



**Referentni Centar za kliničku  
neuroendokrinologiju i bolesti hipofize**

**Zavod za endokrinologiju,  
dijabetes i bolesti metabolizma**

**Klinika za unutarnje bolesti  
KB „Sestre milosrdnice“**

*1959- 2009.*

# **SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE TUMORA HIPOFIZE**

**Branko Bečejac**

**Vatroslav Čerina**

**Davorka Herman Mahečić**

**Andreja Marić**

**Hrvoje Ivan Pećina**

**Petra Šulentić**

**Milan Vrkljan**

U Zagrebu, prosinac 2009.godine

## TUMORI HIPOFIZE

Hipofiza je građena od velikog broja različitih stanica. Blizak odnos neuralnih, endokrinih, vaskularnih, koštanih, meningealnih i epitelnih struktura omogućuje veliki broj patoloških procesa u vrlo maloj regiji. U toj regiji najčešći su adenomi hipofize, no u selarnoj regiji susrećemo i druge neoplastičke procese kao što su: kraniofaringeomi, meningeomi, hamartomi, granular-cell tumori i rijetki, primarno maligni tumori hipofize, hipotalamički i optički gliomi, hondromi i hondromi, germinomi, teratomi, lipomi, dermoidne i epidermoidne ciste te metastaze. Preko 15% svih intrakranijalnih tumora čine adenomi hipofize.

Tumori hipofize mogu se osnovnom podjelom svrstati u nekoliko grupa: obzirom na hormonsku aktivnost razlikuju se funkcionalni i nefunkcionalni adenomi, prema veličini adenomi mogu biti veći (makroadenomi) ili manji od 10 mm (mikroadenomi); locirani su intraselarno (s mogućim širenjem infraselarno ili lateralno) ili ekstraselarno; po ponašanju su neinvazivni ili invazivni i tada govorimo o njihovom malignom ponašanju usprkos histološkim značajkama benignih tumora.

U upotrebi je tzv. peterorazinska klasifikacija tumora hipofize, prihvaćena i od Svjetske zdravstvene organizacije:

1. Funkcionalna klasifikacija tumora adenohipofize, koja dijeli tumore kao:
  - Endokrina hiperfunkcija
  - Klinički nefunkcionalni
  - Neodređenog funkcionalnog statusa
  - Endokrina prekomjerna produkcija iz ektopičnih sijela
2. Neuroradiološko- kirurška klasifikacija tumora adenohipofize, koja ih dijeli prema:
  - Lokaciji
  - Veličini
  - Shemi rasta
3. Histološka klasifikacija tumora adenohipofize
  - Adenomi
  - Karcinomi
  - Neadenomi
4. Imunohistokemijska klasifikacija tumora hipofize
5. Elektronsko- mikroskopska podjela adenoma hipofize, na temelju ultrastrukturnih značajki tumorskih stanica

Tumori hipofize obično nastaju autonomnim monoklonskim bujanjem stanica hipofize, neovisno o hipotalamusu, i odraz su somatskih mutacija protoonkogeni i tumor supresorskih gena, što govori u prilog hipofiznoj teoriji o patogenezi tumora hipofize. Hipotalamička teorija ističe važnost poremećaja u endokrinološkoj ravnoteži

u hipotalamusu, uz lučenje čimbenika rasta, koji djeluju na stanice adenohipofize i dovode do razvoja tumora.

**Klinička slika adenoma hipofize** karakterizirana je djelovanjem hormona i lokalnim dijelovanjem tumorske mase:

1. *endokrinološki poremećaji*. Karakteristična klinička slika posljedica je hipersekrecije pojedinih hormona adenohipofize i čini grupu funkcionalnih tumora. Ova grupa uključuje akromegaliju (zbog hipersekrecije hormona rasta), Cushingovu bolest (zbog hipersekrecije ACTH), galaktoreja- amenoreja sindrom (izazvan hipersekrecijom prolaktina), hipertireozu (zbog hipersekrecije TSH). Tumori koji luče gonadotropine najčešće se manifestiraju hipogonadizmom, iako se može pojaviti povećanje testisa ili višak testosterona. Klinička slika karakteristična za manjak pojedinih hormona hipofize može se razviti kao posljedica tumorskog pritiska na zdravu hipofizu. Hipogonadizam je često prvi simptom nedostatka hormona hipofize kao posljedica rasta tumorske mase. Konačno takav rast tumora dovodi do panhipopituitarizma.
2. *Klinička slika kao posljedica pritiska na susjedne anatomske strukture*. Ovi tumori su klinički, endokrinološki, često «nijemi», bez karakteristične kliničke slike koja nastaje kao posljedica hipersekrecije hormona. Dijagnoza se često postavlja kasno, kada se tumor proširio supraselarno i u kavernozi sinus. Klinička slika karakterizirana je širenjem i pritiskom tumorskog tkiva na hipofizu i njezine okolne strukture. Najraniji i najčešći simptom je jaka glavobolja udružena s ispadom u vidnom polju (klasična bitemporalna hemianopsija, čak i moguća amauroza) i hipogonadizmom. U slučaju lateralnog širenja tumora mogu nastati lezije kranijalnih živaca ili sindrom kavernoznog sinusa. Navedeni simptomi uvijek bude sumnju na makroadenom hipofize.

**Tumori hipofize dijagnosticiraju se** kliničkim pregledom. Od posebne je važnosti iscrpna anamneza i detaljan fizikalni i neuropsihijatrijski pregled. Nakon postavljene sumnje na adenom hipofize biramo, individualno za svakog bolesnika, endokrinološki program, testiranje. Svakom bolesniku mjerimo vrijednosti hormona u bazalnim uvjetima. Po potrebi, ovisno o prvim nalazima hormona, svakom se bolesniku rade funkcionalni testovi, kao npr. TRH, ITT, CRH test, radi dodatne procjene osovine hipotalamus- hipofiza- periferna žlijezda. Na temelju ovih testova procjenjuje se autonomnost sekrecije visokih vrijednosti hormona. Ukoliko se dokaže autonomnost pojedinog povišenog hormona mora se dokazati sjelo, mjesto, sjedište tumora. Tumorska masa, sjedište tumora najlakše se dokaže radiološkim metodama, prije svega MR selarne i paraselarne regije. MR-om možemo dokazati veličinu, proširenost, invazivni rast i mjesto tumora. Dodatnom oftalmološkom obradom dobivamo važne podatke o širenju tumora supraselarno prema očnom živcu. Često je upravo rast tumora prema očnom živcu razlog hitne operacije bolesnika.

Nakon postavljene dijagnoze tumora hipofize potrebno je izraditi **algoritam liječenja** za svakog bolesnika potpuno individualno.

U liječenju tumora primjenjuje se:

- Medikamentozno liječenje (agonisti dopamina, analozi somatostatina, inhibitori steroidogeneze)
- Operativno liječenje (transsfenoidni, transkranijski i endoskopski pristup)
- Iradijacijska terapija (konvencionalni izvori zračenja, brahiterapija, radiokirurške metode -“Gamma knife”, stereotaktičko zračenje linearnim akceleratorima)
- Kemoterapija
- Hormonalna nadomjesna terapija
- Genska terapija

Ciljevi terapije adenoma hipofize su: odstraniti tumorsku masu, ukloniti simptome i znakove bolesti, normalizirati hormonalni status, popraviti kvalitetu i dužinu života bolesnika, izbjeći komplikacije, izbjeći trajnu ovisnost o lijekovima, kao i trajnu hormonsku nadomjesnu terapiju.

## AKROMEHALIJA

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

Zbog pulsativnog lučenja GH i kratkog poluvremena života randomizirano mjerenje često nije dijagnostičko.

Obzirom da je sekrecija GH inhibirana glukozom u upotrebi je test opterećenja 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.

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.

Mjerenje serumske razine IGF-BP3 koji predstavlja glavni vezujući protein IGF-I.

Mjerenje serumske razine GHRH - nalaz viši od 300 pg/ml ukazuje na ektopičnu sekreciju GHRH, dok je u pituitarnoj bolesti vrijednost normalna ili čak suprimirana.

Određivanje razine serumskog prolaktina (PRL) čija vrijednost može biti povišena zbog kosekrecije GH i PRL ili zbog kompresije tumorske mase na infundibulum hipofize i posljedični manjak PIF-a.

Određivanje 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 zdjeličnih organa u svrhu detekcije malignog procesa s posljedičnim ektopičnim lučenjem HR ili GHRH.

### **Terapijski pristupi u liječenju akromegalije**

Cilj liječenja predstavlja smanjenje simptoma uzrokovanih lokalnom masom i/ili ekscresnom 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 s pridruženom normalizacijom serumskih koncentracija IGF-I.

U liječenju se primjenjuje multimodalitetni pristup s neurokirurškim liječenjem kao prvolinijskim pristupom te u nastavku optimalnim medikamentnim liječenjem. Terapija zračenjem provodi se 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 s 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 (makroadenomi s infiltracijom kavernoznog sinusa lateralno od karotidne arterije i sa transkapsularnom intraarahnoidnom invazijom) moguće je primarno medikamentno liječenje ili primarna kirurška dekompresija, u nastavku kombinirana s 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 polživota somatostatina danas su u upotrebi dugodjelujući analozi (oktreotid LAR 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:

- prva linija liječenja u slučaju očekivanog slabog rezultata operativnog liječenja (npr. u slučaju velikih ekstraselarnih tumora bez udruženih kompresivnih simptoma);
- postoperativno u ostvarivanju pune biokemijske kontrole;
- preoperativno sa ciljem poboljšanja komorbiditeta koji mogu komplicirati operativno liječenje;
- s 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 analozima u slučaju nepotpune laboratorijske remisije jer kao monoterapija imaju slab učinak.

Bromokriptin je pokazao 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.

GHRA-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 stereotaktička RT (aplicirana gamma-nožem linearnog akceleratora), izbor koje obično određuje veličina tumora; manje lezije se tretiraju gamma-nožem. Do postizanja punog radioterapijskog učinka (cca 10-15 g. za konvencionalnu, a za sada čini se nekoliko godina za stereotaktičku RT) primjenjuje se medikamentna terapija.

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

## **Monitoring bolesnika s akromegalijom**

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.

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.

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.

ECHO srca u slučaju pozitivnog nalaza kardiomiopatije uz daljnju kontrolu kardiologa.

Kolonoskopija - daljnje kontrole u slučaju pozitivnog nalaza polipa prema međunarodnim gastroenterološkim smjernicama.

## PROLAKTINOMI

Tumori hipofize koji luče prolaktin su najčešći tip funkcionalnih tumora hipofize. Također, to su jedini tumori koji mogu biti liječeni i isključivo medikamentnom terapijom zbog čega je posebno važan zadovoljavajući dijagnostički algoritam.

Prolaktin luče laktotropne stanice prednjeg režnja adenohipofize, a njegovo stvaranje i oslobađanje regulira hipotalamus. Za razliku od ostalih hormona hipofize, u ovom slučaju je hipotalamičko djelovanje prvenstveno inhibitorno. U hipotalamusu se stvaraju dva hormona koji utječu na oslobađanje prolaktina: *PIF* (*prolactin-inhibiting factor*), danas se zna da je to dopamin, te *PRF* (*prolactin releasing factor*). Kao inhibitorni čimbenik navodi se još i *GABA*, a poznati stimulator je i hipotalamički *TRH*.

**Klinička slika** hiperprolaktinemije različita je u muškaraca i žena. Naime, suvišak prolaktina u žena će relativno rano dovesti do poremećaja menstrualnog ciklusa i galaktoreje, ili pak do anovulatornih, ali redovitih ciklusa, odnosno do primarnog ili sekundarnog steriliteta. U ženskih pacijenata će stoga adenomi u trenutku dijagnosticiranja biti obično mikroadenomi (90%) bez razvijenih neuroloških i/ili oftalmoloških simptoma. S druge strane, u muškaraca su simptomi tumora dulje diskretni, obično u smislu slabije potencije i hipogonadizma, pa će ti tumori prilikom postavljanja dijagnoze već biti makroadenomi (80%), često s neurološkim i oftalmološkim ispadima.

**Dijagnostika** hiperprolaktinemije i prolaktinoma obuhvaća endokrinološko testiranje uz neuroradiološku i oftalmološku obradu. Prije započinjanja opsežne obrade važno je isključiti neke druge uzroke porasta prolaktina. Najčešće su to trudnoća i laktacija, zatim hipotireoza, sindrom policističnih ovarija te uzimanje nekih lijekova koji mogu djelovati preko dopaminskih receptora.

Endokrinološkom obradom određuju se bazalne vrijednosti svih hormona hipofize i ciljnih žlijezdi, kao i u svih ostalih funkcionalnih ili nefunkcionalnih tumora hipofize. Posebno je važno odrediti vrijednosti ritma kortizola i isključiti hipokortizam koji perioperativno može životno ugroziti bolesnike. U slučaju nižih, no održanih vrijednosti indiciran je i ITT (*insulin tolerance test*) uz određivanje kortizola u stanju stresa, u ovom slučaju u hipoglikemiji.

Kod hiperprolaktinemije na raspolaganju su stimulacijski i supresijski testovi kojima dokazujemo ili isključujemo autonomnost procesa, a to su TRH test, sulpirid test te bromergonski test. Nakon aplikacije TRH (200 µg iv) normalno dolazi do porasta prolaktina nakon 30 minuta, obično 3-5 puta iznad bazalne vrijednosti, a taj učinak izostaje kod hiperprolaktinemije uzrokovane adenomom. Do porasta koncentracije fiziološki dolazi i nakon aplikacije sulpirida, dok je normalno učinak

bromokriptina supresijski, a supresija izostaje u bolesnika s prolaktinomom. Bromergonski test je ujedno i svojevrsna priprema za terapiju agonistima dopamina jer pokazuje do koje mjere će eventualna medikamentna terapija dovesti do željenog efekta normalizacije prolaktina.

Neuroradiološki „zlatni standard“ za dijagnostiku svih tumora hipofize, pa tako i prolaktinoma, jest magnetna rezonanca selarne i paraselarne regije s dinamskim skenovima kojom se mogu prikazati i vrlo maleni tumori, veličine do 2 mm. Važno je, posebno kod manjih tumora, da pretragu interpretira iskusni neuroradiolog te da se učini poseban protokol za hipofizu. U slučaju nemogućnosti izvođenja magnetne rezonance, obično zbog kontraindikacije od strane pacijenta, indicirana je kompjutorizirana tomografija (MSCT). U bolesnika u kojih neuroradiološki nije dokazan tumorski proces postavlja se dijagnoza primarne hiperprolaktinemije. U tih pacijenata riječ je ili o vrlo malim tumorima koji se, unatoč napretku dijagnostičkih metoda, ne mogu vizualizirati, ili pak o hiperplaziji laktotrpnih stanica s posljedičnom hiperprolaktinemijom, obično blažeg stupnja.

Oftalmološka obrada važna je posebno kod makroadenoma jer oni svojim supraselarnim širenjem i pritiskom na hijazmu optičkog živca mogu dovesti do suženja vidnog polja. Iako danas postoje i mnoge sofisticiranije kompjutorizirane metode, pretraga koja se i danas najviše koristi za dokazivanje patološkog procesa u području hijazme jest vidno polje po Goldmannu.

Od ostalih subspecijalističkih grana pojedini bolesnici vrlo često zahtijevaju i ginekološku, urološku i neurološku obradu te praćenje.

**Terapija** prolaktinoma može biti medikamentna, operativna i/ili iradijacijska.

Medikamentna terapija – koriste se agonisti dopamina koji, vezanjem za dopaminske receptore (D2), dovode do normalizacije razine prolaktina, a imaju i tumoricidno djelovanje te dovode do smanjivanja, a ponekad i nestanka tumora. Najdulje je u uporabi, skoro 40 godina, *bromokriptin* koji se daje u vrlo varijabilnoj dnevnoj dozi od 2,5-20 mg. Obzirom da ovaj lijek ima brojne neugodne nuspojave (slabost, mučnina, povraćanje, depresija, ortostatska hipotenzija, nazalna kongestija), važno je dozu titrirati postupno, ponekad kroz dulji vremenski period. U slučaju nepodnošenja lijeka ili kod rezistencije (10% svih bolesnika) uvodi se noviji preparat, *kabergolin*, čija prednost su veći afinitet vezanja za D2 receptor te manje izražene nuspojave. Lijek se ordinira jednom do dva puta tjedno u dozi od 0,5 do 2 mg čime se postiže bolja suradljivost bolesnika. Na svjetskom tržištu postoje još dva preparata, *kvinagolid* (0,1-0,6 mg dnevno) koji se daje u slučaju rezistencije na bromokriptin i kabergolin te *pergolid* koji je iz većine zemalja povučen s tržišta zbog uzrokovanja fibroze srčanih zalistaka.

Neurokirurška terapija – danas se na tumor pristupa najčešće transsfenoidalnim pristupom, endoskopski kod manjih tumora, te klasično kod većih procesa. U slučaju izraženog supraselarnog rasta tumora može se kombinirati

transsfenoidalni i transkranijalni pristup. Cilj neurokirurškog liječenja je potpuno odstranjivanje tumora uz normalizaciju vrijednosti prolaktina i povlačenje kliničke slike. Očekivani uspjeh operativnog liječenja ovisi o veličini tumora i stupnju lokalne invazivnosti, prvenstveno prodoru u kavernozi sinus.

Iradijacijska terapija gotovo nikada nije prvi vid terapije prolaktinoma, nego je obično kombinirana s medikamentnom i neurokirurškom terapijom. Danas se rjeđe koristi frakcionirano konvencionalno zračenje, a češće stereotaktička „gamma-knife“ iradijacija kojom se postižu visoke doze zračenja ciljano na tumorsko tkivo, uz očuvanje okolnog tkiva. Gamma- knife terapija je idealna za male procese smještene unutar kaveroznog sinusa, a nije adekvatna kod tumora većih od 1 cm te onih smještenih uz hijazmnu optičkog živca. Najčešće nuspojave su (pan)hipopituitarizam te oštećenje vidnog živca. Efekt, ali i nuspojave, ove terapije očituju se najranije nakon 6 mjeseci, a nerijetko i u periodu od više godina (do 10 godina).

### **Smjernice za liječenje prolaktinoma**

Nakon postavljanja dijagnoze prolaktinoma važno je razlikovati mikro- i makroadenome. Mikroadenomi manji od 5 mm se liječi primarno medikamentno, postupnim uvođenjem bromokriptina ili pak modernijim kabergolinom. Prolaktinome manje od 5 mm, ali uz širenje prema kavernozi sinus te one veće od 5 mm poželjno je operirati poštudnom transsfenoidalnom metodom uz očuvanje zdravog tkiva hipofize. Makroadenome, odnosno tumore veće od 1 cm, potrebno je operirati. U slučaju rezidue tumora postoperativno preporučamo uvođenje medikamentne terapije agonostima dopamina (bromokriptin ili kabergolin), ponekad u vrlo visokim dozama koje je poželjno uvoditi u bolničkim uvjetima. Također, pristupa se iradijacijskoj terapiji, u današnje vrijeme češće gamma-knifeu.

**Praćenje** bolesnika s prolaktinomom je dugotrajno, a često i doživotno. Nakon operacije u terapiju se svim pacijentima uvodi hidrokortizon uz povremeno određivanje ritma kortizola (8h i 16h) te slobodnog kortizola u 24-satnom urinu zbog procjene doze i potrebe za nadomjesnim liječenjem. Rano postoperativno određuje se razina prolaktina kao prvi parametar uspjeha operacije. Također, važno je pratiti i ostale hormone hipofize i ciljnih žlijezdi te po potrebi uvesti nadomjesnu terapiju. Prva postoperativna MR selarne regije radi se 3 mjeseca nakon operacije kada je najranije moguće procijeniti uspješnost zahvata, a kasnije se kontrole određuju individualno, obično jednom godišnje. Vidno polje po Goldmannu prati se u godišnjim intervalima, a vrlo često neposredno nakon operacije dolazi do poboljšanja postojećeg preoperativnog patološkog nalaza (uglavnom kod makroadenoma). U slučaju duljeg trajanja hiperprolaktinemije i posljedičnog hipogonadizma potrebno je učiniti denzitometriju zbog procjene gustoće kostiju kako bi se na vrijeme uvelo adekvatno liječenje. Također, u žena su neophodne redovite kontrole ginekologa te praćenje menstrualnog ciklusa obzirom da je često riječ o mladim ženama koje žele trudnoću.

## **ACTH SECERNIRAJUĆI PITUITARNI ADENOMI**

### **(MB. CUSHING)**

Cushingova bolest je najčešći oblik endogene hiperkortizolemije, a obuhvaća 70% svih slučajeva s izrazitom prevalencijom u žena generativne dobi. Kod 80-90% bolesnika radi se o mikroadenomom hipofize, a samo se manji broj, oko 10-20%, prezentira u obliku makroadenoma koji pokazuju sklonost lokalnoj invaziji s ekstraselarnim širenjem.

Osnovna i praktički jedina terapija Cushingove bolesti je neurokirurška, a u dijagnostici i terapiji sudjeluje multidisciplinarni tim sastavljen od endokrinologa, neurokirurga, onkologa i radiologa. U današnje vrijeme dijagnostika tumora je znatno olakšana zbog mogućnosti dobre vizualizacije tumora MR-om selarne i paraselarne regije. Velika većina operacija hipofize vrši se selektivnim transfenoidalnim putem, sve više endoskopskom metodom, dok je kraniotomija vrlo rijetko indicirana.

Ukoliko se nakon operacije nađu kriteriji izlječenja Cushingove bolesti u smislu povlačenja kliničke slike hiperkortizolizma i normalizacije endokrinoloških parametara, potrebno je samo daljnje hormonalno praćenje bolesnika. Endokrinološki kriteriji za izlječenje su: normalizacija bazalnih vrijednosti ACTH i kortizola, normalan dnevni ritam i uredan odgovor u supresijskom deksametazonskom testu kao i stimulacijskom testu inzulinske hipoglikemije te uredan slobodni kortizol u 24h urinu. Bolesnike se prati u početku u vremenskim intervalima od oko 6 mj, a kasnije jednom godišnje. Kao i u ostalih adenoma hipofize, prva postoperativna MR selarne regije preporuča se tri mjeseca nakon operacije, a kasnije jednom godišnje.

Nakon adenomektomije zbog tranzitorne sekundarne adrenalne insuficijencije uzrokovane supresijom normalnih kortikotropnih stanica neophodna je nadomjesna terapija glukokortikoidima u trajanju od nekoliko mjeseci do dvije godine.

Međutim, ako postoperativno nema kriterija za izlječenje, odnosno i nadalje perzistiraju povišene vrijednosti ACTH s posljedičnom hiperkortizolemijom potrebno je, u slučaju neuroradiološke potvrde rezidue tumora, ponoviti operaciju transsfenoidalnim putem. U rijetkim slučajevima kada se nije uspjelo vizualizirati tumor hipofize pristupa se totalnoj hipofizektomiji, najčešće u bolesnika starije životne dobi.

Ako ni tada nema izlječenja mora se pomišljati na ektopično odnosno paraneoplastičko lučenje ACTH ili CRH (obično su u tim slučajevima vrijednosti ACTH znatno povišene). Ektopično izlučivanje ACTH najčešće se javlja u karcinomu pluća, epitelnom tumoru timusa, tumoru Langerhansovih otočića, karcinoidnim tumorima te medularnom karcinomu štitnjače i feokromocitomu.

Ukoliko, međutim, i nadalje perzistira teška hiperkortizolemija s razaranjem cijelog organizma, kao jedina opcija terapije na raspolaganju je bilateralna adrenalektomija, po mogućnosti laparoskopskom metodom u dva akta. Nakon odstranjivanja nadbubrežnih žlijezdi neophodna je doživotna nadomjesna terapija hidrokortizonom.

S vremenom može doći do progresije veličine tumora hipofize s invazivnim rastom u lokalne strukture kavernozičnih sinusa kao i sa supraselarnim širenjem uz destrukciju i pogoršanje vida pritiskom na hijazmu vidnog živca, što u konačnici može dovesti do potpunog gubitka vida. Tada se nakon bilateralne adrenalektomije ponovno mora učiniti operativna redukcija tumora selarne regije transfenoidalnim putem uz dekompresiju zahvaćenih struktura. Prema potrebi nakon toga može se provesti i iradijacijska terapija gamma nožem.

Na raspolaganju u liječenju nekih sekretornih tumora hipofize postoji i medikamentna terapija. U ovom tipu tumora imamo na raspolaganju dvije grupe lijekova: jedna smanjuje hipotalamičko lučenje CRH, a posljedično i ACTH, dok druga grupa inhibira sekreciju kortizola. Međutim, terapija lijekovima se kod Cushingove bolesti gotovo nikada ne provodi zbog puno nuspojava, a izostanka trajnog izlječenja.

Kod hipofiznih tumora dolazi u obzir i radioterapija koja može biti frakcionirana konvencionalna, i danas češće primijenjena stereotaktična koja se aplicira gamma nožem linearnog akceleratora. Međutim, kod ACTH pituitarnih tumora nije pogodna zbog znatno odgođenog efekta djelovanja (6 mjeseci do više godina), prilikom čega mogu nastupiti višekratne komplikacije osnovne bolesti uz potencijalan fatalan ishod.

U zaključku iz gore navedenog proizlazi da je jedina efektivna terapija Cushingove bolesti kirurška. Danas se provode poštudne operacije za bolesnika te ukoliko je potrebno i laparoskopska bilateralna adrenalektomija.



## TSH TUMORI

TSH tumori uzrokovani su autonomnim lučenjem TSH ili  $\alpha$ - /  $\beta$ - podjedinice TSH iz tireotrofnih stanica hipofize i ne reagiraju na supresiju hormonima štitnjače ili na stimulaciju s TRH. U 25% slučajeva luči se i HR i PRL s pripadajućom kliničkom slikom. Ovi tumori su izuzetno rijetki; čine oko 1% funkcionalnih tumora hipofize. U preko 90% slučajeva su makroadenomi. Najčešće se javljaju iza 60.godine života, s jednakom spolnom raspodjelom.

**Klinička slika** odraz je djelovanja pojačano izlučenog TSH koji dovodi do pojačanog stvaranja i otpuštanja T3 i T4, što se očituje strumom, hipertireozom, a zbog veličine tumora i simptomima lokalne invazije: smetnje vida, glavobolja, paraliza kranijalnih živaca, hipogonadizam. Kod nekih tumora luči se biološki inaktivan TSH, pa klinička slika hipertireoze izostaje.

**Dijagnoza** bolesti postavlja se na temelju anamneze, kliničke slike, mjerenjem razine TSH,  $\alpha$ -/  $\beta$ - glikoproteinske podjedinice i hormona štitnjače u serumu (T3, T4, fT3, fT4), testom supresije s T3 (80-100  $\mu$ g T3 dnevno kroz 8-10 dana), testom stimulacije s TRH (200  $\mu$ g), testom supresije sandostatinom i bromokriptinom, neurološkim i neurooftalmološkim pregledom, neuroradiološkom dijagnostikom (CT, MR selarne i paraselarne regije).

Budući da se vrlo često ovi tumori otkrivaju u uznapredovalom stadiju bolesti, potrebno je odrediti i ostale hormone hipofize i ciljnih žlijezda, posebice kortizola.

**Diferencijalno dijagnostički** treba isključiti primarnu hipertireozu, te pituitarnu rezistenciju na hormone štitnjače.

**Liječenje** se provodi u prvom redu operativnim putem- neurokirurgijom (u 38% postiže se izlječenje). Ukoliko postoperativno zaostane rezidua ili dođe do recidiva tumora, primjenjuje se radiokirurško liječenje, iradijacija ili medikamentozna terapija:

- sandostatin (Oktreotid). Kod 90% bolesnika smanjuje se lučenje TSH/alfa-TSH, kod znatnog broja bolesnika postiže se redukcija tumora (50% bolesnika);
- agonisti dopamina (Bromergon)- smanjenje TSH u 30% bolesnika;
- radioaktivni jod, antitireoidni lijekovi.

**Praćenje** je dugotrajno, s redovitim endokrinološkim i neuroradiološkim kontrolama. Važan postoperativni marker je test supresije s T3, u kojem se TSH kod uspješnog odstranjenja tumora normalizira.

## FSH/LH TUMORI

FSH/LH tumori nastaju autonomnim i pojačanim lučenjem FSH/LH iz gonadotropnih stanica hipofize. Neki nefunkcionalni tumori također proizvode FSH i/ili LH i/ili  $\alpha$  i  $\beta$  podjedinice, sa ili bez kliničkih simptoma. Ovi su tumori rijetki, čine svega oko 1% tumora hipofize. Većinom su makroadenomi. Najčešće se javljaju u muškaraca starijih od 50 godina, a rijetko u pre- i postmenopauzalnih žena.

**Klinička slika** rijetko je posljedica pojačanog biološkog djelovanja FSH (povećanje testisa) i LH (porast testosterona). Češće se radi o biološkoj neaktivnosti FSH/LH što se očituje hipogonadizmom i smanjenjem libida. Svojom veličinom tumor uz dugu latenciju napokon uzrokuje simptome lokalnog djelovanja- prvenstveno poremećaje vida i promjene vidnog polja, blagu hiperprolaktinemiju, a u kasnijem stadiju bolesti i hipopituitarizam.

**Dijagnoza** bolesti postavlja se na temelju anamneze, kliničke slike, mjerenja razine FSH, LH,  $\alpha$  i  $\beta$  podjedinica, testosterona, PRL (obično je  $< 100 \mu\text{g/L}$ ), testom stimulacije s TRH s posljedičnim porastom FSH, LH,  $\alpha$  i  $\beta$  podjedinica u 40-50% bolesnika s tumorom, porastom testosterona na primjenu hCG (dokaz biološke neaktivnosti LH), neurooftalmološkim i neurološkim pregledom, neuroradiološkom dijagnostikom (CT, MR selarne regije).

**Diferencijalno dijagnostički** valja misliti na primarni hipogonadizam i menopauzu.

Važno je dobrom dijagnostikom razlikovati gonadotropinome od nefunkcionalnih tumora- makroadenoma, budući da je za postoperativno praćenje kao tumorski marker kod gonadotropinoma prikladan upravo hormon i/ili podjedinica koja se izlučuje u suvišku.

**Liječenje** se provodi kirurškim zahvatom (u prvom redu transsfenoidalnim putem) i/ili zračenjem (kao nastavak neuspješnog kirurškog liječenja). Nema konzistentne efektivne medikamentozne terapije za ove tumore; pokušaji liječenja bromokriptinom, oktreotidom i anatagonistima gonadoliberina nisu doveli do željenih rezultata.

Zbog mogućeg recidiva bolesti potrebno je dugotrajno postoperativno praćenje, koje uključuje neuroradiološku i endokrinološku obradu, kao i redovite neurooftalmološke kontrole.

## NEFUNKCIONALNI TUMORI HIPOFIZE

Nefunkcionalni tumori čine oko 25-30% svih adenoma hipofize. Javljaju se podjednako u muškaraca i žena. Karakterizirani su izostankom kliničkih znakova hipersekrecije bilo kojeg hormona adenohipofize. Neki tumori sintetiziraju glikoproteinske hormone (gonadotropine) i/ili njihove slobodne  $\alpha$ - ili  $\beta$ - podjedinice, te čimbenike rasta. Najčešće su makroadenomi.

**Klinička slika.** Zbog nespecifične kliničke slike dijagnosticiraju se kasno. Klinička slika i bolest nastupa većinom postupno. Dominiraju simptomi kompresije tumorskom masom: smetnje vida (u 30-50% bolesnika kao prvi simptom), glavobolje, paraliza kranijalnih živaca, sindrom kavernoznog sinusa, hipopituitarizam (hipogonadizam- impotencija, poremećaji menstrualnog ciklusa, galaktoreja), blaga hiperprolaktinemija.

**Dijagnoza** se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike, mjerenja bazalnih vrijednosti hormona (TSH, T4, PRL, HR, ACTH, kortizol u 8 i 17 sati, LH, FSH, estradiol i progesteron u žena, testosteron u muškaraca, a ponekad i ADH te osmolalnost seruma i urina), dinamičkim testovima stimulacije (ITT, TRH, LHRH); neurološkim i neurooftalmološkim pregledom (vidno polje po Goldmannu), neuroradiološkom obradom (CT, MR selarne i paraselarne regije). Testovi supresije nisu indicirani (hipopituitarizam!).

**Diferencijalno dijagnostički** treba misliti na tumore hipotalamusa, kraniofaringeom, sekundarne tumore sele, aneurizme, ciste, "sindrom prazne sele", gonadotropinome, prolaktinome.

**Liječenje.** Cilj je liječenja uklanjanje tumorske mase, dekompresija okolnih struktura. Provodi se kirurškim zahvatom (transsfenoidni pristup, transkranijalni- kod jako velikih tumora); zračenjem (kad postoji kontraindikacija za operaciju, kod postoperativnog recidiva tumora). Važna je preoperativna priprema bolesnika: u slučaju hipokortizma uvesti hormonsko nadomjesno liječenje.

**Prognoza** bolesti ovisi o vremenu postavljanja dijagnoze. Kasno postavljena dijagnoza u pravilu je povezana s velikim tumorima koji infiltriraju okolne strukture i često se ne mogu potpuno kirurški riješiti. Često je potrebno nadomjesno hormonsko liječenje. Praćenje je dugotrajno; recidivi bolesti mogu se javiti i nekoliko godina nakon operativnog zahvata.







