

## SMJERNICE LIJEČENJA AKROME GALIJE

Akromegalija je rijetka bolest s incidencijom 3-4/1,000,000 bolesnika koja ne pokazuje rasnu ni seksualnu predominaciju sa medijanom pojavnosti između 40-45 godine života. Karakterizirana je povećanom količinom hormona rasta (GH) uglavnom porijekla somatotrofnog adenoma (95% slučajeva), a rijetko hipotalamičnog tumora sa povećanom sekrecijom GHRH ili pojačane ektopične sekrecije GH ili GHRH (npr. porijekla malignih tumora pankresa ili pluća). Od početka bolesti do potpuno razvijena kliničke slike protječe dulji niz godina pa se adenom detektiraju uglavnom u formi makroadenoma.

Unatoč tome što su u podlozi akromegalije uglavnom benigni adenomi, studije su pokazale sveukupnu dvostruku stopu smrtnosti akromegaličnih bolesnika u odnosu na zdravu populaciju u poveznici s suviškom GH i IGF, što je dodatno odredilo smjernice liječenja bolesti. Naime, u studiji Bates i sur. pokazana je dvostruka stopa smrtnosti pri razini GH većem od 10 ng/dl, dok je u komparaciji stopa smrtnosti bolesnika sa razinom GH ispod 5 ng/dl bila slična mortalitetu zdrave populacije.

Zbog povišene koncentracije IGF-I - inzulinu sličnog čimbenika rasta (Somatomedina C-SMC) koji se pod utjecajem GH sintetizira najviše u jetri, ali i drugim tkivima, potaknuta je somatska hipertrofija u svim organskim sustavima sa posljedičnim razvojem glavnih sekvela akromegalične slike bolesti; kardiorespiratorne i cerebrovaskularne bolesti, dijabetesa i neoplazija, osobito kolona.

KLINIČKA SLIKA BOLESTI je neovisna o tome je li riječ o GHRH ovisnim ili neovisnim tumorima.

GHRH neovisni slučajevi su rezultat pojačane eutopične sekrecije GH iz pituitarnog adenoma (makroadenom 80 %, mikroadenomi 20 %), a rijetko ektopičnom sekrecijom iz ektopičnog pituitarnog tumora ili malignoma.

GHRH ovisni slučajevi su rezultat pojačane eutopične stimulacije GHRH iz hipotalamusa ili ektopične porijekla malignoma (npr. pankreas, bubreg, pluća)

Dvije su glavne skupine simptoma:

1. rezultatni djelovanju lokalne tumorske mase - najčešći su glavobolje i poremećaji vida s naglaskom na bitemporalnu hemianopsiju nastalu pritiskom tumora na optičku hijazmu. Zbog kompresije tumora na infundibulum smanjuje se doprema prolaktin inhibirajućeg faktora (PIF), a uslijed kompresije na normalno tkivo žlijezde nastaje periferna deficijencija spolnih, tiroidnih i glukokortikodinih hormona.
2. rezultatni ekscesnom lučenju GH i IGF-I - akralni rast (makrognatija - povećanje koštanih struktura lica, prognatizam - izbočenje mandibule zadebljana nosna hrskavica i izravnjanje čela čine tipični akromegalični aspekt lica, povećanje šaka i stopala), visceralni rast (makroglosija, povećanje srčane, tireoidne - razvoj multinodularne guše,

bubrežne, jetrene mase), artritis, povećana incidencija opstruktivne noćne apneje - OSA, povećana incidencija intolerancije glukoze i dijabetesa tipa 2, hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti, kardiomiopatije, povišeni rizik od nastanka polipoze kolona, hiperhidroza.

## LABORATORIJSKI PRISTUP OTKRIVANJU BOLESTI

1. Zbog pulsatilnog lučenja GH i kratkog poluvremena života randomizirano mjerenje često nije dijagnostičko.
2. Obzirom da je sekrecija GH inhibirana glukozom u upotrebi je test opterećanja glukozom u kojem se nakon prvotnog dvostrukog određivanja bazalne razine GH određuju vrijednosti istog 30, 60, 90 i 120 minuta po ingestiji 75 gr glukoze. Kod bolesnika s akromegalijom bilježi se nemogućnost supresije razine GH ispod 2 ng/ml u RIA mjerenju, a prema IRMA kriteriju je manji od 1 ng/ml. Kod 15-20% bolesnika nađe se paradoksalni porast GH tijekom testa.
3. Određivanje serumske razine IGF-I zbog njegovog dugog vremena poluživota i samim time integriranog odraza sekrecije GH, predstavlja metodu odabira prilikom probira i terapijskog monitoringa akromegaličnih bolesnika.
4. Mjerenje serumske razine IGFB3 koji predstavlja glavni vezujući protein IGF-I.
5. Mjerenje serumske razine GHRH - nalaz viši od 300 pg/ml indicira ektopičnu sekreciju GHRH, dok je u pituitarnoj bolesti vrijednost normalna ili čak suprimirana.
6. Određivanja razine serumskog prolaktina (PRL) čija vrijednost može biti povišena zbog kosekrecije GH i PRL ili zbog kompresije tumorske mase na infundibulu hipofize i posljedični manjak PIF-a.
7. Određivanja ostalih perifernih pituitarnih hormona (spolna, adrenalna, tiroidna os).

SLIKOVNA DIJAGNOSTIKA provodi se prikazom sele i paraselarnog područja magnetnom rezonancom (MRI) koja pruža bolji uvid u okolne anatomske strukture ili CT prikazom u slučaju postojanja kontraindikacija u provođenju MRI. U slučaju pozitivnih biokemijskih testova sa negativnim prikazom MRI (para)selarnog područja indiciran je CT toraksa, abdomena i zdjelice zbog vizulizacije intrabdominalnih, intratorakalnih i zdjelčnih organa u svrhu detekcije malignog procesa sa posljedičnim ektopičnim lučenjem HR ili GHRH.

## TERAPIJSKI PRISTUPI U LIJEČENJU AKROME GALIJE

Cilj liječenja predstavlja smanjenje simptoma uzrokovanih lokalnom masom i/ili ekscesnom produkcijom GH i IGF-I.

Zbog ranije spomenute stope povećanog mortaliteta definiran je biokemijski cilj razine GH manjeg od 2 ng/ml u RIA, odnosno 1 ng/ml u IRMA mjerenju tijekom OGTT testa sa pridruženom normalizacijom serumskih koncentracija IGF-I.

U liječenju se primjenjuje multimodalitetni pristup sa neurokirurškim liječenjem kao prvolinijskim pristupom te u nastavku optimalnim medikamentnim liječenjem. Terapija zračenjem provodi u slučaju kontraindikacija operativnog liječenja ili velikih invazivnih tumora.

#### ULOGA OPERATIVNOG LIJEČENJA

Neurokirurški pristup u okviru multimodalitetnog tima koji izuzev iskusnog neurokirurga sa izvedenih najmanje 50 operacija godišnje, čine endokrinolog i radiolog, predstavlja prvu terapijsku liniju u liječenju adenoma hipofize sa akromegaličnom slikom. Kontraindikacije operativnog liječenja su nesklonost bolesnika zahvatu, kardiomiopatija težeg stupnja ili plućna bolest.

Operativno liječenje, najčešće transsfenoidnim pristupom, rezultira povlačenjem simptoma uvjetovanih tumorskom kompresijom i regresijom mekotkivnih promjena sukladno normalizaciji biokemijskih markera.

Najbolji rezultati su evidentirani kod intraselarnih mikroadenoma (praćene normalizacijom razine IGF-I kod 75-95% bolesnika), dok su kod neinvazivnih makroadenoma 40-68%. Remisija ovisi o uspješnosti kirurga, inicijalnoj veličini tm procesa, a može se predvidjeti praćenjem postoperativnih serumskih koncentracija hormona rasta; manje od 3 ng/dl sa 90%, a veći od 5 ng/dl sa 5% uspješnosti.

Transfenoidni pristup je pristup izbora za intraselarne mikroadenome, neinvazivne makroadenome (bez prodora u kavernozi sinus ili pripadnu kost) i u slučaju kompresivnih simptoma, dok je kraniotomija rijetko indicirana.

Rijetke komplikacije kod iskusnog operatera su prolazna okulomotorna paraliza, poremećaj vida, ozljede karotidne arterije, epistaksa.

Obzirom da 40-60% tumora nije rješivo samo operativnim pristupom (makroadenoma sa infiltracijom kavernoznog sinusa lateralno od karotidne arterije i sa transkapsularnom intraarahnoidnom invazijom) moguće je primarno medikamentno liječenje ili primarna kirurška dekompresija u nastavku kombinirana sa medikamentima i/ili radioterapijom u tretmanu rezidualnog tumora.

#### ULOGA MEDIKAMENTNE TERAPIJE

Somatostatin, analozi dopamina i antagonisti GHRH receptora su okosnica medikamentne terapije i uglavnom se koriste ako postoperativno nije postignuta puna biokemijska remisija. Nakon transfenoidalne kirurgije somatostatinski analozi su uglavnom prva terapijska linija. U slučaju trudnoće savjetuje se prekinuti terapiju zbog nedovoljno poznate sigurnosti primjene.

ANALOZI SOMATOSTATINA (prirodni inhibitor GH sekrecije) - zbog kratkog vremena poluživota somatostatina danas su u upotrebi dugodjelujući analozi (oktreotid LAR sa i lanreotide Autogel) koji se apliciraju jednom mjesečno. Inhibiraju sekreciju GH preko subtipa II i V somatostatinskih receptora.

Reduciraju serumske razine GH ispod 5 ng/dl u 65% bolesnika, a ispod 2 ng/dl kod 40% bolesnika, dok je normalizacija koncentracija IGF-I opažena kod 60% bolesnika i smanjenje tumorske mase kod 60% bolesnika. Maksimalni terapijski benefit može biti i do 10 g. od početka liječenja.

Indicirana je upotreba kod:

1. prva linija liječenja u slučaju očekivanog slabog rezultata operativnog liječenja (npr. u slučaju velikih ekstraselarnih tumora bez udruženih kompresivnih simptoma);
2. postoperativno u ostvarivanju pune biokemijske kontrole;
3. preoperativno sa ciljem poboljšanja komorbiditeta koji mogu komplicirati operativno liječenje;
4. sa ciljem pune ili parcijalne biokemijske kontrole u intervalu od aplikacije do punog terapijskog učinka radioterapije;

Za procjenu punog terapijskog efekta potrebna su barem tri mjeseca terapije, a kao najčešće nuspojave spominju se prolazne gastrointestinalne tegobe u vidu abdominalnih bolova i nadutosti.

AGONISTI DOPAMINA pokazuju bolji efekt liječenja kod tumora koji kosecerniraju prolaktin i hormon rasta (somatomotropni tumori) i uglavnom se dodaju somatostatinskim analogima u slučaju nepotpune laboratorijske remisije jer kao monoterapija imaju slab učinak.

Bromkriptin pokazao je ograničenu djelotvornost u tretmanu akromegalije, obzirom da je u samo 20% bolesnika postignuta razina GH ispod 5 ng/dl, a normalizacija IGF-I u 10% bolesnika. Smanjenje tumorske mase opaženo je u manje od 20 % bolesnika. Terapijske doze značajno su više od onih u liječenju hiperprolaktinemije.

Cabergolin ima veći postotak upsješnosti od 46% u kontroli biokemijskih markera. Indicirana je primjena kad bolesnik preferira oralnu primjenu lijeka, postoperativno kao prva terapijska linija kod bolesnika sa značajno povišenim vrijednostima prolaktina i/ili diskretno povišenim vrijednostima GH i IGF-I i kao kombinacijska terapija oktreotidu u slučaju nedakvatnog hormonalnog odgovora.

GHR A-pegvisomant djeluju kao selektivni GH receptor antagonisti i blokiraju endogeno vezanje hormona rasta, time normalizirajući razine IGF-I kod 90-100% bolesnika uz očekivani porast serumske razine GH bez popratnog smanjenja tumorske mase. Obzirom da je kod manjine liječenih bolesnika opažen i porast tumorske mase (oko 2% bolesnika) nejasnog mehanizma nastanka (djelovanje lijeka vs. prirodni tumorski rast) savjetuje se periodični radiološki monitoring.

Indicirana je upotreba kod bolesnika sa perzistentno povišenim razinama IGF-I unatoč maksimalnoj terapiji drugim modalitetima medikamentnog liječenja. Moguće nuspojave su u oko 25% bolesnika prolazni poremećaji jetrenih testova.

ULOGA TERAPIJE ZRAČENJEM

Terapija zračenjem (RT) provodi se u strogo specijaliziranim medicinskim centrima sa svrhom ostvarenja biokemijske kontrole nakon što su iscrpljeni ostali modaliteti liječenja. Otprilike 60% tako liječenih bolesnika nakon 10-15 godina od aplikacije bilježi maksimalni odgovor smanjenja razine GH ispod 5 ng/ml, međutim u jednakom postotku i nuspojavu panhipopituitarizma. Stoga se RT upotrebljava kao adjuvantna terapija nedovoljne kontrole bolesti nakon operativnog i medikamentnog pristupa (pristup treće linije) ili u slučaju kontraindiciranog operativnog pristupa (pristup druge linije). Dva su moguća modaliteta liječenja; frakcionirana konvencionalna RT i sterotakstična RT (aplicirana gamma-nožem linalnog akceleratora), izbor koje obično određuje veličina tumora; manje lezije se tretiraju gama-nožem. Do postizanja punog radioterapijskog učinka (cca 10-15 g. za konvencionalnu, a za sada čini se nekoliko godina za sterotaktičnu RT) primjenjuje se medikamentna terapija.

Nedovoljan je broj studija koje kompariraju dva modaliteta liječenja te se u odabiru osim veličine tumora razmatraju i moguće nuspojeve. Osim već spomenutog panhipopituitarizma sa jednakom incidencijom u komparaciji dva modaliteta, i mogućim oštećenjima vida, definitivno su dokazane veze konvencionalnog liječenja sa nastankom sekundarnih tumora i cerebrovaskularnih vaskulopatija sa posljedičnim cerebrovaskularnim incidentima. Zadnje navedene nuspojave još nisu dovoljno ispitane u primjeni sterotaktične RT. U svemu navedenom definitivne terapijske preporuke u odabiru između konvencionalne i sterotaktične terapije još nisu donesene.

#### MONITORING BOLESNIKA SA AKROMEGALIJOM

1. Određivanje biokemijskih markera - IGF-I i GH; osim u slučaju primjene GHRA kad se određuje samo IGF-I, sukladno kojima se donose dalje terapijske odluke.
2. Snimanje MR sele i parasele:  
U slučaju inicijalnog operativnog liječenja prvo postoperativno snimanje slijedi 3-4 mj. od operacije, a u nastavku se ponavlja ovisno o parametrima biokemijske kontrole, dok se u okviru inicijalnog medikamentnog liječenja prvo snimanje vrši 3-6 mj. od inicijacije terapije.  
Daljnja MRI praćenje ovisna su o kliničkoj procjeni na osnovi hormonalne kontrole i specifičnog modaliteta medikamentnog liječenja.
3. Ispitivanje pituitarne funkcije određivanjem razina perifernih hormona inicijalno 3 mj. postoperativno bez daljnje potrebe praćenja u slučaju urednih nalaza. U slučaju primjene RT periferni hormoni se moraju određivati redovno zbog mogućeg panhipopituitarizma i 10 g. po aplikaciji RT. Primjena nadomjesne terapije zahtijeva redovni hormonalni monitoring.
4. ECHO srca u slučaju pozitivnog nalaza kardiomiopatije uz daljnju kontrolu kardiologa
5. Kolonoskopija - daljnje kontrole u slučaju pozitivnog nalaza polipa prema međunarodnim gastroenterološkim smjernicama

