Shrnutí komplikací radiochirurgické léčby LGN

Rozvoj hypopituitarismu je nejčastější komplikací radiochirurgické léčby gama nožem. Při respektování doporučené maximální střední dávky na hypofýzu < 15 Gy a na distální infundibulum < 17 Gy je možné riziko rozvoje hypopituitarismu snížit. Další komplikace – neuropatie optického a okohybných nervů nebo nekróza v temporálním laloku se nevyskytují často a jejich riziko zvyšuje předcházející léčba zevní frakcionovanou radioterapií. Stenózy karotidy byly popsány pouze výjimečně. Radiochirurgická léčba není spojena se zvýšeným rizikem sekundárních tumorů mozku.

10.4 Vlastní práce

Marek J, Ježková J, Hána V, Kršek M, Bandúrová L, Pecen L, Vladyka V, Liščák R. Is it possible to avoid hypopituitarism after irradiation of pituitary adenomas by the Leksell gamma knife? *Eur J Endocrinol.* 2011 Feb; 164(2):169–78.

U pacientů s hypofyzárními adenomy je hypopituitarismus nejčastější komplikací radiochirurgické léčby. U našich prvních pacientů léčených gama nožem se hypopituitarismus vyskytoval až v 38 %, z tohoto důvodu bylo důležité odhalit faktory, které vedou k rozvoji tohoto nežádoucího účinku. Cílem práce bylo ověřit výsledky předcházející studie – význam tolerančních dávek na zdravou hypofyzární tkáň a infundibulum při rozvoji hypopituitarismu.

Studie prokázala, že dodržování maximální střední dávky na hypofýzu < 15 Gy výrazně snižuje riziko rozvoje hypopituitarismu a maximální dávka na distální infundibulum je další nezávislý faktor rozvoje hypopituitarismu.

Poznámka:

Zkušenosti s protonovou léčbou hypofyzárních adenomů jsou omezené. Hodnocení indikace, účinnosti a komplikací protonové léčby není součástí této práce.

11. ZÁVĚR

Radiochirurgická léčba Leksellovým gama nožem je důležitou součástí komplexní léčby pacientů s hypofyzárními adenomy. U pacientů s akromegalíí a Cushingovou chorobou se využívá především jako léčba sekundární v případech, kdy po neurochirurgickém zákroku přetrvává hormonálně aktivní reziduum adenomu, které svou velikostí a lokalizací umožňuje ozáření gama nožem. U prolaktinomů je hlavní indikací k léčbě LGN rezistence k DA, méně často intolerance DA nebo snaha o snížení dávky a zkrácení doby podávání medikamentózní léčby. Doba potřebná k dosažení hormonální normalizace 50 % pacientů byla pro jednotlivé typy hormonálně aktivních adenomů rozdílná: u pacientů s Cushingovou chorobou 2,5 let, u pacientů s akromegalíí 3,5–5 let (v závislosti na kritériu hormonální normalizace) a u pacientů s prolaktinomy 8,5–12,5 let. Prolaktinomy jsou nejvíce radiorezistentní skupinou hypofyzárních adenomů a léčba LGN je proto vhodná především pro pacienty, u kterých selhávají jiné léčebné modality (operace a medikamentózní léčba), tj. rezistentní prolaktinomy lokalizované v místech nepřístupných operačnímu řešení. V této indikaci má zvláštní význam u žen ve fertilním věku se snahou o graviditu anebo u pacientů s adenomy s růstovou tendencí. Medikamentózní léčba je u hormonálně aktivních adenomů podávána pouze do doby nástupu účinku LGN, nikoliv celoživotně.

U pacientů s afunkčními hypofyzárními adenomy je cílem léčby zástava růstu adenomu. Stejný cíl léčby je i u pacientů s Nelsonovým syndromem, u kterých hladina ACTH indikuje biochemickou aktivitu, ale její normalizace není tak důležitá, jako je tomu u jiných hyperfunkčních adenomů, protože chybí cílový orgán – pacienti jsou po adenalektomii. Zástava růstu je dosaženo u více než 90 % hypofyzárních (hormonálně aktivních i afunkčních) adenomů.

Rozvoj hypopituitarismu je nejčastější komplikací radiochirurgické léčby gama nožem. Při respektování doporučené maximální střední dávky na hypofýzu < 15 Gy a na distální infundibulum < 17 Gy je možné riziko rozvoje hypopituitarismu snížit. Další komplikace – neuropatie optického nervu a okohybných nervů nebo nekróza v temporálním laloku se nevyskytují často a jejich riziko zvyšuje předcházející léčba zevní frakcionovanou radioterapií. Stenózy karotidy byly popsány pouze výjimečně. Radiochirurgická léčba není spojena se zvýšeným rizikem sekundárních tumorů mozku.

12. LITERATURA

Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, Mahler C, Beckers A. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Feb; 83(2):374–378.

Agha A, Tomlinson JW, Clark PM, Holder G, Stewart PM. The long-term predictive accuracy of the short synacthen (corticotropin) stimulation test for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):43–47.

Akai T, Torigoe K, Fukushima M, Iizuka H, Hayashi Y. De Novo Aneurysm Formation Following Gamma Knife Surgery for Arteriovenous Malformation: A Case Report. *J Neurol Surg Rep.* 2015 Jul; 76(1): e105–108. doi: 10.1055/s-0035-1549223. Epub 2015 May 22.

Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Velkeniers B, Maiter D. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr;93(4):1324–1330.

Ambrosi B, Dall'Asta C, Cannavo S, Libe R, Vigo T, Epaminonda P, Chiodini I, Ferrero S, Trimarchi F, Arosio M, Beck – Peccoz P. Effects of chronic administration of PPAR-gamma ligand rosiglitazone in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151: 173–178.

Assié G, Baharel H, Bertherat J, Kujas M, Legmann P, Bertagna X. The Nelson's syndrome... revisited. *Pituitary.* 2004; 7: 209–215.

Asuzu D, Chatain GP, Hayes Ch, Benzo S, McGlotten R, Beri A, Sharma ST, Nieman L, Lodish M, Stratakis C, Lonser RR, Oldfield EH, Chittiboina P. Normalized Early Postoperative Cortisol and ACTH Values Predict Nonremission After Surgery for Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102 (7): 2179–2187.

Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, Farabola M, Loli P, Beck-Peccoz P, Arosio M. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jul; 88(7):3105–3112.

Aucott JN. Glucocorticoids and infection. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994; 23: 655–670.

Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr; 89(4):1613–1617.

Babey M, Sahli R, Vajtai I, Anders RH, Seiler RW. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. *Pituitary.* 2011; 14: 222–230. DOI 10.1007/s11102-010-0283-y.

Backlund EO. The history and development of radiosurgery. In: Lunsford LD ed. *Stereotactic Radiosurgery Update*. New York: Elsevier, 1992; pp. 3–10.

Barber TM, Adams E, Ansorge O, Byrne JV, Karavitaki N, Wass JAH. Nelson' syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010; 163 (4): 495–507.

Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Bertherat J. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Oct;85(10):3779–3785.

Batista DL, Zhang X, Gejman R, Ansell PJ, Zhou Y, Johnson SA, Swearingen B, Hedley-Whyte ET, Stratakis CA, Klibanski A. The effects of SOM230 on cell proliferation and adrenocorticotropin secretion in human corticotroph pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:4482–4488.

Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med*. 1993 May;86(5):293–299.

Becker G, Kocher M, Kortmann RD, Paulsen F, Jeremic B, Müller RP, Bamberg M. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlenther Onkol*. 2002 Apr;178(4):173–186.

Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr Rev*. 2013; 34 (2): 239–277.

Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. Diabetes' Häufigkeit bei Akromegalie und Cushing' Syndrom. *Acta Med. Austriaca*. 2000; 27:27–31.

Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec;85(12):4596–4602.

Bir SC, Murray RD, Ambekar S, Bollam P, Nanda A. Clinical and radiologic outcome of gamma knife radiosurgery on nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2015;76(5):351–357.

Bogazzi F, Buralli S, Manetti L, Raffaelli V, Cigni T, Lombardi M, Boresi F, Taddei S, Salvetti A, Martino E. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int J Clin Pract*. 2008; 62: 1864–1869.

Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*. 2001; 4(4):239–249.

Bostrom JP, Meyer A, Pintea B, Gerlach R, Surber G, Lammering G, Hamm K. Risk-adapted single or fractionated stereotactic high-precision radiotherapy in a pooled series of nonfunctioning pituitary adenomas: high local control and low toxicity. *Strahlenther Onkol*. 2014;190(12):1095–1103.

- Boström JP, Kinfe T, Meyer A, Pinteá B, Gerlach R, Surber G, Lammering G, Hamm K. Treatment of acromegaly patients with risk-adapted single or fractionated stereotactic high-precision radiotherapy: High local control and low toxicity in a pooled series. *Strahlenther Onkol.* 2015 Jun;191(6):477–485.
- Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellors PJ, Nussey S, Uttley D. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol.* 1993;38(6):571–578.
- Brada M, Ashley S, Ford D, et al. Cerebrovascular mortality in patients with pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 57:713–717
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(12): 5658–5671.
- Bray F, Colombet M, Mery L, et al., eds. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.
- Briet C, Salenave S, Bonneville JF, Laws ER, Chanson P. Pituitary apoplexy. *Endocr Rev.* 2015;36(6): 622–645.
- Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C, et al. Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(2):193–200.
- Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, Weckbecker G. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. *Eur J Endocrinol.* 2002 May;146(5):707–716.
- Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordström Ch, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol.* 1997; 46: 75–81.
- Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, Conte-Devolx B, Régis J, Dufour H, Brue T. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Aug; 90(8):4483–4488.
- Castinetti F, Nagai M, Dufour H, Kuh JM, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Régis J, Brue T. Gamma Knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156: 91–98.

- Castinetti F, Nagai M, Morange I, Dufour H, Caron P, Chanson P, Cortet-Rudelli C, Kuhn JM, Conte-Devolx B, Regis J, Brue T. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 3400–3407.
- Casulari LA, Naves LA, Mello PA, Pereira Neto A, Papadia C. Nelson’s syndrome: complete remission with cabergoline but not with bromocriptine or cyproheptadine treatment. *Horm Res.* 2004; 62: 300–305.
- Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary.* 2005; 8(1): 3–6.
- Cifarelli CP, Schlesinger DJ, Sheehan JP. Cranial nerve dysfunction following Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: long-term incidence and risk factors. *J Neurosurg.* 2012; 116(6): 1304–1310.
- Cohen-Inbar O, Xu Z, Schlesinger D, Vance MR, Sheehan JP. Gamma Knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas: long-term results. *Pituitary.* 2015; 18:820–830.
- Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, Annunziato L, Lombardi G. Prolactinoma resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(3): 876–883.
- Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, Marzullo P, Cerbone G, Siciliani M, Lombardi G. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing’s disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Aug;84(8):2664–2672.
- Colao A, di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002; 11: 787–800.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004; 25(1):102–152.
- Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer.* 2008 Dec; 15(4):905–915.
- Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM; Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing’s disease. *N Engl J Med.* 2012 Mar 8; 366(10):914–924.
- Colin P, Jovenin N, Delemer B, Caron J, Grulet H, Hecart AC, et al. Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: a prospective study of 110 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(2):333–341.
- Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary.* 2015; 18(2): 225–231.

Cordeiro D, Xu Z, Mehta GU. Hypopituitarism after Gamma Knife Radiosurgery for Pituitary Adenomas: a multicenter, international study. *J Neurosurg.* 2018; 9, doi: 10.3171/2018.5.JNS 18509

Cordeiro D, Xu Z, Li CE, Iorio-Morin C, Mathieu D, Sisterson ND, Kano H, Attuati L, Picozzi P, Sheehan KA, Lee CC, Liscak R, Jezkova J, Lunsford LD, Sheehan J. Gamma Knife radiosurgery for the treatment of Nelson' syndrome: a multicentre, international study. *J Neurosurg.* 2019; 12: 1–6.

Cozzi R, Barausse M, Asnaghi D, Dallabonzana D, Lodrini S, Attanasio R. Failure of radiotherapy in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2001 Dec; 145(6):717–726.

Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L, Pagani G. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr; 91(4):1397–1403.

Courtney CH, McAllister AS, McCance DR, Bell PM, Hadden DR, Leslie H, Sheridan B, Atkinson AB. Comparison of one week 0900 h serum cortisol, low and standard dose synacthen tests with a 4 to 6 week insulin hypoglycaemia test after pituitary surgery in assessing HPA axis. *Clin Endocrinol.* 2000 Oct;53(4):431–436.

Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol.* 2014 Jun; 52(3): R223–240.

Dal Toso R, Sommer B, Ewert M, Herb A, Pritchett DB, Bach A, Shivers BD, Seeburg PH. The dopamine D2 receptor: two molecular forms generated by alternative splicing. *EMBO J.* 1989; 8: 4025–4034.

Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study on the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(12): 4769–4775.

Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, Popovic V, Vujisic B, Petrovic M, Nikolic-Djurovic M, Simic M, Pekic S, Marinkovic J. High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. *Am J Med.* 2002 Jun 1;112(8):610–616.

de Bruin TW, Kwekkeboom DJ, Van't Verlaat JW, Reubi JC, Krenning EP, Lamberts SW, Croughs RJ. Clinically nonfunctioning pituitary adenoma and octreotide response to long term high dose treatment, and studies in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Nov; 75(5):1310–1317.

de Herder WW, Reijs AE, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP, Tanghe HL, van der Lely AJ, Kwekkeboom DJ. Dopamine agonist therapy of clinically non-functioning pituitary macroadenomas. Is there a role for 123I-epidepride dopamine D2 receptor imaging? *Eur J Endocrinol.* 2006 Nov;155(5):717–723.

- Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct; 93(10):3717–3726.
- Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jorgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(1):43–51.
- de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR, Kluijfhout WP, Hermus AR, Pereira AM, et al. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: results from the DutchMEN1 Study Group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(9):3288–3296.
- Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R, Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160:747–752.
- Devin JK, Allen GS, Cmelak AJ, et al. The efficacy of linear accelerator radiosurgery in the management of patients with Cushing's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2004; 82 (5–6):254–262.
- Diallo AM, Colin P, Litre CF, Diallo MM, Decoudier B, Bertoin F, Higuel B, Patey M, Rousseaux P, Delemer B. Long-term results of fractionated stereotactic radiotherapy as third-line treatment in acromegaly. *Endocrine.* 2015 Dec;50(3):741–748.
- Diblík P. Oční příznaky afekcí hypofýzy. In: Marek J, Hána V. *Endokrinologie.* Galén. 2017, 188–189.
- Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 5256–5261.
- Eastman RC, Gorden P, Glatstein E, Roth J. Radiation therapy of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992 Sep;21(3):693–712.
- Ecemis GC, Atmaca A, Meydan D. Radiation-associated secondary brain tumors after conventional radiotherapy and radiosurgery. *Expert Rev Neurother.* 2013 May;13(5):557–565.
- Elshirbiny MF, Hafez RFA, Ali N, Ezzeldien AS, Kassem MA. Role of gamma knife radiosurgery in the management of functioning pituitary adenomas. *Benha Med J.* 2015; 32: 6–12.
- Erfurth EM, Bülow B, Svahn-Tapper G, Norrving B, Odh K, Mikoczy Z, Björk J, Hagmar L. Risk factors for cerebrovascular deaths in patients operated and irradiated for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Nov;87(11):4892–4899.
- Erickson D, Scheithauer B, Atkinson J, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Young WF Jr. Silent subtype 3 pituitary adenoma: a clinicopathologic analysis of the Mayo Clinic experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(1):92–99.

Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MW, Statham PF, Whittle IR, Grant R, Kerr GR, Gregor A. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol*. 2009 Dec; 93(3):597–601.

Esposito F, Dusick JR, Cohan P, Moftakhar P, McArthur D, Wang C, Swedkloff RS, Kelly DF. Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (1): 7–13.

Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallon R, Millan I, Diez S, Lucas T, Barcelo B. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 1997; 336: 172–177.

Extabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994; 40:479–481.

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 (3): 613–619.

Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, Lombardi G, Colao A. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2527–2533.

Fajardo LF .The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncol*. 2005;44(1):13–22.

Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A & Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167: 311–326.

Feelders RA, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Janssen JA, Uitterlinden P, Hofland LJ, Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW. Postoperative evaluation of patients with acromegaly: clinical significance and timing of oral glucose tolerance testing and measurement of (free) insulin-like growth factor I, acid-labile subunit, and growth hormone-binding protein levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12):6480–6489.

Feigl GC, Bonelli CM, Berghold A, Mokry M. Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. *J Neurosurg*. 2002; 97(Suppl 5): 415–421.

Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol*. 2010; 72(3): 377–382.

Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, Lampropoulos JF, Natividad I, Perestelo-Pérez L, Ponce de León-Lovatón PG, Erwin PJ, Carey J, Montori VM. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (4): 905–912.

Ferrau F & Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 173(4): M133–157.

Findling JW, Kehoe ME, Raff H: Identification of patients with Cushing's disease with negative pituitary adrenocorticotropin gradients during inferior petrosal sinus sampling: prolactin as an index of pituitary venous effluent. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:6005–6009.

Fleseriu M, Castinetti F. Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies. *Pituitary.* 2016 Dec;19(6):643–653.

Franzin A, Spatola G, Losa M, Picozzi P, Mortini P. Results of gamma knife radiosurgery in acromegaly. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012:342034. doi: 10.1155/2012/342034.

Friedel ME, Johnston DR, Singhal S, Al Khalili K, Farrell CJ, Evans JJ, Nyquist GG, Rosen MR. Airway management and perioperative concerns in acromegaly patients undergoing endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Dec;149(6): 840–844.

Frohman LA, Bonert V. Pituitary tumor enlargement in two patients with acromegaly during pegvisomant therapy. *Pituitary.* 2007;10(3):283–289.

Fusco A, Giampietro A, Bianchi A, Cimino V, Lugli F, Piacentini S, Lorusso M, Tofani A, Perotti G, Lauriola L, Anile C, Maira G, Pontecorvi A, De Marinis L. Treatment with octreotide LAR in clinically non-functioning pituitary adenoma: results from a case-control study. *Pituitary.* 2012 Dec; 15(4):571–578.

Gabalec F, Beranek M, Netuka D, Masopust V, Nahlovsky J, Cesak T, Marek J, Cap J. Dopamine 2 receptor expression in various pathological types of clinically non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2012 Jun;15(2):222–226.

Gabalec F, Drastikova M, Cesak T, Netuka D, Masopust V, Machac J, Marek J, Cap J, Beranek M. Dopamine 2 and somatostatin 1–5 receptors coexpression in clinically non-functioning pituitary adenomas. *Physiol Res.* 2015;64(3):369–377.

Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):100–108.

Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2008 Feb;18(1):1–16.

Gil-Cárdenasa A, Herrera MF, Díaz-Polanco A, Rios JM, Pantoja JP. Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery.* 2007; 141: 147–152.

Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006; 27(5):485–534.

- Gittoes NJL, Bates AS, Tse W, Bullivan B, Sheppard MC, Clayton RN, Stewart PM. Radiotherapy for non-functioning pituitary tumours. *Clin Endocrinol*. 1998; 48:331–337.
- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Feb;85(2):526–529.
- Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S; Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul;95(7):3141–3148.
- 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(5): e36411.
- Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beauregard H, Bruno OD, Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2010 Nov; 163(5):709–716.
- Grant RA, Whicker M, Lieva R, Knisely JP, Inzicchi SE, Chiang VL. Efficacy and safety of higher dose stereotactic radiosurgery for functional pituitary adenomas: a preliminary report. *World Neurosurg*. 2014; 82 (1–2):195–201.
- Greenman Y, Tordjman K, Osher E, Veshchev I, Shenkerman G, Reider-Groswasser II, Segev Y, Ouaknine G, Stern N. Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Jul;63(1): 39–44.
- Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;23(5):625–638.
- Grossman A, Cohen BL, Charlesworth M, Plowman PN, Rees LH, Wass JA, Jones AE, Besser GM. Treatment of prolactinomas with megavoltage radiotherapy. *BMJ*. 1984; 228, 1105–1109.
- Hána V. Akromegalie. In: Jenšovský J, Lebl J, Christiansen JS. *Růstový hormon*. Galén, 2000, 114–127.
- Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med*. 1994; 120: 817–820.
- Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg*. 1969;16:185–217.
- Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, Arlt W, Ayuk J, Toogood AA, Cooper MS, Johnson AP, Stewart PM. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr; 97(4):1194–1201.

Hayashi M, Izawa M, Hiyama H, Nakamura S, Atsuchi S, Sato H, Nakaya K, Sasaki K, Ochiai T, Kubo O, Hori T, Takakura K. Gamma Knife radiosurgery for pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999;72 Suppl 1:111–118.

Hayes G, Biden TJ, Selbie LA, Shine J. Structural subtypes of the dopamine D2 receptor are functionally distinct: expression of the cloned D2A and D2B subtypes in a heterologous cell line. *Mol Endocrinol.* 1992, 6:920–926.

Hazer DB, I'ık S, Berker D, Güler S, Gürlek A, Yücel T, Berker M. Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria. *J Neurosurg.* 2013 Dec;119(6):1467–1477.

Heaney A. Management of aggressive pituitary adenomas and pituitary carcinomas. *J Neurooncol.* 2014; 117(3): 459–468.

Herman-Bonert VS, Melmed S. Growth hormone. In: Melmed S. Pituitary, Third edition. 2011, Elsevier: 83–117.

Hermus AR, Pieters GF, Pesman GJ, Smals AG, Benraad TJ, Kloppenborg PW. The corticotropin-releasing-hormone test versus the high-dose dexamethasone test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Lancet.* 1986; 2:540–544.

Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R, van Aken MO, van Koetsveld PM, Waaijers M, Sprij-Mooij D, Bruns C, Weckbecker G, de Herder WW, Beckers A, Lamberts SW. The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5. *Eur J Endocrinol.* 2005; 152: 645–654.

Hofstetter CP, Mannaa RH, Mubita L, Anand VK, Kennedy JW, Dehdashti AR, Schwartz TH. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurg Focus.* 2010 Oct; 29(4): E6.

Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):667–674.

Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008 Aug;159(2):89–95.

Howlett TA, Plowman PN, Wass JA, et al. Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing's disease and Nelson's syndrome: long-term follow-up. *Clin Endocrinol.* 1989; 31: 309–323.

Howlett TA, Willis D, Walker G, Wass JA, Trainer PJ; UK Acromegaly Register Study Group (UKAR-3). Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists. *Clin Endocrinol.* 2013 Nov; 79(5):689–699.

Høybye C, Grenback E, Rahn T, et al. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow-up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2001; 49:284–291; discussion 291–282.

Hung YC, Lee CC, Yang HC, Mohammed N, Kearns KN, Nabeel AM, Abdel Karim K, Emad Eldin RM, El-Shehaby AMN, Reda WA, Tawadros SR, Liscak R, Jezkova J, Lunsford LD, Kano H, Sisterson ND, Martínez Álvarez R, Martínez Moreno NE, Kondziolka D, Golfinos JG, Grills I, Thompson A, Borghei-Razavi H, Maiti TK, Barnett GH, McInerney J, Zacharia BE, Xu Z, Sheehan JP. The benefit and risk of stereotactic radiosurgery for prolactinomas: an international multicenter cohort study. *J Neurosurg*. 2019 Aug 2:1-10. doi: 10.3171/2019.4.JNS183443

Chanson P, Salenave S. Metabolic syndrome in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010; 92 Suppl 1:96–101.

Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S; French Endocrinology Society non-functioning pituitary adenoma work-group. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 Jul;76(3):239–247. doi: 10.1016/j.ando.2015.04.002. Epub 2015 Jun 10.

Chen Y, Wang CD, Su ZP, Chen YX, Cai L, Zhuge QC, Wu ZB. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinology*. 2012; 96(4):333–342.

Choi JY, Chang JH, Chang JW, et al. Radiological and hormonal responses of functioning pituitary adenomas after gamma knife radiosurgery. *Yonsei Med J*. 2003; 44, 602–607.

Ikeda H, Jokura H, Yoshimoto T, et al. Transsphenoidal surgery and adjuvant gamma knife treatment for growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Neurosurg*. 2001; 95, 285–291.

Ito H, Onodera H, Sase T, Uchida M, Morishima H, Oshio K, Shuto T, Tanaka Y. Percutaneous transluminal angioplasty in a patient with internal carotid artery stenosis following gamma knife radiosurgery for recurrent pituitary adenoma. *Surg Neurol Int*. 2015 May 28; 6(Suppl 7): S279–283.

Iwai Y, Yamanaka K, Yoshimura M, Kawasaki I, Yamagami K, Yoshioka K. Gamma knife radiosurgery for growth hormone-producing adenomas. *J Clin Neurosci*. 2010 Mar; 17(3):299–304.

Izawa M, Hayashi M, Nakaya K, et al. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 2000; 93 (Suppl 3):19–22.

Jaffe CA. Reevaluation of conventional pituitary irradiation in the therapy of acromegaly. *Pituitary*. 1999 Jun;2(1):55–62.

Jaffrain-Rea ML, Derome P, Bataini JP, Thomopoulos P, Bertagna X, Luton JP. Influence of radiotherapy on long-term relapse in clinically non-secreting pituitary adenomas. A retrospective study (1970–1988). *Eur J Med*. 1993; 2(7):398–403.

Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, et al. Gamma knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg*. 2007; 106:980–987.

Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER Jr, Steiner L, Vance ML. Gamma knife radiosurgery for acromegaly: outcomes after failed transsphenoidal surgery. *Neurosurgery*. 2008 Jun;62(6):1262–9; discussion 1269–1270.

Jane JA Jr, Vance ML, Woodburn CJ, Laws ER Jr. Stereotactic radiosurgery for hypersecreting pituitary tumors: part of a multimodality approach. *Neurosurg Focus*. 2003 May 15;14(5): e12.

Jane JA Jr, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorner MO, Marshall JC, Laws ER Jr, Vance ML. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Sep; 96(9):2732–2740.

Jenkins PJ, Trainer PJ, Plowman PN, Shand WS, Grossman AB, Wass JA, et al. The long-term outcome after adrenalectomy and prophylactic pituitary radiotherapy in adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 165–171.

Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1239–1245.

Ježková J, Marek J, Hána V, Kršek M, Weiss V, Vladyka V, Lisák R, Vymazal J, Pecen L. Gamma knife radiosurgery for acromegaly-long-term experience. *Clin Endocrinol*. 2006 May; 64(5):588–595.

Ježková J, Hána V, Kršek M, et al. Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients. *Clin Endocrinol*. 2009; 70, 732–741.

Ježková J, Hána V, Kosák M, Kršek M, Liščák R, Vymazal J, Pecen L, Marek J. Role of gamma knife radiosurgery in the treatment of prolactinomas. *Pituitary*. 2019 Aug;22(4):411–421.

Kaido T, Hoshida T, Uranishi R, Akita N, Kotani A, Nishi N, Sakaki T. Radiosurgery-induced brain tumor. Case report. *J Neurosurg*. 2001 Oct;95(4):710–713.

Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, Dacie JE, Thakkar C, Afshar F, et al: A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:487–492.

Kasperlik-Zaluska AA, Zgliczyński W, Jeske W, Zdunowski P. ACTH responses to somatostatin, valproic acid and dexamethasone in Nelson's syndrome. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005; 26: 709–712.

Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov; 99(11):3933–3951.

- Kelly PA, Samandouras G, Grossman AB, Afshar F, Besser GM, Jenkins PJ. Neurosurgical treatment of Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 5465–5469.
- Kemink SA, Grotenhuis JA, De Vries J, Pieters GF, Hermus AR, Smals AG. Management of Nelson's syndrome: observations in fifteen patients. *Clin Endocrinol.* 2001; 54(1):45–52.
- Kim SH, Huh R, Chang JW, et al. Gamma knife radiosurgery for functioning pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999; 72 (Suppl. 1), 101–110.
- Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, Cho-Chung YS, Stratakis CA: Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet.* 2000; 26: 89–92.
- Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery.* 1993 Oct; 33(4):610–7; discussion 617–618.
- Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. *J Neurosurg.* 2002; 97 (5 Suppl):422–428.
- Kovacs K, Lloyd R, Horvath E, Asa SL, Stefanescu L, Killinger DW, Smyth HS. Silent somatotroph adenomas of the human pituitary. A morphologic study of three cases including immunocytochemistry, electron microscopy, in vitro examination, and in situ hybridization. *Am J Pathol.* 1989;134(2):345–353.
- Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER Jr. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Sep;86(9):4072–4077.
- Kristof RA, Rother M, Neuloh G, Klingmuller D. Incidence, clinical manifestations, and course of water and electrolyte metabolism disturbances following transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective observational study. *J Neurosurg.* 2009; 111 (3): 555–562.
- Ku CR, Choe EY, Hong JW, Kim EH, Park SH, Kim SH, Lee EJ. No differences in metabolic outcomes between nadir GH 0.4 and 1.0 ng/mL during OGTT in surgically cured acromegalic patients (observational study). *Medicine (Baltimore).* 2016 Jun; 95(24): e380.
- Kukstas LA, Domec C, Bascles L, Bonnet J, Verrier D, Israel JM, Vincent JD. Different expression of the two dopaminergic D2 receptors, D2415 and D2444, in two types of lactotroph each characterised by their response to dopamine, and modification of expression by sex steroids. *Endocrinology.* 1991; 129:1101–1103.
- Kuo JS, Chen JCT, Cheng Y, et al. Gamma knife radiosurgery for benign cavernous sinus tumors: quantitative analysis of treatment outcomes. *Neurosurgery.* 2004; 54,1385–1392.

- Landolt A.M., Haller D., Lomax N., Sceib S., et al.: Octreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85, 1287–1289.
- Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *J Neurosurg.* 2000; 93 (Suppl. 3), 14–18.
- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017; 20(1): 4–9.
- Lee CC, Vance ML, Xu Z, Yen CP, Schlesinger D, Dodson B, Sheehan J. Stereotactic radiosurgery for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Apr;99(4):1273–1281.
- Lee CC, Kano H, Yang HC, Xu Z, Yen CP, Chung WY, et al. Initial Gamma Knife radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2014;120(3):647–654.
- Lee CC, Vance ML, Lopes MB, Xu Z, Chen CJ, Sheehan J. Stereotactic radiosurgery for acromegaly: outcomes by adenoma subtype. *Pituitary.* 2015 Jun;18(3):326–334.
- Leenstra JL, Tanaka S, Kline RW, Brown PD, Lnk MJ, Nippoldt TB, Young WF. Jr., Pollock BE. Factors Associated with Endocrine Deficits after Stereotactic Radiosurgery of Pituitary Adenomas. *Neurosurgery.* 2010; 67:27–33.
- Lim YL, Leem W, Kim TS, Rhee BA, Kim GK. Four years' experiences in the treatment of pituitary adenomas with gamma knife radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1998 Oct;70 Suppl 1: 95–109.
- Lim YJ, Leem W, Park JT, Kim TS, Rhee BA, Kim GK. Cerebral infarction with ICA occlusion after Gamma Knife radiosurgery for pituitary adenoma: A case report. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999;72 Suppl 1:132–139.
- Liscak R, Vladyka V, Marek J, Simonova G, Vymazal J. Gamma knife radiosurgery for endocrine-inactive pituitary adenomas. *Acta Neurochir.* 2007;149(10):999–1006.
- Liscak R, Simonová G, Vymazal J, Janousková L, Vladyka V. Gamma knife radiosurgery of meningiomas in the cavernous sinus region. *Acta Neurochir.* 1999;141(5):473–480.
- Liščák R, Vladyka V, Marek J. Uplatnění radiochirurgie v léčbě adenomů hypofýzy. *Prakt Léč.* 2004; 84 (3): 133–139.
- Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Long-term follow-up of low-dose external pituitary irradiation for Cushing's disease. *Clin Endocrinol.* 1990; 33:445–455.
- Liu X, Kano H, Kondziolka D, Park KJ, Iyer A, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery for clinically persistent acromegaly. *J Neurooncol.* 2012 Aug;109(1):71–79.

Liu X, Kano H, Kondziolka D, Park KJ, Iyer Am Shin S, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma knife stereotactic radiosurgery for drug resistant or intolerant invasive prolactinomas. *Pituitary*. 2013;16: 68–75.

Loeffler JS, Niemierko A, Chapman PH. Second tumors after radiosurgery: tip of the iceberg or a bump in the road? *Neurosurgery*. 2003 Jun;52(6):1436–40; discussion 1440–1442.

Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 (7): 3180–3186.

Losa M, Gioia L, Picozzi P, Franzin A, Valle M, Giovanelli M, Mortini P. The role of stereotactic radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2546–2552.

Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Ribotto P, Terreni MR, Marzoli SB, Pieralli S, Giovanelli M. Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. *J Neurosurg*. 2008 Mar;108(3):525–532.

Losa M, Spatola G, Albano L, Gandolfi A, Del Vecchio A, Bolognesi A, Mortini P. Frequency, pattern, and outcome of recurrences after gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. *Endocrine*. 2017; 56 (6): 595–602.

Ludecke DK, Breustedt HJ, Bramswing J, Kobberling J, Saeger W. Evaluation of surgically treated Nelson's syndrome. *Acta Neurochirur*. 1982; 65(1–2):3–13.

Ma ZY, Song ZJ, Chen JH, Wang YF, Li SQ, Zhou LF, Mao Y, Li YM, Hu RG, Zhang ZY, Ye HY, Shen M, Shou XF, Li ZQ, Peng H, Wang QZ, Zhou DZ, Qin XL, Ji J, Zheng J, Chen H, Wang Y, Geng DY, Tang WJ, Fu CW, Shi ZF, Zhang YC, Ye Z, He WQ, Zhang QL, Tang QS, Xie R, Shen JW, Wen ZJ, Zhou J, Wang T, Huang S, Qiu HJ, Qiao ND, Zhang Y, Pan L, Bao WM, Liu YC, Huang CX, Shi YY, Zhao Y. Recurrent gain-of-function USP8 mutations in Cushing's disease. *Cell Res*. 2015 Mar;25(3): 306–317.

Machado EO, Taboada GF, Neto LV, van Haute FR, Corrêa LL, Balarini GA, Shrank Y, Goulart M, Gadelha MR. Prevalence of discordant GH and IGF-I levels in acromegalics at diagnosis, after surgical treatment and during treatment with octreotide LAR. *Growth Horm IGF Res*. 2008 Oct;18(5):389–393.

Marek J, Ježková 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.

Marek M, Jezkova J, Hana V, et al. Gamma knife radiosurgery for Cushing's disease and Nelson's syndrome. *Pituitary*. 2015; 18 (3): 376–384.

Mauermann WJ, Sheehan JP, Chernavsky DR, Laws ER, Steiner L, Vance ML Gamma Knife surgery for adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary adenomas after bilateral adrenalectomy. *J Neurosurg.* 2007; 106 (6): 988–993.

McIver JI, Pollock BE. Radiation-induced tumor after stereotactic radiosurgery and whole brain radiotherapy: case report and literature review. *J Neurooncol.* 2004 Feb;66(3):301–305.

Miermeister CP, Petersenn S, Buchfelder M, Fahlbusch R, Lüdecke DK, Hölsken A, Bergmann M, Knappe HU, Hans VH, Flitsch J, Saeger W, Buslei R. Histological criteria for atypical pituitary adenomas-data from the German pituitary adenoma registry suggests modifications. *Acta Neuropathol Commun.* 2015; 3:50.

Mehta AE, Reyes FI, Faiman C. Primary radiotherapy of prolactinomas. Eight- to 15-year follow-up. *Am J Med.* 1987 Jul;83(1):49–58.

Mehta GU, Sheehan JP, Vance ML. Effect of stereotactic radiosurgery before bilateral adrenalectomy for Cushing's disease on the incidence of Nelson's syndrome. *J Neurosurg.* 2013; 119 (6): 1496–1497.

Mehta GU, Ding D, Patibandla MR, Kano H, Sisterson N, Su YH, Krsek M, Nabeel AM, El-Shehaby A, Kareem KA, Martinez-Moreno N, Mathieu D, McShane B, Blas K, Kondziolka D, Grills I, Lee JY, Martinez-Alvarez R, Reda WA, Liscak R, Lee Ch, L Lunsford D, Vance ML, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for Cushing disease: result of an International, Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102 (11): 4284–4291.

Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2017 Sep;28(3):228–243.

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):273–288.

Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Sep;14(9):552–561.

Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, Patocs A, Petersenn S, Podoba J, Safari M, Wardlaw J; SMS995B2401 Study Group A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2007 Jun;66(6):859–868.

Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, Jervis P, Roldan P, Mendoza V, López-Félix B, Guinto G. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):4438–4446.

- Merola B, Colao A, Ferone D, Selleri A, Di Sarno A, Marzullo P, Biondi B, Spaziante R, Rossi E, Lombardi G. Effects of a chronic treatment with octreotide in patients with functionless pituitary adenomas. *Horm Res.* 1993;40(4):149–155.
- Milker-Zabel S, Debus J, Thilmann C, Schlegel W, Wannemacher M. Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of functional and nonfunctional adenomas of the pituitary gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(5):1279–1286.
- Mingione V, Yen CP, Vance ML, Steiner M, Sheehan J, Laws ER, Steiner L. Gamma surgery in the treatment of nonsecretory pituitary macroadenoma. *J Neurosurg.* 2006;104(6):876–883.
- Minniti G, Traish D, Ashley S, et al. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:800–804.
- Minniti G, Esposito V, Piccirilli M, Fratticci A, Santoro A, Jaffrain-Rea ML. Diagnosis and management of pituitary tumours in the elderly: a review based on personal experience and evidence of literature. *Eur J Endocrinol.* 2005 Dec;153(6):723–735
- Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Cantore G, Maurizi Enrici R. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol.* 2007; 84 (1):79–84.
- Minniti G, Scaringi C, Poggi M, Jaffrain Rea ML, Trillo G, Esposito V, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for large and invasive non-functioning pituitary adenomas: long-term clinical outcomes and volumetric MRI assessment of tumor response. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(4): 433–441.
- Mokry M, Ramschak-Schwarzer S, Simbrunner J, et al. A six-year experience with the postoperative radiosurgical management of pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999; 72 (Suppl. 1),88–100.
- Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):667–675.
- Moore TJ, Dluhy RG, Williams GH, Cain JP. Nelson's syndrome: frequency, prognosis, and effect of prior pituitary irradiation. *Ann Intern Med.* 1976; 85: 731–734.
- Moyes VJ, Alusi G, Sabin HI, Evanson J, Berney DM, Kovacs K, Monson JP, Plowman PN, Drake WM. Treatment of Nelson's syndrome with temozolomide. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160: 115–119.
- Mullan KR, Leslie H, McCance DR, Sheridan B, Atkinson AB. The PPAR-gamma activator rosiglitazone fails to lower plasma ACTH levels in patients with Nelson's syndrome. *Clin Endocrinol.* 2006; 64: 519–522.

- Murayama M, Yasuda K, Minamori Y, et al. Long-term follow-up of Cushing's disease treated with reserpine and pituitary irradiation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75:935–942.
- Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Aug;93(8):2957–2968.
- Netuka D, Masopust V, Belšán T, Kramář F, Beneš V. One year experience with 3.0T intraoperative MRI in pituitary surgery. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;109:157–159.
- Netuka D, Májovský M, Masopust V, Belšán T, Marek J, Kršek M, Hána V, Ježková J, Hána V Jr, Beneš V. Intraoperative Magnetic Resonance Imaging During Endoscopic Transsphenoidal Surgery of Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 2016 Jul;91:490–496.
- Nieman LK, Cutler GB Jr, Oldfield EH, Loriaux DL, Chrousos GP: The ovine corticotropin-releasing hormone (CRH) stimulation test is superior to the human CRH stimulation test for the diagnosis of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69:165–169.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al: The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:1526–1540.
- Ning S, Knox SJ, Harsh GR, Culler MD, Katznelson L. Lanreotide promotes apoptosis and is not radioprotective in GH3 cells. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Sep;16(3):1045–1055.
- Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas – a study on 721 patients. *Acta Neurochir.* 2004 Jan;146(1):27–35.
- O'Connor MM, Mayberg MR. Effects of radiation on cerebral vasculature: a review. *Neurosurgery.* 2000 Jan;46(1):138–149; discussion 150–151.
- Olsson DS, Nilsson AG, Bryngelsson IL, Trimpou P, Johannsson, G, Andersson E. Excess mortality in women and young adults with nonfunctioning pituitary adenoma: a Swedish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (7):2651–2658.
- Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T, Kubo O, Hori T, Takano K. Prospective study of high – dose cabergoline treatment of prolactinoma in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 4721–4727.
- Osamura RY, Kajiya H, Takei M, Egashira N, Tobita M, Takekoshi S, Teramoto A. Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol.* 2008; 130(3): 495–507.
- Pallegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K., Hofler H, Fend F, Graw J, Atkinson MJ. Germ-line mutations in p27 (Kip1) cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci of the U S A.* 2006; 103: 15558–15563.

Pan L, Zhang N, Wang EM, et al. Gamma knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas. *J Neurosurg.* 2000; 93 (Suppl. 3), 10–13.

Park P, Chandler WF, Barkan AL, Orrego JJ, Cowan JA, Griffith KA, Tsien C. The role of radiation therapy after surgical resection of nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurgery.* 2004;55(1):100–6; discussion 106–107.

Patronas N, Bulakbasi N, Stratakis CA, et al. Spoiled gradient recalled acquisition in the steady state technique is superior to conventional postcontrast spin echo technique for magnetic resonance imaging detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1565–1569.

Pecori Giralardi F, Moro M, Cavagnini F. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1554–1558.

Pereira MA, Halpern A, Salgado LR, Mendonca BB, Nery M, Liberman B, et al. A study of patients with Nelson's syndrome. *Clin Endocrinol.* 1998; 49: 533–539.

Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, Zee CS, Apuzzo ML. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma: early results. *Neurosurgery.* 2003;53(1):51–9; discussion 59–61.

Pivonello R, Faggiano A, Di Salle F, Filippella M, Lombardi G, Colao A. Complete remission of Nelson's syndrome after 1-year treatment with cabergoline. *J Endocrinol Invest.* 1999; 22: 860–865.

Pivonello R, Matrone C, Filippella M, Cavallo LM, Di Somma C, Cappabianca P, Colao A, Annunziato L, Lombardi G. Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1674–1683.

Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev.* 2015 36 (4): 385–486.

Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Jul;4(7):611–629.

Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, et al. Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization. *J Neurosurg.* 2002; 97: 252–530.

Pollock BE, Young WF. Jr. Stereotactic radiosurgery for patients with ACTH-producing pituitary adenomas prior adrenalectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54 (3): 839–841.

Pollock BE, Brown PD, Nippoldt TB, et al. Pituitary tumor type affects the chance of biochemical remission after radiosurgery of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2008; 62:1271–1276; discussion 1276–1278.

Pollock BE, Cochran J, Natt N, Brown PD, Erickson D, Link MJ, et al. Gamma knife radiosurgery for patients with nonfunctioning pituitary adenomas: results from a 15-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(5):1325–1329.

Pouratian N, Sheehan J, Jagannathan J, et al. Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas. *Neurosurgery*. 2006; 59: 255–264.

Powell JS, Wardlaw SL, Post KD, Freda PU. Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor I to define cure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 May;85(5):2068–2071.

Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4268–4275.

Rains CP, Bryson HM, Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinemia and inhibition lactation. *Drug*. 1995; 49: 255–279.

Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol*. 1994; 41 (1): 95–102.

Raverot G, Wierinckx A, Jouanneau E, Auger C, Borson-Chazot F, Lachuer J, et al. Clinical, hormonal and molecular characterization of pituitary ACTH adenomas without (silent corticotroph adenomas) and with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2010b; 163(1):35–43.

Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Dekkers OM. European Society of E. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumors and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;178: G1–G24.

Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol*. 2010 Feb;72(2):203–208.

Reincke M, Sbierra S, Hayakawa A, Theodoropoulou M, Osswald A, Beuschlein F, Meitinger T, Mizuno-Yamasaki E, Kawaguchi K, Saeki Y, Tanaka K, Wieland T, Graf E, Saeger W, Ronchi CL, Allolio B, Buchfelder M, Strom TM, Fassnacht M, Komada M. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease. *Nat Genet*. 2015;47(1):31–38.

- Renner U, Arzberger T, Pagotto U, Leimgruber S, Uhl E, Müller A, Lange M, Weindl A, Stalla GK. Heterogeneous dopamine D2 receptor subtype messenger ribonucleic acid expression in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Apr;83(4):1368–1375.
- Rezáčová M, Cáp J, Vokurková D, Lukášová E, Vávrová J, Cerman J, Masín V, Mazánková N. Effect of somatostatin on repair of ionizing radiation-induced DNA damage in pituitary adenoma cells GH3. *Physiol Res.* 2008;57(2):225–235.
- Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, et al. Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (10):3939–3948.
- Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary.* 2012;15(1): 71–83.
- Ronchi C, Epaminonda P, Cappiello V, Beck-Peccoz P, Arosio M. Effects of two different somatostatin analogs on glucose tolerance in acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2002 Jun;25(6):502–507.
- Ronchi CL, Attanasio R, Verrua E, Cozzi R, Ferrante E, Loli P, Montefusco L, Motti E, Ferrari DI, Giugni E, Beck-Peccoz P, Arosio M. Efficacy and tolerability of gamma knife radiosurgery in acromegaly: a 10-year follow-up study. *Clin Endocrinol.* 2009 Dec;71(6):846–852.
- Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet.* 1990; 336: 285–288.
- Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):1327–1335.
- Seidl Z, Vaněčková M. Patologické procesy selární oblasti v obraze magnetické rezonance. In: Seidl Z, Vaněčková M. Magnetická rezonance hlavy, mozku, páteře. Grada Publishing, 2007, 169–183.
- Senogles SE, Heimert TL, Odife ER, Quasney MW. A region of the third intracellular loop of the short form of the D2 dopamine receptor dictates Gi coupling specificity. *J Biol Chem.* 2004; 279: 1601–1606.
- Shamisa A, Bance M, Nag S, Tator C, Wong S, Norén G, Guha A. Glioblastoma multiforme occurring in a patient treated with gamma knife surgery. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 2001 May;94(5):816–821.
- Sheehan JM, Vance ML, Sheehan JP, et al. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2000; 93:738– 742.
- Sheehan JP, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery for residual or recurrent nonfunctioning pituitary adenoma. *J Neurosurg.* 2002;97(Suppl 5):408–414.

- Sheehan JP, Niranjana A, Sheehan JM, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg.* 2005; 102 (4): 678–691.
- Sheehan J, Yen CP, Steiner L. Gamma knife surgery-induced meningioma. Report of two cases and review of the literature. *J Neurosurg.* 2006 Aug;105(2):325–329.
- Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Laws ED, Vance ML. Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. *J Neurosurg.* 2011; 114 (2): 303–309.
- Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D, Young B, Sneed P, Chiang V, Lee JYK, Kano H, Park KJ, Niranjana A, Kondziolka D, Barnett GH, Rush S, Golfinos J, Lunsford LD. Gamma Knife Radiosurgery for management of non-functioning pituitary adenomas: a multicenter study. *J Neurosurg.* 2013; 119 (2): 446–456.
- Sheehan JP, Zhiyuan X, Salvetti J DJ, Schmitt PJ, Lee Vance ML. Results of gamma knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg.* 2013; 119: 1486–1492.
- Sheline, G.E., Grossman, A., Plowman, P.N., Jones, A.E., Besser, G.M. (1984) Radiation therapy for prolactinoma. In: Black, P.M., Zervas, N.T., Ridgway, E.C., Martin, J.B., ds. *Secretory tumors of the pituitary gland.* New York: Raven Press.
- Shimazu S, Shimatsu A, Yamada S, Inoshita N, Nagamurai Y, Usui T, Tsukada T. Resistance to dopamine agonists in prolactinoma is correlated with reduction of dopamine D2 receptor long isoform mRNA level. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166: 383–390.
- Shraga-Slutsky I, Shimon I, Weinshtein R. Clinical and biochemical stabilization of Nelson's syndrome with long-term low-dose cabergoline treatment. *Pituitary.* 2006; 9: 151–154.
- Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007; 356: 29–38.
- Schalin-Jantti C, Valanne L, Tenhunen M, Setälä K, Paetau A, Sane T, Kouri M. Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy in patients with pituitary adenomas resistant to conventional treatments: a 5.25-year follow-up study. *Clin Endocrinol.* 2010;73(1):72–77.
- Schernthaner-Reiter MH, Trivellin G, Stratakis CA. MEN1, MEN4, and carney complex: pathology and molecular genetics. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):18–31.
- Sicignano G, Losa M, del Vecchio A, Cattaneo GM, Picozzi P, Bolognesi A, Mortini P, Calandrino R. Dosimetric factors associated with pituitary function after Gamma Knife Surgery (GKS) of pituitary adenomas. *Radiother Oncol.* 2012; 104: 119–124.

- Sonino N, Zielesny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 2647–2652.
- Spatola G, Frosio L, Losa M, Del Vecchio A, Piloni M, Mortini P. Asymptomatic internal carotid artery occlusion after gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma: Report of two cases and review of the literature. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2016 Nov-Dec;21(6):555–559.
- Spurný V & Šlampa P. Moderní radioterapeutické metody. VI. díl Základy radioterapie. IDVPZ, 1999, 12–18.
- Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, Foote RL, Brown PD, Link MJ, Gorman DA, Schomberg PJ. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55: 1177–1181.
- Starke RM, Williams BJ, Jane JA Jr, Sheehan JP. Gamma Knife surgery for patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas: predictors of tumor control, neurological deficits, and hypopituitarism. *J Neurosurg.* 2012 Jul;117(1):129–135.
- Starke RM, Raper DM, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JA Jr. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug;98(8):3190–3198.
- Stuijver DJ, van Zaane B, Feelders RA, Debeij J, Cannegieter SC, Hermus AR, van den Berg G, Pereira AM, de Herder WW, Wagenmakers MA, Kerstens MN, Zelissen PM, Fliers E, Schaper N, Drent ML, Dekkers OM, Gerdes VE. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov;96(11):3525–3532.
- Swearingen B, Barker FG 2nd, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Oct;83(10):3419–26.
- Šimonová G, Liščák R. Stereotaktická radiochirurgie a radioterapie gama nožem. *Onkologie.* 2011; 5(2):77–83.
- Šimonová G, Novotný J. Stereotaktická radiochirurgie a radioterapie. In: Šlampa P, Petera J. Radiační onkologie. Galén, 2007, 413–424.
- Šlampa P. Historie radioterapie. In: Šlampa P, Petera J. Radiační onkologie. Galén, 2007, 1–9.
- Tabaee A, Anand VK, Barrón Y, Hiltzik DH, Brown SM, Kacker A, Mazumdar M, Schwartz TH. Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2009 Sep;111(3):545–554.

Taboada GF, Luque RM, Neto LV, Machado Ede O, Sbaffi BC, Domingues RC, Marcondes JB, Chimelli LM, Fontes R, Niemeyer P, de Carvalho DP, Kineman RD, Gadelha MR. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1–5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to in vivo hormonal and tumor volume responses to treatment with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol*. 2008 Mar;158(3):295–303.

Tanaka S, Link MJ, Brown PD, Stafford SL, Young WF Jr., Pollock BE. Gamma Knife Radiosurgery for Patients with Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas. *World Neurosurg*. 2010; 74 (1): 147–152.

Tinnel BA, Henderson MA, Witt TC, Fakiris AJ, Worth RM, Des Rosiers PM, Edmondson JW, Timmerman RD, Lo SS. Endocrine response after gamma knife-based stereotactic radiosurgery for secretory pituitary adenoma. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006; 86: 292–296.

Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al: The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171:519–526.

Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatly K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM and West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet*. 2001; 357: 425–431.

Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, Dimaraki EV, Stewart PM, Friend KE, Vance ML, Besser GM, Scarlett JA, Thorner MO, Parkinson C, Klibanski A, Powell JS, Barkan AL, Sheppard MC, Malsonado M, Rose DR, Clemmons DR, Johannsson G, Bengtsson BA, Stavrou S, Kleinberg DL, Cook DM, Phillips LS, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Hackett S, Zib K, Bennett WF, Davis RJ Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med*. 2000 Apr 20;342(16):1171–1177.

Tritos NA, Biller BM, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7:279–289.

Trouillas J, Girod C, Sassolas G, Claustrat B, Lheritier M, Dubois MP, et al. Human pituitary gonadotropic adenoma, histological, immunocytochemical, and ultrastructural and hormonal studies in eight cases. *J Pathol*. 1981; 135(4):315–336.

Trouillas J, Sassolas G, Loras B, Velkeniers B, Raccurt M, Chotard L, ... Girod C. Somatotropic adenomas without acromegaly. *Pathol Res Pract*. 1991;187(8):943–949.

Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, Bonneville JF, Assaker R, Auger C, Brue T, Cornelius A, Dufour H, Jouanneau E, François P, Galland F, Mougel F, Chapuis F, Villeneuve L, Maurage CA, Figarella-Branger D, Raverot G; members of HYPOPRONOS, Barlier A, Bernier M, Bonnet F, Borson-Chazot F, Brassier G, Caulet-Maugendre S, Chabre O, Chanson P, Cottier JF, Delemer B, Delgrange E, Di Tommaso L, Eimer S, Gaillard S, Jan M, Girard JJ, Lapras V,

Loiseau H, Passagia JG, Patey M, Penfornis A, Poirier JY, Perrin G, Tabarin A. 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 Jul;126(1):123–135.

Tsagarakis S, Grossman A, Plowman PN, Jones AE, Touzel R, Rees LH, Wass JA, Besser GM. Megavoltage pituitary irradiation in the management of prolactinomas: long-term follow-up. *Clin Endocrinol*. 1991; 34, 399–406.

Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, et al. Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. *Radiother Oncol*. 1996; 41:45–53.

Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ. Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30(3):557–565.

van den Bergh AC, van den Berg G, Schoorl MA, Sluiter WJ, van der Vliet AM, Hoving EW, ... Dullaart RP. Immediate postoperative radiotherapy in residual nonfunctioning pituitary adenoma: beneficial effect on local control without additional negative impact on pituitary function and life expectancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(3):863–869.

van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, Klibanski A, Herman-Bonert V, Melmed S, Vance ML, Freda PU, Stewart PM, Friend KE, Clemmons DR, Johannsson G, Stavrou S, Cook DM, Phillips LS, Strasburger CJ, Hackett S, Zib KA, Davis RJ, Scarlett JA, Thorner MO. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet*. 2001;358(9295):1754–1759.

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-Häggström M. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1589–1597.

Vandeva S, Jaffrain – Rea ML, Daly AF, Tichomirowa M, Zacharieva S, Beckers A. The genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24 (3): 461–476.

Vargas G, Gonzalez B, Ramirez C, Ferreira A, Espinosa E, Mendoza V, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of 485 patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Int J Endocrinol*. 2015:756069. doi: 10.1155/2015/756069.

Vasiljevic A, Jouanneau E, Trouillas J, Raverot G. Clinicopathological prognostic and theranostic markers in pituitary tumors. *Minerva Endocrinol*. 2016 Sep;41(3):377–389.

Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, Cougard P, Chambe P, Montvernay C & Calender A. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from France-Belgium MEN 1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 457–465.

- Verma J, McCutcheon IE, Waguespack SG, Mahajan A. Feasibility and outcome of re-irradiation in the treatment of multiply recurrent pituitary adenoma. *Pituitary*. 2014; 17:539–545.
- Vik-Mo EO, Oksnes M, Pedersen PH, Wentzel-Larsen T, Rødahl E, Thorsen F, Schreiner T, Aanderud S, Lund-Johansen M. Gamma knife stereotactic radiosurgery for acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(3):255–263.
- Vik-Mo EO, Oksnes M, Pedersen PH, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery of Nelson syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160 (2): 143–148.
- Vilar L, Burke CW. Quinagolide efficacy and tolerability in hyperprolactinaemic patients who are resistant to or intolerant of bromocriptine. *Clin Endocrinol*. 1994; 41(6): 821–826.
- Vladyka V, Liščák R, Novotný J Jr, Marek J, Ježková J. Radiation tolerance of functioning pituitary tissue in gamma knife surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2003; 52: 309–317.
- Voges J, Kocher M, Runge M, Poggenborg J, Lehrke R, Lenartz D, Maarouf M, Gouni-Berthold I, Krone W, Muller RP, Sturm V. Linear accelerator radiosurgery for pituitary macroadenomas: a 7-year follow-up study. *Cancer*. 2006 Sep 15;107(6):1355–1364.
- Vroonen L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P, Tamagno G, Cjanson P, Vilar L, Borson-Chazot F, Naves L, Brue T, Gatta B, Delemer B, Ciccareli E, Beck-Peccoz P, Caron P, Daly A and Beckers A. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167: 651–662.
- Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin SL. Low dose cabergoline for hyperprolactinemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: R11–14.
- Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline comparative study group. *N Engl J Med*. 1994; 331(14): 904–909.
- Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinemia and inhibition lactation. *Drug Saf*. 1996; 14 (4): 228–238.
- Wilson PJ, De-Loyde KJ, Williams JR, Smee RI. Acromegaly: a single centre's experience of stereotactic radiosurgery and radiotherapy for growth hormone secreting pituitary tumours with the linear accelerator. *J Clin Neurosci*. 2013 Nov;20(11):1506–1513.
- Wind JJ, Lonser RR, Nieman LK, DeVroom HL, Chang R, Oldfield EH. The lateralization accuracy of inferior petrosal sinus sampling in 501 patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:2285–2293.

Wolf A, Naylor K, Tam M, Habibi A, Novotný J, Liščák R, Martinez-Moreno N, Martinez-Alvarez R, Sisterson N, Golfinos JG, Silverman J, Kano H, Sheehan J, Lunsford LD, Kondziolka D. Risk of radiation-associated intracranial malignancy after stereotactic radiosurgery: a retrospective, multicenter, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(1):159–164.

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.

Xu Z, Lee Vance M, Schlesinger D, Sheehan JP. Hypopituitarism after stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2013 Apr;72(4):630–7; 636–637.

Yu JS, Yong WH, Wilson D, Black KL. Glioblastoma induction after radiosurgery for meningioma. *Lancet.* 2000 Nov 4;356(9241):1576–1577.

Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, Amadio J, Nose V, Laws ER Jr. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristic, and implication. *J Neurosurg.* 2011; 114(2): 336–344.

Zierhut D, Flentje M, Adolph J, Erdmann J, Raue F, Wannemacher M. External radiotherapy of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 33: 307–314.

13. VLASTNÍ PUBLIKACE AUTORA

Publikace v časopisech s IF

1. Vladyka V, Liščák R, Novotný J Jr., Marek J, Ježková J. Radiation tolerance of functioning pituitary tissue in gamma knife surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2003; 52: 309–316.
IF 2,338
2. Šilha JV, Kršek M, Hána V, Marek J, Ježková J, Weiss V, Murphy LJ. Perturbations in adiponectin, leptin and resistin levels in acromegaly: lack of correlation with insulin resistance. *Clinical Endocrinology*. 2003; 58: 736–742.
IF 2,41
3. Kršek M, Šilha JV, Ježková J, Hána V, Marek J, Weiss V, Štěpán JJ, Murphy LJ. Adipokine levels in Cushing's syndrome; elevated resistin levels in female patients with Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2004; 60: 350–357.
IF 2,18
4. Šilha JV, Kršek M, Hána V, Marek J, Weiss V, Ježková J, Rosická M, Jarkovská Z, Murphy LJ. The effect of growth hormone status on circulating levels of vascular growth factors. *Clinical Endocrinology*. 2005; 63: 79–86.
IF 2,47
5. Ježková J, Marek J, Hána V, Kršek M, Weiss V, Vladyka V, Liščák R, Vymazal J, Pecen L. Gamma knife radiosurgery for acromegaly-long term experience. *Clinical Endocrinology*. 2006; 64: 588–595.
IF 3,358
6. Prázný M, Ježková J, Horová E, Lazárová V, Hána V, Kvasnička J, Pecen L, Marek J, Škrha J, Kršek M. Impaired microvascular reactivity and endothelial function in patients with Cushing's syndrome: influence of arterial hypertension. *Physiological Research*. 2008; 57: 13–22.
IF 1,653
7. Ježková J, Hána V, Kršek M, Weiss V, Vladyka V, Liščák R, Vymazal J, Pecen L, Marek J. Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients. *Clinical Endocrinology*. 2009; 70, 732–741.
IF 2,32
8. Marek J, Ježková J, Hána V, Kršek M, Bandúrová L, Pecen L, Vladyka V, Liščák R. Is it possible to avoid hypopituitarism after irradiation of pituitary adenomas by the Leksell gamma knife? *European Journal of Endocrinology*. 2011; 164, 169–178.
IF 3,423

9. Liščák R, Ježková J, Marek J. (2013) Stereotactic Radiosurgery of Pituitary Adenomas. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2013; 24 (4): 509–519.
IF 1,542
10. Marek J, Ježková J, Hána V, Kršek M, Liščák R, Vladyka V, Pecen L. Gamma knife radiosurgery for Cushing's disease nad Nelson's syndrome. *Pituitary*. 2015; 18, 376–84.
IF 3,047
11. Hána V Jr., Ježková J, Kosák M, Kršek M, Marek J, Netuka D, Hill M, Hána V. Prediction of adrenocortical insufficiency after pituitary adenoma surgery using postoperative basal cortisol levels. *Physiological Research*. 2015; 64:531–536.
IF 1,643
12. Netuka D, Májovský M, Masopust V, Belšán T, Marek J, Kršek M, Hána V, Ježková J, Hána V Jr., Beneš V. Intraoperative magnetic resonance imaging during endoscopic transsphenoidal surgery of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *World of Neurosurgery*. 2016; 91: 490–496.
IF 2,592
13. Ježková J, Marek J. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. *Minerva Endocrinologica*. 2016;41, 366–76.
IF 1,383
14. Krátký J, Ježková J, Kosák M, Vítková H, Bartáková J, Mráz M, Lukáš J, Límanová Z, Jiskra J. Positive Antithyroid Antibodies and Nonsuppressed TSH Are Associated with Thyroid Cancer: A Retrospective Cross-Sectional Study. *International Journal of Endocrinology*. 2018; Sep 6. doi: 10.1155/2018/9793850
IF 2,287
15. Hána V Jr, Ježková J, Kosák M, Kršek M, Hána V, Hill M. Novel GC-MS/MS technique reveals a complex steroid fingerprint of subclinical hypercortisolism in adrenal incidentalomas. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019; 104 (8):3545–3556.
IF 4,28
16. Hána V Jr, Ježková J, Kosák M, Kršek M, Hána V, Hill M. Serum steroid profiling in Cushing's syndrome patients. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2019; 12;192:105410. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105410
IF 3,73
17. Ježková J, Hána V, Kosák M, Kršek M, Liščák R, Vymazal J, Pecen L, Marek J. Role of gamma knife radiosurgery in the treatment of prolactinomas. *Pituitary*. 2019; 2 2(4):411–421. doi: 10.1007/s11102-019-00971-x.
IF 3,335

18. Ježková J, Ďurovcová V, Wenchich L, Hansíková H, Zeman J, Hána V, Marek J, Lacinová Z, Haluzík M, Kršek M. The relationship of mitochondrial dysfunction and the development of insulin resistance in Cushing's syndrome. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019; 12: 1459–1471. doi.org/10.2147/DMSO.S209095
IF 3,319

Publikace v rámci mezinárodních multicentrických studií

1. Hung YC, Lee CC, Yang HC, Mohammed N, Kearns KN, Nabeel AM, Abdel Karim K, Emad Eldin RM, El-Shehaby AMN, Reda WA, Tawadros SR, Liscak R, Jezkova J, Lunsford LD, Kano H, Sisterson ND, Martínez Álvarez R, Martínez Moreno NE, Kondziolka D, Golfinos JG, Grills I, Thompson A, Borghei-Razavi H, Maiti TK, Barnett GH, McInerney J, Zacharia BE, Xu Z, Sheehan JP. (2019) The benefit and risk of stereotactic radiosurgery for prolactinomas: an international multicenter cohort study. *Journal of Neurosurgery*. 2019; 2:1–10. doi: 10.3171/2019.4.JNS183443.
IF 4,13
2. Cordeiro D, Xu Z, Li CE, Iorio-Morin C, Mathieu D, Sisterson ND, Kano H, Attuati L, Picozzi P, Sheehan KA, Lee CC, Liscak R, Jezkova J, Lunsford LD, Sheehan J. Gamma Knife radiosurgery for the treatment of Nelson' syndrome: a multicentre, international study. *Journal of Neurosurgery*. 2019; 12: 1–6.
IF 4,13

Publikace v recenzovaných časopisech

1. Kršek M, Prázný M, Marek J, Ježková J, Hána V, Weiss W, Škrha J. Cévní postižení u pacientů s akromegalií. *Cor Vasa*. 2002; 44: 332–335.
2. Ježková J., Marek J., Prázný M., Kršek M., Malíčková K., Rosická M., Jarkovská Z., Pecen L. Vliv hyperkortizolismu na vznik a vývoj aterosklerotických cévních změn. *Vnitřní Lékařství*. 2003; 49: 656–67.
3. Malíčková K, Ježková J, Janatková I, Fučíková T, Marek J, Pecen L. Protilátky proti endoteliím, fosfolipidům a oxidovaným LDL u pacientů s endogenním hyperkortizolismem. *Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie*. 2003; 52: 59–65.
4. Ježková J, Marek J. Diagnosis and treatment of prolactinomas. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. 2009; 4: 135–142.5.
5. Ježková J, Marek J. Diagnosis and treatment of prolactinomas. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. 2009; 4: 135–142.

6. Ježková J. Gonadotropinomy. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa*. 2015; 4: 192–195
7. Kirigin LS, Strinovic M, Mirošević G, Stipic D, Čerina V, Ježková J, Brunerová L, Kršek M, Vrkljan M. Prolactin response to an acute bromocriptine suppression test (ABST) following surgical debulking of macroprolactinomas. *Endocrine Oncology and Metabolism*, 2016; 15: 88–93.
8. Ježková J, Josef M. Hyperprolaktinemie, prolaktinomy. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa*. 2017; 1: 31–37.
9. Ježková J, Marek J, Vaněčková M. Léčba hypofyzárních adenomů. *Časopis lékařů českých*. 2017;156, 266–270.
10. Marek J, Ježková J. Akromegalie a diabetes mellitus. *Postgraduální medicína*. 2016;1: 37–38.
11. Ježková J, Marek J. TSH produkující adenomy. *Vnitřní lékařství*. 2016; 62 (Suppl. 3): 77–71.
12. Brutvan T, Ježková J. Kardiovaskulární riziko u pacientů s Cushingovým syndromem. *Kardiologická revue. Interní medicína*. 2018; 20 (3): 185–187.
13. Brutvan T, Ježková J. Paraneoplastický SIADH s hypoosmolární euvolemickou hyponatremií. *Kazuistiky v pneumologii, alergologii a ORL*. 2018; 3:20 –23.

Kapitoly v monografiích

1. Liščák Roman. Gamma Knife Radiosurgery. Nova Science. New York, 2013.
ISBN: 978-1-62618-110-6
Ježková Jana, Marek Josef, Liščák Roman – Chapter 12 – Pituitary Adenomas (pp. 169–188)
2. Zlatohlávek Lukáš a kol. Interna pro bakalářské a magisterské obory. Current Media s r.o. 1. vydání. Praha, 2017. ISBN: 978-80-88129-23-3.
Ježková Jana – kapitola 6 – Endokrinologie (str. 107–124)
3. Marek Josef, Hána Václav a kol. Endokrinologie. Galén. 1. vydání. Praha, 2017.
ISBN: 978-80-7262-484-3.
Ježková Jana – kapitola 17 – Endokrinologie stárnutí (str. 605–607)