

# Co je nového v endokrinologii?

**Michal Kršek**

3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Článek informuje o vybraných novinkách v klinické endokrinologii. Část věnovaná endokrinologii shrnuje především pokroky v medikamentózní léčbě hypofyzárních onemocnění, zejména Cushingova syndromu a akromegalie. Krátce jsou zmíněny inovované doporučené postupy pro management Cushingova syndromu. V sekci věnované štítné žláze je uvedena informace o ETA konsenzu o indikacích pooperační léčby diferencovaného karcinomu štítné žlázy radiojódem a informace o nové léčbě endokrinní orbitopatie monoklonální protilátkou proti 1. typu IGF receptoru teprotumumabem. Rozsáhlejší část článku je věnována novým doporučením pro management incidentalomů nadledvin publikovaným v letošním roce. Nakonec je krátce zmíněna recentně publikovaná studie TRAVRSE studující kardiovaskulární bezpečnost substituční léčby testosteronem u mužů s hypogonadismem.

**Klíčová slova:** neuroendokrinologie, karcinom štítné žlázy, teprotumumab, incidentalomy nadledvin, testosteron.

## What's new in endocrinology?

Present article informs about selected recent developments in clinical endocrinology. Neuroendocrinology section is devoted mainly to developments in medical therapy of pituitary disorders, namely Cushing's syndrome and acromegaly. Update of guidelines on management of Cushing's syndrome is also mentioned. Thyroid section informs about ETA consensus on indication for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer and also about new therapy for thyroid-associated ophthalmopathy-monoclonal antibody against IGF-1R teprotumumab. Large section reviews major changes covered in recent clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas in comparison with previous ones from 2016. Finally, new study on cardiovascular safety of testosterone replacement therapy in hypogonadal men TRAVRSE is discussed.

**Key words:** neuroendocrinology, thyroid cancer, teprotumumab, adrenal incidentaloma, testosterone.

## Úvod

Klinická endokrinologie je poměrně konzervativním oborem. Přesto i v této oblasti lze najít nové práce a novinky ovlivňující klinické postupy. V článku jsem se proto snažil shrnout některé z těchto prací, které se domnívám, že jsou pro klinické endokrinology důležité. Je samozřejmé, že jde o subjektivní výběr a jistě by se dala vybrat i řada dalších prací či informací, jejichž zahrnutí do článku by bylo vhodné.

## Neuroendokrinologie

Významným pokrokem v posledních letech jsou metody funkčního hybridního zobrazení hypofyzárních adenomů pomocí pozitronové emisní tomografie kombinované s magnetickou rezonancí (PET/MR) s použitím radioizotopu <sup>11</sup>C-methioninu. Toto zobrazení pomáhá především při diagnostickém a rozhodovacím procesu. Umožňuje zobrazit

funkční mikroadenomy hypofýzy, které nejsou přesvědčivě zobrazitelné při prostém MR vyšetření. Především je ale velkým přínosem při zobrazení funkčních reziduí adenomů hypofýzy a/nebo jejich recidiv, které nám lépe rozliší jejich tkáň od okolních tkání a pooperačních změn. Lépe pak můžeme cílit chirurgickou nebo radiační léčbu (1).

V roce 2021 byly publikovány inovované doporučené postupy v managementu Cushingova syndromu, které však nepřinesly žádné zásadní změny v managementu Cushingova syndromu oproti doporučeným postupům Endocrine Society publikovaným v roce 2015. Byly zařazeny nové léky používané v medikamentózní léčbě a mírně se zvětšila doporučená velikost adenomu hypofýzy, od které není doporučeno provádění podrobných diferenciálně diagnostických testů k odlišení hypofyzární a ektopické nadprodukce ACTH ( $\geq 10$  mm vs.  $\geq 6$  mm) (2). V medikamentózní léčbě hyperkortizolismu vstoupil na náš

trh osilodrostat, preparát Isturisa®. Jedná se o nově vyvinutý inhibitor enzymu 11 $\beta$ -hydroxylázy, který má v porovnání se svým předchůdcem metyraponem in-vitro přibližně třikrát větší účinnost a in-vivo dvakrát delší poločas. Účinnost a bezpečnost tohoto přípravku potvrdily výsledky dvou recentních multicentrických studií 3. fáze LINC3 a LINC4. Léčba osilodrostatem je schopná normalizovat hormonální aktivitu u přibližně 80 % léčených pacientů a je dobře tolerována. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou anorexie, nauzea a artralgie, které se vyskytují přibližně u třetiny léčených pacientů, ale které lze pravděpodobně z části vysvětlit absolutním nebo relativním hypokortikalismem, ke kterému může při léčbě docházet (3). Do 3. fáze klinického zkoušení vstoupil také preparát levoketokonazol (non-racemický ketokonazol). Ve studii SONICS ze 60 zařazených pacientů s Cushingovým syndromem došlo u 61 % k normalizaci vylučování volného močového kortizolu. U pacientů došlo při léčbě rovněž ke zlepšení klinického stavu, snížení glykemie nalačno, snížení koncentrací celkového a LDL cholesterolu, hmotnosti, BMI, obvodu pasu, zlepšení kvality života a skóre depresivity. 6,7 % pacientů studii nedokončilo z důvodu výskytu nežádoucích účinků. K nejčastějším nežádoucím účinkům patřily artralgie, cefalgie, hypokalemie a prodloužení intervalu QT. U žádného z pacientů nedošlo k elevaci transamináz nad trojnásobek horní hranice normálních hodnot, ani k prodloužení intervalu QTc nad 460 msec. Studie tedy prokázala dobrou účinnost a bezpečnost léčby Cushingova syndromu levoketokozalem (4).

Do studií týkajících se medikamentózní léčby akromegalie vstupuje nový perspektivní preparát paltusotin. Paltusotin je selektivní nepeptidový agonista 2. podtypu receptoru pro somatostatin (SST2) vyvinutý firmou Crinetics. Jedná se o malou molekulu užívanou perorálně, která v současnosti vstupuje do 3. fáze klinického zkoušení. Paltusotin se zdá být lepším SST2 agonistou v porovnání s oktreotidem ve smyslu ovlivnění G-proteinu a také při jeho použití dochází k nižší internalizaci SST2 receptoru. V praxi by tedy mohl být účinnějším preparátem, a to i u pacientů nereagujících uspokojivě na léčbu somatostatinovými analogy 1. generace (5).

V loňském roce byly publikovány výsledky pokračující otevřené fáze studie OPTIMAL (58,2 % respondérů dosáhlo koncentrace IGF-I pod horní hranici normálních hodnot) s léčbou akromegalie kapslemi s perorální formou oktreotidu. Do otevřené fáze studie bylo zařazeno 40 pacientů, respondérů ze základní fáze studie. Udržení příznivé odpovědi (koncentrace IGF-I pod horní hranici normálních hodnot) na léčbu bylo prokázáno u 92,6 % z nich za současného udržení bezpečnostního profilu. Došlo přitom ke zlepšení gastrointestinálních vedlejších účinků (6).

## Onemocnění štítné žlázy

Nejpodstatnější publikací v oblasti thyreologie je podle mého názoru v roce 2022 publikovaný ETA konsenzus týkající se indikací použití léčby radiojódem u pacientů po operaci pro diferencovaný karcinom štítné žlázy. Základem pro indikaci léčby radiojódem je stratifikace pacientů podle rizika úmrtí ve vztahu ke karcinomu štítné žlázy dle ATA (American Thyroid Association).

**Skupina s vysokým rizikem dle ATA (> 20 %):** Zahrnuje pacienty s makroskopicky patrnou invazí tumoru do perithyreoidálních měk-

kých tkání, s nekompletní resekci tumoru, se vzdálenými metastázami, s pooperačními koncentracemi thyreoglobulinu (Tg) suspektními z přítomnosti vzdálených metastáz, ve stadiu N1 s postiženými lymfatickými uzlinami  $\geq 3$  cm v největším rozměru a pacienti s folikulárním karcinomem s extenzivní invazí do cév (> 4 ložiska vaskulární invaze).

**Skupina se středním rizikem dle ATA (5–20 %):** Zahrnuje pacienty s mikroskopickou invazí tumoru do perithyreoidálních tkání, agresivním chování tumoru dle histologického nálezu, pacienty s papilárním karcinomem (PTC) s invazí do cév, klinické stadium N1, nebo > 5 patologicky postižených uzlin N1 se všemi uzlinami < 3 cm v největším rozměru, pacienty s multifokálním PTC s mikroskopickou invazí do perithyreoidálních měkkých tkání a s mutací BRAFV600E (pokud je známa). Pacienti s nádorem o velikosti nad 1 cm s prokázanou mutací BRAFV600E jsou pravděpodobně také ve středním riziku, ale dosud to nebylo prokázáno prospektivní studií.

**Skupina s nízkým rizikem dle ATA (< 5 %):** Zahrnuje pacienty s PTC bez invaze do cév, s nebo bez malých metastáz do lymfatických uzlin (klinické stadium N0 nebo  $\leq 5$  patologických uzlin N1, všechny metastázy pod 0,2 cm v největším rozměru), pacienty s intrathyreoidální opouzdřenou folikulární variantou PTC nebo intrathyreoidálním dobře diferencovaným folikulárním karcinomem s kapsulární nebo malou vaskulární invazí (postižení < 4 cév); s intrathyreoidálními papilárními mikrokarcinomy BRAF WT nebo s BRAF mutací (pokud je známo). Minimální extrathyreoidální šíření se zdá, že má minimální dopad na prognózu a není dále bráno do úvahy pro posuzování rizika úmrtí na nádor dle TNM klasifikace z roku 2017. Několik studií neprokázalo rozdíl v přežívání bez rekurence mezi pacienty s a bez minimálního extrathyreoidálního šíření a podání terapie radiojódem u nich nemělo vliv na přežívání nebo rekurenci nádoru.

Léčba radioizotopem  $^{131}\text{I}$  jako adjuvantní léčba nebo léčba známého onemocnění je indikována u skupiny pacientů s vysokým rizikem. U skupiny pacientů se středním rizikem má být léčba  $^{131}\text{I}$  indikována na základě individuálního posouzení rizikových faktorů. U skupiny s nízkým rizikem má být léčba  $^{131}\text{I}$  jen na základě individuálních faktorů modifikujících riziko (7).

Další novinkou v thyreologii je schválení léčby endokrinní orbitopatie teprotumumabem americkou FDA. Teprotumumab je humánní monoklonální protilátka proti IGF receptoru 1. typu (IGF-1R). Jejím podáním vede ke snížení zánětu, redukci objemu a remodelace okohybných svalů a vazivové tkáně orbity a k významnému klinickému zlepšení u pacientů s aktivní endokrinní orbitopatií až u 83 % pacientů. Léčba je dobře tolerovaná a mezi nečetné nežádoucí vedlejší účinky léčby patří: svalové spazmy, nauzea, vypadávání vlasů, průjem, únavnost, zvýšení glykemie, poruchy sluchu, poruchy chuti, bolesti hlavy a suchost kůže (8, 9).

## Onemocnění nadledvin

V letošním roce vycházejí nové doporučené postupy pro management incidentalomů nadledvin. Hlavní změny oproti předchozím doporučeným postupům jsou následující:

- Nejspolehlivější metodou ke zobrazení tumorů nadledvin je nativní vyšetření výpočetní tomografií (CT).

- Pokud je výsledek nekontrastního CT vyšetření kompatibilní s diagnózou benigní expanze nadledviny (homogenní vzhled a denzita v Hounsfieldových jednotkách (HU) je  $\leq 10$ ), není další zobrazovací vyšetřování vyžadováno (zvýšená síla doporučení a úroveň důkazů).
- Pokud je denzita homogenní expanze nadledviny v rozmezí 11–20 HU a velikost je pod 4 cm a zároveň endokrinologické vyšetření neprokazuje hormonální nadprodukcí, je navrhováno bezprostřední provedení dalšího zobrazovacího vyšetření, abychom zamezili dalším kontrolním vyšetřením. Alternativně může být provedené kontrolní nekontrastní CT nebo vyšetření magnetickou rezonancí v intervalu 12 měsíců.
- Pokud je expanze nadledvin  $\geq 4$  cm a je heterogenní nebo má na nativním CT denzitu  $> 20$  HU, je přítomné významné riziko, že se jedná o maligní expanzi. Proto je v těchto případech doporučena diskuze v multidisciplinárním týmu. Ve většině případů je řešením volby bezprostřední chirurgická léčba, ale u některých případů může být alternativou kontrolní zobrazovací vyšetření. Před chirurgickým výkonem je doporučeno provedení kompletního stagingu včetně minimálně doplnění CT vyšetření hrudníku a/nebo FDG-PET/CT vyšetření. Pokud není chirurgické řešení realizováno, je doporučeno další zobrazovací vyšetření v intervalu 6–12 měsíců.
- U expanzí nadledvin, které nespadají do žádné z výše uvedených kategorií (např. tumor  $\geq 4$  cm s denzitou na nativním CT 11–20 HU, nebo tumor  $< 4$  cm s nativní denzitou  $> 20$  HU, nebo tumor  $< 4$  cm s nehomogenním vzhledem), je navrhován individuální přístup s diskuzí v multidisciplinárním týmu. Pravděpodobnost maligního tumoru je v těchto případech stále nízká. Proto je ve většině takových případů možností bezprostřední provedení dalšího zobrazovacího vyšetření v závislosti na dostupnosti specializovaného centra. Pokud je i poté tumor hodnocen jako neurčitá expanze a chirurgické odstranění není provedeno, pak je indikováno další zobrazovací vyšetření (nekontrastní CT, nebo MR) v intervalu 6–12 měsíců.
- U všech pacientů s incidentalomem nadledviny je indikováno provedení 1 mg overnight dexametazonového supresního testu (DST) k vyloučení nadprodukce kortizolu. Dle nových doporučení nemusí být u křehkých pacientů s limitovaným dožitím provedení DST nutné. Hodnocení výsledků tohoto testu je doporučeno spíše jako hodnocení kontinuální proměnné, než jako kategorické hodnocení ano/ne.
- Pacienti bez klinických příznaků manifestního Cushingova syndromu a koncentrací kortizolu po dexametazonu nad 50 nmol/l by měli být považováni za pacienty s mírnou autonomní nadprodukcí kortizolu (MACS) bez další stratifikace na základě stupně supresibility. U těchto pacientů je doporučena confirmace nezávislosti na produkci ACTH. Při interpretaci výsledku DST mají být zváženy faktory, které ovlivňují výsledek. Je doporučeno opakování DST k potvrzení autonomie sekrece kortizolu. Další biochemické testy k posouzení stupně nadprodukce kortizolu mohou být přínosné. Pro klinický management je však hlavním faktorem při rozhodování přítomnost komorbidit potenciálně spojených s hyperkortizolismem, věk a stav pacienta.
- U pacientů s MACS u unilaterální expanzí nadledviny je doporučeno diskutovat možnost chirurgického řešení s pacientem ve vztahu k případným komorbiditám. Do úvahy mají být zavzaty věk, pohlaví, zdravotní stav pacienta, nesupresibilita v DST, závažnost komorbidit a preference pacienta. Ve všech případech má být indikace k chirurgické léčbě stanovena na základě diskuze v multidisciplinárním týmu.
- Vyloučení feochromocytomu pomocí měření volných plazmatických metanefrinů nebo frakcionovaných močových metanefrinů je doporučeno u všech lézí nadledvin se zobrazovacími znaky, které nejsou typické pro benigní adenom.
- Měření sexuálních steroidů a jejich prekurzorů (ideálně pomocí stanovení steroidního profilu pomocí tandemové hmotové spektrografie (LC-MC/MS)) je doporučeno u pacientů, u kterých je na základě zobrazovacích nebo klinických charakteristik podezření na karcinom kůry nadledvin.
- Pokud je indikován chirurgický výkon u benigních expanzí nadledvin s hormonální nadprodukcí (včetně MACS), je doporučen minimálně invazivní přístup.
- Provedení minimálně invazivní adrenaektomie je doporučeno u pacientů s jednostrannou expanzí s radiologickým podezřením na malignitu a velikostí  $\leq 6$  cm a zároveň bez průkazu invaze provádět specializovaným chirurgem s velkým počtem provedených výkonů.
- U pacientů, kteří nespadají do výše uvedených kategorií, je doporučena diskuze se zkušeným specializovaným chirurgem v rámci multidisciplinárního týmu.
- Pacienty s MACS, u kterých byl proveden chirurgický výkon, je doporučeno sledovat endokrinologicky do doby, než je prokázáno zotavení osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny.
- U pacientů s lézí nadledvin s jasnými vlastnostmi benigní léze při zobrazovacím vyšetření není doporučeno žádné další zobrazovací vyšetření v průběhu sledování (vyšší síla doporučení a vyšší úroveň důkazů, byly vynechány limity pro velikost tumoru).
- U pacientů s normálními výsledky endokrinologických vyšetření není indikováno opakované vyšetření s výjimkou případů, kdy dojde ke zhoršení nebo novému objevení klinických příznaků endokrinní aktivity (vyšší síla doporučení a vyšší úroveň důkazů).
- U pacientů s MACS, kteří nepodstoupí adrenaektomii, je doporučeno pouze posuzování komorbidit potenciálně ve vztahu k sekreci kortizolu v jednoročních intervalech. Pro tyto případy je navrhováno vyřazení ze sledování specializovaného zařízení a převedení do zařízení primární péče, pokud je takové kompetentní v místě bydliště pacienta k dispozici. Pokud dojde k objevení nebo zhoršení těchto komorbidit, je doporučeno odeslání ke specializovanému endokrinologickému vyšetření a nové zvážení potenciálního benefitu chirurgické intervence.
- U pacientů s bilaterálními incidentalomy nadledvin je doporučeno, aby u nich bylo provedeno stejné klinické a hormonální vyšetření jako u pacientů s jednostrannými incidentalomy.
- K bilaterálním incidentalomům je doporučen přístup z hlediska čtyř možností založený na provedení zobrazovacích a hormonálních vyšetření: a) bilaterální makronodulární hyperplazie, b) bilaterální

adenomy nadledvin, c) dvě morfologicky podobné expanze vzhledu non-adenomů, d) dvě morfologicky rozdílné expanze nadledvin. U pacientů, kteří nespádají ani do jedné z uvedených kategorií, je potřebný individualizovaný přístup a postup.

- U pacientů s bilaterální hyperplazií nadledvin bez autonomní sekrece kortizolu je navrženo stanovení koncentrace 17-hydroxyprogesteronu k vyloučení kongenitální adrenální hyperplazie v důsledku deficitu 21-hydroxylázy.
- U pacientů s bilaterální makronodulární hyperplazií nebo s bilaterálními adenomy je doporučeno posouzení komorbidit s potenciálním vztahem k MACS.
- U pacientů s bilaterálními metastázami, lymfomy, infiltrativními závažnými onemocněními a hemoragiemi je doporučeno vyšetření na možnost adrenokortikální insuficience.
- U pacientů s bilaterální hyperplazií nebo bilaterálními adenomy a MACS je navrhována individualizace léčebných možností v závislosti na věku, pohlaví, stupni autonomie sekrece kortizolu, celkovém stavu, komorbiditách a preferencích pacienta.
- Navrhuje se neprovádět bilaterální adrenalectomii u pacientů bez klinických známek manifestního Cushingova syndromu.
- U expanzí nadledvin neurčité povahy u dětí, adolescentů, těhotných žen a dospělých < 40 let věku je doporučeno provedení chirurgické resekce.
- U pacientů s expanzí nadledvin neurčité povahy a extraadrenálním maligním onemocněním v anamnéze, u kterých by případný průkaz maligní povahy léze nadledvin ovlivnil další klinický postup, je navrhováno provedení vyšetření FDG-PET/CT, chirurgické resekce nebo biopsie. U všech ostatních pacientů je doporučeno sledování zobrazovacími metodami ve stejném intervalu, jaký je indikován z důvodu primární malignity (10).

## LITERATURA

1. MacFarlane J, Bashari WA, Senanayake R, et al. Advances in the Imaging of Pituitary Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3):357-373.
2. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):847-875.
3. Fleseriu M, Biller BMK, Bertherat J, et al. Long-term efficacy and safety of osilodrostat in Cushing's disease: final results from a Phase II study with an optional extension phase (LINC 2). *Pituitary* 2022;26(6):959-970.
4. Fleseriu M, Auchus R, Greenman Y, et al. Levoketoconazole treatment in endogenous Cushing's syndrome: extended evaluation of clinical, biochemical, and radiological outcomes. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(6):859-871.
5. Zhao J, Fu H, Yu J, et al. Prospect of acromegaly therapy: molecular mechanisms of clinical drugs octreotide and paltusotine. *Nat Commun.* 2023;14:962.
6. Samson SL, Nachtigall LB, Fleseriu M, et al. Durable biochemical response and safety with oral octreotide capsules in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(6):733-741.
7. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, et al. 2022 ETA Consensus statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J.* 2022;11(1):e210046.
8. Slentz DH, Nelson CC, Smith TJ. Teprotumumab: a novel therapeutic monoclonal antibody for thyroid-associated ophthalmopathy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(7):645-649.
9. Stan MN, Krieger CC. The adverse effects profile of teprotumumab. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023; E-pub Ahead of print.
10. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2023; E-pub ahead of print.
11. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *N Eng J Med.* 2023; E-pub ahead of print.

## Gonády

Otázka kardiovaskulární bezpečnosti hormonální substituční léčby testosteronem není dosud uspokojivě vyřešena. V červnu 2023 byly publikovány výsledky studie TRAVERSE, která je první randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou studií. Do studie bylo zařazeno 5 246 mužů ve věku 45–80 let s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním, nebo zvýšeným rizikem jeho vzniku ( $\geq 3$  rizikové faktory). U všech pacientů byly přítomny klinické příznaky hypogonadismu a koncentrace testosteronu byly pod 10,4 nmol/l (300 ng/dl). Pacienti byli randomizováni do skupin, kterým byl podáván 1,62% testosteronový gel (dávka byla titrována tak, aby koncentrace testosteronu byly mezi 12,1–26 nmol/l), nebo placebo. Primárními bezpečnostními ukazateli byly první výskyt úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody. Léčba byla podávána po průměrnou dobu  $21,7 \pm 14,1$  měsíců a průměrná doba sledování byla  $33,0 \pm 12,1$  měsíců. Ve sledovaných kardiovaskulárních ukazatelích nebyl mezi skupinami zjištěn významný rozdíl. Ve skupině léčené testosteronem byl vyšší výskyt fibrilace síní, akutního poškození ledvin (AKI) a plicní embolie. Závěr studie byl, že u mužů s hypogonadismem a s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo vysokým rizikem jeho vzniku nebyla prokázána inferiorita substituční léčby testosteronem oproti placebo (11). Přes tento první doklad kardiovaskulární bezpečnosti substituční léčby testosteronem se domnívám, že jasná odpověď na danou otázku nebyla jednoznačně dána. Ze studie byl velký drop-out, studie byla prováděna z velké části v době pandemie covidu-19, což činí monitoring studie ne zcela jasným/těsným, studie byla prováděna pouze s gelovou formou testosteronu a myslím, že nejpodstatnějším problematickým bodem studie je, že byla poměrně krátkodobá (doba podávání léčby  $21,7 \pm 14,1$  měsíců).