

Novinky v diagnostické patologii nádorů hypofýzy – klinickopatologická perspektiva

MUDr. Jiří Soukup, Ph.D.^{1,2,3}, MUDr. Mikuláš Kosák⁴, prof. MUDr. David Netuka, Ph.D.⁵,
doc. MUDr. Filip Gabalec, Ph.D.⁶

¹Oddělení patologie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

²Fingerlandův ústav patologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

³Ústav patologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

⁴Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Ústřední vojenská nemocnice a Vojenská fakultní nemocnice Praha

⁵Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN v Praze

⁶4. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

Nádory hypofýzy jsou běžné intrakraniální tumory dospělé populace. Naprostá většina nádorů hypofýzy je představována pituitárními neuroendokrinními tumory (PitNETy, dříve adenomy), které lze klasifikovat v závislosti na linii diferenciace nádorových buněk, jež odráží buněčné populace normální hypofýzy. Příslušnost k různým subpopulacím je řízena jedním či více transkripčními faktory (Pit1, Tpit, SF1 a GATA3), které regulují mimo jiné též hormonální produkci v normálních i nádorových buňkách hypofýzy. Tento přehledový článek v krátkosti z perspektivy diagnostické patologie shrnuje novinky ve WHO klasifikaci PitNETů a dále se zabývá vzácnějšími lézemi hypofýzy, jmenovitě kraniofaryngiomy, pituicytomy a sekundárními nádory sellární oblasti.

Klíčová slova: PitNET, Pit1, Tpit, SF1, GATA3, pituicytoma, craniopharyngioma.

Update in diagnostic pathology of pituitary tumors – clinical and pathological perspective

Pituitary tumors are common intracranial tumors in adults. Pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs, formerly adenomas) represent a vast majority of pituitary lesions. These tumors can be classified according to the lineage of differentiation in tumor cells that corresponds to cellular subpopulations of normal pituitary. These cell lineages are determined by one or more transcription factors (Pit1, Tpit, SF1 and GATA3) that also regulate hormonal production in both normal pituitary cells and their neoplastic counterparts. This review article summarizes briefly current approach in histopathological diagnosis of PitNETs according to the latest WHO classification. Furthermore, rarer entities, including pituicytomas and craniopharyngiomas are discussed, as well as secondary tumors of sellar region.

Key words: PitNETs, Pit1, Tpit, SF1, GATA3, pituicytoma, craniopharyngioma.

Úvod

Nádory hypofýzy představují po meningiomech druhé nejčastější nádory CNS u dospělých pacientů (Ostrom, Francis et

Barnholtz-Sloan, 2021). Klinickopatologickou klasifikací hypofyzárních nádorů se v současné době zabývají dvě klasifikace nádorů WHO, a to jednak klasifikace nádorů CNS

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(4):267-273

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.027>

Článek přijat redakcí: 19. 1. 2024

Článek přijat k publikaci: 16. 4. 2024

MUDr. Jiří Soukup, Ph.D.

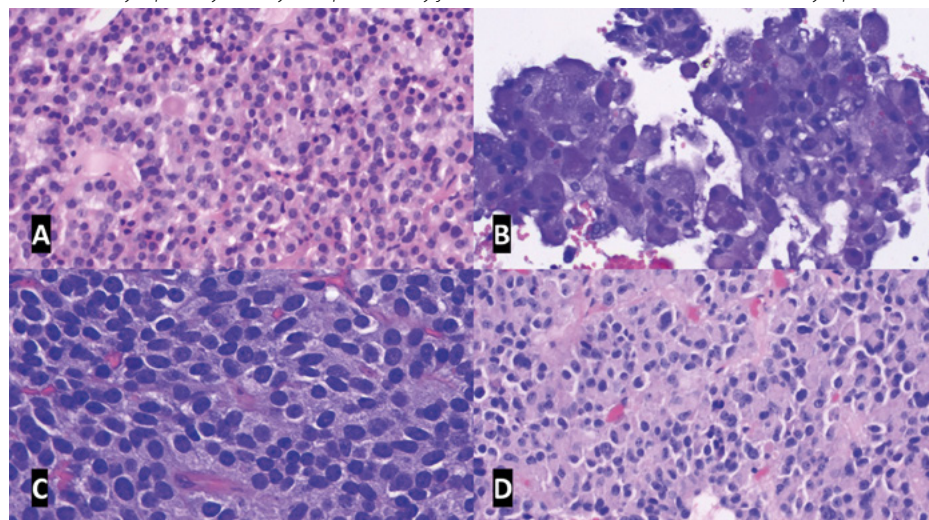
soukup.jiri@uvn.cz

z roku 2021 (WHO, 2021) a dále klasifikace nádorů endokrinních orgánů z roku 2022 (Asa et al., 2022). Obě klasifikace jsou navzájem zaměnitelné a odlišují se pouze v některých detailech, které nemají větší klinickopatologický význam. Časový odstup mezi oběma klasifikacemi odráží též trend ve změně nomenklatury primárních nádorů adenohypofýzy. Zatímco klasifikace CNS tumorů připouští označení adenom hypofýzy anebo pituitární neuroendokrinní tumor (PitNET), klasifikace nádorů endokrinních jednoznačně preferuje označení PitNET (ačkoliv pojem adenom lze i nadále používat). Důvod této změny odráží jednak biologické a dále klinické charakteristiky nádorů (Asa et al., 2019; Asa et al., 2017). PitNETy vykazují biologické charakteristiky typické pro dobře diferencované neuroendokrinní tumory jiných lokalizací (jako např. plíce anebo zažívací trakt), a to jednak ultrastrukturální (přítomnost neurosekrečních vezikul), a dále imunohistochemické (exprese charakteristických neuroendokrinních markerů, jako je synaptophysin, chromogranin A, INSM1 a CD56). Zavedením pojmu PitNET se tak dále sjednocuje nomenklatura neuroendokrinních nádorů různých lokalizací (analogická např. s NETy zažívacího traktu). Druhým důvodem je spektrum biologického chování těchto lézí vymykající se biologickým implikacím pojmu adenom: zatímco se většina PitNETů doopravdy vyznačuje benigním klinickým chováním, část těchto nádorů se chová lokálně agresivně, opakovaně recidivuje a může též metastazovat. V dřívějších klasifikacích se metastatické adenomy označovaly jako hypofyzární karcinomy, současná klasifikace preferuje termín metastatický PitNET. Ačkoliv jsou PitNETy nejčastějšími primárními nádory sellární oblasti, v oblasti hypofýzy se primárně vyskytují i jiné nádory, a to především kraniofaryngiomy, jež vznikají ze zbytků embryonální Rathkeho výchlípků, a vzácné nádory neurohypofýzy či raritní germinální nádory. Sellární oblast může být dále postižena sekundárně, buďto metastaticky, nebo přímým prorůstáním z okolních struktur (sinonazální oblast, kosti baze lebny). Jedná se však o vzácné případy.

2.1 Primární nádory hypofýzy – PitNETy

Udávaná incidence klinicky symptomatických PitNETů dosahuje až 2,7–4 přípa-

Obr. 1. PitNETy se vyznačují variabilní morfologií, jež někdy umožňuje předem odhadnout subtyp nádoru: A) Velké eozinofilní buňky jsou typické pro denzně granuloované somatotropní PitNETy; B) Kortikotropní PitNETy mají často bazofilní cytoplazmu; C) Většina gonadotropních nádorů má nevýrazné buňky s minimem cytoplazmy; D) Thyrotropní tumory jsou raritní, často se světlou či eozinofilní cytoplazmou



dů/100 000 obyvatel na 1 rok (McDowell et al., 2011; Ostrom et al., 2018) a prevalence těchto tumorů je ještě vyšší a odhaduje se na 14 % na podkladě autoptických studií a 22 % na podkladě radiologických dat (Ezzat et al., 2004); většinou se v těchto případech jedná o incidentálně nalezené, klinicky tiché mikrotumory (< 10 mm v průměru). Nádory se klinicky dělí na funkční a afunkční, v závislosti na přítomnosti hormonální sekrece a s ní spojené klinické manifestace, ačkoliv v některých případech se může sekreční aktivita odrážet pouze v laboratorních hodnotách jednotlivých hypofyzárních hormonů. Většina PitNETů spadá do klinicky afunkční skupiny, zatímco z klinicky funkčních jsou nejčastější prolaktinomy následované somatotropními a kortikotropními PitNETy. Hormonálně funkční thyrotropní a gonadotropní PitNETy jsou raritní (Obr. 1). Přítomnost hypofyzárních hormonů v buňkách PitNETů nekoreluje s hormonální aktivitou a hormony lze často identifikovat i v klinicky afunkčních tumorech.

2. 1. 1 Klinické projevy PitNETů

Rozdělení na funkční a silentní PitNETy není binární, jedná se o spojitou stupnici od zcela silentních nádorů (zcela bez klinických i biochemických projevů hormonální aktivity) přes nádory s mírnou nadprodukcí (šepťající – whispering) až po expanze s výraznou hypersekrecí, mající, třeba i přes minimální

rozměr, masivní klinickou symptomatologii (Drummond et al., 2019). Z klinického hlediska jsou u funkčních nádorů obvykle dominantní příznaky dány hormonální nadprodukcí. U objemných funkčních i afunkčních PitNETů (resp. selárních nádorů obecně) je též vždy nutné zhodnotit hypofyzární funkce z hlediska možného hormonálního deficitu způsobeného útlakem zdravé hypofýzy resp. projevy způsobené tlakem tumoru na okolní struktury (chiasma optikum při supraselární propagaci, okohybné nervy při paraselárním šíření). Neplatí ovšem jasná korelace mezi velikostí nádoru a pravděpodobností přítomnosti hormonálního deficitu. I objemné až gigantické expanze nemusí způsobovat poruchu hypofyzárních funkcí a naopak relativně menší nádory mohou způsobovat hypopituitarismus (Al Argan et al., 2021). Mezi nejčastější klinické projevy hormonální nadprodukce patří Cushingova nemoc spojená s kortikotropními PitNETy a dále hyperprolaktinémie a akromegalie. Prolaktinomy mají roční incidenci 3–5 případů na 100 tis. obyvatel s prevalencí cca 50 případů na 100 tisíc. Klinický obraz prolaktinomů je dán zejména útlumem tvorby gonadotropinů v důsledku hyperprolaktinémie vedoucí k amenoree u žen resp. erektilní dysfunkci a poklesu libida u mužů. Nadprodukce růstového hormonu vzniklá v dospělosti způsobuje akromegalii. Ta má roční incidenci 0,1–1,1 případů na 100 tis. s prevalencí 2,8–13,7 případů na 100 tis. obyvatel (Lavrentaki et al., 2017). Ve vzácných

Tab. 1. Hormonální projevy funkčních PitNETů

Typ PitNETu – dle typu buněk	Produkovaný hormon	Klinický syndrom	Zastoupení mezi pitNETy (%) ¹	Roční incidence	Klinické projevy	Komorbidity – komplikace
Laktotropní	Prolaktin	Hyperprolaktinémie	53	21–54/1 mil. ²	Oligo-amenorea, galaktorea, pokles libida, erektilní dysfunkce, poruchy fertility	Osteoporóza (vlivem hypogonadismu)
Gonadotropní	Luteinizační (LH)/folikulo stimulační hormon (FSH) či jejich podjednotky	Obvykle bez klinických projevů nadprodukce	30	6,5–23/1 mil./rok ³ (klinicky významné)	Hypopituitarismus při útlaku hypofýzy	-
Kortikotropní	Adrenokortikotropní hormon (ACTH)	Cushingova nemoc	4	1,6/1 milion ⁴	Změna habitu – centrální obezita, akné hirsutismus, pletora	DM 2. typu, art. hypertenze, dyslipidemie, TEN, osteoporóza
Somatotropní	Růstový hormon	Akromegalie, (gigantismus pokud onemocnění vznikne před uzavřením růstových štěrbin)	12	2,8–13,7/1 mil. ⁵	Zvětšení aker prognathie, kolikovitě prsty, arthropatie, kardiomyopatie – (valvulopatie), organomegalie, hyperhidrosis, cefalea	DM 2. typu, art. hypertenze, syndrom spánkové apnoe, arthropatie, syndrom karpálního tunelu
Tyreotropní	Tyreotropní hormon (TSH)	Centrální hyperthyreóza	< 1	0,15/1 mil. ⁶	Tachykardie, pocení, frekventní stolice, hubnutí	Fibrilace síní

¹Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020 Sep;49(3):347-355.²Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):20-27.³Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018 Apr;21(2):111-118.⁴Ragnarsson O, Olsson DS, Chantzichristos D, Papakokkinou E, Dahlqvist P, Segerstedt E, Olsson T, Petersson M, Berinder K, Benging S, Höybye C, Edén Engström B, Burman P, Bonelli L, Follin C, Petranek D, Erfurth EM, Wahlberg J, Ekman B, Åkerman AK, Schwarcz E, Bryngelsson IL, Johannsson G. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary.* 2019 Apr;22(2):179-186.⁵Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):4-9.⁶Önnestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engström BE, Wahlberg J, Nyström HF. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;98(2):626-35.**Tab. 2.** Projevy deficitu hypofyzárních hormonů (hypopituitarismu)

Hypofyzární hormony	Chybějící hormony periferních žláz	Klinická diagnóza	Klinické projevy	Laboratorní projev
ACTH	Kortizol	Centrální (sekundární) hypokortikalismus	Únava, slabost, nauzea, artralgie	Hyponatremie, hypoglykemie
TSH	Tyroxin	Centrální hypothyreóza	Únava, spavost, zimomřivost	Dyslipidemie, hyponatremie (při těžkém deficitu), anémie, elevace CK
LH/FSH	Estradiol (ženy), testosteron (muži)	Centrální hypogonadismus	Oligo-amenorrhea (ženy), erektilní poruchy, pokles libida (muži) poruchy fertility	Anémie (muži)
GH	IGF-1	Deficit růstového hormonu	Změna tělesného složení (úbytek svalové hmoty, centrální obezita), fraktury při osteoporóze	-
Prolaktin	-	deficit prolaktinu	Porucha (absence) laktace	-

případech, kdy hormonální nadprodukce růstového hormonu začne před uzavřením růstových štěrbin, vzniká gigantoakromegalie. Kromě obecně známých akromegalických

rysů (protruze dolní čelisti, makroglosie, diastáza zubů, kolíkovité prsty atd.) akromegalii patří také metabolické komplikace (zejm. porucha glukózové tolerance resp. DM 2. typu),

a kardiovaskulární komplikace (akromegalická kardiomyopatie, art. hypertenze), akromegalická artropatie (Colao et al., 2005) a syndrom spánkové apnoe. Hormonálně aktivní akromegalie také způsobuje terapeuticky obtížně ovlivnitelné bolesti hlavy a může také vést ke vzniku syndromu karpálního tunelu. Cushingova nemoc, tedy hyperkortizolismus způsobený hypofyzárním nadprodukcí ACTH, je nejčastější příčinou endogenního hyperkortizolismu s obecně známými projevy hyperkortizolismu. Roční incidence Cushingovy nemoci je odhadována na přibližně 1,6 případů na 1 milion obyvatel (Ragnarsson et al., 2019). TSH produkující adenomy jsou vzácné. Klinicky se projevují centrální hypertyreózou. Jak bylo uvedeno výše, klinicky funkční gonadotropiny jsou raritní a většinou jde o klinicky afunkční pitNETy. Raritně mohou např. způsobovat ovariální hyperstimulační syndrom (Papanikolaou et al., 2023).

Tab. 3. Klasifikace PitNETů dle WHO Nádorů endokrinních orgánů

Subtyp	Transkripční faktory	Hormonální profil
Denzně granulovaný somatotropní tumor	Pit1	STH, perinukleární LMWK
Řídce granulovaný somatotropní tumor		STH, dot-like LMWK
Denzně granulovaný laktotropní tumor		Prolaktin
Řídce granulovaný laktotropní tumor		Prolaktin
Mammosomatotropní tumor		STH a prolaktin
Thyrotropní tumor		TSH (obvykle navíc s GATA3)
Zralý plurihormonální tumor z Pit1 linie		STH/prolaktin/TSH
Nezralý plurihormonální tumor z Pit1 linie		STH/prolaktin/TSH (variabilně)
Acidofilní nádor z kmenových buněk		Prolaktin/STH (variabilně)
Denzně granulovaný kortikotropní tumor	Tpit	ACTH
Řídce granulovaný kortikotropní tumor		ACTH
Tumor z Crookeových buněk		ACTH, perinukleární LMWK
Gonadotropní tumor	SF1/GATA3	LH, FSH
Neklasifikovaný plurihormonální tumor	Různé kombinace	Různé kombinace
Null-cell tumor	Nic	nic

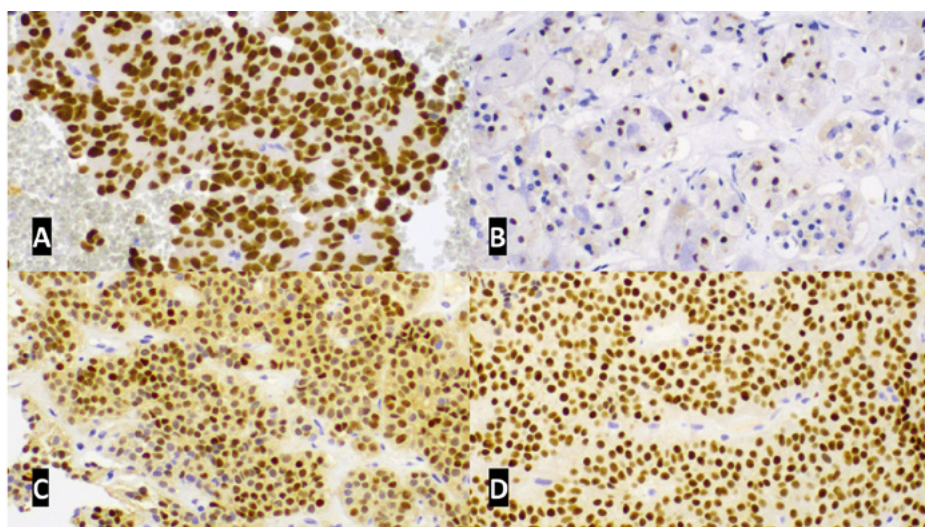
ACTH – adrenokortikotropní hormon; LMWK – nízkomolekulární cytokeratin (např. cytokeratin 8/18); STH – somatotropní hormon; TSH – thyreotropní hormon

K podezření na PitNET mohou vést projevy hormonální nadprodukce (viz výše a Tab. 1) či naopak projevy deficitu hypofyzárních hormonů dle postižení jednotlivých os (viz Tab. 2) – při postižení pouze některých os hovoříme o partiálním hypopituitarismu, při chybění všech hormonů adenohypofýzy pak o panhypopituitarismu. PitNET na rozdíl od některých jiných sellárních tumorů (např. kraniofaryngeomu), až na raritní výjimky, svým růstem nezpůsobuje poruchu sekrece hormonů neurohypofýzy (diabetes insipidus). Funkci adenohypofýzy orientačně hodnotíme podle ranních odběrů hypofyzárních hormonů resp. jimi regulovaných periferních hormonů. Při podezření na hormonální nadprodukcí dle potřeby provádíme supresní testy a při podezření na hormonální deficit pak event. testy stimulační. Popis indikací a provedení jednotlivých testů přesahuje rozsah tohoto článku.

Dalšími klinickými projevy PitNETů mohou být neurooftalmologické poruchy spojené s růstem nádoru supra a parasellárně s tlakem buď na chiasma optikum, či hlavové nervy při invazivním růstu nádoru do kavernózního splavu. Jde buď o výpadky v zorném poli, či okohybné poruchy dané poruchou okohybných nervů.

Dalším, v klinické praxi velmi častým způsobem, jakým je diagnostikován PitNET, je nález sellární expanze zjištěné jako vedlejší nález na zobrazovacím vyšetření provedeným z jiné indikace. V takovém případě hovoříme o incidentalomu. K nálezu sellárního incidentalomu může dojít při CT vyšetření. V takovém případě však, pokud nejsou kontraindikace, doplňujeme MR, která jednak

Obr. 2. Imunohistochemická detekce transkripčních faktorů v jádrech buněk používaná pro typizaci tumorů využívá vazby specifické protilátky na antigen ozřejmené hnědou peroxidázovou reakcí. Řezy jsouobarveny modrým hematoxylinem. A) Pit1 v somatotropním PitNETu; B) Tpit s mozaikovitou pozitivitou v normálních kortikotropních buňkách adenohypofýzy; C) Silná pozitivita SF1 a D) GATA3 u gonadotropního PitNETu



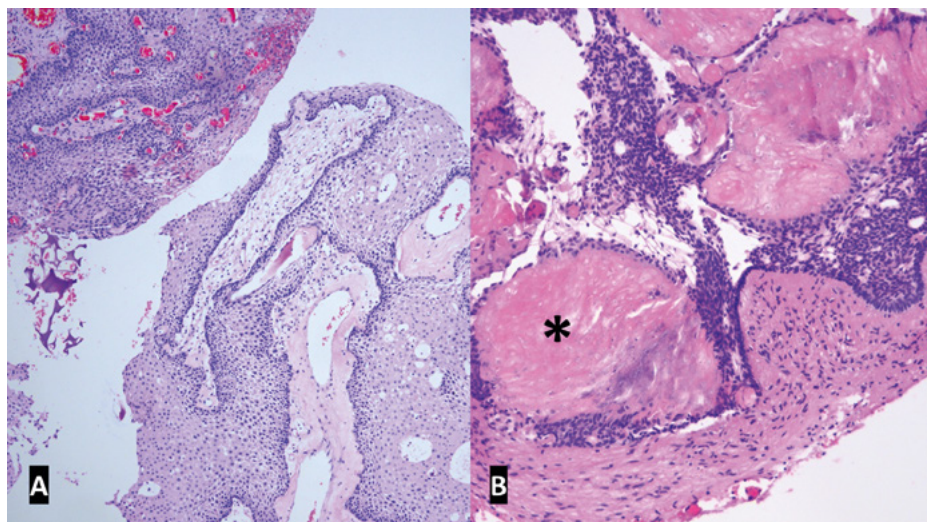
poskytne bližší informace o povaze nádoru (zda se dle charakteristik při MR vyšetření jedná o obraz typický pro PitNET či o jiný typ sellárního tumoru), a jednak umožní zhodnotit vztah nádoru k okolním strukturám. MR je také vyšetřením, které volíme, pokud při endokrinologickém vyšetření zjistíme hormonální poruchu hypofýzy (nadprodukcí či deficit).

2. 1. 2 Histopatologická diagnostika PitNETů

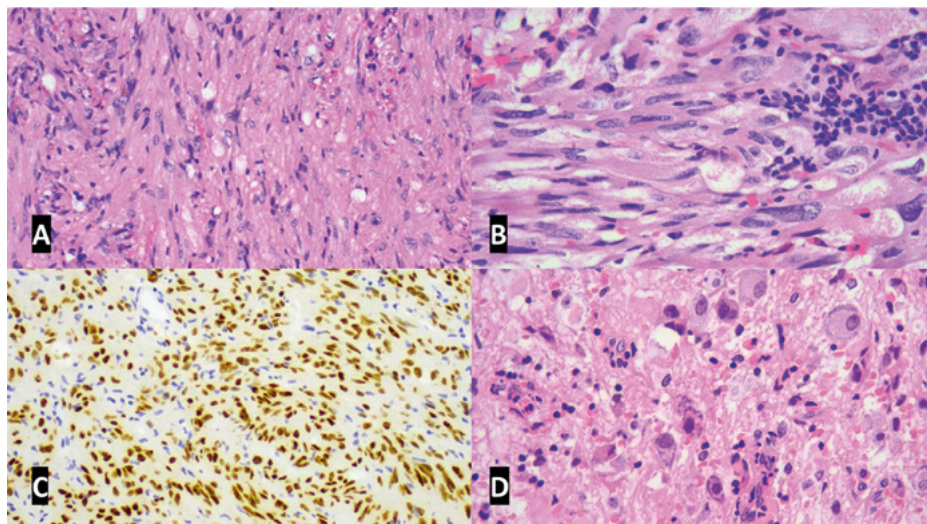
V minulosti se přítomnosti hypofyzárních hormonů a jejich kombinací používalo pro klasifikaci těchto nádorů. Syntéza hormonů v jednotlivých buněčných populacích je mimo jiné řízena transkripčními faktory (TF) specifickými pro jednotlivé buněčné linie (Obr. 2). Buňky

normální adenohypofýzy lze na podkladě exprese těchto TF rozlišit do tří linií (Asa et al., 2022; Drummond et al., 2019). Jedná se o gonadotropní linii charakterizovanou expresí SF1, GATA2 a GATA3. Buňky gonadotropní linie syntetizují folikuly stimulující hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH). Další je linie kortikotropní definovaná expresí Tpit (Tbox19) a produkcí adrenokortikotropního hormonu (ACTH). Poslední transkripční faktor, Pit1, definuje buňky laktotropní (produkce prolaktinu), somatotropní (tvorba somatotropinu, STH) a thyreotropní (spolu s GATA2/3, produkce thyrotropinu, TSH) (Asa et al., 2022). Exprese těchto TF předchází a reguluje expresi hormonů a lze je tedy identifikovat i v tumorech bez prokazatelné hormonální syntézy. Z těchto

Obr. 3. A) Papilární kraniofaryngeom se vyznačuje papilárními protruzemi krytými dlaždicovým epitelem a představuje biologicky zcela odlišnou jednotku v porovnání s B) adamantinomatózním kraniofaryngiomem (hvězdička označuje tzv. vlhký keratin typický pro tento tumor)



Obr. 4. Nádory zadního laloku hypofýzy jsou vzácné a zastoupené pituicytomy s jeho morfologickými variantami, jako je A) pituicytom anebo B) vřetenobuněčný onkocytom; C) exprese TTF1 je typickým znakem těchto nádorů (hnědá peroxidázová reakce); D) Gangliocytochy bývají někdy řazeny mezi nádory zadního laloku/hypothalamu, v naprosté většině se však jedná o nádory asociované s PitNETem, obvykle z Pit1 anebo Tpit1 linie



důvodů a vzhledem k tomu, že produkce odpovídajících TF odráží lépe buněčnou linii, ze které tumor pochází, preferuje WHO klasifikaci PitNETů pomocí transkripčních faktorů (Pit1, Tpit, SF1 a GATA3) s dodatečnou detekcí produkováných hormonů (Asa et al., 2022). V literatuře existují výhrady k tomuto postupu (Villa et al., 2019a), jež odráží některé problémy s použitím TF: především horší dostupnost těchto imunohistochemických metod a dále skutečnost, že oproti původní hypotéze výhradní pozitivitu jednotlivých TF v daných liniích se lze v praxi i literatuře setkat s PitNETy se současnou produkcí více transkripčních faktorů různých buněčných linií. Tyto případy jsou nečasté a lze je rozdělit jednak na kategorii vícečetných PitNETů, kdy se

jedná v podstatě o kolizi dvou/více odlišných PitNETů vznikajících v jedné hypofýze, kdy každý tumor vykazuje vlastní expresi TF/hormonů. Druhým případem jsou nádory nazývané podle WHO jako neklasifikované (unclassified) plurihormonální tumory, jež se vyznačují expresí nesourodé kombinace TF, případně hormonů ve stejné buněčné populaci. Nezbytné je ovšem dodat, že exprese SF1 byla opakovaně popsána v části nádorů Pit1 linie vykazujících všechny další charakteristiky Pit1 linie (včetně metylomu a expresního profilu) a GATA3 pak v části klinicky tichých tumorů Tpit1 linie (Neou et al., 2020). Je tedy otázkou, jak se k této problematice postaví budoucí klasifikace. S využitím TF se změnila též definice tzv. null-cell

PitNETu a v současné době se jedná o raritní nádory, které vykazují negativitu TF i všech hormonů. Samotná absence hormonů v nádoru pro diagnózu null-cell PitNETu nestačí; koneckonců v jedné z největších studií představovaly null-cell nádory (n = 119) definované pouze absencí hormonů především PitNETy gonadotropní linie (SF1+, 66 %, n = 79) a dále kortikotropní tumory (Tpit+, 27 %, n = 32) (Nishioka et al., 2015).

Pomocí transkripčních faktorů, hormonů a v některých případech též s pomocí nízkomolekulárního cytokeratinu lze PitNETy klasifikovat do stávajících kategorií WHO (Tab. 3). Přesná patologická subklasifikace má svůj význam, neboť pomáhá identifikovat nádory s potenciálně agresivním histotypem. Mezi tyto nádory řadí různé studie řídce granulované somatotropní PitNETy, nádory z Crookeových buněk, nezralé plurihormonální nádory z Pit1 linie, laktotropní tumory u mužů a klinicky tiché kortikotropní PitNETy. Samotná predikce biologického chování nádoru je kontroverzní téma. Obecně panuje shoda o významu přítomnosti invaze okolních struktur jakožto negativního prognostického znaku a rozsahu resekce coby znaku příznivého (Lu et al., 2022). Z patologických parametrů doporučuje WHO stanovit pouze proliferační index Ki67, avšak zároveň uvádí, že se jedná o ukazatel s nedostatečnou výpovědní hodnotou (Asa et al., 2022). Evropský přístup k této problematice shrnutý stále aktuálními doporučeními European Pituitary Pathology Group k diagnostice PitNETů je odlišný (Villa et al., 2019 b) a doporučuje kombinované zhodnocení proliferační aktivity v tumoru na podkladě Ki67, mitotické aktivity a exprese p53, spolu s radiologickým/peroperačním posouzením invaze sinus cavernosus (Trouillas et al., 2013). Tento systém, navržený Jacqueline Trouillas, rozlišuje nádory neinvazivní (skupina 1) a invazivní (skupina 2) spolu s nádory neproliferujícími (skupina A) a proliferujícími (skupina B). Čtyři takto vzniklé skupiny nádorů (1 A, 1 B, 2 A a 2 B) se významně lišily svým klinickým chováním, s nejagresivnějším průběhem u nádorů z 2 B skupiny (Asioli et al., 2019; Trouillas et al., 2013).

Většina PitNETů má sporadický charakter, v některých vzácných případech jsou však nádory asociovány s některou ze zárodečných

mutací. Jedná se především o pacienty se syndromem mnohotné endokrinní neoplazie 1 typu (gen *MEN1*) s častým výskytem prolaktinomů, pacienty se syndromem familiálních izolovaných adenomů hypofýzy (FIPA, gen *AIP*) s řídce granulovanými somatotrofními nádory a prolaktinomy. Vzácněji se mohou PitNETy vyskytnout i u pacientů s mutacemi v genu *SDHB*. V naprosté většině případů sporadických nádorů, s výjimkou některých kortikotropních PitNETů (mutace *USP8*, *USP48* a *BRAF*) (Chen et al., 2018), je genetická příčina vzniku nádorů nejasná a soudí se, že větší roli v tumorigenezi nejspíše hrají epigenetické faktory (Neou et al., 2020).

2.2 Primární nádory hypofýzy – Kraniofaryngeomy

Kraniofaryngeomy jsou vzácné léze (incidence 0,5–2,5/1 000 000/rok (WHO, 2021)) vycházející ze zbytků embryonální Rathkeho výchlípk, endodermálního derivátu, z něhož vznikají struktury adenohipofýzy. Kraniofaryngeomy se dělí na papilární (PKF, Obr. 3A) a adamantinomatózní (AKF, Obr. 3B); PKF jsou vzácnější, obvykle se vyskytují u dospělých pacientů a pouze raritně v dětském věku. AKF vykazují bimodální výskyt, jednak u dětí, a dále u dospělých, obvykle mezi 45 a 60 lety (WHO, 2021). Jedná se o cystické tumory, lokálně agresivní, avšak bez metastatického potenciálu, jež nejčastěji způsobují hypopituitarismus a lokální symptomatiku. Oba nádory jsou tvořeny proliferací dlaždicových buněk: v případě PKF s tvorbou papilárních formací, u AKF je naopak charakteristická přítomnost zvláštního typu keratinizace (tzv. „wet keratin“) a kalcifikací. Nádory se liší genetickým profilem – PKF vznikají na podkladě mutace *BRAF V600E*, zatímco AKF se vyznačují mutací v genu *CTNBB1*. Biologicky se tedy jedná o dva zcela odlišné tumory (Apps et al., 2023; Muller et al., 2019).

LITERATURA

1. Al Argan R, Ramadhan A, Agnihotram RV, et al. Baseline MRI findings as predictors of hypopituitarism in patients with non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Connect*. 2021;10(11):1445-1454. doi:10.1530/EC-21-0386.
2. Apps JR, Muller HL, Hankinson TC, et al. Contemporary Biological Insights and Clinical Management of Cranio-pharyngioma. *Endocr Rev*. 2023;44(3):518-538. doi:10.1210/edrev/bnac035.

2.3 Primární nádory hypofýzy – nádory neurohypofýzy

Primární nádory neurohypofýzy jsou raritní a řadí se mezi ně pituicytom se svými morfologickými variantami (pituicytom, nádor z granulárních buněk a vřetenobuněčný onkocytom), dále sellární neurocytom a gangliocyty/smížený PitNET-gangliocyty (Obr. 4). Zařazení poslední uvedené jednotky do této skupiny je sporné, neboť jde téměř vždy o PitNET asociovaný s komponentou gangliocyty a nejspíše se jedná o sekundární transdiferenční/metaplastický fenomén primárního PitNETu Pit1 a Tpit linie (Lopes, Sloan et Polder, 2017), ačkoliv jiné hypotézy předpokládají sekundární indukci PitNETu gangliocyty hypothalamické oblasti. Tři morfologické varianty pituicytomy byly v minulosti považovány za separátní jednotky. Většinou se jedná o tumory s charakteristickou morfologií, v některých případech se však jednotky překrývají, což je velmi dobře patrné na obdobném imunoprofilu nádorů (WHO, 2021). Všechny tři tumory jsou charakterizovány pozitivitou TTF1, transkripčního faktoru nezbytného pro vznik a vývoj neurohypofýzy, který je však negativní v adenohipofyzárních nádorech (Mete, Lopes et Asa, 2013). Tyto tumory mají také obdobný metylom, vytvářející diagnostickou kategorii pro účely metylačního profilování (Schmid et al., 2021). Nádory se projevují nejčastěji poruchami zraku, bolestmi hlavy, případně hypopituitarismem. Jiné manifestace jsou vzácné (Guerrero-Perez, Marengo, Vidal, Iglesias, & Villabona, 2019). Ačkoliv se jedná povětšinou o indolentní tumory, v části případů může docházet k lokální recidivě. Predikce agresivního chování tumoru není spolehlivě možná – v současné době se jako nejrobustnější schéma jeví integrovaná molekulárně genetická a histologická klasifikace navrhovaná v jedné z dosud největších molekulárně genetických studií (Schmid et al., 2021).

3.1 Sekundární nádory hypofýzy a jiné nádory sellární oblasti

Maligní nádory mohou metastazovat do obou hypofyzárních laloků, častěji však do oblasti neurohypofýzy (Tears et Silverman, 1975), což se nejčastěji projevuje jako diabetes insipidus (Fassett et Couldwell, 2004). Z pohledu diagnostické patologie se jedná o velmi vzácný fenomén a metastázy do oblasti hypofýzy tvoří < 1 % operovaných případů. Metastatické postižení hypofýzy je nejspíše poddiagnostikováno, neboť až 93 % případů je klinicky asymptomatických (Fassett et Couldwell, 2004). Mezi nejčastější metastatické nádory patří karcinomy prsu a plic (Fassett et Couldwell, 2004), lze se však setkat i se vzácnějšími tumory, včetně sarkomů a lymfomů. V naprosté většině těchto případů je metastáza do hypofýzy součástí obrazu povšechné generalizace základního nádorového onemocnění (Shimon, 2020).

Dalšími nádorovými procesy v oblasti sella turcica jsou tumory vznikající v okolní kosti, kam patří především chordomy a chondrosarkomy baze a dále kostní postižení při histiocytóze z Langerhansových buněk. V sellární oblasti se též mohou vyskytnout meningiomy, jež se nijak neliší od nádorů vznikajících v oblasti mozkových plen baze. Problematika těchto nádorových onemocnění přesahuje rámec tohoto článku a odkazujeme tedy čtenáře na odpovídající literaturu (Kaltsas et al., 2000; Kwacharo et al., 2014).

Vznik tohoto textu byl podpořen projektem *BBMRI-CZ LM2023033*; projektem *BBMRI-CZ: Síť biobank – univerzální platforma k výzkumu etiopatogeneze chorob*, reg.č.: *EF16_013/0001674*; programem *Cooperatio*, vědní oblast *DIAG* *Univerzity Karlovy v Praze* a programem *MO1012 Ministerstva obrany České republiky*.

ERC-17-0004.

5. Asa SL, Mete O, Perry A, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6-26. doi:10.1007/s12022-022-09703-7.
6. Asoli S, Righi A, Iommi M, et al. Validation of a clinicopathological score for the prediction of post-surgical evolution of pituitary adenoma: retrospective analysis on 566 patients from a tertiary care centre. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(2):127-

134. doi:10.1530/EJE-18-0749.
7. Colao A, Pivonello R, Scarpa R, et al. The acromegalic arthropathy. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(8 Suppl.):24-31.
8. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, et al. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2473-2489. doi:10.1210/jc.2018-00688.
9. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):613-619. doi:10.1002/cncr.20412.
10. Fassett DR, Couldwell WT. Metastases to the pituitary gland. *Neurosurg Focus*. 2004;16(4):E8.
11. Guerrero-Perez F, Marengo AP, Vidal N, et al. Primary tumors of the posterior pituitary: a systematic review. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(2):219-238. doi:10.1007/s11154-019-09484-1.
12. Chen J, Jian X, Deng S, et al. Identification of recurrent USP48 and BRAF mutations in Cushing's disease. *Nat Commun*. 2018;9(1):3171. doi:10.1038/s41467-018-05275-5.
13. Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, et al. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;85(4):1370-1376. doi:10.1210/jcem.85.4.6501.
14. Kwacharoen R, Blitz AM, Tavares F, et al. Clinical features of sellar and suprasellar meningiomas. *Pituitary*. 2014;17(4):342-348. doi:10.1007/s11102-013-0507-z.
15. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, et al. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9. doi:10.1007/s11102-016-0754-x.
16. Lopes MB, Sloan E, Polder J. Mixed Gangliocytoma-Pituitary Adenoma: Insights on the Pathogenesis of a Rare Sellar Tumor. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(5):586-595. doi:10.1097/PAS.0000000000000806.
17. Lu L, Wan X, Xu Y, et al. Prognostic Factors for Recurrence in Pituitary Adenomas: Recent Progress and Future Directions. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(4). doi:10.3390/diagnostics12040977.
18. McDowell BD, Wallace RB, Carnahan RM, et al. Demographic differences in incidence for pituitary adenoma. *Pituitary*. 2011;14(1):23-30. doi:10.1007/s11102-010-0253-4.
19. Mete O, Lopes MB, Asa SL. Spindle cell oncocytomas and granular cell tumors of the pituitary are variants of pituitary. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(11):1694-1699. doi:10.1097/PAS.0b013e31829723e7.
20. Muller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, et al. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):75. doi:10.1038/s41572-019-0125-9.
21. Neou M, Villa C, Armignacco R, et al. Pangenomic Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors. *Cancer Cell*. 2020;37(1):123-134 e125. doi:10.1016/j.ccell.2019.11.002.
22. Nishioka H, Inoshita N, Mete O, et al. The Complementary Role of Transcription Factors in the Accurate Diagnosis of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol*. 2015;26(4):349-355. doi:10.1007/s12022-015-9398-z.
23. Ostrom QT, Francis SS, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Brain and Other CNS Tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21(12):68. doi:10.1007/s11910-021-01152-9.
24. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol*. 2018;20(suppl_4):iv1-iv86. doi:10.1093/neuonc/now131.
25. Papanikolaou N, Millar O, Coulden A, et al. Clinical characteristics of functioning gonadotroph adenoma in women presenting with ovarian hyperstimulation: Audit of UK pituitary centres. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;99(4):386-395. doi:10.1111/cen.14949.
26. Ragnarsson O, Olsson DS, Chantzichristos D, et al. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary*. 2019;22(2):179-186. doi:10.1007/s11102-019-00951-1.
27. Shimon I. Metastatic Spread to the Pituitary. *Neuroendocrinology*. 2020;110(9-10):805-808. doi:10.1159/000506810.
28. Schmid S, Solomon DA, Perez E, et al. Genetic and epigenetic characterization of posterior pituitary tumors. *Acta Neuropathol*. 2021;142(6):1025-1043. doi:10.1007/s00401-021-02377-1.
29. Teeares RJ, Silverman EM. Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Cancer*. 1975;36(1):216-220. doi:10.1002/1097-0142(197507)36:1<216:aid-cncr2820360123>3.0.co;2-e.
30. Trouillas J, Roy P, Sturm N, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol*. 2013;126(1):123-135. doi:10.1007/s00401-013-1084-y.
31. Villa C, Vasiljevic A, Jaffrain-Rea ML, et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. *Virchows Arch*. 2019a;475(6):687-692. doi:10.1007/s00428-019-02655-0.
32. Villa C, Vasiljevic A, Jaffrain-Rea ML, et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. *Virchows Arch*. 2019 b. doi:10.1007/s00428-019-02655-0.
33. WHO. (2021). World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. (5th ed.). Lyon: International Agency for Research on Cancer.