

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

I. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



AUTOREFERÁT DOKTORSKÉ DIZERTAČNÍ PRÁCE  
NOVÉ POSTUPY V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ VYBRANÝCH ENDOKRINOPATIÍ

MUDr. Jana Ježková

Praha, 2007

Dizertační práce byla vypracována v rámci doktorského studijního programu v biomedicině na III. interní klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

**Autor:** MUDr. Jana Ježková  
**Školitel:** Prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.  
**Adresa:** III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U nemocnice 1  
128 08 Praha 2

**Obor:** Fyziologie a patofyziologie člověka  
**Oponenti:**

Autoreferát byl rozeslán dne:.....  
Obhajoba dizertace se koná dne.....v hodin.....

S dizertací je možné se seznámit na děkanátě 1. lékařské fakulty UK,  
Kateřinská 32, 121 08 Praha 2.

**Předseda komise pro obhajobu:**  
Prof. MUDr. Stanislav Trojan, DrSc.  
Fyziologický ústav 1. LF UK  
Albertov 5  
121 08 Praha 2

## Obsah:

### Faktory a mechanismy ovlivňující vznik cévních změn u pacientů s Cushingovým syndromem

Seznam zkratk	5
1. Úvod	6
1.1 Hyperkortizolismus a ateroskleróza	6
1.2 Možné mechanismy potenciace aterosklerotických dějů glukokortikoidy a jejich vyšetřování	6
1.2.1 Rizikové faktory aterosklerózy	6
1.2.2 Morfologické metody detekce rozvoje aterosklerózy	9
2. Cíl práce	9
3. Soubor nemocných a použité metody	10
3.1 Soubor nemocných	10
3.2 Použité metody	11
3.3 Statistické zpracování	11
4. Výsledky	12
4.1 Charakteristika nadledvinové funkce, hmotnost a parametry tukové tkáně	12
4.2 Vyšetřované biochemické parametry	13
4.3 Vyšetření kožní mikrocirkulace metodou laser-dopplerem	14
4.4 Vyšetření karotid dopplerovskou ultrasonografií	14
5. Shrnutí	15
6. Summary	17
7. Seznam literatury	18

## Využití ozáření Leksellovým gama nožem při léčbě pacientů s hypofyzárními adenomy

Seznam zkratk	23
1. Úvod	24
1.1 Léčebný přístup k pacientům s hormonálně aktivními adenomy	24
1.1.1 Léčebný přístup k pacientům s akromegalii	24
1.1.2 Léčebný přístup k pacientům s Cushingovou chorobou	25
1.1.3 Léčebný přístup k pacientům s prolaktinomy	26
2. Cíl práce	27
3. Soubor nemocných a použité metody	27
3.1 Soubor nemocných	27
3.1.1 Akromegalie	28
3.1.2 Cushingova choroba	28
3.1.3 Prolaktinomy	29
3.2 Použité metody	29
3.3 Statistické zpracování	30
4. Výsledky	30
4.1 Akromegalie- výsledky	30
4.2 Cushingova choroba- výsledky	32
4.3 Prolaktinomy- výsledky	33
5. Shrnutí	35
6. Summary	37
7. Seznam literatury	39
Autorčiny publikace	43

## Faktory a mechanismy ovlivňující vznik cévních změn u pacientů s Cushingovým syndromem

## Seznam zkratk

ACTH- adrenokortikotropní hormon  
AECA- protilátky proti endotelím  
Anti-oxLDL- protilátky proti oxidovaným LDL  
APLA- antifosfolipidové protilátky  
APP- proteiny akutní fáze  
 $\beta$ 2GPI- beta2-glykoprotein-1  
BMI – index tělesné hmotnosti  
CRP – C reaktivní protein  
ELISA – enzymoimunoanalýza  
FC- floridní Cushingův syndrom  
IC- inaktivní Cushingův syndrom  
ICAM-1 – intercelulární adhezivní molekula 1  
IRI – imunoreaktivní inzulin  
IRMA – imunoradiometrická analýza  
K- kontrolní skupina  
PORH – postokluzivní reaktivní hyperemie  
PORHmax - maximální perfúze během PORH  
PORHmax/t – rychlost vzestupu perfúze při PORH  
RIA – radioimunoanalýza  
pC- plazmatický kortizol  
RS- retrospektivní sledování  
TH – termální hyperemie  
THmax- maximální perfúze během TH  
THmax/t- rychlost vzestupu perfúze při TH  
uFC – volný močový kortizol

## 1. Úvod

### 1.1 Hyperkortizolismus a ateroskleróza

Je již dlouho známo, že hyperkortizolismus je spojen s vysokým rizikem morbidity a mortality, především na cévní onemocnění v důsledku aterosklerotických změn. Nemocní s neléčenou Cushingovou chorobou mají úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění čtyřikrát (Plotz *et al.*, 1952) až pětkrát (Etxabe & Vazquez, 1994) vyšší než normální populace. Příčinou je kumulace řady rizikových faktorů. Hyperkortizolismus však neurychluje aterosklerotický proces pouze v době floridního onemocnění. Je totiž známo, že i pacienti s vyléčenou Cushingovou chorobou mají vyšší prevalenci aterosklerózy i riziko kardiovaskulárních onemocnění (Faggiano *et al.*, 2003, Colao *et al.*, 1999).

### 1.2 Možné mechanismy potenciace aterosklerotických dějů glukokortikoidy a jejich vyšetřování

Endotel je složitý a dynamický orgán, který hraje důležitou roli ve fyziologických a patologických funkcích lidského organismu. Endotel reguluje cévní tonus vyrovnanou produkcí vazodilatačních, včetně oxidu dusnatého, a vazokonstrikčních faktorů. Podílí se na regulaci fluidity krve a koagulace prostřednictvím tvorby faktorů, které ovlivňují aktivitu destiček, koagulační kaskádu a fibrinolytický systém. Endotel je schopný produkce cytokinů a adhezivních molekul, které regulují a usměrňují zánětlivý proces.

Při poruše funkce endotelu dochází k jeho větší permeabilitě, k nižší vazodilatační schopnosti, k aktivaci koagulačních a zánětlivých parametrů.

Endoteliální dysfunkci je možné považovat za ukazatel a příčinu aterosklerotického procesu, který je přítomný již před rozvojem sklerotických plátů (Vita *et al.*, 1990). S endoteliální dysfunkcí jsou spojeny tradiční (např. obezita, hypercholesterolemie, arteriální hypertenze) i nověji zjištěné (zvýšený C reaktivní protein, chronická systémová infekce, nedostatek růstového hormonu) rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění (1.2.1). K posouzení rozvoje aterosklerotických změn slouží metody morfologické (1.2.2).

#### 1.2.1 Rizikové faktory aterosklerózy

K dlouhodobě známým rizikovým faktorům aterosklerózy patří *hypertipoproteinemie, arteriální hypertenze, diabetes mellitus a obezita*.

Prevalence arteriální hypertenze u Cushingovy choroby se pohybuje v rozmezí 58-85%. Cushingova choroba je ve zvýšené míře spojena s abnormalitami glukózového

metabolismu. Porucha glukózové tolerance je uváděna u 75% pacientů a manifestní diabetes mellitus u 16-37,8% pacientů (*Etxabe&Vazquez, 1994*). U 94% pacientů se vyskytuje obezita s centrální distribucí tuku. Osoby s centrální distribucí tuku mají predispozici k metabolickým, hemodynamickým a koagulačním abnormalitám, charakteristickým rysem je pro ně přítomnost inzulínové rezistence (*Borona et al., 1992*). Pro hyperkortizolismus jsou charakteristické zvýšené hodnoty cirkulujících VLDL a LDL. HDL však zvýšeny nejsou. V důsledku změn ve složení lipoproteinů dochází ke zvýšení hladin triacylglyceridů a celkového cholesterolu.

K nověji zjištěným rizikovým faktorům aterosklerózy patří následující faktory:

#### **Proteiny akutní fáze**

Proteiny akutní fáze (APP) představují funkčně heterogenní skupinu proteinů tvořených v játrech, jejichž syntéza je regulována spektrem zánětlivých mediátorů- cytokinů. Exprese tzv. pozitivních APP se vlivem prozánětlivých cytokinů zvyšuje, negativní APP jsou inhibovány. Účinek glukokortikoidů na expresi pozitivních APP má především permisivní charakter. Izolovaný efekt glukokortikoidů bez účasti cytokinů se pokládá za minimálně významný, omezený na úzkou skupinu APP. V případě některých APP bylo prokázáno jejich spojení s rozvojem aterosklerotického postižení. Jedná se o CRP, fibrinogen a orosomukoid (*Lindberg et al., 1999*). CRP a fibrinogen jsou rovněž nezávislými rizikovými faktory rozvoje kardiovaskulárního onemocnění (*Riedker et al., 2004, Ernst et al., 1993*). Při hyperkortizolismu bylo popsáno zvýšení hladin orosomukoidu a fibrinogenu (*Marumo et al., 2002, Ježková et al., 2003*), přičemž zvýšené hladiny fibrinogenu byly zjištěny nejen u pacientů s aktivním hyperkortizolismem, ale i po jeho vyléčení (*Colao et al., 1999*).

#### **Oxidační stres**

Na patogenezi různých onemocnění včetně cévních změn se podílí tzv. oxidační stres. Jedná se o zvýšenou přítomnost reaktivních forem kyslíku nebo volných radikálů, která následně vede ke klinické manifestaci poruchy tkáně nebo orgánu. Zvýšení ukazatelů oxidačního stresu je popisováno u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním (*Hamilton et al., 2004*) i u pacientů s diabetem mellitem a cévními změnami (*Škrha et al., 1996*). Ve vztahu ke Cushingovu syndromu je v literatuře na jedné straně popisováno glukokortikoidy navozené snížení tvorby volných kyslíkových radikálů v hladké svalovině cévních stěn a jejich možný protektivní efekt (*Marumo et al., 1998*). Na straně druhé je však obezita, často přítomná u nemocných s Cushingovým syndromem, spojena se zvýšeným oxidačním stresem (*Vincent&Taylor, 2005*).

#### **Cytoadhezivní molekuly**

Aktivace endotelu je spojena s expresí selektinů, vazoadhezivních molekul a řady mitogenních a cytotoxických cytokinů. Solubilní formy některých adhezivních molekul jsou uvolňovány do cirkulace a jejich detekce může poskytovat informace o míře systémového poškození vaskulárního endotelu. Dlouhodobě jsou známy zvýšené hladiny ICAM-1, E-selektinu a P-selektinu u pacientů s kardiovaskulárním postižením (*Blann et al., 1998, Riedker et al., 2000*). Zvýšené koncentrace solubilní ICAM-1 jsou navíc nezávislým prediktorem kardiovaskulárních příhod u jedinců bez známého kardiovaskulárního postižení (*Riedker et al., 2000*). Dle literárních zdrojů glukokortikoidy u zdravých jedinců zvyšují hladiny solubilního P-selektinu (*Jilma et al., 2005*) a snižují hladiny solubilního E-selektinu a solubilní ICAM-1 (*Jilma et al., 2000*). U pacientů v septickém šoku podávání glukokortikoidů zvyšuje hladiny ICAM-1 a snižuje hladiny E-selektinu (*Leone et al., 2004*). V in vitro studiích glukokortikoidy snižují cytokiny indukovanou expresi E-selektinu (*Heimbürger et al., 2000*).

#### **Imunologické parametry**

Účast imunitního systému na rozvoji aterosklerózy je zkoumána, především pak přerůstání fyziologické autoreaktivní odpovědi na poškození buněk cévní stěny v odpověď patologickou, autoagresivní (*Fučíková, 2000*). Při vaskulárním postižení je často zjišťována pozitivita autoprotilátek proti endoteliálním buňkám (AECA), proti fosfolipidům (APLA) a oxidovaným LDL lipoproteinům (anti-oxLDL). Mechanismy jejich působení při aterogenezi nejsou přesně známy. V případě anti-oxLDL byla na jedné straně uvedena negativní korelace mezi plazmatickými hladinami LDL a titry anti-oxLDL (*Craig et al., 1995*), na straně druhé však byly popsány zvýšené titry anti-oxLDL u pacientů s akutním infarktem myokardu (*Erkkilä et al., 2000*) a byly uvedeny jako možný nezávislý ukazatel rychlé progresse koronárních aterosklerotických cévních změn (*Inoue et al., 2001*). V některých studiích je uváděn vysoký (až 40%) výskyt anti-oxLDL i ve zdravé populaci (*Pincemail et al., 2000*). Zvýšené hladiny antifosfolipidových protilátek byly zjištěny u pacientů s aterosklerotickým cévním postižením (*Sherer&Shoenfeld, 2003*). Byl popsán i vztah mezi pozitivitou antifosfolipidových protilátek a rizikem předčasného aterosklerotického postižení koronárních cév (*Kelishadi et al., 2003*). Názory na funkci AECA jsou rozporuplné. Někteří autoři úlohu AECA v procesu aterogeneze popírají (*Janatková et al., 2004*). AECA mohou být pouze průvodním jevem doprovázejícím poškození endotelu. Jiné studie naopak dokazují aktivní účast AECA v procesu poškození cévní stěny, a to i prostřednictvím  $\beta$ 2GPI (*George et al., 2000*).

## Leptin

Hlavním zdrojem cirkulujícího leptinu v séru jsou adipocyty a celkový obsah tuku v organismu je za vyrovnané energetické bilance hlavním prediktorem sérových koncentrací leptinu. V literatuře je popisován možný vztah mezi zvýšenými hladinami leptinu a zvýšeným rizikem kardiovaskulárního onemocnění (*Wallace et al., 2001*). U pacientů s Cushingovým syndromem jsou popisovány zvýšené sérové koncentrace leptinu oproti kontrolním subjektům a pozitivní korelace sérových koncentrací leptinu s body mass indexem je u těchto pacientů zachována (*Hahuzik, 2002*).

### 1.2.2 Morfologické metody detekce rozvoje aterosklerózy

#### *Vyšetření karotid dopplerovskou ultrasonografií*

Měření intimomediální tloušťky na karotických tepnách je neinvazivní metoda, která slouží jako ukazatel aterosklerotických změn v oblasti koronárních cév (*Hulthe et al., 1997*), generalizované aterosklerózy (*Grobbe&Bots, 1994*) a rizikový faktor pro vznik centrální mozkové příhody a infarktu myokardu (*O'Leary et al., 1999*). U pacientů s hormonálně aktivní chorobou i vyléčeným hyperkortizolismem je popisováno rozšíření intimomediální tloušťky a přítomnost aterosklerotických plátů (*Colao et al., 1999, Faggiano et al., 2003*).

#### *Vyšetření kožní mikrocirkulace laser-dopplerovskou metodou*

S endoteliální dysfunkcí souvisí i poruchy mikrocirkulace. Jednou z metod k vyšetření mikrocirkulace je stanovení tkáňové perfúze přístroji založenými na principu laser Doppleru. Pomocí laser Dopplerovy techniky lze hodnotit parametry cirkulace v nejmenších cévách v řadě tkání a orgánů za různých podmínek, v klidu i za stimulace rozličnými prostředky. Jedná se o vyšetření neinvazivní s velmi citlivou metodou, která umožňuje detekci poruch mikrocirkulace již v časných stadiích, a dovoluje tak podniknout kroky k zabránění vzniku závažnějších komplikací.

## 2. Cíl práce

Cíl práce vychází z poznatků, že hyperkortizolismus jak endogenní tak navozený léčbou kortikoidy urychluje aterosklerotické děje. Je známo, že na tomto procesu se podílí známé rizikové faktory jako hypertenze, obezita či hyperlipidemie. Současně však je možno předpokládat i další faktory, kupř. chronický neinfekční zánět. Přitom u glukokortikoidů jsou známy jejich ochranné imunosupresivní účinky. Není však známo, jak je tato ochranná schopnost účinná v případě rozvoje ateroskleróz. Není také známo, proč vyšší prevalence

aterosklerózy i riziko kardiovaskulárních onemocnění přetrvává i řadu let po normalizaci hyperkortizolismu.

Vzhledem k těmto skutečnostem jsem si dala za cíl:

- 1) Komplexně zhodnotit mechanismus vzniku cévních změn u hyperkortizolismu.
- 2) Posoudit vaskulární změny vznikající jako následek proběhlého hyperkortizolismu a analyzovat jejich příčiny.

## 3. Soubor nemocných a použité metody

### 3.1 Soubory nemocných

*1) Skupina nemocných s floridním dosud neléčeným Cushingovým syndromem* (dále jen skupina FC, floridní Cushingův syndrom).

Tvořilo ji 14 pacientů (10 žen, 4 muži, ve věku 22-61 let). Ve skupině bylo 12 pacientů s centrálním Cushingovým syndromem na podkladě ACTH secernujícího adenomu hypofýzy a 2 s periferním Cushingovým syndromem na podkladě adenomu nadledviny. Diagnóza Cushingova syndromu byla stanovena podle patologických hladin volného močového kortizolu, nesupresibilních hladin plazmatického kortizolu a podle patologického diurnálního rytmu plazmatického kortizolu. 13 pacientů bylo léčeno pro arteriální hypertenzi, 4 pacienti měli diabetes mellitus, z toho dva nemocní byli léčeni inzulinem a 2 nemocní perorálními antidiabetiky, 4 pacienti byli léčeni hypolipidemiky a v případě 5 pacientů se jednalo o kuřáky.

*2) Kontrolní skupina k nemocným s floridním Cushingovým syndromem* (dále jen skupina K, kontrolní skupina).

Tvořilo ji 16 osob (12 žen, 4 muži) ve věku 24-59 let (průměr 46,7 let), kteří byli přiřazováni k nemocným první skupiny podle pohlaví, věku a BMI.

*3) Skupina recentně operovaných a uzdravených pacientů s Cushingovým syndromem* (dále jen skupina IC, inaktivní Cushingův syndrom).

Tvořilo ji 8 nemocných (4 ženy, 4 muži) z první skupiny, kteří se podrobili úspěšnému léčení a byli vyšetřeni znovu mezi 6 a 12 měsíci po úzdavě z hyperkortizolismu. U žádného z nemocných nebyl zjištěn manifestní diabetes mellitus, pouze u 1 nemocného přetrvávala po operaci arteriální hypertenze.

*4) Skupina retrospektivně vyšetřených pacientů s dlouhodobě vyléčeným Cushingovým syndromem* (dále jen skupina RS, retrospektivně sledování).

Do této skupiny bylo zařazeno 27 osob (24 žen, 3 muži, ve věku 25-70 let). Vyšetření bylo provedeno v rozmezí 2-22 let (medián 6 let) od dosažení normalizace hyperkortizolismu. Ve skupině bylo 10 osob s předchozím centrálním Cushingovým syndromem na podkladě adenomu hypofýzy a 17 s periferním Cushingovým syndromem na podkladě adenomu nadledviny. 7 nemocných bylo léčeno pro arteriální hypertenzi, diabetes mellitus byl přítomen u 3 pacientů, všichni byli léčeni perorálními antidiabetiky, hypolipidemickou léčbu měli 4 pacienti. V této skupině bylo zjištěno 5 kuřáků.

### 3.2 Použité metody

Plazmatický kortizol, volný močový kortizol, inzulin: stanovení pomocí RIA kitu, C-peptid: pomocí IRMA kitu, leptin, cytoadhezivní molekuly (ICAM-1, E-selektin, P-selektin): pomocí ELISA kitu, stanovení koncentrace fibrinogenu: koagulační metoda modifikovaná podle Clausse, proteiny akutní fáze: koagulační metoda, mikroturbidimetrické stanovení, malondialdehyd: stanovení pomocí fluorimetrické metody, glykemie: stanovení provedeno standartní metodou oxidace glukózy, glykovaný hemoglobin A1C: stanovení pomocí IMxGHb Assay systému, protilátky proti endoteliím: nepřímá imunofluorescence, antifosfolipidové protilátky a protilátky proti oxidovaným LDL: pomocí ELISA kitu.

Stanovení celotělové a trunkální tukové tkáně provedeno pomocí denzitometrie na přístroji DEXA Lunar. Měření intimomediální tloušťky bylo prováděno oboustranně na společných karotických tepnách, k měření byl použit přístroj značky SONOS firmy Helwet Packard s planární sondou o frekvenci 7,5 MHz. Vyšetření kožní mikrocirkulace: k měření perfúze byl použit dvoukanálový přístroj Periflux PF 4001 (Perimed, Švédsko) se samostatnou termostatickou jednotkou Peritemp 4005 Heater umožňující nastavení teploty sondy v rozmezí 28-44°C. Sonda byla umístěna na ventrální stranu předloktí a s výjimkou hypertermického testu byla její teplota nastavena na 32°C pro teplotní stabilizaci tkáně. Provedené záznamy byly hodnoceny pomocí software Perisoft verze 5.10C2 dodaného firmou Perimed.

### 3.3 Statistické zpracování

Statistické zpracování bylo provedeno pomocí programu S.A.S verze 8,2. Kromě základních deskriptivních statistických údajů byl počítán Kolmogorův-Smirnovův test dobré shody s normálním (gaussovským) rozdělením. U parametrů, jejichž rozdělení se od normálního liší jen statisticky nevýznamně, byl na porovnání skupin užít především test ANOVA, pro ověření závěrů byl počítán též Studentův nepárový t-test. U parametrů

negaussovsky rozdělených byl použit Wilcoxonův nepárový test a mediánový nepárový test. V případě neshody v závěrech dle těchto dvou testů byl dopočten Mann-Whitneyův test a Kolmogorův-Smirnovův nepárový test. Na měření míry souvislosti mezi číselnými parametry byl použit Spearmanův pořadový korelační koeficient, protože některé vztahy nebyly lineární. Souvislost mezi kvalitativními údaji byla zjišťována testem Chí-kvadrát.

## 4. Výsledky

### 4.1 Charakteristika nadledvinové funkce, hmotnost, parametry tukové tkáně

Nemocní s floridním Cushingovým syndromem se významně lišili co do volného močového kortizolu (uFC) a plazmatického kortizolu (pC) jak od kontrolní skupiny (uFC: 859,3±419,3 nmol/24h vs. 158,1±90,2 nmol/24h,  $p<0,0001$ , pC: 767,3±210,7 nmol/l vs. 445,8±98,5 nmol/l,  $p<0,0001$ ), tak od skupiny pacientů s inaktivním Cushingovým syndromem (uFC: 859,3±419,3 nmol/24h vs. 171,1±104,6 nmol/24h,  $p<0,006$ , pC: 767,3±210,7 nmol/l vs. 210,8±164,5 nmol/l,  $p<0,0001$ ). Mezi skupinami RS (retrospektivně sledovaní) a K nebyly ve zmíněných ukazatelích nadledvinové funkce žádné rozdíly.

K nemocným s floridním Cushingovým syndromem (skupina FC) byla přiřazena kontrolní skupina (skupina K) podle pohlaví, věku a BMI a nelišila se od těchto nemocných v denzitometricky zjištěném procentu celotělové tukové tkáně ani v hladinách leptinu. Procento trunkální tukové tkáně však bylo vyšší ve skupině FC oproti skupině K (46,8±4,9% vs. 40,2±6,9%,  $p<0,007$ ). U nemocných s floridním Cushingovým syndromem se za půl roku po úspěšné operaci (skupina IC) snížil index tělesné hmoty (29,1±5,0 kg/m<sup>2</sup> vs. 25,9±3,9 kg/m<sup>2</sup>,  $p<0,03$ ), zmenšilo se množství tuku dané jak procentem celotělové (42,1±5,8% vs. 33,6±6,1%,  $p<0,002$ ), tak i trunkální tukové tkáně (46,8±4,9% vs. 34,0±9,1%,  $p<0,02$ ). V důsledku snížení hmotnosti a normalizace hyperkortizolismu klesla významně i hladina sérového leptinu (30,7±15,9 ng/l vs. 13,2±10,4 ng/l,  $p<0,01$ ). Retrospektivně vyšetřovaná skupina nemocných dlouhodobě vyléčených (skupina RS) se signifikantně nelišila od skupiny K ani od skupiny FC v BMI, procentu celotělové tukové tkáně ani v hladinách leptinu.

### 4.2 Vyšetřované biochemické parametry

**Tukový metabolismus.** Skupina FC měla oproti skupině K signifikantně zvýšené hladiny celkového cholesterolu (7,1±1,7 mmol/l vs. 5,4±0,8 mmol/l,  $p<0,001$ ) a LDL cholesterolu

(4,4±1,2 mmol/l vs. 3,4±0,7 mmol/l,  $p<0,05$ ), zatímco nebyl prokázán rozdíl u triacylglyceridů ani u HDL cholesterolu. U nemocných skupiny IC došlo oproti skupině FC k významnému poklesu celkového cholesterolu (5,2±0,4 mmol/l vs. 7,1±1,7 mmol/l,  $p<0,03$ ) a LDL cholesterolu (3,1±0,5 mmol/l vs. 4,4±1,2 mmol/l,  $p<0,03$ ), hladiny triacylglyceridů a HDL cholesterolu se neměnily. Mezi skupinami RS a skupinou K nebyly v parametrech lipidového metabolismu zjištěny žádné významné rozdíly.

**Glycidový metabolismus.** Při porovnání všech skupin nebyl nalezen žádný významný rozdíl mezi hladinami glykemie na lačno ani u glykozylovaného hemoglobinu Hb A1c. Také v hladinách bazálního IRI a C-peptidu nebyly rozdíly mezi jednotlivými skupinami, i když byla pozitivní korelace jak mezi IRI i C-peptidem na jedné straně, tak mezi BMI, množstvím tukové tkáně a leptinem na straně druhé a mezi IRI a C-peptidem navzájem.

**Proteiny akutní fáze.** Transferin, prealbumin,  $\alpha_2$ -makroglobulin, CRP se nelišily ani mezi skupinou FC a skupinou K, mezi FC a IC a ani mezi RS a skupinou K. Pouze orosomukoid byl významně vyšší u nemocných s FC (1±0,4 g/l vs. 0,7±0,2 g/l,  $p<0,04$ ) než u kontrolní skupiny a rovněž došlo k jeho poklesu po úspěšné operaci nemocných s FC (FC: 1,0±0,4 g/l vs. IC: 0,8±0,2 g/l,  $p<0,02$ ). Při porovnání hladin volného močového kortizolu (a to jak u nemocných s floridním Cushingovým syndromem tak ve všech skupinách) s hladinami orosomukoidu byla prokázána významná pozitivní korelace ( $r=0,6$ ,  $p<0,03$ ). Zvýšené hladiny fibrinogenu byly zjištěny u skupiny IC (4,3±0,9 g/l vs. 3,5±1,0 g/l,  $p<0,004$ ) než v FC. Při porovnání sérových koncentrací fibrinogenu a hladin volného močového kortizolu byla zjištěna významná negativní korelace ( $r=-0,4$ ,  $p<0,002$ ).

**Oxidační stres.** U FC (2,8±0,7  $\mu$ mol/l vs. 2,1±0,4  $\mu$ mol/l,  $p<0,02$ ) byly při vyšetření malondialdehydu prokázány významně vyšší hodnoty oproti kontrolní skupině. Koncentrace malondialdehydu pozitivně korelovaly s hladinami celkového cholesterolu ( $r=0,6$ ,  $p<0,05$ ).

**Cytoadhezivní molekuly.** E selektiny, P selektiny a ICAM-1 se nelišily významně mezi skupinou FC a skupinou kontrolní. U skupiny IC (285,0±80,4 ng/ml vs. 212,6±56,9 ng/ml,  $p<0,04$ ) i RC (262,1±68,5 ng/ml vs. 212,6±56,9 ng/ml,  $p<0,02$ ) byla hladina ICAM-1 významně vyšší než u kontrolní skupiny, a v případě skupiny IC (285,0±80,4 ng/ml vs. 221,8±71,6 ng/ml,  $p<0,02$ ) byla hladina ICAM-1 významně vyšší než u nemocných s FC. Při porovnání sérových koncentrací ICAM-1 a hladin volného močového kortizolu byla zjištěna významná negativní korelace ( $r=-0,4$ ,  $p<0,002$ ).

**Imunologické parametry.** Antifosfolipidové protilátky: APLA IgM byly významně sníženy u skupiny FC oproti kontrolní skupině (1,9±1,9 GPLU/ml vs. 5,9±3,6 GPLU/ml,  $p<0,04$ ). APLA IgG se mezi skupinou FC a kontrolní skupinou nelišily, ale u skupiny IC došlo k jejich významnému poklesu proti skupině FC (0,3±0,3 GPLU/ml vs. 4,2±2,9 GPLU/ml,  $p<0,002$ ) i kontrolní skupině (0,3±0,3 GPLU/ml vs. 1,9±2,5 GPLU/ml,  $p<0,006$ ). Nebyl zjištěn významný rozdíl mezi kontrolní skupinou a skupinou RC. Antiendoteliální protilátky: Ve výskytu antiendoteliálních protilátek hodnocených semikvantitativně nebyly žádné rozdíly mezi skupinou FC, skupinou IC, kontrolní skupinou a skupinou RS. Protilátky proti oxidovaným LDL: U pacientů skupiny FC (0,1±0,08 OD vs. 0,17±0,08 OD,  $p<0,05$ ) i IC (0,1±0,05 OD vs. 0,17±0,08 OD,  $p<0,05$ ) byly prokázány významně nižší hladiny anti-oxLDL v porovnání s kontrolní skupinou. Nebyla prokázána statisticky významná závislost titerů anti-oxLDL na hodnotách plazmatického kortizolu ani volného močového kortizolu. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl hladin autoprotilátek (APLA IgM, APLA IgG, anti-oxLDL, AECA) mezi skupinou pacientů s plátem či stenózou karotid a ostatními skupinami pacientů.

#### 4.3 Vyšetření kožní mikrocirkulace metodou laser – dopplerem

Při hodnocení parametrů mikrovaskulární reaktivity byla zjištěna u FC statisticky významně zkrácená rychlost vzestupu perfúze při PORH (3,8±3,0 PU/s vs. 5,4±2,9 PU/s,  $p<0,04$ ) a TH (1,25±0,82 PU/s vs. 2,3±1,4 PU/s,  $p<0,02$ ) oproti kontrolní skupině. Při porovnání skupiny RS s kontrolní skupinou byly významné rozdíly ve všech parametrech jak postokluzivní reaktivní hyperemie (PORH: 410,9±314,0% vs. 591,3±194,5%,  $p<0,006$ , PORHmax: 44,5±25,0 PU vs. 64,2±25,0 PU,  $p<0,02$ , PORHmax/t: 4,0±3,8 PU/s vs. 5,4±2,9 PU/s,  $p<0,01$ ), tak také v tepelně navozené hyperemii (TH: 1266,0±856,0% vs. 1768,0±628,1%,  $p<0,01$ , Thmax: 115,3±61,4 PU vs. 171,6±68,1 PU,  $p>0,007$ , Thmax/t: 1,3±0,8 PU/s vs. 2,3±1,4 PU/s,  $p<0,006$ ). Mezi IC a kontrolní skupinou významné rozdíly zjištěny nebyly.

#### 4.4 Vyšetření karotid dopplerovskou ultrasonografií

Mezi jednotlivými skupinami nebyly nalezeny významné rozdíly v průměrné šířce intimy a medie karotid. Mezi nemocnými s FC měl 1 (7,1%) nemocný nález sklerotického plátu a 2 (14,2%) nemocní stenózu karotidy. Ve skupině RS mělo 8 (33,3%) nemocných sklerotický plát a 2 (8,3%) nemocní stenózu krkavice. U nemocných se stenózami a pláty na karotidách byly zjištěny zvýšené sérové koncentrace E-selektinu (63,1 ng/ml



vs. 43,8 ng/ml,  $p < 0,05$ ), u FC také ICAM-1 (311,7 ng/ml vs. 197,3 ng/ml,  $p < 0,05$ ) oproti nemocným bez těchto postižení.

## 5. Shrnutí

Hyperkortizolismus jak endogenní tak exogenní navozený léčbou kortikoidy urychluje aterosklerotické děje. Vyšší prevalence aterosklerózy a riziko kardiovaskulárních onemocnění přetrvává i řadu let po normalizaci hyperkortizolismu.

Pro urychlení aterosklerotických změn u nemocných s Cushingovým syndromem jsou nesporně důležité známé rizikové faktory: hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus a obezita. Podle očekávání mělo 72% nemocných s floridním Cushingovým syndromem hypertenzi, 29% diabetes mellitus a 29% bylo léčeno hypolipidemiky. I ti nemocní, kteří hypolipidemiky léčeni nebyli, měli zvýšené hladiny lipidů, a to celkového cholesterolu a LDL cholesterolu. Časně po úspěšné operační léčbě dochází k normalizaci celkového a LDL cholesterolu a ve většině případů rovněž k normalizaci hypertenze. Nicméně u nemocných s dlouhodobě vyléčeným hyperkortizolismem se hypertenze opět vyskytuje u 26% nemocných a 15% sledovaných osob je léčeno hypolipidemiky. K rizikovým faktorům se počítá i zvýšená inzulínová rezistence, ale nemocní s floridním hyperkortizolismem měli normální hladiny glykemie a imunoreaktivního inzulínu. Překvapivé jsou nálezy týkající se hmotnosti, neboť čerstvě operovaní a normalizovaní nemocní ztrácí do jednoho roku svou Cushingovskou obezitu, u nemocných dlouhodobě normalizovaných však dochází opět k nadváze.

Za jeden z mechanismů vzniku aterosklerotických změn je považován komplex změn charakteristický pro zánět. Proti předpokladu, že glukokortikoidy dovedou tyto zánětlivé změny tlumit svými imunosupresivními účinky, se ukázalo, že tato obranná schopnost není plně účinná. Svědčí o tom zvýšení orosomukoidu (pozitivně korelujícího s hladinami volného močového kortizolu), který je jako pozitivní protein akutní fáze spojován s rozvojem aterosklerotického cévního postižení. Na druhé straně se ochranný vliv glukokortikoidů projevil nezvýšenými titry protilátek proti fosfolipidům, endoteliálním buňkám a protilátkám proti oxidovaným LDL a také snížením sérové koncentrace ICAM-1, která se jinak na rozvoji aterosklerotických dějů podílí. Pro to, že je ICAM-1 dobrým ukazatelem sklerotických dějů, svědčí i skutečnost, že u nemocných s Cushingovým syndromem, kteří měli změny na karotidách, byly sérové koncentrace ICAM-1 signifikantně vyšší (tedy méně suprimovány) než u těch, kteří je neměli. Naproti tomu u nemocných s prokázaným cévním postižením

nebyly nalezeny zvýšené titry anti-oxLDL, APLA ani AECA. Lze proto předpokládat, že tyto autoprotiátky nejsou k akceleraci aterogeneze nezbytně nutné.

Další rizikový faktor pro vývoj aterosklerózy představuje fibrinogen. Hyperkortizolismus bývá spojen s hyperkoagulačním stavem, který zvyšuje incidenci flebotrombózy a embolizací. U nemocných s aktivním Cushingovým syndromem byl však fibrinogen zvýšen jen u některých nemocných a významně se nelišil od kontrolní skupiny. Překvapivým zjištěním bylo zvýšení fibrinogenu u pacientů recentně normalizovaných oproti pacientům s floridním onemocněním.

V rozvoji aterosklerózy hraje důležitou roli oxidační stres. Podle očekávání byly nalezeny zvýšené koncentrace malondialdehydu, ukazatele tvorby volných kyslíkových radikálů, u pacientů s aktivním Cushingovým syndromem.

Při vyšetřování časných stadií poškození cévního endotelu jako počáteční fáze aterosklerotických dějů se uplatňuje vyšetření kožní mikrocirkulace pomocí laser-dopplerovské metody. Při sledování byly prokázány patologické změny jak při měření postokluzivní reaktivní hyperemie tak hyperemie tepelné, a to jednak u floridních hyperkortizolismů tak u vyléčených nemocných s několikaletým odstupem od operace, tedy u obou skupin, u kterých byly nejvíce vyjádřeny sklerotické změny.

Při ultrazvukovém vyšetření karotid se u dlouhodobě normalizovaných nemocných našel sklerotický plát u třetiny nemocných a stenóza karotidy v 8,3%, tedy manifestní sklerotické postižení karotid celkem ve 41,6%. U pacientů s floridním Cushingovým syndromem se přítomnost sklerotických změn manifestovala u 3 (21,4%) nemocných, v 1 (7,1%) případě nálezem sklerotického plátu a ve 2 (14,3%) případech nálezem sklerózy karotidy.

Nemocné s Cushingovým syndromem je nutné pravidelně sledovat nejen v době floridního onemocnění, ale i když jsou dlouhodobě normalizováni. Je třeba u nich velmi pečlivě normalizovat hodnoty krevního tlaku, upravovat lipidové spektrum a normalizovat hmotnost. K jejich vyšetření při kontrolách patří nesporně sledování aterosklerotických změn na karotidách. Vyšetřením, které citlivě signalizuje cévní poruchu, je u těchto nemocných vyšetření mikrocirkulace laser-dopplerovskou metodou, není bohužel dosud všeobecně dostupné.

## 6. Summary

Endogenous as well as exogenous hypercortisolism accelerates atherosclerosis. Higher prevalence of atherosclerosis and higher risk of cardiovascular disease is present long time after hypercortisolism has been successfully eliminated.

Important part in accelerating atherosclerosis in Cushing's syndrome is played by well-known risk factors: hypertension, hyperlipaemia, diabetes and obesity. According to expectations, 72% of patients with Cushing's syndrome were hypertensive, 29% were diabetic, and 29% were treated with hypolipidaemic agents. Apart from that, there were a significant proportion of patients without hypolipidaemic treatment who had higher levels of total and LDL cholesterol. Shortly after successful surgery, these increased levels were normalized, and in many cases hypertension is eliminated. However, in the long term, 26% of patients developed hypertension and 15% hyperlipaemia again. Other risk factors of atherosclerosis include insulin resistance, but patients with hypercortisolism had normal blood glucose levels and normal levels of immunoreactive insulin. Regarding overweight and obesity, successfully treated patients with Cushing's syndrome loose their typical distribution of fat and return to normal weight within one year, only to regain weight in the long term.

One of the mechanisms underlying the development of atherosclerosis is thought to be inflammation. However, this would mean that anti-inflammatory effects of glucocorticoids would inhibit inflammation, which wasn't entirely the case in our cohort. This is demonstrated by increase in the levels of orosomucoid (positively correlating with the levels of free urine cortisol), which plays the role of positive acute phase protein triggering the process of atheroma development in vessels. On the other hand the protective effects of glucocorticoids were seen in the absence of increased titres of antibodies against phospholipids, endothelial cells and oxidized LDL particles as well as in lowering the serum concentration of ICAM-1, another compound which plays a part in atheroma development. ICAM-1 role in atheroma development was clearly demonstrated in the patients who developed carotid plaques as a consequence of their Cushing's syndrome. They had significantly higher levels of ICAM-1, i.e. less suppressed by the excess of cortisol, than those patients without atheromatous plaques in carotid arteries. Moreover, patients with demonstrated atherosclerotic damage didn't show higher levels of anti-oxLDL, APLA nor AECA. It can therefore be summarized that these autoantibodies are not necessary for the acceleration of atherosclerosis.

Another atherosclerosis risk factor is fibrinogen. Hypercortisolism is usually associated with hypercoagulation, leading to higher incidence of thrombosis and embolization. However, we observed no statistically significant increase in fibrinogen in patients with active Cushing's syndrome, although there was a marked increase in patients shortly after normalisation of hormone levels compared to those with active disease.

Oxidative stress also plays an important role in the development of atherosclerosis. According to expectations, we found higher levels of malondialdehyde, a marker of free radicals development, in patients with active Cushing's syndrome.

When investigating the early stages of endothelial damage we used laser-doppler method of skin microcirculation examination. In active Cushing's syndrome, but also in successfully treated patients several years after the operation, i.e. in the two groups most affected by acceleration of atherosclerosis, both the reactive post-occlusion hyperaemia and thermally-induced hyperaemia were impaired.

The ultrasound investigation of the carotid arteries in the whole cohort revealed manifest damage in 41.6% patients (atheroma plaque in 33.3%, stenosis in 8.3%). In patients with active Cushing's syndrome, 3 of them (21.4%) had manifest damage – 1 of them (7.1%) had carotid artery plaque, 2 (14.3%) had stenosis.

Cushing's syndrome patients need to be regularly followed-up even after the hormone levels are normalised. They need to be carefully treated for hypertension, dyslipidaemia and obesity. The follow-up visits should certainly include ultrasound investigation of the carotid arteries, as the more sensitive test of vessel dysfunction with laser-doppler is not yet widely available.

## 7. Seznam literatury

Blann, A.D., McCollum, C.N. (1998) Increased soluble P-selectin in peripheral artery disease: a new marker for the progression of disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 80, 1103–1112.

Borona, E., Del Prato, S., Bonadonna, R., Gulli, G., Solini, A., Shank, M. (1992b) Total body fat content and fat topography are associated differently with in vivo glucose metabolism in nonobese and obese nondiabetic women. *Diabetes*, 41, 1151-1159.

Colao, A., Pivonello, R., Spiezia, S. (1999) Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84, 266-2672.

Craig, W.Y., Poulin, S.E., Neveux, L.M. (1995) Antioxidized LDL antibodies and antiphospholipid antibodies in healthy subjects: relationship with lipoprotein- and oxidation-related analytes. *Journal of Autoimmunity*, 8, 713-726.

Erkkila, A.T., Narvanen, O., Lehto, S. (2000) Autoantigens against oxidized low-density lipoprotein and cardiolipin in patients with coronary heart disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 20, 204-209.

Ernst, E., Resch, K.L. (1993) Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Annals of Internal Medicine*, 118, 956-963.

Etxabe, J., Vazquez, J.A. (1994) Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clinical Endocrinology*, 40, 479-484.

Faggiano, A., Pivonello, R., Spiezia, S., De Martino M.C., Filippella, M., Di Somma, C., Lombardi, G., Colao, A. (2003) Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and year after disease remission. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88, 2527-2533.

Fučíková, T. (2000) Autoimunita na přelomu tisíciletí. *Alergie*, 2, 13-18.

George, J., Meroni, P.L., Gilburd, B. (2000) Anti-endothelial cell antibodies in patients with coronary atherosclerosis. *Immunology Letters*, 73, 23-27.

Grobbe, D.E., Bots, M.L. (1994) Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *Journal of Internal Medicine*, 236, 567-573.

Hamilton, C.A., Miller, V.H., Al-Benna, S., Brosnan, M.J., Drummond, R.D., McBride, M.W., Dominiczak, A.F. (2004) Strategies to reduce oxidative stress in cardiovascular disease. *Clinical Science*, 106, 219-234.

Haluzik, M. (2002) Cushingův syndrom a leptin. In: *Poruchy výživy a leptin*. Grada, Avicenum. 143-145.

Heimbürger, M., Larfars, G., Bratt, J. (2000) Prednisolone inhibits cytokine-induced adhesive and cytotoxic interactions between endothelial cells and neutrophils in vitro. *Clinical and Experimental Immunology*, 119, 441-448.

Hulthe, J., Wikstrand, J., Emanuelsson, H., Wiklund, O., de Feyter, P.J., Wendelhag, I. (1997) Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Stroke*, 28, 1189-1194.

Inoue, T., Uchida, T., Kamashirado, H. (2001) Antibody against oxidized low density lipoprotein may predict progression or regression of atherosclerotic coronary artery disease. *Journal of American College of Cardiology*, 37, 1871-1876.

Janatková, I., Škrha, J., Malíčková, K. (2004) Antiendothelial autoantibodies in patients with different vessel diseases. *Clinical and Investigative Medicine*, 27, 1D-Th14.2.

Ježková, J., Marek, J., Prázný, M., Kršek, M., Malíčková, K., Rosická, M., Jarkovská, Z., Pecen, L. (2003) Vliv hyperkortizolismu na vznik a vývoj aterosklerotických cévních změn. *Vnitřní lékařství*, 48, 656-667.

Jilma, B., Blann, A.D., Stohlawetz, P., Eichler, H.G., Kautzky-Willer, A., Wagner, O.F. (2000) Dexamethasone lowers circulating E-selectin and ICAM-1 in healthy men. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 135, 270-274.

Jilma B., Cvitko, T., Winter-Fabry, A., Petrozi, K., Ouchenberger, P., Blann, A.D. (2005) High dose dexamethasone increases circulating P-selectin and von Willebrand factor levels in healthy men. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 94, 797-801.

Kelishadi, R., Sabet, B., Khorsravi, A. (2003) Anticardiolipin antibody of adolescents and age of myocardial infarction in parents. *Medical Science Monitor*, 9, 515-518.

Leone, M., Boutire-Albanese B., Valette, S., Camoin-Jau, L., Barrau, K., Albanese, J., Martin, C., Dignat-George, F. (2004) Cell adhesion molecules as a marker reflecting the reduction of endothelial activation induced by glucocorticoids. *Shock*, 21, 311-314.

Lindberg, G., Rastam, L., Nilsson-Ehle, P., Lundblad, A., Ranstam, J., Folsom, A.R., Burke, G.L. (1999) Serum sialic acid and sialoglycoproteins in asymptomatic carotid artery atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 146, 65-69.

Marumo, T., Schini-Kerth, V.B., Brades, R.P. (1998) Glucocorticoids inhibit superoxide anion production and p22 phox mRNA expression in human aortic smooth muscle cells. *Hypertension*, 32, 1083-1088.

Maruna, P., Marunová, M., Owen, K. (2002) Změny hladin proteinů akutní fáze u pacientů s centrálním hyperkortizolismem. *Časopis Lékařů Českých*, 141, 207-210.

O'Leary, D.H., Polak, J.F., Kronmal, R.A., Manolio, T.A., Burke, G.L., Wolfson, S.K.Jr. (1999) Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *New England Journal of Medicine*, 340, 14-22.

Pincemail, J., Siquet, J., Chapelle, J.P. (2000) Determination of plasmatic concentration in antioxidants, antibodies against oxidized LDL, and homocystein in sampling of Liege population. *Annales de Biologie Clinique*, 58, 177-185.

Plotz, C.M., Knowlton, A.I., Ragan, I. (1952) The natural history of Cushing's syndrome. *American Journal of Medicine*, 3, 597-614.

Riedker, P.M., Hennekens, C.H., Buring, J.E., Rifai, N. (2000) C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *New England Journal of Medicine*, 342, 836-843.

Riedker, P.M. (2004) Inflammation in atherothrombosis: how to use high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in clinical practice. *American Heart Hospital Journal*, 2 (Suppl. 1), 4-9.

Sherer, Y., Shoefeld, Y. (2003) Antiphospholipid antibodies: are they pro-atherogenic or an epiphenomenon of atherosclerosis? *Immunobiology*, 207, 13-16.

Škrha, J., Hodinář, A., Kvasnička, J., Hilgertová J. (1996) Relationship of oxidative stress and fibrinolysis in diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 13, 800-805.

Vincent, H.K., Taylor, A.G. (2005) Biomarkers and potential mechanisms of obesity induced oxidant stress in humans. *International Journal of Obesity*, 30, 400- 418.

Vita, J.A., Treasure, C.B., Nabel, E.G. (1990) Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation*, 81, 491- 498.

Wallace, A.M., McMahon, A.D., Packard, C.J., Kelly, A., Sheperd, J., Gaw., A. (2001) Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation*, 104, 3052-3056.

## Využití ozáření Leksellovým gama nožem při léčbě pacientů s hypofyzárními adenomy

## Seznam použitých zkratk

ACTH- adrenokortikotropní hormon  
IGF-I- inzulinu podobný růstový faktor I (insulin-like growth factor I)  
fT4- volný tyroxin  
GH- růstový hormon (growth hormone)  
IRMA- imunoradiometrická analýza  
LGN- Leksellův gama nůž  
oGTT- orální glukózový toleranční test  
RIA- radioimunoanalýza  
tT4- celkový trijodtyronin

## 1. Úvod

Hypofyzární adenomy představují významnou skupinu endokrinních onemocnění.

Léčba hypofyzárních adenomů je komplexní. Léčebný přístup je závislý na typu hypofyzárního adenomu. Využívá se neurochirurgická operace, medikamentózní a radiační léčba. V současné době se radiační léčba používá především jako doplňková léčba reziduálního nebo recidivujícího adenomu po předchozí neurochirurgické operaci.

*Konvenční ozáření* je používáno již několik desetiletí, ale jeho účinky nejsou dostatečné. Hormonální sekrece bývá snížena většinou pouze částečně, doba nástupu účinku je pomalá. Dlouhodobě známou nevýhodou je vysoká incidence hypopituitarismu. Kumulativní riziko rozvoje hypopituitarismu je přibližně 50% v průběhu 10-20 let po konvenčním ozáření (*Snyder et al., 1986*). K dalším nežádoucím účinkům patří riziko poškození optické dráhy, neurologické komplikace a vznik sekundárních tumorů mozku (*Gutt et al., 2001, Landolt et al., 1998*).

*Radiochirurgická léčba* adenomů hypofýzy se uplatňuje již půl století. Nejvíce publikovaných zkušeností je s použitím Leksellova gama nože (*Landolt et al., 1998, Mokry et al., 1999, Morange-Ramos et al., 1998, Pollock et al., 2002*). Úspěšnost ovlivnění hormonální sekrece je závislá na typu hypofyzárního adenomu. Incidence rozvoje hypopituitarismu po ozáření LGN není přesně zjištěna a uváděné údaje jsou značně rozdílné v rozmezí 0-38% (*Mokry et al., 1999, Pollock et al., 2002, Ježková et al., 2006*). Dobré výsledky jsou popisovány při účinku na velikost adenomu. Po ozáření LGN dochází k zástavě růstu adenomu a ve většině případů se zmenšuje jeho velikost. Růst adenomu po ozáření LGN je popisován pouze výjimečně (*Pan et al., 1998*). V případě některých typů benigních nádorů je však pozorováno přechodné zvětšení objemu v důsledku intratumorálního edému (*Liščák et al., 1998*).

### 1.1 Léčebný přístup k pacientům s hormonálně aktivními adenomy

#### 1.1.1 Léčebný přístup k pacientům s akromegalií

Primární léčba nemocných s akromegalií je buď medikamentózní nebo neurochirurgická. Nevýhodou medikamentózní léčby je nutnost jejího celoživotního podávání a s tím spojené vysoké finanční náklady. V medikamentózní léčbě se uplatňují dopaminergní agonisté, somatostatinová analoga a blokátor receptorů pro růstový hormon – pegvisomant (*Abs et al., 1998, Trainer et al., 2000*).

Neurochirurgický výkon je limitován úspěšností operačních výsledků. V době stanovení diagnózy akromegalie jsou u pacientů přítomny v 75% případů makroadenomy a v 25% případů mikroadenomy (Faglia, 2001). Při operačním výkonu provedeným zkušeným neurochirurgem dochází k úplnému odstranění 80–90% mikroadenomů a maximálně 50% makroadenomů (Freda et al., 1998, Swearingen et al., 1998). Reoperace bývá u hypofyzárních adenomů mnohem méně úspěšná než operace prvá. U skupiny pacientů s reziduem a přetrvávající hormonální aktivitou po operačním výkonu máme k dispozici medikamentózní a radiační léčbu nebo jejich kombinaci.

Při radiační léčbě bývá hormonální normalizace hodnocena podle různých kritérií (tj. různých cílových hodnot růstového hormonu (GH) a IGF-I), což komplikuje posouzení úspěšnosti léčby. Po konvenčním frakcionovaném ozáření je uváděna následující úspěšnost léčby: průměrných hodnot  $GH < 2,5 \mu\text{g/l}$  dosáhlo 0-7% pacientů v době 2 let, 25-75% pacientů v době 5 let a 9-87% pacientů v době delší než 10 let (Biermasz et al., 2000a, Cozzi et al., 2001), normalizace IGF-I závislé na věku a pohlaví dosáhlo 2,6-60% pacientů v době 5 let a 16-96% pacientů v době delší než 10 let (Barkan et al., 1987, Biermasz et al., 2000b, Cozzi et al., 2001). Ve sděleních hodnotících úspěšnost léčby po ozáření LGN jsou uvedena pouze procenta normalizovaných pacientů. Průměrných hodnot  $GH < 2,5 \mu\text{g/l}$  bylo dosaženo u 37-60% pacientů (Choi et al., 2003, Attanasio et al., 2003) a normalizace závislé na věku a pohlaví bylo dosaženo u 15-82% pacientů (Witt et al., 1996, Attanasio et al., 2003) po ozáření LGN.

### 1.1.2 Léčebný přístup k pacientům s Cushingovou chorobou

Metodou volby léčby ACTH secernujících hypofyzárních adenomů je jejich neurochirurgické odstranění. V případě Cushingovy choroby se často jedná o mikroadenomy hypofýzy. Neurochirurgický výkon na specializovaných pracovištích vede k vyléčení 30-60% makroadenomů (Blevins et al., 1998, Jane&Laws, 2001) a 66-90% mikroadenomů (Höybye et al., 2004, Jane&Laws, 2001), u 15-25% nemocných dochází však v průběhu 10 let k recidivě (Erem et al., 2003). Pokud nevede neurochirurgické odstranění adenomu hypofýzy k normalizaci hormonální hladiny a magnetická rezonance prokáže reziduum adenomu, bývá dalším léčebným krokem radiační léčba. V našich podmínkách ozáření LGN. V období do nástupu účinku ozáření pacienta se podává medikamentózní léčba. V medikamentózní léčbě se používají blokátory steroidogeneze (nejčastěji ketokonazol nebo metyrapom anebo oba preparáty v kombinaci). Při neúspěchu výše popsaných metod se k léčbě

Cushingovy choroby používá bilaterální adrenaektomie, jedná se však o řešení spíše pozdější doby.

Literárních zpráv o použití radiační léčby u nemocných s Cushingovou chorobou není mnoho. Většina z nich není dobře dokumentována po stránce údajů o endokrinní aktivitě. Z nemnoha sdělení však vyplývá, že ACTH secernující adenomy hypofýzy reagují na radioterapii velmi příznivě. Hodnocení úspěšnosti léčby po konvenční frakcionované radioterapii se věnují práce Vincenta (Vicente et al., 1991) a Estrady (Estrada et al., 1997). V obou sděleních jsou stanovena stejná kritéria hormonální normalizace: 1) normální hodnota volného močového kortizolu, 2) dostatečná suprese plazmatického kortizolu ve zkráceném dexamethasonovém testu. Vicente uvádí dosažení hormonální normalizace u 61,3% pacientů v době do 1 roku a u 70% v době do 2 let po ozáření. Ve sdělení Estrady bylo dosaženo remise u 83,3% pacientů, přičemž průměrná doba normalizace byla 18 měsíců. Z prací věnujících se účinku LGN při léčbě Cushingovy choroby jsou nejlépe zpracovány výsledky ve sdělení Sheehana (Sheehan et al., 2000). Pro skupinu 43 pacientů byl zjištěn medián normalizace 7 měsíců, kritériem úspěšnosti léčby byla normální hodnota volného močového kortizolu.

### 1.1.3 Léčebný přístup k pacientům s prolaktinomy

Hlavním léčebným cílem v případě mikroprolaktinomů je nejčastěji normalizace prolaktinemie a tím úprava hypogonadismu a fertility, vymizení galaktorey. K dosažení fertility je potřebná normalizace hladiny prolaktinu, zatímco k obnovení menstruačního cyklu dochází již při neúplné supresi prolaktinemie. U makroprolaktinomů je kromě vlivu na hyperprolaktinemii žádoucí efekt i na velikost tumoru a ovlivnění symptomů způsobených expanzí.

U prolaktinomů je léčbou volby farmakologická léčba dopaminergními agonisty. Při medikamentózní léčbě se používají dopaminergní agonisté 1. (tergurid, bromokriptin) a 2. generace (kabergolin). Největšího léčebného efektu je dosahováno při léčbě kabergolinem, kde je popisováno dosažení normoprolaktinemie u 86% pacientů (u mikroprolaktinomů až v 92% a u makroprolaktinomů až v 77%), a to i u významné části pacientů rezistentních na léčbu bromokriptinem (Colao et al., 1997, Faglia et al., 2001). Léčba kabergolinem vede ke zmenšení makroprolaktinomů až v 88,5% případů dříve neléčených jiným dopaminergním agonistou a v poněkud menším procentu (60%) u těch, kteří byli dříve léčeni jiným dopaminergním agonistou (Colao et al., 2000, Ferrari et al., 1997). Po vysazení léčby je nutné pacienty dlouhodobě sledovat, neboť remise je po vysazení

bromokriptinu popisovaná v 0-44% případů (*Johnston et al., 1983, Biswas et al., 2005*) a po vysazení kabergolinu v 11-70% případů (*Ferrari et al., 1992, Colao et al., 2003, Biswas et al., 2005*). Farmakologická léčba hyperprolaktinemie bývá často dlouhodobá, i celoživotní.

Operační léčba je indikována převážně jen u prolaktinomů rezistentních na léčbu farmakologickou, při intoleranci dopaminergních agonistů nebo při komplikacích.

V určitých situacích je využívána i léčba radiační, v současnosti nejčastěji stereotaktické ozáření Leksellovým gama nožem (především u rezistentních prolaktinomů, při intoleranci dopaminergních agonistů a ke kontrole velikosti tumoru). Dlouhodobé zkušenosti jsou však především s konvenčním frakcionovaným ozářením, po kterém je popisována normalizace hyperprolaktinemie u 34% pacientů (*Sheline et al., 1984, Wallace&Holdaway, 1995*). Účinnost ozáření LGN při léčbě prolaktinomů je ve většině případů hodnocená rovněž pouze podle procenta normalizovaných pacientů. Úspěšnost dosažení normoprolaktinemie se pohybuje v rozmezí 7,7-73,3% (*Johnston et al., 1983, Ferrari et al., 1992, Biswas et al., 2005, Colao et al., 2003*).

## 2. Cíl práce

Ozáření Leksellovým gama nožem (LGN) je součástí komplexní léčby pacientů s hypofyzárními adenomy.

Cílem práce je:

- Posoudit úspěšnost léčby (hormonální normalizaci) u pacientů s hypofyzárními adenomy.
- Zhodnotit rozvoj nežádoucích účinků, zvláště rozvoj hypopituitarismu po ozáření LGN a posoudit možnost jejich prevence.
- Posoudit vliv ozáření LGN na velikost adenomu.

## 3. Soubor nemocných a použité metody

### 3.1 Soubor nemocných

V práci jsou sledovány výsledky ozáření Leksellovým gama nožem, které bylo provedeno od r. 1993 do r. 2003 na Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie v Nemocnici Na Homolce u 154 nemocných s hormonálně aktivními adenomy hypofýzy. Jednalo se o 96 pacientů s hormonálně aktivní akromegalií, 23 pacientů s Cushingovou chorobou a 35 pacientů s prolaktinomy. 95 (61,7%) nemocných podstoupilo před ozářením operaci hypofyzárního adenomu, z toho 11 (7,1%) bylo navíc po operaci ozářeno

konvenčním frakcionovaným ozářením. 1 (0,6%) nemocný byl před ozářením LGN ozářen frakcionovaně bez hypofyzární operace. U 49 (31,8%) nemocných bylo ozáření LGN primární léčbou.

### 3.1.1 Akromegalie

V souboru bylo sledováno 96 nemocných (46 žen a 50 mužů ve věku 16-76 let, průměr 48,8 let) s hormonálně aktivní akromegalií. Do sledovaného souboru byli zahrnuti pouze pacienti s hormonálně aktivní akromegalií tj. s průměrnými vstupními hodnotami  $GH > 2,5 \mu g/l$  a zvýšenými hodnotami IGF-I dle pohlaví a věku. Doba sledování byla v rozmezí od 12 do 120 měsíců.

U 13 nemocných (5 žen a 8 mužů ve věku 39-71 let) s trvalou hormonální aktivitou bylo provedeno druhé ozáření rezidua adenomu s odstupem 2 let a déle po prvním ozáření. Doba sledování po 2. ozáření byla v rozmezí 12-78 měsíců.

Ke sledování úspěšnosti léčby byla zvolena 3 kritéria: kritérium A.  $GH < 1 \mu g/l$  při oGTT a normální hodnota IGF-I dle pohlaví a věku, kritérium B.  $GH < 2,5 \mu g/l$  (průměr opakovaných odběrů růstového hormonu) bez ohledu na výši IGF-I, kritérium C. normální hodnota IGF-I dle pohlaví a věku bez ohledu na výši GH.

U 4 pacientů, kteří byli před ozářením LGN léčeni dopaminergními agonisty, bylo jejich podávání přerušeno 2 měsíce před ozářením.

### 3.1.2 Cushingova choroba

V souboru bylo sledováno 23 nemocných (22 žen a 1 muž ve věku 16 až 65 let, průměr 34 let) s Cushingovou chorobou. Do sledovaného souboru byli zařazeni pouze pacienti s hormonálně aktivní Cushingovou chorobou, tj. s patologickou hodnotou volného močového kortizolu, nesupresibilní hladinou plazmatického kortizolu a patologickým diurnálním rytmem plazmatického kortizolu. Doba sledování byla v rozmezí 13-127 měsíců.

U 1 pacientky s trvalou hormonální aktivitou bylo provedeno druhé ozáření LGN s odstupem 18 měsíců po prvním ozáření.

Hormonální normalizace bylo dosaženo při splnění jednoho ze dvou stanovených kritérií: kritérium A. normální hodnota volného močového kortizolu a obnovení diurnálního rytmu plazmatického kortizolu nebo kritérium B. normální hodnota volného močového kortizolu a dostatečná suprese plazmatického kortizolu.

### 3.1.3 Prolaktinomy

V souboru bylo sledováno 35 nemocných (27 žen a 8 mužů ve věku 18 až 71 let, průměr 40 let) s prolaktin secernujícím adenomem hypofýzy. Do sledovaného souboru byli zařazeni pouze pacienti s hladinami prolaktinu >600 mIU/l. Doba sledování byla v rozmezí 18–126 měsíců.

Indikací k ozáření LGN byla u 11 nemocných léková intolerance, u 16 nemocných rezistence na léčbu DA a u 8 nemocných nutnost dlouhodobé léčby DA. V některých případech (především u velkých makroadenomů) bylo indikací rovněž ovlivnění velikosti adenomu.

U 22 (62,9%) nemocných bylo v době 2-8 týdnů před ozářením LGN přerušeno podávání dopaminergních agonistů.

U 5 pacientů s trvajícím hormonální aktivitou bylo provedeno druhé ozáření LGN s odstupem 18-43 měsíců po prvním ozáření. Doba sledování této skupiny byla v rozmezí 18-120 měsíců.

Úspěšnost léčby byla hodnocena 3 kritérii: kritérium A.: hormonální normalizace s hodnotou PRL<600 mIU/l, kritérium B.: hodnota blízká normálu s hodnotou PRL v rozmezí 600-1200 mIU/l, kritérium C.: klinická normalizace (hodnota PRL<1200 mIU/l doprovázená ústupem klinických příznaků hyperprolaktinemie).

Hormonální vyšetření bylo prováděno v 6 měsíčních intervalech s cílem 1. posoudit úpravu hormonální nadprodukce, 2. vyšetřit funkci adenomem nepostiženou hypofýzy.

### 3.2 Použité metody

Hormonální parametry byly vyšetřovány komerčními kity: GH, IGF-I, ACTH pomocí IRMA kitu, plazmatický kortizol a volný močový kortizol pomocí RIA kitu, prolaktin, testosteron, estradiol, FT4, tT3 pomocí chemiluminiscenční analýzy.

Radiochirurgická léčba byla prováděna pomocí Leksellova gama nože modelu B (Elekta Instrument AB, Stockholm). Ke stereotaktickému zobrazování byla použita magnetická rezonance (Magnetom Expert IT, Siemens). Ozařování bylo plánováno na počítačovém systému GammaPlan 5.11 (Elekta Instrument AB, Stockholm). V prvním roce terapie LGN (1993) byl však využíván méně výkonný plánovací systém Kula. Radiochirurgický cílový objem byl v rozmezí 34-13 200 mm<sup>3</sup>. Radiační dávka aplikovaná centrálně byla v rozmezí 26-80 Gy a na periférii v rozmezí 20-49 Gy. Dávka na zrakovou dráhu nepřesáhla 8 Gy a dávka na mozkový kmen byla <12 Gy. Od r. 2002 začalo být

systematicky využíváno zjištění, že střední dávka na hypofýzu nemá přesáhnout 15 Gy. U všech pacientů byla prováděna pravidelně poradiační kontrolní vyšetření MR.

### 3.3 Statistické zpracování

Všechna statistická analýza byla prováděna s užitím software S.A.S. verze 8.2. Jednalo se o nerandomizovanou klinickou studii. Čas do normalizace (jak celkem tak i normalizace dle různých kritérií) v různých subpopulacích (podskupinách) byl statisticky porovnáván s užitím log-rank testu a zobecněného Wilcoxonova testu. Pro hodnocení byl primárně užit log-rank test. Dále byla užitá metoda Kaplan-Meierové, která patří mezi neparametrické metody odhadu funkce času do normalizace. Rozdíly v zastoupení nominálních/kategoriálních (tj. nečíselných) veličin mezi skupinami byly analyzovány Chi-kvadrát testem, jeli vhodné Fisherovým exaktní testem. Všechny testované hypotézy byly dvoustranné. Hladina statistické významnosti byla zvolena standardně jako alfa ( $\alpha$ ) = 0,05. Žádná metoda adjustace hladiny významnosti pro mnohonásobné testování nebyla užitá.

## 4. Výsledky

### 4.1 Akromegalie- výsledky

#### Účinek na hormonální aktivitu

V sledovaném souboru 96 pacientů byly zjištěny následující mediány normalizace pro jednotlivá kritéria: kritérium A. GH<1  $\mu\text{g/l}$  a normální hodnota IGF-I dle věku a pohlaví : 66 měsíců, 95% CI (60, 114), kritérium B. GH<2,5  $\mu\text{g/l}$ : 42 měsíců, 95% CI (24, 54) a kritérium C. normální hodnota IGF-I dle věku a pohlaví: 54 měsíců, 95% CI (36, 56).

Při porovnání skupiny pacientů, kteří byli před ozářením LGN operováni, oproti skupině pacientů, u kterých bylo ozáření LGN primární léčbou, byla zjištěna statisticky významná větší úspěšnost léčby, tj. dosažení hormonální normalizace, ve skupině s předcházející operací (kritérium A: log-rank  $p<0,02$ , Wilcoxon  $p<0,007$ , kritérium B: log-rank  $p<0,05$ , Wilcoxon  $p<0,05$ , kritérium C: log-rank  $p<0,003$ , Wilcoxon  $p<0,0004$ ), přičemž mezi oběma skupinami nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v bazálních hormonálních hladinách (hladiny GH a IGF-I: nesignifikantní p-value ve Wilcoxonově testu).



Účinek ozáření LGN byl závislý na výchozí hormonální aktivitě adenomu (koncentrace GH a především koncentrace IGF-I), méně aktivní jsou normalizovány dříve (kriterium A: GH Wilcoxon  $p < 0,001$ , Log-Rank  $p < 0,009$ , IGF-I GH Wilcoxon  $p < 0,02$ , log-rank  $p < 0,03$ , kriterium B: GH Wilcoxon  $p < 0,02$ , log-rank  $p < 0,09$  NS, IGF-I GH Wilcoxon  $p < 0,001$ , log-rank  $p < 0,08$ , kriterium C: GH Wilcoxon  $p < 0,1$  NS, log-rank  $p < 0,08$ , IGF-I GH Wilcoxon  $p < 0,001$ , log-rank  $p < 0,007$ ). Oproti tomu nebyla zjištěna závislost účinku ozáření na výchozí velikosti nebo změně ve velikosti adenomu po ozáření (nesignifikantní výsledky v log-rank i Wilcoxonově testu).

U žádného z pacientů, kteří dosáhli hormonální normalizace, nebyla zjištěna pozdější recidiva onemocnění.

Ve skupině 13 pacientů, kteří podstoupili druhé ozáření rezidua adenomu, došlo pouze u 3 pacientů k hormonální normalizaci dle kritéria A. ( $GH < 1 \mu g/l$  a normální hodnota IGF-I dle věku a pohlaví) v době 30–42 měsíců po 2. ozáření, u 6 pacientů k normalizaci dle kritéria B. ( $GH < 2,5 \mu g/l$ ) v rozmezí 6–24 měsíců po 2. ozáření a u 4 nemocných k normalizaci dle kritéria C. (normální hodnota IGF-I dle věku a pohlaví) v rozmezí 18–42 měsíců po 2. ozáření.

#### **Vliv na změnu velikosti adenomu**

K posouzení změny velikosti adenomu byl hodnocen vertikální parametr měřený v koronární projekci. Ke zmenšení došlo u 46,9% nemocných v 2 letech a 61,1% nemocných po více než 2 letech sledování od ozáření. V průběhu sledování nebylo u žádného z nemocných zjištěno zvětšení adenomu. Pouze u 2 z 49 sledovaných pacientů bylo v případě častější MR kontroly (v rozmezí 6-18 měsíců po ozáření) pozorováno přechodné mírné zvětšení objemu v důsledku intratumorálního edému.

#### **Vliv na hypofyzární funkce**

Hypofyzárně-tyreoidální funkce mohla být vyšetřena u 60 nemocných, kteří neměli po ozáření tyreoidální substituční léčbu. U 19 (31,7%) nemocných došlo po ozáření k poklesu sérových koncentrací volného tyroxinu do subnormálních hodnot. Hypofyzárně-adrenokortikální funkce bylo možné sledovat u 50 nemocných. K rozvoji hypokortikalismu došlo u 7 (14,0%) nemocných. Hypofyzárně-gonadální funkce bylo možné vyšetřit pouze u 17 nemocných. K rozvoji deficitu došlo u 7 (41,1%) pacientů. K rozvoji hypopituitarismu došlo v rozmezí 6–74 měsíců po léčbě gama nožem. Ve skupině 26 pacientů, u kterých došlo

k rozvoji hypopituitarismu, byla průměrná střední dávka na zdravou hypofýzu 35,4 (17,4–63,1) Gy. Žádné zhoršení gonadotropních a/nebo tyreotropních funkcí nebylo pozorováno, pokud střední dávka na hypofýzu nepřesáhla 15 Gy a žádné zhoršení adrenokortikotropních funkcí nebylo zjištěno, pokud střední dávka na hypofýzu nepřesáhla 18 Gy.

V nové skupině 13 pacientů došlo u 2 pacientů k rozvoji centrální hypotyreózy a u 2 pacientů k rozvoji centrálního hypokortikalismu. U žádného z pacientů nedošlo k rozvoji centrálního hypogonadismu. K rozvoji hypopituitarismu došlo v rozmezí 17–46 měsíců po 2. ozáření LGN.

Jiné nežádoucí účinky po ozáření LGN nebyly pozorovány.

#### **4.2 Cushingova choroba - výsledky**

##### **Účinek na hormonální aktivitu**

Ve skupině 23 pacientů s Cushingovou chorobou byl zjištěn medián normalizace 24 měsíců, 95% CI (12, 43). Účinek ozáření LGN nebyl závislý na dávce ozáření, velikosti adenomu ani hodnotách volného močového kortizolu před ozářením (nebyly zjištěny signifikantní p-value při log-rank ani Wilcoxonově testu). Úspěšnost léčby nebyla ovlivněna ani předcházejícím operačním výkonem před ozářením LGN (nesignifikantní výsledky v log-rank i Wilcoxonově testu). U žádného z pacientů, kteří dosáhli hormonální normalizace, nebyla zjištěna pozdější recidiva onemocnění.

U 1 pacientky, která podstoupila druhé ozáření LGN, došlo k hormonální normalizaci za 48 měsíců po 2. ozáření.

##### **Vliv na změnu velikosti adenomu**

K posouzení změny velikosti adenomu byl hodnocen vertikální parametr měřený v koronární projekci. Ke zmenšení či vymizení adenomu došlo u 46,9% nemocných v 2 letech a 61,1% nemocných po více než 2 letech sledování od ozáření. Při kontrolní magnetické rezonanci provedené s odstupem 1 roku po ozáření bylo v 1 případě zjištěno zvětšení objemu způsobené zakrvácením do adenomu. Při dalším kontrolním vyšetření došlo k regresi nálezu a velikost adenomu byla stejná jako v době ozáření LGN.

### **Vliv na hypofyzární funkci**

Hypofyzárně-tyreoidální funkce mohla být vyšetřena u 14 nemocných, kteří neměli před ozářením tyreoidální substituční léčbu. U 3 (21,4%) nemocných došlo po ozáření k poklesu sérových koncentrací volného tyroxinu do subnormálních hodnot. Ze sledování hypofyzárně-gonadální funkce bylo vyloučeno 6 nemocných s ohledem na věk. U 8 pacientek se vyskytovaly poruchy menstruačního cyklu v souvislosti s Cushingovou chorobou. U 4 z těchto 8 pacientek bylo dosaženo hormonální normalizace a došlo k obnovení pravidelného menstruačního cyklu. U zbývajících 4 pacientek s aktivní Cushingovou chorobou přetrvávala porucha menstruačního cyklu s nutností podávání substituční léčby. K rozvoji nového deficitu v hypofyzárně-gonadální ose došlo u 1 pacientky. U 3 (13,0%) nemocných, kteří dosáhli hormonální normalizace, byl v průběhu dalšího sledování zjištěn rozvoj centrálního hypokortikalismu. Celkově došlo k rozvoji hypopituitarismu u 4 (17,4%) nemocných v rozmezí 12–84 měsíců po léčbě gama nožem. U 1 pacientky, která podstoupila druhé ozáření LGN, došlo k obnovení menstruačního cyklu po dosažení hormonální normalizace.

### **4.3 Prolaktinomy- výsledky**

#### **Účinek na hormonální aktivitu**

Ve sledovaném souboru 35 pacientů s prolaktinomy byly zjištěny následující mediány normalizace pro jednotlivá kritéria: kritérium A. PRL<600 mIU/l: 108 měsíců, 95% CI (66, 126), kritérium C. klinická normalizace (hodnota PRL<1200 mIU/l doprovázená ústupem klinických příznaků hyperprolaktinemie): 78 měsíců, 95% CI (60, 96). Kritéria B. PRL v rozmezí 600-1200 mIU/l bylo dosaženo u 4 nemocných v rozmezí 30-96 měsíců po ozáření LGN. Průměrná doba sledování od dosažení hormonální normalizace dle kritéria A. PRL<600 mIU/l byla 41,3±37,3 měsíce.

#### ***Mikroprolaktinomy***

Ve skupině 9 pacientek s mikroprolaktinomy byly zjištěny následující mediány normalizace pro jednotlivá kritéria: kritérium A. PRL<600 mIU/l: 66 měsíců 95%, CI (42, 120), kritérium C. klinická normalizace: 42 měsíců, 95% CI (36, 78). U 2 pacientek nebylo možné léčbu DA po ozáření LGN vysadit. Pouze 1 pacientka ze 7 úspěšně léčených byla po ozáření LGN bez léčby DA. Zbývajících 6 pacientek užívalo do doby dosažení hormonální normalizace kabergolin. Úspěšnost hormonální normalizace nebyla ovlivněna

přerušením podávání léčby DA před ozářením LGN (nesignifikantní p-value v log-rank i Wilcoxonově testu). Účinek ozáření LGN nebyl závislý na hormonální aktivitě adenomu (hodnoceno podle hladin PRL před léčbou DA) ani dávce ozáření (nesignifikantní p-value s Chi-kvadrát testu).

#### ***Makroprolaktinomy***

Hladina PRL<600 mIU/l byla dosažena pouze 5 (19,2%) z 26 pacientů s makroprolaktinomy v rozmezí 6-108 měsíců po ozáření LGN. U 2 z těchto 5 pacientů byly do dosažení hormonální normalizace podávány DA. 4 (15,4%) pacienti dosáhli hodnoty blízké normálu (PRL v rozmezí 600-1200 mIU/l) v době 30-96 měsíců po ozáření LGN. Kritéria C. klinické normalizace bylo dosaženo u 9 pacientů, zjištěný medián normalizace byl 96 měsíců, 95% CI (60, 96).

#### **Vliv na změnu velikosti adenomu**

V souboru nemocných s prolaktinomy bylo při kontrolních MR vyšetřeních použito volumetrické měření objemu adenomu.

#### ***Mikroprolaktinomy***

U 8 sledovaných pacientek bylo ve 3 případech zjištěno zmenšení a ve 3 případech vymizení adenomu. U 2 pacientek ke změně velikosti adenomu nedošlo. Pouze 1 z těchto pacientek byla po ozáření LGN bez léčby DA.

#### ***Makroprolaktinomy***

V souboru 25 sledovaných nemocných s makroadenomy došlo u 18 pacientů ke zmenšení a u 3 pacientů k vymizení adenomu. V případě 3 nemocných nebyla zjištěna změna velikosti adenomu. U 1 nemocného došlo k recidivě růstu adenomu po ozáření LGN. Po vyloučení možného vlivu podávání DA na velikost adenomu se efekt ozáření LGN ve smyslu zmenšení (11 pacientů) či vymizení (2 pacienti) adenomu projevil u 13 (52,0%) pacientů.

### **Vliv na hypofyzární funkci**

Hypofyzárně-tyreoidální funkce mohla být vyšetřena u 27 nemocných, kteří neměli před ozářením tyreoidální substituční léčbu. U 4 (14,8%) nemocných došlo po ozáření k poklesu sérových koncentrací volného tyroxinu do subnormálních hodnot. Doba rozvoje centrální hypotyreózy byla v rozmezí 31-103 měsíců po ozáření LGN. V hypofyzárně-adrenokortikální ose nedošlo k rozvoji nového deficitu. Gonadální funkce byla ovlivněna inhibičním účinkem hyperprolaktinemie na celou hypotalamo-hypofyzo-gonadální osu.

Po ozáření LGN došlo k obnovení pravidelného menstruačního cyklu u 11 žen. U 1 nemocné s normálními hladinami PRL bylo nutné podávání gestagenů v druhé polovině menstruačního cyklu. U 2 nemocných, které byly hypopituitární již před ozářením LGN, bylo nutné podávání hormonální substituční léčby i po normalizaci prolaktinu. U 12 pacientek nebylo možné funkci gonadotropní osy posoudit. Jednalo se o 9 pacientek ve věku nad 45 let, 3 pacientky s přetrvávající hyperprolaktinemií a 3 pacientky užívající hormonální antikoncepci. U 2 z 8 sledovaných mužů došlo k normalizaci hladin plazmatického testosteronu. Zbývajících 6 bylo ve věku nad 50 let a gonadotropní osa tedy nebyla posuzována. U žádného z 5 pacientů, kteří podstoupili druhé ozáření LGN, nedošlo k rozvoji nového endokrinního deficitu.

Jiné nežádoucí účinky nebyly po ozáření LGN pozorovány.

### **Těhotenství**

6 pacientek docílilo po ozáření LGN gravidity, z toho 2 pacientky dvakrát. V 6 případech se jednalo o graviditu po ozáření LGN a současném užívání dopaminergních agonistů. Ve 2 případech bylo podávání DA přerušeno již před graviditou, avšak u 1 pacientky se jednalo o druhé těhotenství.

## **5. Shrnutí**

### **Akromegalie**

Leksellův gama nůž je součástí komplexní terapie akromegalie. Ozáření LGN se využívá v případech, kde po operaci adenomu bylo zjištěno reziduum s hormonální aktivitou a velikost a lokalizace rezidia umožňují ozáření. Jako primární léčba se používá v případech, kde je operační výkon kontraindikován nebo pacientem odmítán. Nástup účinku je relativně pomalý: 50% pacientů dosáhne normalizace IGF-I v průběhu 54 měsíců, hodnoty GH<2,5 µg/l v průběhu 42 měsíců a hodnoty GH<1 µg/l (oGTT) a normální hodnoty IGF-I v průběhu 66 měsíců. Ve skupině pacientů sledovaných 8 let a více po ozáření LGN dosáhlo 71,4% normalizace IGF-I, 85,7 % hodnot GH<2,5 µg/l a 57,1 % hodnoty GH<1 µg/l (oGTT) a normální hodnoty IGF-I. Efekt ozáření LGN je závislý na výchozí hormonální aktivitě, ne na velikosti adenomu. U žádného ze sledovaných pacientů nebyl po dosažení hormonální normalizace zjištěn relaps onemocnění. Výhodou ozáření LGN je to, že medikamentózní léčbu je nutné podávat pouze do doby dosažení normalizace hormonální aktivity. U pacientů s akromegalií ozáření LGN ve všech případech zastavuje růst adenomu

nebo dokonce zmenšuje jeho velikost. U 38,2% pacientů došlo k rozvoji hypopituitarismu v jedné (29,4%), dvou (7,3%) nebo třech (1,5%) hypofyzárních funkcí. Z výsledků naší studie hodnotící faktory ovlivňující rozvoj hypopituitarismu vyplývá, že hypopituitarismu po ozáření LGN je možné se vyhnout respektováním maximální střední dávky na zdravou hypofyzární tkáň v okolí adenomu, která nesmí přestoupit 15 Gy.

### **Cushingova choroba**

Leksellův gama nůž je důležitou součástí léčby Cushingovy choroby. LGN se využívá nejen jako léčba sekundární u nádorových reziduí po operaci, ale i jako léčba primární, především u nemocných, kde je operační výkon kontraindikován nebo nemocným odmítán. ACTH secernující adenomy dobře reagují na radiochirurgickou léčbu. U pacientů s Cushingovou chorobou byl medián normalizace 24 měsíců. Ve skupině pacientů sledovaných 4 roky a více po ozáření LGN bylo 73,3% normalizovaných pacientů. Úspěšnost léčby není závislá na dávce ozáření, velikosti adenomu ani hormonální aktivitě před ozářením. Mezi ozářením a hormonální normalizací je nutné podávat medikamentózní léčbu. U pacientů s Cushingovou chorobou zastavuje ozáření LGN růst adenomu nebo jeho rezidua. Incidence hypopituitarismu je nižší než u nemocných s akromegalií, přesto však k jeho rozvoji dochází. Proto je vhodné i u Cushingovy choroby respektovat zjištění, že při střední dávce na hypofýzu <15 Gy nedochází k rozvoji hypopituitarismu

### **Prolaktinomy**

U nemocných s prolaktinomy se ozáření LGN využívá především při léčbě nemocných s (parciální) rezistencí či intolerancí medikamentózní léčby. Další indikací je pacientem odmítané dlouhodobé užívání léčby dopaminergními agonisty. Cílové hladiny prolaktinu jsou závislé na léčebném požadavku, neboť k dosažení fertility je potřebná normalizace prolaktinemie, zatímco k obnově menstruačního cyklu a ústupu galaktorey dochází již při neúplné supresi prolaktinemie. Nástup účinku ozáření je velmi pomalý. V celé skupině nemocných s prolaktinomy došlo u 34,3 % nemocných k normalizaci hladin prolaktinu i po přerušení léčby dopaminergními agonisty, z toho u mikroprolaktinomů v 20,0% a u makroprolaktinomů v 14,3 %. Klinické normalizace (tj. hodnoty PRL<1200 mIU/l doprovázené ústupem klinických příznaků hyperprolaktinemie) bylo dosaženo celkem v 45,7%, u mikroprolaktinomů v 20,0 % a u makroprolaktinomů v 25,7 %. U dalších 28,6 % nemocných bylo dosaženo plné normalizace prolaktinu a u 42,9 % klinické normalizace

při trvající léčbě dopaminergními agonisty. U skupiny pacientů s normoprolaktinemií byl medián normalizace 108 měsíců, u skupiny pacientů s klinickou normalizací 78 měsíců. Po ozáření LGN nebyl u žádného ze sledovaných zjištěn relaps onemocnění, což je důležité, neboť po vysazení léčby dopaminergními agonisty dochází často k opětovné rekurenci hyperprolaktinemie. U pacientů s makroprolaktinomy je důležité ovlivnit nejen hyperprolaktinemii, ale i velikost tumoru. Ve sledované skupině pacientů i v jiných sděleních je ojediněle popisován růst adenomu po ozáření LGN. Ve většině případů je však růst adenomu či jeho rezidua, podobně jako u jiných typů hypofyzárních adenomů, zastaven. Rozvoj hypopituitarismu byl zjištěn u 14,8% nemocných. Ve všech případech se jednalo o centrální hypotyreózu a nemocné, kteří byli ozáření dávkou vyšší než 15 Gy. 6 pacientek dosáhlo po ozáření LGN gravidity, z toho 2 pacientky dvakrát. V 6 případech se jednalo o graviditu po ozáření LGN při současném užívání dopaminergních agonistů.

#### **Hormonálně aktivní hypofyzární adenomy**

U hypofyzárních adenomů je ozáření LGN vhodný doplněk neúspěšné primární operační léčby nebo možná primární léčba tam, kde není možný operační výkon. Nástup účinku je relativně pomalý, třebaže podle literárních údajů podstatně rychlejší než u konvenčního ozáření. Mezi ozáření a hormonální normalizací je nutné podávat medikamentózní léčbu. Po ozáření LGN je růst adenomu popisován pouze výjimečně. Ve většině případů dochází k zástavě růstu nebo dokonce zmenšení adenomu. Při respektování střední dávky na zdravou hypofýzu <15 Gy je ozáření LGN bezpečnou metodou a nedochází k rozvoji hypopituitarismu.

## **6. Summary**

### **Acromegaly**

The Leksell gamma knife (LGK) is used as a part of complex therapy of acromegaly. LGK irradiation is used after surgery when a hormonally active residue is found, only if the size and placement of this residue allow irradiation. It can also be used as a primary treatment when surgery is contraindicated, or refused by the patient. Its effect is slow: 50% of patients achieve normal IGF-I levels within 54 months, GH < 2.5 µg/l within 42 months and GH < 1 µg/l (oGTT) together with normal IGF-I within 66 months. The group of patients followed-up for 8 and more years after LGK irradiation, 71.4% achieved normal IGF-I, 85.7% the levels of GH < 2.5 µg/l and 57.1 % GH < 1 µg/l (oGTT)

and normal IGF-I. The effect of LGK irradiation is dependent on initial adenoma hormonal activity, not on the size of the adenoma. None of the patients who achieved normal hormone levels had a relapse. LGK irradiation allows us to administer medical therapy only until normal hormone levels are achieved; it arrested all adenoma growth, in the most causing tumour shrinkage.

As a consequence of LGK irradiation, 38.2% of patients developed some degree of hypopituitarism (one axis 29.4%, two axes 7.3% or all three pituitary axes 1.5%). Evaluation the factors necessary for development of hypopituitarism revealed that observing the maximum mean dose for healthy pituitary tissue of 15 Gy prevents the development of deficits.

### **Cushing's disease**

LGK also plays an important part in treating Cushing's disease; not only for treating post-surgical residues, but also as a primary intervention where surgery is contraindicated or refused by the patient. ACTH-secreting adenomas react well to radiosurgery, with the median of hormonal levels normalization of 24 months. In patients followed-up for more than 4 years after LGK irradiation, 73.3% achieved normal hormone levels. The irradiation halts the growth of adenoma or its residue. The success of irradiation is not dependent on the radiation dose, the size of the adenoma, neither its hormonal activity. Between the irradiation and hormonal normalization medical therapy of excess hormone levels is necessary. The incidence of hypopituitarism is lower post-LGK than in acromegaly, however, it is still advisable to observe the maximum mean dose for healthy pituitary tissue of 15 Gy.

### **Prolactinomas**

In patients with prolactinomas, LGK irradiation is used primarily in those with (partial) resistance or intolerance to drug therapy, as well as non-compliance with dopamine agonists. The target prolactin levels vary according to the desired effect of treatment; for restoration of fertility normal prolactin levels are necessary, for restoration of normal periods and galactorrhea suppression near-normal prolactin levels are sufficient. The effect of LGK irradiation is very slow. In the whole group of prolactinomas patients, 34.3% patients achieved normal prolactin levels even after withdrawal of dopamine agonists treatment, out of which 20.0% had micro- and 14.3% had macroprolactinomas. Clinical normalisation, i.e. PRL < 1200 mIU/l together with no symptoms of prolactin excess was

achieved in 45.7%, out of which 20.0% were micro- and 25.7% were macroprolactinomas. Another 28.6% of patients achieved full normalisation and 42.9% of patients achieved clinical normalisation on continuous dopamine agonists administration. The median of achievement of full normalization was 108 months, the median to clinical normalisation was 78 months. LGK irradiation led to no relapses in hyperprolactinaemia, unlike after withdrawal of medical treatment. In patients with macroprolactinomas we need to achieve not only normalisation of prolactin levels but also tumour shrinkage. In our followed group as well as other published data suggest there is some incidence of tumour regrowth after LGK irradiation. However, in most patients tumour growth was halted, similarly to other pituitary tumours. Hypopituitarism developed in 14.8%, in all case it was central hypothyroidism in patients who were irradiated with dose over 15 Gy. Pregnancy was achieved in 6 patients, out of which 2 became pregnant twice. 6 pregnancies were achieved after LGK irradiation coupled with continuous dopamine agonists treatment.

#### Hormone-secreting pituitary adenomas

The Leksell gamma knife is one of the treatment options for pituitary adenomas. It is used after an unsuccessful primary surgery or as a primary treatment in the cases when the surgery is impossible. The effect is relatively slow in coming, however according to published data it is faster than in conventional irradiation. Until the effect of irradiation is evident and the hormonal production halted, levels of excess hormones are suppressed pharmacologically. Very rarely there is tumour regrowth after LGK irradiation. In the most cases LGK stops growth of the adenoma or even causes its shrinkage. When respecting the maximum dose for healthy pituitary tissue of 15 Gy, no hypopituitarism develops as a consequence of irradiation.

#### 7. Seznam literatury

Abs, R., Verhelst, J., Maiter, D., van Acker, K., Nobels, F., Coolens, J.L., Mahler, C., Beckers, A. (1998) Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 374–378.

Attanasio, R., Epaminonda, P., Motii, E., Giugni, E., Ventrella, L., Cozzi, R., Farabola, M., Loli, P., Beck-Peccoz, P., Arosio, M. (2003) Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88, 3105–3112.

Barkan, A.L., Halasz, I., Dornfeld, K.J., Jaffe, C.A., Friberg, R.D., Chandler, W.F., Sandler, H.M. (1997) Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 3187–3191.

Biermasz, N., van Dulken, H., Roelfsema, F. (2000a) Postoperative radiotherapy in acromegaly is effective in reducing GH concentration to safe levels. *Clinical Endocrinology*, 53, 321–327.

Biermasz, N.R., van Dulken, H., Roelfsema, F. (2000b) Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 2476–2482.

Biswas, M., Smith, J., Jadon, D., McEwan, P., Rees, D.A., Evans, M.L., Scanlon, M.F., Davies, J.S. (2005) Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clinical Endocrinology*, 63, 26–31.

Blevins, L.S.Jr., Christy, J.H., Khajavi, M., Tindall, G.T. (1998) Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 63–67.

Choi, J.Y., Chang, J.H., Chang, J.W., Ha, Z., Park, Y.G., Chung, S.S. (2003) Radiological and hormonal responses of functioning pituitary adenomas after gamma knife radiosurgery. *Yonsei Medical Journal*, 44, 602–607.

Cozzi, R., Barausse, M., Asnaghi, D., Dallabonzana, D., Lodrini, S., Attanasio, R. (2001) Failure of radiotherapy in acromegaly. *European Journal of Endocrinology*, 145, 717–726.

Colao, A., Di Sarno, A., Sarnacchiaro, F., Ferone, D., Di Renzo, G., Merola, B., Annunziato, L., Lombardi, G. (1997) Prolactinomas' resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 876–883.

Colao, A., Di Sarno, A., Landi, M.L., Scavuzzo, F., Cappabianca, P., Pivonello, R., Cataldi, M., Merola, B., Annunziato, L., Lombardi, G. (2000) Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 2247–2252.

Colao, A., Di Sarno, A., Cappabianca, P., Di Somma, C., Pivonello, R., Lombardi, G. (2003) Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *New England Journal of Medicine*, 349, 2023–2033.

Erem, C., Algun, E., Ozbey, N., Azezli, A., Aral, F., Orhan, Y., Molvalilar, S., Sencer, E. (2003) Clinical laboratory findings and results of therapy in 55 patients with Cushing's syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 26, 65–72.

Estrada, J., Boronat, M., Mielgo, M., Magallon, R., Millan, I., Diez, S., Lucas, T., Barcelo, B. (1997) The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transphenoidal surgery in Cushing's disease. *New England Journal of Medicine*, 336, 172–177

Faglia, G. (2001) Clinical aspects of the anterior pituitary gland. In *Endocrinology and Metabolism* (ed. Pinchera A.), pp. 73–98. McGraw-Hill, New York.

Ferrari, C., Paracchi, A., Mattei, A.M., de Vincentiis, S., D'Alberton, A., Crosignani, P. (1992) Cabergoline in the long-term therapy of hyperprolactinemic disorders. *Acta Endocrinologica*, 126, 489-494.

Ferrari, C., Abs., R., Bevan, J.S. (1997) Treatment of macroprolactinoma with cabergoline. *Clinical Endocrinology*, 46, 409-413.

Freda, P.U., Sharon, L., Wardlaw, S.L., Post, K.D. (1998) Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *Journal of Neurosurgery*, 89, 353-358.

Gutt, B., Hatzack, Ch., Morrison, K., Pöllinger, B., Schopohl, J. (2001) Conventional pituitary irradiation is effective in normalizing plasma IGF-I in patients with acromegaly. *European Journal of Endocrinology*, 144, 109-116.

Höybye, C., Genbäck, E., Thoren, M., Hulting, A.L., Lundblad, L., von Holst, H., Anggard, A. (2004) Transsphenoidal surgery in Cushing disease: 10 years of experience in 34 consecutive cases. *Journal of Neurosurgery*, 100, 634-638.

Jane, J.A.Jr., Laws, E.R.Jr. (2001) The surgical management of pituitary adenomas in a series of 3,093 patients. *Journal of American College of Surgeons*, 193, 651-659.

Ježková, J., Marek, J., Hána, V., Kršek, M., Weiss, V., Vladyka, V., Liščák, R., Vymazal, J., Pecan, L. (2006) Gamma knife radiosurgery for acromegaly - long-term experience. *Clinical Endocrinology*, 64, 588-595.

Johnston, D.G., Prescott, R.V., Kendall-Taylor, P., Hall, K., Crombie, A.L., Hall, R., McGregor, A., Watson, M.J., Cook, D.B. (1983) Hyperprolactinemia. Long-term effects of bromocriptine. *American Journal of Medicine*, 75, 868-874.

Landolt, A.M., Haller, D., Lomax, N., Scheib, S., Schubiger, O., Siegfried, J., Wellis, G. (1998) Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *Journal of Neurosurgery*, 88, 1002-1008.

Liščák, R., Vladyka, V., Šimonová, G., Novotný, J.Jr., Syrůček, M. (1998) Gamma knife radiosurgery of meningiomas – preliminary results and complications. *Journal of Radiosurgery*, 1, 35-42.

Mokry, M., Ramschak-Schwarzer, S., Simbrunner, J., Ganz, J.C., Pendl, G. (1999) A six year experience with the postoperative radiosurgical management of pituitary adenomas. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 72 (Suppl. 1), 88-100.

Morange-Ramos, I., Regis, J., DuFour, H., Andrieu, J.M., Grisoli, F., Jaquet, P., Peragut, J.C. (1998) Short-term endocrinological results after gamma knife surgery of pituitary adenoma. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 70 (Suppl. 1), 127-138.

Pan, L., Zhang, N., Wang, E., Wang, B., Xu, W. (1998) Pituitary adenomas: the effect of gamma knife radiosurgery on tumour growth and endocrinopathies. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 70 (Suppl. 1), 119-126.

Sheehan, J.M., Vance, M.L., Sheehan, P.J., Ellegala, D.B., Laws, E.R. (2000) Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. *Journal of Neurosurgery*, 93, 738-742.

Sheline, G.E., Grossman, A., Plowman, P.N., Jones, A.E., Besser, G.M. (1984) Radiation therapy for prolactinoma. In: Black, P.M., Zervas, N.T., Ridgway, E.C., Martin, J.B., eds. *Secretory tumors of the pituitary gland*. New York: Raven Press.

Swearingen, B., Barker, F.G. II, Katznelson, L., Biller, B.M.K., Grinspoon, S., Klibanski, A., Moayeri, N., Black, P., Zervas, N.T. (1998) Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 3419-3426.

Trainer, P.J., Drake, W.M., Katznelson, L., Freda, P.U., Herman-Bonert, V., van der Lely, A.J., Dimaraki, E.V., Stewart, P.M., Friend, K.E., Vance, M.L., Besser, M., Scarlett, J.A. (2000) Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *The New England Journal of Medicine*, 342, 1171-1177.

Vincente, A., Estrada, C., de la Cuerda, B., Astidarraga, M., Marazuela, M., Blanco, C., Lucas, T., Barcelo, B. (1991) Results of external pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *Acta Endocrinologica*, 125, 470-474.

Wallace, E.A., Holdaway, I.M. (1995) Treatment of macroprolactinomas at Auckland Hospital 1975-1991. *New Zealand Medical Journal*, 108, 50-52.

Witt, C.D., Kondziolka, D., Flickinger, J.C., Lunsford, L.D. (1996) Stereotactic radiosurgery for pituitary tumors. In: *Radiosurgery* (ed. Kondziolka D.), pp. 55-65, Karger, Basel.

## Autorčiny publikace

### Původní publikace:

Ježková, J., Marek, J., Prázný, M., Kršek, M., Malíčková, K., Rosická, M., Jarkovská, Z., Pecen, L. (2003) Vliv hyperkortizolismu na vznik a vývoj aterosklerotických cévních změn. *Vnitřní Lékařství*, 49, 656-67.

Ježková, J., Marek, J., Hána, V., Kršek, M., Weiss, V., Vladyka, V., Liščák, R., Vymazal, J., Pecen, L. (2006) Gamma kníže radiosurgery for acromegaly- long term experience. *Clinical Endocrinology*, 64, 588-595.

Kršek, M., Prázný, M., Marek, J., Ježková, J., Hána, V., Weiss, W., Škrha, J. (2002) Cévní postižení u pacientů s akromegalíí. *Cor Vasa*, 44, 332-335.

Vladyka, V., Liščák, R., Novotný, J. Jr., Marek, J., Ježková, J. (2003) Radiation tolerance of functioning pituitary tissue in gamma kníže surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery*, 52, 309-316.

Maličková, K., Ježková, J., Janatková, I., Fučíková, T., Marek, J., Pecen, L. (2003) Protilátky proti endotelium, fosfolipidům a oxidovaným LDL u pacientů s endogenním hyperkortizolismem. *Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie*, 52, 59-65.

Šilha, J.V., Kršek, M., Hána, V., Marek, J., Ježková, J., Weiss, V., Murphy, L.J. (2003) Perturbations in adiponectin, leptin and resistin levels in acromegaly: lack of correlation with insulin resistance. *Clinical Endocrinology*, 58, 736-742.

Kršek, M., Šilha, J.V., Ježková, J., Hána, V., Marek, J., Weiss, V., Štěpán, J.J., Murphy, L.J. (2004) Adipokine levels in Cushing's syndrome; elevated resistin levels in female patients with Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology*, 60, 350-357.

Šilha, J.V., Kršek, M., Hána, V., Marek, J., Weiss, V., Ježková, J., Rosická, M., Jarkovská, Z., Murphy, L.J. (2005) The effect of growth hormone status on circulating levels of vascular growth factors. *Clinical Endocrinology*, 63, 79-86.

Prázný, M., Ježková, J., Horová, E., Lazárová, V., Hána, V., Kvasnička, J., Pecen, L., Marek, J., Škrha, J., Kršek, M. Impaired microvascular reactivity and endothelial function in patients with Cushing's syndrome: influence of arterial hypertension. Přijato k tisku 22.1.2007 do *Physiological Research*.

### Abstrakta:

Ježková, J., Marek, J., Hána, V., Kršek, M., Weiss, V., Vladyka, V., Liščák, R., Vymazal, J. (2001) Skupina pacientů s akromegalíí léčených LGN. *Diabetologie, Endokrinologie, Metabolismus, Výživa*, 4 (Suppl. 3), 30.

Ježková, J., Marek, J., Kršek, M., Hána, V., Weiss, V., Prázný, M., Adamcová, Z., Kvasnička, T. (2001) Cévní postižení u pacientů s hyperkortizolismem a jeho vývoj

po normalizaci hormonální aktivity. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa*, 4 (Suppl. 3.), 48.

Ježková, J., Marek, J., Prázný, M., Kršek, M., Malíčková, K., Rosická, M., Jarkovská, Z., Pecen, L. (2003) Vliv hyperkortizolismu na rozvoj aterosklerotických cévních změn. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa*, 6 (Suppl. 2.), 30.

Ježková, J., Marek, J., Hána, V., Kršek, M., Weiss, V., Vladyka, V., Liščák, R., Vymazal, J. Gamma kníže radiosurgery for acromegaly. *Abstract book, 11th Meeting of the ENEA, Napoli, Italy, 2004, P4.72.*

Ježková, J., Marek, J., Hána, V., Kršek, M., Weiss, V., Vladyka, V., Liščák, R., Vymazal, J., Pecen, L. (2005) Acromegaly: Gamma-kníže treatment. *European Journal of Endocrinology*, 152 (Suppl. 1), Abstract 613.

Marek, J., Justová, V., Lacinová, Z., Malík, J., Štěpánková, J., Marková, M., Hána, V., Vladyka, V., Liščák, R. (1998) Gamma kníže radiosurgery in the treatment of pituitary adenomas. *IV. european congress of endocrinology, Sevilla, 1998. Abstract book. OR1-8.*

Marek, J., Ježková, J., Hána, V., Kršek, M., Weiss, V., Vladyka, V., Liščák, R. (2000) Gamma kníže radiosurgery for pituitary adenomas. *Pituitary*, 3, 23.

Janatková, I., Ježková, J., Malíčková, K., Fučíková, T., Marek, J., Marečková, H. The presence of antiendothelial and antiphospholipid antibodies in patients with the vessel disorders. *XVIII. kongres slovenské a české společnosti alergologie a klinické imunologie, Poprad, 2001. Abstract book, PO-CO011.*

Janatková, I., Malíčková, K., Fučíková, T., Ježková, J., Marek, J., Marečková, H. (2005) Přítomnost antiendotelálních protilátek (AECA) a antifosfolipidových protilátek (APLA) u pacientů s onemocněním postihujícím cévy. *Klinická imunologie a alergologie*, 3, 47-48.

Marek, J., Ježková, J., Hána, V., Vladyka, V., Liščák, R., Vymazal, J. (2002) Gamma kníže radiosurgery for acromegaly. *Experimental and Clinical Endocrinology&Diabetes*, 110 (Suppl. 1), vO18.

Maličková, K., Janatková, I., Fučíková, T., Ježková, J. (2002) Prevalence of antiphospholipid, antiendothelial and anti-oxidized LDL autoantibodies in patients with Cushing' syndrome. *Experimental and Clinical Immunobiology*, 205, 143.

Marek, J., Ježková, J., Hána, V., Kršek, M., Weiss, V., Vladyka, V., Liščák, R., Vymazal, J. (2002) Leksell gamma kníže after ten years: what changes has it brought for a treatment strategy of pituitary adenomas? *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa*, 5 (Suppl. 2).

Janatková, I., Malíčková, K., Ježková, J., Marek, J., Pecen, L., Fučíková, T. (2002) Prevalence of antiphospholipid, antiendothelial and anti-oxidized LDL autoantibodies in patients with endogenous hypercortisolism, *Alergie*, 4 (Suppl. 3), 3.

Marek, J., Ježková, J., Hána, V., Kršek, M., Weiss, V., Vladyka, V., Liščák, R., Vymazal, V. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas-8 year experience. *ENEA, Mnichov*, 2002, Abstract book, Abstract PA-126. p.90.

Marek, J., Ježková, J., Hána, V., Kršek, M., Weiss, V., Vladyka, V., Liščák, R., Vymazal, J. (2002) Gamma knife radiosurgery for acromegaly. *Growth Horm. IGF Res.*, 12, 283.

Šilha, J. V., Kršek, M., Ježková, J., Marek, J., Hána, V., Weiss, V., Štěpán, J.J., Murphy L.J.: Perturbation in adiponectin, resistin, leptin and soluble leptin receptor levels in acromegaly. *6th European Congress of Endocrinology, Lyon*, 2003. Abstract book. Abstract P0282.

Marek, J., Ježková, J., Prázný, M., Kršek, M., Malíčková, K., Rosická, M., Jarkovská, Z., Pecen, L. (2003) Effects of hypercortisolism on development of atherosclerosis. *6th European Congress of Endocrinology, Lyon*, 2003. Abstract book. Abstract P0014.

Šilha, J.V., Kršek, M., Ježková, J., Marek, J., Hána, V., Weiss, V., Štěpán, J.J., Murphy, L.J.: Treatment of Cushing disease. Discordance between alteration in body composition and adipokine levels. *ENDO 2003, Philadelphia, USA*, Abstract book P3- 446.

Kršek, M., Šilha, J.V., Ježková, J., Marek, J., Hána, V., Weiss, V., Murphy, L.J. (2003) The changes in adipocytokine levels in acromegaly. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa*, 6 (Suppl. 2), 50.

Kršek, M., Šilha, J.V., Ježková, J., Hána, V., Marek, J., Weiss, V., Štěpán, J.J., Murphy, L.J. (2004) Adipocytokine levels in patients with Cushing's syndrome. *Interná medicína*, 4 (Suppl. 3), 21S.

Marek, J., Kršek, M., Ježková, J., Lazárová, V. (2006) Cushingův syndrom: Jak léčit, když selže nebo není možná operační léčba? *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa*, 3, 135.