

Rozpoznawanie i leczenie gruczolaków przysadki mózgowej

Ranee R. Lleva, Silvio E. Inzucchi

Current Opinion in Oncology 2011, 23: 53-60.

CEL PRACY

W praktyce lekarskiej często mamy do czynienia z gruczolakami przysadki mózgowej rozpoznanymi z powodu wywołanych przez nie objawów albo przypadkowo. Mogą one zaburzać czynność przysadki mózgowej i przez to znacząco wpływać na chorobowość, umieralność oraz jakość życia.

OSTATNIE ODKRYCIA

Objawy zależą od typu nowotworu. Mikrogruczolaki mogą przebiegać bezobjawowo lub powodować zaburzenia zależne od nadmiaru wydzielanych hormonów. Natomiast makrogruczolaki wywołują tzw. efekt masy. Wśród typów histologicznych gruczolaków przysadki mózgowej są: gruczolaki wydzielające prolaktynę, gruczolaki nieczynne hormonalnie, gruczolaki wydzielające hormon wzrostu, hormon adrenokortykotropowy lub tyreotropowy. W niniejszym artykule przedstawiono aktualne metody rozpoznawania gruczolaków przysadki mózgowej i leczenia dotkniętych nimi chorych. Omówiono postępy w leczeniu zachowawczym chorych na poszczególne rodzaje tych nowotworów, zwracając uwagę na nowe możliwości terapeutyczne. Przeanalizowano rolę leczenia chirurgicznego. Podkreślono znaczenie nadzoru oraz monitorowania chorych po operacji.

PODSUMOWANIE

Nowoczesne metody rozpoznawania i leczenia gruczolaków przysadki mózgowej znacznie poszerzają możliwości opieki nad chorymi.

SŁOWA KLUCZOWE

akromegalia, gruczolaki, choroba Cushinga, przysadka mózgowa, gruczolak wydzielający prolaktynę

WPROWADZENIE

Przysadka mózgowa jest źródłem wielu hormonów odgrywających kluczową rolę w regulacji działania gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zaburzenia czynności przysadki mózgowej znacząco wpływają na chorobowość, umieralność i jakość życia. Najczęstszymi przyczynami takich zaburzeń są guzy przysadki mózgowej, głównie łagodne gruczolaki, a także następstwa leczenia z ich powodu. Leczenie gruczolaków ma na celu zniesienie efektu masy oraz przywrócenie prawidłowej czynności przysadki mózgowej, gdy tylko to możliwe.

Dr Lleva,
Section of Endocrinology,
Yale University,
New Haven, Connecticut,
Stany Zjednoczone.

Dr Inzucchi,
Section of Endocrinology,
Yale University,
New Haven, Connecticut,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:
Silvio E. Inzucchi, MD,
PO BOX 208020, New Haven,
CT 06520-8020, USA;
e-mail: Silvio.inzucchi@yale.edu

TABELA 1

Gruczolaki przysadki mózgowej: rozkład w zależności od typu guza		
Typ gruczolaka przysadki mózgowej	Nadmiernie wytwarzany hormon	Częstość występowania
Prolaktynoma	Prolaktyna	22-73% ^{1,3,5,7,11}
Gruczolaki nieczynne hormonalnie	–	30-39% ^{1,3,10}
Somatotropinoma	GH	15-21% ³
Kortykotropinoma	ACTH	5-11% ^{1,3}
Tyrotropinoma	TSH	<1-2% ^{3,24}

ACTH – hormon kortykotropowy, GH – hormon wzrostu, TSH – hormon tyreotropowy.

^aCzasami wybarwiają się w kierunku gonadotropin, zwłaszcza FSH.

EPIDEMIOLOGIA

Gruczolaki przysadki mózgowej stanowią około 5-20% pierwotnych guzów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u dorosłych.¹ Często są rozpoznawane przypadkowo podczas badania pośmiertnego lub badań obrazowych mózgu i są najbardziej powszechnymi guzami wewnątrzczaszkowymi u dorosłych.² Skojarzona analiza wyników badań pośmiertnych i badań radiologicznych ujawniła, że całkowity odsetek występowania tych nowotworów wyniósł 17%.¹ W tabeli przedstawiono typy gruczolaków przysadki mózgowej w zależności od ich utkania histologicznego. Rzadszymi guzami przysadki mózgowej lub sąsiadujących z nią struktur są: czaszko gardłaki, torbiele z kieszonki Rathkego, oponiaki, nowotwory zarodkowe oraz glejaki. Omówienie ich wykracza poza ramy tego artykułu.

PATOGENEZA

Do rozwoju gruczolaków przysadki przyczynia się kilka mutacji genowych. Mutacje pobudzające dotyczą *Gsp*, onkogenu kodującego podjednostkę glikoproteiny (glycoprotein subunit, GSU), powodują rozwój gruczolaków wydzielających hormon wzrostu.¹ Rzadko spotykany występujący rodzinnie zespół Carneya, w przebiegu którego występuje akromegalia, jest wynikiem mutacji genu supresorowego nowotworu kodującego podjednostkę 1 α kinazy białkowej A (białko PRKAR1A) u 60-66% chorych.^{1,3} Akromegalia jest też objawem zespołu McCune'a i Albrighta wywołanego mozaikowością dla mutacji onkogenu *GNAS*, którą stwierdzono w 30-40% guzów wydzielających hormon wzrostu (growth hormone, GH).^{3,4} Do 2008 r. odkryto 565 różnych mutacji genu supresorowego nowotworu *MEN-1* kodującego białko meninę, występujących u chorych na zespół mnogich nowotworów gruczolów

dokrewnych typu 1 (multiple endocrine neoplasia type 1, MEN 1), dziedziczony w sposób autosomalny dominujący. Prawdopodobnie nie ma zależności między miejscem wystąpienia mutacji a fenotypem. Około 2,7% gruczolaków przysadki mózgowej występuje w przebiegu MEN 1, a rozpoznaje się je u około 40% chorych na MEN 1. Większość z nich to makrogruczolaki wydzielające prolaktynę. Rodzinny izolowany gruczolak przysadki mózgowej (familial isolated pituitary adenoma, FIPA) jest następstwem mutacji genu kodującego białko wchodzące w interakcję z receptorem aryłowodorowęglowym (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene, *AIP*). Wśród FIPA 63% to makrogruczolaki i częściej mają one charakter inwazyjny.¹

W rozwoju gruczolaków przysadki mózgowej rzadko uczestniczą znane geny supresorowe nowotworów, w tym *TP53* i *RB*, a także onkogeny, takie jak rodzina *Ras*. W przebiegu nawrotowego inwazyjnego gruczolaka wydzielającego prolaktynę wyodrębniono mutacje genu *H-Ras*, natomiast w rakach przysadki mózgowej mutacje *TP53*. Do innych zaburzeń genetycznych towarzyszących powstawaniu gruczolaków przysadki mózgowej należą: zwiększenie ekspresji genu transformującego guzy przysadki (pituitary tumor transforming gene, *PTTG*), alternatywne zapoczątkowanie transkrypcji genu receptora typu 4 czynnika wzrostu fibroblastów wywodzącego się z guza przysadki (pituitary-tumor-derived fibroblast growth factor receptor 4, *Ptd-FGFR4*) lub metylacja promotora genów supresorowych nowotworów. Opisywano też nieprawidłową ekspresję białka *GADD45G* (growth arrest and DNA damage-inducible protein gamma), kinazy białkowej związanej ze śmiercią (death-associated protein kinase, *DAP kinase*), genu apoptozy guzów przysadki (pituitary tumor apoptosis gene, *PTAG*), genu *TP27* (*Kip 1*), *MEG3A* (maternally expressed protein 3A) oraz *ZAC* (zinc-finger protein pleiomorphic adenoma gene-like 1), 3 których znaczenie w patogenezie tych guzów pozostaje jednak nieznanne.

OBRAZ KLINICZNY

Mikrogruczolaki (<1 cm) są rozpoznawane z powodu objawów nadczynności hormonalnej lub przypadkowo. Rzadko wywołują objawy efektu masy. Natomiast makrogruczolaki (≥ 1 cm) ujawniają się z powodu efektu masy lub nadczynności hormonalnej, w zależności od ich utkania histologicznego (patrz niżej). Przykłady mikro- i makrogruczolaka przedstawiono na rycinach 1 i 2.

Makrogruczolaki rozrastają się zwykle ku górze i mogą uciskać znajdujące się nad nimi skrzyżowanie nerwów wzrokowych, powodując skroniowe ubytki w polu widzenia. Rozrost w kierunkach bocznych przyczynia się do naciekania zatok jamistych, przez które przechodzą nerwy czaszkowe III, IV, V1, V2 i VI. Uciśnięcie ich może powodować podwójne widzenie, opadanie powiek, porażenie mięśni okoruchowych i osłabienie czucia

w obrębie twarzy. Rozprzestrzenianie się guza ku dołowi może prowadzić do zajęcia zatoki klinowej, ujawniającego się wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, płynotokiem z nosa, niedrożnością nosowej części gardła i zakażeniem. Makrogruczolaki przysadki mogą też powodować bóle głowy wywołane rozciąganiem opony twardej. Ucisk prawidłowej tkanki przysadki przez większe gruczolaki bywa przyczyną jej częściowej lub całkowitej niedoczynności albo hiperprolaktynemii na skutek uciśnięcia szypuły przysadki (z powodu utrudnienia przepływu dopaminy do prawidłowych komórek laktotropowych przysadki).⁴

GRUCZOLAKI WYDZIELAJĄCE PROLAKTYNĘ

Najczęstszymi guzami przysadki mózgowej są gruczolaki wydzielające prolaktynę, których występowanie w ogólnej populacji sięga około 100/1 000 000 osób. Wśród chorych przed ukończeniem 50 lat wyraźnie dominują kobiety (10:1), potem zaś częstość występowania u obu płci się wyrównuje.⁵ Hipoprolaktynemia zakłóca pulsacyjne wydzielanie gonadoliberyny (gonadotropin-releasing hormone, GnRH), co zaburza wydzielanie folikulo-tropiny (follicle-stimulating hormone, FSH) i hormonu luteinizującego (luteinizing hormone, LH) oraz upośledza czynność gonad. Kobiety zgłaszają się zwykle z powodu skąpych miesiączek i niepłodności. U mężczyzn występują zaburzenia wzdru prącia, osłabienie popędu płciowego, niepłodność i ginekomastia. U chorych obojga płci stwierdza się niekiedy mlekotok (częściej u kobiet) oraz zmniejszenie masy kostnej. U kobiet częstsze są mikrogruczolaki, a u mężczyzn makrogruczolaki.

Rozpoznanie gruczolaka wydzielającego prolaktynę wymaga wykluczenia innych przyczyn hiperprolaktynemii, takich jak przyjmowanie niektórych leków lub pierwotna niedoczynność tarczycy.⁶ U chorych z większymi guzami, poza oznaczeniem stężenia prolaktyny (PRL) należy zbadać inne parametry czynności przysadki mózgowej, takie jak stężenie tyreotropiny (TSH), wolnej T4, poranne stężenie kortyzolu, stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1), FSH, LH, testosteronu, a niekiedy również hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i GH, by wykluczyć niedoczynność przysadki mózgowej lub współistnienie nadmiernego wydzielania innego hormonu. Około 45% makrogruczolaków przebiega z niedoczynnością przysadki mózgowej.^{7••} Najczęściej występują guzy wydzielające zarówno GH, jak i prolaktynę.

W miarę powiększania się guza stężenie prolaktyny zwykle wzrasta.⁸ U poszczególnych chorych zmiana stężenia PRL może odzwierciedlać powiększenie lub zmniejszenie się guza. Podwyższone stężenie na poziomie poniżej 100-150 µg/l może być skutkiem przyjmowanych leków (zwykle antydopaminergicznych), uciśnięcia szypuły przysadki mózgowej lub występować w przebiegu niektórych mikrogruczolaków wydzielających PRL. Stężenia

RYCINA 1



Mikrogruczolak przysadki mózgowej (oznaczony strzałką) wielkości 7-8 mm u 56-letniego mężczyzny z akromegalią.

RYCINA 2



Makrogruczolak przysadki mózgowej wydzielający prolaktynę (oznaczony strzałką) u 40-letniego mężczyzny.

przekraczające 150 µg/l są skutkiem rozwoju gruczolaka wydzielającego PRL, a jeśli przekraczają 500 µg/l, prawdopodobnie jest to makrogruczolak.⁸ Obserwowane objawy nie zawsze korelują ze stężeniami prolaktyny, choć stężenia powyżej 150 µg/l współistnieją zwykle z poważnymi zaburzeniami czynności gonad.

Od lat 80. ubiegłego stulecia, tj. zaraz po wprowadzeniu bromokryptyny, w pierwszej linii leczenia chorych

na gruczolaki przysadki wydzielające PRL zaczęto wykorzystywać agonistów dopaminy. Bardzo skutecznie normalizują one stężenia PRL, dzięki czemu powraca czynność gonad i zmniejsza się masa guza. Taki wpływ występuje u 80-90% chorych z mikrogruczolakiem i 70% chorych z makrogruczolakiem przysadki wydzielającym PRL. U chorych z makrogruczolakiem ból głowy ustępuje, a ubytki pola widzenia znikają nawet przed przywróceniem prawidłowego stężenia PRL.⁵ Bromokryptyna jest niekiedy źle tolerowana, dlatego coraz chętniej wykorzystuje się inny lek z tej grupy, kabergolinę, uznawaną za skuteczniejszą. W wytycznych Pituitary Society z 2006 r. wśród zalet kabergoliny w porównaniu z bromokryptyną wymienia się lepszą tolerancję, wygodniejsze stosowanie, a także zmniejszanie stężenia PRL, przywracanie czynności gonad oraz zmniejszanie objętości nowotworu.

Opublikowano sprzeczne wyniki stosowania kabergoliny i jej wpływu na rozwój wad zastawkowych serca. W pięciu spośród ośmiu badań obserwacyjnych nie potwierdzono takiego zagrożenia.^{7**} W metaanalizie sześciu spośród tych badań (ogółem 393 chorych przyjmujących kabergolinę z powodu gruczolaka przysadki mózgowej wydzielającego PRL) opisano niewielkie, ale znamienne zwiększone ryzyko (RR ~1,4) wystąpienia bezobjawowej, łagodnej lub umiarkowanej niedomykalności zastawki trójdzielnej, widocznej w badaniu echokardiograficznym.^{7**} Niektórzy autorzy zalecają okresowe wykonywanie tego badania w tej grupie chorych, nie określono jednak efektywności kosztowej takiego postępowania. Nie jest ono powszechnie stosowane, a decyzja należy do lekarza prowadzącego. Okresowe wykonywanie badania echokardiograficznego wydaje się najbardziej uzasadnione u chorych przewlekle przyjmujących lek w największych dawkach. U chorych na gruczolaki wydzielające PRL kabergolinę stosuje się zwykle w dawkach mniejszych niż w badaniach, w których wykazano jej wpływ na rozwój chorób zastawek serca, przeprowadzonych głównie z udziałem osób dotkniętych chorobą Parkinsona. Spostrzeżenie to zwraca uwagę na znaczenie minimalizowania dawki leku i skracania czasu jego stosowania u wszystkich chorych.

U chorych z mikrogruczolakami wydzielającymi prolaktynę leczonych agonistami dopaminy uzyskanie odpowiedzi biologicznej (tj. przywrócenie miesiączkowania) jest ważniejsze niż całkowite unormowanie stężeń PRL.⁶ Ponieważ takie mikrogruczolaki rzadko się powiększają, kobiety niezainteresowane płodnością mogą być leczone estrogenami lub doustnymi lekami antykoncepcyjnymi.⁸ Pod wpływem leczenia agonistami dopaminy makrogruczolaki wydzielające prolaktynę gwałtownie się zmniejszają, dzięki czemu prawidłowa czynność przedniego płata przysadki powraca bardzo szybko, zmniejszając się też lub całkowicie ustępując ubytki pola widzenia. Zgodnie z wytycznymi Pituitary Society występujące u chorych z makrogruczolakami ubytki pola widzenia są stanami wymagającymi pilnej interwencji neurochirurgicznej, ponieważ stosowane leki są również skuteczne jak odbarcze-

nie chirurgiczne. Obserwacja polega na okresowym oznaczeniu stężeń PRL. Wskazania do wykonywania w trakcie obserwacji badania MR i okresowej kontroli pola widzenia ustala się na podstawie kilku czynników, m.in. odpowiedzi chorego na leczenie oraz nasilenia objawów w chwili ustalenia rozpoznania.⁸

Leczenie chirurgiczne podejmuje się u chorych, u których guz powiększa się mimo optymalnego leczenia zachowawczego, chorych po udarze przysadki mózgowej, jeśli są przeciwwskazania do leczenia agonistami dopaminy, utrzymuje się ucisk nerwów wzrokowych mimo leczenia zachowawczego, pojawiają się płynotki w trakcie leczenia lub makrogruczolak leży bezpośrednio obok skrzyżowania nerwów wzrokowych u kobiety zainteresowanej płodnością.⁶ Leczenie z powodu mikrogruczolaków jest skuteczne u 60-75% chorych,⁸ a z powodu makrogruczolaków u mniej niż 50%.⁶

W trakcie ciąży, a zwłaszcza po menopauzie, można obserwować spontaniczną regresję mikrogruczolaka wydzielającego prolaktynę.⁵ Znacząca poprawa może być wskazaniem do przerwania leczenia zachowawczego. Metaanaliza 19 badań przeprowadzonych z udziałem 743 chorych wykazała, że po przerwaniu leczenia agonistami dopaminy prawidłowe stężenia PRL utrzymywały się u 21%. Według wytycznych Pituitary Society leczenie powinno trwać co najmniej rok, a próbę stopniowego zmniejszania dawki leku można podejmować dopiero wówczas, gdy prawidłowe stężenia PRL utrzymują się przez co najmniej 3 lata.⁸

NIECZYNNIE HORMONALNIE GRUCZOLAKI PRZYSADKI MÓZGOWEJ

Nieczynne hormonalnie gruczolaki przysadki mózgowej (nonfunctioning pituitary adenoma, NFA) występują nieznacznie częściej u mężczyzn. Często są rozpoznawane przypadkowo w badaniach obrazowych czaszki lub jedyne objawy są skutkiem efektu masy. U około 85% z nich wyniki badań immunohistochemicznych są ujemne (tzw. gruczolaki z komórek zerowych) lub barwią się tylko w kierunku jednej bądź więcej gonadotropin (zwykle FSH).^{9**},¹⁰ Pozostałe mogą się barwić głównie w kierunku GH, ACTH, PRL lub TSH, zarówno pojedynczo, jak i w skojarzeniach. Co ważne, te cechy histologiczne nie muszą korelować z rozpoznaniem nadmiernego wydzielania hormonów przed operacją.

Ponieważ objawy kliniczne chorób przysadki mózgowej mogą być dyskretne, nawet chorzy z bezobjawowymi gruczolakami wymagają pełnej diagnostyki w kierunku nadmiernego wydzielania hormonów.¹¹ Niekiedy jednak duże NFA mogą wywołać znaczną niedoczynność przysadki mózgowej, efekt masy oraz hiperprolaktynemię z powodu uciśnięcia szypuły przysadki. Jeśli badania obrazowe wykazują, że guz leży w pobliżu skrzyżowania nerwów wzrokowych, przed rozpoczęciem leczenia należy również wykonać badanie pola widzenia.

W 10 badaniach, w których uczestniczyło łącznie 513 chorych z NFA (u 160 był to mikro-, a u 353 makrogruczolak), w trakcie obserwacji trwającej 2-8 lat 24% makrogruczolaków się powiększyło, natomiast wzrost mikrogruczolaka nastąpił zaledwie u 10% chorych. Nie stwierdzono korelacji między wyjściową wielkością gruczolaka a tempem jego wzrostu.¹¹

Do czasu wystąpienia objawów ucisku skrzyżowania nerwów wzrokowych lub innych cech inwazyjności guza uzasadnione jest postępowanie zachowawcze polegające na obserwacji, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, z uwagi na powolny wzrost zmiany. Co roku należy przeprowadzać ocenę kliniczną, w tym badania przysadki mózgowej.¹⁰ Przez pierwsze 3-5 lat zaleca się rokroczne wykonywanie MR, a jeśli są wskazania – okresowe badanie pola widzenia, potem zaś ocena może być rzadsza, jeśli nie stwierdza się klinicznych cech progresji gruczolaka.

Leczenia operacyjnego wymagają chorzy, u których występuje wyraźny efekt masy, w trakcie obserwacji udowodniono wzrost gruczolaka lub wykazano ubytki pola widzenia. Niektórzy zalecają operowanie chorych, jeśli wielkość guza przekracza 2 cm, z uwagi na możliwość jego dalszego powiększania się.¹¹ Leczenie chirurgiczne zmniejsza efekt masy i poprawia pole widzenia,¹⁰ może też przywrócić czynność przedniego płata przysadki mózgowej,⁴ dlatego niedoczynność przysadki jest wskazaniem do operacji. Trzeba jednak zaznaczyć, że unormowanie czynności przedniego płata przysadki mózgowej po zabiegu trudno przewidzieć, a u chorych z długotrwałą niedoczynnością przysadki jest ono mało prawdopodobne.

Skuteczność leczenia chirurgicznego waha się w szerokich granicach, wynosi bowiem od 27 do 88% i w znacznej mierze zależy od doświadczenia neurochirurga.¹⁰ Głównym wskaźnikiem zapowiadającym długotrwałą remisję jest niewidoczność przetrwałej tkanki guza w badaniu MR wykonanym po operacji. W omawianym badaniu u 43% chorych z przetrwałą tkanką gruczolaka nastąpiło jego powiększenie, w porównaniu z nawrotem u 17% chorych, u których zmianę usunięto doszczętnie. Ryzyko nawrotu jest większe u chorych młodszych, z naciekaniami zatoki jamistej, przetrwałą tkanką gruczolaka w okolicy nadsiodłowej oraz chorych długotrwale obserwowanych. Histologicznym markerem agresywności gruczolaka jest wartość wskaźnika Ki67 przekraczająca 3%, ale dane potwierdzające jego przydatność w przewidywaniu nawrotu lub wzrostu zmiany są sprzeczne. Napromienianie stosuje się zwykle u chorych z gruczolakami bardziej agresywnymi, znaczną masą ich tkanki przetrwałej po operacji lub po wykazaniu nawrotu.

Większość NFA wykazuje ekspresję receptorów dopaminowych oraz podtypów 2 i 3 receptorów somatostatynowych (somatostatyn subtyp receptor, SSRT). Dotychczasowe dane dotyczące ich roli w swoistych typach gruczolaka są sprzeczne.

AKROMEHALIA

Klasycznymi objawami nadmiaru GH są powiększenie dłoni i stóp, powiększenie żuchwy, pojawienie się przerwy między zębami dolnymi, zły zgryz, bóle głowy, nadmierna potliwość, bóle stawów, zespół cieśni kanału nadgarstka, obniżenie barwy głosu, pogrubienie i przetłuszczenie się skóry oraz pojawienie się włókniaków skóry. Często stwierdza się również obturacyjny bezdech senny, nadciśnienie tętnicze, insulinooporność oraz cukrzycę typu 2. Zwiększa się ryzyko powstania woła wieloguzkowego oraz polipów okrężnicy. Z czasem może wystąpić choroba wieńcowa,¹² przyczyniająca się do przedwczesnej śmierci 60% chorych.¹³ Przeżycie chorych nieleczonych skraca się o 10 lat.^{14•}

Akromegalię rozpoznaje się na podstawie obrazu klinicznego i potwierdza na podstawie zwiększonych stężeń IGF-1 oraz GH w pobranej losowo próbce krwi. Interpretacja stężeń GH może być trudna z uwagi na jego pulsacyjne wydzielanie. IGF-1 lepiej koreluje z obrazem klinicznym i jest cenniejszym wskaźnikiem skuteczności leczenia.¹² Słuszność rozpoznania potwierdza brak zahamowania wydzielania GH w trakcie doustnego testu obciążenia glukozą (oral glucose tolerance test, OGTT), który powinno się wykonywać zawsze, gdy rozpoznanie budzi wątpliwości. Wśród gruczolaków z komórek somatotropowych 25% wydziela również PRL.¹³

W pierwszej linii stosuje się leczenie chirurgiczne, po którym odsetek remisji wynosi 72-95% wśród chorych operowanych z powodu mikrogruczolaka i 50-56% wśród operowanych z powodu makrogruczolaka.^{9•,15} Skuteczność jest znacznie mniejsza, jeśli przed operacją zwiększenie stężenia GH jest bardzo duże, a wielkość guza przekracza 2 cm. Znaczenie zmniejszania masy guzów, których doszczętne wycięcie jest niemożliwe, jak również stosowania leczenia agonistami receptorów somatostatynowych przed operacją w celu poprawienia jej wyników budzą kontrowersje. W badaniach, w których obserwacja trwała 0,5-30 lat, częstość nawrotów wśród chorych uznanych wcześniej za wyleczonych sięgała 8%.

Leczenie farmakologiczne polega na stosowaniu agonistów dopaminy, agonistów receptorów somatostatynowych (lub ligandów, somatostatyn receptor ligand, SRL) oraz antagonistów receptorów GH. Połączenie się SRL z SSRT typu 2 i 5 jest sygnałem do zmniejszenia stężenia GH i IGF-1. Leki te wykorzystuje się w celu opanowania objawów zarówno przed operacją, jak i po operacji u chorych, u których się one utrzymują, przed planowaną radioterapią lub jako długotrwale postępowanie przewlekłe.^{9•} Dostępnymi obecnie preparatami są oktreotyd podawany regularnie podskórną 3-4 razy na dobę, oktreotyd LAR podawany raz w miesiącu oraz lanreotyd. Na podstawie metaanalizy 44 badań stwierdzono, że oktreotyd LAR jest skuteczniejszy od lanreotydu.^{14•} Oba leki cechuje duże powinowactwo do SSRT 2, ale niewielkie powinowactwo do SSRT 5, którego ekspresja w gruczolakach wydzielających GH jest większa. Powinowactwo pazyreotydu

do SSRT 2 i SSRT 5 jest odpowiednio 40- i 2-krotnie większe niż powinowactwo oktreotydu, na razie nie jest on jednak dostępny w Stanach Zjednoczonych. W badaniu II fazy porównywano skuteczność trzech różnych dawek oktreotydu ze skutecznością pazyreotydu. W ciągu 28 dni pełną odpowiedź biochemiczną uzyskano u 19% leczonych pazyreotydem w porównaniu z 9% leczonymi oktreotydem.^{16••}

Pegwisomant jest agonistą receptora GH, dostępnym od 2003 r. Powodował on normalizację stężenia IGF-1 u 95% uczestników wcześniejszych badań.¹⁷ Leczenie nim jest zalecane u chorych opornych na SRL.^{9••} Podawany w dawce 20 mg/24 h normalizował stężenie IGF-1 w ciągu 12 tygodni u 89% chorych, u których dotychczasowe leczenie farmakologiczne i chirurgiczne okazało się nieskuteczne.^{14•} W trakcie leczenia pegwisomantem mogą wystąpić zaburzenia czynności wątroby, dlatego zaleca się rutynowe wykonywanie testów wątrobowych.¹⁸ Innym zagrożeniem jest możliwość pobudzenia wzrostu gruczolaka na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego, ponieważ lek hamuje działanie GH, opisywano to jednak rzadko.^{9••} Celem German Pegvisomant Observational Study była ocena bezpieczeństwa długotrwałego stosowania pegwisomantu przez chorych z akromegalią opornych na SRL. W pierwszym roku leczenia znaczne powiększenie guza obserwowano u trzech spośród 62 chorych, choć pod koniec badania, po 2 latach, stężenie IGF-1 było u wszystkich prawidłowe. Autorzy badania uznali pegwisomant za lek dobrze tolerowany, ale zalecają częste wykonywanie kontrolnych badań MR.¹⁷ Oczywiście należy go stosować ostrożnie u chorych, u których guz uciska skrzyżowanie nerwów wzrokowych.

Bromokryptyna normalizuje IGF-1 u około 10% chorych.¹³ Nieco skuteczniejsza jest kabergolina. Można próbować je zastosować przed włączeniem droższych i bardziej złożonych leków podawanych w formie wstrzyknięć lub w połączeniu z SRL bądź pegwisomantem, przeprowadzono jednak niewiele rzetelnych badań klinicznych oceniających takie postępowanie skojarzone.^{9••}

Radioterapię uznano za leczenie drugiej lub trzeciej linii.^{9••} Przywraca ona prawidłowe stężenie IGF-1 u 60% chorych, ale maksymalną korzyść wynikającą z jej stosowania można dostrzec dopiero po 10 latach lub później.¹⁸ W międzyczasie konieczne jest leczenie farmakologiczne. Frakcjonowaną radioterapię stosuje się najchętniej u chorych z dużymi makrogruczolakami umiejscowionymi w pobliżu skrzyżowania nerwów wzrokowych. U chorych, u których odległość guza od skrzyżowania nerwów wzrokowych jest wystarczająca, by nie doszło do popromiennego uszkodzenia nerwów, w niektórych ośrodkach stosuje się radiochirurgię stereotaktyczną (tzw. operację nożem gamma, gamma knife surgery, GKS), tj. napromienianie pojedynczą zogniskowaną dawką. Po 5 latach odsetek remisji po takim leczeniu wynosi 29-60%, następuje ona zatem szybciej niż po tradycyjnej radioterapii.^{9••} Częstym następstwem

napromieniania jest niedoczynność przysadki mózgowej, rozpoznawana po 10-15 latach u 80-100% chorych. Dzięki zastosowaniu GKS ryzyko to znacznie się zmniejsza (do 20-40%).¹⁹ Obawy budzą takie powikłania, jak uszkodzenie nerwów wzrokowych lub ich skrzyżowania, popromienne uszkodzenie naczyń lub powstanie wtórnych guzów wewnątrzczaszkowych, ale ryzyko to jest z pewnością mniejsze w porównaniu z zagrożeniem, jakie stwarza niedoczynność przysadki mózgowej.

Potwierdzeniem remisji gruczolaka jest uzyskanie po operacji prawidłowego stężenia IGF-1 oraz stężenia GH poniżej 1,0 ng/ml po OGTT (2 h po obciążeniu 75 g glukozy). Celem leczenia jest osiągnięcie stężenia GH poniżej 2,5 µg/l, prawidłowego stężenia IGF-1, ustąpienie wywołanego przez guz efektu masy, a także złagodzenie objawów oraz przebiegu chorób współistniejących.^{9••} Należy monitorować czynność przysadki mózgowej, by wykluczyć niedoczynność przysadki i moczwójkę prostą. Zaleca się wykonanie badania MR po 3-4 miesiącach od operacji i uzależnienie częstości przeprowadzania kolejnych badań od biochemicznych cech przetrwałych ognisk gruczolaka. Chorzy leczeni SRL wymagają oznaczania stężeń IGF-1 i GH co 3-4 miesiące. Chorzy przyjmujący pegwisomant wymagają oznaczania jedynie stężenia IGF-1, poza tym wykonania MR po 6 miesiącach leczenia, a następnie raz w roku, jeśli ich stan jest stabilny. Po napromienianiu należy okresowo monitorować czynność przysadki mózgowej. Ważną rolę odgrywa też ocena stanu chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze i cukrzyca. Wszyscy chorzy z akromegalią wymagają regularnego wykonywania przesiewowej kolonoskopii.^{9••}

CHOROBA CUSHINGA

Choroba Cushinga, tj. gruczolak przysadki mózgowej wydzielający ACTH, występuje u około 60-70% osób z zespołem Cushinga.²⁰ Objawy są wynikiem nadmiernej wydzielania glikokortykoidów, androgenów nadnerczowych i mineralokortykoidów. Należą do nich: przyrost masy ciała, centralne rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zwiększona podatność na zakażenia, osłabienie skóry, która staje się cieńsza, obrzęk twarzy, osteoporoza, osłabienie mięśni bliższych, nadmierne owłosienie ciała oraz zaburzenia psychiczne. Niepodjęcie leczenia jest przyczyną poważnej chorobowości. Podczas badania przeprowadzonego w Danii 139 chorych obserwowano przez 11 lat i stwierdzono skrócenie oczekiwanego przeżycia o 15 lat. Przeżycie wyleczonych wydłuża się, ale jest gorsze u chorych z utrzymującą się hiperkortyzolemią.²¹ Wśród 159 osób skutecznie leczonych operacyjnie z powodu choroby Cushinga odsetek przeżyć zbliżył się do obserwowanego w populacji ogólnej w ciągu 20 lat.

Zgodnie z zaleceniami Endocrine Society z 2008 r. rozpoznawanie zespołu Cushinga ustala się na podstawie obrazu klinicznego w połączeniu z dodatnimi wynikami dwóch

spośród następujących badań: 24-godzinne wydalania wolnego kortyzolu z moczem (urine-free cortisol, UFC), stężenia kortyzolu w ślinie o północy oraz testu hamowania małą dawką deksametazonu (dexamethasone suppression test, DST). Na podstawie zwiększonego stężenia ACTH odróżnia się zespół Cushinga zależny od ACTH od zespołu wywołanego gruczolakiem nadnercza. Ustalenie źródła nadmiernego wydzielania ACTH (przysadka mózgowa *vs* ektopowy zespół hormonalny) wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań, m.in. testu hamowania dużą dawką deksametazonu lub testu stymulacji CRH. Badanie MR pozwala uwidocznic guz przysadki mózgowej zaledwie u około 50% chorych na zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego. Potwierdzenie nadmiernego wydzielania ACTH przez przysadkę mózgową może ostatecznie wymagać cewnikowania zatok skalistych bocznych i obliczenia gradientu między centralnym a obwodowym stężeniem ACTH po podaniu CRH.

Metodą leczenia pierwszej linii chorych z typowymi niewielkimi gruczolakami jest operacja usunięcia gruczolaka z dostępu przezklinowego. Po usunięciu mikrogruczolaków odsetki remisji wynoszą 65-90%, a odsetki nawrotów po 5 i 10 latach to odpowiednio 5-10 i 10-20%.^{15,21} Po usunięciu makrogruczolaka odsetek remisji jest mniejszy niż 65%, a odsetek nawrotów po 16 latach wynosi 12-45%.

Radioterapia jest alternatywą dla chorych z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na operację. Autorzy niektórych doniesień opisywali skuteczność radioterapii konwencjonalnej u 50% leczonych.²⁰ Odpowiedź na radiocirurgię stereotaktyczną jest zwykle lepsza i szybsza.

Celem leczenia farmakologicznego jest głównie zmniejszenie wytwarzania kortyzolu przez nadnercza. Wyniki krótkich doniesień sugerują skuteczność kabergoliny w hamowaniu ACTH u niewielkiej części chorych. Tradycyjne leczenie adrenolityczne polega na stosowaniu ketokonazolu, metyraponu, aminoglutymidu i mitotanu. Każdy z nich powoduje wystąpienie swoistych działań niepożądanych.^{20,23}

U chorych, którzy nie reagują na leczenie, konieczne jest niekiedy usunięcie obu nadnerczy.²⁰ Powoduje to oczywiście niewydolność nadnerczy i chorzy wymagają stałej suplementacji glukokortykoidami oraz mineralokortykoidami. U około 30% chorych rozwija się zespół Nelsona,²¹ dlatego wymagają oni obserwacji polegającej na wykonywaniu badania MR i oznaczaniu stężeń ACTH. Ryzyko to jest mniejsze u chorych poddanych napromienianiu przysadki mózgowej przed usunięciem nadnerczy.

GRUCZOLAK WYDZIELAJĄCY TSH

Gruczolaki wydzielające TSH są najrzadszymi gruczolakami przysadki mózgowej, a roczna częstość ich występowania to 1 na 1 000 000 osób w populacji. Około 16%

tych gruczolaków wydziela również GH, 10% prolaktynę, a nieliczne – gonadotropiny. Wśród nich 76% to makrogruczolaki.¹⁵ Wywołują objawy nadczynności tarczycy, a niekiedy również efekt masy. Główną cechą biochemiczną tych gruczolaków jest zwiększenie stężenia wolnej T4 przy zwiększonym lub prawidłowym, ale niewłaściwym stężeniu TSH.

Metodą leczenia pierwszej linii jest operacja neurochirurgiczna. Można zastosować leki hamujące czynność hormonów tarczycy (niekiedy w połączeniu z β -adrenolitykami), stwarza to jednak ryzyko zwiększenia wydzielania TSH i dalszego wzrostu guza. Stwierdzono korzystny wpływ oktreotydu na zmniejszenie stężenia TSH i opanowanie nadczynności tarczycy. W jednym z badań odnotowano zmniejszenie masy gruczolaka o 40% u dwóch trzecich chorych leczonych oktreotydem.²⁴ U chorych z gruczolakiem nieoperacyjnym stosuje się radioterapię. Ostateczną metodą leczenia jest wycięcie tarczycy, choć może ono powodować powiększenie się gruczolaka.

OPERACJE PRZYSADKI MÓZGOWEJ

Wskazania do leczenia chirurgicznego występują u chorych z dużymi guzami przysadki mózgowej, u których nie można zastosować leczenia farmakologicznego lub okazało się ono nieskuteczne. Typowymi wskazaniami są ucisk skrzyżowania nerwów wzrokowych, nadmierne wydzielanie hormonów (z wyjątkiem gruczolaka wydzielającego PRL) oraz udokumentowane znaczne powiększanie się gruczolaka. Metodą preferowaną u 90-95% chorych jest przezklinowe wycięcie zmiany.¹⁵ Kraniotomia jest konieczna rzadko, gdy doszczętne usunięcie gruczolaka z dostępu przezklinowego jest mało prawdopodobne. W niektórych ośrodkach wykorzystuje się nawigację komputerową, kontrolę endoskopową lub śródoperacyjne badanie MR. Metody te są obiecujące, ale ich przydatność zależy od doświadczenia chirurga.^{9**} Niekorzystnymi czynnikami przepowiadającymi doszczętne usunięcie zmiany są naciekanie zatoki jamistej i duża średnica gruczolaka.¹⁰

Powikłaniami leczenia chirurgicznego są: przejściowa (15%) lub stała (1-5%) moczołka prosta,¹⁰ niedoczynność przysadki mózgowej, płynotok z nosa, krwawienie, zapalenie opon mózgowych, zakażenie miejsca operowanego oraz zgon po operacji.²¹ Poza moczołką prostą ryzyko wystąpienia powikłań jest mniejsze niż 3%.¹⁰ Na dobry wynik operacji wyraźnie wpływają doświadczenie chirurga i liczba takich operacji wykonywanych w danym ośrodku.¹⁵ Najlepsze wyniki są osiągnięte przez doświadczonych neurochirurgów wykonujących rocznie ponad 50 operacji z powodu chorób przysadki mózgowej i doświadczonych zespoły złożone z wielu specjalistów, w tym neurochirurga, endokrynologa biegłego w chorobach przysadki mózgowej, a także radioterapeuty.^{9**}

ZAPALENIE PRZYSADKI MÓZGOWEJ WYWOŁANE LECZENIEM PRZECIWCIAŁAMI PRZECIW CTLA-4

Przeciwciała przeciw antygenowi 4 cytotoksycznych limfocytów T (antycytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CTLA-4), np. ipilimumab i tremelimumab, są nowoczesnymi lekami przeciwnowotworowymi zaburzającymi tolerancję immunologiczną dla antygenów komórek nowotworowych. Są one wykorzystywane w leczeniu chorych na różne nowotwory lite. Ostatnio jednak dostrzeżono działania niepożądane takiego postępowania uzależnione od reakcji immunologicznych. Jednym z nich jest autoimmunologiczne zapalenie przysadki mózgowej. Opisywano je u 17% chorych leczonych anty-CTLA-4, zwłaszcza ipilimumabem, z powodu czerniaka lub raka nerkowokomórkowego.^{25••} W największym z opublikowanych dotąd badań w grupie 163 chorych leczonych ipilimumabem autoimmunologiczne zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u ośmiu (4,9%), z których u siedmiu występowała niewydolność nadnerczy. Objawami były: ból głowy, zmiany pola widzenia i stopniowe upośledzenie czynności przysadki mózgowej, a w badaniach obrazowych można było niekiedy dostrzec powiększenie przysadki poza siodło tureckie. Najwcześniejszym i najczęstszym zaburzeniem hormonalnym jest niedobór ACTH. Czasem dochodzi do limfocytowego zapalenia lejka i części nerwowej przysadki, ujawniającego się moczówką prostą. Dlatego u chorych po leczeniu anty-CTLA-4 zaleca się monitorowanie czynności przysadki mózgowej.

Omawiana postać autoimmunologicznego zapalenia przysadki mózgowej nie reaguje dobrze na leczenie dużymi dawkami glikokortykoidów,^{25••} dlatego u więk-

szości chorych następuje progresja i wymagają oni hormonalnej terapii zastępczej. Ponadto stosowanie dużych dawek glikokortykoidów może zaburzać przeciwnowotworowe działanie anty-CTLA-4.

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach częstość występowania gruczolaków przysadki mózgowej zwiększyła się, prawdopodobnie dzięki lepszym metodom ich wykrywania. Gruczolaki są czynne albo nieczynne hormonalnie. Celem leczenia jest opanowanie objawów, zapobieganie wzrostowi guza oraz utrzymanie (lub zastąpienie) prawidłowej czynności przysadki mózgowej. Typowymi metodami nadzorowania chorych są: monitorowanie stanu klinicznego, okresowe oznaczanie stężeń hormonów, regularne wykonywanie badań obrazowych przysadki mózgowej oraz badanie okulistyczne. Główną metodą leczenia chorych jest operacja neurochirurgiczna. Wyjątkiem są chorzy z gruczolakiem wydzielającym PRL, leczeni zwykle farmakologicznie. Adiuwantową metodą leczenia może być radioterapia, w tym radiochirurgia stereotaktyczna. Najnowsze osiągnięcia farmakoterapii chorych na niektóre guzy czynne hormonalnie przynoszą nowe możliwości leczenia.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, January 2011, 23 (1): 53-60, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Daly AF, Trichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:543-554.
- 2 Chanson P. Pituitary tumors. Preface. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:vii-viii.
- 3 Dworakowska D, Grossman AB. The pathophysiology of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:525-541.
- 4 Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
- 5 Colao A. Pituitary tumors: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:575-596.
- 6 Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010;362:2142.
- 7 Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Update in prolactinomas. *Neth J Med* 2010;68:104-112.
- Artykuł omawiający różne badania poświęcone gruczolakom przysadki mózgowej wydzielającym prolaktynę i metodom ich leczenia.
- 8 Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and

- management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006; 65:265-273.
- 9 Melmed S, Colao A, Barkan A, et al., Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1509-1517.
- Znakomite, przydatne wytyczne leczenia chorych z akromegalią.
- 10 Greenman Y, Stern N. Nonfunctioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:625-638.
- 11 Molitch ME. Pituitary tumors: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:667-675.
- 12 Bonert V. Diagnostic challenges in acromegaly: a case-based review. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:555-574.
- 13 Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, et al. Pituitary tumors: acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:555-574.
- 14 Ezzat S, Gaspo R, Serri, et al. A Canadian multicentre, open-label long-term study of Pegvisomant treatment in refractory acromegaly. *Clin Invest Med* 2009;32:E265.
- Przedstawiono dawkowanie i bezpieczeństwo leczenia pegwisomantem chorych z akromegalią niewrażliwych na dotychczasowe metody.

- 15 Buchfelder M, Schlawer S. Surgical treatment of pituitary tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:677-692.
- 16 Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, et al., Pasireotide Acromegaly Study Group. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2781-2789.
- Wnikliwe omówienie bezpieczeństwa stosowania pazyreotydu, nowego leku dla chorych z akromegalią.
- 17 Buhk JH, Jung S, Psychogios MN, et al. Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:552-558.
- 18 Thankamony GN, Dunger DB, Acerini CL. Pegvisomant: current and potential novel therapeutic applications. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9:1553-1563.
- 19 Castinetti F, Regis J, Dufour H, Brue T. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:214-223.
- 20 Berg C, Meinel T, Lahner H, et al. Recovery of pituitary function in the late-postoperative phase after pituitary surgery: results of dynamic testing in patients

with pituitary disease by insulin tolerance test 3 and 12 months after surgery. *Eur J Endocrinol* 2010;162:853–859.

21 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.

22 Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526–1540.

23 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.

• Porównanie skuteczności pazyreotydu, nowego leku stosowanego z powodu choroby Cushinga i akromegalii, ze skutecznością dotychczasowych leków.

24 Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:597–606.

25 Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Fleseriu M. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary* 2010;13:29–38.

•• Omówiono zapalenie przysadki mózgowej wywołane leczeniem ipilimumabem. Ostatnio stwierdzono, że jest ono powikłaniem stosowania nowych leków przeciwnowotworowych.

KOMENTARZ



Dr hab. n. med.
Romuald Krajewski, prof. nadzw. COI
Katedra i Klinika Nowotworów
Głowy i Szyi,
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Warszawa

Celem publikacji Llevy i współautorów jest przedstawienie najważniejszych zagadnień klinicznych związanych z gruczolakami przysadki mózgowej. Przegląd obejmuje wszystkie aspekty istotne dla lekarzy niespecjalizujących się w diagnostyce i leczeniu tych nowotworów.

Bardzo ciekawym zagadnieniem jest rzeczywista częstość występowania gruczolaków przysadki. Przytoczone w artykule dane wskazują, że powstanie gruczolaka jest zjawiskiem bardzo częstym i tylko około $\frac{1}{4}$ z nich ma znaczenie kliniczne. Przesadą jest jednak twierdzenie, że mogą one być najpowszechniejszymi guzami wewnątrzczaszkowymi u dorosłych. Dostępne dane (np. CBTRUS) wskazują, że obecnie najczęstsze są oponiaki (około $\frac{1}{3}$ wszystkich pierwotnych guzów wewnątrzczaszkowych). Zależnie od sposobu klasyfikacji na drugim miejscu znalazłby się glejak wielopostaciowy albo glejaki o mniejszej złośliwości. Niezależnie od tego przytoczone w artykule dane wskazują, że gruczolaki przysadki są częstą i zwykle łagodną chorobą.

Autorom nie udało się uniknąć nieścisłości podczas omawiania leczenia farmakologicznego w akromegalii. Konkluzja o przewadze oktreotydu nad lanreotydem jest poparta odesłaniem do publikacji, która nie jest metaanalizą 44 badań, lecz badaniem przeprowadzonym w grupie 19 chorych, dotyczącym pegwisomantu. Z kolei rekomendacje Acromegaly Consensus Group mówią o równoważności tych leków na podstawie wyników dobrze zaplanowanych badań, co może sugerować selektywność w doborze źródeł. Bardzo dobrą wskazówką może być rekomendacja polskiej Rady Konsultacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, która w stanowisku z 10 września 2008 r. stwierdziła, że skuteczność lanreotydu w praktyce klinicznej jest porównywalna do skuteczności innych analogów somatostatyny.

Również w tej grupie nowotworów coraz częstszym problemem są bezobjawowe guzy wykrywane przypadkowo. Wydaje się, że przynajmniej połowa z nich nie powiększa się w czasie obserwacji, a większość pozostałych nigdy nie wymaga

leczenia. Nie jest możliwe prognozowanie przebiegu u poszczególnych chorych. Nie ma też dobrych danych wskazujących na właściwą częstość wykonywania w tej grupie kontrolnych badań obrazowych. Typowym zaleceniem byłoby wykonanie obrazowania metodą MR co pół roku przez dwa lata, a następnie co rok. Początkowo mogą być wskazane częstsze badania (co 3 miesiące), jeżeli guz znajduje się blisko nerwów wzrokowych lub ich skrzyżowania. Chorych należy uprzedzić o ryzyku związanym z możliwością wystąpienia krwotoku do gruczolaka. Jest ono niewielkie, bowiem o ile krwawienie stwierdza się w najwyżej 20% operowanych gruczolaków, objawowy krwotok występuje w mniej niż 1%. Może on jednak przebiegać z burzliwymi objawami, podobnie do udaru mózgu, powodować pogorszenie lub utratę wzroku, zaburzenia czynności podwzgórza lub niedoczynność przysadki. Jak wskazują autorzy, rozpoznanie krwotoku jest powodem do wykonania zabiegu chirurgicznego, ale nie podejmuje się operacji jedynie w celu zapobiegania krwotokowi.

Wcześniejsze rozpoznawanie, postępy w leczeniu farmakologicznym i w radioterapii (radiochirurgii), możliwość monitorowania wzrostu guza i czynności endokrynnej powodują, że wskazania do leczenia chirurgicznego są bardziej ograniczone, ale z drugiej strony jakość i bezpieczeństwo operacji gruczolaków przysadki stale poprawiają się, co zachęca do stosowania leczenia chirurgicznego, gdyż przy właściwie ustalonych wskazaniach przynosi ono dobre wyniki. Na podkreślenie najbardziej zasługuje postęp związany z wprowadzeniem chirurgii endoskopowej. Uzyskiwane przez jamę nosa i zatokę klinową dostępy do siodła tureckiego i całej okolicy okołosiodłowej są minimalnie inwazyjne i dobrze znoszone przez chorych. Doskonała widoczność zapewniana przez endoskop poprawia doszczętność usunięcia guza, szczególnie w okolicach, które przy wykorzystaniu mikroskopu operacyjnego pozostają poza zasięgiem wzroku (zatoki jamiste, okolica nadsiodłowa). W początkowym okresie chirurgii endoskopowej i nabywania doświadczenia przez zespoły chirurgiczne spore problemy stwarzała rekonstrukcja zapewniająca zabezpieczenie przed plynotokiem, który po operacji występował u kilkunastu procent operowanych z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego w czasie zabiegu. Obecnie po operacjach przeprowadzanych przez doświadczonych zespoły częstość występowania plynotoku sięga zaledwie kilku procent i większość chorych nie wymaga reoperacji. Procedura endoskopowa jest standardowym postępowaniem u większości chorych z gruczolakami przysadki mózgowej, również dużymi.