

normalizace hormonální aktivity, resp. produkce kortizolu, snížení morbidita a mortality pacientů, odstranění etiologické příčiny, normalizace funkce osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny a zabránění či minimalizace rizika recidivy CS.

## Léčba Cushingovy choroby

Metodou první volby v léčbě Cushingovy choroby je neurochirurgické odstranění tumoru (téměř vždy adenomu) hypofýzy. V dnešní době se v naprosté většině případů provádí transsfenoidálním přístupem a mělo by být prováděno na specializovaném pracovišti neurochirurgem specializovaným na tuto problematiku. V případě mikroadenomů je kurativita primoooperací ve specializovaných centrech udávána na 80–90 %, u makroadenomů je to přibližně pouze 50 % (15). U reoperací jejich úspěšnost ve smyslu kurability výkonu výrazně klesá s počtem operací. Pro posouzení úspěšnosti výkonu je doporučováno a používáno několik postupů. Nejvíce používaným postupem je stanovení ranní kortizolémie po 24 hod. vynechání substituce hydrokortisonem, provedené několik dnů po operaci (obvykle 3.–5. den). Velmi nízké koncentrace kortizolu, obvykle pod 30 nmol/l svědčí pro kurativní výkon (16).

Po neúspěšné primoooperaci je možné přistoupit k reoperaci nebo k léčbě radiační. V současné době preferujeme stereotaktickou radiochirurgickou léčbu za použití Leksellova gamanože, případně cyberkníže. V ojedinělých případech můžeme stereotaktickou radiochirurgickou léčbu použít i jako primární terapii u pacientů, kteří neurochirurgický výkon odmítnou nebo je pro ně vysoce rizikový. V tom případě je ale nutné počítat s tím, že do doby normalizace (medián 2–3 roky) bude nutné hormonální aktivitu kontrolovat medikamentózní léčbou (17). Pokud není možné použití radiochirurgické léčby, je alternativou použití konformní frakcionované radioterapie a v indikovaných případech i protonové léčby.

## Léčba nadledvinových forem Cushingova syndromu

V léčbě nadledvinových příčin CS je metodou první volby léčba chirurgická, provedení adrenalectomie. U **adenomů kůry** nadledvin se jedná prakticky ve 100 % o kurativní výkon. V současné době se tyto operace provádějí v naprosté většině laparoskopickou, respektive minimálně invazivní technikou, která výrazně snižila perioperační morbiditu a mortalitu a zkrátila dobu rekonvalescence.

Terapie **karcinomu nadledviny** se řídí především stadiem onemocnění. V I. a II. stadiu onemocnění je indikována chirurgická léčba, tedy optimálně odstranění či tzv. debulking tumoru, případně odstranění resekabilních metastáz. Medikamentózní léčba karcinomu kůry nadledviny je dnes doménou onkologie. Základním lékem je mitotan (o, p, DDD), který se používá v monoterapii, nebo je součástí kombinací protinádorové terapie. Mitotan kromě svého cytotoxického efektu na buňky kůry nadledviny je též inhibitorem steroidogeneze, a přispívá tak ke snížení nadprodukce kortizolu. Nejvíce používanými kombinacemi jsou mitotan + streptozotocin, mitotan + cisplatina + etoposid + doxorubicin, nebo gemcitabin + paclitaxel. Jako perspektivní se jeví použití inhibitorů angiogeneze (anti-VEGF; bevacizumab), blokátorů

EGF receptoru (cetuximab), inhibitorů tyrozínkinázové aktivity EGF receptoru (erlotimib) (18, 19).

**PBMAH** by bylo v případě úspěšné identifikace aberantních receptorů možno léčit medikamentózně příslušným blokátorem/inhibitorem. Pokud příslušný typ receptoru neidentifikujeme, tak je ve většině případů indikována bilaterální adrenalectomie s nutností následné doživotní substituce hypokortikalismu. Její alternativou by byla dlouhodobá medikamentózní léčba inhibitory steroidogeneze, která je ale dlouhodobě obtížná.

**PPNAD** je indikací k provedení bilaterální adrenalectomie s nutností doživotní substituce hypokortikalismu.

## Léčba ektopického ACTH syndromu

Strategie a léčba ektopického ACTH syndromu je specifická podle toho, který konkrétní tumor je za nadprodukcí ACTH zodpovědný. U naprosté většiny takových tumorů je metodou první volby chirurgická léčba, snaha o jejich odstranění. Při reziduálním onemocnění může být indikována specifická protinádorová chemoterapie, radioterapie, u neuroendokrinních ACTH produkujících tumorů je indikována léčba somatostatinovými analogy nebo cílená terapie radioaktivně značenými analogy somatostatinu (20, 21). V případě trvání hormonální aktivity procesu je nutná současná medikamentózní léčba ke snížení produkce ACTH, respektive kortizolu. Management CS je schematicky uveden na obrázku 2.

## Medikamentózní léčba Cushingova syndromu

Medikamentózní léčbu používáme ve všech situacích, kdy je nutné normalizovat, respektive snižovat hormonální aktivitu onemocnění a dělíme ji podle místa, na kterém zasahuje, na léčbu neuromodulační, adrenolytickou a léčbu antagonisty glukokortikoidních receptorů.

## Neuromodulační léčba

Pomocí neuromodulační léčby ovlivňujeme různými mechanismy na neuroendokrinní (hypotalamo-hypofyzární) úrovni sekreci ACTH.

**Agonisté dopaminu.** V současnosti v indikaci léčby Cushingovy nemoci preferenčně používáme kabergolin, který je účinnější než ostatní agonisté dopaminu a je provázen menším výskytem nežádoucích účinků. Podle některých recentních studií je kabergolin schopen normalizovat vylučování volného močového kortizolu (UFC) až u 36 % pacientů s Cushingovou nemocí, snížit až u 75 % pacientů. Rozmezí používaných dávek je 1–6 mg týdně. K nežádoucím účinkům patří: nauzea, ortostatická hypotenze, bolesti hlavy, kongesce nosní sliznice, halucinace či vzácně i kompulzivní jednání. Je nutno zmínit teoretickou možnost poškození chlopenního aparátu při dlouhodobém použití vysokých dávek kabergolinu (22).

**Analoga somatostatinu.** ACTH produkující adenomy hypofýzy však exprimují preferenčně 5. podtyp somatostatinového receptoru, proto léčba lanreotidem a oktreotidem u naprosté většiny pacientů s Cushingovou nemocí selhává a je potřebné použití multiligandového analogu somatostatinu pasireotidu, který má nejvyšší afinitu právě k 5. podtypu. Při léčbě se vyskytovaly nežádoucí účinky společné pro somatostatinová analoga (cholecystolithiasa, bolesti břicha, průjem, nauzea, zvracení, slabost,