

Hypofyzární adenomy – kam směřuje léčba na počátku 21. století?

J. Marek

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: V léčbě hypofyzárních adenomů obvykle kombinujeme trojí druh léčby: neurochirurgickou, radiační a medikamentózní. Výjimkou jsou prolaktinomy s převažující léčbou medikamentózní. Nemocné s akromegalií diagnostikujeme obvykle pozdě, takže velká část neurochirurgických výkonů neodstraní adenom zcela. Rezidua necháváme ozářit Leksellovým gama nožem a do efektu léčíme dopaminergními agonisty, somatostatinovými analogy či blokátorem receptorů růstového hormonu. U nemocných s Cushingovou chorobou a u adenomů se sekrecí TSH postupujeme co do operace a případného ozáření rezidua gama nožem stejně, do efektu ozáření používáme u Cushingovy choroby většinou ketokonazol, metyrapon a kabergolin, u TSH produkujících adenomů somatostatinová analoga. Afunkční adenomy jsou citlivé na medikamentózní léčbu méně často. U agresivních adenomů a karcinomů hypofýzy jsou zprávy o použití proautofagického cytostatika temozolamidu.

Klíčová slova: hypofyzární adenomy – prolaktinomy – akromegalie – Cushingova choroba – adenomy se sekrecí TSH – klinicky afunkční adenomy hypofýzy – léčba

Pituitary adenomas – where is the treatment heading at the beginning of the 21st century?

Summary: To treat pituitary adenomas, three modes of treatment are usually combined: neurosurgery, radiation and pharmacological. Prolactinomas are an exception with predominantly pharmacological management. Patients with acromegaly are usually diagnosed late and thus many neurosurgeries fail to completely remove the adenoma. Any residual tumour tissue is usually irradiated with the Leksell Gamma Knife, and dopamine agonists, somatostatin analogues or growth hormone receptor antagonists are used to normalize the hormonal hypersecretion until the complete effect of the radiation. The same surgical and Gamma Knife procedures are used in patients with the Cushing's disease and TSH-secreting adenomas. Ketoconazole, metyrapone and cabergoline are used until the radiation effect in the Cushing's disease is complete, similarly, somatostatin analogues are used in TSH-secreting adenomas. Nonfunctional adenomas are less responsive to pharmacological treatment. Proautophagic cytostatic temozolamide has been used in aggressive pituitary adenomas and carcinomas.

Key words: pituitary adenomas – prolactinomas – acromegaly – Cushing's diseases – TSH-secreting adenomas – clinically non-functional pituitary adenomas – treatment

Úvod

Prevalence hypofyzárních adenomů v populaci se udává na 10–25%. Většinou se jedná o malé, nezvětšující se adenomy, které neinterferují s fyziologií hypofýzy ani svou sekrecí. Podle interpolací ze zahraničních dat je v České republice asi 10 000 nemocných s adenomem hypofýzy, který je nutno léčit [1]. V tomto přehledu chceme upozornit na současný vývoj v terapii hypofyzárních adenomů a diskutovat naše vlastní zkušenosti, které se vždy nekryjí s doporučovými postupy.

Akromegalie

Máme respektovat, či nerespektovat recentní doporučené postupy pro léčbu akromegalie?

V květnu roku 2009 [2] byly publikovány nové doporučené postupy v léčbě

akromegalie. V léčbě první volby je doporučována buď neurochirurgická operace, či somatostatinová analoga. Operace však jen tehdy, je-li možno očekávat úspěšné odstranění adenomu, a somatostatinová analoga v případě, není-li při neurochirurgickém výkonu naděje na kompletní odstranění. Tato naděje je dána především velikostí a lokalizací adenomu a dále zkušeností (zkušený neurochirurg operuje alespoň 50 hypofýz za rok) a vybaveností (endoskop, peoperační magnetická rezonance) pracoviště. Zkušené pracoviště odstraní kompletně při operaci 75% mikroadenomů (adenomy s průměrem menším než 10 mm) a intraselárně lokalizovaných makroadenomů [3]. Pokud se však adenom propaguje supraselárně, klesá počet kompletně odstraněných adenomů na 40%, a pokud k tomu již

komprimuje i zrakovou dráhu, tak na pouhou 1/3. Nedosažitelným místem pro neurochirurgii je kavernózní sinus při paraselárním šíření adenomu. Přesto se na rozdíl od doporučených postupů domníváme, že neurochirurgický výkon má své opodstatnění i v případě, že pravděpodobnost kompletního odstranění nádoru je malá. Odstranění nádorové masy totiž výrazně zlepšuje efekt následné medikamentózní léčby i následného ozáření adenomu. Zatímco před operací se pohybovala úspěšnost léčby somatostatinovými analogy 42–45%, po operaci vzrostla na 78–88% [4,5]. Doporučujeme proto neurochirurgický výkon u našich nemocných vždy, s výjimkou těch nemocných, pro které by byla operace velkou zátěží.

Další rozdíl oproti současným doporučeným postupům je použití Leksel-

lova gama nože. Ve světovém písemnictví k němu panuje stále nedůvěra. Hlavní příčinou je představa, že ozáření gama nožem musí vést k hypopituitarizmu, stejně jako konvenční frakcionovaná radioterapie [1]. To jsme se domnívali dříve také, ale ukázali jsme, že je to důsledek vysokých dávek záření na zdravou hypofýzu (více než 15 Gy) v okolí adenomu a na distální infundibulum (více než 17 Gy) [6]. A tomu se dá při použití gama nože stejně dobře vyhnout, jako se musíme vyhnout přílišnému ozáření zrakové dráhy (8 Gy) či mozkového kmene (14 Gy). Proč vlastně gama nožem necháváme nemocné ozářit? Vždyť medián doby mezi ozářením a normalizací hormonální aktivity akromegalie počítáno jako normalizace IGF I je plných 54 měsíců [7]? Hlavní důvod je ten, že nemocné s hormonálně aktivní akromegalií musíme až do uzdravy léčit medikamentózně. Bez ozáření je to vlastně do konce života. Ozářením gama nože se tento interval zkracuje na udaný medián 4,5 roku. Tím nejen zbavíme nemocného nepříjemností léčby, ale lze vypočítat, že při léčbě jednoho nemocného tak ušetříme v průměru 12 000 000 Kč.

Jakou medikamentózní léčbu používáme? I zde se v hierarchii používaných léků poněkud lišíme od doporučených postupů. Pokoušíme se nejdříve o léčbu dopaminergním agonistou kabergolinem, a to zejména u akromegalií s hladinou IGF I pod 750 ng/ml. Zde je naděje na dostatečný efekt kabergolinu asi u 30 % nemocných s akromegalií [8]. Pro nemocného je to léčba pohodlná (obvykle bere tablety 2–3krát týdně), pro zdravotní pojišťovny nejlevnější (přibližně 3 000 Kč za měsíc, proti přibližně 30 000 Kč u somatostatinových analogů a 130 000 Kč u pegvisomantu). Teprve nedostatečná účinnost na kabergolin nás vede k aplikaci somatostatinových analogů – oktreotidu a lanreotidu. Je nějaký rozdíl mezi použitím těchto přípravků? Obecně řečeno, při vyhodnocení metaanalýzy publikovaných výsledků žádný rozdíl zjištěn nebyl [9]. Podle jedné publikované

studie se zdá, že oktreotid LAR 20 mg je ekvivalentní 90 mg lanreotidu autogel [10]. V individuálních případech může však nemocný reagovat lépe na jeden nebo druhý přípravek. Je zajímavé, že dosud přesně nevíme, v kolika procentech jsou zmíněná somatostatinová analoga účinná: literární zprávy se zde velmi liší. Jednotlivá sdělení udávají účinnost od 34 % [11] až po 80 % [10] léčených. Podle našich zkušeností je to účinek asi u 50 % nemocných na začátku léčby, účinek stoupá s délkou léčby a dosahuje asi 60 %. Není-li účinnost dostatečná, lze se pokusit o kombinaci somatostatinového analoga s kabergolinem – udává se, že se tím podaří hormonálně znormalizovat až 40–50 % nemocných, kde léčba samotnými somatostatinovými analogy není dostatečně účinná [12,13]. Druhou cestou může být zvyšování dávky somatostatinového analoga nad dosud zvyklou dávkou: zlepšený účinek 40 mg oktreotidu při 4týdenní aplikaci byl již popsán opakovaně a v poslední době se referuje o použití 60 mg oktreotidu/4 týdny [14]. IGF I se při této dávce znormalizovalo u 36 % nemocných dosud neúspěšně léčených 30 mg oktreotidu/4 týdny.

Při použití somatostatinových analogů se nejen normalizují hladiny růstového hormonu a IGF I, ale také se adenom zmenšuje. I zde jsou v literatuře velké rozdíly: zmenšení o více než 50 % bylo pozorováno od 4 % [15] do 70 % [16]. Záleží přitom na délce sledování, procentuálně větší zmenšení je u makroadenomů a čím je větší hormonální suprese, tím bývá i větší redukce velikosti.

Nicméně jsou nemocní, u kterých musíme sáhnout k léčbě nejnákladnější – léčbě pegvisomantem. Pegvisomant je devítinásobný mutant molekuly růstového hormonu. Jedna mutace na 120. aminokyselině (náhrada glycinu argininem) brání po vazbě pegvisomantu na receptor pro růstový hormon jeho dimerizaci a tím ztrácí schopnost přenosu signálu. Zbývajících 8 mutací zvyšuje afinitu pegvisomantu k zmíně-

nému receptoru, a upřednostňuje tak jeho vazbu před endogenním růstovým hormonem. Navíc navěšení aminokyselin na molekulu pegvisomantu (pegylace) prodlužuje jeho plazmatický poločas [17]. Při prvých klinických zkouškách se podařila normalizace IGF I u 97 % léčených [18]. Dlouhodobě sleduje výsledky léčby pegvisomantem tzv. Acrostudy. Po 3 letech léčby byla dosažena normalizace léčbou pegvisomantem pouze u 62–78 % [19], také jiní autoři viděli efekt jen v 75 % [20]. Příčina těchto rozdílů je snadno vysvětlitelná: nemocní ve studiích byli co do dávky poddávkování – jejich průměrná dávka byla 20 mg denně, zatímco někteří nemocní vyžadují dávky zřetelně vyšší, dokonce vyšší, než připouští firmní souhrn informací o přípravku (tj. 30 mg denně). Jeden z našich nemocných vyžadoval k normalizaci IGF I denní dávku 40 mg denně, podle nepublikovaných informací jsou nemocní, kteří vyžadují i 50 mg denně. Výhodou léčby pegvisomantem je nejen blokáda receptoru pro růstový hormon, ale i snížení inzulinové rezistence. Nežádoucím účinkem může být vzestup transamináz. U 7,4 % léčených dojde k jejich vzestupu, někdy až 10násobnému oproti normě, příčina není dosud zcela jasná. Víme jen, že zvýšení je reverzibilní (a to často i při pokračující léčbě), nedochází k poškození jater a není závislé na velikosti dávky. Mírné zvýšení transamináz se tedy nepovažuje za důvod pro přerušování léčby. Druhým nebezpečím může být pokračující růst adenomu – pegvisomant na rozdíl od somatostatinových analogů nebrzdí jeho zvětšování. Popisuje se u 2–3 % léčených [21].

Pegvisomant je určen ke každodenní podkožní aplikaci. O vysokých nákladech na léčbu jsme se již zmínili – proto je u nás je povolena preskripce pouze v pojišťovnami schválených centrech. Obojí se dá ovlivnit kombinační léčbou pegvisomantu se somatostatinovým analogem (oktreotidem či lanreotidem). Při této kombinační léčbě se nezvyšuje účinnost samotného pegvisomantu, ale je možno redukovat

jeho spotřebu a také omezit jeho týdenní aplikaci na 1–2 dávky [22]. Také předchozí ozáření hypofyzárního adenomu, které vždy v této situaci používáme, redukuje dávku pegvisomantu [23]. Naopak – podle zatím nepotvrzených zpráv, podávání pegvisomantu v době ozáření adenomu gama nožem zkracuje dobu do hormonální normalizace a zvyšuje radiační působnost [24]. Vysvětluje se to tím, že v důsledku negativní zpětné vazby při nízké hladině IGF I mají růstový hormon secernující buňky adenomu zvýšený metabolický obrat, který je na ozáření citlivější.

Prolaktinomy

Léčba prolaktinomů nedělá obtíže u 97 % mikroprolaktinomů a 80 % makroprolaktinomů. Máme k dispozici k jejich léčbě dopaminergní agonisty bromokriptin, quinagolid a kabergolin. Kabergolin má největší afinitu k dopaminergním receptorům na adenomu, a je tudíž nejúčinnější, navíc má nejméně nežádoucích účinků a nejdelsí poločas, který u většiny nemocných umožňuje dávkování pouze 1–2krát týdně. Problém nastává v případě intolerance těchto léků (nauzea až vomitus, celková slabost, únava a malátnost či úporná zácpa) a v případě rezistence adenomů na tyto léky. Většinou je rezistence jen částečná a dá se zlomit vystupňováním dávky. Sami používáme dávky až 1 mg (2 tablety) kabergolinu denně, v literatuře je zaznamenána terapie 12 mg kabergolinu za týden, tj. 1,7 mg denně [25]. Někdy se nepodaří zlomit rezistenci ihned, ale pozorujeme pouze postupný dlouhodobý pokles hladin prolaktinu. Podmínkou je ovšem v případech rezistence vynechat léky, které sekreci prolaktinu zvyšují: estrogeny, některá psychofarmaka, u mužů analoga testosteronu, která se aromatizují na estrogeny. Urychlit tento proces či zlomit rezistenci na dopaminergní agonisty vůbec můžeme ozářením adenomu Leksellovým gama nožem [26]. U větší části ozářených adenomů se nám podaří kompletně znormalizovat hladiny prolaktinu bez dalšího

použití dopaminergních agonistů či alespoň redukovat jejich dávku – tak lze řešit nakonec i intoleranci dopaminergních agonistů. Bohužel, některé rozléčené adenomy nelze ozářit pro jejich velikost (nad 25 mm v průměru), naléhání na zrakovou dráhu, či setřené hranice mezi adenomem a zdravou hypofýzou, ke kterým často při dlouhodobější léčbě dopaminergními agonisty dochází.

V souvislosti s používáním dopaminergních agonistů se vyskytuje několik otázek. Jsou dopaminergní agonisté bezpečnými léky? To se týká především kabergolinu, který je odvozen od 8β ergolinu, méně bromokriptinu a vůbec ne quinagolidu. Od roku 2002 byla totiž publikována řada zpráv o zvýšené frekvenci insuficience srdečních chlopní při použití kabergolinu u Parkinsonovy choroby. Byli to ovšem nemocní, kteří užívali větší dávky kabergolinu než 3 mg denně při dlouhodobém používání (minimálně 6 měsíců) a navíc většinou nemocní vyššího věku s degenerativními změnami chlopní a tzv. Parkinsonským srdcem (poškození noradrenergických zakončení v srdci u nemocných s Parkinsonovou chorobou). Od roku 2008 bylo publikováno 12 studií, které srovnávali přes 500 léčených nemocných s prolaktinomy kabergolinem v porovnání s kontrolní populací. Ve 2 studiích byl zjištěn u léčených větší výskyt asymptomatických trikuspidálních insuficiencí, což ostatních 10 studií nepotvrdilo, ale v žádném studiu nebylo zjištěno závažné poškození chlopní ani po mnohaleté léčbě kabergolinem. Opatrnost však zůstává a nemocní s dlouhodobou léčbou vyššími dávkami kabergolinem by měli být echokardiograficky sledováni.

Druhou otázkou je použití dopaminergních agonistů za gravidity. Makroprolaktinomy se mohou za gravidity totiž pod vlivem placentárních estrogenů zvětšovat u 30 % nemocných, a způsobit tak i útlak zrakové dráhy. Firremní informace o přípravcích použití dopaminergních agonistů za gravidity nedoporučují. Zkušenosti však uka-

zují něco jiného: jsou k dispozici údaje o 2 500 těhotenstvích, kde byl za gravidity použit bromokriptin – poškození plodu pozorováno nebylo [29]. V recentním sdělení sebrala prof. Colao informace o 380 těhotenstvích, kde byl použit kabergolin – opět nedošlo oproti ostatní populaci ani ke zvýšení počtu malformací plodu ani počtu potratů [30]. S quinagolidem jsou zatím za gravidity malé zkušenosti – proto jej doporučení „Pituitary Society“ nedoporučují [31]. Tatáž doporučení se však přimlouvají za vynechání všech dopaminergních agonistů v 1. trimestru gravidity – zde jsou ještě hladiny placentárních estrogenů nízké, proto ještě růst adenomu nehrozí, a plod je v této době nejvulnerabilnější [31].

Konečně třetí otázkou je způsob vynechání léčby dopaminergními agonisty [32]. U 20 % žen s mikroprolaktinomy vymizí adenom spontánně po graviditě a porodu. U žen po menopauze díky poklesu estrogenů dochází u prolaktinomů k jejich regresi, a mikroadenomy tak nemusíme léčit vůbec (i v případě reziduální hyperprolaktinémie nepůsobí žádné klinické příznaky). U makroprolaktinomů se obvykle doporučuje, aby vysazení dopaminergních agonistů předcházelo vymizení adenomu na magnetické rezonanci (MR) a léčbou dosažená normoprolaktinémie trvala alespoň 2 roky [33]. Perzistence zbytku adenomu na MR však nemusí znamenat jeho aktivitu – při léčbě dochází často k nekróze prolaktinomu a fibrotickým změnám. Sami postupujeme systémem postupného snižování dávek dopaminergních agonistů – k snížení vyžadujeme, aby hladina prolaktinu byla léčbou suprimována na hladiny v dolním pásmu normy či pod normu. Pokud se nám při snížené dávce hladina prolaktinu opět zvyšuje nad normu, vracíme se k původní dávce.

Cushingova choroba

Zde postupujeme principiálně stejně jako u akromegalie. Léčbou první volby je operace. Operace bývá často úspěšná

i tam, kde malý adenom není ještě vidět na magnetické rezonanci. V případě rezidua – literatura udává úspěšnost operace u mikroadenomů v 65–90% a recidivy v 10–20%, u makroadenomů je úspěšnost operace pod 65% a recidivy 12–45% [34] – je u nás druhým krokem ozáření rezidua Leksellovým gama nožem. Hormonální normalizace za 5 let po ozáření je v našem souboru přítomna u 80%. Konečně třetím krokem je medikamentózní léčba do efektu gama nože. Zde se pokoušíme o normalizaci sekrece kortizolu blokátory nadledvinové steroidogenézy – nejprve ketokonazolem v dávce 3krát 200 až 3krát 400 mg, při intoleranci ketokonazolu či jeho nedostatečném účinku dovážíme pomocí individuálního dovozu metyrapon a podáváme v dávce 3krát 250 až 3krát 500 mg. V případě potřeby můžeme ještě zvýšit účinek kombinací obou léků nebo se příznivě uplatní přidání kabergolinu. V rezervě zůstává mitotan, lék používaný při karcinomech nadledvinové kůry, podávaný v malých dávkách, které ještě nezpůsobí buněčnou cytolyzu. K bilaterální adrenalectomii je tak nutné sáhnout zcela výjimečně. V klinických zkouškách i u nás je pasireotid, somatostatinový analog s preferenční vazbou na somatostatinový receptor 5, exprimovaný na buňkách adenomů se sekrecí ACTH. Není účinný u všech nemocných s Cushingovou chorobou, jeho efekt je však umocněn v trojkombinaci s ketokonazolem a kabergolinem [35].

Adenomy se sekrecí TSH

I zde postupujeme stejným způsobem jako u akromegalie. Neurochirurgický výkon střídáme ozářením případného rezidua gama nožem a v mezidobí do normalizace sekrece TSH léčíme somatostatinovými analogy – oktreotidem či lanreotidem. Efekty těchto léků jsou u TSH secernujících adenomů dokonce lepší než u akromegali [36].

Klinicky afunkční adenomy hypofýzy

Mezi klinicky afunkční adenomy počítáme i hormonálně se neuplatňu-

jící adenomy se sekrecí gonadotropinů a tzv. tiché adenomy, které sice hormon tvoří, ale nesecernují je do oběhu. Malé afunkční adenomy objevíme obvykle náhodně – jako tzv. incidentalomy. Bývají bez klinické symptomatologie, a pokud to jsou mikroadenomy, pouze je kontrolujeme – 93% z nich v růstu neprogreduje. Rostoucí adenomy bez poruchy perimetru ve velikosti do 3 cm necháváme většinou ozářit gama nožem, u těch, kde jsou již změny na perimetru, je nutná operace. Ozáření je však možné i tam, kde adenom je se zrakovou dráhou v doteku – lze totiž jeho okraj vykrýt tak, že se zraková dráha neozáří více než přípustných 8 Gy. U našich nemocných došlo po ozáření gama nožem k zmenšení jejich afunkčních adenomů u 89% ozářených, medián zmenšení byl 61% jejich objemu [37].

Je možná také medikamentózní léčba afunkčních adenomů? Často totiž diagnostikujeme velký afunkční hypofyzární adenom u seniorů, kteří jsou vzhledem ke komplikujícím onemocněním neschopni podstoupit celkovou anestezii a vzhledem k poruše perimetru ozáření gama nožem. Uvádí se, že dopaminergní agonisté dovedou zmenšit 30% afunkčních adenomů a somatostatinová analoga 10–15% [38]. Ozáření je ovšem možné lineárním urychlovačem. Příslibem do budoucna je v současné době i v ČR klinicky zkoušený dopastatin, somatostatinový analog blokující současně dopaminergní a somatostatinové receptory SR-2 a SR-5 [39].

V poslední době se píše rovněž o cytostatické léčbě agresivně rostoucích hypofyzárních adenomů [40,41]. Tyto zkušenosti jsou s proautofagickým cytostatikem temozolamidem, které se používá u maligních mozkových nádorů. Toto cytostatikum se doporučuje rovněž u karcinomů hypofýzy. Sami s ním nemáme zkušenosti.

Literatura

1. Marek J. Hypofyzární adenomy dnes a zítra. *Postgraduál Med* 2008; 10 (Supl 1): 39–41.
2. Melmed S, Colao A, Barkan A et al. Guidelines for acromegaly management: an

update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1509–1517.

3. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical “cure”. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 379–387.

4. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C et al. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 61–66.

5. Karavitaki N, Turner HE, Adams CB. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 970–975.

6. Vladyka V, Liščák R, Novotný J Jr et al. Radiation tolerance of functioning pituitary tissue in gamma knife surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2003; 52: 309–317.

7. Ježková J, Marek J, Hána V et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly – long-term experience. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 588–595.

8. Abs R, Verhelst J, Maiter D et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 374–378.

9. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2957–2968.

10. Ashwell SG, Bevan JS, Edwards OM. The efficacy and safety of lanreotide Autogel in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 473–480.

11. Mercado M, Borges F, Bouterfa H et al. 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 (Oxf)* 2007; 66: 859–868.

12. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S et al. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 209–215.

13. Selvarajah D, Webster J, Ross R et al. Effectiveness of adding dopamine agonist therapy to long-acting somatostatin analogues in the management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 569–574.

14. Giustina A, Bonadonna S, Bugari G et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised con-

- trolled trial. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 331–338.
15. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ et al. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4465–4473.
16. Cozzi R, Montini M, Attanasio R et al. 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; 91: 1397–1403.
17. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC et al. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev* 2002; 23: 623–646.
18. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358: 1754–1759.
19. Brue T. Acrostudy: Status update on 469 patients. *Horm Res* 2009; 71 (Suppl 1): 34–38.
20. Colao A, Arnaldi G, Beck-Peccoz P et al. Pegvisomant in acromegaly: why, when, how. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 693–699.
21. Buchfelder M, Weigel D, Droste M et al. Pituitary tumor size in acromegaly during pegvisomant treatment: experience from MR re-evaluations of the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 27–35.
22. van der Lely AJ, Kopchick JJ. Growth hormone receptor antagonists. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 264–268.
23. Parkinson C, Burman P, Messig M et al. Gender, body weight, disease activity, and previous radiotherapy influence the response to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 190–195.
24. Nomikos P. Modulation of radiation response by drugs in pituitary adenomas – latest information. Abstracts of the 15th International Meeting of the Leksell Gamma Knife Society. May 16–20. 2010, Athens, p. 82.
25. Ono M, Miki N, Kawamata T et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4721–4727.
26. Ježková J, Hána V, Kršek M et al. Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 732–741.
27. Ježková J, Marek J. Diagnosis and treatment of prolactinomas. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2009; 4: 135–142.
28. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 1985; 312: 1364–1370.
29. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 823–827.
30. Colao A, Abs R, Bárcena DG et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 66–71.
31. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 265–273.
32. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010; 362: 1219–1226.
33. Dekkers OM, Lagro J, Burman P et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 43–51.
34. Stewart PM, Petersenn S. Rationale for treatment and therapeutic options in Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23 (Suppl 1): S15–S22.
35. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1846–1848.
36. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D et al. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 597–506.
37. Gabalec F, Čáp J. Klinicky afunkční adenomny hypofýzy – možnosti farmakologické léčby. *DMEV* 2009; 12: 94–98.
38. Liščák R, Vladyka V, Marek J et al. Gamma knife radiosurgery for endocrine-inactive pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149: 999–1006.
39. Peverelli E, Olgiati L, Locatelli M et al. The dopamine-somatostatin chimeric compound BIM-23A760 exerts antiproliferative and cytotoxic effects in human non-functioning pituitary tumors by activating ERK 1/2 and p38 pathways. *Cancer Lett* 2010; 288: 170–176.
40. Neff LM, Weil M, Cole A et al. Temozolomide in the treatment of an invasive prolactinoma resistant to dopamine agonists. *Pituitary* 2007; 10: 81–86.
41. Syro LV, Scheithauer BW, Ortiz LD et al. Effect of temozolomide in a patient with recurring oncocytic gonadotrophic pituitary adenoma. *Hormones (Athens)* 2009; 8: 303–306.

prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.
www.lf1.cuni.cz
e-mail: jmarek@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 8. 6. 2010

www.klinickaonkologie.cz