

Biochemiczna ocena skuteczności leczenia pacjentów z akromegalią

Biochemical evaluation of the treatment effectiveness in patients with acromegaly

JULITA FUSS-CHMIELEWSKA, ALEKSANDRA ROSIAK, HANNA PISAREK, KAROLINA BEDA-MALUGA, KATARZYNA WINCZYK

Zakład Neuroendokrynologii, Międzywydziałowa Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej i Molekularnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Wstęp: Głównym sposobem leczenia akromegalii jest operacyjne usunięcie guza. Farmakoterapię, głównie analogami somatostatyny (SSA), stosuje się jako postępowanie przygotowawcze do zabiegu oraz leczenie uzupełniające po operacji. W diagnostyce akromegalii, a także w ocenie efektywności leczenia kluczowe znaczenie mają badania laboratoryjne - stężenie hormonu wzrostu (GH) w teście obciążenia glukozą (OGTT) i stężenia we krwi insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1).

Celem naszej pracy była ocena skuteczności leczenia w ośrodku łódzkim pacjentów z akromegalią w oparciu o biochemiczne kryteria wyleczenia.

Materiały i metody: Grupę badaną stanowiło 40 chorych w wieku 25 - 83 lat hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2003 - 2010. Stężenie GH i IGF-1 oznaczono metodą chemiluminescencji wzmocnionej enzymatycznie (EACLIA) na analizatorze IMMULITE 1000 firmy Siemens. Jako kryteria wyleczenia przyjęto normalizację w surowicy stężenia IGF-1 i stężenie GH po doustnym podaniu glukozy < 1 ng/mL.

Wyniki: Wyleczonych zostało 25 z 40 badanych (63%). U 14 pacjentów normalizację IGF-1 i GH uzyskano w wyniku zabiegu operacyjnego, 11 osób uzyskało prawidłowe parametry laboratoryjne dopiero po leczeniu uzupełniającym – pięciu po leczeniu SSA, czterech po radioterapii, a dwóch po farmakologii i radioterapii łącznie. Piętnastu pacjentów z grupy badanej nie zostało wyleczonych - u 13 z nich zastosowano leczenie uzupełniające SSA. Większość z nich (75%) była operowana z powodu makrogruczolaka przysadki. U 11 osób zarówno stężenia GH, jak i IGF-1 przekraczały granice wartości referencyjnych. Skuteczność operacji była wyższa u chorych leczonych SSA, gdyż wśród 21 pacjentów leczonych przed zabiegiem SSA, tylko u pięciu nie odnotowano normalizacji GH i/lub IGF-1.

Adres do korespondencji: prof. Katarzyna Winczyk, Zakład Neuroendokrynologii, Międzywydziałowa Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej i Molekularnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi ul. Sterlinga 3, 91-425 Łódź; e-mail: katarzyna.winczyk@umed.lodz.pl

Wnioski: Ocena stężenia GH i IGF-1 w połączeniu z wynikiem rezonansu magnetycznego okolicy przysadki pozwala ustalić efekty leczenia akromegalii. U większości chorych po chirurgicznym usunięciu gruczolaka przysadki niezbędna jest terapia uzupełniająca, przede wszystkim farmakologiczna analogami somatostatyny, a w niektórych przypadkach konieczna jest reoperacja i/lub radioterapia. Ponadto przedoperacyjne podawanie analogów somatostatyny zdecydowanie zwiększa skuteczność leczenia akromegalii.

Słowa kluczowe: akromegalia, kryteria wyleczenia, hormon wzrostu, IGF-1, leczenie operacyjne, analogi somatostatyny

Abstract

Introduction: The main treatment for acromegaly is the surgical removal of the tumour. Pharmacotherapy, usually with somatostatin analogues (SSA), is used as the preliminary and/or complementary therapy. In the diagnosis of acromegaly as well as in the evaluation of treatment effectiveness laboratory tests are essential – the serum level of growth hormone (GH) in the oral glucose tolerance test (OGTT) and the serum concentration of insulin-like growth factor 1 (IGF-1). The aim of our study was to evaluate the effectiveness of the treatment of patients with acromegaly based on biochemical criteria for cure.

Material and methods: The study group consisted of 40 patients aged 25 - 83, hospitalized in the Department of Endocrinology, Medical University of Lodz in the years 2003-2010. The concentration of GH and IGF-1 were determined by enzyme-amplified chemiluminescent immunoassay (EACLIA) on the IMMULITE 1000 analyzer (Siemens). As the criteria of acromegaly cure we assumed the normalization of serum IGF-1 and GH levels after oral glucose administration of < 1 ng/mL.

Results: The cure of acromegaly was achieved in 25 of 40 patients (63%). In 14 patients, the normalization of IGF-1 and GH was obtained as a result of surgery, 11 patients achieved normal laboratory parameters after complementary treatment - five after the treatment with SSA, four after radiotherapy, and two after both pharmaco - and radiotherapy. Fifteen patients from the study group have not been cured - in 13 of them the complementary therapy with SSA was used. Most of them (75%) were operated due to the pituitary macroadenoma. In 11 persons both GH and IGF-1 concentrations exceeded the limits of the reference values. The effectiveness of the operation was higher in patients treated with SSA - among 21 patients treated with SSA before the surgery, only five did not achieve the normalization of GH and/or IGF-1.

Conclusions: The evaluation of GH and IGF-1 concentrations with the connection of the magnetic resonance imaging of the pituitary allow

to determine the effects of acromegaly treatment. In the majority of patients after the surgical removal of pituitary adenoma, complementary therapy, mainly pharmacological with somatostatin analogues is necessary, and some patients require reoperation and/or radiotherapy. In addition, the preoperative administration of somatostatin analogues greatly increases the effectiveness of the treatment of acromegaly.

Key words: acromegaly, cure criteria, growth hormone, IGF-1, surgical treatment, somatostatin analogues

Wstęp

Akromegalia jest chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH – ang. *growth hormone*) najczęściej przez gruczolak somatotropowy przysadki. Podwyższone stężenie GH we krwi prowadzi do zwiększonej syntezy, w wątrobie i w tkankach obwodowych, somatomedyny C, zwanej także insulinopodobnym czynnikiem wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1* – IGF-1). W diagnostyce akromegalii kluczowe znaczenie w rozpoznaniu choroby mają następujące badania laboratoryjne - wynik testu obciążenia glukozą (ang. *oral glucose tolerance test* – OGTT), czyli brak lub niedostateczne hamowanie wydzielania GH, a nawet wzrost sekrecji hormonu po podaniu glukozy oraz stężenia IGF-1 w surowicy krwi powyżej wartości referencyjnych [1-4]. Podstawowym sposobem leczenia akromegalii jest operacyjne usunięcie gruczolaka przysadki. Farmakoterapia – głównie z wykorzystaniem analogów somatostatyny (ang. *somatostatine analogues* – SSA), stosowana jest jako postępowanie przygotowawcze do zabiegu neurochirurgicznego oraz jako leczenie uzupełniające po operacji, gdy nie wykonano całkowitej resekcji guza i/lub nie uzyskano normalizacji stężenia GH i IGF-1 [5]. W ostateczności, kiedy leczenie chirurgiczne i farmakologiczne nie prowadzi do wyleczenia pacjenta, stosowana jest radioterapia [6]. W 2000 roku międzynarodowa grupa specjalistów zajmujących się leczeniem akromegalii (endokrynolodzy, neurochirurdzy, radioterapeuci) przyjęła następujące biochemiczne kryteria wyleczenia akromegalii - stężenie IGF-1 w surowicy mieszczące się w zakresie wartości referencyjnych dla wieku i stężenie GH w surowicy w OGTT poniżej 1 ng/mL [7]. Na tych rekomendacjach zostały oparte *Standardy postępowania*

u chorych z akromegalią opracowane przez Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE) [8]. Celem naszej pracy była ocena skuteczności leczenia w ośrodku łódzkim pacjentów z akromegalią w oparciu o biochemiczne kryteria wyleczenia.

Materiały i metody

Grupę badaną stanowili pacjenci po operacji guza somatotropowego przysadki, którzy w celu wykonania badań kontrolnych byli hospitalizowani w latach 2003 – 2010 w Klinice Endokrynologii Katedry Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Ocenie poddano 40 osób, w tym 27 kobiet i 13 mężczyzn, w wieku od 25 do 83 lat (średnia $52 \pm 16,9$ lata). Na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej przeanalizowano dane kliniczne pacjentów oraz wyniki ich badań laboratoryjnych (w tym hormonalnych) i obrazowych. Wszystkie badania będące przedmiotem analizy zostały wykonane podczas hospitalizacji chorych w ramach rutynowej diagnostyki medycznej. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi numer RNN/868/11/KB z dnia 13 grudnia 2011 roku. Analizowano stężenia IGF-1 oraz wartości GH w 0, 30, 60, 90 i 120 minucie po doustnym podaniu 75 gram glukozy (OGGT). Oznaczenia powyższych parametrów zostały wykonane metodą chemiluminescencji wzmocnionej enzymatycznie (ang. *enzyme-amplified chemiluminescent immunoassay* – EACLIA) na analizatorze IMMULITE 1000 firmy Siemens. Wykorzystano następujące zestawy pomiarowe: IMMULITE Human Growth Hormone LKGH1 (stosowany do końca 2009 roku) i IMMULITE Human Growth Hormone (Recombinant 98/574) LKGRH1 (stosowany od 2010 roku) oraz IMMULITE IGF-1 LKGF1. Badania przeprowadzono w Pracowni Diagnostyki Hormonalnej Endokrynologicznego Laboratorium Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralnego Szpitala Weteranów.

Jako biochemiczne kryteria wyleczenia akromegalii przyjęto: wartość IGF-1 mieszczącą się w zakresie wartości prawidłowych odpowiednich dla wieku pacjenta i stężenie GH po obciążeniu glukozą (mierzone przez 120 minut w odstępach 30-minutowych) mniejsze niż 1 ng/mL w dowolnym punkcie czasowym testu.

Wyniki

Dane kliniczne pacjentów i rodzaje zastosowanego leczenia przedstawiono w Tabelach 1 i 2.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów, którzy spełniali biochemiczne kryteria wyleczenia.

Table 1. Characteristics of patients who met the biochemical criteria for cure.

Lp.	Wiek, płeć	Wielkość guza	Rok operacji	Leczenie SSA		Radio-terapia
				przed operacją	po operacji	
1.*	68 K	makro	2010	+		
2.*	31 M	makro	2010	+		
3.	37 K	makro	2009	+		
4.	29 M	makro	2008, 2009	+	+	
5.*	52 K	makro	2008	+		
6.*	79 K	makro	2007	+	+	
7.*	59 M	makro	2007	+		
8.	62 M	makro	2007	+		
9.*	53 K	makro	2006			
10.	66 K	makro	2005	+	+	
11.*	68 M	makro	2001	+		
12.*	56 K	makro	1994			+
13.	78 M	makro	1992	+	+	+
14.	35 K	mikro	2005	+	+	
15.*	43 M	mikro	2005	+		
16.*	26 M	mikro	2005	+		
17.*	75 K	mikro	2002	+		

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów, którzy spełniali biochemiczne kryteria wyleczenia. (cd)

Table 1. Characteristics of patients who met the biochemical criteria for cure. (continued)

Lp.	Wiek, płeć	Wielkość guza	Rok operacji	Leczenie SSA		Radio-terapia
				przed operacją	po operacji	
18.	54 K	mikro	1990		+	
19.*	62 K	bd	2005			
20.*	37 M	bd	2005			
21.	47 K	bd	2004	+		
22.	31 M	bd	2002		+	+
23.*	60 K	bd	1988, 1991			+
24.	42 K	bd	1988			+
25.*	69 K	bd	1968			+

K – kobieta; M – mężczyzna; makro – makrogruczolak; mikro – mikrogruczolak; bd – brak danych; SSA – analogi somatostatyny; *pacjenci ze stężeniem GH w OGTT < 0,4 ng/mL

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów, którzy nie spełniali biochemicznych kryteriów wyleczenia.

Table 2. Characteristics of patients who did not meet the biochemical criteria of cure.

Lp.	Wiek, płeć	Wielkość guza	Rok operacji	GH w OGTT	IGF-1	Leczenie SSA		Radio-terapia	RM
						przed operacją	po operacji		
1.	31 K	makro	2010	▲	↑		+		bd
2.	49 M	makro	1997, 2010	▼	↑		+		bd
3.	48 K	makro	2008	▼	N	+	+		bd
4.	39 K	makro	2008	▲	↑	+	+		-

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów, którzy nie spełniali biochemicznych kryteriów wyleczenia. (cd)

Table 2. Characteristics of patients who did not meet the biochemical criteria of cure. (continued)

Lp.	Wiek, płeć	Wielkość guza	Rok operacji	GH w OGTT	IGF-1	Leczenie SSA		Radio terapia	RM
						przed operacją	po operacji		
5.	29 M	makro	2008	▲	↑	+	+	+ (2x)	+
6.	50 K	makro	2006	▲	↑		+		bd
7.	27 K	makro	2005	▲	↑		+	+	+
8.	25 K	makro	2005	▲	↑		+	+	+
9.	83 K	makro	1999	▲	↑		+		bd
10.	77 K	makro	1999	▲	↑		+		-
11.	55 K	makro	1998	▲	↑	+	+		+
12.	56 K	mikro	2003	▼	↑				-
13.	77 K	bd	2007	▼	↑	+			bd
14.	47 M	bd	2002, 2004	▲	↑		+		-
15.	49 K	bd	1999	▲	↑		+		-

K – kobieta; M – mężczyzna; makro – makrogruczolak; mikro – mikrogruczolak; bd – brak danych;

▼ - stężenie hormonu wzrostu <1 ng/mL; ▲ - stężenie hormonu wzrostu >1 ng/mL

↑ - stężenie IGF-1 powyżej wartości referencyjnych; N - stężenie IGF-1 w granicach wartości referencyjnych;

SSA – analogi somatostatyny; RM – bez cech guza w rezonansie przysadki; RM + obecność guza w rezonansie przysadki; GH w OGTT – stężenie hormonu wzrostu w teście obciążenia glukozą.

Wśród 40 pacjentów z akromegalią poddanych leczeniu neurochirurgicznemu - u 36 chorych (90%) przeprowadzono jedną operację, a cztery osoby (10%) były reoperowane. U dziewięciu osób (23%) zastosowano także radioterapię. Analogi somatostatyny wyłącznie jako terapię przygotowującą do operacji zastosowano u 12 osób, a 11 pacjentów przyjmowało SSA tylko jako

leczenie uzupełniające po zabiegu, natomiast u 9 chorych SSA podawano zarówno przed, jak i po operacji.

Biochemiczne kryteria wyleczenia akromegalii uzyskano u 25/40 (62,5%) pacjentów, w tym u 15 kobiet i 10 mężczyzn (Tabela 1). U ponad połowy wyleczonych osób (13/25) stwierdzono przed zabiegiem makrogruczolaka przysadki, u pięciu występował mikrogruczolak, natomiast w pozostałych przypadkach w dokumentacji medycznej brakowało danych na temat wielkości guza przed operacją. Po leczeniu operacyjnym kryteria wyleczenia spełniało 14 pacjentów (35% wszystkich badanych i 56% osób wyleczonych), w tym 11 osób przyjmujących SSA przed operacją. U pozostałych 11/25 wyleczonych zabieg chirurgiczny nie doprowadził do wyleczenia - normalizację stężeń GH i IGF-1 uzyskano dopiero po zastosowaniu uzupełniającego leczenia farmakologicznego i/lub radioterapii. Spośród 40 osób badanych osób, kryteriów wyleczenia z akromegalii nie osiągnęło 15 chorych (37,5%), w tym 12 kobiet i trzech mężczyzn (Tabela 2). Większość z nich (75%) była operowana z powodu makrogruczolaka przysadki. U 11 pacjentów zarówno stężenia GH, jak i IGF-1 przekraczały granice wartości referencyjnych, natomiast nieprawidłową wartość tylko GH lub tylko IGF-1 odnotowano odpowiednio u jednej i trzech osób. U 13/15 niewyleczonych pacjentów stosowano pooperacyjnie SSA, w tym pięć osób przyjmowało analogii także przed zabiegiem neurochirurgicznym.

Dyskusja

Według danych literaturowych, rozpoznanie akromegalii występuje zazwyczaj kilka, a nawet kilkanaście lat od początku choroby, gdy guzy somatotropowe przysadki osiągają rozmiary makrogruczolaka [9]. Wyniki naszych badań potwierdzają te doniesienia, gdyż u 60% badanych przez nas osób średnica guza w chwili operacji przekraczała dziesięć milimetrów. Podobne obserwacje odnotowano w badaniu prowadzonym w ośrodku krakowskim, gdzie pacjenci z makrogruczolakami stanowili 78% osób z akromegalią [10]. Wiadomo, że skuteczność zabiegu chirurgicznego zależy od inwazyjności i wielkości gruczolaka - jest odpowiednio większa dla guzów nieinwazyjnych i mniejszych rozmiarów [5]. Według danych z różnych ośrodków neurochirurgicznych operacyjne usunięcie guza prowadzi do wylecze-

nia od 61 do 91% pacjentów z mikrogruczolakiem i od 23 do 53% chorych z makrogruczolakiem [9, 11-14]. W naszym badaniu kryteria wyleczenia osiągnęło 83% chorych z mikrogruczolakiem, co jest wynikiem porównywalnym z innymi danymi literaturowymi. Odnotowaliśmy także dobrą skuteczność leczenia operacyjnego – wynosząca ponad 50%, wśród chorych z makrogruczolakiem przysadki.

W celu poprawienia efektywności leczenia operacyjnego chorych z akromegalią zalecane jest podawanie przed zabiegiem SSA. Najistotniejszą rolę odgrywają analogi o przedłużonym działaniu (*Sandostatyna LAR* - oktreotyd, *Somatuline Autogel* - lanreotyd). Wykazano, że stosowanie przed operacją SSA obniża stężenie GH u 50-60% pacjentów i wartości IGF-1 u 45-70% osób, a w 40-50% przypadków dochodzi nawet do normalizacji stężenia zarówno GH, jak i IGF-1 [5, 8]. Ponadto, leki te powodują redukcję masy guza (głównie działając antyproliferacyjnie) i zmniejszają obrzęk tkanek miękkich wokół nowotworu, co zdecydowanie poprawia warunki operacyjne i skuteczność zabiegu oraz zmniejsza liczbę powikłań pooperacyjnych. W badaniach przeprowadzonych zarówno w ośrodkach krajowych, jak i zagranicznych wykazano, że przedoperacyjne podawanie SSA redukuje masę guza u 80% chorych oraz zwiększa efektywności zabiegu neurochirurgicznego nawet do 90% w przypadku mikrogruczolaków i do 65% u pacjentów z makrogruczolakiem [3, 8, 15-17]. Również w naszej grupie badanej przed-operacyjne podawanie SSA miało pozytywny wpływ na wynik leczenia chirurgicznego – normalizację stężeń GH i IGF-1 uzyskano u 16/21 (76%) chorych leczonych farmakologicznie przed zabiegiem i tylko u 47% pacjentów nie stosujących SSA jako przygotowania do operacji. Jednakże stwierdziliśmy, że usunięcie guza, bez dodatkowej terapii (głównie farmakologicznej) po operacji, doprowadziło do wyleczenia jedynie u 35% pacjentów. Bardzo podobne dane pochodzą z innego ośrodka w naszym kraju, gdzie po operacji *somatotropinoma* wyleczenie uzyskano u 38% pacjentów z akromegalią [10]. W badaniach amerykańskich publikowanych pod koniec XX wieku skuteczność leczenia operacyjnego była ponad dwukrotnie wyższa (76%), jednakże przyjmowane wówczas kryteria wyleczenia były zdecydowanie mniej restrykcyjne, gdyż zakładały uzyskanie stężenia GH poniżej 5 ng/mL [18]. W przypadku braku skuteczności zabiegu chirurgicznego, oprócz uzupełniającego leczenia farmakologicznego SSA,

stosuje się reoperację, a w ostateczności radioterapię. W naszej grupie reoperacje wykonano u czterech pacjentów i tylko u dwóch z nich uzyskano remisję choroby. Relatywnie niską skuteczność powtórnych zabiegów neurochirurgicznych potwierdzają także wyniki niemieckich lekarzy, którzy wyleczenie akromegalii uzyskali jedynie u 38 spośród 140 reoperowanych osób (22%) [14].

W naszej grupie wyleczonych pacjentów aż u sześciu zastosowano radioterapię (wszyscy chorzy operowani przed 2000 rokiem). Ze względu na umiarkowaną efektywność i ryzyko groźnych powikłań popromiennych radioterapię stosuje się obecnie w ostateczności [19]. Skuteczność radioterapii wg danych literaturowych ocenia się na 60-80%, lecz efekt ten obserwuje się dopiero po kilku latach (2-10 lat) [5, 20, 21]. W Klinice Endokrynologii w Warszawie w grupie 78 chorych poddanych radioterapii, normalizację stężenia GH obserwowano aż u 92% leczonych, lecz wyniki takie uzyskano dopiero po kilku latach od napromieniowania, a ponadto u 51% chorych wystąpiły powikłania popromienne [3]. Obecnie duże nadzieje wiąże się z radioterapią stereotaktyczną. Charakteryzuje się ona krótszym czasem oczekiwania na efekty lecznicze i możliwością napromieniowania tkanki guza bez naświetlenia struktur sąsiadujących, co zmniejsza ryzyko powikłań [22].

Na przestrzeni ostatnich trzydziestu lat biochemiczne kryteria wyleczenia akromegalii ulegały ciągłym modyfikacjom. W latach siedemdziesiątych jako kryterium skutecznego leczenia przyjmowano stężenie GH we krwi poniżej 10 ng/mL, natomiast w latach osiemdziesiątych była to już wartość o połowę niższa czyli GH < 5 ng/mL [23]. W kolejnym dziesięcioleciu jeszcze bardziej obniżono wartość decyzyjną GH i za kryterium wyleczenia przyjmowano stężenie hormonu poniżej 2,5 ng/mL [18]. W 2000 roku opracowano międzynarodowe wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia akromegalii uwzględniające nie tylko wartość GH, ale również stężenie IGF-1 w surowicy. Ustalono, że pacjent spełnia biochemiczne kryteria wyleczenia, jeśli stężenie GH w OGTT wynosi poniżej 1 ng/mL, a stężenie somatomedyny C w surowicy mieści się w zakresie wartości referencyjnych odpowiednich dla wieku chorego [7]. Powyższe wartości zostały przyjęte w założeniach naszej pracy. W tym miejscu należy jednak zaznaczyć, że w ostatnim czasie grupa ekspertów – członków *Pituitary Society* i *European Neuroendocrine Association*

zapropowała, aby jeszcze bardziej zaostrzyć kryteria wyleczenia akromegalii i dążyć do uzyskania stężenia GH < 1 ng/mL w przygodnym oznaczeniu i/lub stężenie GH w OGTT < 0,4 ng/mL [24, 25]. Najnowsze ustalenia polskich specjalistów zajmujących się leczeniem akromegalii opierają się na analogicznych wartościach i zakładają, że skuteczność chirurgicznego leczenia może być wstępnie oszacowana poprzez pomiar stężenia GH i IGF-1 po tygodniu od zabiegu, ale najlepiej przeprowadzić badanie po trzech miesiącach od operacji [19].

Biorąc pod uwagę najnowsze kryteria wyleczenia akromegalii zakładające wartość GH po podaniu glukozy poniżej 0,4 ng/mL, to w naszym badaniu liczba chorych wyleczonych z akromegalii obniżyłaby się z 25 do 15 osób. Różnica 10 osób może wydawać się dość znaczna, jednak należy zaznaczyć, że u wszystkich osób, które wg najnowszych wytycznych miały za wysokie stężenie GH w OGTT, wartość IGF-1 pozostawała w granicach normy. Według niektórych badań podwyższone stężenie somatomedyny C prawie zawsze wskazuje na aktywną akromegalię, natomiast stężenie GH w OGTT ma mniejszą wartość predykcyjną. Wiadomo bowiem, że laboratoryjne testy do oznaczenia GH w surowicy są często nie w pełni wystandaryzowane i wartości hormonu mogą wykazywać znaczną zmienność [25]. W związku z tym sugeruje się więc, aby jako wykładnik skuteczności terapeutycznej wykorzystywać głównie stężenie IGF-I [5, 26]. Potwierdzenie dla powyższych założeń odnotowaliśmy w naszej pracy, gdyż u 14/15 osób, które nie spełniły kryteriów wyleczenia akromegalii obserwowano podwyższone stężenie IGF-1, a tylko u jednego pacjenta stwierdzono podwyższone stężenie GH przy prawidłowej wartości IGF-1.

Kolejnym ważnym elementem diagnostyki laboratoryjnej akromegalii jest metodologia badań hormonalnych. Ustalono, że wszystkie metody oznaczenia GH powinny być kalibrowane w oparciu o rekombinowany międzynarodowy wzorzec pierwszorzędowy - IS (ang. *international standard*) 98/574 opracowany przez Światową Organizację Zdrowia [24, 27]. Przy ocenie zarówno stężenia IGF-1, jak i GH należy pamiętać, że porównywanie wyników uzyskanych w różnych badaniach jest możliwe jedynie przy użyciu tej samej metody analitycznej, gdyż wartości oznaczeń różnymi zestawami pomiarowymi mogą wykazywać znaczne rozbieżności [28, 29]. Zmiana biochemicznych kryteriów

wyleczenia akromegalii na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat jest pochodną nie tylko coraz skuteczniejszych metod leczenia choroby, ale także wysokiej czułości stosowanych współcześnie zestawów pomiarowych. Początkowo stężenie GH oznaczano metodami izotopowymi a obecnie stosowane są techniki o wiele większej czułości - typu ELISA (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*) lub metody wykorzystujących zjawisko chemiluminescencji (EACLIA) [27, 30, 31-33]. W naszej pracy stężenia GH i IGF-1 były oznaczane na analizatorze - IMMULITE 1000 firmy Siemens metodą chemiluminescencji wzmacnionej enzymatycznie (EACLIA). Oba zestawy charakteryzują się wysoką czułością analityczną, wynoszącą 0,01 ng/mL dla GH i 20 ng/mL dla somatomedyny C.

Podsumowując można stwierdzić, że oznaczając stężenie hormonu wzrostu i IGF-1 w połączeniu z wynikiem rezonansu magnetycznego okolicy przysadki w dość prosty sposób możemy ocenić efekty leczenia pacjentów z akromegalią. Wykazaliśmy, że u większości pacjentów z akromegalią po chirurgicznym usunięciu gruczolaka przysadki niezbędna jest terapia uzupełniająca, przede wszystkim farmakologiczna, a w niektórych przypadkach konieczna jest reoperacja, a nawet radioterapia. Analogicznie do wyników wielu innych badań stwierdziliśmy, że przedoperacyjne podawanie analogów somatostatyny zdecydowanie zwiększa skuteczność leczenia operacyjnego.

Piśmiennictwo

1. Kunert-Radek J, Zgliczyński W. Choroby podwzgórza i przysadki. W: Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010, pod red. Szczeklik A, 2010: 1059-1090.
2. Zgliczyński W. Guzy przysadki. Medycyna po dyplomie. Zeszyt edukacyjny. 2009; 11: 10-19.
3. Zgliczyński W. Rozpoznawanie i leczenie gruczolaków przysadki. Endokrynol Pol. 2003; 54: 600-615.
4. Zgliczyński W. Progress in diagnosis and treatment of acromegaly. Borgis - Postępy nauk medycznych. 2008; 2: 64-68.
5. Zawada NB, Kunert-Radek J. Akromegalia jako problem interdyscyplinarny. Fol Med Lodz. 2011; 38: 281-313.
6. Pawlikowski M. Choroby podwzgórza i przysadki. W: Zaburzenia hormonalne, pod red. Pawlikowski M, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003; 19-46.
7. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF i wsp. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 526-529.

8. Standardy PTE. Choroby układu podwzgórzowo-przysadkowego: Moczówka prosta z niedoboru wazopresyny. Niedoczynność przysadki. Akromegalia. *Endokrynol Pol.* 2003; 54: 115-133.
9. Bolanowski M, Bar-Andziak E, Kos-Kudła B. Konsensus Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. Przygotowanie analogami somatostatyny do leczenia operacyjnego akromegalii. *Endokrynol Pol.* 2007; 58: 350-355.
10. Krzentowska-Korek A, Gokowski F. Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2011; 14: 157-162.
11. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L i wsp. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 72: 1175-1177.
12. Beauregard C, Truong U, Hardy J i wsp. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2003; 58: 86-91.
13. Krieger MD, Couldwell WT, Weiss MH. Assessment of long-term remission of acromegaly following surgery. *Journal of Neurosurgery.* 2003; 98: 719-724
14. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J of Endocrinol.* 2005; 152: 379-387.
15. Zieliński G, Podgórski JK, Warczyńska A. Skuteczność leczenia gruczolaków przysadki mózgowej przebiegających z objawami akromegalii. *Endokrynol Pol* 2004; 55: 4-11.
16. Es Mun Lim. Drug treatment of pituitary tumors. *Australian Prescriber* 2009; 32: 19-21.
17. Colao A. The importance of presurgical somatostatin analogue therapy in acromegaly. *Endokrynol Pol.* 2007; 58: 356-360.
18. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR i wsp. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 10: 3411-3417.
19. Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W i wsp. Acromegaly — a novel view of the patient. Polish proposals for diagnostic and therapeutic procedures in the light of recent reports. *Endokrynol Pol.* 2014; 65: 326-331.
20. Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol.* 2004; 29: 241-275.
21. Freda PU. How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Horm IGF Res.* 2003; 13: 144-151.
22. Minniti G, Scaringi C, Enrici RM. Radiation techniques of acromegaly. *Radiat Oncol* 2011; 6: 167-175.
23. Lindholm J, Giwercman B, Giwercman A i wsp. Investigation of the criteria for assessing the outcome of treatment in acromegaly. *Clin Endocrinol.* 1987; 27: 553-562.
24. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD. A Consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 3141-3148.

25. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM i wsp. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly - 2011 update. *Endocr Pract.* 2011; 17 Suppl 4: 1-44.
26. Katznelson L. Approach to the patient with persistent acromegaly after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4114-4123.
27. Barth JH, Sibley PE. Standardization of the IMMULITE systems growth hormone assay with the recombinant IS 98/574. *Ann Clin Biochem.* 2008; 45: 598-600.
28. Pokrajac A, Wark G, Ellis AR i wsp. Variation in GH and IGF-I assays limits the applicability of international consensus criteria to local practice. *Clin Endocrinol.* 2007; 67: 65-70.
29. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem.* 2011; 57: 555-559.
30. Khosravi MJ, Diamandi A. Noncompetitive ELISA for human serum insulin-like growth factor-I. *Clin Chem.* 1996; 42: 1147-1154.
31. Wright AD, McLachlan MS. Serum growth hormone levels and size of pituitary tumour in untreated acromegaly. *Br Med J* 1969; 4: 582-584.
32. Thomas FJ, Lloyd HM. Radioimmunoassay of human growth hormone: technique and application to plasma, cerebrospinal fluid, and pituitary extracts. *J. Clin Pathol.* 1972; 25: 774-782.
33. Okada Y, Takahashi T. A screening test to detect HGH-antibodies in pituitary dwarfs treated with HGH preparation by the radio-immunoassay with double antibody technique. *Endocrinol Jpn.* 1977; 24: 589-593.