

gických rysů a s rozdílnými terapeutickými výsledky, které se přisuzují různým charakteristikám buněk nádorů. Tyto údaje zdůrazňují potřebu vyvinout dokonalejší systém klinicko-patologické stratifikace tumoru a zavést personalizované cílené terapeutické přístupy (2). V tomto článku se věnujeme různým prediktivním faktorům, které by nám v léčbě akromegalie mohly pomoci vylepšit náš přístup.

Poznámka ke klinicko patologické klasifikaci

Aktuálně existují dvě klasifikace nádorů – klasifikace nádorů CNS z roku 2021 a klasifikace nádorů endokrinních orgánů z roku 2022 (3, 4). Zatímco klasifikace CNS tumorů připouští označení adenom hypofýzy anebo pituitární neuroendokrinní tumor (PitNET), klasifikace nádorů endokrinních jednoznačně preferuje označení PitNET (ačkoliv pojem adenom lze i nadále používat).

Současné možnosti terapie

Cílem úspěšné léčby akromegalie je dosáhnout kompletního odstranění nebo významného snížení objemu nádoru a následně dosáhnout biochemické remise onemocnění. V případě objemných nádorů je dalším významným terapeutickým cílem dekomprese zrakového nervu. Výsledky terapie lze monitorovat prostřednictvím laboratorního biochemického vyšetření, vyšetření perimetru a pomocí zobrazovacích metod – zejména magnetické rezonance (MRI). Měření koncentrací růstového faktoru podobného inzulinu (IGF)-I a růstového hormonu (GH) se běžně používají jako biochemické markery aktivity onemocnění pro diagnostiku a sledování akromegalie. Koncentrace IGF-I odrážejí působení GH na periferní tkáň, především v játrech, zatímco koncentrace GH odrážejí sekreční aktivitu somatotropního adenomu. V současné době existují pro léčbu akromegalie modality chirurgické, farmakologické a radioterapeutické. Léčba onemocnění je pak možná buď pouze jednotlivými metodami, nebo častěji jejich kombinací v závislosti na klinickém kontextu.

Neurochirurgie

Neurochirurgická léčba somatotropního adenomu, obvykle prováděná zkušeným neurochirurgem endoskopickým transsfenoidálním přístupem, je jedinou léčbou (s výjimkou radioterapie, pokud je indikována), u níž lze očekávat trvalou normalizaci sekrece růstového hormonu. Její účinnost závisí na velikosti adenomu a zkušenostech neurochirurga: podle nedávné metaanalýzy se ve zkušených rukou pohybuje míra pooperační remise od 78 % u mikroadenomu po 53 % u makroadenomu a 29 % u invazivního adenomu (5). Podle jiné metaanalýzy je u „naivních“ pacientů účinnost neurochirurgické léčby vyšší (65 %) než účinnost medikamentózní léčby (45 %) (6). Zdá se, že chirurgický zákrok je přínosný i v případě, že zanechá reziduum, neboť pooperační medikamentózní léčba rezidua somatotropního adenomu se zdá být účinnější než medikamentózní léčba neoperovaného somatotropního adenomu (7).

Předoperační prediktory úspěšné operace

Několik retrospektivních přehledových studií identifikovalo předoperační a chirurgické faktory, které předpovídají remisi akromegalie po operaci. Neexistují přesvědčivé důkazy, že pohlaví předpovídá šanci

na remisi po operaci, četné studie však zjistily, že vyšší koncentrace GH před operací předpovídá biochemickou aktivitu po operaci (8). Dalším negativním prediktorem remise akromegalie je předoperační invaze kavernózního sinu. Dvě metaanalýzy zjistily, že invaze kavernózního sinu je nezávislým prediktorem horší míry biochemické remise (5, 9). Vysoká předoperační koncentrace GH a invaze kavernózního sinu byly dva nejsilnější prediktory předpovídající biochemickou remisi po operaci akromegalie.

Farmakologická léčba akromegalie

Standardní léčbou je chirurgické odstranění adenomu hypofýzy, který vylučuje růstový hormon. V některých regionech může být v případě zpoždění chirurgického zákroku, respektive v důsledku nedostatku specializovaných neurochirurgů podávána předoperační medikamentózní léčba ke zmírnění průběhu onemocnění. Pokud je adenom velký a šance na chirurgický úspěch jsou nízké, může být upřednostněna primární medikamentózní léčba. Farmakologická léčba je potom použita tam, kde je operace neúspěšná a/nebo do nástupu efektu radioterapie.

Ve farmakologické léčbě akromegalie se uplatňují tři skupiny léčivých přípravků: dopaminoví agonisté (DA), somatostatinová analoga (SSA) a antagonisty receptoru pro růstový hormon (pegvisomant). Dokud byla dostupná v terapii pouze SSA první generace, která se nyní používají výhradně ve formě s prodlouženým uvolňováním, problém neexistoval. S nástupem pegvisomantu a pasireotidu (somatostatinový analog působící na více receptorů a s jinou afinitou než SSA první generace) je téma volby přípravku daleko aktuálnější. Při volbě přípravku zvažujeme cenu a neznámou účinnost (u konkrétního pacienta). Farmakologická léčba akromegalie je v současné době založena na strategii pokus-omyl, kdy jsou analoga somatostatinu první generace doporučována jako léčba první linie podle všech současných klinických doporučení ve stanoveném pořadí (10). „Když léčba selže, prostě zkuste jinou látku!“ Přibližně 50 % pacientů však na ligandy somatostatinových receptorů první generace adekvátně neodpovídá (11, 12). Kromě toho může být odpověď na SSA první generace částečná, aniž by bylo dosaženo úplné kontroly hormonálního excesu. Z tohoto důvodu by personalizovaná medicína znamenala pro pacienty s akromegalií podstatné zlepšení, které by lékařům umožnilo použít pro každý individuální případ nejvhodnější a neúčinnější léčbu.

Mohli bychom předvídat terapeutickou odpověď na SSA?

Při výběru farmakologické léčby je třeba zohlednit konsenzus odborníků, který již v roce 2018 obsahoval prediktivní faktory léčebné odpovědi, zejména granularitu adenomu a jeho velikost. Užitečná by mohla být T2 vážená intenzita signálu při zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) v protokolu T2WSI (7) hustě granulované adenomy i hypointenzní adenomy vykazovaly lepší odpověď na SSA první generace (13–16). Důkazy týkající se prediktivní role exprese receptorů SSTR2A a SSTR5 pomocí imunohistochemie (IHC) byly považovány za velmi nekvalitní, protože chyběla harmonizace skóre a prospektivní validace. Ačkoli bylo skutečně opakovaně zjištěno, že exprese receptorů SSTR2A