

Agresszív hypophysisadenoma és hypophysiscarcinoma

Tóth Miklós dr.

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Endo-ERN Központ, Budapest

Az Orvosi Hetilap alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

A régen jóindulatú tumorként számontartott hypophysisdaganatok ritkán agresszíven viselkednek, és metasztázist is adhatnak. Az Európai Endokrinológiai Társaság aktuális irányelve szerint a hypophysisadenomát agresszívnek tartjuk, ha a daganat radiológiailag invazív, és szokatlanul gyorsan növekszik, vagy kiújul az optimális standard kezelés ellenére. Jelenleg nem rendelkezünk olyan patológiai markerrel, amely egyértelműen jelezné a daganat agresszív, illetve malignus természetét. A hypophysiscarcinomát ezért jelenleg klinikai ismérvek alapján definiáljuk; a carcinoma diagnózisának kimondásához craniospinalis és/vagy távoli áttét igazolása szükséges. Az áttétek jellemzően évekkal a betegség első azonosítását követően jelennek meg. A szövettani vizsgálat utalhat a daganat agresszív voltára, ha a Ki67-index és a mitotikus ráta emelkedett, vagy a p53 immunhisztokémiailag pozitív. A betegek rövid és hosszú távú kezelését egyénre szabottan, multidiszciplináris hypophysisbizottságban kell meghatározni. A hypophysisadenomák kezelésében használatos standard gyógyszereket a még tolerálható maximális dózisban kell alkalmazni. A legtöbb beteg esetében ismételt műtét(ek)re és sugárkezelésre is sor kerül. Ha a daganat mégis progrediál, kemoterápia indítása javasolt, elsőként a temozolomid választandó. Ezt követően az immunellenőrzőpont-gátló készítmények, bevacizumab és peptidreceptor-radioterápia közül választhatunk. *Orv Hetil. 2023; 164(30): 1167–1175.*

Kulcsszavak: hypophysisadenoma, hypophysiscarcinoma, diagnózis, gyógyszeres kezelés, sugárkezelés

Aggressive pituitary adenoma and pituitary carcinoma

Anterior pituitary tumours, once considered benign neoplasms, may rarely have aggressive behaviour and can even metastasize. The current guideline of the European Society of Endocrinology defines aggressive pituitary adenomas as radiologically invasive tumours with an unusually rapid growth rate and frequent relapses despite the optimal use of standard therapies. Currently, there is not any single, well-defined pathological marker of malignancy. Pituitary carcinomas are thus clinically defined by the presence of craniospinal or distant metastases, typically developing several years after the first presentation. Histopathology may predict aggressive behaviour if the Ki67 index and mitotic rate are elevated and in case of positive p53 staining. These patients' short- and long-term therapy should be individualized and regularly discussed by a multidisciplinary pituitary team. Besides standard medical treatment administered in maximally tolerated doses, current recommendations suggest repeated surgery and radiotherapy. If this approach fails, the next choice of treatment is chemotherapy with temozolomide. After that, immune checkpoint inhibitors, bevacizumab, and peptide receptor radiotherapy are emerging therapies that should be used on a case-by-case basis.

Keywords: pituitary adenoma, pituitary carcinoma, diagnosis, drug therapy, radiotherapy

Tóth M. [Aggressive pituitary adenoma and pituitary carcinoma]. *Orv Hetil. 2023; 164(30): 1167–1175.*

(Beérkezett: 2023. április 9.; elfogadva: 2023. május 9.)

Rövidítések

ACTH = (adrenocorticotrop hormone) adrenokortikotrop hormon; AIP = (aryl hydrocarbon receptor interacting protein) aromás szénhidrogén receptorával kölcsönható fehérje; ATRX = alfa-thalassaemia mentális retardációs szindróma;

CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; CR = (complete response) komplett válasz; ESE = (European Society of Endocrinology) Európai Endokrinológiai Társaság; FIPA = (familial isolated pituitary adenoma) familiaris izolált hypophysisadenoma; GNAS = (guanine nucleotide binding protein,

alpha stimulating) guaninnukleotid-kötő fehérje, alfa-stimuláló; GPR101 = G-proteinhez kapcsolt receptor-101; MEN1 = multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa; MGMT = O-6-metilguanin-DNS-metiltransferáz; PD = progresszív daganat; PDL1 = (programmed cell death-ligand 1) programozott sejthalál ligandum-1; PitNET = (pituitary neuroendocrine tumor) hypophysis neuroendokrin tumor; PR = (partial response) részleges válasz; PRRT = (peptide receptor radionuclide therapy) peptidreceptor-radioterápia; RANO = (response assessment in neuro-oncology) neuroonkológiai válasz értékelése; RECIST = (response evaluation criteria in solid tumors) solid tumorok radiológiai válaszáértékelő kritériumok; SD = (stable disease) stabil betegség; SEER = (surveillance, epidemiology and end results) megfigyelés, epidemiológia és végeredmények; TGF β = (transforming growth factor beta) transzformáló növekedési faktor-béta; USP8 = ubikvitinspecifikus peptidáz-8; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vascularis endothelialis növekedési faktor; XLAG = (X-linked acrogigantism) X-hez kötött acrogigantismus

A hypophysis elülső lebenyének sejtjeiből kiinduló daganatok az intracranialis daganatok mintegy 15%-át teszik ki; túlnyomó többségük jóindulatú adenoma. A hypophysis daganatainak felismerése a hypophysis-hormontúltermelés jellegzetes klinikai tünetei, máskor a hypophysis hipofunkciójának jelei alapján lehetséges, ezenkívül gyakran a környező struktúrákra kifejtett kompressziós hatás hívja fel a figyelmet a hypophysisdaganat jelenlétére.

A kórboncolások alkalmával eltávolított hypophysisiek vizsgálatakor 10–15%-os gyakorisággal lehet igazolni hypophysisadenomát [1]. Ez nyilvánvalóan jelzi, hogy a hypophysisadenomák túlnyomó többsége semmilyen tünetet, panaszt nem okoz. A klinikai tünetek miatt felismert – akár endokrinológiai kezelést, akár idegsebészeti beavatkozást igénylő, azaz klinikai relevanciával bíró – hypophysisdaganatok ennél jóval ritkábbak, incidenciájuk 40/1 000 000/év körüli [2–5]. A hypophysisdaganatok populációs szintű előfordulási gyakoriságát vizsgáló, 2006–2016 között megjelent 7 nagy tanulmány adatainak összesítése alapján a klinikai relevanciával bíró hypophysisdaganatok prevalenciája 76 és 115 beteg/100 000 közötti, átlagosan 89,1/100 000 [1]. A klinikailag releváns hypophysisdaganatok több mint fele prolactinoma (53,0%), amelyet a hormonálisan inaktív (30,5%), a növekedési hormont (11,8%) és az ACTH-t termelő daganatok (4,4%) követnek. A klinikailag releváns daganatok között közel azonos arányban fordulnak elő a micro- és macroadenomák [1].

A hypophysisdaganatok túlnyomó többsége gyógyszeres és idegsebészeti beavatkozások kombinációjával rendszerint eredményesen kezelhető; ezzel kapcsolatban számos magyar nyelvű közlés is rendelkezésünkre áll [6–11].

A hypophysisdaganatok osztályozása

A hypophysisdaganatok első, a tumor hematoxin-eozin festődési sajátosságain alapuló beosztása (eosinophil, basophil, chromophob adenomák) helyett az újabb patológiai osztályozási rendszerek a tumorszövet immunhisztokémiai vizsgálatára alapozódnak. A 2004. évi WHO-osztályozás még elektronmikroszkópos jellemzőket is figyelembe vett [12]. A 2017. és a 2022. évi WHO-osztályozások vezérfonala a hypophysis fejlődéstani sejtvonalai mentén halad, és a daganat immunhisztokémiai vizsgálható hormontartalmának és a hypophysis transzkripció faktorainak (PIT1, TPIT, SF1, GATA3, ER α) kimutathatóságára alapozódik [13–15]. Amennyiben a hypophysis-hormonok és a transzkripció faktorok kimutatására elvégzett immunhisztokémiai reakciók negatívak, az adenomát nullsejtesnek nevezzük. Néma (silent) adenomáról beszélünk, ha a daganat klinikailag és hormonálisan inaktív, immunhisztokémiai azonban hormontermelés igazolható.

A 2022. évi WHO-osztályozás alapvetően fontos újdonsága, hogy a 'hypophysisadenoma' megnevezés helyett a dignitást illetően elköteleződést nem jelentő PitNET (pituitary neuroendocrine tumour) megnevezést használja. Az új elnevezés utal arra is, hogy a hypophysis elülső lebenyi sejtjei a neuroendokrin rendszer részét képezik [15, 16]. A 2022. évi osztályozásban a 'hypophysiscarcinoma' megnevezést a *metasztatikus hypophysis neuroendokrin daganat* váltotta fel [15]. Az egyszerűség kedvéért a jelen dolgozatban az áttétet adó hypophysisdaganatok megnevezésére a 'hypophysiscarcinoma' megnevezést használjuk.

Az agresszív hypophysisdaganat és a hypophysiscarcinoma definíciója

A hypophysis-tumorok túlnyomó többsége lassan progresszív, klinikailag benignus daganat, még akkor is, ha látszólag eredményes műtétet követően kiújulnak, vagy környezetüket – a leggyakrabban oldalirányú terjedés révén a sinus cavernosusokat – kisebb-nagyobb mértékben infiltrálják. A hypophysisdaganatok egy töredéke azonban vagy kezdettől fogva, vagy hosszú időtartamú, látszólag békés időszakot követően agresszívan viselkedik, és akár áttétet ad. A hypophysiscarcinoma *sine qua nonja* a képalkotó vizsgálatokkal igazolt és lehetőleg szövettani vizsgálattal megerősített metastázis-képződés [14, 15, 17].

A benignus hypophysisdaganatok és az agresszív hypophysis-tumorok közötti határvonal azonban jelenleg nincs pontosan definiálva. A kérdés tisztázását célzó első, nagy nemzetközi felmérést az Európai Endokrinológiai Társaság (ESE) kezdeményezésére 2016-ban indították, és 2018-ban publikálták. A retrospektív tanulmányban 166 beteg (40 hypophysiscarcinoma, 125 agresszív

hypophysistumor, I nem klasszifikált tumor) adatait dolgozták fel. A betegek életkora 4 és 79 év közötti, a medián életkor 43 év volt [18].

Az ESE 2018-ban kiadott, a mai napig mérvadó irányelve szerint az agresszív hypophysisdaganat diagnózisát mérlegelni kell azon betegek esetében, akiknél radiológiai invazivitás igazolható, és a daganat szokatlanul gyorsan növekszik vagy újul ki, és dacol az optimális standard kezeléssel (sebészet, radioterápia és konvencionális gyógyszeres kezelés) [19]. Ez a definíció világosan jelzi, hogy az első műtét és szövettani vizsgálat idején – az esetek nagy többségében – nem lehet kimondani az agresszív hypophysisdaganat diagnózisát.

Az agresszív hypophysisdaganatok előfordulási gyakoriságáról – a betegség egzakt diagnosztikus kritériumainak hiányában – megbízható adat nem áll rendelkezésünkre. Nagy idegsebészeti beteganyagok összesítése alapján a hypophysis-macroadenomáknak mintegy 2%-a tekinthető agresszívnek [3, 20]. A hypophysiscarcinoma gyakorisága a német hypophysistumor-regiszterben az összes hypophysisdaganat 0,12%-a (5/4122) [21]. Az amerikai SEER-adatbázisban az összes invazív hypophysisdaganat közel 6%-a hypophysiscarcinoma [22].

Az agresszív hypophysisdaganatok patológiája

Mindmáig nem rendelkezünk egyetlen olyan patológiai, molekuláris vagy genetikai markerrel sem, amely önmagában eldöntené a hypophysisdaganat dignitását [3, 23]. Ez tükröződik vissza a nomenklatura gyakori változásában is (atípusos adenoma, magas rizikójú daganat stb.). A hypophysisdaganatok WHO-osztályozásának 3. kiadásában az adenomák és a carcinomák között, a prognózis szempontjából intermedier kategóriaként szerepelt az atípusos hypophysisadenoma fogalma. Ez utóbbi pontos definíciója és elhatárolása a benignus és az áttétet képző malignus hypophysisdaganattól hiányzott [12]. A hypophysistumorok WHO-osztályozásának 4. kiadása már nem használta az atípusos hypophysisadenoma fogalmát [13].

A nagyszámú patológiai tanulmány alapján jelenleg három, hisztológiailag meghatározható paraméter az alapvető fontosságú a daganat magas proliferatív aktivitású voltának kimondásához: 1) emelkedett Ki67-index ($\geq 10\%$), 2) a mitózisok száma $>2/10$ nagy nagyítású látótér, és 3) p53-pozitivitás [23–25]. A proliferatív aktivitás fentebb vázolt paramétereinek meghatározása mellett prognosztikai értéket képvisel a hypophysisdaganat pontos szövettani tipizálása, amelyhez az elülső lebeny hormonjainak és a citokeratinok immunhisztokémiai kimutatásán túlmenően ma már a legfontosabb transzkripció faktoroknak (PIT1, TPIT, SF1, GATA3, ER α) a vizsgálata is hozzátartozik [15, 16]. A hypophysiscarcinomák patológiai differenciáldiagnosztikájának fontos eleme a hypophysisbe adott áttétes daganatoktól tör-

ténő elkülönítés. Ezekben az esetekben a primer tumor a legtöbbször az emlőben vagy a tüdőben helyezkedik el [26].

Az agresszív hypophysisdaganatok és hypophysiscarcinomák klinikai jellemzői

Az agresszív hypophysisdaganatok és -carcinomák klinikopatológiai jellegzetességeit a mindmáig legnagyobb, 171 beteg adatait feldolgozó összeállítás alapján mutatjuk be [27]. A daganat felismerésekor a betegek 96%-ában macroadenoma áll fenn. A betegek közel felében az első jelentkezéskor benignusnak vélték a daganatot; átlagosan 5,5 év után észlelték a daganat agresszív természetét. A leggyakoribb alcsoportot a corticotropinomák képezik, amelyet a prolactinomák követnek. A gonadotropinomák között ritka az agresszív viselkedés. Az első műtétkor a Ki67-index $>3\%$ a betegek 80%-ában, és $>10\%$ a betegek 41%-ában. Gyakori, hogy az ismételt műtétek során nyert tumormintában a Ki67-index tovább emelkedik. Ezen daganatok további sajátossága a mitózisok magasabb száma és a p53 immunhisztokémiai pozitivitás [27].

A betegek 69%-ában a daganat hormontermelő, a leggyakoribb immunhisztokémiai altípus az ACTH-termelő (corticotropinoma). Az immunhisztokémiai vizsgálattal meghatározott proliferációs index (Ki67) alapján nem volt szignifikáns különbség az agresszív hypophysistumorok és a metasztázist képező carcinomák között. A hormonálisan inaktív agresszív hypophysisdaganatok egy kisebb része a későbbiekben hormontermelővé válhat, ritkábban ennek az ellenkezője is előfordul [27].

A betegség kezdetétől az áttét(ek) észleléséig eltelt időtartam mediánja 6,3 év, de előfordult 36 év után áttét adó hypophysisdaganat is. A betegek felében az első metasztázis a központi idegrendszerben jelentkezett. A legtöbb áttétet standard képalkotó vizsgálatokkal fedezték fel. Az ACTH-termelő hypophysiscarcinomák gyakrabban adtak áttétet a májba és a csontokba. A medián túlélés 17,2 és 11,3 év volt az agresszív hypophysisdaganatok, illetve a carcinomák esetén. Rossz prognózisra utal az ACTH-szekréció, illetve ha a Ki67-index $\geq 10\%$ [27].

A fentieket összefoglalva és kiegészítve, agresszív hypophysisadenomára érdemes gondolni 1) invazív corticotropinoma esetén, különösen férfiakban, 2) macro- és óriásprolactinomák esetében, különösen férfiaknál, továbbá ha az addig jól reagáló tumor elveszti a dopaminagonisták iránti érzékenységét, 3) acromegáliát okozó, szomatostatinalóg-kezelés mellett is progrediáló invazív macroadenoma esetén, 4) ha az addig hormonálisan inaktív daganat hormontermelővé válik, különösen Cushing-kór esetén, 5) műtétet követően kialakuló gyors relapsus, 6) sugárkezelést követően is gyors tumornövekedés, 7) TP53- és ATRX-mutációt hordozó daganat esetén [28].

A hypophysisdaganatok radiológiai osztályozása, a terápiás válasz radiológiai megítélése

A hypophysisdaganat legnagyobb átmérője szerint megkülönböztetünk micro- (<10 mm), macro- (≥10 mm) és óriásadenomákat (≥40 mm). A hypophysisdaganat agresszív minősítésének nélkülözhetetlen eleme a radiológiai invazivitás megállapítása és a gyors növekedés kimondása [27]. Az agresszív daganatok csaknem mindig betérjednek a sinus cavernosusba, erodálhatják a clivust vagy a sella turcica fenekét [27] (1. ábra).

A hypophysisdaganatok gyakran szabálytalan alakja, illetve a műtétet követően a sella turcicában gyakran multifokálisan elhelyezkedő residualis daganat miatt a terápiás válasz objektív radiológiai megítélése meglehetősen nehéz. Egy, a közelmúltban megjelent tanulmány a radioterápiára adott válasz megítélésére közel azonos értékűnek ítélte meg a legnagyobb átmérőnek (illetve többgócúság esetén a legnagyobb átmérők összegének) a használatát a volumetriás megközelítéssel [29].

A terápiás válasz megítélésére a módosított RECIST használata javasolt. Komplettnél válasz (CR) esetén nincs látható daganat, legalább 30%-os tumorátmérő-csökkenés esetén részleges válaszról (PR) beszélünk. Progresszív a daganat (PD), ha átmérője legalább 20%-ot növekedett, vagy (új) áttét jelent meg. A PR és PD kategóriák közé eső tumor esetén stabil betegségről (SD) beszélünk. Ha a sella turcicában több lokalizációban látható residualis daganat, azok legnagyobb átmérőinek összegével kell számolni [18, 19, 27]. Egyes speciális esetekben azonban a volumetriás értékelés továbbra is kíváná-

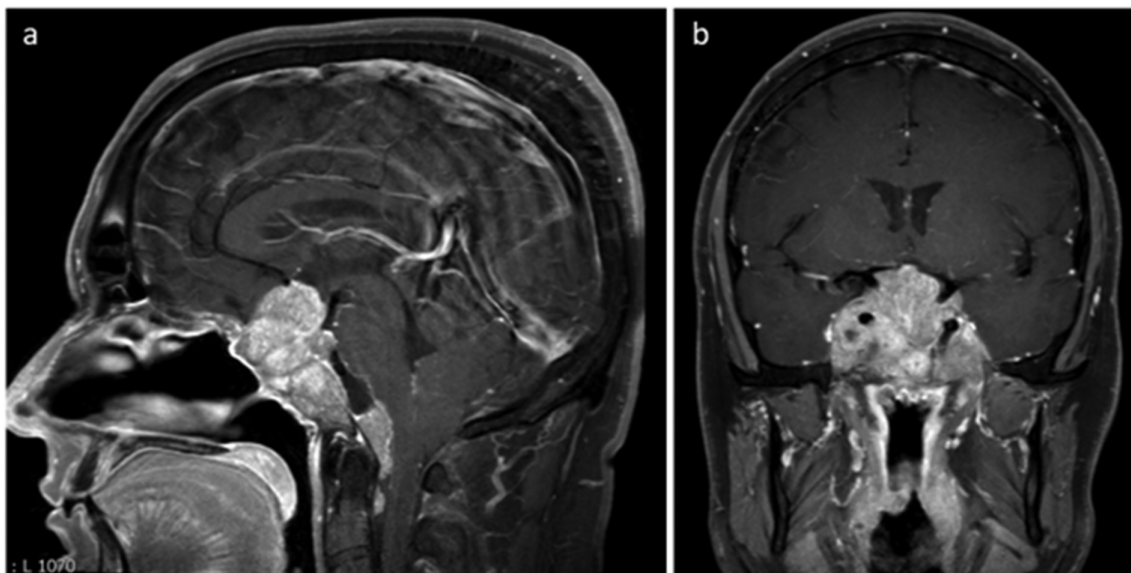
tos [27]. Sajnos a mai napig nincs pontosan definiálva a gyors növekedés kimondásához szükséges időtartam [3].

Egyes szerzők a terápiás válasz megítéléséhez a központi idegrendszer daganatainak jellegzetességeit jobban figyelembe vevő, ún. RANO- (response assessment in neuro-oncology) rendszer használatát javasolják. Megjegyezzük, hogy a RANO a tumorméret változására a RECIST-rendszerénél szigorúbb kritériumokat ad meg [30, 31].

A hypophysisdaganatok molekuláris genetikai háttere és a tumor mikrokozonyatának jelentősége

A hypophysistumorok genetikai hátterét és a mikrokozonyat jelentőségét terjedelmi korlátok miatt csak vázlatosan foglaljuk össze, és utalunk a közelmúltban megjelent összefoglaló közleményekre [3, 27].

A hypophysisdaganatok monoklonálisak, és mai tudásunk szerint több mint 95%-ban sporadikusak [32]. Az örökletes kórformák okozhatnak csak hypophysisdaganatot (FIPA – familial isolated pituitary adenoma, XLAG – X-hez kötött acrogigantismus) vagy komplex, több szervet érintő daganatszindrómákat (1. táblázat) [33]. A többi daganatfeleséghez viszonyítva a hypophysisadenomákban relatíve ritkán fordulnak elő szomatikus mutációk (jellemzően <10 mutáció/tumor) [3]. A hypophysistumorokban leggyakrabban kimutatott szomatikus mutációk a *GNAS* (növekedéshormon-termelő adenomákban mintegy 40%) és *USP8* (ACTH-termelő adenomákban módszertől függően 12–60%) gének



1. ábra

Agresszív hypophysistumor (corticotropinoma) MR-vizsgálata a 7. műtétet követően. Sagittális (a) és coronalis (b) síkú kontrasztanyagot T1-súlyozott MR-felvétel. A halmozó és minden irányban növekvő hypophysistumor a chiasmát az agyalapig emeli, a carotis internának intracavernosus szakaszát körülöleli. Az involvált ékszentról és clivusról eredő tumorrészek hátrafelé diszlokálják az agytörzset és a myelont (dr. Várallyai György főorvos, Semmelweis Egyetem, Orvosi Képzőközpont Klinikája, Neuroradiológiai Tanszék)

MR = mágneses rezonancia

1. táblázat | Hypophysisdaganatot, illetve daganatszindrómát okozó csírasejtes és mozaikmutációk (*Srirangam és mtsai* alapján, módosítva [33])

Betegség	Érintett gén(ek)	Jellemző hormontúltermelés	Egyéb társuló tumorok
Familiaris izolált hypophysisadenoma	<i>AIP</i>	–	–
X-hez kötött familiaris acrogigantismus (XLAG-szindróma)	<i>GPR101</i>	GH	–
Multiplex endokrin neoplasia 1-es és 4-es típusa	<i>MEN1, CDKN1B1</i>	–	Mellékpajzsmirigy és mellékvese, pancreas-NET, angiofibroma, lipoma, meningeoma
Carney-komplex	<i>PRKAR1A, PRKACB</i>	–	Myxoma, mellékvese és pajzsmirigy, schwannoma, Sertoli-sejtes daganat stb.
McCune–Albright-szindróma	<i>GNAS</i>	GH	Fibrosus dysplasia, pajzsmirigy- és pancreas-tumorok, GI polypusok
Örökletes paraganglioma	<i>SDHx, MAX</i>	Katecholaminok	Paraganglioma, phaeochromocytoma, világos sejtes veserák, GIST
DICER1-szindróma	<i>DICER1</i>	ACTH	Pajzsmirigyák, cysticus nephroma, pleuropulmonalis blastoma
Lynch-szindróma	<i>MLH1, PMS2</i>	–	Colon, agy, uterus, pancreas, ovarium, gyomor, faggyúmirigy
USP8-szindróma	<i>USP8</i>	ACTH	–

ACTH = adrenokortikotrop hormon; GH = növekedési hormon; GI = gastrointestális; GIST = gastrointestális stromalis tumor; GNAS = guaninnukleotid-kötő fehérje, alfa-stimuláló; GPR101 = G-proteinhez kapcsolt receptor-101; NET = neuroendokrin tumor; PHPT = primer hyperparathyreosis; USP8 = ubikvitinspecifikus peptidáz-8

mutációi [3]. Általánosságban elmondhatjuk, hogy a csírasejtes mutációk (például *AIP*, *MEN1*, *GPR101*) talaján kialakult daganatok gyakrabban invazívak és gyakrabban terápiarezisztensek, de ez nem feltétlenül jár agresszív biológiai viselkedéssel [27, 34–36]. A *DICER1*-szindróma részeként kialakuló jellemző tumor a hypophysisblastoma, a kisgyermekkorban kialakuló Cushing-kór jellemző oka [37]. A hypophysistumorok kialakulása során a leggyakrabban érintett jelátvivő útvonalak a Notch, Wnt, TGF β jelátvivő rendszerek és a sejtciklust reguláló fehérjék [32].

A hypophysisdaganatok genetikai hátteréről robbanásszerűen bővülő ismereteink ellenére ma még csaknem teljesen tisztázatlan, hogy milyen genetikai tényezők határozzák meg ezen daganatok agresszivitását, illetve metasztatizálóképességét [3, 27]. Egy közelmúltban megjelent tanulmány szerint az *ATRX*-fehérje immunhisztokémiailag igazolható kiesése és az *ATRX*-gén mutációja gyakran kimutatható az agresszív hypophysisdaganatokban, különösen a corticotropinomákban [38].

Újabban egyre intenzívebb figyelem irányul a hypophysisdaganatok mikrokozonyzatára, amelyen értjük a daganatszövet nem tumorsejtes elemeit (tumorinfiltráló lymphocyták, tumorasszociált macrophagok és fibroblastok, folliculostellatumsejtek), a daganat vérelemeit, az extracelluláris mátrixot és a nem tumoros elemek által termelt, biológiailag aktív molekulákat (kemokinek, citokinek, növekedési faktorok) [23, 39, 40]. Az agresszív hypophysisdaganatok és -carcinomák kezelésében a tumor mikrokozonyzatát célba vevő készítményeket (immunellenőrzőpont-gátlók, bevacizumab) egyes esetekben már napjainkban is alkalmazzuk [41].

Az agresszív hypophysisdaganatok és hypophysiscarcinomák kezelése

Az agresszív hypophysisdaganatok és -carcinomák kezelésére vonatkozó első, napjainkban is érvényes, átfogó ajánlást az ESE munkacsoportja dolgozta ki [19]. Az agresszív daganatok kezelésének elveit ezen ajánlás alapján mutatjuk be, kiegészítve az azóta megjelent közlemények legfontosabb megállapításaival [23, 28].

A hormonszekréció gátlása

Amennyiben az agresszív hypophysis tumor/carcinoma hormonálisan aktív, a nemzetközi irányelveknek megfelelő, maximálisan tolerált dóziszú gyógyszeres kezelés javasolt. Agresszív prolactinomák esetében akár 30 mg/nap dóziszú bromokriptin vagy 12 mg/hét dóziszú kabergolin is alkalmazható [42–44]. Acromegalia esetében első vagy második generációs szomatostatinanalógot jelent (oktreotid, lanreotid, illetve pazireotid) [45]. Cushing-kór esetében a kortizolszekréció csökkentésére elsőként rendszerint szteroidbioszintézis-gátlókat és/vagy pazireotidot javasolnak [46, 47].

Sebészeti kezelés

Az agresszív hypophysisdaganatok, illetve -carcinomák diagnózisának felállításáig is rendszerint több (átlagosan két) műtét történik. Ajánlott, hogy minden további műtétet csak nagy tapasztalattal, a hypophysisdaganatok ellátásában járatos sebész végezzen. A csontos koponyaalapot infiltráló tumorok esetében előfordulhat spontán

vagy gyógyszeres kezelésre kialakuló liquorrhoea, amely mindig a meningitis veszélyével jár, és az esetek túlnyomó többségében idegsebészeti beavatkozást igényel [48]. Javasolt, hogy az ismételt műtét(ek)ről szóló döntést multidiszciplináris bizottság hozza meg, endokrinológus, sebész, patológus, radiológus, onkológus és sugárterapeuta részvételével [19].

Radioterápia

A sugárkezelés az agresszív hypophysisdaganatok és -carcinomák legtöbbször nem nélkülözhető eleme. A már említett európai felmérésben [18] az agresszív hypophysistumoros betegek 26%-ánál és a carcinomás betegek 43%-ánál legalább két kezelési ciklusban alkalmaztak külső besugárzást [18]. Az agresszív hypophysisdaganatok radioterápiájában jó hatásfokkal alkalmazható a hagyományos besugárzási technika [23].

Temozolomid

Az alkilálószeres csoportjába tartozó temozolomid hypophysisdaganatos betegeken történő használatáról először 2006-ban számoltak be, és azóta több metaanalízist is végeztek. Bár kontrollált vizsgálatok nem történtek, a szórványos esetközlések metaanalízise, illetve az ESE-felmérés jelentős volumencsökkenést (47%), illetve az esetek mintegy 5%-ában teljes remissziót jelez [19]. A temozolomidkezelést értékelő, eddig közzétett legnagyobb betegcsoportot (n = 156) felölő retrospektív tanulmányban 9,6%-ban komplett remisszió, 30,1%-ban parciális remisszió, 28%-ban stabil betegség alakult ki [27] (2. táblázat).

A fenti adatok alapján ma széles körben elfogadott az az először 2018-ban az ESE-irányelvben megfogalmazott ajánlás, hogy az előzőekben említett standard kezelésekre nem reagáló, dokumentáltan növekvő tumorok terápiájára elsőként temozolomidkezelés javasolt [19]. A készítményt 28 napos ciklusokban, 5 egymást követő napon át, 150–200 mg/m² dózisban adagoljuk [31, 49]. Amennyiben a megelőző sugárkezelések során a maximálisan megengedhető dózist még nem érték el, ja-

vasolt, hogy a temozolomid adásával egyidejűleg kiegészítő sugárkezelés is történjen, az ún. *Stupp*-protokoll szerint [50]. Az első képző kontrollt 3 hónap után ajánlott elvégezni. Megfelelő tumorválasz esetén a kezelés folytatása javasolt még legalább 3 hónapon át, illetve alapos megfontolást követően mindaddig, amíg a daganatválasz megfelelő [19]. Amennyiben az első, sikeres temozolomidkezelés abbahagyása után relapsus/progresszió következik be, a temozolomidkezelés újraindítható [28].

A temozolomidkezelés hatékonyságának prediktív markere a tumor MGMT-expressziójának immunhisztokémiai meghatározása. Az MGMT alacsony expressziója jó terápiás effektust vetít előre, azonban MGMT-t erősen expresszáló daganatok is adhatnak terápiás választ [31]. Fontos kiemelni, hogy az egyéb – különösen a pancreas kiindulású – neuroendokrin tumorok kezelésében hatékonyan bizonyult temozolomid-kepacitabin kombináció az agresszív hypophysistumorok esetében nem hatékonyabb, mint a temozolomid-monoterápia [28].

Az eddigi klinikai gyakorlatban temozolomidkezelésre rendszerint ismételt műtéteket és sugárkezelést követően került sor. Figyelembe véve a temozolomid gyorsabban kialakuló tumorelles hatását, egyes jól megválogatott esetekben (fiatal életkor, voluminózus és vagy multilobulált tumor, dopaminrezisztens óriásprolactinoma) a temozolomidkezelést a megismételt műtét és sugárkezelés elé lehet helyezni [28, 51, 52].

A temozolomid bevezetését megelőzően egyéb kemoterápiás készítmények adásával is történtek próbálkozások, amelyek objektív tumorválaszt csak elvéve eredményeztek [43].

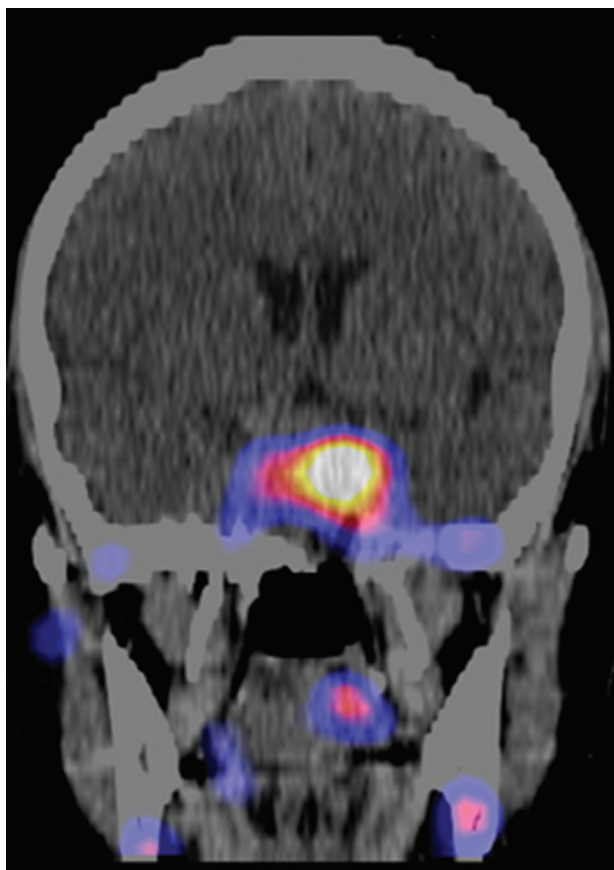
Peptidreceptor-radioterápia

Amennyiben a daganatsejtek a felszínükön szomatostatinreceptort expresszálnak, ez peptidreceptor-radioterápia célpontjául szolgálhat (2. ábra). Az agresszív hypophysistumorok szomatostatinreceptor-alapú peptidreceptor-radioterápiával (PRRT) kezelt, 2021-ig publikált 22 esetét dolgozták fel [23]. A radiológiai után-

2. táblázat | A temozolomidkezelés és a radioterápia hatékonysága agresszív hypophysistumorokban és -carcinomákban

Tanulmány	A betegek száma			Kezelési modalitás (betegszám)	Remisszió		Stabil betegség (%)	Progresszív betegség (%)
	Agresszív hypophysisdaganat	Hypophysiscarcinoma	Nem osztályozott		Teljes (%)	Részleges (%)		
McCormack* (2018)	125	40	1	Temozolomid (157)	6	31	33	30
Burman* (2022)	121	50	0	Temozolomid (156)	9,6	30,1	28,1	32,2
				Radioterápia (152, első kezelés)	3,2	41,9	47,6	7,3

*87 beteg mindkét tanulmányban szerepelt



2. ábra

Az 1. ábrán bemutatott beteg 185 mCi 90Y-DOTATOC-kal végzett PRRT-kezelése utáni SPECT/CT felvétele (prof. Damian Wild, University Hospital, Basel)

CT = számítógépes tomográfia; PRRT = peptidreceptor-radioterápia; SPECT = egyfoton-emissziós számítógépes tomográfia

követéssel bíró 19 beteg közül 3 esetben parciális tumorválaszt, 5 esetben stabil betegséget vélelmeztek. Ennek alapján a szerzők által javasolt terápiás algoritmusban a PRRT az agresszív hypophysisdaganatokban – szomatosztatinreceptor-pozitivitás esetén – akár az első vonalban is alkalmazható [23].

Immunellenőrzőpont-gátlás

A hypophysisdaganatok immunellenőrzőpont-gátló készítményekkel történő kezelésének eddigi legnagyobb esetszámú retrospektív vizsgálatában a 2022-ig előfordult valamennyi franciaországi esetet feldolgozták (9 agresszív hypophysisdaganat és 6 carcinoma). Részleges tumorválaszt csak a hypophysiscarcinomák esetén tapasztaltak, a vizsgált 6-ból 4 esetben. A PDL1- és a CD8-pozitív intratumoralis lymphocyták száma nem bizonyult prediktív paraméternek. A napjainkig elérhető szerény tapasztalatok ellenére a hypophysiscarcinomák temozolomiddal történő kezelésének eredménytelensége esetén a gyógyszeres kezelés második vonalában immunellenőrzőpont-gátló kezelés javasolt [28, 41].

Bevacizumab

A bevacizumab az intratumoralis kiserek képződését gátló humanizált, VEGF elleni antitest. Agresszív hypophysisdaganatok és -carcinomák kezelési eredményeiről csak szórványos adatokkal rendelkezünk, többnyire esetismertetések, valamint retrospektív adatösszesítések formájában [27, 53]. A készítményt rendszerint másod- vagy harmadvonalban alkalmazták. A ritka, de jól dokumentált objektív tumorválasz alapján a bevacizumabnak helye lehet ezen daganatok kezelésében [19, 27, 53].

Következtetés

Az agresszív hypophysisdaganatokról és -carcinomákról alkotott ismereteink az utóbbi egy évtizedben jelentősen bővültek. A szokatlanul gyors, invazív növekedés, az első műtét után gyorsan kiújuló daganat, a proliferatív markerek (oszló alakok száma, Ki67-index, p53-pozitivitás) utalhatnak az agresszív viselkedésre. Számos kezelési modalitás közül választhatunk, amelyek sorrendjét, időzítését multidiszciplináris bizottságokban javasolt meghatározni. A hormonálisan aktív agresszív daganatok kezelésére a standard endokrinológiai készítményeket (kabergolin, szomatosztatinanalógok) szükség szerint, akár szupramaximális dózisban is lehet alkalmazni. A gyógyszeres kezelés első vonalában a temozolomid áll. Szomatosztatinreceptor-hordozás esetén a PRRT akár az első vonalban szóba jön. A jelenleg rendelkezésre álló további készítmények közül másodvonalban az immunellenőrzőpont-gátlók és a bevacizumab közül választhatunk.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Daly AF, Beckers A. The epidemiology of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020; 49: 347–355.
- [2] Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary* 2013; 16: 545–553.
- [3] Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, et al. Clinical biology of the pituitary adenoma. *Endocr Rev.* 2022; 43: 1003–1037.
- [4] Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, et al. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 4268–4275.
- [5] Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171: 519–526.
- [6] Cziráj S, Pásztor E, Piffkó P, et al. Pituitary adenoma over age 60 (experience with the transphenoidal approach). [Hypophysis

- adenoma a hatvanadik életév után. Transssphenoidalis feltárással szerzett tapasztalatok.] *Orv Hetil.* 1988; 129: 763–767. [Hungarian]
- [7] Tóth M, Rác K, Novák K, et al. Regression of a pituitary tumor, associated with primary hyperthyroidism, under the effect of l-thyroxine. [Primer hypothyreosishoz társuló hypophysis-tumor regressiója l-thyroxin hatására.] *Orv Hetil.* 1989; 130: 1111–1113. [Hungarian]
- [8] Tóth M, Rác K, Kiss R, et al. Thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma. [Thyreoides stimuláló hormont termelő hypophysis adenoma.] *Orv Hetil.* 1994; 135: 2709–2712. [Hungarian]
- [9] Mezősi E, Nemes O. Treatment of pituitary adenomas. [A hypophysisadenomák kezelése.] *Orv Hetil.* 2009; 150: 1803–1810. [Hungarian]
- [10] Dénes J, Korbonits M, Hubina E, et al. Familial isolated pituitary adenoma syndrome. [Familiaris izolált hypophysisadenoma.] *Orv Hetil.* 2011; 152: 722–730. [Hungarian]
- [11] Góth M. Drug therapy for acromegaly. [Az acromegalia gyógyszeres kezelése.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 1527–1534. [Hungarian]
- [12] Lloyd RV, Kovacs K, Young WF Jr, et al. Tumours of the pituitary. In: Lellis R, Lloyd R, Heitz P, Eng C. (eds.) WHO classification of tumours – Tumours of endocrine organs: IARC Press, Lyon, 2004; pp. 9–47.
- [13] Osamura RY, Grossman A, Korbonits M, et al. Pituitary adenomas. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al. (eds.) WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. IARC Press, Lyon, 2017; pp. 14–18.
- [14] Board WCoTE. Endocrine and neuroendocrine tumours. In: WHO classification of tumours series. 5th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2022. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36> [accessed: 8 April, 2023].
- [15] Mete O, Osamura RY, Asa SL. Pituitary gland: introduction. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al. (eds.) WHO classification of tumours of endocrine organs. 5th ed. IARC Press, Lyon, 2022.
- [16] Asa SL, Mete O, Perry A, et al. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol.* 2022; 33: 6–26.
- [17] Di Ieva A, Rotondo F, Syro LV, et al. Aggressive pituitary adenomas – diagnosis and emerging treatments. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10: 423–435.
- [18] McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol.* 2018; 178: 265–276.
- [19] Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2018; 178: G1–G24.
- [20] Dekkers OM, Karavitaki N, Pereira AM. The epidemiology of aggressive pituitary tumors (and its challenges). *Rev Endocr Metab Disord.* 2020; 21: 209–212.
- [21] Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, et al. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156: 203–216.
- [22] Hansen TM, Batra S, Lim M, et al. Invasive adenoma and pituitary carcinoma: a SEER database analysis. *Neurosurg Rev.* 2014; 37: 279–285. discussion 285–286.
- [23] Raverot G, Ilie MD, Lasolle H, et al. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; 17: 671–684.
- [24] Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, et al. How to classify the pituitary neuroendocrine tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 514.
- [25] Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, et al. Are aggressive pituitary tumors and carcinomas two sides of the same coin? Pathologists reply to clinician’s questions. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020; 21: 243–251.
- [26] Schill F, Nilsson M, Olsson DS, et al. Pituitary metastases: a nationwide study on current characteristics with special reference to breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104: 3379–3388.
- [27] Burman P, Trouillas J, Losa M, et al. Aggressive pituitary tumours and carcinomas, characteristics and management of 171 patients. *Eur J Endocrinol.* 2022; 187: 593–605.
- [28] Burman P, Casar-Borota O, Perez-Rivas LG, et al. Aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: from pathology to treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 feb. 28. dgad098. Erratum: *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Apr 27. dgad222.
- [29] Imber BS, Lin AL, Zhang Z, et al. Comparison of radiographic approaches to assess treatment response in pituitary adenomas: is RECIST or RANO good enough? *J Endocr Soc.* 2019; 3: 1693–1706.
- [30] Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1963–1972.
- [31] Syro LV, Rotondo F, Camargo M, et al. Temozolomide and pituitary tumors: current understanding, unresolved issues, and future directions. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 318.
- [32] Peculis R, Niedra H, Rovite V. Large scale molecular studies of pituitary neuroendocrine tumors: novel markers, mechanisms and translational perspectives. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 1395.
- [33] Srirangam Nadhamuni V, Korbonits M. Novel insights into pituitary tumorigenesis: genetic and epigenetic mechanisms. *Endocr Rev.* 2020; 41: 821–846.
- [34] Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32: 534–543.
- [35] de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR, et al. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: results from the DutchMEN1 Study Group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 3288–3296.
- [36] Vergès B, Boureille F, Goudet P, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France–Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 457–465.
- [37] De Kock L, Sabbaghian N, Plourde F, et al. Pituitary blastoma: a pathognomonic feature of germ-line DICER1 mutations. *Acta Neuropathol.* 2014; 128: 111–122.
- [38] Casar-Borota O, Boldt HB, Engström BE, et al. Corticotroph aggressive pituitary tumors and carcinomas frequently harbor ATRX mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106: 1183–1194.
- [39] Marques P, Grossman AB, Korbonits M. The tumour microenvironment of pituitary neuroendocrine tumours. *Front Neuroendocrinol.* 2020; 58: 100852.
- [40] Marques P, Silva AL, López-Presa D, et al. The microenvironment of pituitary adenomas: biological, clinical and therapeutical implications. *Pituitary* 2022; 25: 363–382.
- [41] Ilie MD, Vasiljevic A, Jouanneau E, et al. Immunotherapy in aggressive pituitary tumors and carcinomas: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2022; 29: 415–426.
- [42] Ono M, Miki N, Kawamata T, et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 4721–4727.
- [43] Lasolle H, Ilie MD, Raverot G. Aggressive prolactinomas: how to manage? *Pituitary* 2020; 23: 70–77.
- [44] Inder WJ, Jang C. Treatment of prolactinoma. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58: 1095.

- [45] Fleseriu M, Biller BM, Freda PU, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary* 2021; 24: 1–13.
- [46] Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9: 847–875.
- [47] Pivonello R, Zacharieva S, Elenkova A, et al. Levoketoconazole in the treatment of patients with endogenous Cushing's syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study (LOGICS). *Pituitary* 2022; 25: 911–926.
- [48] Lam G, Mehta V, Zada G. Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: review of the literature. *Neurosurg Focus.* 2012; 32: E2.
- [49] Syro LV, Rotondo F, Ortiz LD, et al. 65 years of the double helix. Treatment of pituitary tumors with temozolomide: an update. *Endocr Relat Cancer* 2018; 25: T159–T169.
- [50] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 987–996.
- [51] Lin AL, Sum MW, DeAngelis LM. Is there a role for early chemotherapy in the management of pituitary adenomas? *Neuro Oncol.* 2016; 18: 1350–1356.
- [52] Whitelaw BC. How and when to use temozolomide to treat aggressive pituitary tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2019; 26: R545–R552.
- [53] Osterhage K, Rotermund R, Droste M, et al. Bevacizumab in aggressive pituitary adenomas. Experience with 3 patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2021; 129: 178–185.

(Tóth Miklós dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: toth.miklos@med.semmelweis-univ.hu)

„*Qui expectat ut rogetur officium levat.*”
(Aki kérésre vár, elmulasztja, hogy szolgálatot tegyen.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)