

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Jelena Maletković Barjaktarević

ISHOD OPERATIVNOG LEČENJA TUMORA
HIPOFIZE TRANSSFENOIDALNIM
ENDOSKOPSKIM PRISTUPOM I
PROGNOSTIČKI FAKTORI ZA PONOVDNU
POJAVU TUMORA I RAST TUMORSKOG
OSTATKA

doktorska disertacija

Beograd, 2026

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL SCHOOL

Jelena Maletkovic Barjaktarevic

OUTCOMES OF TRANSNASAL
TRANSPHENOIDAL RESECTION
TREATMENT FOR PITUITARY TUMORS
AND PROGNOSTIC FACTORS FOR
GROWTH OF RESIDUAL OR RECURRENT
PITUITARY TUMOR

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2026

Mentor:

Prof. dr Sandra Pekić Đurđević, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Komentor:

Prof. dr Anthony Heaney, University of California, Los Angeles

Članovi komisije:

1. Prof. dr Đuro Macut, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Milica Medić Stojanoska, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu
4. Prof. dr Dragana Miljic, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Izjave zahvalnosti

Ovaj rad predstavlja rezultat saradnje izmedju dva udaljena akademska centra - Medicinskog Fakulteta u Beogradu i *University of California Los Angeles (UCLA)*. Rezultati istraživanja dobijeni su iz bolnice Ronald Reagan UCLA u periodu izmedju 2008-2014 godine pod nadzorom prof dr Anthony Heaney koji je i komentor ovog rada i u istom periodu iz Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije (UKCS) pod nadzorom prof dr Sandre Pekić Djurdjević. Metode rada i verifikacija rezultata obavljani su uz nadzor i konsultaciju mentora prof dr Pekić Djurdjević. Bez dugotrajne pomoći, upornosti i ekspertize dr Pekić Djurdjević i dr Heaney-a ovaj rad ne bi bio moguć i ja im se ovom prilikom srdačno zahvaljujem.

Za pomoć u realizaciji rada zahvaljujem se i timu stručnjaka na čelu sa prof dr Marvin Bergsneider-om, (*Neurosurgery, Director of the UCLA Pituitary and Skullbase Tumor Program*), koji je omogućio analizu podataka i izveo sve operacije pacijenata sa UCLA; prof dr Noriko Salamon, neuroradiolog koja je omogućila analizu radiografskih nalaza pacijenata i NMR nalaze koji su korišćeni u ilustraciji disertacije; prof dr Marilene Wang, specijalista hirurgije glave i vrata koja je učestovala u binarnom pristupu transnazalne transsfenoidalne metode operacije; prof dr William Yong (*Chief of Neuropathology*) koji je izvršio analizu patoloških preparata; dr sci. med. Stefan Mandić Rajčević (*Institut za socijalnu medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*) koji je učestvovao u statističkoj analizi rezultata; prof dr Dragana Miljić (*Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKCS Beograd*) koja je omogućila analizu dela pacijenata iz UKCS.

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj majci, dr Dušanki Maletković, pedijatru nefrologu, koja mi je svojim ličnim i profesionalnim primerom uvek bila najveća inspiracija za detaljan naučni rad i postizanje najviših akademskih uspeha. Veliko hvala mojoj porodici na strpljenju i podršci tokom izrade ovog rada.

NASLOV

Ishod operativnog lečenja tumora hipofize transsfenoidalnim endoskopskim pristupom i prognostički faktori za ponovnu pojavu tumora i rast tumorskog ostatka

APSTRAKT

UVOD: Faktori koji određuju pojavu resta tumora ili recidiva nakon operacije tumora hipofize nisu definitivno utvrđeni.

CILJEVI: Ciljevi studije su bili da se utvrdi učestalost remisije pacijenata sa tumorima hipofize nakon hirurške intervencije; da se ispita uticaj različitih faktora na predviđanje pojave resta tumora ili recidiva nakon operacije (pol, uzrast, veličina tumora, KNOSP faktor, vrsta hormona koji proizvode, imunohistohemijski nalaz, Ki-67 indeks).

MATERIJAL I METODE: Jedan deo istraživanja je sproveden na Odeljenju za Neurohirurgiju na Univerzitetu Kalifornije Los Andjeles (UCLA) a drugi u Odeljenju za neuroendokrinologiju Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije (UKCS). U oba centra retrospektivno su analizirani podaci pacijenata koji su u periodu od januara 2008. do kraja decembra 2014.godine operisani transnazalnim transsfenoidalnim pristupom u cilju uklanjanja tumora hipofize.

REZULTATI: Uključena su 124 pacijenta koji su imali praćenje u trajanju od 3 ili više godina posle operacije sa UCLA i 78 pacijenata iz UKCS. Nakon operativnog lečenja na UCLA je 78.2% pacijenata bilo registrovano kao izlečeno (68% sa nefunkcijskim tumorima, 55% sa tumorima koji luče hormon rasta, 90% sa tumorima koji luče ACTH, 67% sa prolaktinomima). Stariji pacijenti, pacijenti sa većim tumorima i pacijenti sa nefunkcionalnim tumorima su imali manju učestalost izlečenja u odnosu na druge pacijente sa UCLA. Od ukupnog broja pacijenata koji su lečeni na UKCS koji iznosi 78 pacijenata, 46% je izlečeno (39% sa tumorima koji luče hormon rasta i 62% sa tumorima koji luče ACTH). Veličina tumora bila je značajan prediktor ishoda operacije.

ZAKLJUČAK: Glavni prediktor izlečenja tumora u oba centra bila je preoperativna veličina tumora.

KLJUČNE REČI: tumor hipofize, Kušingova bolest, akromegalija, prolaktinom, nefunkcionalni tumori hipofize, transnazalna operacija hipofize,

NAUČNA OBLAST: Endokrinologija

UŽA NAUČNA OBLAST: neuroendokrinologija

UDK BROJ

TITLE:

Outcomes of transnasal transsphenoidal resection treatment for pituitary tumors and prognostic factors for growth of residual or recurrent pituitary tumor

ABSTRACT

INTRODUCTION: Factors affecting risk of tumor recurrence after surgical removal of pituitary tumors are not fully defined.

AIM OF THE STUDY: The aim of the study was to determine rate of remission after operative treatment in patients with pituitary tumors; to investigate effect of different factors on rate of remission and growth of tumors after surgery (gender, age, size of tumor, KNOSP factor, type of hormone, Ki-67 index).

MATERIALS AND METHODS: This study was partially done at the Department of Neurosurgery at University of California, Los Angeles (UCLA) and partially at Department for Neuroendocrinology at Clinic of Endocrinology, Diabetes and Metabolism of University Clinical Center in Serbia (UKCS). Both centers had retrospective analysis of patients who had transnasal transsphenoidal surgical removal of pituitary tumors (TNTS) between January 2008 until the end of December 2014.

RESULTS: The study included 124 patients from UCLA that had follow up for the duration of minimum 3 years and 78 patients from UKCS.

At three month postoperative follow up at UCLA 78.2% of all patients were registered as cured (68% with nonfunctional tumors, 55% with tumors that secrete growth hormone, 90% with tumors that secrete ACTH, 67% with prolactinomas). Patients who were older, patients with larger tumors and patients with nonfunctional tumors had lower rate of remission comparing to other patients at UCLA. At UKCS 46% of patients were registered as cured (39% with tumors that secrete growth hormone and 62% with tumors that secrete ACTH). The tumor size was a significant predictor of treatment outcome.

CONCLUSIONS: The main predictor of outcome of operative treatment was preoperative tumor size.

KEY WORDS: pituitary tumors, Cushing's disease, acromegaly, prolactinoma, nonfunctional pituitary tumors, transnasal transsphenoidal surgery

SCIENTIFIC FIELD: Endocrinology,

SCIENTIFIC SUBFIELD: Neuroendocrinology

UDK NUMBER

SADRŽAJ:

UVOD.....	15
Anatomske, embriološke i fiziološke karakteristike hipofize.....	15
Patologija turskog sedla.....	16
Pituitarni tumori.....	16
Nefunkcionalni tumori hipofize	18
Funkcionalni tumori: tumori hipofize koji pojačano sekretuju hormone	19
Tumori koji sekretuju adrenokortikotrofni hormon (ACTH)	19
Tumori koji sekretuju hormon rasta.....	21
Tumori koji sekretuju prolaktin	22
Knosp klasifikacija tumora hipofize	23
Indeks proliferacije Ki-67	24
Radiografsko prikazivanje pituitarnih adenoma	24
Hirurško uklanjanje pituitarnih tumora	25
Ekstrakapsularni pristup uklanjanju pituitarnih tumora	28
Faktori koji utiču na ishod lečenja pituitarnih tumora.....	29
 CILJEVI.....	 30
MATERIJALI I METODE	31
Dizajn studije	31
Klinička i endokrinološka biohemijska evaluacija.....	32
Hirurška tehnika	34
Histopatološka analiza	34
Statistička obrada podataka.....	34
REZULTATI.....	36
Karakteristike pacijenata sa UCLA-a.....	36
Rezultati hirurškog lečenja tumora hipofize na UCLA nakon 3 meseca praćenja	37
Klinički nefunkcionalni adenomi (NF tumori) sa UCLA	44
Tumori koji sekretuju hormon rasta sa UCLA	45
Tumori koji luče adrenokortikotrofni hormon sa UCLA	49
Tumori koji luče prolaktin sa UCLA	51
Ki-67 kao prediktor postoperativnog rasta tumora/rekurentnog tumora	53

KNOSP skor kao faktor predikcije kod evaluacije rezultata hirurškog uklanjanja pituitarnih tumora i rizika za ponovni rast tumora.....	55
Rezultati hirurškog lečenja tumora hipofize na UKCS nakon 3 meseca praćenja	58
Tumori koji sekretuju ACTH iz UKCS	60
Tumori koji luče hormon rasta iz UKCS	62
Rezultati iz oba centra UKCS i UCLA	64
Tumori hipofize koji sekretuju ACTH.....	65
Tumori koji sekretuju hormon rasta	69
<i>DISKUSIJA</i>	72
<i>ZAKLJUČCI.....</i>	87
<i>LITERATURA:.....</i>	90
<i>SPISAK SKRAĆENICA.....</i>	106

UVOD

Anatomske, embriološke i fiziološke karakteristike hipofize

Hipofiza ili pituitarna žlezda je glavna endokrina žlezda ljudskog organizma.

Anatomski, hipofiza je smeštena u udubljenju baze lobanje pod nazivom tursko sedlo i okružena je struktura od značaja – hipotalamus sa kojim je anatomski i funkcionalno povezana, optička hijazma koja se nalazi neposredno iznad, interne karotidne arterije i kranijalni nervi (n.oculomotorius, n.trochlearis, n.abducens, n.ophtalmicus, n.maxillaris) koje prolaze kroz kavernozni sinus i okružuju hipofizu.¹

Histološki i funkcionalno hipofiza je podeljena na dva dela, adenohipofizu koju suštinski čini žlezdano tkivo i neurohipofizu koja nema žlezdanog tkiva već predstavlja produžetak hipotalamusa i moždanog tkiva. Oba dela su spojena sa hipotalamusom stalkom kroz koje prolaze stimulatorni i u manjoj meri inhibitorni signali i komunikacija koja određuje sekreciju i funkciju hipofize.²

Različitost prednjeg i zadnjeg režnja hipofize posledica je različitog porekla u toku embriogeneze ovog organa.

Prednji režanj hipofize ili adenohipofiza potiče od invaginacije bukalnog ektoderma dok je zadnji režanj hipofize neuroektodermalnog porekla. U toku embriogeneze bukalni ektoderm formira invaginaciju (Rathkeov špag) koja sa odvaja i zatvara u vezikulu da bi se spojila sa izraštajem neuroektodermalnog porekla koji će predstavljati zadnji režanj, odnosno neurohipofizu. Ovo spajanje dva embriogeno različita tkiva verovatno evolutivno omogućava da glandularno tkivo dođe u komunikaciju sa mozgom i poveže sa višim centrom kontrole lučenja hormona.

Usled ovakvog embriološkog razvoja žlezdano tkivo potpuno nedostaje kod zadnjeg režnja hipofize pa ona nema mogućnost lučenja hormona već služi samo kao skladište hormona oksitocina i antidiuretskog hormona koji se proizvode u supraoptičkom i paraventrikularnom nukleusu hipotalamusa a zatim aksonima prenose u vezikule zadnjeg režnja hipofize gde će čekati sledeći signal da budu oslobođeni u opštu cirkulaciju.³ Antidiuretski hormon ili vazopresin ima ulogu u osmoregulaciji i regulaciji ekstracelularnog volumena dok oksitocin reguliše kontrakcije materice tokom porođaja i ekstrakciju mleka tokom laktacije. Hormoni hipotalamusa mogu se podeliti na one koji se luče direktno iz neurohipofize u opštu cirkulaciju i one koji se luče u portalnu cirkulaciju hipofize gde ostvaruju stimulatorne ili inhibitorne signale i regulišu lučenje hormona prednjeg režnja hipofize.⁴

Prednji režanj hipofize ili adenohipofiza predstavlja pravi endokrini organ čija je glavna uloga da luči signalne hormone i ostvaruje kontrolu lučenja drugih endokrinih organa dok u nekim slučajevima luči ciljane hormone koji ostvaruju direktne hormonske funkcije na perifernim organima.⁵

Ćelije adenohipofize su originalno klasifikovane kao acidofilne, bazofilne i hromofobne u odnosu na bojenje hematoksilinom i eozinom.⁶ Uz pomoć elektronske mikroskopije moguća je klasifikacija prema specifičnom sekretornom produktu i na taj način je diferencirano 5 osnovnih grupa ćelija prednjeg režnja hipofize: somatotrofi, ili ćelije koje luče hormon rasta (HR) su acidofilne ćelije koje su najčešće locirane u lateralnim delovima prednje hipofize i čine oko 50% svih ćelija; laktotrofi ili ćelije koje luče prolaktin (PRL) su acidofilne ćelije nasumično raspoređene u prednjem režnju hipofize i čine oko 10-25% svih ćelija adenohipofize; kortikotrofi ili ćelije koje luče adrenokortikotropni hormone (ACTH) uglavnom su locirane u anteromedialnim delovima adenohipofize i čine oko 15-20% svih ćelija ove žlezde; gonadotrofi, ćelije koje luče luteinizirajući (LH) i folikulostimulišući hormon (FSH) su bazofilne ćelije i čine oko 10-15% svih ćelija prednje hipofize; tireotrofi ili ćelije koje sekretuju tireostimulišući hormon (TSH) su bazofilne i čine 10% svih ćelija adenohipofize.⁷

Patologija turskog sedla

Najčešći klinički problemi koji se javljaju u regiji turskog sedla su benigni tumori hipofize i oni čine 83% svih oboljenja pituitarne žlezde.⁸ Većinu ostalih oboljenja čine tumori porekla okolnih struktura a manji broj pacijenata ima dijagnozu inflamatornog procesa hipofize.^{9 10} U poslednjih pet godina, u eri ubrzanog razvoja i rastuće upotrebe lekova koji funkcionišu po principu immune check point inhibitora u terapiji mnogih onkoloških stanja uočen je porast incidence autoimunog hipofizitisa.¹¹

Pituitarni tumori

Benigni tumori pituitarne žlezde su česti. Učestalost ovih tumora ispitivana je u brojnim studijama koje su obrađivale radiološke nalaze i nalaze autopsija. U najpoznatijoj meta-analizi koja je uključila ukupno 32 studije i u okviru njih 18902 autopsijom ispitane pituitarne žlezde pokazano je da je prevalenca incidentaloma bila 10.7% (1%-31%). Među ovim tumorima manje od 1% činili su makroadenomi. Distribucija tumora nije bila različita u odnosu na pol ili godine pacijenta.¹²

U jednoj radiološkoj studiji koja je uključila odrasle asimptomatske ispitanike pokazano je da njih 10% ima NMR nalaz u prilog pituitarnog adenoma.¹³ U drugoj studiji iz iste godine kod 38% asimptomatskih ispitanika opisan je nespecifičan nalaz fokalnog hipointenziteta na NMR-u.¹⁴ Kao i u studijama sa autopsijom prevalenca makroadenoma

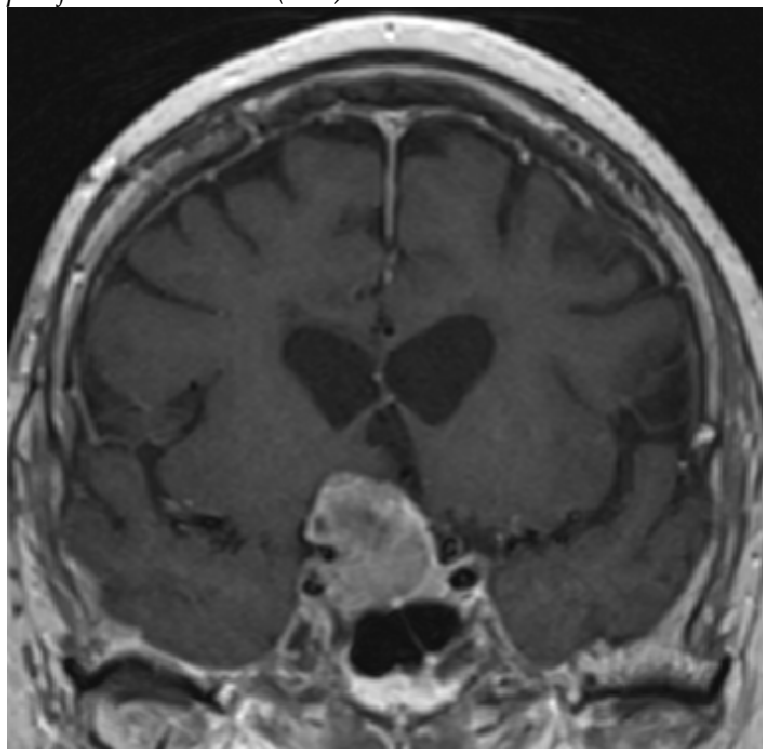
bila je i u radiološkim studijama niska i iznosila manje od 1%.¹⁵ Kada su u ispitivanja uključeni pacijenti sa nespecifičnim simptomima kao što su glavobolja, nesvestica, tranzitorni ishemički atak i sinkopa proporcija pronađenih makroadenoma u odnosu na sve pronađene incidentalome bila je 37.3%.¹⁶

Učestalost klinički značajnih pituitarnih tumora je manja od ukupnog broja incidentaloma.¹⁷ Veliki broj pituitarnih tumora ne zahteva lečenje kada tumori ne sekretuju povećanu količinu hormona.¹⁸ Svi tumori koji luče HR ili ACTH zahtevaju lečenje.¹⁹

Tumori koji luče prolaktin ili prolaktinomi su najčešća vrsta pituitarnih adenoma i čine oko 60% svih tumora. Tumori koji luče hormon rasta čine oko 20% a ACTH oko 10% svih slučajeva tumora hipofize. Hiperprodukcija TSH je veoma retka. Nefunkcionalni tumori (NFT) čine 10% pituitarnih adenoma.

Svi tumori hipofize mogu da pokazuju kliničke simptome usled: 1) povećane sekrecije hormona, 2) smanjene sekrecije hormona i 3) efekta mase (Grafikon 1). Nefunkcionalni tumori hipofize su tumori koji ne pokazuju ni biohemijsku ni kliničku sliku povećane sekrecije nekog od hormona hipofize.

Grafikon 1. Efekat mase na NMR snimku pacijenta sa velikim pituitarnim tumorom iz arhive pacijenata sa UCLA (MB)



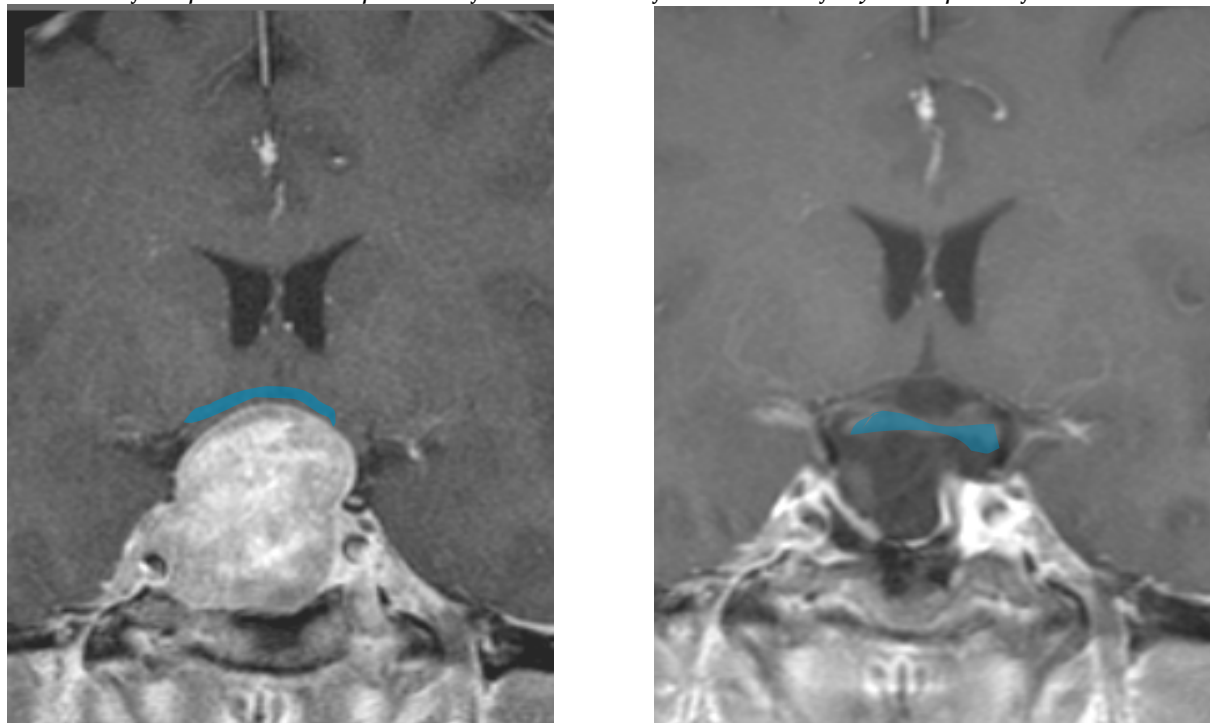
Nefunkcionalni tumori hipofize

Nefunkcionalnim (NF) pituitarnim tumorima su nazvani oni tumori koji ne daju simptome vezane za povećanu sekreciju hormona. Na osnovu imunohistohemijskih analiza i elektronske mikroskopije ovi tumori su u 80% slučajeva gonadotrofni ali su klinički hormon-neutralni.²⁰ Drugi histopatološki tipovi su null cell adenomi, tihi (silent) somatotrofi, tihi kortikotrofi i tihi podtip 3.²¹

Ukoliko daju simptome nefunkcionalni tumori hipofize najčešće pokazuju efekat mase odnosno simptome vezane za zauzimanje ograničenog lobanjskog prostora kao što su glavobolje, vizuelne smetnje i simptome vezane za poremećaj funkcije kranijalnih nerava koji prolaze kroz kavernozni sinus.²² Kod većih tumora kod kojih postoji efekat mase moguć je hipopituitarizam koji se objašnjava smanjenjem funkcije žlezdanog tkiva usled pritiska tumorskom masom.²³ Jedna od sigurnih indikacija za operativno lečenje tumora hipofize je klinička slika koja uključuje efekat na optičku hijazmu. Ukoliko se ne radi o prolaktinomu kod koga je moguće farmakološko lečenje, svi tumori koji izazivaju pritisak na optičku hijazmu hitno se operišu čak i u suboptimalnim uslovima, na primer kada je pacijentkinja sa pituitarnim tumorom u trudnoći. Na slici 2. prikazan je preoperativni snimak pacijenta sa velikim tumorom hipofize i pritiskom na optičku hijazmu i postoperativni snimak istog pacijenta (Grafikon 2).

Lečenje nefunkcionalnih pituitarnih adenoma nije uvek indikovano.²⁴ Najveći broj nefunkcionalnih mikroadenoma zahteva inicijalnu endokrinološku evaluaciju i u slučaju normalnog nalaza samo periodično praćenje.²⁵ Veći tumori koji daju simptome vezane za masu ili smanjenje lučenja hormona hipofize najčešće se leče operativnim putem transnazalnim transsfenoidalnim pristupom.²⁶ U slučaju retkih agresivnih pituitarnih tumora i karcinoma koristi se sa ograničenim uspehom temozolomid kao prva linija hemioterapije.²⁷

Grafikon 2. Preoperativni i postoperativni NMR snimak iz arhive pacijenta sa UCLA(MB). Plavom bojom potencirana optička hijazma radi bolje vizuelizacije efekta operacije



Funkcionalni tumori: tumori hipofize koji pojačano sekretuju hormone

Hiperproliferacija jedne ili više vrsta ćelija hipofize dovodi do stvaranja tumora hipofize što vodi poremećaju regulacije sekrecije hormona i kliničke slike koja odgovara povećanoj sekreciji jednog ili više hipofiznih hormona.

Tumori koji sekretuju adrenokortikotrofni hormon (ACTH)

Povećana pituitarna sekrecija adrenokortikotrofnog hormona, ili Kušingova bolest najčešći je endogeni uzrok Kušingovog sindroma i čini oko 70% svih pacijenata sa endogenim hiperkorticizmom.²⁸ Ovo oboljenje čini oko 10%-15% svih pituitarnih tumora koji luče hormone.²⁹ Osnovni biohemijski nalaz je povišena koncentracija kortizola uz povišenu koncentraciju adrenokortikotrofnog hormona a kliničke karakteristike su: poremećaj metabolizma ugljenih hidrata, povišeni krvni pritisak, smanjenje mišićne mase, povećanje telesne težine i centralne gojaznosti, sklonost ka ubrzanoj osteoporozi, kardiovaskularnim komplikacijama kao i respiratornim, psihijatrijskim oboljenjima i infekcijama što rezultuje visokim morbiditetom i mortalitetom ovih pacijenata.³⁰

Klinička prezentacija Kušingove bolesti je upadljiva što objašnjava nalaz da su ovi tumori dijagnostikovani ranije nego drugi sekretorni ili neseekretorni tumori i samim tim najčešće kao mikroadenomi.³¹ Prema jednoj studiji, u vreme dijagnoze ACTH sekretujućih pituitarni tumori su uglavnom mikroadenomi u 81% slučajeva dok 19% slučajeva čine makroadenomi.³² Druga studija je pokazala da je čak 45% ACTH produkujućih tumora po veličini manje od 5mm dok su ovi tumori u 20% slučajeva dijagnostikovani kao makroadenomi.³³

Postavljanje dijagnoze Kušingove bolesti ponekad predstavlja izazov. Nakon uspostavljanja kliničke dijagnoze ACTH-zavisnog hiperkorticizma preporučuje se NMR kao najpouzdaniji i najprecizniji radiografski modalitet za potvrđivanje lokalizacije tumora. Prema jednoj studiji, ovi tumori nisu korektno dijagnostikovani NMR-om u jednoj trećini svih ispitanika.³⁴ Ova observacija potiče delom od činjenice da su ovi tumori mali i delom od nalaza da pokazuju signal i karakteristike slične onima koje potiču od normalnog, netumorskog pituitarnog parenhima što povećava broj lažno negativnih NMR nalaza.³⁵

U diferencijalnoj dijagnozi hiperkorticizma pituitarnog porekla u mnogim centrima koristi se bilateralno uzorkovanje inferiornog petrozalnog sinusa (BIPSS) kao dijagnostička metoda koja ima senzitivnost od 88-100% i specifičnost od 67-100%.³⁶ U toku ove procedure uzima se bazni nivo ACTH iz venske drenaže u neposrednoj blizini pituitarne žlezde i na periferiji a gradijent se koristi za uspostavljanje dijagnoze. Dijagnostička vrednost testa se povećava dodatkom stimulacije kortiko-oslobađajućim hormonom (CRH) i daljim merenjem gradijenta hormona između ove dve lokacije. Povišen gradijent između hipofize i periferije ukazuje na pituitarni Kušingov sindrom, odnosno Kušingovu bolest, dok nedostatak gradijenta ukazuje na ektopični izvor patološke produkcije hormona.³⁷ Kada ovu proceduru sprovodi iskusan interventni radiolog učestalost neželjenih efekata je jako mala uprkos invazivnosti procedure.³⁸

Prva linija lečenja Kušingove bolesti je hirurško uklanjanje tumora transnazalnom transsfenoidalnom hirurškom intervencijom. U drugu liniju lečenja spada ponovljena, potencijalno radikalnija hirurška intervencija, zračna terapija, terapija lekovima i ukoliko ni jedan od navedenih modaliteta nije uspešan ili moguć primenjuje se bilateralna adrenalektomija.³⁹

Prema konsenzusu iz 2008.godine predložen kriterijum za remisiju Kušingove bolesti je pad kortizola ispod 2 µg/dL u jutarnjem uzorku krvi u prvoj nedelji postoperativno.⁴⁰ Neki protokoli predlažu serijsko praćenje pada kortizola bez korišćenja terapije steroidima dok se ne dostigne vrednost ispod 2 µg/dL.⁴¹ Drugi pristup je perioperativna upotreba deksametazona a zatim merenje jutarnjeg kortizola i urinarne sekrecije kortizola u toku prve nedelje postoperativno.⁴² Veliki broj autora slaže se u zaključku da je prihvatljiva definicija remisije Kušingove bolesti subnormalan postoperativni kortizol koji zahteva terapiju steroidima kao i da ove laboratorijske

vrednosti imaju veliki značaj kao prediktivni faktori postoperativnog toka, dužine remisije i rizika za ponovnu pojavu oboljenja.^{43 44 45}

Tumori koji sekretuju hormon rasta

Pituitarni tumori koji sekretuju hormon rasta dovode do kliničke slike koja je posledica povišenog nivoa hormona rasta i IGF-1.⁴⁶ Ukoliko je povišeno lučenje hormona rasta nastalo pre zatvaranja zona rasta (epifiznih pukotina) nastaje slika gigantizma.⁴⁷ Ukoliko povišenje hormona rasta nastane kada su zone rasta već zatvorene, klinička slika kod ovih pacijenata karakteriše se rastom šaka, stopala i karakterističnim promenama na licu. Često nalazimo kombinovanu kliničku sliku gigantizma i akromegalije kod mladih i pacijenata srednjih godina. Prevalenca ovih tumora iznosi oko 40-130 slučajeva na milion stanovnika.⁴⁸ Morbiditet kod ovih pacijenata je dva puta veći nego u opštoj populaciji što se objašnjava najviše kardiovaskularnim, metaboličkim i muskuloskeletnim promenama.⁴⁹ Mnoge studije opisuju i visoku učestalost maligniteta i respiratornih oboljenja.⁵⁰ Samim tim mortalitet je značajno veći kod pacijenata sa akromegalijom u odnosu na opštu populaciju.⁵¹

Studije su pokazale da postoji dugačak period latence od oko 8 godina između vremena prvih znakova i simptoma bolesti i postavljanja dijagnoze, kako u zemljama u razvoju tako i u razvijenim zemljama, što se objašnjava postepenim promenama fenotipa pacijenta i nedovoljnom informisanošću lekara o ovom oboljenju.⁵²

Cilj lečenja je uklanjanje same mase tumora kao lezije koja zauzima lobanjski prostor i normalizacija sekrecije hormona rasta i IGF-1 uz maksimalno očuvanje normalnog pituitarnog tkiva i očuvanje funkcije ove žlezde.⁵³ Kao i kod Kušingove bolesti, prvu liniju lečenja čini hirurško uklanjanje tumora obzirom da ovaj pristup omogućava brzu kontrolu nivoa IGF-1 i hormona rasta.⁵⁴ Čak i u rezultatima iskusnih neurohirurga izlečenje je često nemoguće zbog nemogućnosti uklanjanja cele tumorske mase.⁵⁵ Medikamentna terapija i na trećem mestu radioterapija služe kao dopuna operativnom lečenju.⁵⁶

Kriterijumi za definiciju izlečenja iz 2000. godine bili su pad hormona rasta postoperativno ispod 1µg/L ili vrednost hormona rasta posle oralnog testa tolerancije glukoze od <1µg/L.⁵⁷ Sa povećanjem senzitivnosti imunoeseja ove vrednosti su korigovane 2010. godine i predloženi kriterijum za definiciju izlečenja je hormon rasta niži od 0.4µg/L posle testa tolerancije glukoze.⁵⁸ Uspešno izlečenje tumora hirurškim putem je zabeleženo u 27% do 74% pacijenata.⁵⁹

Zračna terapija se koristi kada kompletno uklanjanje tumora nije moguće, a postoji i parcijalna ili kompletna rezistencija na medikamentnu adjuvantnu terapiju.⁶⁰

Medikamentna terapija se često koristi u lečenju tumora hipofize koji sekretuju hormon rasta. Lekovi najviše korišćeni u terapiji tumora koji sekretuju hormon rasta su ligandi

somatostatinskih receptora (LSR).⁶¹ Kao druga ili dodatna linija lečenja koriste se dopaminski agonisti (DA) i antagonisti receptora hormona rasta (ARH).⁶² Lekovi se u terapiji akromegalije najčešće koriste kao adjuvantna terapija posle nepotpunog uklanjanja tumora hirurškim putem.⁶³ Mnoge studije pokazale su da pacijenti kod kojih je medikamentna terapija korišćena preoperativno imaju klinički i biohemijski bolje rezultate u odnosu na pacijente koji nisu tretirani preoperativno.⁶⁴ Druge studije nisu uspele da potvrde ove rezultate pa uloga preoperativne upotrebe lekova nema jasno mesto u preporukama za lečenje tumora koji sekretuju hormon rasta.⁶⁵ Jasno je da kod velikih tumora koji imaju malu verovatnoću hirurškog izlečenja i kod pacijenata sa kontraindikacijama za operativno lečenje, lekovi mogu biti prva linija terapije. Kod perzistentnih tumora rezistentnih na medikamentnu terapiju koji zahtevaju zračnu terapiju lekovi se često koriste tokom perioda nakon zračenja dok efekti radioterapije još nisu ispoljeni.⁶⁶

Tumori koji sekretuju prolaktin

Među tumorima hipofize koji se odlikuju prekomernom sekrecijom hormona najčešći su tumori koji luče prolaktin.⁶⁷

Većina tumora koji sekretuju prolaktin su mikroadenomi u vreme dijagnoze.⁶⁸ Poznato je da ovi tumori sporo rastu.⁶⁹ Terapija prolaktinoma nije uvek indikovana. Ukoliko su mali i bez simptoma, fertilitet nije problem i hipogonadizam ne zahteva lečenje, ovi tumori se uspešno mogu pratiti periodičnim praćenjem koncentracije prolaktina.⁷⁰

Dopaminski agonisti (DA) su prva linija lečenja tumora hipofize koji luče prolaktin i imaju odličnu efikasnost u smanjenju veličine tumora i prolongiranoj normalizaciji sekrecije prolaktina čak i pošto je terapija prekinuta.⁷¹ Ovi tumori pokazuju visoku ekspresiju receptora za dopamin čime se objašnjava efikasnost dopaminskih agonista u lečenju prolaktinoma.⁷² I drugi tumori hipofize eksprimiraju ove receptore ali je ona značajno manja pa je i efikasnost dopaminskih agonista značajno manja u lečenju tumora koji sekretuju druge hormone osim prolaktina.⁷³ Uspešno lečenje prolaktinoma lekovima postiže se u oko 90% pacijenata.⁷⁴

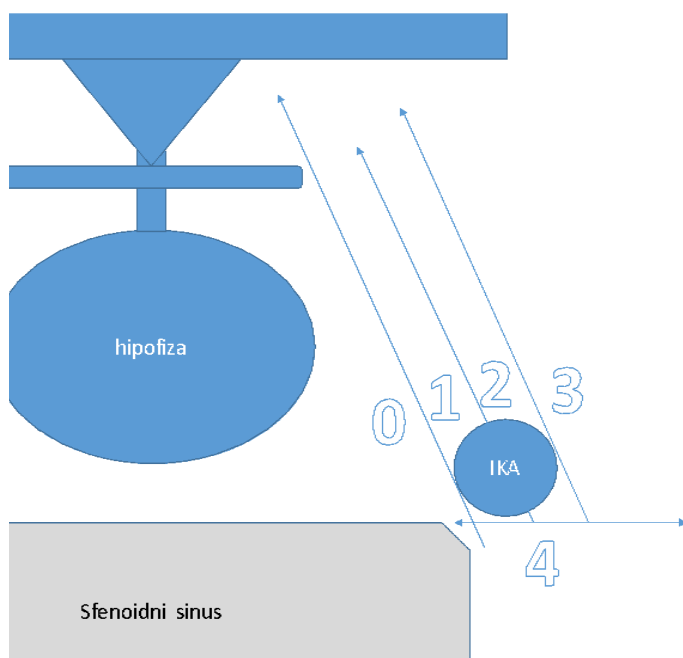
Hirurško lečenje prolaktinoma je retko i primenjuje se u slučajevima nemogućnosti korišćenja lekova usled neželjenih efekata ili suboptimalnog odgovora na terapiju.⁷⁵ Operacija je indikovana i u retkim slučajevima rinoreje zbog brzog odgovora na medikamentnu terapiju ili pituitarne apopleksije.⁷⁶ U SAD se hirurška terapija u nekim slučajevima primenjuje i kada je ovaj pristup želja pacijenta čak iako je terapija lekovima moguća.⁷⁷

Knosp klasifikacija tumora hipofize

U cilju klasifikacije prostiranja pituitarnih adenoma van sele predloženo je više radioloških preoperativnih metoda.⁷⁸ Jedna od novijih je volumetrijska klasifikacija tumora hipofize.⁷⁹

Knosp i saradnici su 1993. predložili kriterijum za klasifikaciju pituitarnih tumora prema preoperativnom NMR-u i paraselarnom rastu u pet kategorija. Medijalna granična linija, lateralna granična linija i interkarotidna linija se koriste za razgraničenje tumora između stadijuma 0 do 4 (Slika 1). U sažetku ove klasifikacije tumor je rangiran više ukoliko se širio lateralnije. Stadijumi 0, 1 i 2 predstavljaju stanje bez invazije, 3a predstavlja verovatnu invaziju dok stadijumi 3b i 4 predstavljaju definitivnu invaziju kavernoznog sinusa. Knosp stadijum 4 predstavlja potpuno obuhvatanje interne karotidne arterije.⁸⁰ (Grafikon 3).

Grafikon 3. Shematski prikaz KNOSP klasifikacije u odnosu na lateralno širenje pituitarnih adenoma i zahvatanje okolnih struktura



IKA: Interna karotidna arterija

Indeks proliferacije Ki-67

Indeks proliferacije Ki-67 definisan je monoklonalnim antitelom Ki-67 koje je proizvedeno imunizacijom miševa nukleusima ćelijske linije L428 Hodžkinovog limfoma a dobio je naziv prema gradu Kielu i broju originalnih klonova na laboratorijskoj pločici sa 96 proba.⁸¹ Ovaj protein je prisutan u toku svih aktivnih faza ćelijskog ciklusa (G1, S, G2 i mitozu) ali je odsutan u mirujućim ćelijama (G0).⁸²

U nekim studijama Ki-67 pokazuje asocijaciju sa agresivnošću neoplastičnih procesa. Ovaj faktor najviše je proučavan kod neuroendokrinih tumora, karcinoma prostate, dojke, mozga i bubrega.^{83,84,85,86} Neke studije su pokazale korelaciju između faktora Ki-67 i brzog rasta pituitarnih adenoma.⁸⁷ Ova opservacija potvrđena je u retrospektivnoj studiji kod atipičnih, agresivnih tumora hipofize gde je pokazano da ovi tumori značajno češće imaju indeks proliferacije Ki-67 veći od 3%.⁸⁸ Druga retrospektivna studija je pokazala da je viši Ki-67 bio povezan sa lošijim ishodom postoperativnog praćenja pituitarnih tumora i kraćim periodom bez rekurentnog tumora čak i kada su podaci korigovani za godište, pol, ekspresiju p53, funkcionalnu klasifikaciju i Knosp gradiranje. U ovoj studiji autori su predložili da indeks iznad 1.5% zahteva intenzivnije postoperativno praćenje pacijenata.⁸⁹

Radiografsko prikazivanje pituitarnih adenoma

Nuklearna magnetna rezonanca (NMR) se pokazala najboljim radiografskim modalitetom u dijagnostikovanju i lokalizaciji tumora hipofize kao i u postoperativnom praćenju ovih tumora.⁹⁰

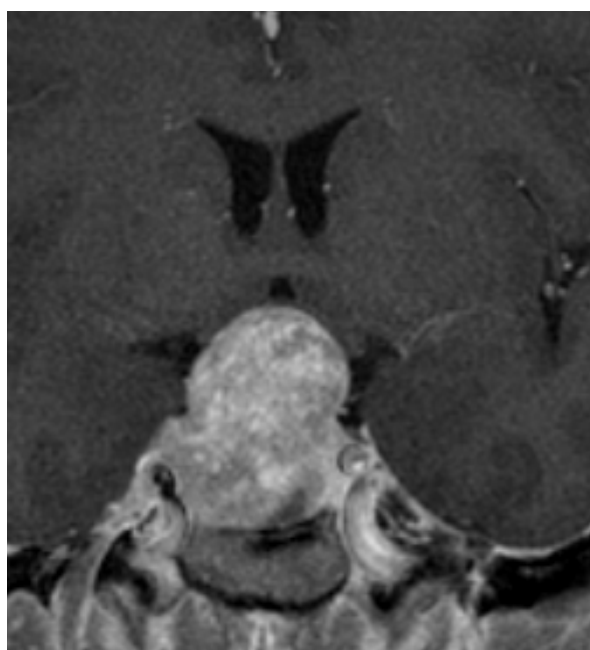
Kompjuterizovana tomografija (CT) još uvek ima ulogu u dijagnostici ovih tumora ali je NMR značajno kvalitetniji i češće korišćen.⁹¹

Tesla 1.5 NMR je model NMR-a koji se najčešće koristi u praksi u detekciji pituitarnih tumora. Kod Kušingove bolesti, gde klinička slika i biohemijski nalaz rano u toku oboljenja ukazuju na potrebu za NMR lokalizacijom lezije kod Tesla 1.5 NMR-a postoji izvestan broj tumora koji ne mogu biti detektovani. Studije pokazuju da su ACTH sekretujućim mikroadenomi vidljivi na 1.5T NMR-u kod 36-63% slučajeva.⁹² Kod modela Tesla 3 NMR ima višu rezoluciju i bolji kvalitet slike pa je detekcija mikroadenoma kod rano dijagnostikovane Kušingove bolesti olakšana.⁹³

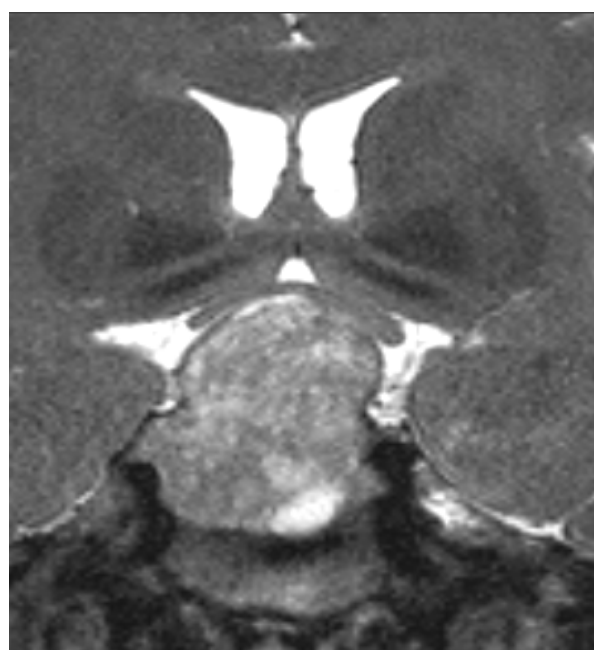
U drugoj studiji je histopatološka potvrda adenoma postoperativno potvrdila nalaze T1.5 NMR-a u 54% slučajeva dok je ovaj procenat iznosio 85% kod T3 NMR-a kada su posmatrani pacijenti sa mikroadenomima hipofize koji sekretuju hormon rasta.⁹⁴

Jedna od novijih tehnika poboljšanje NMR tehnike uključuje korišćenje 3D CISS tehnologije (3D Constructive Interference in Steady State) koja omogućava precizniju vizuelizaciju nerava i krvnih sudova. Na grafikonu 4. se vidi T1 prekontrast sa slabom vidljivošću optičke hijazme i 3D CISS image sa jasnijim uvidom u sadržaj kavernoznog sinusa i optičke hijazme.

Grafikon 4. Levo T1 prekontrast i desno 3D CISS prikaz istog pacijenta sa velikim pituitarnim tumorom i arhiva pacijenata sa UCLA (MB).



T1 prekontrast



CISS

Tesla 7.0 omogućuje još bolju mogućnost detekcije i precizne lokalizacije malih tumora, posebno kada se radi o tumorima koji proizvode ACTH.⁹⁵ UCLA Brain Mapping Center poseduje ovaj model magnetne rezonance pod nazivom Bruker Biospin 7.0 Tesla ali se ne koristi u generalnoj dijagnostici već samo u slučajevima u kojima je dijagnostika i lokalizacija malih pituitarnih tumora otežana. Evaluacija invazije kavernoznog sinusa pomoću NMR-a se uspešno koristi u preoperativnom planiranju.⁹⁶

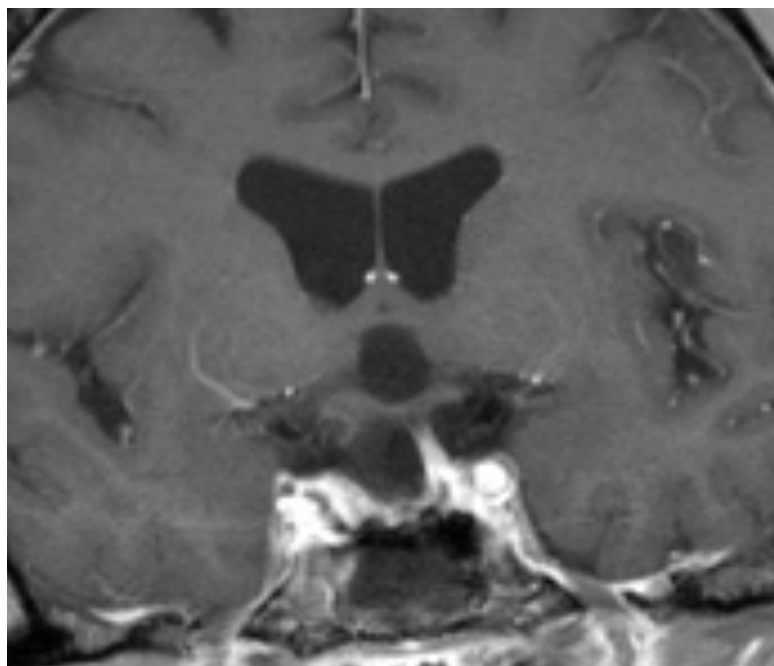
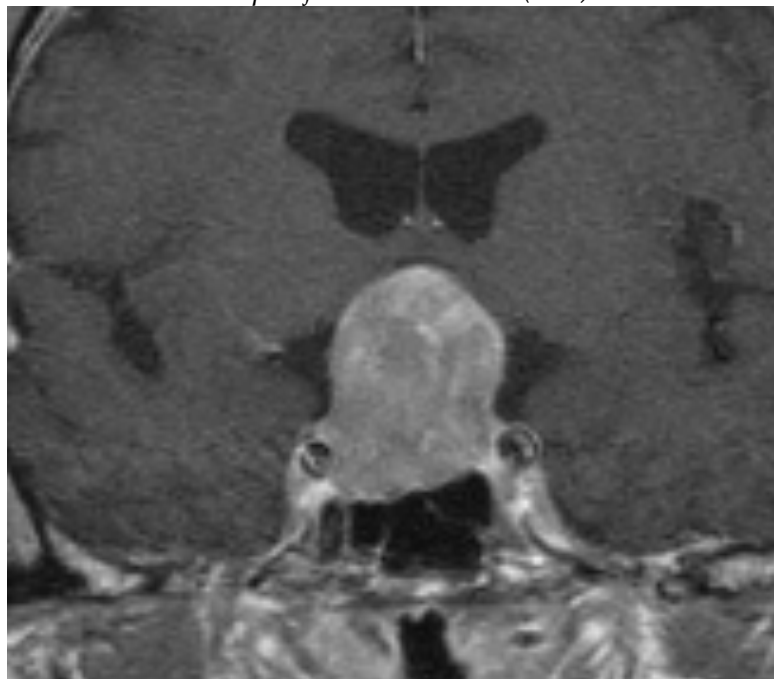
Hirurško uklanjanje pituitarnih tumora

Pokušaji da se pituitarni tumor odstrani transkranijalno ili kroz sfenoidni sinus datiraju od kraja 19. veka.⁹⁷ Prvu transnazalnu operaciju u cilju uklanjanja pituitarnog tumora

izveo je Henry Schloffer 1907. godine. Harvey Cushing je modifikovao i unapredio ovu metodu a sam se u narednim decenijama vratio transkranijalnom pristupu jer je u to vreme mortalitet bio nešto manji nego kod transnazalnog pristupa.⁹⁸ U vreme kada je Cushing tretirao hirurški svoje prve pacijente sa pituitarnim tumorima postojalo je nekoliko bitnih pitanja: 1) kako da se kontroliše infekcija u vreme kada antibiotici još nisu pronađeni, 2) kako sprovesti transnazalnu hirurgiju sa minimalnom deformacijom lica i 3) kako kontrolisati potencijalnu adrenalnu insuficijenciju u vreme kada se steroidi nisu koristili u farmakoterapiji. Od 1960.tih godina mikroskopski pristup uklanjanju pituitarnih tumora se smatrao zlatnim standardom.⁹⁹ Uvođenjem endoskopa u pristup transnazalnom transsfenoidalnom uklanjanju tumora hipofize značajno je unapređena preciznost uklanjanja tumora sa maksimalnim čuvanjem zdravog tkiva hipofize ukoliko je to moguće.¹⁰⁰ Endoskop je sačinjen od rigidne cevi promera 4mm na čijem se kraju nalazi kamera visoke rezolucije koja omogućava širok panoramski pregled cele pituitarne žlezde.¹⁰¹ Trenutno se u operativnom pristupu lečenju tumora hipofize koriste dva pristupa; prvi, uninarijalni pristup gde neurohirurg sam izvodi operaciju kroz jednu nozdrvu a drugi je pristup kroz obe nozdrve gde istovremeno rade dva hirurga od kojih je jedan neurohirurg a drugi specijalista baze lobanje otorinolaringolog. Drugi pristup koji koristi obe nozdrve omogućava širi vidik i bolje manevrisanje ali samim tim ostavlja i češće neželjene efekte u smislu nazolikovoreje i lokalne nazalne patologije.¹⁰²

Mnogi autori su pokušali da uporede mikroskopski i endoskopski pristup uklanjanju tumora hipofize ali su uglavnom pronašli da značajna razlika u ishodu ove dve procedure ne postoji.¹⁰³ Učestalost hirurškog izlečenja je bila slična dok se pri endoskopskom pristupu beleži veća učestalost hipopituitarizma i nazolikovoreje. ¹⁰⁴ Na Grafikonu 5 prikazani su preoperativni i postoperativni NMR snimak jednog pacijenta sa velikim pituitarnim tumorom iz arhive UCLA.

Grafikon 5. Preoperativni i postoperativni NMR snimak pacijenta sa velikim pituitarnim tumorom iz arhive pacijenata sa UCLA (MB).



Ekstrakapsularni pristup uklanjanju pituitarnih tumora

Pseudokapsula pituitarnih tumora prvi put je opisana kao skup komprimovanih i kondenzovanih tumorskih ćelija pomešanih sa retikulinskim vlaknima koje okružuju tumor još 1936 godine.¹⁰⁵ Oldfield je opisao rast pseudokapsule proporcionalno veličini tumora gde tumor od 0.25mm nije imao pseudokapsulu dok je ona sve razvijenija i jasnija što je tumor veći. Iako se za postojanje pseudokapsule znalo već više od 50 godina ovaj autor je prvi predložio korišćenje pseudokapsule kao hirurške ravni i uklanjanje tumora u celosti, takozvano ekstrakapsularno uklanjanje pituitarnih adenoma.¹⁰⁶ Teorijski, uklanjanje tumora deo po deo "piecemeal" tehnikom ostavlja delove tumora koji bi predstavljali uzrok nastavka rasta posle hirurške intervencije.¹⁰⁷ Ukoliko bi tumor bio potpuno uklonjen sve sa svojom pseudokapsulom, odnosno komprimovanim slojem ćelija koje drže u skupu ovu masu, onda bi se moglo očekivati da bez mikroostatka tumora neće biti ni postoperativnog rasta tumora.¹⁰⁸

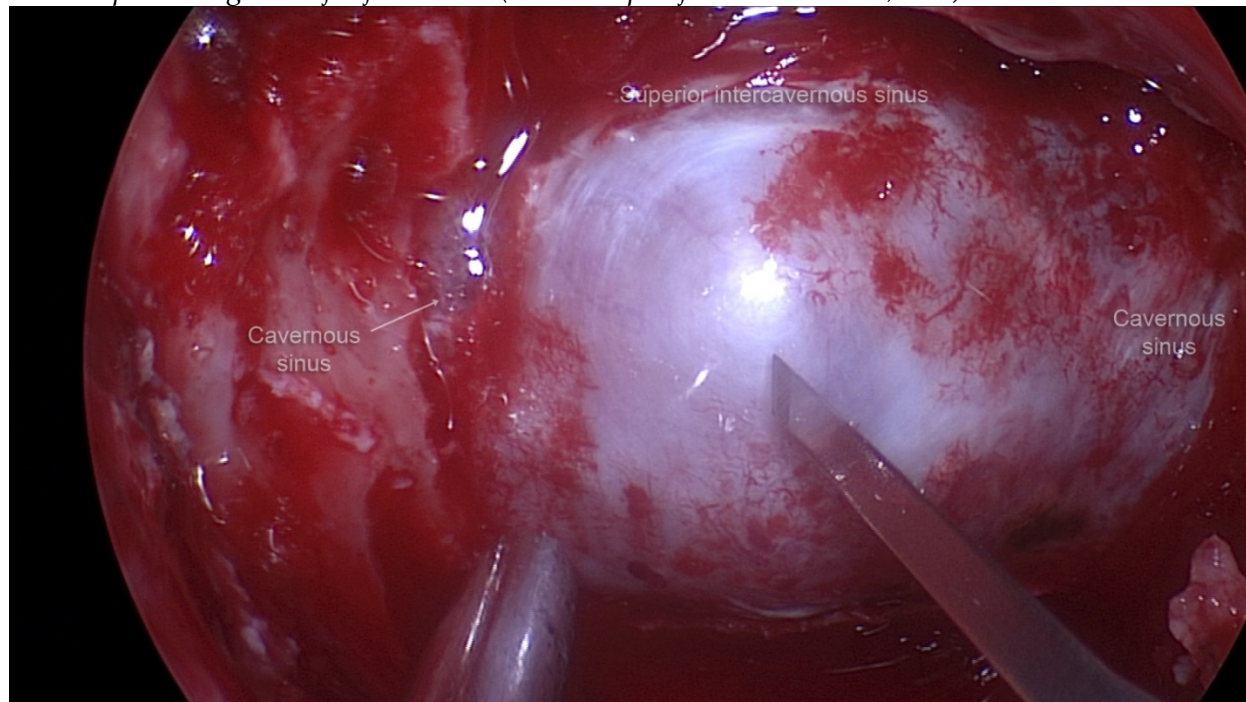
Hirurg M.B. čije podatke o pacijentima sa tumorima hipofize koji su lečeni hirurškim putem koristimo u ovom radu je uveo je u svoju praksu ekstrakapsularno uklanjanje tumora kad god je to bilo moguće od objavljivanja studije Oldfielda i saradnika 2006.godine. U našoj studiji nije bilo dovoljno pacijenata koji su imali ekstrakapsularno uklanjanje tumora pa ovi podaci nisu uključeni u rezultate. Na grafikonu 6. vidi se snimak sa endoskopske operacije tumora hipofize u toku identifikacije dure koja prekriva pituitarni tumor u odnosu na normalno okolno tkivo hipofize u pripremi za ekstrakapsularno uklanjanje pituitarnog tumora.

Zračna terapija tumora hipofize

Zračna terapija je retko prvi pristup lečenja pituitarnih tumora.¹⁰⁹ Ona se uglavnom primenjuje kada hirurška ili medikamentna terapija nisu uspešne ili su kontraindikovane.¹¹⁰ Efekat radioterapije je odložen i po nekoliko godina.¹¹¹ Kao posledica zračne terapije 30-100% pacijenata razvija panhipopituitarizam posle 10 godina praćenja.¹¹²

U ovu studiju nisu uključeni pacijenti koji su imali radioterapiju pre operacije ili u prvih šest meseci postoperativno.

Grafikon 6. Endoskopski snimak u toku identifikacije dure koja prekriva pituitarni tumor u cilju ekstrakapsularnog uklanjanja tumora (iz arhive pacijenata sa UCLA, MB)



Faktori koji utiču na ishod lečenja pituitarnih tumora

Opšte je prihvaćeno mišljenje da je potrebno dugotrajno praćenje pacijenata koji su hirurški lečeni od tumora hipofize ali jasne smernice u frekvenci praćenja nedostaju. Poslednjih godina učestalost postoperativnog lečenja zračenjem opada ali se i dalje većina autora slaže da je kod postojanja značajnog resta tumora i posebno tumorske ekspanzije u kavernozi sinus ponekad indikovana zračna terapija.¹¹³ Mnoge studije slažu se u nalazu da su ekspanzivniji tumori teže odstranjivani i da je zahvatanje kavernoznog sinusa tumorom imalo značajnu ulogu u predikciji remisije posle operativnog zahvata.^{114 115} Drugi faktori osim invazivnog rasta tumora u kavernozi sinus koji su ispitivani i pokazali prediktivne vrednosti za određivanje remisije posle operacije bili su postojanje prethodne operacije i nedostatak iskustva hirurga.¹¹⁶

CILJEVI

Ciljevi našeg istraživanja bili su da se:

- 1) Utvrdi učestalost remisije pacijenata sa tumorom hipofize nakon operativnog lečenja transnazalnim transsfenoidalnim hirurškim pristupom u dva univerzitetska centra.
- 2) Utvrdi učestalost remisije pacijenata sa nefunkcijskim tumorom hipofize nakon operativnog lečenja u UCLA.
- 3) Utvrdi učestalost remisije pacijenata sa akromegalijom nakon operativnog lečenja u dva univerzitetska centra.
- 4) Utvrdi učestalost remisije pacijenata sa Kušingovom bolešću nakon operativnog lečenja u dva univerzitetska centra.
- 5) Utvrdi učestalost remisije pacijenata sa prolaktinomom nakon operativnog lečenja u UCLA.
- 6) Ispita uticaj različitih faktora na predviđanje pojave resta tumora ili recidiva nakon operacije (pol, uzrast, veličina tumora, zahvatanje kavernoznog sinusa odnosno KNOSP faktor, vrsta hormona koji proizvode, imunohistohemijski nalaz, Ki-67 indeks, institucija u kojoj je operacija urađena).
- 7) U zavisnosti od dobijenih rezultata predlože korekcije dinamike postoperativnog praćenja (potreba za redim vizuelizacijama i/ili hormonskim analizama).

MATERIJALI I METODE

Dizajn studije

Istraživanje je sprovedeno u dva univerzitetska centra. Jedan deo istraživanja je sproveden u Odeljenju za Neurohirurgiju na Univerzitetu Kalifornije Los Andjeles (UCLA). Drugi deo istraživanja je sproveden u Odeljenju za neuroendokrinologiju Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije, Beograd, Srbija (UKCS).

U oba centra retrospektivno su analizirani podaci pacijenata koji su u periodu od januara 2008. do kraja decembra 2014.godine operisani transnazalnim transsfenoidalnim (TNTS) pristupom u cilju uklanjanja tumora hipofize. Uzorak su činili pacijenti oba pola, stariji od 18 godina. Podaci su prikupljani retrospektivnim pregledom dokumentacije uključujući demografske podatke, intraoperativne nalaze, preoperativne i postoperativne endokrinološke evaluacije i preoperativne i postoperativne nalaze nuklearne magnetne rezonance kao i patohistološke nalaze.

Za deo studije koji je urađen na UCLA-u uzeti su sledeći kriterijumi: korišćeni su podaci iz baze podataka jednog hirurga, Marvinina Bergsneidera (MB). Rađena je retrospektivna analiza odobrena od strane Institutional Board Review (IRB#13-000619) pod naslovom: "An Assessment of the Utility of Magnetic Resonance Imaging Intervals in the Care of Post-Operative Patients with Pituitary Adenomas" na ime glavnog istraživaca Dr Anthony Heaney. svih endoskopskih transsfenoidalnih hirurških procedura izvedenih za patohistološki potvrđene pituitarne adenome (N=403) u periodu između januara 2008.godine i kraja decembra 2014.godine na Univerzitetu Južne Kalifornije Los Angeles od strane jednog hirurga (MB). Iz studije su isključeni svi pacijenti koji su imali TNTS hirurgiju za nepituitarne lezije ove lokalizacije. U istraživanju su korišćeni podaci pacijenata o demografskim karakteristikama, endokrinološkoj evaluaciji, intraoperativnim nalazima, histopatološkoj evaluaciji i preoperativni kao i serijski postoperativni snimci nuklearne magnetne rezonance. Pacijenti koji su imali prethodnu ili neposredno postoperativnu zračnu terapiju (u prvih 6 meseci nakon hirurškog odstranjivanja tumora hipofize, n=6) ili nekompletna klinički, endokrinološki ili radiografski nalaz za period praćenja duži od 3 godine (n=273) su isključeni iz studije. Prateći navedene kriterijume za isključenje u analizu su uključena 124 pacijenta. Podaci o praćenju od 4 godine postojali su kod 35 pacijenata, od pet godina kod 21 pacijenta, od 6 godina kod 23 pacijenta, od sedam godina kod 7 pacijenata i od osam godina kod 5 pacijenata.

U delu studije koji je urađen u Centru za neuroendokrinologiju Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma U Beograd uključeni su pacijenti iz baze podataka dva endokrinologa (SP i DM) koji su transnazalnim transsfenoidalnim putem operisani u cilju uklanjanja tumora hipofize koji luče hormon rasta ili adrenokortikotrofni hormon (ACTH) u periodu između januara 2008 i kraja decembra 2014. U ovom periodu ukupno 690 pacijenata sa tumorom hipofize je bilo operisano TNTS pristupom na Klinici za neurohirurgiju UKCS Beograd. Svi pacijenti koji su imali tumore hipofize koji ne proizvode adrenokortikotrofni hormon ili hormon rasta bili su isključeni iz studije. U studiju su uključeni samo pacijenti koji su imali minimum 3 godine praćenja posle operacije. Praćenje podrazumeva kliničku i endokrinološku evaluaciju, kao i radiografske nalaze. U studiju su uključeni pacijenti koji su imali od strane patologa potvrđenu dijagnozu adenoma hipofize. Isključeni su pacijenti koji su imali TNTS hirurgiju za nepituitarne lezije ove lokalizacije.

Klinička i endokrinološka biohemijska evaluacija

U oba centra inicijalni preoperativni podaci uključili su istoriju bolesti i klinički nalaz koji podrazumeva i neurološki pregled i testiranje kompjuterizovanog vidnog polja u oftalmološkoj klinici. Dijagnoza adenoma hipofize je postavljana na osnovu nalaza NMR-a, na osnovu kliničkih nalaza i endokrinološke evaluacije. Povišen prolaktin je smatran posledicom preseka hipofiznog stalka, kada je nivo prolaktina značajno niži nego što je očekivano kod prolaktinoma date veličine. Za sve pacijente su određeni preoperativni nivoi prolaktina, adrenokortikotropnog hormona (ACTH), kortizola, tireostimulišućeg hormona (TSH), luteinizirajućeg hormona (LH), folikulo-stimulišućeg hormona (FSH), insulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF-1), slobodnog tiroksina (FT4), testosterona kod muškaraca i estradiola kod žena koristeći komercijalno dostupne laboratorijske eseje. Endokrinološka evaluacija je rađena ponovo 3 meseca posle TNTS operacije a zatim jednom godišnje osim u slučajevima gde je to indicirano ranije usled kliničkih ili biohemijskih nalaza.

U UCLA tumori su označeni kao prolaktinomi ukoliko su pacijenti imali nalaz povišenog prolaktina u serumu u relativnoj vrednosti koja odgovara veličini tumora. Za dijagnozu prolaktinoma postojala je i imunohistohemijska potvrda bojenja na prolaktin. Tumori su u oba centra bili označeni kao ACTH sekretujući ukoliko su pacijenti imali kliničku sliku Kušingove bolesti, značajno povišen nivo kortizola u barem dva uzorka 24 časovnog urina, povišen nivo ACTH, povišen jutarnji kortizol, izostanak dnevnog ritma sekrecije kortizola i izostanak supresije kortizola posle niskodoznog deksametazonskog supresionog testa. Za dijagnozu ACTH-sekretujućeg tumora postojala imunohistohemijska potvrda bojenja tumora hipofize na ACTH. U oba centra tumori su označeni kao nemi kortikotropni tumori ukoliko su pacijenti imali kliničku sliku nefunkcionalnog tumora hipofize sa histopatološkim nalazom pozitivnim na produkciju

ACTH. U oba centra tumori su označeni kao tumori koji proizvode hormon rasta ukoliko pacijent ima povišen nivo IGF-1 prema polu i starosti pacijenta i kliničku sliku akromegalije. U Centru za neuroendokrinologiju rađen je i profil sekrecije hormona rasta (tri puta vađenje krvi tokom dana, 8, 11 i 13h) uz merenje koncentracije hormona rasta (HR) tokom testa oralnog opterećenja glukozom (OGTT). U oba centra su pacijenti imali imunohistohemijsku potvrdu bojenjem na hormon rasta. Svi tumori koji klinički ne daju simptome karakteristične za povišene nivoe hormona hipofize označeni su kao klinički nefunkcionalni (NF) tumori. Tumori koji pokazuju imunohistohemijsko bojenje na FSH i LH a koji obično nemaju druge simptome osim simptoma vezanih za masu tumora su svrstani među klinički nefunkcionalne tumore.

U studiju su uključeni pacijenti koji su mogli da budu praćeni u istom centru u trajanju od 3 do 10 godina. Neurološka i endokrinološka evaluacija je u UCLA rađena u ranom postoperativnom toku (odmah nakon operacije, tokom hospitalizacije). U Centru za neuroendokrinologiju endokrinološka evaluacija je rađena 1 mesec nakon operacije, zatim 3 meseca postoperativno a onda minimum jednom godišnje. Endokrinološka evaluacija je uključivala određivanje hormona FSH, LH, HR, prolaktina, ACTH, kortizola, TSH, FT4, IGF-1. Radiografska evaluacija (NMR) je rađena pre operacije, zatim 3 meseca nakon operacije a onda jednom godišnje osim kada su postojale indikacije za češće snimanje.

Nefunkcionalni tumori su bili smatrani izlečenim kada je hirurška observacija zajedno sa postoperativnim NMR-om 3 meseca posle operacije potvrdila kompletno uklanjanje tumora. Za pacijente sa Kušingovom bolešću nivoi adrenokortikotropnog hormona i kortizola su serijski mereni i praćeni tokom hospitalizacije i nakon operacije. Nizak kortizol posle operacije u ponovljena dva nalaza na svakih 6 sati je definisao izlečenje kod ACTH-sekretujućih tumora. Za prolaktinome normalizacija prolaktina je smatrana remisijom. Na UCLA-u je normalizacija hormona rasta 24 sata posle hirurgije i normalizacija nivoa hormona rasta i IGF-1 3 meseca posle hirurgije smatrana izlečenjem akromegalije. Na UKCS-u je normalizacija IGF-1 3 meseca posle hirurgije korišćena za definisanje izlečenja akromegalije.

Radiografski nalazi

Svi radiografski nalazi podrazumevali su korišćenje nuklearne magnetne resonance (NMR) u oba centra. Na UCLA-u su korišćeni sledeći kriterijumi: uključeni su nalazi pre i posle primene kontrasta u sagitalnoj i koronalnoj ravni; svi NMR nalazi evaluirani su od strane neuro-radiologa; veličina svih tumora je detaljno opisana; invazija kavernoznog sinusa je određena korišćenjem Knospove skale u kojoj stadijumi 0, 1 i 2 predstavljaju stanje bez invazije, 3a predstavlja verovatnu invaziju dok stadijumi 3b i 4 predstavljaju definitivnu invaziju (Knosp et al. 1993); tri meseca posle operacije urađena je za sve pacijente komparativna studija, nalazi NMR-a su kategorisali pacijente u tri grupe: Grupa

1 - pacijenti bez rezidualnog tumora, Grupa 2 - pacijenti kod kojih neuro-radiolog nije mogao da diferencira između mogućih postoperativnih promena i mogućeg rezidualnog tumora, Grupa 3 - pacijenti sa definitivnim rezidualnim tumorom. Postoperativno pacijenti su godišnje praćeni pomoću NMR-a, a ovi nalazi su poređeni sa svim prethodnim nalazima uključujući i nalaz tri meseca posle operacije a zatim su dalje kategorisani u tri moguća ishoda operativnog lečenja: Ishod 1 - stabilan u odnosu na nalaz tri meseca posle operacije i Ishod 2 - rast rezidualnog tumora ili rast tumora de novo (pravi rekurentni tumor).

Hirurška tehnika

Na UCLA-u sve operacije su sprovedene od strane tima koga su činili neurohirurg Marvin Bergsneider (MB) i specijalista hirurgije baze lobanje Marilene B Wang (MBW). Korišćen je binarijalni endoskopski pristup sa širokim izlaganjem sele. Kad god je to bilo moguće korišćena je tehnika pseudokapsularne disekcije za uklanjanje pituitarnih tumora. Izvođena je eksploracija kavernoznog sinusa u slučajevima u kojima je invazija bila evidentna.

Hirurška tehnika u Klinici za neurohirurgiju UKCS je podrazumevala primenu endoskopskog i mikroskopskog pristupa od strane četiri hirurga (mikroskopski pristup: dr Miloje Joksimovic i dr Toplica Milojević; endoskopski pristup: prof dr Danica Grujičić, asst dr Dragan Savić).

Histopatološka analiza

U studiju su sa UCLA-a uključeni pacijenti koji su imali od strane patologa potvrđenu dijagnozu adenoma hipofize. Za sve pacijente je urađen patohistološki pregled odstranjenog tumora hipofize. Ovaj nalaz je podrazumevao imunohistohemijske nalaze sa analizom bojenja na hormone FSH, LH, HR, prolaktin, ACTH, TSH. Svi uzorci tumora hipofize su ispitivani na indeks proliferacije Ki-67.

U delu studije sa UKCS-a uključeni su i neki pacijenti koji nisu imali patološku potvrdu već samo klinički, biohemijski i radiografski nalaz. Deo pacijenata sa UKCS-a je imao histopatološki nalaz koji je uključivao analizu bojenja na hormone FSH, LH, HR, prolaktin, ACTH, TSH i analizu indeksa proliferacije Ki-67 i ekspresije p53.

Statistička obrada podataka

Modeli multivarijantne logističke regresije konstruisani su kako bi se ispitali prediktori ishoda. Ishodi su bili: a) izlečen / nije izlečen; b) ima rezidualni tumor / nema rezidualni tumor; c) stabilan nalaz (nema rasta) / ima rast tumora. Ishod je prvobitno ispitivan u odnosu na godine, pol, veličinu tumora i prisustvo akromegalije kod svih pacijenata,

potom u odnosu na godine, pol i veličinu tumora kod svih pacijenata, i konačno u odnosu na godine, pol i veličinu tumora samo kod pacijenata bez Kušingove bolesti. Za svaki prediktor prikazan je odnos verovatnoća (Odds Ratio – OR) kao i 95% interval poverenja (95% CI) i p vrednost. Za ispitivanje povezanosti između centra gde je sprovedena studija sa remisijom kod pacijenata sa akromegalijom korišćen je Hi-kvadrat test, a kod pacijenata sa Kušingovom bolešću Fišerov test tačne verovatnoće. Statističke analize urađene su u R programskom jeziku verzija 3.6.0 (www.r-project.org). P vrednosti manje od 0.05 smatrane su za statistički značajne.

REZULTATI

Karakteristike pacijenata sa UCLA-a

Od ukupno operisanih 403 pacijenta 273 su isključeni zbog nedostatka kompletnog kliničkog ili radiografskog praćenja u trajanju od minimum 3 godine. Šest pacijenata je isključeno jer su primili zračnu terapiju u prvih 6 meseci nakon hirurškog uklanjanja tumora (n=6).

Tabela 1 prikazuje demografske podatke i karakteristike tumora kod 279 pacijenata koji su isključeni iz studije i poredi ove podatke sa ispitivanom kohortom od 124 pacijenta koji su u studiju uključeni prema zadatim kriterijumima. U ovoj tabeli vidi se da pacijenti koji su isključeni nisu imali različitu distribuciju u odnosu na pol i uzrast kao i veličinu tumora u poređenju sa pacijentima koji su uključeni u studiju.

Tabela 1. Demografski podaci i veličina tumora kod pacijenata uključenih u studiju u odnosu na one koji nisu uključeni u studiju zbog nekompletnog perioda praćenja od tri godine ili zbog prethodne zračne terapije ili zračne terapije u periodu od 6 meseci posle operativnog lečenja

	Pacijenti koji su uključeni u studiju N=124	Pacijenti koji nisu uključeni u studiju N=279	p
Raspon starosti pacijenata (godine)	18-82	18-82	>0.05
Prosečna starost (godine)	50.8	43.8	>0.05
Raspon veličine tumora (mm)	3-52	2-72	>0.05
Prosečna veličina tumora (mm)	19.6	26.8	>0.05
Pol (Ž/M)	60/64	158/121	>0.05

Od ukupno 124 pacijenta koji su imali radiografsko, kliničko i biohemijsko praćenje u trajanju od 3 ili više godina posle hirurškog odstranjivanja tumora hipofize, 103 pacijenta su imali makroadenome. Od 103 pacijenta koji su imali makroadenom hipofize, njih 70 je imalo tumor koji ne produkuje ni jedan hormon – nefunkcionalni tumor (NF). Tri od sedamdeset makroadenoma su bili gigantski tumori od preko 4cm veličine a dva su bili nemi kortikotrofni tumori. Ostali makroadenomi su proizvodili hormon rasta (n=25), prolaktin (n=5) ili adrenokortikotropni hormon (n=3). Od ukupnog broja pacijenata koji su uključeni u studiju, njih 21 je imalo mikroadenom hipofize. Od 21 pacijenata sa mikroadenomima, njih 8 su produkovali adrenokortikotrofni hormon, 7 prolaktin, 4 hormon rasta i 2 su bili nemi kortikotrofni tumori. (Tabela 2)

Tabela 2. *Prikaz pacijenata sa makro i mikroadenomom hipofize operisanih na UCLA*

	Makroadenom hipofize	Mikroadenom hipofize
	N=103	N=21
Nefunkcijski tumor	70	2
Akromegalija	25	4
Prolaktinom	5	7
Kušingova bolest	3	8

Rezultati hirurškog lečenja tumora hipofize na UCLA nakon 3 meseca praćenja

Pacijenti su prema nalazu NMR-a hipofize 3 meseca posle hirurške intervencije podeljeni u tri grupe. U grupi 1 (Tabela 3) su pacijenti koji su imali nalaz bez tumora hipofize na prvom postoperativnom NMR-u. Od ukupno 124 pacijenta u grupi 1 je 97 pacijenata (78.2%). Drugu grupu čine pacijenti kod kojih nije bilo moguće definisati da li postoperativni NMR nalaz pokazuje rest tumora ili samo postoperativne promene. U grupi 2 je 8 od ukupno 124 pacijenta (6.5%). Grupi 3 čine 19 pacijenata (15.3%) kod kojih je postojao definitivni rest tumora.

Tabela 3. *Poređenje grupa pacijenata na tromesečnom pregledu*

	Prema tromesečnom nalazu NMR-a			<i>p</i>
	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	
N	97	8	19	
Starost*	28.00 (12.37)	31.00 (18.57)	36.63 (14.60)	0.034
	28 [19, 36]	35.5 [20.75, 44.0]	41 [31.5, 46]	
Tip tumora (%)				0.058
Akromegalija	27 (27.8)	1 (12.5)	1 (5.3)	
NFT	49 (50.5)	7 (87.5)	16 (84.2)	
Kušingova bolest	11 (11.3)	0 (0)	0 (0)	
Prolaktinom	10 (10.3)	0 (0)	2 (10.5)	
Pol = Muški N (%)	48 (49.5)	5 (62.5)	11 (57.9)	0.652
Veličina tumora (mm)*	18.07 (13.35)	20.00 (6.72)	24.37 (10.52)	
	15 [7, 28]	18.5 [16.75, 20.5]	22 [18, 34]	0.142

*aritmetička sredina (standardna devijacija); medijana [interkvartalni raspon]

NFT-nefunkcijski tumor

Tabela 3 uporedno prikazuje karakteristike tri grupe pacijenata na tromesečnom praćenju. Pacijenti Grupe 3 bili su u proseku stariji od pacijenata Grupa 2 i 1 i ova razlika je bila statistički značajna ($p = 0.034$). Najveći broj pacijenata imao je NF tip tumora, zatim akromegaliju, Kušingovu bolest i prolaktinom. U prvoj grupi bio je skoro podjednak broj pacijenata muškog i ženskog pola, dok je u drugoj i trećoj grupi bio veći broj pacijenata muškog pola, iako ova razlika u distribuciji po polu između tri grupe nije bila statistički značajna. Tumori su bili najveći u trećoj grupi pacijenata, a nešto manji u drugoj i prvoj grupi, iako ova razlika nije bila statistički značajna.

U tabeli 4 su prikazani rezultati multivarijantne logističke regresione analize nakon tromesečnog praćenja pacijenata u cilju definisanja prediktora rezidualnog tumora. Kao ishod uzeto je prisustvo rezidualnog tumora na tromesečnom pregledu, a ispitivani su sledeći prediktori: godine starosti, pol i veličina tumora, pri čemu su uključeni svi pacijenti. Značajni prediktori ishoda bile su godine starosti ($p = 0.018$) i veličina tumora ($p = 0.041$).

Tabela 4. *Prediktori rezidualnog tumora na tromesečnom pregledu (svi pacijenti)*

Ishod: ima rezidualnog tumora / nema rezidualnog tumora

Prediktor	OR (95% CI)	p-vrednost
Godine (+1 godina)	1.044 (1.009, 1.085)	0.018
Muški pol	1.412 (0.569, 3.609)	0.461
Veličina tumora (mm)	1.038 (1.002, 1.076)	0.041

Tabela 5 prikazuje model multivarijantne logističke regresije gde je kao ishod uzeto prisustvo rezidualnog tumora na tromesečnom postoperativnom pregledu. Ispitivani su kao prediktori godine starosti, tip tumora, pol i veličina tumora, a uključeni su svi pacijenti izuzev onih sa Kušingovom bolešću. Značajni prediktori ishoda bili su tip tumora, konkretno NF tumor ($p = 0.035$) i veličina tumora ($p = 0.016$).

Tabela 5. Prediktori rezidualnog tumora na tromesečnom pregledu (svi pacijenti izuzev onih sa Kušingovom bolešću)

Ishod: ima rezidualnog tumora / nema rezidualnog tumora		
Prediktor	OR (95% CI)	p-vrednost
Godine (+1 godina)	1.019 (0.981, 1.062)	0.336
Tip tumora (Ref = "Akromegalija")		
NFT	5.791 (1.359, 41.097)	0.035
Prolaktinom	1.913 (0.183, 19.892)	0.568
Muški pol	1.345 (0.521, 3.572)	0.543
Veličina tumora (mm)	1.054 (1.011, 1.103)	0.016

NFT-nefunkcijski tumor

Tabela 6 prikazuje model multivarijantne logističke regresije gde je kao ishod uzeto prisustvo rezidualnog tumora na tromesečnom pregledu, ispitivani su prediktori godine starosti, pol i veličina tumora, a uključeni su svi pacijenti izuzev onih sa Kušingovom bolešću. Značajni prediktori ishoda bili su godine starosti ($p = 0.031$) i veličina tumora ($p = 0.018$).

Tabela 6. Prediktori rezidualnog tumora na tromesečnom pregledu (svi pacijenti izuzev onih sa Kušingovom bolešću)

Ishod: ima rezidualnog tumora / nema rezidualnog tumora		
Prediktor	OR (95% CI)	p-vrednost
Godine (+1 godina)	1.040 (1.005, 1.080)	0.031
Muški pol	1.342 (0.532, 3.515)	0.538
Veličina tumora (mm)	1.046 (1.008, 1.087)	0.018

Rezultati hirurškog lečenja tumora hipofize na UCLA nakon 3 godine praćenja

U toku daljeg praćenja na postoperativnom nalazu 3 godine nakon operacije 15 od 124 pacijenta (12.1%) je imalo rast tumora (Tabela 7). Još dva pacijenta su imala rekurentni tumor posle 4 (NF) odnosno 8 (HR produkujući tumor) godina praćenja. Ukupna učestalost rekurencije tumora je iznosila 13.7% (17 od 124 pacijenta). Od ukupnog broja pacijenata koji su imali rast tumora u toku minimalnog perioda praćenja od 3 godine 10 pacijenata su imali makroadenom hipofize. Od ovih deset pacijenata 9 su bili NF tumori a jedan pacijent je imao tumor koji luči hormon rasta.

Tabela 7. Poređenje grupa pacijenata na trogodišnjem pregledu

	Trogodišnje praćenje			<i>p</i>
	Stabilni bez resta	Stabilni rezidualni	Rast	
N	107	2	15	
Starost*	28.96 (12.66) 29 [21, 39]	22.50 (0.71) 5.5 [5.25, 5.75]	59.20 (16.75) 64 [46, 72.5]"	0.002
Tip tumora (%)				0.002
Akromegalija	26 (24.3)	0 (0)	3 (20.0)	
NFT	61 (57.0)	0 (0)	11 (73.3)	
Kušingova bolest	10 (9.3)	0 (0)	1 (6.7)	
Prolaktinom	10 (9.3)	2 (100.0)	0 (0)	
Pol = Muški N (%)	54 (50.5)	1 (50.0)	9 (60.0)	0.786
Veličina tumora (mm)*	19.02 (10.04) 19 [11, 25.5]	13.50 (9.19) 13.5 [10.25, 16.75]"	24.33 (10.61) 25 [17.5, 27.5]	0.117
Tromesečno praćenje (%)				<0.001
Grupa 1	91 (85.0)	0 (0)	6 (40.0)	
Grupa 2	8 (7.5)	0 (0)	0 (0)	
Grupa 3	8 (7.5)	2 (100.0)	9 (60.0)	

*aritmetička sredina (standardna devijacija); medijana [interkvartalni raspon]

NFT-nefunkcijski tumor

Tabela 7 uporedno prikazuje karakteristike grupa pacijenata na trogodišnjem pregledu. Najstariji pacijenti bili su u grupi sa tumorskim rastom, dok su najmlađi pacijenti bili u grupi sa stabilnim rezidualnim tumorom. Razlika u starosti između tri grupe pacijenata bila je statistički značajna ($p = 0.002$). Najveći broj pacijenata imao je NF tumor, osim u

grupi od 2 pacijenta sa stabilnim rezidualnim tumorom gde se u oba slučaja radilo o prolaktinomu. Tumori su bili najveći u grupi pacijenata koji su imali rast tumora tokom perioda praćenja. Kada se uzme u obzir stanje na tromesečnom praćenju, najveći broj pacijenata u grupi stabilnih imao je potpuno odstranjen tumor (Grupa 1), dok je po 8 pacijenata pripadalo grupama 2 i 3. U grupi sa stabilnim rezidualnim tumorom na trogodišnjem pregledu oba pacijenta su na tromesečnom pregledu imali rest tumora (Grupa 3). Konačno, u grupi pacijenata sa rastom tumora na trogodišnjem pregledu većina pacijenata je imala rest tumora (postoperativni ostatak) i na tromesečnom praćenju (60%), dok 6 pacijenata nije imalo znakove rezidualnog tumora (40%).

Tabela 8 prikazuje model multivarijantne logističke regresije gde je kao ishod uzet rast tumora na trogodišnjem pregledu. Ispitivani su kao prediktori godine starosti, pol i veličina tumora, a uključeni su svi pacijenti. Značajan prediktor ishoda bile su samo godine starosti ($p = 0.037$).

Tabela 8. *Prediktori rasta tumora na trogodišnjem pregledu (svi pacijenti)*

Ishod: stabilno / ima rasta tumora		
Prediktor	OR (95% CI)	p-vrednost
Godine (+1 godina)	1.051 (1.005, 1.105)	0.037
Muški pol	1.262 (0.409, 4.119)	0.688
Veličina tumora (mm)	1.010 (0.964, 1.056)	0.663

Tabela 9 prikazuje model multivarijantne logističke regresije gde je kao ishod uzet rast tumora na trogodišnjem pregledu. Ispitivani su kao prediktori godine starosti, pol i veličina tumora, a uključeni su svi pacijenti izuzev onih sa Kušingovom bolešću. Značajan prediktor ishoda bile su samo godine starosti ($p = 0.017$).

Tabela 9. *Prediktori rasta tumora na trogodišnjem postoperativnom pregledu (svi pacijenti izuzev onih sa Kušingovom bolešću)*

Ishod: stabilno / ima rasta tumora		
Prediktor	OR (95% CI)	p-vrednost
Godine (+1 godina)	1.065 (1.015, 1.127)	0.017
Muški pol	1.426 (0.434, 5.161)	0.567
Veličina tumora (mm)	1.007 (0.956, 1.057)	0.785

U tabeli 10 je prikazana kategorizacija pacijenata sa tumorom hipofize prema NMR nalazu 3 meseca i 3 godine nakon operacije tumora hipofize.

Tabela 10. Kategorizacija pacijenata prema NMR nalazu 3 meseca i 3 godine posle TNTS operacije

Tip tumora	Veličina tumora pre operacije		Prezentacija 3 meseca posle operacije			Prezentacija 3 godine posle operacije		
	Makro adenom	Mikro adenom	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	Nema rasta tumora	Rast resta tumora	Rast tumora de novo
NF tumori (n=72)	70	2	49 46/3	7 7	16 7-8	61*	8*	3
Hormon rasta (n=29)	25	4	27	1	1	26	1	2
ACTH (n=11)	3	8	11	0	0	10	0	1
Prolaktin (n=12)	5	7	10	0	2	12	0	0
Ukupno	103	21	97	8	19	108	9	6

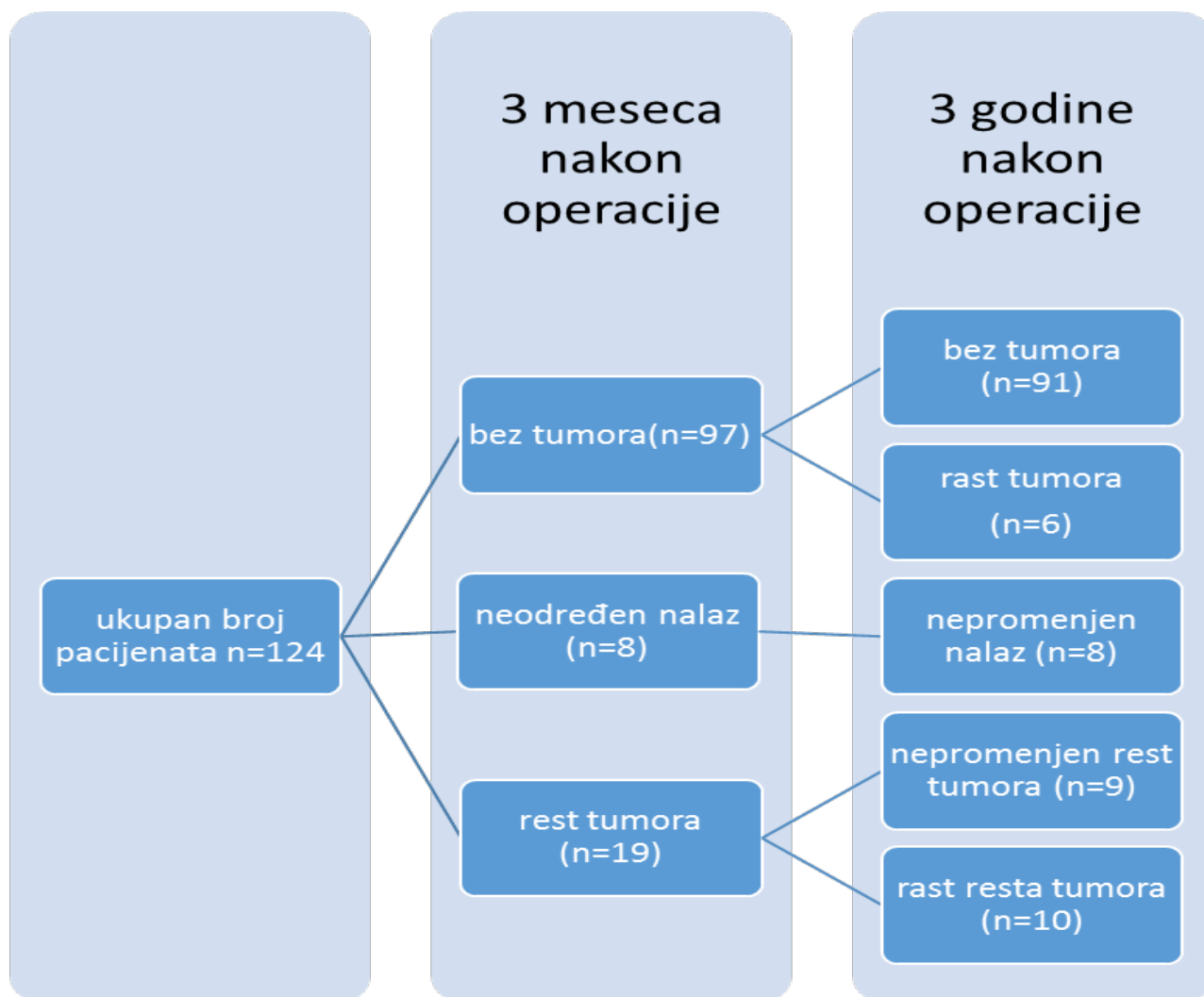
*8 pacijenata je imalo rast resta tumora posle tri godine dok je posle četiri godine još jedan, deveti pacijent registrovan sa rastom resta tumora

Grupa 1, bez rest tumora; Grupa 2, neodređen nalaz (postoperativne promene ili rest tumora);

Grupa 3, definitivni rest tumora

Od ukupnog broja pacijenata koji su u toku perioda praćenja imali rast tumora, sedam pacijenata su imali mikroadenome, od toga jedan pacijent je imao nalaz rekurentnog tumora na postoperativnom NMR snimku 3 meseca posle hirurškog uklanjanja tumora hipofize dok su ostalih šest imali normalan NMR nalaz bez rezidualnog ili rekurentnog tumora na postoperativnom snimku 3 meseca nakon hirurgije.

Grafikon 7: Shematski prikaz pacijenata sa UCLA posle 3 meseca i posle 3 godine praćenja.



Klinički nefunkcionalni adenomi (NF tumori) sa UCLA

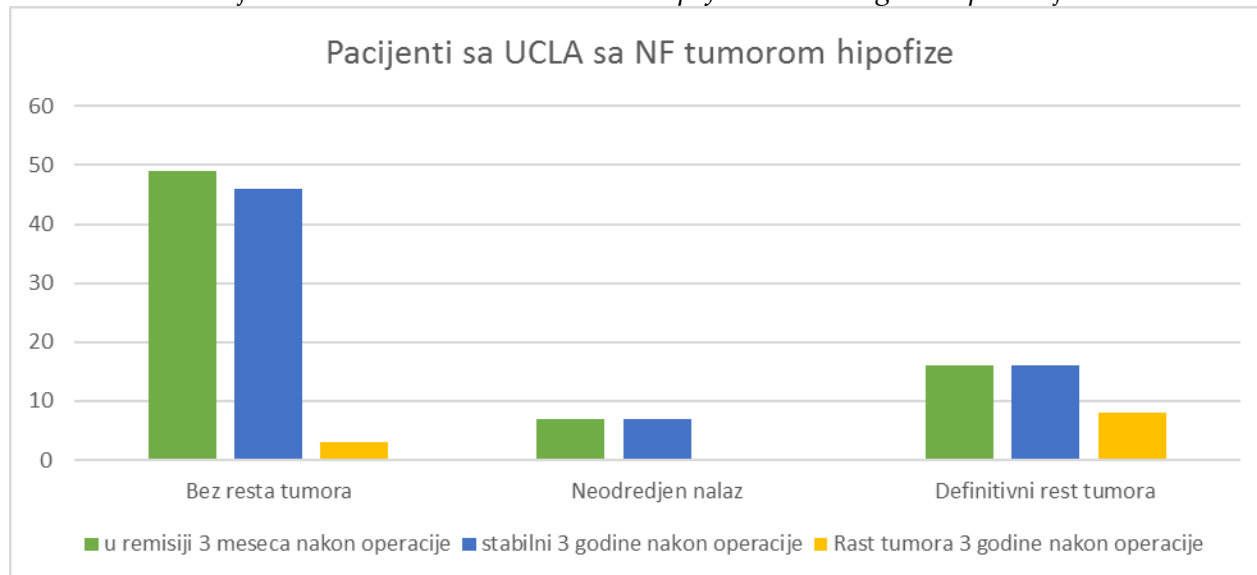
U studiju je uključeno 72 pacijenta sa nefunkcionalnim tumorima hipofize (58% od svih pacijenata sa UCLA), odnosno tumorima koji ne produkuju ni jedan hormon hipofize (Tabela 2). Od ukupnog broja pacijenata sa NF tumorima hipofize 49 pacijenata nisu imali znake resta tumora na postoperativnom NMR nalazu 3 meseca nakon operacije tumora (68%) (Tabela 11, Grafikon 3). Na postoperativnom NMR snimku 3 godine posle operacije 46 od 49 pacijenata je imalo stabilan NMR nalaz bez rekurentnog tumora (63.9%) dok su tri pacijenta imala rekurentni tumor (4.2%). Od 72 pacijenta sa NF tumorima sedam pacijenata (9.7%) su na postoperativnom NMR nalazu 3 meseca nakon hirurškog uklanjanja pituitarnog tumora imali neodređen nalaz - rezidualni tumor ili postoperativne promene. Ovih sedam pacijenata su imali stabilan nalaz na NMR-u posle 3 godine bez rekurentnog tumora ili rasta tumorskog ostatka. Od 72 pacijenta sa NF tumorima 16 (22.2%) su imali definitivni rezidualni tumor na postoperativnom NMR nalazu 3 meseca nakon hirurškog uklanjanja pituitarnog tumora. Od ovih 16 pacijenata sedam (43.8%) je imalo stabilan nalaz na postoperativnom NMR snimku 3 godine posle operacije i nije pokazalo rast rezidualnog tumora. Od ovih 16 pacijenata osam (50%) je imalo rast tumorskog ostatka na postoperativnom NMR snimku 3 godine posle operacije. Jedan pacijent je imao rast tumorskog ostatka na NMR nalazu 4 godine posle hirurškog uklanjanja tumora hipofize. Od 16 pacijenata koji su imali definitivni rezidualni tumor na postoperativnom NMR nalazu 3 meseca nakon hirurškog uklanjanja pituitarnog tumora devet pacijenata je imalo rast tumora posle 4 godine praćenja (56%).

U zaključku, od ukupno 72 pacijenta koji su imali NF tumor hipofize, osam pacijenata (11.1%) je imalo rast rezidualnog tumora a tri (4.2%) su imala pravi rekurentni tumor. Ukupan broj pacijenata koji su pokazali rast tumora ili de novo tumor hipofize je bio 11 od 72 pacijenta sa NF tumorom hipofize posle mandatornog perioda od tri godine praćenja. Još jedan pacijent je imao rekurentni tumor posle 4 godine praćenja.

Tabela 11. *Pacijenti sa UCLA sa nefunkcionalnim tumorom hipofize*

UCLA	Pacijenti sa NF tumorom hipofize		
		72	
	Bez resta tumora	Neodređen nalaz	Definitivni rest tumora
3 meseca nakon operacije	49	7	16
3 godine nakon operacije	46	7	16
Rast tumora 3 godine nakon operacije	3	0	8

Grafikon 3. *Pacijenti sa UCLA na NF tumorom hipofize u toku 3 godine praćenja*



Od ukupnog broja pacijenata koji su klasifikovani kao klinički nefunkcijski (NF) tri pacijenta su na histopatološkom nalazu pokazali bojenje na ACTH. Ovi tumori se nazivaju i nemim kortikotrofnim tumorima. Veličine tumora kod ova tri pacijenta bile su 6mm, 8mm i 10mm. Sva tri pacijenta imala su nalaz bez resta tumora nakon operacije. Sva tri pacijenta imala su stabilan nalaz bez rekurentnog tumora nakog trogodišnjeg praćenja. Jednom od ova tri pacijenta ovo je bila treća operacija tumora hipofize. Prve dve operacije bile su neuspešne i posle svake registrovan je rezidualni tumor. Posle treće operacije u UCLA centru pacijent je ostao u trajnoj remisiji tokom perioda praćenja. Od ukupnog broja pacijenata sa NF tumorima nije bilo pacijenata koji su imali nemi tumor koji pokazuje histopatološko bojenje na hormon rasta.

Tumori koji sekretuju hormon rasta sa UCLA

Dvadeset devet pacijenata (23% od svih pacijenata sa UCLA) je imalo tumor koji sekretuje hormon rasta (Tabela 12, tabela 13). Od toga su 25 bili makroadenomi a 4 pacijenta su imala mikroadenom hipofize.

Na postoperativnom pregledu 3 meseca nakon hirurškog uklanjanja tumora 16 of 29 pacijenata (55.2%) su imali kompletnu biohemijsku i kliničku remisiju bez klinički prisutnih simptoma oboljenja (Tabela 12, Grafikon 4). Kod ovih 16 pacijenata IGF-1 je bio u okvirima referentnih vrednosti u odnosu na godine i pol pacijenta a hormon rasta izmeren slučajnim uzorkom je bio u okviru ciljnih vrednosti od $<1\mu\text{g/L}$ dok rezidualni tumor nije bio prisutan na radiografskom NMR nalazu. Posle mandatornog perioda

praćenja od tri godine svih ovih 16 pacijenata i dalje je bilo u biohemijskoj remisiji. Jedan pacijent je imao nalaz resta tumora na prvom postoperativnom snimku. Ovaj pacijent je imao hipotalamusni gangliocitom pored pituitarnog tumora. U toku četvrte godine praćenja kod jednog pacijenta je dijagnostikovao biohemijski rekurentni tumor. Ovaj pacijent je inicijalno tretiran kabergolinom ali je zatim bio upućen na ponovljeno hirurško uklanjanje pituitarnog tumora kada je prvi put tumor bio vidljiv na NMR nalazu 9 godina nakon prve procedure.

Tabela 12. Longitudinalna procena svih pacijenata u kliničkoj i biohemijskoj remisiji (n = 16)

pacijent	Rezidualni tumor (MRI – 3 meseca)	Koncentracija IGF-1 (ng/mL – 3 meseca)	IGF-1 Z-score (3 meseca) *	Rast tumora (MRI – 3 godine)
1	Odsutan	200	+0,8	Odsutan
2	Odsutan	262	+1,9	Odsutan
3	Odsutan	157	+0,5	Odsutan
4	Odsutan	120	-1,1	Odsutan
5	Odsutan	219	+0,2	Odsutan
6	Odsutan	167	+0,2	Odsutan
7	Odsutan	250	+0,4	Odsutan
8	Odsutan	239	+1,6	Odsutan
9	Odsutan	281	+1,9	Odsutan
10	Odsutan	147	-1,0	Odsutan
11	Odsutan	182	+0,6	Odsutan
12	Odsutan	174	+0,9	Odsutan
13	Odsutan	277	+1,5	Odsutan
14	Odsutan	154	+0,3	Odsutan
15	Odsutan	172	-0,2	Odsutan
16**	Prisutan	161	-1.16	Prisutan

* Biohemijska remisija je definisana kao vrednost IGF-1 prilagođena uzrastu i polu unutar referentnog opsega (Z-score < +2,0).

**pacijent sa hipotalamusnim gangliocitomom i pituitarnim tumorom

Od ukupno 29 pacijenata koji su imali tumor koji luči hormon rasta 13 pacijenata nije bilo izlečeno nakon operacije, odnosno nije ušlo u remisiju. 12 od ovih 13 pacijenata su bili tretirani lekovima. Devet pacijenata je imalo dobar terapijski odgovor i kontrolu hipersekrecije hormona rasta lekovima iz grupe liganada somatostatinskih receptora (LSR) (7 je primalo oktreotid a 2 lanreotid). Deseti od ovih 12 pacijenata nije imao kontrolu bolesti primenom LSR ali je kontrola postignuta sa pegvisomantom. Jedanaesti od ukupno 12 pacijenata koji nisu izlečeni operativnim pristupom lečen je i dobro kontrolisan kabergolinom. Poslednji od ovih 12 pacijenata nije postigao kontrolu bolesti primenom LSR ili pegvisomanta i kod njega se planira zračna terapija. Jedan pacijent nije

tretiran lekovima i ima minimalno povišen hormon rasta uz nalaz stabilnog tumorskog ostatka tokom perioda praćenja.

Od ukupno 13 pacijenata koji nisu izlečeni operativnim putem, njih 11 nije imalo vidljiv rezidualni tumor na postoperativnom NMR nalazu 3 meseca nakon operacije. Od ovih 11 pacijenata 9 je ostalo stabilno posle 3 godine praćenja, odnosno nije pokazalo rekurentni tumor u toku mandatornog perioda praćenja. Od ovih 11 pacijenata 2 su pokazala rekurentni tumor na postoperativnom praćenju 3 godine nakon hirurškog uklanjanja pituitarnog tumora. Poslednji od ovih 12 pacijenata koji nisu imali biohemijsko izlečenje tumora je imao neodređen nalaz 3 meseca nakon operacije a u kasnijem toku praćenja kod ovog pacijenta nije registrovan rekurentni tumor posle 3 godine praćenja.

Dakle, 55.2% pacijenata sa akromegalijom je ušlo u remisiju posle TNTS operacije i isto toliko je ostalo u remisiji posle 3 godine praćenja.

Kada smo izdvojili pacijente sa mikroadenomom od pacijenata sa makroadenomom rezultati su pokazali da su od 4 pacijenta sa mikroadenomima koji luče hormon rasta sva četiri pacijenta imala normalan radiografski nalaz 3 meseca posle operacije. Sva četiri pacijenta su imala normalan radiografski nalaz u toku perioda praćenja od minimalnih tri godine. Dva od ovih četiri pacijenata sa mikroadenomom imala su normalan radiografski nalaz posle 3 meseca od operacije ali pozitivan biohemijski nalaz sa povišenim hormonom rasta. Ova dva pacijenta su nastavila lečenje medikamentnom terapijom. Jedan od ova dva pacijenta je imao vidljiv rekurentni tumor posle 8 godina praćenja. (tabela 13).

Grafikon 4. *Pacijenti sa UCLA sa tumorom koji sekretuje hormon rasta*

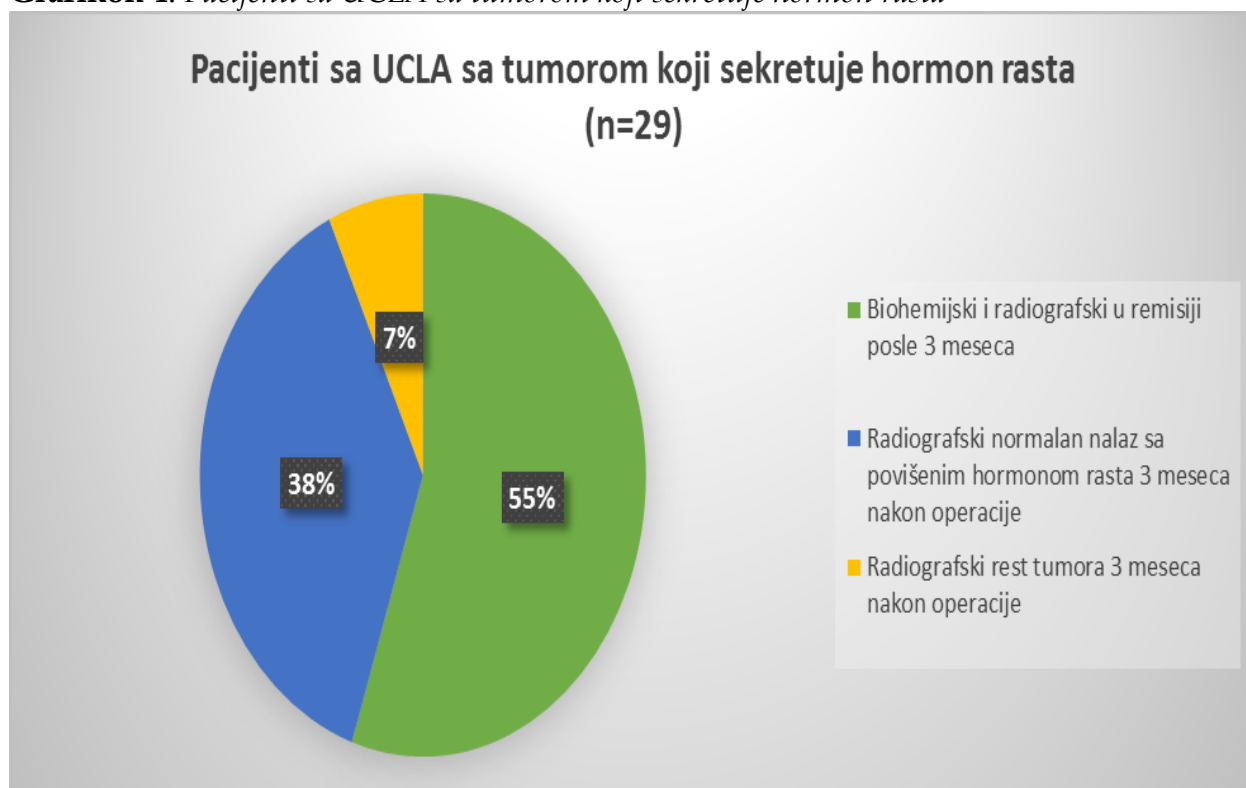


Tabela 13. *Pacijenti sa UCLA sa tumorom koji sekretuje hormon rasta*

UCLA	Pacijenti sa tumorom koji sekretuje hormon rasta	
	29	
	Mikroadenomi	Makroadenomi
	4	25
Biohemijski i radiografski u remisiji posle 3 meseca	2	12
U remisiji posle 3 godine	2	12
Radiografski normalan nalaz sa povišenim hormonom rasta 3 meseca nakon operacije	2	11
Radiografski rest tumora 3 meseca nakon operacije	0	2
Primili medikamentnu terapiju	2	12

Tumori koji luče adrenokortikotrofni hormon sa UCLA

Ukupno 11 pacijenata (9% od svih pacijenata sa UCLA) je imalo tumore koji luče adrenokortikotrofni hormon, od toga su 8 bili mikroadenomi a 3 makroadenomi. Od 3 makroadenoma veličine tumora su bile 11mm, 14mm i 25mm. Jedan pacijent je imao nemi kortikotrofni tumor i to je upravo pacijent sa najvećim makroadenomom u grupi pacijenata sa Kušingovom bolešću od 25mm. Kod ovog pacijenta klinički i biohemijski tumor je bio nefunkcionalan dok je histopatologija pokazala pozitivno bojenje na ACTH.

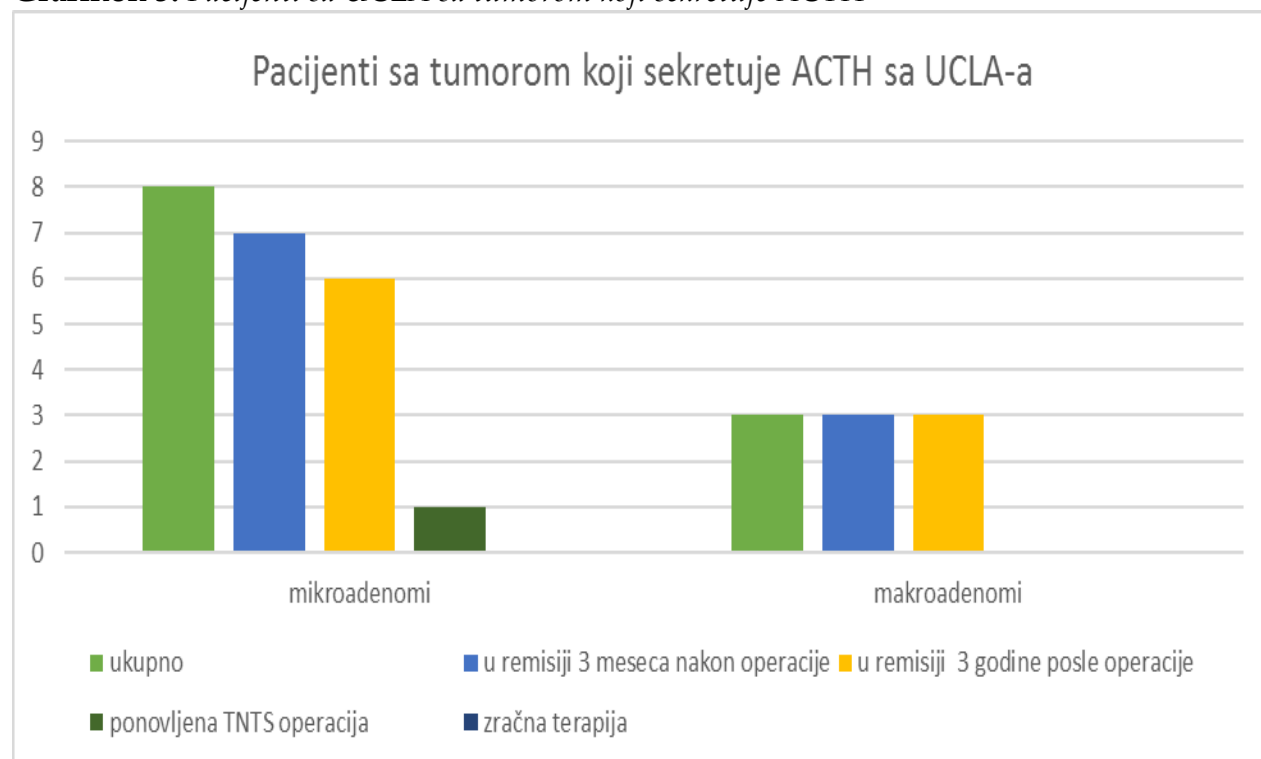
Od ukupnog broja pacijenata sa Kušingovom bolešću (KB) deset pacijenata je postiglo biohemijsku remisiju (kortizol u 8 ujutro postoperativno je bio <2ng/dL) i svih deset pacijenata je imalo normalan postoperativni NMR 3 meseca posle hirurškog uklanjanja tumora (Tabela 14, Grafikon 5). Od ovih deset pacijenata 9 je ostalo stabilno u toku perioda praćenja od 3 godine i imalo nepromenjen nalaz NMR posle 3 godine. Jedna pacijentkinja je inicijalno imala kriterijum za uspostavljanje stanja remisije ali je 4 meseca posle operacije imala ponovno povišenje kortizola. Ova pacijentkinja je imala ponovnu TNTS operaciju koja nije bila uspešna. Pacijentkinja se odlučila za bilateralnu adrenalektomiju jer je htela da planira trudnoću. Konačno jedan od 11 pacijenata sa Kušingovom bolešću nije imao normalizaciju ACTH i kortizola ni inicijalno 3 meseca posle hirurške intervencije. Nivo ACTH u plazmi je ostao povišen (664pg/mL) ali pituitarni NMR ne pokazuje tumor 5 godina posle inicijalne TNTS hirurgije. Pacijent je lečen medikamentno i to korišćeni su kabergolin, pasireotid, ketokonazol, roscovitine i L-ketokonazol da bi se postigla klinička kontrola oboljenja.

Dakle, 90% pacijenata sa Kušingovom bolešću je ušlo u remisiju posle TNTS operacije dok je ukupno 82% pacijenata od ukupnog broja operisanih ostalo u remisiji posle 3 godine praćenja.

Tabela 14. *Pacijenti sa UCLA sa ACTH sekretujućim tumorom*

UCLA	Pacijenti sa ACTH sekretujućim tumorom	
	11	
	mikroadenomi	makroadenomi
	8	3
Biohemijski i radiografski u remisiji posle 3 meseca	7	3
U remisiji posle 3 godine	6	3
Ponovljena TNTS hirurgija	1	0
Primili medikamentnu terapiju	1	0

Grafikon 5. *Pacijenti sa UCLA sa tumorom koji sekretuje ACTH*



Tumori koji luče prolaktin sa UCLA

Od ukupnog broja pacijenata koji su uključeni u studiju, 12 pacijenata (10% od svih pacijenata sa UCLA) je imalo tumore koji luče prolaktin. Od toga su 5 bili makroadenomi a 7 mikroadenomi.

Tri meseca nakon hirurškog uklanjanja pituitarnog tumora 8 od ovih 12 pacijenata sa prolaktinomom je imalo normalnu koncentraciju prolaktina u krvi, dok je nalaz NMR-a bio normalan i bez vidljivog tumora. Svih osam pacijenata je ostalo u remisiji posle 3 godine praćenja (Tabela 15, Grafikon 6).

Od 12 pacijenata sa prolaktinomom, 3 pacijenta (25%) je imalo perzistentnu hiperprolaktinemiju 3 meseca posle hirurškog uklanjanja tumora. Od toga su dva pacijenta imala kontrolu bolesti medikamentnom terapijom kabergolinom dok je jedan pacijent nastavio samo sa praćenjem bez terapije jer nije imao indikacije za dalje lečenje minimalno povišenog nivoa prolaktina. Od ova tri pacijenta koji su imali biohemijsku potvrdu povišenog prolaktina 3 meseca posle TNTS hirurgije dva pacijenta nisu imala vidljiv tumor na NMR-u u to vreme i nisu pokazala rast tumora u toku tri godine praćenja. Treći pacijent sa povišenim nivoom prolaktina na praćenju tri meseca nakon hirurgije je imao vidljiv tumor na NMR-u u to vreme i veličina tumora je ostala nepromenjena posle tri godine praćenja.

Od ukupno 12 pacijenata sa prolaktinomom jedan pacijent je imao normalan nivo prolaktina ali radiološki nalaz pokazao postojanje rezidualnog tumora prema nalazu neuroradiologa. Ovaj NMR nalaz tumora je ostao stabilan u toku tri godine praćenja.

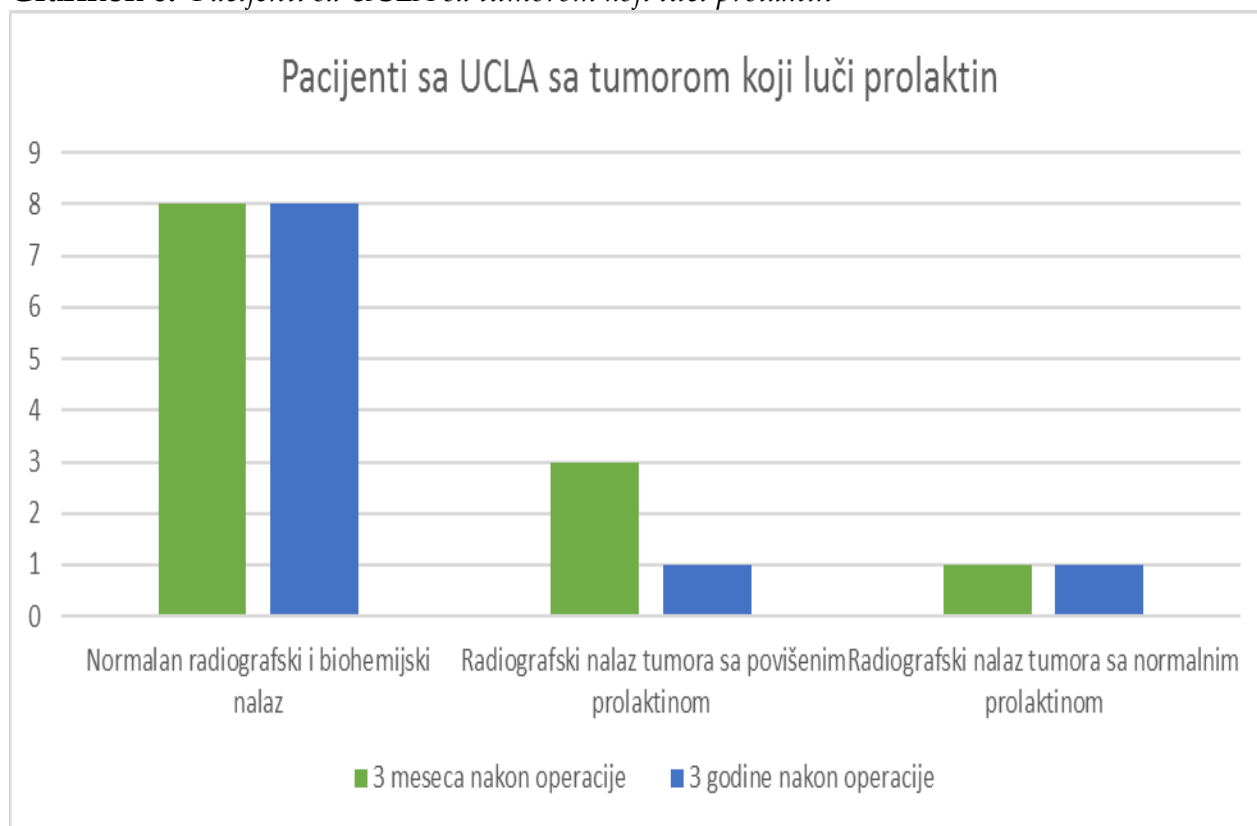
Dakle, 66.7% pacijenata sa prolaktinomom je ušlo u remisiju posle TNTS operacije i isto toliko je ostalo u remisiji posle 3 godine praćenja.

Tabela 15. *Pacijenti sa UCLA sa tumorom koji sekretuje prolaktin*

UCLA	Pacijenti sa tumorom koji sekretuje prolaktin	
	12	
Veličina tumora	Mikroadenomi	Makroadenomi
	7	5
Biohemijski i radiografski u remisiji 3 meseca nakon operacije	5	2
3 godine nakon operacije	5	2
Terapija lekovima	2	3

Od ukupnog broja pacijenata koji su imali TSTS operaciju za tumore hipofize koji luče prolaktin kojih je bilo 12, njih 7 su imali mikroadenom a 5 makroadenom. Od 7 mikroadenoma 5 pacijenata su bili izlečeni na tromesečnom pregledu uključujući radiografski nalaz kao i biohemijski nalaz i svi ovi pacijenti ostali su u remisiji tokom trogodišnjeg minimalnog perioda praćenja. Dva pacijenta koja su imala operaciju mikroadenoma koji luči prolaktin na tromesečnom pregledu imali su perzistentni aktivni prolaktinom od čega je jedan pacijent imao vidljiv rest tumora a jedan samo pozitivan biohemijski nalaz povišenog prolaktina. Ova dva pacijenta imala su nepromenjen status na trogodišnjem pregledu. Jedan, koji je imao vidljiv rest tumora je bio na medikamentnoj terapiji koja se nastavila na trogodišnjem pregledu. Drugi pacijent je imao poboljšani nalaz ali i dalje povišen prolaktin nakon operacije ali nije zahtevao medikamentnu terapiju usled nedostatka simptoma i indikacija za dalju terapiju.

Grafikon 6. *Pacijenti sa UCLA sa tumorom koji luči prolaktin*



Ki-67 kao prediktor postoperativnog rasta tumora/rekurentnog tumora

Podatak o vrednostima proliferativnog indeksa Ki-67 bio je dostupan kod 115 od 124 pacijenata (Grafikon 7). Kod ostalih devet pacijenata tumor je imao značajnu apopleksiju ili nekrozu, ili je inflamatorni ćelijski infiltrat učinio rezultat evaluacije Ki-67 statusa nepouzdanim. Učestalost faktora Ki-67 kod 115 pacijenata bila je u rasponu od 1-25% (mean $\pm$ SD Ki-67 LI: $2.9 \pm 3.2\%$) i nije se značajno razlikovala između tumora koji su imali rast (mean $\pm$ SD Ki-67 LI: $2.7 \pm 1.7\%$, n=16) u poređenju sa tumorima koji nisu imali rast posle tri godine praćenja (mean $\pm$ SD Ki-67 LI: $2.9 \pm 3.3\%$, n=98).

Najviši proliferativni indeks Ki-67 od 25% je detektovan kod dva pacijenta sa mikroadenomima (PRL i ACTH-sekretujući tumori) koji nisu imali nalaz rezidualnog tumora posle tri meseca niti nalaz rasta tumora posle tri godine praćenja.

Trideset sedam od 115 pacijenata (32%) koji su imali podatke o indeksu Ki-67 imali su vrednost Ki-67 višu od 3% (Tabela 16). Ova vrednost faktora Ki-67 se prema nekim studijama smatra prediktorom za viši rizik za agresivnije ponašanje tumora i viši rizik za rekurentni tumor.

Od ovih 37 pacijenata sa indeksom proliferacije Ki-67 višim od 3%, 27 pacijenata nije imalo rezidualni tumor na NMR nalazu 3 meseca posle hirurškog uklanjanja pituitarnog tumora dok su samo dva pacijenta imala rekurentni tumor u toku tri godine praćenja.

Od ovih 37 pacijenata sa faktorom Ki-67 višim od 3%, 4 su imala neodređen nalaz postoperativnog NMR-a posle tri meseca od hirurškog uklanjanja pituitarnog tumora a nijedan od ovih tumora nije pokazao rast u toku tri godine praćenja.

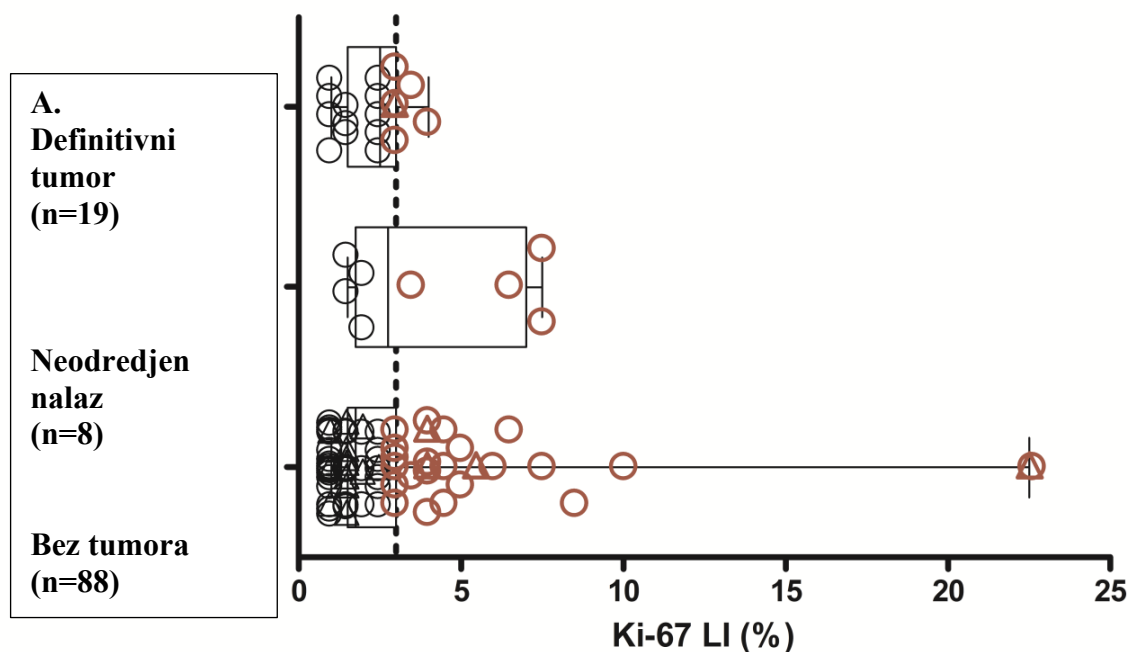
Od pomenutih 37 pacijenata sa faktorom Ki-67 višim od 3%, 6 pacijenata je imalo rezidualni tumor na NMR nalazu 3 meseca posle hirurškog uklanjanja pituitarnog tumora a 5 od ovih šest pacijenata je imalo rast tumora u toku 3 godine praćenja.

Tabela 16. *Pacijenti sa tumorom hipofize i indeksom Ki-67 višim od 3%*

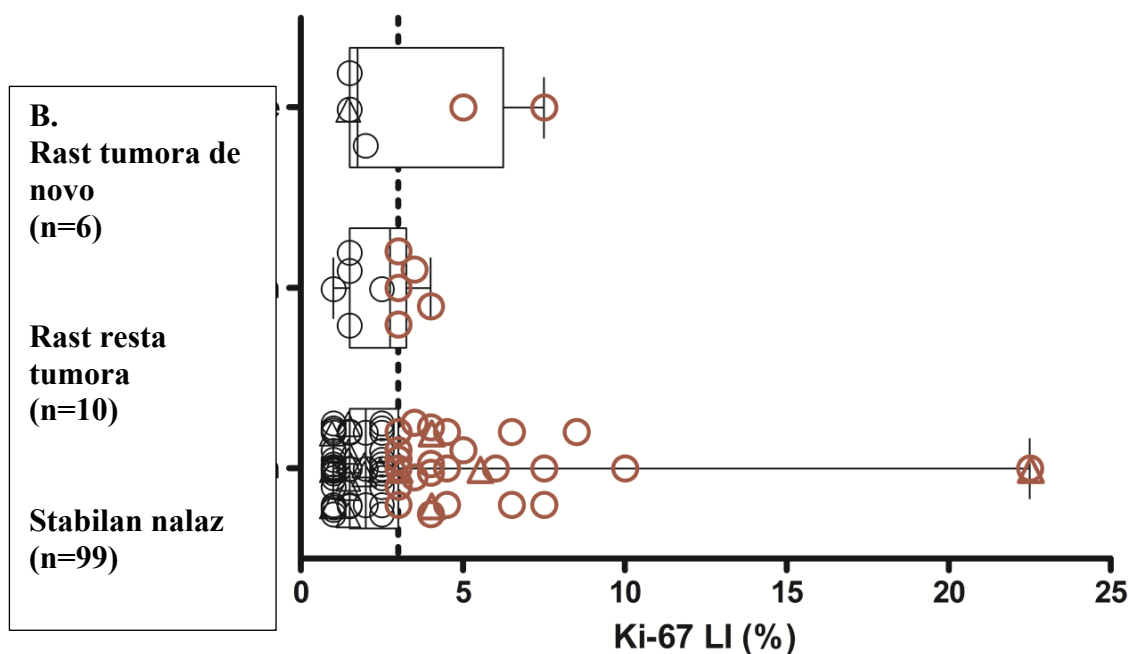
UCLA	Pacijenti sa tumorom hipofize i Ki-67 preko 3%		
	37		
	Normalan radiografski nalaz	Neodređen radiografski nalaz	Rezidualni radiografski nalaz
3 meseca nakon operacije	27	4	6
3 godine nakon operacije	25 (kod 2 rast tumora)	4 (nije bilo rasta tumora)	6 (kod 5 rast tumora)

Grafikon 7. Distribucija indeksa Ki-67 kod pacijenata sa UCLA

A)



B)



Grafikon 7: Distribucija indeksa Ki-67 kod 115 od 124 pacijenta u odnosu na NMR hipofize 3 meseca nakon operacije (definitivni tumor, neodređen nalaz, bez tumora) (A) i ishod u toku praćenja od 3 godine (rast tumora de novo, stabilan nalaz, rast resta tumora) (B)

*Mikroadenomi su označeni trouglom a makroadenomi krugom. Crvena boja označava Ki-67 $\geq 3\%$

KNOSP skor kao faktor predikcije kod evaluacije rezultata hirurškog uklanjanja pituitarnih tumora i rizika za ponovni rast tumora

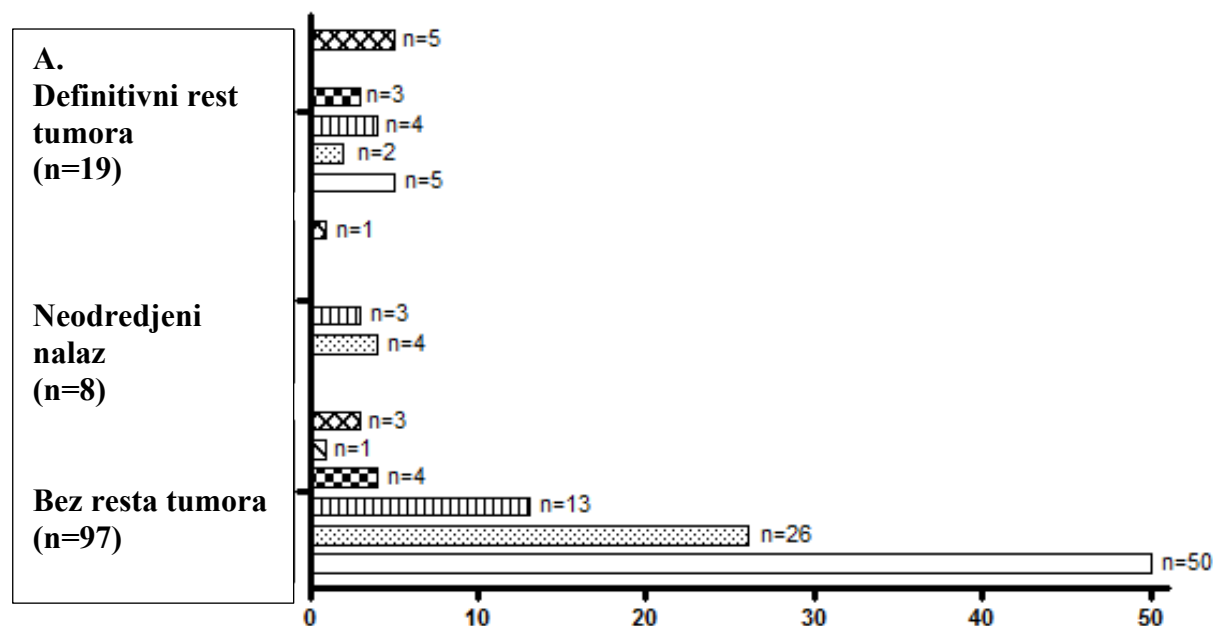
Od ukupno 96 pacijenata koji na postoperativnom NMR-u tri meseca nakon operativnog lečenja nisu imali rezidualni tumor, KNOSP skor na preoperativnom NMR-u pokazao je da su 89 (92%) bili neinvazivni (G0 n=50 (52%), G1 n=26 (77%), i G2 n=14 (14%)), 4 tumora su imali mogućnu invaziju kavernoznog sinusa (G3a) i 4 tumora su imali definitivnu invaziju kavernoznog sinusa (G3b n=1 (1%), G4 n=3 (3%)) (Grafikon 8).

Od ukupno 19 pacijenata koji su imali definitivni rezidualni tumor na postoperativnom NMR-u tri meseca nakon hirurškog uklanjanja tumora hipofize, KNOSP skor je pokazao da su kod 11 pacijenata tumori bili neinvazivni (G0 n=5, G1 n=2, G2 n=4), tri pacijenta su imali tumore sa mogućom invazijom kavernoznog sinusa (16%, G3a) i 5 tumora su bili invazivni (26%, G4) (Grafikon 8).

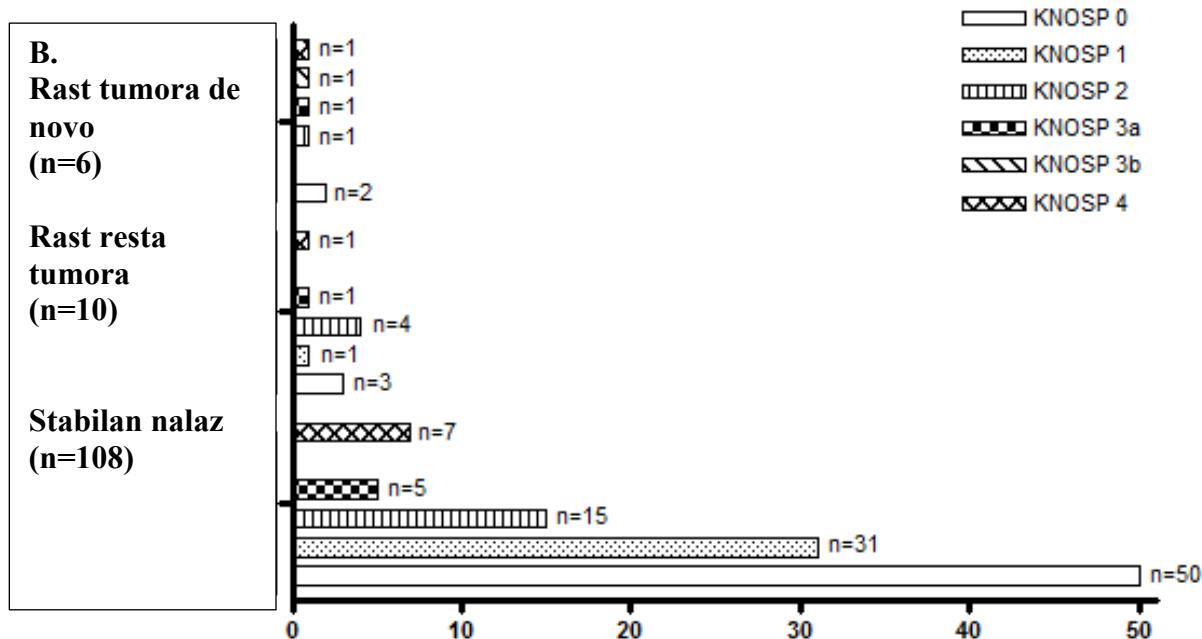
Kod 6 pacijenata kod kojih je registrovana prava rekurencija, odnosno ponovno pojava tumora u toku tri godine praćenja, 3 tumora su bili neinvazivni u odnosu na KNOSP skor (G0 n=2, G2 n=1), 1 tumor je imao mogućnu invaziju kavernoznog sinusa a 2 tumora su bili invazivni (G3b n=1, G4 n=1) (Grafikon 8)

Grafikon 8. KNOSP rangiranje u toku 3 godine praćenja pacijenata

A)



B)



KNOSP rangiranje kod 124 pacijenta prema NMR-u hipofize 3 meseca postoperativno (definitivni rest tumora, neodređen nalaz, bez resta tumora) (A) i ishod tokom 3 godine praćenja (rast tumora de novo, rast resta tumora, bez rasta tumora) (B)

*KNOSP 0, 1, 2 bez invazije kavernoznog sinusa, KNOSP 3a, neodređena invazija KS, KNOSP 3b, 4; definitivna invazija KS.

Karakteristike pacijenata Odeljenja za neuroendokrinologiju UKCS

U deo studije koji je rađen Odeljenju za neuroendokrinologiju Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKCS u studiju je uključeno ukupno 78 pacijenata koji su imali hirurško uklanjanje tumora hipofize koji sekretuju ili hormon rasta ili ACTH u periodu između januara 2008. i decembra 2014. godine i period praćenja od minimum 3 godine. Pacijenti su praćeni u trajanju između 3 i 11 godina. U ovom periodu operisano je ukupno 70 pacijenata sa tumorima hipofize koji luče hormon rasta. Od toga je ukupno 57 pacijenata imalo praćenje u trajanju od minimum 3 godine. U istom periodu je od tumora koji luče ACTH operisan je 21 pacijent koji su potom imali postoperativno praćenje od minimum 3 godine.

Pacijenti koji su uključeni u studiju bili su starosne dobi između 18 i 76 godina. Među pacijentima koji su uključeni u studiju bilo je 25 muškaraca i 53 žene. Prosečna starost pacijenata iznosila je 48.5 godinu. (Tabela 17).

Tabela 17. Demografski podaci pacijenata koji su uključeni u studiju u UKCS

Ukupan broj pacijenata	78
Raspon godina pacijenata	18 – 76
Prosečna starost pacijenata (godine)	48.5
Pol (Ž/M)	53/25

Od ukupno 78 pacijenata koji su imali radiografsko, kliničko i biohemijsko praćenje u trajanju od 3 ili više godina posle hirurškog odstranjivanja tumora hipofize, 49 pacijenata su imali makroadenome. Od 49 pacijenata koji su imali makroadenom hipofize, njih 43 je imalo akromegaliju, a 6 je imalo Kušingovu bolest. Od ukupnog broja pacijenata koji su uključeni u studiju, njih 29 je imalo mikroadenom hipofize. Od 29 pacijenata sa mikroadenomima, 15 su produkovala adrenokortikotrofni hormon a njih 14 je produkovalo hormon rasta (Tabela 18).

Tabela 18. Prikaz pacijenata sa makro i mikroadenomom hipofize operisanih na UKCS

	Makroadenom hipofize N=49	Mikroadenom hipofize N=29
Akromegalija	43	14
Kušingova bolest	6	15

Rezultati hirurškog lečenja tumora hipofize na UKCS nakon 3 meseca praćenja

Od ukupnog broja pacijenata koji su lečeni na UKCS koji iznosi 78 pacijenata, 36 je izlečeno prema evaluaciji tri meseca posle operacije. Jedan pacijent koji je imao akromegaliju je pokazao ponovo povišen hormon rasta jednu godinu posle operacije pa je ovaj ukupan broj izlečenih smanjen na 35 u toku perioda posmatranja od 4 do 8 godina (tabela 19).

Tabela 19. Poređenje ishoda operacije pacijenata sa tumorom hipofize iz UKCS 3 meseca nakon operacije

	Ishod			p vrednost
	Svi pacijenti N=78	Nije izlečen N=42	Izlečen N=36*	
Starost (godine)	48.9 (12.1)	46.8 (11.6)	51.5 (12.4)	0.089
Pol (%):				0.985
Ženski	53 (67.9%)	28 (66.7%)	25 (69.4%)	
Muški	25 (32.1%)	14 (33.3%)	11 (30.6%)	
Akromegalija (%):				0.151
Akromegalija	57 (73.1%)	34 (81.0%)	23 (63.9%)	
Kušingova bolest	21 (26.9%)	8 (19.0%)	13 (36.1%)	
Veličina (%):				0.002
Mikroadenom	30 (38.5%)	9 (21.4%)	21 (58.3%)	
Makroadenom	48 (61.5%)	33 (78.6%)	15 (41.7%)	

*jedan pacijent koji je na prvom tromesečnom pregledu bio izlečen pokazao je povišen hormon rasta posle godinu dana

U Tabeli 19 prikazani su rezultati operativnog lečenja pacijenata UKCS u odnosu na izlečenje, evaluacija nakon 3 meseca od operacije. U grupi izlečenih bilo je 36 pacijenata, dok je u grupi neizlečenih bilo 42 pacijenta. Izlečeni pacijenti bili su u proseku stariji od neizlečenih, iako ova razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,089$). Najveći broj pacijenata bio je ženskog pola u obe grupe i najveći broj pacijenata imao je akromegaliju. U grupi pacijenata koji nisu bili izlečeni najveći procenat pacijenata je imalo makroadenom (78,6%), dok je u grupi izlečenih bio približno isti broj pacijenata sa makro- i mikroadenomom. Razlika u veličini tumora između izlečenih i neizlečenih pacijenata bila je statistički značajna ($p = 0,002$).

Tabela 20. Prediktori izlječenja kod pacijenata sa UKCS (svi pacijenti)

Zavisna promjenjiva: biohemojska remisija		Ne	Da	OR (Univarijantna)	OR (Multivarijantna)
Starost (godine)	Aritmetička sredina (SD)	46,8 (11,6)	51,5 (12,4)	1,03 (1,00-1,08, p=0,090)	1,04 (0,99-1,08, p=0,105)
Pol	Ženski	28 (52,8)	25 (47,2)	0,88 (0,33-2,29, p=0,793)	1,19 (0,41-3,53, p=0,749)
	Muški	14 (56,0)	11 (44,0)		
Veličina tumora	Mikroadenom	9 (30,0)	21 (70,0)	0,19 (0,07-0,51, p=0,001)	0,23 (0,07-0,68, p=0,009)
	Makroadenom	33 (68,8)	15 (31,2)		
Tip	Akromegalija	34 (59,6)	23 (40,4)	2,40 (0,87-6,95, p=0,095)	1,59 (0,46-5,55, p=0,457)
	Kušingova bolest	8 (38,1)	13 (61,9)		

Tabela 20 prikazuje model multivarijantne logističke regresije gde je kao ishod uzeto izlječenje, a ispitivani su kao prediktori godine starosti, pol, veličina tumora i prisustvo Kušingove bolesti. Uključeni su svi pacijenti. Značajan prediktor ishoda bila je samo veličina tumora (mikroadenom, $p = 0,009$).

Tabela 21. Prediktori izlječenja kod pacijenata sa UKCS (svi pacijenti)

Zavisna promjenjiva: biohemijska remisija		Ne	Da	OR (Univarijantna)	OR (Multivarijantna)
Starost (godine)	Aritmetička sredina (SD)	46,8 (11,6)	51,5 (12,4)	1,03 (1,00-1,08, p=0,090)	1,03 (0,99-1,08, p=0,131)
Pol	Ženski	28 (52,8)	25 (47,2)	0,88 (0,33-2,29, p=0,793)	1,15 (0,39-3,38, p=0,798)
	Muški	14 (56,0)	11 (44,0)		
Veličina tumora	Mikroadenom	9 (30,0)	21 (70,0)	0,19 (0,07-0,51, p=0,001)	0,19 (0,07-0,53, p=0,002)
	Makroadenom	33 (68,8)	15 (31,2)		

Tabela 21 prikazuje model multivarijantne logističke regresije gde je kao ishod uzeto izlečenje a ispitivani su kao prediktori godine starosti, pol i veličina tumora. Uključeni su svi pacijenti. Značajan prediktor ishoda bila je samo veličina tumora ($p=0,002$).

Tumori koji sekretuju ACTH iz UKCS

Ukupno 21 pacijent je operisan u Klinici za neurohirurgiju UKCS u periodu između 2008 i 2014 godine sa tumorima koji luče ACTH i imalo minimum 3 godine praćenja. Pacijenti su praćeni od 3 do 10 godina posle operacije. Od ovih pacijenata 15 su imala mikroadenome a 6 makroadenome.

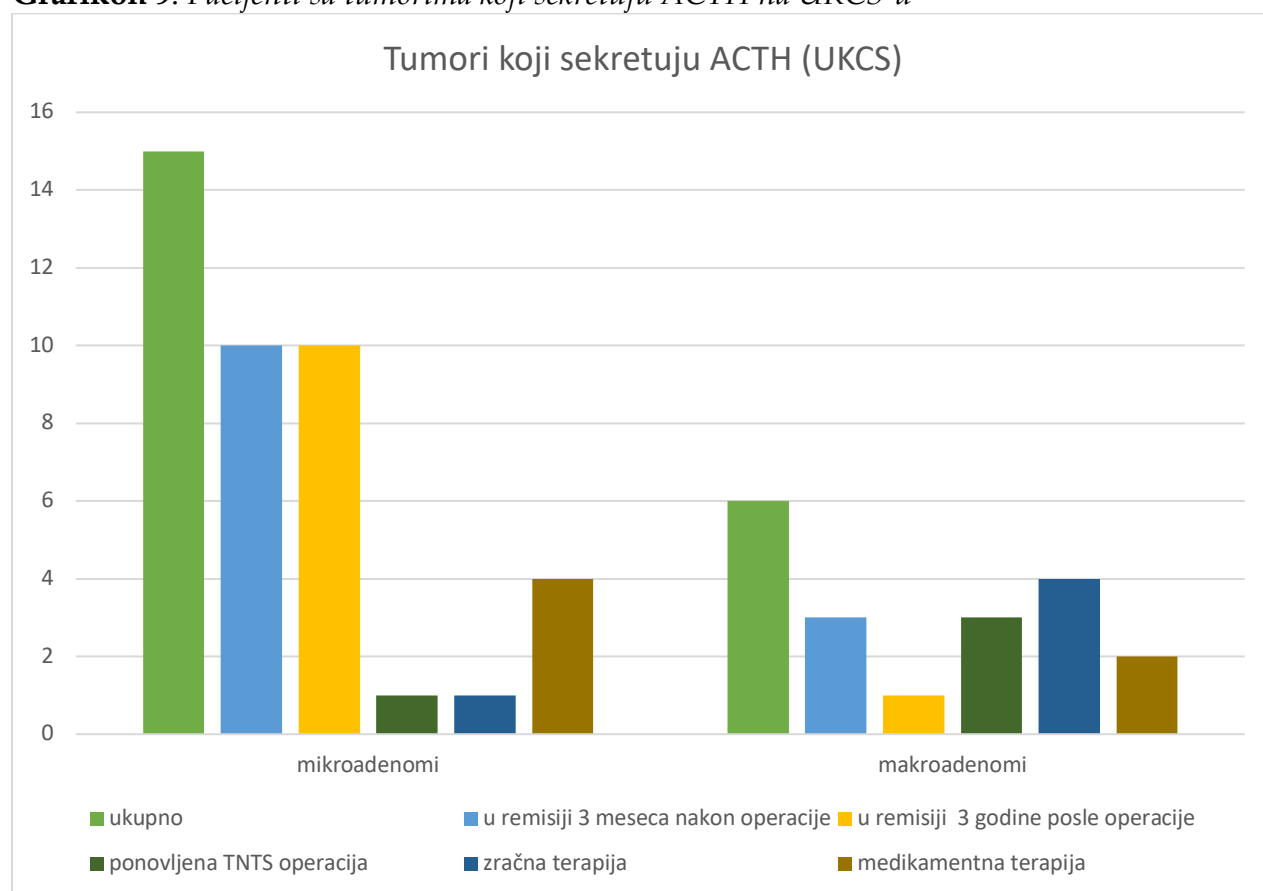
Od 15 pacijenata koji su imali mikroadenome njih deset su postoperativno bili u remisiji Kušingove bolesti. Od ovih deset pacijenata svih deset su ostali u remisiji tokom perioda praćenja od minimum 3 godine ali je jedan pacijent imao recidiv nakon šest godina a još jedan pacijent imao recidiv nakon deset godina od operacije. Od ukupno 15 pacijenata koji su imali mikroadenome pet pacijenata su imali perzistentnu Kušingovu bolest nakon operacije. Dva od ovih pet pacijenata su u kasnijem toku lečenja primili zračnu terapiju. Četiri od ovih pet pacijenata koji su imali perzistentnu Kušingovu bolest nakon operacije su primali medikamentnu terapiju od čega dva pacijenta ketokonazol a druga dva pacijenta pasireotid (Tabela 22).

Od ukupno 6 pacijenata koji su imali makroadenome njih 3 su bili u remisiji Kušingove bolesti na prvom tromesečnom pregledu. Od ova tri pacijenta jedan je ostao u trajnoj remisiji dok su dva imala recidiv u toku tri godine praćenja. Ova dva pacijenta su u kasnijem toku lečenja primili zračnu terapiju a jedan od njih je imao i ponovljenu TSTS operaciju. Od tri pacijenta koji su imali makroadenome a nisu bili u remisiji posle operacije jedan pacijent je imao reoperaciju, jedan je imao zračnu terapiju i medikamentnu terapiju ketokonazolom a poslednji je imao reoperaciju, zračnu terapiju i medikamentno lečenje ketokonazolom (Tabela 21, Grafikon 9).

Tabela 22. *Pacijenti sa ACTH sekretujućem tumorom iz UKCS*

Ustanova UKCS	Pacijenti sa ACTH sekretujućim tumorom hipofize (n=21)	
	Mikroadenom hipofize	Makroadenom hipofize
	15	6
Biohemijski i radiografski u remisiji 3 meseca nakon operacije	10	3
U remisiji 3 godine nakon operacije	10	1
Ponovljena TNTS hirurgija	1	3
Primili zračnu terapiju	1	4
Primili medikamentnu terapiju	4	2

Grafikon 9. *Pacijenti sa tumorima koji sekretuju ACTH na UKCS-u*



Tumori koji luče hormon rasta iz UKCS

Tabela 23 prikazuje model multivarijantne logističke regresije gde je kao ishod uzeto izlečenje, ispitivani su prediktori godine starosti, pol i veličina tumora, a uključeni su pacijenti sa akromegalijom. Značajan prediktor ishoda bila je samo veličina tumora (mikroadenom, $p = 0.043$).

Tabela 23. Prediktori izlečenja kod pacijenata sa akromegalijom iz UKCS

Ishod: Izlečen / Nije izlečen		
Prediktor	OR (95% CI)	p-vrednost
Godine (+1 godina)	0.973 (0.925, 1.022)	0.277
Muški pol	1.079 (0.326, 3.695)	0.901
Mikroadenom	0.236 (0.053, 0.918)	0.043

Ukupno 57 pacijenata je operisano u Klinici za neurohirurgiju UKCS u periodu između januara 2008. i decembra 2014. godine sa dijagnozom tumora hipofize koji sekretuju hormon rasta i imalo minimum 3 godine praćenja. Od ovog broja pacijenata 21 pacijent (37%) je bilo muškog a 36 (63%) ženskog pola. Pacijenti su praćeni između 3 i 11 godina posle operacije. Od ovih 57 pacijenata 14 pacijenata su imala mikroadenom hipofize a 43 makroadenom.

Od ukupno 14 pacijenata koji su imali mikroadenom hipofize koji sekretuje hormon rasta, 9 pacijenata je postoperativno normalizovalo sekreciju hormona rasta i imalo uredan nalaz NMR-a postoperativno (Tabela 24). Od ovih 9 pacijenata svih 9 su ostali u remisiji u toku perioda praćenja koji je bio između 4 i 9 godina postoperativno.

Od 14 pacijenata sa mikroadenomom hipofize koji sekretuje hormon rasta, 5 pacijenata je imalo povišen hormon rasta i IGF-1 postoperativno (Grafikon 10). Od ovih 5 pacijenata, 4 pacijenta je medikamentno lečeno LSR u toku perioda praćenja od 3 do 8 godina postoperativno a jedan pacijent ne prima terapiju za blagu perzistentnu akromegaliju. Od lekova koje su ovi pacijenti u toku perioda praćenja koristili tu su depo preparat oktreotida u dozama između 10mg svakih 8 nedelja i 30 mg mesečno, bromokriptin i depo preparat lanreotida.

Od 43 pacijenta koji su imali makroadenom hipofize koji sekretuje hormon rasta, 13 pacijenata je imalo normalan nivo IGF-1 3 meseca posle operacije. Od ovih 13 pacijenata, 12 pacijenata je ostalo u remisiji u toku perioda praćenja koji je bio između 4 i 8 godina postoperativno dok je jedan pacijent godinu dana nakon TNTS operacije imao ponovno povišen nivo hormona rasta i IGF-1 i bio upućen na dalju medikamentnu i zračnu

terapiju. Od 13 pacijenata koji su bili izleženi operativnim lečenjem, 4 pacijenata je postoperativno imalo hipopituitarizam dok je jedan od ova 4 pacijenta imao i permanentni dijabetes insipidus.

Od ukupno 43 pacijenta koji su imali makroadenom hipofize koji sekretuje hormon rasta, 30 pacijenata je imalo povišen nivo IGF-1 3 meseca posle operacije. Od ovih 30 pacijenata koji nisu bili izleženi posle TNTS operacije, 9 pacijenata je primilo zračnu terapiju u periodu između jedne i pet godina nakon hirurškog uklanjanja tumora.

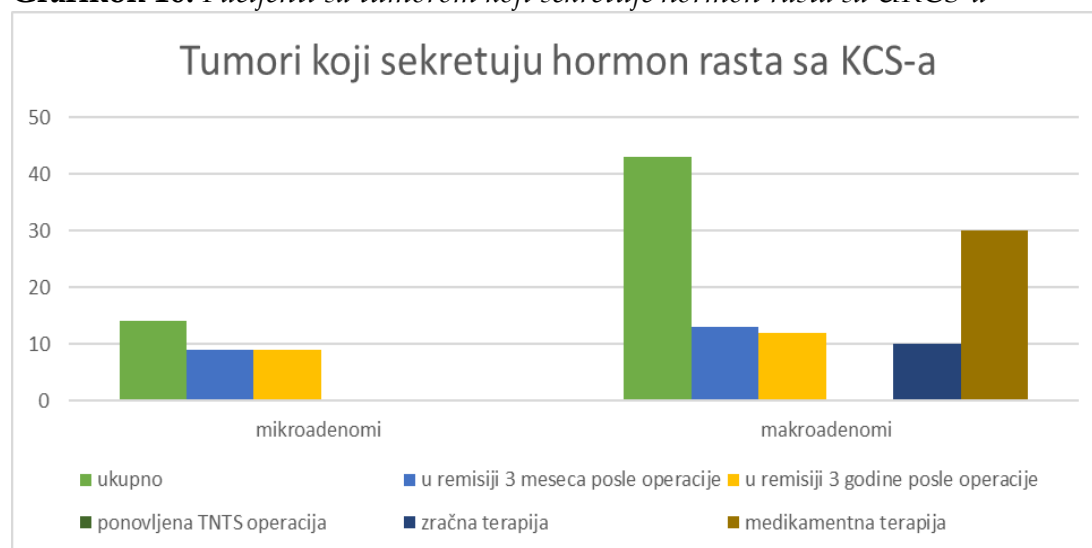
Od 30 pacijenata koji nisu bili izleženi posle TNTS operacije, 29 pacijenata je nastavilo medikamentnu terapiju a jedan pacijent je nastavio praćenje bez medikamentne terapije, sa blago povišenim nivoom IGF-1.

U medikamentnoj terapiji perzistentne akromegalije korišćeni su depo preparati oktreotida ili lanreotida, dok su neki pacijenti imali i dodatnu terapiju kabergolinom ili bromokriptinom.

Tabela 24. *Pacijenti sa tumorom hipofize koji sekretuje hormon rasta iz UKCS*

Ustanova UKCS	Pacijenti sa tumorom hipofize koji sekretuje hormon rasta (n=57)	
	Mikroadenom hipofize	Makroadenom hipofize
	14	43
Biohemijski i radiografski u remisiji 3 meseca nakon operacije	9	13
U remisiji 3 godine nakon operacije	9	12
Ponovljena TNTS operacija	0	
Primili zračnu terapiju	0	10
Primili medikamentnu terapiju	0	30

Grafikon 10. *Pacijenti sa tumorom koji sekretuje hormon rasta sa UKCS-a*



Rezultati iz oba centra UCLA i UKCS

Ukupno je bilo 40 pacijenata sa tumorom hipofize (akromegalija i Kušingova bolest) uključenih sa UCLA i 78 pacijenata sa akromegalijom i Kušingovom bolešću uključenih iz UKCS. Distribucija tih pacijenata u zavisnosti od veličine adenoma hipofize prikazana je u Tabeli 25. Uočava se slična učestalost makroadenoma kod pacijenata sa Kušingovom bolešću u UKCS u odnosu na UCLA, kao i makroadenoma kod pacijenata sa akromegalijom u dva centra.

Kada su bazno analizirani svi pacijenti sa Kušingovom bolešću lečeni u istom centru a operisani do 2018.godine, saznaje se da je ukupno 49 bolesnika bilo dijagnostikovano do 2018 godine, a da je od tog broja njih 43 (87.7%) operisano. Od ukupno 49 bolesnika njih 14 je imalo makroadenom (28%) a ostalih 35 mikroadenom hipofize, što je približnije podacima iz UCLA i drugih centara. Od tih 14 pacijenata sa makroadenomom njih 10 je postiglo remisiju operacijom a od 35 mikroadenoma njih 22 je postiglo remisiju operacijom. Međutim, ovi podaci nisu uključeni u našu studiju jer nema dostupnih podataka o njihovom praćenju. U studiju su uključeni podaci o 21 pacijenata sa Kušingovom bolešću koji su ispunjavali sve kriterijume za uključanje u studiju kao što je praćenje od minimum 3 godine.

Tabela 25. Distribucija pacijenata sa akromegalijom i Kušingovom bolešću prema veličini tumora hipofize iz 2 centra

	UCLA		UKCS	
	Akromegalija	Kušingova bolest	Akromegalia	Kušingova bolest
Mikroadenom (%)	4 (14)	8 (73)	14 (25)	15 (71)
Makroadenom (%)	25 (86)	3 (27)	43 (75)	6 (29)
UKUPNO	29	11	57	21

Tumori hipofize koji sekretuju ACTH

Ukupno je bilo 32 pacijenta koji su imali tumore koji sekretuju ACTH koji su u studiju bili uključeni sa UCLA i UKCS.

Pacijenti iz oba centra su većinom imali mikroadenome, 71% sa UKCS, 73% sa UCLA.

Tabela 26. Pacijenti sa tumorima koji luče ACTH u toku 3 godine praćenja

	UKCS	UCLA
Ukupan broj pacijenata	21	11
Biohemijski i radiografski u remisiji 3 meseca nakon operacije	13	10
U remisiji 3 godine nakon operacije	11	9

Od 32 pacijenata koji su imali tumore koji sekretuju ACTH, 21 su bili operisani na UKCS-u a 11 na UCLA.

Od ukupnog broja pacijenata koji su operisani na UKCS-u njih 13 su imali normalan nalaz NMR-a i normalan nivo hormona rasta 3 meseca posle operacije. Od ukupnog broja pacijenata koji su operisani na UCLA njih 10 je imalo normalan NMR i normalan nivo hormona rasta 3 meseca posle operacije. U toku tri godine praćenja svi osim jednog pacijenta u UCLA su ostali u remisiji. Od 13 pacijenta koji su inicialno bili u remisiji sa UKCS njih 11 je ostalo u remisiji u toku perioda praćenja od 3 godine. (Tabela 26, Grafikon 12).

Grafikon 11. *Pacijenti iz dva centra sa tumorima koji sekretuju ACTH*

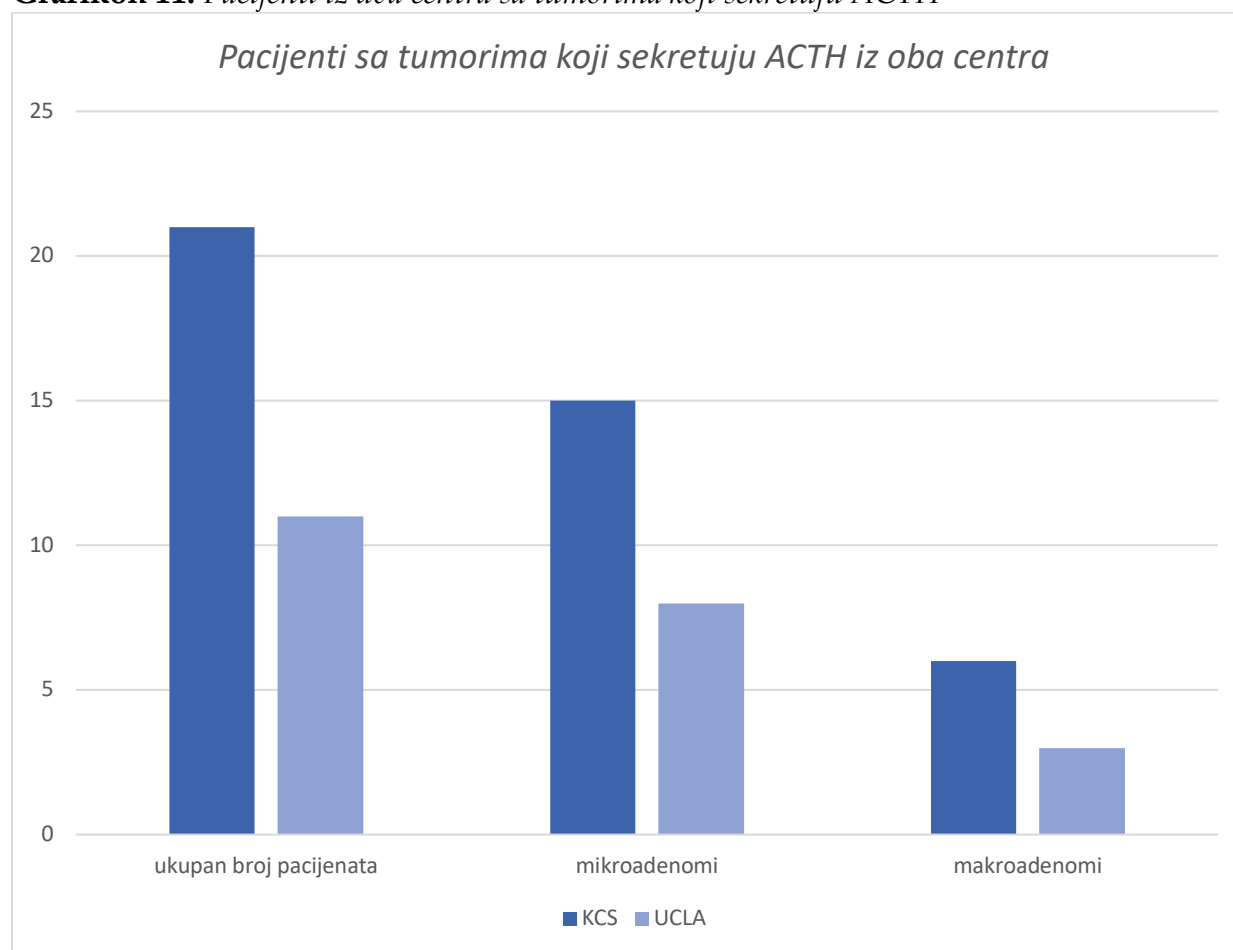


Tabela 27: Učestalost biohemijske remisije kod pacijenata sa Kušingovom bolešću lečenih u UKCS i UCLA

Biohemijska remisija				
	Svi pacijenti	Ne	Da	p vrednost
	N=32	N=9	N=23	
Centar:				0,115
UCLA	11 (34.4%)	1 (11,1%)	10 (43.5%)	
UKCS	21 (65.6%)	8 (88,9%)	13 (56.5%)	

Tabela 27 prikazuje učestalost biohemijske remisije kod pacijenata sa Kušingovom bolešću lečenih u UKCS i UCLA. Nisu uočene statistički značajne razlike u učestalosti biohemijske remisije u vezi sa mestom lečenja ($p=0,115$).

Grafikon 12. *Pacijenti iz oba centra sa tumorima koji sekretnu ACTH u toku 3 godine praćenja*

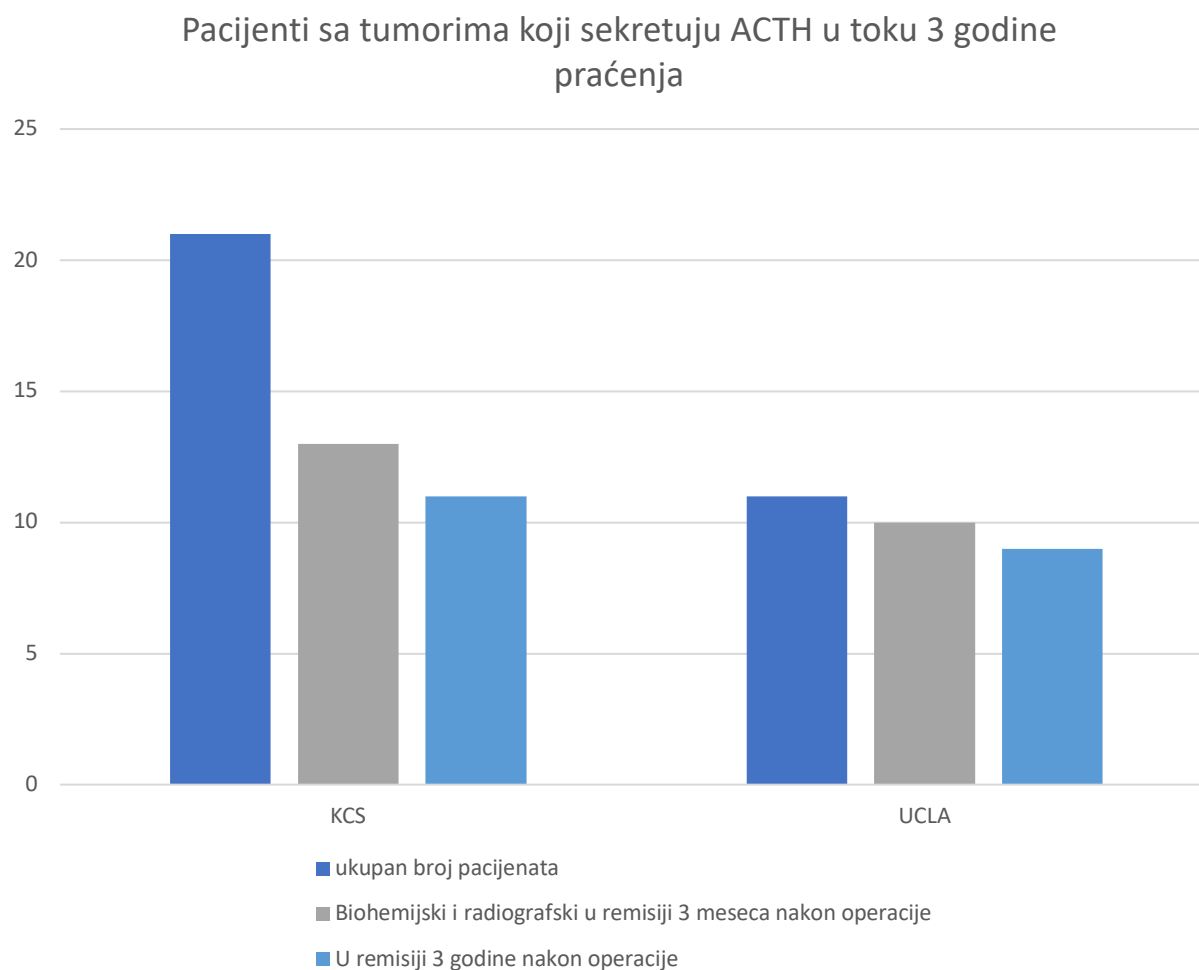


Tabela 28. Biohemijska remisija kod pacijenata sa Kušingovom bolešću

Biohemijska remisija				
	Svi pacijenti	Ne	Da	p vrednost
	N=32	N=9	N=23	
Centar:				0,115
UCLA	11 (34.4%)	1 (11,1%)	10 (43.5%)	
UKCS	21 (65.6%)	8 (88,9%)	13 (56.5%)	

Tabela 28 prikazuje učestalost biohemijske remisije kod pacijenata sa Kušingovom bolešću lečenih u UKCS i UCLA. Nisu uočene statistički značajne razlike u učestalosti biohemijske remisije u vezi sa mestom lečenja ($p=0,115$).

Tumori koji sekretuju hormon rasta

Ukupno je iz oba centra operisano 86 pacijenata koji sekretuju hormon rasta.

Pacijenti sa UCLA većinom su imali makroadenome (86.2%) dok su sa UKCS makroadenomi činili 75.4%

Od 86 pacijenata koji su imali tumore koji sekretuju hormon rasta 57 su bili operisani na UKCS-u a 29 na UCLA. Od ukupnog broja pacijenata koji su operisani na UKCS-u 22 (39%) su imali normalan nalaz NMR-a i normalan nivo hormona rasta 3 godine posle operacije. Od ukupnog broja pacijenata koji su operisani na UCLA njih 16 (55%) je imalo normalan NMR i normalan nivo hormona rasta 3 godine posle operacije. U toku tri godine praćenja svi osim jednog pacijenta u oba centra su ostali u remisiji.

Tabela 29 prikazuje učestalost biohemijske remisije kod pacijenata lečenih u UKCS i UCLA. Nisu uočene statistički značajne razlike u učestalosti biohemijske remisije u vezi sa mestom lečenja (UKCS ili UCLA). P-vrednost je iznosila 0.056.

Tabela 29. Biohemijska remisija kod pacijenata sa akromegalijom

		Biohemijska remisija		p-vrednost ¹
		Ne	Da	
Centar	UKCS	34 (59.6%)	23 (40.4%)	0.056
	UCLA	11 (37.9%)	18 (62.1%)	

¹ Hi kvadrat test

Tabela 30 prikazuje model multivarijantne logističke regresije gde je kao ishod korišćeno prisustvo biohemijske remisije kod pacijenata sa akromegalijom, a ispitivani su prediktori mesto lečenja (UKCS ili UCLA), godine starosti, pol i veličina tumora. Značajni prediktori ishoda bili su mesto lečenja ($p = 0.019$) i veličina tumora (makroadenom, $p = 0.011$).

Tabela 30. Biohemijska remisija kod pacijenata sa akromegalijom uzimajući u obzir godine, pol i veličinu tumora

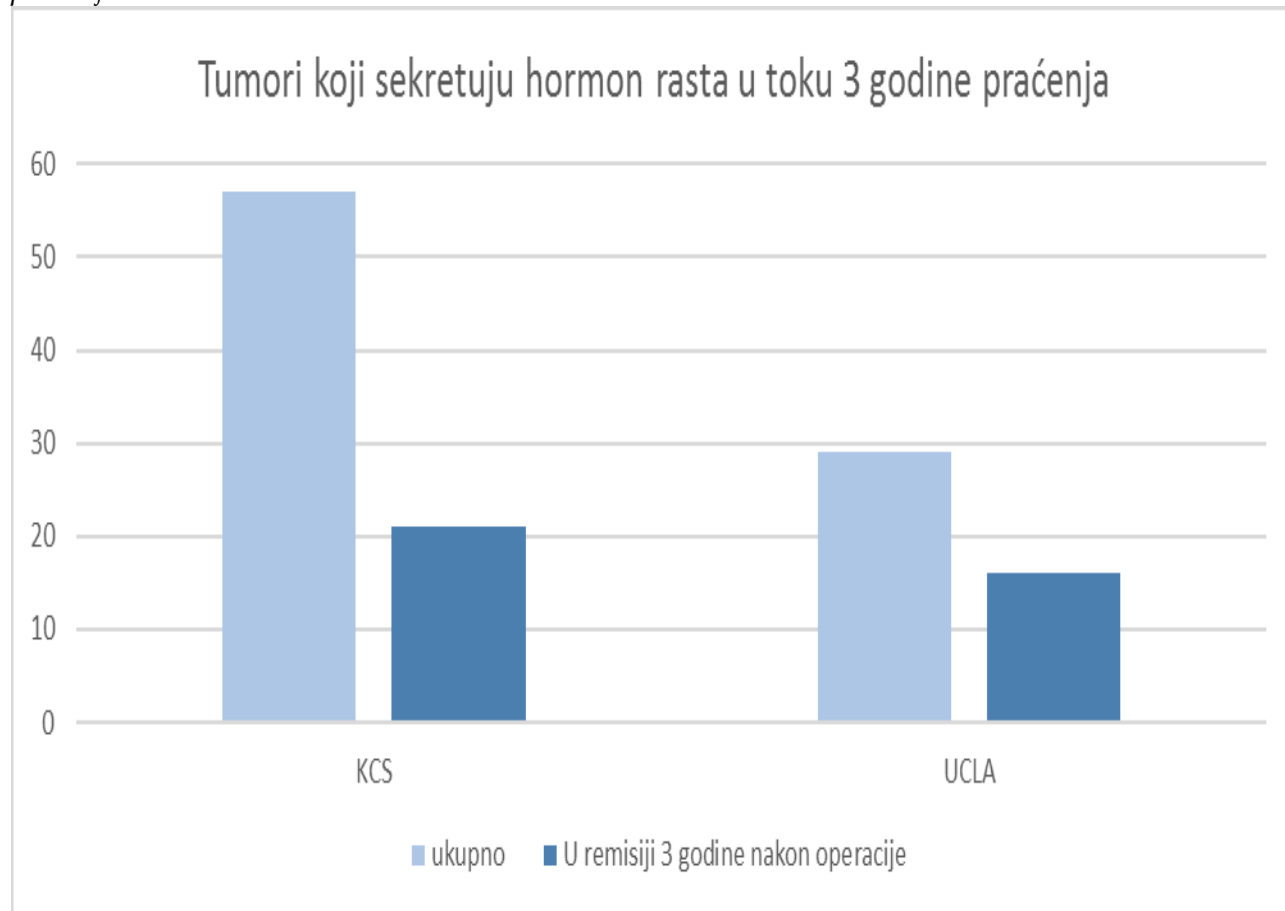
Ishod: Biohemijska remisija		
Prediktor	OR (95% CI)	p-vrednost
UCLA	3.77 (1.24, 11.46)	0.019
Godine (+1 godina)	1.04 (0.99, 1.08)	0.084
Muški pol	0.8 (0.28, 2.23)	0.662
Makroadenom	0.22 (0.06, 0.75)	0.011

Tabela 31 i Grafikon 13 prikazuje pacijente sa UCLA i UKCS koji sekretuju hormon rasta u toku tri godine praćenja. Od ukupno 57 pacijenata koji su operisani u UKCS njih 22 je bilo u remisiji nakon 3 meseca od operacije, a njih 21 je ostalo u remisiji nakon 3 godine praćenja. Od ukupno 29 pacijenata koji su operisani sa UCLA njih 16 je bilo u remisiji nakon 3 meseca od operacije. Ovih 16 pacijenata su ostali u remisiji u toku perioda praćenja od 3 godine.

Tabela 31. Pacijenti iz oba centra sa tumorima koji sekretuju hormon rasta u toku 3 godine praćenja

	Tumori koji sekretuju hormon rasta	
	UKCS	UCLA
Ukupno	57	29
Biohemijski i radiografski u remisiji 3 meseca nakon operacije	22	16
U remisiji 3 godine nakon operacije	21	16

Grafikon 13. *Pacijenti iz oba centra sa tumorima koji sekretuju hormon rasta u toku 3 godine praćenja*



DISKUSIJA

Studija sa UCLA

Opisana je studija koja uključuje pacijente koji su imali trans-nazalnu trans-sfenoidalnu operaciju u cilju izlječenja pituitarnog tumora ili smanjenja mase pituitarnog tumora. Svi pacijenti uključeni sa UCLA-a su operisani od strane jednog hirurga MB da bismo smanjili mogući uticaj drugih faktora na rezultate, kao što su varijacije u iskustvu i u tehnici.

Obzirom da su uključeni pacijenti od samo jednog hirurga MB ovaj pristup smanjio je broj ukupnih pacijenata koji su mogli biti ispitivani iz ovog centra. U ovoj studiji pokazana je frekvencija ponovnog rasta tumora kod 17 od 124 pacijenata (13.7%) što se značajno razlikuje od drugih prethodno objavljenih rezultata koji pokazuju da je tumor imao ponovni rast posle TNTS operacije od 30-40% u sličnom vremenskom periodu praćenja.^{117 118}

Jedna studija je pokazala da je ukupna učestalost ponovnog rasta tumora posle operacije bila 41.8%.¹¹⁹ U ovoj studiji procenat pacijenata za rezidualnim ili rest tumorom nakon operacije je bio 17.3% što je slično našim rezultatima gde nalazimo 15.3% pacijenata sa rest tumorom. Medjutim dok je naše iskustvo o rastu tumorskog ostatka (u 50% slučajeva) slično iskustvu ove grupe autora naš procenat ponovnog rasta tumora koji je jednom definisan kao izlečen je 6.1% dok u ovoj studiji taj procenat iznosi 24% u toku sličnog perioda praćenja. Ako u našoj studiji posmatramo samo NF tumore gde nije uključena druga terapija osim hirurške relativno niska učestalost rekurentnog tumora od 15.3% (11/72) u toku 3 godine praćenja i još jedan pacijent sa rekurentnim tumorom u četvrtoj godini praćenja što čini ukupno 16.7% (12/72) razlikuje se od drugih studija gde je pokazana učestalost rekurencije od 21% kod 126 pacijenata u toku 2.2 godine praćenja posle TNTS operacije ili 33.5% rekurence kod 150 pacijenata sa NF tumorima u toku praćenja od 12 meseci.

Iskustva nekih studija sa visokom učestalošću rekurencije su dovela do toga da neki centri rutinski primenjuju radijaciju kod svih pacijenata sa rezidualnim tumorom.¹²⁰ Kod NF tumora cilj hirurške intervencije je često da omogući dekompresiju okolnih struktura kao što je optička hijazma tako da kompletno uklanjanje tumora ne mora biti tako kritički bitno kao kod hormon-sekretujućih tumora. Kod tumora koji zahvataju kavernoze sinuse, obuhvataju interne karotidne arterije ili imaju supraselarno širenje, rizik od potencijalno agresivnije hirurške intervencije mora biti balansiran sa potencijalnim morbiditetom odnosno nedostatkom značajnog morbiditeta vezanog za ostavljanje dela nefunkcionalnog tumora. Potrebna je pažljiva selekcija pacijenata kod kojih se može planirati potpuna resekcija nefunkcionalnih tumora ukoliko je procenjeno da tumor može biti uklonjen sa minimalnim rizikom.

Kod naših pacijenata sa UCLA upadljiva je razlika između učestalosti rekurentnih tumora posle tri godine praćenja između pacijenata koji nisu imali rezidualni tumor postoperativno (6.1%) i onih koji su imali definitivni rezidualni tumor (50%). Nisku učestalost rekurence tumora koji su inicijalno potpuno odstranjeni publikuje i Dallapiazza (0-6%) a ova učestalost raste kada postoji intraselarni rest tumora 42-53% a i do 80% kod perzistentnog postoperativnog prisustva ekstraselarnog tumora.^{121 122 123} Sve ove studije naglašavaju važnost kompletnog uklanjanja tumora kako bi se smanjio rizik rasta resta tumora i smanjila potreba za dodatnom terapijom kao što su zračna terapija i terapija lekovima.

Većina tumora ima rekurenciju u prve tri godine.¹²⁴ Prema našoj studiji ukoliko nalaz NMR-a 3 meseca posle hirurške intervencije ne pokazuje rezidualni tumor rizik od daljeg ponovnog rasta tumora je nizak i iznosi 6%. Jedan od najbitnijih zaključaka naše studije je da ukoliko su pacijenti imali rest tumora na prvom NMR snimku 3 meseca nakon TNTS operacije, 50% ovih pacijenata je imalo rast tumora u kasnijem praćenju.

U ovoj studiji postoji nekoliko limitirajućih faktora te naši zaključci ne moraju biti primenjivi na sve pacijente kod kojih je indikovano uklanjanje tumora hipofize. Jedno od ograničenja potiče iz činjenice da se radi o tercijarnom centru zdravstvene zaštite gde mnogi pacijenti dolaze upućeni na hiruršku intervenciju da bi nastavili dalje praćenje kod lokalnog endokrinologa tako da je broj pacijenata kod kojih smo imali podatke o praćenju bio značajno manji od broja pacijenata koji su kod nas imali intervenciju (124/403 ili 31%). Moguće je da to dovelo do tendencije da rezultati pokazuju više rekurentnih tumora što se može objasniti činjenicom da su pacijenti koji imaju rekurentni tumor bili poslani ponovo na evaluaciju u pituitarni centar dok su oni sa normalnim nalazima nastavili praćenje u lokalnoj endokrinološkoj klinici. Bilo bi logično očekivati da u dužem praćenju tercijarni centar prati više pacijenata sa manje povoljnim ishodom operacije dok se oni sa povoljnijim rezultatom ne vraćaju u tercijarni centar što može da predstavlja bias dostupnosti.

U ovoj studiji takođe su isključeni pacijenti koji su primili terapiju zračenjem pre operacije da bismo izbegli mogućnost da broj rekurenci izgleda manji nego što bi bio u praćenju prirodnog postoperativnog toka bez zračne terapije. Sa druge strane isključili smo pacijente koji su selektovani za ranu zračnu terapiju nakon TNTS hirurške intervencije jer su ovi pacijenti imali nalaz ekstenzivnog rest tumora koji je zahvatio kavernoze sinuse ili kost ili obuhvatio karotidne arterije na postoperativnom snimku. Međutim čak i da smo uključili ovih 6 pacijenata u grupu pacijenata koji su imali ponovni rast tumora ili rast tumorskog ostatka taj broj bi bio 23 od 124 pacijenta ili 18.5% koji su pokazali ponovni rast što je i dalje dobar rezultat izlečenja pacijenata hirurškim putem u odnosu na prethodno objavljene rezultate.

Veština i iskustvo neurohirurga bez obzira na tehniku je jedan od bitnih faktora koji određuje uspeh pituitarne hirurške intervencije što je i naglašeno u mnogim prethodnim radovima.^{125 126}

Neurohirurški pristup turskom sedlu se značajno izmenio u poslednjih 10-15 godina sa sve češćom upotrebom endoskopskog pristupa. Ovaj pristup je omogućio direktnu vizuelizaciju kako tumora, tako i normalnog pituitarnog tkiva. Neki autori sugerišu da endoskopski pristup omogućuje ekstenzivnije uklanjanje tumora ali se svi objavljeni radovi ne slažu u ovom pitanju.¹²⁷

Dalji napredak neurohirurške tehnike delom je omogućen i saradnjom sa maksilofacijalnim hirurzima u takozvanom binarnom pristupu sfenoidnom sinusu i boljom vizuelizacijom polja kao i boljom mogućnošću manipulisanja u toku resekcije.¹²⁸ U svom radu hirurg MB je uključio i korišćenje ugaonog endoskopa što je olakšalo ulazak u kavernoze sinuse kada je to potrebno i zajedno sa još nekoliko autora ukazuje na verovatne prednosti ovog pristupa iako su neki autori potvrdili zadovoljavajuće rezultate u uklanjanju velikih tumora koji zahvataju kavernoze sinuse i pomoću korišćenja mikroskopske tehnike.^{129 130 131}

Još jedna neurohirurška tehnika koja ima obećavajuću upotrebu u budućnosti je ekstrakapsularno uklanjanje tumora koje je definisano korišćenjem pseudokapsule tumora kao hirurške ravni i odstranjivanjem celog tumora "en bloc". Iako je postojanje pseudokapsule pituitarnih tumora opisano pre više od pedeset godina svoju upotrebu u hirurškoj tehnici je dobilo tek od pionirskih radova u prvoj deceniji 21 veka.¹³² Neki autori objavljuju rezultate koji potvrđuju očekivano povećanje procenta uspešnih kurativnih operacija kada je korišćen ekstrakapsularni pristup.¹³³ Hirurg MB je koristio tehniku ekstrakapsularnog uklanjanja tumora kad god je to bilo moguće sa ciljem da sve ćelije tumora uključujući i komprimovanu pseudokapsulu budu odstranjene. Tačan broj pacijenata koji su imali ovu tehniku nije poznat tako da statistička evaluacija efekta ove procedure nije moguća.

Tumori koji luče ACTH

Tumori hipofize koji luče ACTH su najčešće dijagnostikovani kao mikroadenomi.¹³⁴ Ovaj podatak ne iznenađuje obzirom da su simptomi Kušingove bolesti uveliko prisutni još dok su tumori veoma mali. Selvais i saradnici pokazuju statistički značajnu razliku između koncentracije ACTH prilikom dijagnoze pacijenata koji imaju mikroadenome u odnosu na makroadenome. Ista studija pokazuje i da je klinička prezentacija bila slična po kvalitetu ali je trajanje prisutnih simptoma bilo različito kada su upoređeni mikroadenomi sa makroadenomima.¹³⁵

Na UCLA je većina pacijenata sa ACTH sekretujućim tumorom imala mikroadenom (72%). Sličnu distribuciju mikro u odnosu na makroadenome vidimo i na KCS gde je 71% pacijenata imalo mikroadenome.

Skorije retrospektivne studije koje ispituju izlječenje Kušingove bolesti hirurškim pristupom pokazuju da procenat pacijenata kod kojih je remisija inicijalno postignuta varira po studijama. Moguće je zaključiti da je barem delimično za dobru generalnu izlečivost pituitarnih tumora koji luče ACTH zaslužna i upravo mala veličina tumora u vreme dijagnoze u odnosu na druge pituitarne tumore.

Broj pacijenata sa tumorima hipofize koji luče ACTH kod kojih je hirurškim putem postignuta remisija je bio veliki čak i pre uvođenja endoskopskog pristupa. U remisiju je hirurškim putem ušlo 16 od ukupno 18 pacijenata sa Kušingovom bolešću kod Salassa i saradnika 1978. godine.¹³⁶ Slične rezultate gde je kod 16 od 17 pacijenata postignuta remisija hirurškim pristupom pokazuje još jedan izveštaj iz iste godine.¹³⁷

U meta-analizi čiji je autor DFKelly uključeno je 3000 pacijenata iz 19 retrospektivnih studija između 1995. i 2007. godine sa minimalnim periodom praćenja od 6 meseci pokazano je da je uspešnost hirurške terapije tumora obećavajuća. U ovih 19 studija u remisiju je nakon hirurške terapije ušlo 69%-98% pacijenata.¹³⁸ Prema retrospektivnom istraživanju od Hameed i saradnika koja je uključila 52 pacijenta sa Kušingovom bolešću 70% pacijenata je postoperativno ušlo u remisiju dok je još dodatnih 13% ušlo u remisiju posle rane ponovljene TNTS operacije a ostali pacijenti nisu izlečeni hirurškim putem.¹³⁹ Period praćenja pacijenata u ovoj studiji bio je između 2 i 143 meseca.

U najvećoj skorijoj studiji od Lamber i saradnika koja je uključila 346 pacijenata sa Kušingovom bolešću od čega se za njih 257 znao postoperativni endokrini status njih 76% je imalo izlječenje posle TNTS intervencije dok je još 13.6% ušlo u remisiju uz dodatno lečenje zračnom terapijom ili adrenalektomijom. Ova studija je imala minimum praćenja pacijenata od 1 mesec a maksimalan od 30 godina.¹⁴⁰ Još jedna velika studija od Lonser i saradnika koja je uključila 200 pedijatrijskih pacijenata sa Kušingovom bolešću je pokazala da je posle jedne TNTS operacije 96% inicijalno bilo u remisiji bolesti.¹⁴¹

U retrospektivnom istraživanju od 379 pacijenata koji su imali histopatološku potvrdu ACTH sekretujućeg tumora njih 88% su ušli u remisiju posle TNTS operacije koja je mogla biti prva, druga ili treća intervencija ove vrste.¹⁴² U nekim studijama diskutovana je ponovljena operacija u toku iste hospitalizacije ukoliko prva operacija nije uspešna kao preporučen pristup ukoliko je procenjeno da druga operacija može biti uspešnija.¹⁴³

Kada je ispitivano 167 pacijenata koji su imali isključivo mikroadenome remisija posle hirurškog otklanjanja tumora postignuta je u 148 pacijenata (88.6%).¹⁴⁴ Uprkos uspešnim rezultatima lečenja hirurškim putem većina studija se slaže da je potrebno doživotno praćenje ovih pacijenata.¹⁴⁵

Kada su na UKCS posmatrani rezultati operativnog lečenja pacijenata u odnosu na izlječenje, u grupi izlečenih bilo je 36 pacijenata, dok je u grupi neizlečenih bilo 42 pacijenta. Izlečeni pacijenti bili su u proseku stariji od neizlečenih, iako ova razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,089$). U grupi pacijenata koji nisu bili izlečeni najveći procenat pacijenata je imalo makroadenom (78,6%), dok je u grupi izlečenih bio približno

isti broj pacijenata sa makro- i mikroadenomom. Razlika u veličini tumora između izlečenih i neizlečenih pacijenata bila je statistički značajna ($p = 0,002$).

Kada su upoređene učestalost biohemijske remisije kod pacijenata sa Kušingovom bolešću lečenih u UKCS i UCLA nisu uočene statistički značajne razlike u učestalosti biohemijske remisije u vezi sa mestom lečenja ($p=0,115$).

U studiji od Blevins i saradnika koja je uključila 105 pacijenata sa Kušingovom bolešću rezultati su pokazali da je remisija postignuta u 91% slučajeva sa mikroadenomima u odnosu na 67% pacijenata koji su imali makroadenome.¹⁴⁶ Komparabilne podatke pokazuju i Swearingen i saradnici u studiji koja istražuje podatke kod 161 pacijenta. U ovoj studiji 90% pacijenata sa mikroadenomima su ušli u remisiju lečenjem tumora dok je remisija zabeležena u samo 65% pacijenata sa makroadenomima.¹⁴⁷ U drugoj studiji sa 100 pacijenata kod koje je potvrđena Kušingova bolest u remisiju je ušlo 77% pacijenata sa mikroadenomima i 36% pacijenata sa makroadenomima.¹⁴⁸

Veća razlika u remisiji vidi se između mikroadenoma (33%) i makroadenoma (79%) u studiji koja je uključila 82 pacijenta.¹⁴⁹ Kod jedne grupe autora koja je uključila 289 pacijenata sa Kušingovom bolešću razlika u postizanju remisije posle hirurškog uklanjanja tumora između mikroadenoma i makroadenoma nije bila tako značajna (83% u prvoj i 86% u drugoj pomenutoj studiji).¹⁵⁰

Kod pacijenata sa UCLA-a rezultati su pokazali da je 90% pacijenata sa Kušingovom bolešću ušlo u remisiju posle TNTS operacije dok je ukupno 82% pacijenata od svih operisanih ostalo u remisiji posle 3 godine praćenja. Jedan pacijent je inicijalno ušao u remisiju ali je imao biohemijski nalaz Kušingove bolesti nakon godinu dana dok je tumor bio vidljiv na NMR-u nakon dve godine. Poslednji od pacijenata sa UCLA-a koji su lečeni od Kušingove bolesti nije ušao u remisiju nakon hirurške intervencije ali u isto vreme nije pronađen vidljiv tumor na NMR-u. Ovaj pacijent je tretiran lekovima da bi se postigao normalan nivo kortizola i klinička kontrola oboljenja.

Radijaciona terapija se često i uspešno koristi u lečenju pacijenata sa pituitarnim tumorima koji luče ACTH a koji nisu imali izlečenje hirurškim lečenjem ili koji nisu kandidati za hirurško uklanjanje tumora. Kod dve trećine pacijenata koji su imali neuspešnu operaciju postignuto je izlečenje tumora zračnom terapijom.¹⁵¹ U studiji gde je uključeno 257 pacijenata a koja je objedinila podatke iz deset centara International Gamma Knife Research Foundation pokazano je da je hipokorticism postignut u 80% slučajeva dok je srednje vreme do postterapijskog smanjenja kortizola bilo 14.5 meseci. Najčešći neželjeni efekat terapije bio je hipopituitarizam koji je zabeležen u 25% ispitanika.¹⁵² Slične rezultate objavljuje i druga studija u kojoj je uspešnost zračne terapije u lečenju ovih tumora bila 89% dok je učestalost hipopituitarizma bila 30% na uzorku od 199 pacijenata.¹⁵³ Zaključak da je radijaciona terapija uspešna druga linija lečenja Kušingove bolesti doneli su i autori meta analize Tritos i Biller.¹⁵⁴

Rezultati lečenja zračnom terapijom na UKCS-u bili su komparabilni sa citiranim studijama sa uspešnom terapijom detektovanom u 83% lečenih pacijenata. Kod pacijenata sa Kušingovom bolešću koje smo ispitivali u ovoj studiji sa UKCS-a njih 5 je primilo zračnu terapiju posle neuspešne operacije. Od ovih pet pacijenata njih četvero su prethodno imali makroadenome hipofize.

Kod pacijenata koji su operisani na UCLA-u u studiju nisu uključeni oni koji su primili radijacionu terapiju pre hirurške intervencije ili u toku prvih 6 meseci postoperativno. Od pacijenata koji su uključeni u studiju sa UCLA jedna pacijentkinja koja nije ušla u remisiju ni posle druge TNTS operacije je upućena na lečenje bilateralnom adrenalektomijom obzirom da je želela da planira trudnoću.

Dugotrajno praćenje pacijenata često je izazov u medicini uopšte. U citiranim studijama koje objavljuju svoje rezultate lečenja pacijenata hirurškim putem sa ciljem odstranjivanja tumora hipofize koji luče ACTH period praćenja često je bio minimalan. U pomenutoj studiji koja je uključila 200 pedijatrijskih pacijenata minimalni period praćenja je bio samo 3 meseca.¹⁵⁵ Slično tome veliki broj pacijenata (n=379) je prikazan i kod Pouratian i saradnika¹⁵⁶ ali je minimum praćenja takodje bio kratak i iznosio samo 4 meseca. U već pomenutom retrospektivnom ispitivanju 167 pacijenata minimalni period praćenja je iznosio 6 meseci.¹⁵⁷ Retke su studije koje su uspele da prikažu podatke na velikom broju pacijenata i ujedno ostvare minimalan period praćenja od nekoliko godina. Minimalni period praćenja koji je duži od godinu dana može se pronaći samo u nekolicini studija. Kod 103 pacijenta koje su opisali Costenaro i saradnici inicijalna remisija posle TNTS operacije je postignuta kod 80% pacijenata dok je kod 8% zabeležen ponovni rast tumora u periodu praćenja trajanju od 2.6 do 8.8 godina.¹⁵⁸ Kada je uzet duži period praćenja studije su pokazala višu frekvencu ponovnog rasta tumora. Aranda i saradnici su objavili rezultate praćenja 32 pacijenta u periodu od 1-37 godina gde je inicijalno izlečenje postignuto u 78% slučajeva ali je rekurentni tumor u dugom periodu pronađen u čak 62% pacijenata. Ova visoka frekvencija rekurentnog tumora bar delom se objašnjava dugim periodom praćenja kod nekih pacijenata i autor naglašava potrebu da se pacijenti sa Kušingovom bolešću moraju doživotno striktno pratiti jer se u dužem periodu rekurenca oboljenja registruje značajno više nego u studijama koje su imale kraći minimalni period praćenja.¹⁵⁹ Najduži minimalni period praćenja koji smo pronašli u literaturi je bio kod 124 pacijenta koje su opisali Alexandraki i saradnici gde je kriterijum za ulazak u studiju bio minimum od 6 godina praćenja. U ovoj studiji tumor je ponovo registrovan u 24% posmatranih pacijenata a inicijalno izlečen u 72.8% od 103 mikroadenoma i 42.9% od 21 makroadenoma.¹⁶⁰

U ovoj studiji u kojoj smo ispitivali pacijente sa UKCS-a i UCLA-a kriterijum za uključenje je bio minimalni period praćenja od 3 godine što predstavlja prednost naše studije u odnosu na prethodno objavljene studije sa kraćim minimalnim periodom praćenja.

Veliki broj pacijenata sa UCLA-a nije imao dovoljan period praćenja i isključen je iz studije. Razlog za ovo često je osiguranje pacijenta koje posle inicijane hirurške

intervencije ne pokriva dalje posete tercijarnoj ustanovi, udaljenost od mesta življenja i univerzitetskog centra u kome je hirurška intervencija obavljenja kao i dostupnost adekvatne medicinske nege i postoperativnog praćenja i u udaljenim lokacijama. UKCS je regionalni centar koji okuplja pacijente sa manje geografske teritorije ali je dostupnost lekara specijalizovanih za praćenje pacijenata nakon TNTS operacije u centrima ove teritorije van UKCS-a u manja zbog čega se pacijenti jednom godišnje upućuju u UKCS zbog praćenja.

U našoj studiji je bilo troje pacijenata koji su svrstani u nefunkcijske tumore koji su imali pozitivno bojenje na ACTH na histopatološkom nalazu. Ovi tumori su drugačije nazivani i nemi kortikotrofni tumori što ukazuje na njihov klinički hormonski status gde pacijenti ne pokazuju klinički znake i simptome Kušingovog sindroma dok u isto vreme biohemijske analize pokazuju histopatološko bojenje pozitivno na ACTH. Postoje brojne studije koje su pokazale da se nemi kortikotrofni tumori razlikuju u daljem kliničkom toku i učestalosti rekurentnih tumora od klinički aktivnih tumora koji luče detektibilno povećanje ACTH. Nemi kortikotrofni tumori su pokazali agresivniju prirodu, teže izlečenje i kraće trajanje remisije od drugih klinički nefunkcijskih tumora hipofize.¹⁶¹

U našoj studiji nismo jasno potvrdili povećanu agresivnost nemih kortikotrofnih tumora. Jedan od razloga je svakako i veličina uzorka gde smo od ukupnog broja NF tumora imali samo 3 nemi kortikotrofa. Svi ovi pacijenti imali su manje tumore, između 6mm i 10mm i svi su registrovali potpuno izlečenje na prvom tromesečnom pregledu. Takođe svi pacijenti ostali su u remisiji tokom perioda praćenja od minimum 3 godine. Ipak bitno je pomenuti da je jednom od pacijenata ovo bila već treća TNTS operacija jer prethodne dve nisu bile uspešne u potpunom uklanjanju tumora i prethodno su pokazale rast tumora posle prve dve operacije. Na osnovu naših rezultata u vezi praćenja o toku planiranog perioda od 3 godine mogli bismo zaključiti da je lečenje ovih tumora bilo veoma uspešno ali kada uzmemo u obzir podatak o jednom pacijentu kome je ovo bila treća operacija možemo reći da ova opservacija ukazuje na zaista agresivnije ponašanje ovih tumora čak i u tako malom uzorku.

Tumori koji luče hormon rasta

Prva linija lečenja tumora hipofize koji luče hormon rasta je hirurško uklanjanje tumora.

¹⁶² U slučaju da operacija ne dovodi do remisije bolesti koristi se farmakološka terapija a kod nekih pacijenata i zračna terapija. ¹⁶³ ¹⁶⁴ Kod upotrebe zračne terapije faktori koji su povezani sa boljim ishodom lečenja su duži period od poslednje hirurške resekcije do zračne terapije, starije godište pacijenta i maksimalna doza zračenja dok je najčešći neželjeni efekat hipopituitarizam. ¹⁶⁵

Većina pacijenata u vreme dijagnoze akromegalije već ima makroadenom. Dijagnoza akromegalije je odložena u proseku 10 godina jer su promene koje nastaju pod dejstvom blago povišenog hormona rasta i IGF-1 klinički suptilne i nedovoljno specifične.¹⁶⁶

Kod Hofstetter i saradnika 83% pacijenata prilikom dijagnoze imaju tumor veći od jednog centimetra.¹⁶⁷ Sličan odnos pokazuju i druge studije sa 88% makroadenoma kod Kim i saradnika¹⁶⁸. U drugoj retrospektivnoj analizi 215 pacijenata sa akromegalijom 85.1% je imalo makroadenom.¹⁶⁹ U retrospektivnoj studiji iz Japana 71% pacijenata je imalo makroadenom.¹⁷⁰ Kod Bolanowskog i saradnika 82% od 130 pacijenata sa akromegalijom imali su makroadenom kada su dijagnostikovani.¹⁷¹

Remisija je postignuta u 80% pacijenata sa mikroadenomima i 50% pacijenata sa makroadenomima što je i u ovoj studiji potvrdilo da je učestalost izlečenja tumora obrnuto proporcionalna veličini tumora.¹⁷² U prethodno pomenutoj studiji iz Japana remisija je postignuta u 81% pacijenata sa mikroadenomima i 64% makroadenoma bez ekstraselarne ekspanzije i 13% makroadenoma sa širenjem u kavernozi sinus.¹⁷³ Slično tome remisija je u jednoj studiji postignuta kod 84% pacijenata sa mikroadenomima i 64% pacijenata sa makroadenomima. Autor ove studije pogledao je još detaljnije i pronašao da je kod 73% pacijenata postignuta remisija ako su imali makroadenome manje od 20mm i kod samo 20% pacijenata ako su tumori bili veći od 20mm.¹⁷⁴ Remisija je postignuta u 64% pacijenata od ukupno 115 operisanih sa akromegalijom (Bolanowski). Još jedna studija je imala slične rezultate i pokazala da je kod pacijenata koji su imali mikroadenome remisija postignuta kod 88% pacijenata dok su pacijenti sa makroadenomima bili izlečeni u 53% slučajeva akromegalije.¹⁷⁵ Uopšteno se može reći da je izlečivost operativnim putem pituitarnih tumora koji luče hormon rasta zadovoljavajuća i da uz medikamentnu terapiju iznosi 87%.¹⁷⁶ U predikciji remisije tumora posle operacije predloženi su različiti matematički modeli koji koriste veličinu, totalno uklanjanje tumora kao i vrednosti postoperativnog hormona rasta.¹⁷⁷

U našoj studiji sa UCLA-a 29 pacijenata (23% od svih pacijenata sa UCLA) je imalo tumor koji sekretuje hormon rasta. Od toga su 25 bili makroadenomi a 4 pacijenta su imala mikroadenom hipofize. Od četiri pacijenata sa mikroadenomom jedan je na prvoj prezentaciji već imao apopleksiju i veličinu lezije od 9mm tako da se ne može sa sigurnošću tvrditi da je ovaj tumor bio originalno mikroadenom obzirom da je tumorska masa posle apopleksije mogla biti i smanjena ovim procesom.

Pored brojnih studija koje ukazuju da je veličina tumora obrnuto srazmerna učestalosti remisije posle operativnog uklanjanja tumora koji luče hormone rasta, neke studije su ispitivale i druge faktore koji mogu da se koriste kao prediktori izlečenja tumora. Jedna studija je opisala analizu gde je pokazano da je visina hormona rasta prilikom dijagnoze bila obrnuto srazmerna učestalosti izlečenja.¹⁷⁸ Prema drugoj studiji koja je ispitivala pacijente sa akromegalijom inicijalna veličina tumora, visina IGF-1 i kompresija optičke hijazme imaju veliku prediktivnu vrednost kod lečenja ovih pituitarnih tumora.¹⁷⁹ Prema

jednoj novijoj publikaciji duži postoperativni ostanak u bolnici, niži preoperativni hormone rasta, panhipopituitarizam i prethodna kraniotomija bili su faktori povezani sa lošijim ishodom operacije.¹⁸⁰

Kada je tumor pituitarne žlezde koji luči hormon rasta mali klinička i biohemijska slika akromegalije je moguća bez postojanja vidljivog tumora na NMR-u.¹⁸¹ Isto tako posle uklanjanja tumora hipofize koji luče hormon rasta moguće je očekivati da rest tumora nije vidljiv dok se klinički i biohemijski može registrovati aktivna akromegalija i perzistentno povišenje hormona rasta. U jednoj studiji je prikazano da je uspešna resekcija tumora bez vidljivog resta tumora postignuta u 71% od 24 pacijenta, ali je biohemijska remisija postignuta u samo 46% slučajeva.¹⁸² Obzirom da je pojava da tumor postoji i sekretuje hormon ali je suviše mali da bude registrovan uobičajenim NMR-om dovoljno česta neki autori preporučuju hemihipofizektomiju u lečenju ovakvih tumora kada su inicijalno dijagnostikovani.¹⁸³ Postoperativni nalaz perzistentne akromegalije nije redak a u ovim slučajevima se koristi farmakoterapija.¹⁸⁴

U našoj studiji sa UCLA veliki broj pacijenata koji su imali normalan postoperativni nalaz na NMR je i dalje imao aktivnu akromegaliju. Ovo se može objasniti nedovoljnom preciznošću postojećih radiografskih tehnika. Sa korišćenjem Tesla 7 NMR-a vidljivost tumora je značajno poboljšana ali je ovaj aparat dostupan u malom broju centara u svetu. Uobičajeni Tesla 1.5 model ima lažno negativne rezultate u značajnom broju malih tumora. Kada su analizirani NMR nalazi pacijenata sa mikroadenomima hipofize čak 40% mikroadenoma koji luče ACTH nije bilo vidljivo na T1.5 ili T3 NMR-u dok je hirurškim putem tumor pronađen i potvrđen.¹⁸⁵ U studiji koja je uporedila T1.5 i T7 NMR u dijagnostikovanju pituitarnih tumora 1.5 NMR-u dok je bio precizno lokalizovan na T7 NMR-u.¹⁸⁶

Hirurška resekcija tumora koji produkuju hormon rasta kao terapija omogućava dugotrajnu kliničku i biohemijsku remisiju kod mikroadenoma pa i makroadenoma ako su oni intraselarni tumori.¹⁸⁷ U ovoj studiji imali smo 17 pacijenata sa UCLA koji su postigli remisiju posle TNTS operacije dok je samo 11% (2/17) imalo rekurentni tumor, jedan 3 a drugi 4 godine nakon hirurške intervencije. 12 od 29 pacijenata sa akromegalijom su tretirani medicinski posle TNTS operacije a u 9 slučajeva terapija je uključila ili somatostatin receptor ligand ili dopamin-2 receptorski agonist, dve kategorije lekova koje mogu da dovedu do smanjenja veličine tumora. Dakle, ne možemo isključiti da je prisustvo ovih lekova doprinelo nedostatku ili odlaganju rasta tumora u toku ovog perioda praćenja.

Kada smo uporedili pacijente sa UCLA-a i UKCS-a 3 meseca postoperativno došli smo do zaključka da nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti biohemijske remisije u vezi sa mestom lečenja ali je ova p vrednost bila granična ($p=0.056$). Uz pomoć multivarijantne logističke regresije gde je kao ishod korišćeno prisustvo biohemijske remisije kod pacijenata sa akromegalijom, a ispitivani su prediktori mesto lečenja (UKCS

ili UCLA), godine starosti, pol i veličina tumora značajni prediktori ishoda bili su mesto lečenja ($p = 0.019$) i veličina tumora (makroadenom, $p = 0.011$).

Nefunkcijski tumori hipofize

NF tumori hipofize su dalje klasifikovani pomoću elektronske mikroskopije i imunohistohemijskih karakteristika kao null cell adenomi, tihi gonadotrofi, tihi kortikotrofni tumori, tihi somatotrofni tumori i tihi podtip 3.¹⁸⁸ Prema redefiniciji Svetske Zdravstvene Organizacije iz 2017. godine u nefunkcionalne tumore su svrstani jedino null cell adenomi i gonadotrofi dok su nemi kortikotrofi i nemi somatotrofi svrstani kao podvrste kortikotrofa, odnosno somatotrofa. Null cell adenomi su oni tumori koji pokazuju potpuno negativno bojenje kako za hormone tako i za adenohipofizne faktore transkripcije.¹⁸⁹ Lečenje nefunkcionalnih tumora najčešće nije indikovano kada su mali i nemaju efekat mase niti izazivaju parcijalni ili totalni hipopituitarizam. Kada je lečenje indikovano najčešći pristup terapiji je hirurško odstranjivanje tumora. U slučajevima kada je tumor agresivan, hirurško lečenje neuspešno ili tumor zahvata kavernozi sinus indikovana je adjuvantna radioterapija. Nekada je radioterapija korišćena više nego danas ali ovaj pristup nije opravdan pa je upotreba radioterapije svedena na minimum.¹⁹⁰ Dopaminski agonisti se ponekad koriste i sa ograničenim uspehom.¹⁹¹

Uspešnost transnazalnog uklanjanja tumora je zadovoljavajuća ($>80\%$) čak i kada se radi o tumorima većim od 3cm u seriji koja je uključila 487 pacijenata.¹⁹² U meta-analizi koja je uključila 3847 pacijenata učestalost inicijalnog izlečenja je bila 73% kod pacijenata koji su imali endoskopski, odnosno 60% pacijenata koji su imali mikroskopski pristup operaciji.¹⁹³

Faktori koji negativno utiču na izlečenje TNTS operacijom su veličina tumora, zahvatanje kavernoznog sinusa, prethodna hirurška intervencija i nedostatak iskustva hirurga.¹⁹⁴ U TRANSSPHER studiji koja je uključila 260 pacijenata u 7 centara pokazano je da je totalna resekcija postignuta u 80% pacijenata koji su imali mikroskopsku operaciju i 83.7% pacijenata a endoskopskom operativnom tehnikom.¹⁹⁵ Najvažniji faktori povezani sa fpredikcijom remisije u prethodnim studijama bili su invazivnost tumora i vrednost postoperativnog prolaktina.¹⁹⁶

U našu studiju nisu uključeni pacijenti sa UKCS-a koji su imali NF tumore. Od ukupnog broja pacijenata sa UCLA-a većina je imala nefunkcionalne tumore (58%). Većinu NF tumora činili su makroadenomi (97%) što je i očekivano obzirom da su indikacije za lečenje NF tumora upravo vezane za veličinu tumora. Na tromesečnom pregledu najveći broj pacijenata sa NF tumorima imao je normalan nalaz (68%) bez rekurentnog tumora. Većina ovih pacijenata imala je stabilan nalaz i posle tri godine (94%). Kada su poređeni pacijenti sa svim tumorima sa UCLA-a na tromesečnom praćenju pomoću

multivarijantne logističke regresije gde je kao ishod uzeto prisustvo rezidualnog tumora statistički značajan uticaj na tromesečni status (ima rezidualnog tumora/nema rezidualnog tumora) je činila veličina tumora ($p=0.041$). Kada su pomoću modela multivarijantne logističke regresije ispitivani prediktori godine starosti, tip tumora, pol i veličina tumora, gde je kao ishod uzeto prisustvo rezidualnog tumora na tromesečnom pregledu praćenja, značajni prediktori ishoda bili su tip tumora, konkretno NF tumor ($p = 0.035$) i veličina tumora ($p = 0.016$). Nameće se zaključak da je ovaj efekat upravo posledica inicijalne veličine NF tumora u odnosu na druge tumore. Kada su na trogodišnjem pregledu pacijenti podeljeni u grupu onih sa stabilnim nalazom ili rastom tumora tada je pronađeno da je najveći broj pacijenata koji su imali dalji rast tumora u toku perioda praćenja već imao na tromesečnom pregledu postojeći rest tumora. Time se objašnjava činjenica da i na trogodišnjem pregledu NF tumori pokazuju značajno veći rizik za dalji rast ($p=0.002$).

Tumori koji luče prolaktin

Među tumorima hipofize koji luče hormone najčešći su prolaktinomi.¹⁹⁷ U isto vreme ovi tumori često ne zahtevaju lečenje jer su mali, ne rastu, i klinički ne izazivaju posledice koje imaju indikacije za terapiju.¹⁹⁸ Kada postoje indikacije za terapiju dopaminski agonisti su prva linija lečenja sa odličnim rezultatima što se objašnjava visokom ekspresijom dopaminskih receptora prolaktinoma. Lečenje ovih tumora hirurškim putem nije uobičajeno i retko je indikovano. Najznačajnije indikacije za lečenje prolaktinoma hirurškim putem su nemogućnost tolerisanja farmakološke terapije i apopleksija velikih tumora sa nestabilnim neurološkim statusom. Retka i gotovo samo teorijska indikacija je postojanje prolaktinoma blizu optičke hijazme kod pacijentkinje koja planira trudnoću zbog povećanog rizika da će ovaj tumor ugroziti vid u toku trudnoće kada bi bila indikovana hitna hirurška intervencija. U Sjedinjenim Američkim Državama pristup zdravstenoj zaštiti je takav da omogućuje pacijentu veću slobodu biranja preferirane terapije čak i kada ona nije sledeća linija lečenja prema zvaničnim smernicama pa vidimo veliki broj pacijenata koji uzima opciju hirurške terapije u odnosu na medikamentnu po ličnom izboru. Ovakav pristup medicinskoj nezi gde pacijent sam bira pristup lečenju pošto je informisan o detaljima svih potencijalnih pristupa je ređi u mnogim drugim zemljama uključujući i Srbiju pa u našoj studiji nema pacijenata sa UKCS-a koji su izabrali hirurško lečenje prolaktinoma.

Od 12 pacijenata koji su na UCLA imali hirurško uklanjanje tumora hipofize njih 8 je imalo normalan nalaz prolaktina i normalan radiografski nalaz 3 meseca posle operacije i svih 8 pacijenata je ostalo stabilno u toku tri godine praćenja. Jedan pacijent je posle tri meseca imao radiografski nalaz resta tumora bez povišenog prolaktina a ovaj nalaz je ostao stabilan u toku tri godine praćenja pa možemo zaključiti da je više verovatno da se radi o postoperativnim promenama na magnetnoj rezonanci nego o pravom restu. Tri

pacijenta su mala perzistentnu prolaktinemiju 3 meseca postoperativno od čega su dva imala normalan radiografski nalaz a samo jedan je imao vidljiv tumor na NMR-u.

Indeks proliferacije Ki-67

Ekspresija proteina Ki-67 povišena je u toku ćelijske proliferacije pa samim tim korelira sa rastom nekih tumora kao sto su limfomi.¹⁹⁹ Ekspresija Ki-67 ispitivana je i kod pituitarnih tumora pa postoji veliki broj studija koje su dizajnirane sa namerom da pokazu korelaciju između ovog indeksa proliferacije i kliničkih i patoloških parametara kako bi predvideli prognozu. U studiji sa 39 pacijenata koji su praćeni 5 godina posle inicijalne operacije pokazano je da je viši proliferativni indeks bio povezan sa višim rizikom za rast tumora ($3.66 \pm 3.00\%$, $N=12$) dok je kod pacijenata koji nisu imali progresiju rasta ovaj indeks bio značajno niži ($1.89 \pm 1.25\%$, $n=27$, $p<0.05$). Druge studije su predložile da je Ki-67 LI $>3\%$ povezan sa višim rizikom od rekurentnog tumora¹⁶⁶ dok su drugi objavili i da Ki-67 od 3% ima visoku specifičnost (89.5%) dok je senzitivnost ovog indeksa je niska (53.8%).²⁰⁰

Mnogi autori predložili su na osnovu svojih studija određene visine Ki-67 koje imaju ovu prediktivnu vrednost ali ovi nivoi nisu konzistentni u različitim studijama i značajno variraju. S druge strane mnoge studije nisu ni potvrdile da ekspresija Ki-67 ima prediktivnu vrednost za remisiju ili ponovni rast pituitarnih tumora.²⁰¹ U jednoj studiji koja je uključila 439 pacijenta sa pituitarnim tumorima nije pronađena značajna korelacija između indeksa Ki-67 i veličine tumora. Praćenje je pokazalo da postoji tendencija da je indeks proliferacije Ki-67 viši kod rekurentnih kortikotrofnih adenoma ali ove vrednosti nisu dostigle statistički značajne rezultate.²⁰²

Naša studija indikuje da je Ki-67 kao samostalni parametar i prediktor rasta tumora nepouzdan i da je kod većine tumora sa visokim Ki-67 indeksom tumor potpuno uklonjen i praćen bez rekurencije u toku perioda praćenja. S druge strane u našoj studiji je 33% ($5/16$) pacijenata koji su imali rezidualni tumor posle 3 meseca i Ki-67 veći od 3% pokazalo rekurenciju. Naši rezultati ukazuju da se korišćenju Ki-67 kao samostalnog faktora rizika sa ponovni rast tumora i faktora koji pomaže donošenju kliničkih odluka kao što je indikacija za radioterapiju posle pituitarne operacije hipofize mora prići veoma pažljivo. Moglo bi se diskutovati da smo slučajnošću izdvojili grupu pacijenata koji imaju veći potencijal za rast tumora već samim tim što su pacijenti koji su primili ranu postoperativnu zračnu terapiju isključeni iz studije pa smo ispitali i ovu subkategoriju pacijenata koji u samu studiju nisu uključeni. Iako je prosečni Ki-67 bio povišen u grupi pacijenata koji su isključeni iz studije zbog zračne terapije (mean $\pm$ SD Ki-67 LI: $4.8 \pm 4.4\%$, $n=6$) u poređenju sa ostalim pacijentima koji su u studiju uključeni, vrednosti Ki-67 su bile između $1-25\%$ (individualne vrednosti Ki-67 indeksa proliferacije: 1% , $1-2\%$, $2-3\%$, $3-5\%$, $5-10\%$, & $10-15\%$). Iz priloženog se može zaključiti da bi korišćenje Ki-67 indeksa proliferacije u predikciji ponašanja tumora posle operacije bilo korektno u istom broju pacijenata u kojima bi bilo i nekorektno (3 pacijenta $< 3\%$ i $3 > 3\%$).

Na osnovu navedenog mozemo zaključiti da kombinovanje informacije postoperativnog radiološkog nalaza koji pokazuje rest tumora a potom retrospektivni pregled histopatološkog nalaza u izabranim slučajevima može da ima klinički korisnu upotrebu u predikciji ponašanja tumora hipofize.

KNOSP i veličina tumora

Bitan prognostički faktor u lečenju pituitarnih adenoma je zahvatanje kavernoznog sinusa i lokalni rast i invazivnost tumora. KNOSP faktor je nastao kao posledica potrebe da se ova korelacija preciznije definise. Mnoge studije potvrđuju korelaciju između nižih KNOSP vrednosti i mogućnosti totalne resekcije tumora kao i endokrinološke, odnosno biohemijske remisije. Shodno tome vidimo i da kod KNOSP stadijuma 4 svi adenomi pokazuju invazivnost pa je totalna inicijalna resekcija i endokrinološka remisija iznosila 0% od svih uključenih pacijenata u studiji objavljenoj od Knosp i saradnika.²⁰³ U novijim radovima ista grupa autora insistira na modifikaciji ove klasifikacije jer su pacijenti sa KNOSP stadijumom 3A (invazija u superiornom kompartmentu kavernoznog sinusa) u odnosu na 3B (inferiorni deo kavernoznog sinusa) imali značajno različitu uspešnost lečenja operativnim putem.²⁰⁴

Naši rezultati pokazuju da 3 od 6 (50%) naših pacijenata koji su pokazali novi rast tumora u toku 3 godine su bili neinvazivni (G0-G2) prema KNOSP faktoru. Takođe kod 8 od 9 pacijenata koji su imali novi rast tumora ili rast resta tumora u toku 3 godine praćenja nisu imali nalaz koji ukazuje na invaziju kavernoznog sinusa (G4, N=1). Iz našeg uzorka pacijenata mogli bismo zaključiti da, bez obzira na činjenicu da je KNOSP faktor koristan u planiranju hirurške intervencije, on ima ograničenu primenu u predikciji rizika za ponovni rast tumora. U isto vreme jasno je da pored tumorskog obuhvatanja karotidnih arterija i drugi anatomske aspekti kao što su supraselarni rast mogu značajno da ograniče mogućnost potpunog uklanjanja tumora.

U studiji koja je uključila 487 pacijenata pokazano je da je jedan od najvažnijih faktora za predikciju izlečenja tumora bila preoperativna veličina tumora ($p=0.025$).²⁰⁵ I druge studije su pokazale korelaciju između veličine tumora i totalne operativne resekcije.²⁰⁶ U meta-analizi koja je uključila 143 dostupne studije o postoperativnim rezultatima nakon operativnog uklanjanja pituitarnih tumora zaključeno je da pol, godine, ali i veličina tumora ne igraju značajnu ulogu u predikciji postoperativne remisije.²⁰⁷

Iako se KNOSP faktor u ovoj studiji nije pokazao kao direktan prediktor agresivnosti tumora, sama veličina tumora bez uzimanja u obzir precizne lokacije je ponavljano korelisala sa rezultatima na tromesečnom i trogodišnjem praćenju pacijenata. Kada je na uzorku pacijenata sa UCLA na tromesečnom praćenju urađena multivarijantna logistička regresija gde je kao ishod uzeto prisustvo rezidualnog tumora na tromesečnom postoperativnom pregledu, ispitivani su prediktori godine starosti, pol i veličina tumora,

a značajni prediktori ishoda bile su godine starosti ($p = 0.018$) i veličina tumora ($p = 0.041$). U sličnom ispitivanju na trogodišnjem pregledu gde je pomoću multivarijantne logističke regresije kao ishod uzet rast tumora na trogodišnjem postoperativnom pregledu, ispitivani su prediktori godine starosti, pol i veličina tumora, značajan prediktor ishoda bile su samo godine starosti ($p = 0.037$) dok ovde veličina tumora nije imala značaja. Možemo zaključiti da je veličina tumora bila značajna za inicijalnu totalnu resekciju tumora dok je imala manji uticaj na dalji tok u trogodišnjem praćenju. Sličan zaključak napravljen je i u studiji u kojoj je univarijantna analiza pokazala da veličina tumora, supraselarna ekstenzija i invazija kavernoznog sinusa i uspešnost totalne resekcije tumora korelišu sa dugotrajnom remisijom, u multivarijantnoj analizi samo su uspešnost resekcije i supraselarna ekstenzija korelisale sa predikcijom izlečenja.²⁰⁸

Kod pacijenata sa UKCS-a urađen je model multivarijantne logističke regresije gde je kao ishod uzeto izlečenje, a ispitivani prediktori godine starosti, pol i veličina tumora, značajan prediktor ishoda bila je samo veličina tumora (mikroadenom, $p = 0.017$).

Kada je reč o veličini tumora bitno je još jednom spomenuti da su pacijenti sa tumorima koji luče ACTH sa UKCS-a imali značajno veće tumore u vreme dijagnoze nego što uobičajeno srećemo u literaturi ili praksi što je ranije detaljnije diskutovano, što je posledica slučajnog i nedovoljno reprezentativnog uzorka kao što je ranije detaljnije diskutovano. Ovi nereprezentativni ulazni podaci objašnjavaju i različite rezultate izlečenja između dva centra.

Starost pacijenata

U pomenutoj meta-analizi od Roelfsema i saradnika godine pacijenta nisu bile značajan faktor za predviđanje izlečenja odnosno rekurentnog rasta tumora. Ni brojne druge studije koje su ispitivale faktore koji određuju rizik za postoperativni rast pituitarnih tumora nisu našle da su godine pacijenta značajan faktor u ovoj analizi.²⁰⁹ U nekim studijama starost pacijenata je bila povezana sa rizikom od postoperativnih komplikacija kao što je hiponatremija.²¹⁰

Druga studija povezuje starost pacijenta sa postoperativnim izlečenjem hipopituitarizma koje je bilo uspešnije kod mlađih pacijenata ($p < 0.0001$).²¹¹ U literaturi se retko nalaze studije u kojima je mlađe doba direktno korelisalo sa nižim rizikom za postoperativni rast tumora ($p < 0.025$) kao što je studija od Lellote i saradnika.²¹² Ntalli i saradnici su objavili rezultate koji pokazuju da je samo starost pacijenta bila prediktor mortaliteta vezanog za pituitarne tumore.²¹³

Na tromesečnom postoperativnom praćenju pacijenata sa UCLA pacijenti su podeljeni u tri grupe na osnovu NMR nalaza. Pacijenti Grupe 3 kod kojih je postojao definitivan rest tumora bili su u proseku stariji od pacijenata Grupe 2 i 1 i ova razlika je bila statistički značajna ($p = 0.035$).

Kada je korišćen model multivarijantne logističke regresije gde je kao ishod uzeto prisustvo rezidualnog tumora na tromesečnom postoperativnom pregledu, ispitivani su prediktori godine starosti, pol i veličina tumora značajni prediktori ishoda bile su godine starosti ($p = 0.018$) i veličina tumora ($p = 0.041$).

Slično tome i na trogodišnjem pregledu pacijenata pronađeno je da su najstariji pacijenti bili u grupi sa rastom tumora u periodu praćenja, dok su najmlađi pacijenti bili u grupi sa stabilnim rezidualnim tumorom. Razlika u starosti između tri grupe pacijenata bila je i ovde statistički značajna ($p = 0.004$). Kada je korišćen model multivarijantne logističke regresije gde je kao ishod uzet rast tumora na trogodišnjem pregledu, ispitivani su prediktori godine starosti, pol i veličina tumora, značajan prediktor ishoda bile su samo godine starosti ($p = 0.037$).

Lečenje pituitarnih tumora na UKCS i UCLA

Hirurg MB je koristio isključivo endoskopski pristup dok je na UKCS bilo više hirurga a procedure su bile ili mikroskopske ili endoskopske. Prema mnogim studijama razlika u rezultatima u smislu totalne resekcije tumora hipofize u odnosu na mikroskopski i endoskopski pristup nije značajna.

Kod pacijenata sa Kušingovom bolešću u našoj studiji uočene su statistički značajne razlike u učestalosti biohemijske remisije u vezi sa mestom lečenja (UKCS ili UCLA), što je posledica malog uzorka sa UKCS u kome su pacijenti slučajnošću imali velike tumore. Ova upadljiva razlika u inicijalnoj preoperativnoj veličini tumora sa UKCS u odnosu na UCLA doprinosi učestalosti remisije iako je statistički nemerljiva zbog malog uzorka pacijenata.

Kada je kod pacijenata sa tumorima koji luče hormon rasta urađen model multivarijantne logističke regresije gde je kao ishod korišćeno prisustvo biohemijske remisije kod pacijenata sa akromegalijom, a ispitivani prediktori mesto lečenja (UKCS ili UCLA), godine starosti, pol i veličina tumora, značajni prediktori ishoda bili su i mesto lečenja ($p = 0.019$) pored veličine tumora (makroadenom, $p = 0.011$).

Interpretacija ove razlike može biti delimično i uticaj razlike u tehnici između dva centra. Hirurg MB praktikuje gotovo isključivo transnazalne operacije selarne patologije u svojoj praksi ali je kada je to bilo moguće koristio ekstrakapsularni pristup. Logično je očekivati da ekstrakapsularni pristup koji je u velikom broju slučajeva korišćen na UCLA mogao da doprinese boljim rezultatima potpunog uklanjanja tumora i samim tim i dužoj remisiji.

ZAKLJUČCI

- 1) Nakon operativnog lečenja pituitarnih tumora transnazalnim transsfenoidalnim pristupom na UCLA je 78.2% bilo registrovano kao izlečeno na tromesečnom postoperativnom pregledu.
- 2) Nakon operativnog lečenja nefunkcijskih tumora hipofize na UCLA 68% pacijenata je registrovano kao izlečeno na tromesečnom postoperativnom pregledu. Većina ovih pacijenata imala je stabilan nalaz i posle tri godine (94%).
- 3) Nakon operativnog lečenja tumora hipofize koji luče hormon rasta na UCLA je njih 55% imalo normalan nalaz NMR i normalan nivo hormona rasta na tromesečnom postoperativnom pregledu. Svi ovi pacijenti su imali nepromenjen nalaz u toku perioda praćenja od tri godine.
- 4) Od ukupnog broja pacijenata sa Kušingovom bolešću koji su operisani na UCLA njih 90% je imalo normalan NMR i normalan nivo ACTH 3 meseca posle operacije. Od ukupnog broja inicijalno izlečenih njih 82% je ostalo u remisiji posle 3 godine praćenja.
- 5) Od ukupnog broja pacijenata koji su na UCLA imali hirurško uklanjanje prolaktinoma njih 67% je imalo normalan nalaz prolaktina i normalan radiografski nalaz 3 meseca posle operacije. Svi izlečeni pacijenti su ostali u remisiji u toku tri godine praćenja.
- 6) Pol nije imao značajnu ulogu kao prediktor ishoda lečenja tumora hipofize na UCLA.
- 7) Veličina tumora predstavljala je značajan prediktor ishoda lečenja tumora hipofize na UCLA. Manji tumori imali su veću verovatnoću da budu izlečeni.
- 8) Starost pacijenta je bila značajan prediktor ishoda lečenja tumora hipofize na UCLA. Stariji pacijenti imali su inferiorne rezultate u lečenju pituitarnih tumora u ovoj studiji.
- 9) Vrsta tumora je predstavljala značajan prediktor ishoda lečenja tumora hipofize. Nefunkcijski tumori pokazali su značajno manju učestalost remisije kao i kraću dužinu trajanja remisije. Kod nefunkcijskih tumora zabeležena je najveća učestalost postoperativnog rasta tumorskog ostatka kao i tumora de novo u toku perioda praćenja.
- 10) Viši KNOSP faktor nije bio značajan prediktor agresivnosti tumora i postoperativnog rasta na UCLA.

- 11) Vrednost Ki-67 indeksa nije uticala na ishod lečenja tumora hipofize na UCLA.
- 12) Od ukupnog broja pacijenata koji su lečeni na UKCS koji iznosi 78 pacijenata, 36 (46%) je izlečeno prema evaluaciji tri meseca posle operacije.
- 13) Nakon operativnog lečenja tumora hipofize koji luče hormon rasta na UKCS njih 39% je imalo normalan nalaz NMR i normalan nivo hormona rasta na tromesečnom postoperativnom pregledu.
- 14) Od ukupnog broja pacijenata sa Kušingovom bolešću koji su operisani na UKCS-u njih 62% su imali normalan nalaz NMR-a i normalan nivo ACTH 3 meseca posle operacije. Od ukupnog broja izlečenih pacijenata njih 85% je ostalo u remisiji u toku perioda praćenja od 3 godine.
- 15) Kada su ispitivani prediktori izlečenja tumora veličina tumora bila je značajan prediktor ishoda kod pacijenata sa akromegalijom sa UKCS-a. Pacijenti sa manjim tumorima imali su bolje rezultate operativnog lečenja u ovoj studiji.
- 16) Starost pacijenata nije imala značajnu ulogu u predikciji izlečenja tumora koji luče hormon rasta na UKCS.
- 17) Pol pacijenta nije imao značajnu ulogu u predikciji izlečenja tumora koji luče hormon rasta na UKCS.
- 18) Kada smo uporedili pacijente sa UCLA-a i UKCS-a 3 meseca postoperativno došli smo do zaključka da nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti biohemijske remisije u vezi sa mestom lečenja.
- 19) Kod pacijenata sa Kušingovom bolešću nije bilo razlike u ishodu lečenja između dva centra.
- 20) Naša studija je pokazala da ukoliko pacijenti nisu imali rezidualni tumor na tromesečnom postoperativnom snimku učestalost rasta tumora postoperativno bila je značajno manja.
- 21) Naši podaci podržali bi predlog da ukoliko je inicijalni NMR nalaz negativan tri meseca i jednu godinu postoperativno sledeća radiografija može biti odložena za najmanje dve godine a posle toga bi ovaj interval mogao biti svakih 3 do 5 godina u zavisnosti od simptoma. Pored toga, kod nekih pacijenata kod kojih su pokazane rezidualne lezije koje su T2 pojačavajuće, upotreba kontrasta gadolinijumom može biti smanjena a rezidualni tumor može biti praćen bez kontrasta.

Uopšteni zaključak

Prikazano ispitivanje istražuje pitanje inicijalnih postoperativnih rezultata kao i dugorajnog praćenja posle TNTS operacije u cilju lečenja tumora hipofize. Naše istraživanje potvrđuje da je TNTS uopšteno odličan način lečenja pituitarnih tumora sa niskom učestalošću ponovnog rasta tumora i dobrom kontrolom bolesti u oba ispitivana centra.

Postavljanje mandatornog perioda praćenja od 3 godine je značajno uticalo na veličinu uzorka pacijenata. U isto vreme dužina praćenja pacijenata omogućila nam je da sagledamo kompletne biohemijske, kliničke i radiografske nalaze u toku postoperativnog praćenja koje je bilo do 11 godina praćenja. Ovaj pristup je smanjio broj pacijenata koje smo mogli da uključimo u studiju ali ujedno i povećao kvalitet rezultata.

Prema ovoj studiji ukoliko nalaz NMR-a 3 meseca posle hirurške intervencije ne pokazuje rezidualni tumor rizik od daljeg ponovnog rasta tumora je nizak i iznosi 6%. Jedan od najbitnijih zaključaka studije je da ukoliko su pacijenti imali rest tumora na prvom NMR snimku 3 meseca nakon TNTS operacije 50% ovih pacijenata je imalo rast tumora u kasnijem praćenju. Najbitniji faktor u dugotrajnoj predikciji bio je inicijalna totalna resekcija tumora.

Zaključili smo da veličina tumora i godine pacijenta imaju značajnu ulogu u predikciji totalne resekcije tumora hipofize. Godine pacijenta su imale ulogu i u predikciji dugotrajnog toka bolesti.

Lečenje tumora hipofize zahteva timski rad u koji su uključeni odeljenje za neurohirurgiju, endokrinologiju, oftalmologiju, maksilofacijalnu hirurgiju, radiografiju i radioterapiju kao i histopatologiju. Timski pristup i dugotrajno praćenje pacijenata omogućilo je kontinuirano unapređenje rezultata lečenja.

LITERATURA:

1 Pressman BD; Pituitary Imaging; *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Sep;46(3):713-740. doi: 10.1016/j.ecl.2017.04.012. Epub 2017 Jun 26.

2 Ilahi S, Ilahi TB1. Anatomy, Adenohypophysis (Pars Anterior, Anterior Pituitary).. *StatPearls Publishing*; 2019-.2018 Dec 15.

3 Davis SW, Ellsworth BS, Pérez Millan MI, Gergics P, Schade V, Foyouzi N, Brinkmeier ML, Mortensen AH, Camper SA. Pituitary gland development and disease: from stem cell to hormone production. *Curr Top Dev Biol*. 2013;106:1-47. doi: 10.1016/B978-0-12-416021-7.00001-8. Review.PMID:24290346

4 Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol*. 2016 Jun 13;6(3):1387-428. doi: 10.1002/cphy.c150027. Review.PMID:27347897

5 Page MD, Webster J, Dieguez C, Hall R, Scanlon MF. A clinical update on hypothalamic-pituitary control. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1990;47:48-57. Review.PMID:2154909

6 Asa SL, Mete O. Immunohistochemical Biomarkers in Pituitary Pathology. *Endocr Pathol*. 2018 Jun;29(2):130-136. doi: 10.1007/s12022-018-9521-z. Review.PMID:29453601

7 Matsuno A, Mizutani A, Okinaga H, Takano K, Yamada S, Yamada SM, Nakaguchi H, Hoya K, Murakami M, Takeuchi M, Sugaya M, Itoh J, Takekoshi S, Osamura RY .Functional molecular morphology of anterior pituitary cells, from hormone production to intracellular transport and secretion. *Med Mol Morphol*. 2011 Jun;44(2):63-70. doi: 10.1007/s00795-011-0545-4. Epub 2011 Jun 30. Review.PMID:21717308

8 Al-Dahmani K, Mohammad S, Imran F, Theriault C, Doucette S, Zwicker D, Yip CE, Clarke DB, Imran SA. Sellar Masses: An Epidemiological Study. *Can J Neurol Sci*. 2016 Mar;43(2):291-7. doi: 10.1017/cjn.2015.301. Epub 2015 Nov 2.PMID:26522017

9 Bresson D, Herman P, Polivka M, Froelich S. Sellar Lesions/Pathology. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016 Feb;49(1):63-93. doi: 10.1016/j.otc.2015.09.004. Review.PMID:26614829

10 Pekic S, Miljic D, Popovic V. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP editors. *Infections of the Hypothalamic-Pituitary Region*. *Endotext South Dartmouth (MA)*: MDText.com, Inc.; 2000-.2018 Oct 7.PMID:30321013

-
- 11 Wehbeh L, Alreddawi S, Salvatori R. Hypophysitis in the era of immune checkpoint inhibitors and immunoglobulin G4-related disease. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019 May;14(3):167-178. doi: 10.1080/17446651.2019.1598260. Epub 2019 Apr 3. PMID:30939947
- 12 Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;23:667–675. (doi:10.1016/j.beem.2009.05.001)
- 13 Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Annals of Internal Medicine* 1994;120:817–820. (doi:10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00001)
- 14 Chong BW, Kucharczyk W, Singer W, George S. Pituitary gland MR: a comparative study of healthy volunteers and patients with microadenomas. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 1994;15:675–679.
- 15 Vernooij M, Wikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MM, van der Lugt A. Incidental findings on brain MRI in the general population. *New England Journal of Medicine* 2007;357:1821–1828. (doi:10.1056/NEJMoa070972)
- 16 Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Modder U, Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas – results of a prospective study. *Clinical Endocrinology* 1999;51:109–113. (doi:10.1046/j.1365-2265.1999.0048.x)
- 17 Huang W1, Molitch ME2. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary.* 2018 Apr;21(2):162-167. doi: 10.1007/s11102-017-0856-0.
- 18 Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692. Review. PMID:21296991
- 19 Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Sep;14(9):552-561. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5. Review. PMID:30050156
- 20 Chanson P1 Brochier S. Non-functioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(11 Suppl International):93-9.
- 21 Bodach ME, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Consensus Guidelines on the Management of Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenomas: Surgical Resection. *Neurosurgery*, 2016. doi: 10.1227/NEU.0000000000001386.

22 Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017 Aug - Sep;64(7):384-395. doi: 10.1016/j.endinu.2017.05.009. Epub 2017 Jul

23 Mirela-Diana Ilie, et al. The natural history and treatment of non-functioning pituitary adenomas (non-functioning PitNETs). *Endocrine-Related Cancer*, 2020. doi: 10.1530/ERC-20-0136.

24 Huang W1, Molitch ME2. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary.* 2018 Apr;21(2):162-167. doi: 10.1007/s11102-017-0856-0.

25 Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. French Endocrinology Society non-functioning pituitary adenoma work-group. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015 Jul;76(3):239-47. doi: 10.1016/j.ando.2015.04.002. Epub 2015 Jun 10. Review. PMID:26072284

26 Penn DL, Burke WT, Laws ER. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery. *Pituitary.* 2018 Apr;21(2):145-153. doi: 10.1007/s11102-017-0854-2.

27 Raverot G et al. Eur J Endocrinol. 2018 Jan;178(1):G1-G24. doi: 10.1530/EJE-17-0796. Epub 2017 Oct 18. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas.; *European Society of Endocrinology.*

28 Tritos NA, Biller BM. Cushing's disease. *Handb Clin Neurol.* 2014;124:221-34. doi: 10.1016/B978-0-444-59602-4.00015-0. Review.PMID:25248590

29 Mehta GU, Lonser RR. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro Oncol.* 2017 Jun 1;19(6):762-773. doi: 10.1093/neuonc/now130. Review.PMID:27543627

30 Buliman A, Tataranu LG, Paun DL, Mirica A, Dumitrache C. Cushing's disease: a multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment. *J Med Life.* 2016 Jan-Mar;9(1):12-18. Review.PMID:27974908

31 Brémont C, Mosnier-Pudar H, Luton JP. Cushing's disease *Rev Prat.* 1996 Jun 15;46(12):1490-7.

32 Osamura RY et al. Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol.* 2008 Sep;130(3):495-507. doi: 10.1007/s00418-008-0472-1. Epub 2008 Aug 8.

33 Invitti C et al. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):440-8.

-
- 34 Doppman JL. Gadolinium DTPA enhanced MR imaging of ACTH-secreting microadenomas of the pituitary gland. *J Comput Assist Tomogr*. 1988 Sep-Oct;12(5):728-35.
- 35 Chowdhury IN, Sinaii N, Oldfield EH, Patronas N, Nieman LK. A change in pituitary magnetic resonance imaging protocol detects ACTH-secreting tumours in patients with previously negative results. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Apr;72(4):502-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03646.x. Epub 2009 Jun 2.
- 36 Zampetti B, Grossrubatscher E, Dalino Ciaramella P, Boccardi E, Loli P. Bilateral inferior petrosal sinus sampling. *Endocr Connect*. 2016 Jul;5(4):R12-25. doi: 10.1530/EC-16-0029. Epub 2016 Jun 27. Review. PMID:27352844
- 37 Utz A, Biller BM. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Nov;51(8):1329-38. Review. PMID:18209871
- 38 Deipolyi A, Karaosmanoğlu A, Habito C, Brannan S, Wicky S, Hirsch J, Oklu R. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic evaluation of Cushing syndrome. *Diagn Interv Radiol*. 2012 Jan-Feb;18(1):132-8. doi: 10.4261/1305-3825.DIR.4279-11.0. Epub 2011 Feb 23. Review. PMID:21348009
- 39 Geer EB et al. Biochemical control during long term follow up of 230 adult patients with Cushing disease; a multicenter retrospective study. *Endocr Pract*. 2017 Aug;23(8):962-970. doi: 10.4158/EP171787.OR. Epub 2017 Jun 14.
- 40 Biller BM et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2454-62. doi: 10.1210/jc.2007-2734. Epub 2008 Apr 15.
- 41 Esposito F, Kelly DF et al. Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jan;91(1):7-13. Epub 2005 Oct 18.
- 42 Biller BM et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2454-62. doi: 10.1210/jc.2007-2734. Epub 2008 Apr 15.
- 43 Lindsay JR, Oldfield EH, Stratakis CA, Nieman LK. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):2057-64. doi: 10.1210/jc.2011-0456. Epub 2011 Apr 20. PMID:21508126
- 44 Acebes JJ et al. Early post-operative ACTH and cortisol as predictors of remission in Cushing's disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149(5):471-7; discussion 477-9. Epub 2007 Apr 5.

45 Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst J, Howlett TA, Lowe DG, Grossman AB, Savage MO, Afshar F, Besser GM. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Jan;38(1):73-8.

46 Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009 Nov;119(11):3189-202. doi: 10.1172/JCI39375. Epub 2009 Nov 2. Review. PMID: 19884662

47 Bello MO, Garla VV. Gigantism And Acromegaly. *StatPearls Publishing*; 2019 Jan-. 2019 Feb 17. PMID:30855849

48 Chanson P, Salenave S, Kamenicky P. Acromegaly. *Handb Clin Neurol*. 2014;124:197-219. doi: 10.1016/B978-0-444-59602-4.00014-9. Review. PMID:25248589

49 Rajasoorya C et al. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 Jul;41(1):95-102.

50 Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Aug;83(8):2730-4. PMID:9709939

51 Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 667-74

52 Bruno OD. Acromegaly: A rare disease? *Medicina (B Aires)*. 2018;78(2):83-85. PMID:29659356

53 Melmed S, Kleinberg DL, Bonert V, Fleseriu M. Acromegaly: assessing the disorder and navigating therapeutic options for treatment. *Endocr Pract*. 2014 Oct;20 Suppl 1:7-17; quiz 18-20. doi: 10.4158/EP14430.RA. Review. PMID:25374336

54 Gondim JA, Ferraz T, Mota I, Studart D, Almeida JP, Gomes E, Schops M. Outcome of surgical intrasellar growth hormone tumor performed by a pituitary specialist surgeon in a developing country. *Surg Neurol*. 2009 Jul;72(1):15-9; discussion 19. doi: 10.1016/j.surneu.2008.02.012. Epub 2008 Apr 28. PMID:18440607

55 He W et al. Surgical outcomes and predictors of glucose metabolism alterations for growth hormone-secreting pituitary adenomas: a hospital-based study of 151 cases. *Endocrine*. 2019 Jan;63(1):27-35. doi: 10.1007/s12020-018-1745-7. Epub 2018 Sep 20.

56 Gondim JA, Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Schops M, Ferraz T. Pure endoscopic transsphenoidal surgery for treatment of acromegaly: results of 67 cases treated in a pituitary center. *Neurosurg Focus*. 2010 Oct;29(4):E7. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10167. PMID:20887132

57 Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb;85(2):526-9. Review.PMID:10690849

58 Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S. A consensus on criteria for cure of acromegaly. Acromegaly Consensus Group.*J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul;95(7):3141-8. doi: 10.1210/jc.2009-2670. Epub 2010 Apr 21.PMID:20410227

59 Jane JA, Jr., Starke RM, Elzoghby MA, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2732-40.

60 Shrivastava A, Mohammed N, Xu Z, Liščák R, Kosak M, Krsek M, Karim KA, Lee CC, Martínez-Moreno N, Lee Vance M, Lunsford LD, Sheehan JP. Outcomes After Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery in Pediatric Patients with Cushing Disease or Acromegaly: A Multi-Institutional Study. *World Neurosurg.* 2019 Feb 18. pii: S1878-8750(19)30370-5. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.252. PMID:30790739

61 Ben-Shlomo A1, Melmed S. Somatostatin agonists for treatment of acromegaly. *Mol Cell Endocrinol.* 2008 May 14;286(1-2):192-8. doi: 10.1016/j.mce.2007.11.024. Epub 2007 Nov 29.

62 Fleseriu M. Advances in the pharmacotherapy of patients with acromegaly. *Discov Med.* 2014 Jun;17(96):329-38. Review.PMID:24979253

63 Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1509-1517.

64 Colao A, Ferone D, Cappabianca P, del Basso De Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, Alfieri A, Merola B, Cali A, de Divitiis E, Lombardi G. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Oct;82(10):3308-14.PMID:9329359

65 Fleseriu M, Hoffman AR, Katznelson L; AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: MANAGEMENT OF ACROMEGALY PATIENTS: WHAT IS THE ROLE OF PRE-OPERATIVE MEDICAL THERAPY AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee. *Endocr Pract.* 2015 Jun;21(6):668-73. doi: 10.4158/EP14575.DSCR. Review.PMID:26135961

66 Melmed S, Kleinberg DL, Bonert V, Fleseriu M. Acromegaly: assessing the disorder and navigating therapeutic options for treatment. *Endocr Pract.* 2014 Oct;20 Suppl 1:7-17; quiz 18-20. doi: 10.4158/EP14430.RA. Review. PMID:25374336

-
- 67 Esteves C, Neves C, Augusto L, Menezes J, Pereira J, Bernardes I, Fonseca J, Carvalho D. Pituitary incidentalomas: analysis of a neuroradiological cohort. *Pituitary*. 2015 Dec;18(6):777-81. doi: 10.1007/s11102-015-0652-7.PMID:25800168
- 68 Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2017 Feb 7;317(5):516-524. doi: 10.1001/jama.2016.19699. Review.PMID:28170483
- 69 Vermeulen C, Bouallouche A, Brerault JL, Cathelineau G . Pathological hyperprolactinemia II. course and diagnostic and therapeutic problems. *Sem Hop*. 1982 Oct 7;58(36):2085-95. Review. French. PMID:6294843
- 70 Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692. Review.PMID:21296991
- 71 Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692. Review.PMID:21296991
- 72 Cooper O, Greenman Y. Dopamine Agonists for Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Aug 21;9:469. doi: 10.3389/fendo.2018.00469. eCollection 2018. Review.PMID:30186234
- 73 Liu X, Tang C, Wen G, Zhong C, Yang J, Zhu J, Ma C. The Mechanism and Pathways of Dopamine and Dopamine Agonists in Prolactinomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jan 22;9:768. doi: 10.3389/fendo.2018.00768. eCollection 2018. Review.PMID:30740089
- 74Liu JK et al. Contemporary management of prolactinomas. *Neurosurg Focus*. 2004 Apr 15;16(4):E2.
- 75 Hamilton DK1 et al. Surgical outcomes in hyporesponsive prolactinomas: analysis of patients with resistance or intolerance to dopamine agonists *Pituitary*. 2005;8(1):53-60.
- 76 Jan M et al. Prolactinoma surgery. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007 Jun;68(2-3):118-9. Epub 2007 May 21.
- 77 Babey M et al. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. *Pituitary*. 2011 Sep; 14(3): 222–230. Published online 2010 Dec 18. doi: 10.1007/s11102-010-0283-y PMCID: PMC3146980
- 78 Serra C, Staartjes VE, Maldaner N, Muscas G, Akeret K, Holzmann D, Soyka MB, Schmid C, Regli . Predicting extent of resection in transsphenoidal surgery for pituitary adenoma.*Acta Neurochir (Wien)*. 2018 Nov;160(11):2255-2262. doi: 10.1007/s00701-018-3690-x. Epub 2018 Sep 29.PMID:30267209

-
- 79 Azab WA1 et al. Endoscopic Endonasal Excision of Large and Giant Pituitary Adenomas: Radiological and Intraoperative Correlates of the Extent of Resection. *World Neurosurg.* 2019 Mar 8. pii: S1878-8750(19)30574-1. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.151.
- 80 Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery.* 1993 Oct;33(4):610-7; discussion 617-8. PMID:8232800
- 81 Gerdes J et al. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer.* 1983 Jan 15;31(1):13-20.
- 82 Bruno S et al. Cell cycle dependent expression and stability of the nuclear protein detected by Ki-67 antibody in HL-60 cells. *Cell Prolif.* 1992 Jan;25(1):31-40.
- 83 Menon SS et al. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker. *Clin Chim Acta.* 2019 Apr;491:39-45. doi: 10.1016/j.cca.2019.01.011. Epub 2019 Jan 14.
- 84 Muftah AA et al. Ki67 expression in invasive breast cancer: the use of tissue microarrays compared with whole tissue sections. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jul;164(2):341-348. doi: 10.1007/s10549-017-4270-0. Epub 2017 May 6.
- 85 Foltyn W et al. The value of the Ki-67 proliferation marker as a prognostic factor in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endokrynol Pol.* 2012;63(5):362-6.
- 86 Sharma V et al. P53 and Ki-67 Expression in Primary Pediatric Brain Tumors: Does it Correlate with Presentation, Histological Grade, and Outcome? *Asian J Neurosurg.* 2018 Oct-Dec;13(4):1026-1032. doi: 10.4103/ajns.AJNS_69_17.
- 87 Nishioka H, Inoshita N. New WHO classification of pituitary adenomas (4th edition): assessment of pituitary transcription factors and the prognostic histological factors. *Brain Tumor Pathol.* 2018 Apr;35(2):57-61. doi: 10.1007/s10014-017-0307-7. Epub 2018 Jan 9. Review. PMID:29318396
- 88 Del Basso De Caro M et al. Atypical pituitary adenomas: clinical characteristics and role of ki-67 and p53 in prognostic and therapeutic evaluation. A series of 50 patients. *Neurosurg Rev.* 2017 Jan;40(1):105-114. doi: 10.1007/s10143-016-0740-9. Epub 2016 May 23.
- 89 Chiloiro S et al. Radically resected pituitary adenomas: prognostic role of Ki 67 labeling index in a monocentric retrospective series and literature review. *Pituitary.* 2014 Jun;17(3):267-76. doi: 10.1007/s11102-013-0500-6.

90 Pressman BD; Pituitary Imaging; *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Sep;46(3):713-740. doi: 10.1016/j.ecl.2017.04.012. Epub 2017 Jun 26.

91 Rennert J, Doerfler. A Imaging of sellar and parasellar lesions. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007 Feb;109(2):111-24. Epub 2006 Nov 28.

92 Lüdecke DK, Flitsch J, Knappe UJ, Saeger W. Cushing's disease: a surgical view. *J Neurooncol* 2001;54: 151–66

93 Wolfsberger S, Ba-Ssalamah A, Pinker K, Mlynárik V, Czech T, Knosp E, Trattnig S. Application of three-tesla magnetic resonance imaging for diagnosis and surgery of sellar lesions. *J Neurosurg* 2004 Feb; 100(2):278-86.

94 Stobo DB et al. Initial experience of 3 Tesla versus conventional field strength magnetic resonance imaging of small functioning pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Nov;75(5):673-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04098.x.

95 de Rotte AA, Groenewegen A, Rutgers DR, Witkamp T, Zelissen PM, Meijer FJ, van Lindert EJ, Hermus A, Luijten PR, Hendrikse J. *High resolution pituitary gland MRI at 7.0 tesla: a clinical evaluation in Cushing's disease*. *Eur Radiol*. 2016 Jan;26(1):271-7. doi: 10.1007/s00330-015-3809-x. Epub 2015 May 20.PMID:25991481

96 Vieira JO Jr et al. Evaluation of magnetic resonance imaging criteria for cavernous sinus invasion in patients with pituitary adenomas: logistic regression analysis and correlation with surgical findings. *Surg Neurol*. 2006 Feb;65(2):130-5;

97 Welbourn RB. The evolution of transsphenoidal pituitary microsurgery. *Surgery*. 1986 Dec;100(6):1185-90.

98 Feindel W. Osler and the "medico-chirurgical neurologists": Horsley, Cushing, and Penfield. *J Neurosurg*. 2003 Jul;99(1):188-99.

99 Nishioka H. Recent Evolution of Endoscopic Endonasal Surgery for Treatment of Pituitary Adenomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Apr 15;57(4):151-158. doi: 10.2176/nmc.ra.2016-0276. Epub 2017 Feb 24.

100 Rolston JD et al. Nationwide shift from microscopic to endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *Pituitary*. 2016 Jun;19(3):248-50. doi: 10.1007/s11102-015-0685-y.

101 Yang I, Wang MB, Bergsneider M. Making the transition from microsurgery to endoscopic trans-sphenoidal pituitary neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am*. 2010 Oct;21(4):643-51, vi. doi: 10.1016/j.nec.2010.07.008. Review PMID:20947033

102 García-Garrigós E et al. Transsphenoidal Approach in Endoscopic Endonasal Surgery for Skull Base Lesions: What Radiologists and Surgeons Need to Know. *Radiographics*. 2015 Jul-Aug;35(4):1170-85. doi: 10.1148/rg.2015140105. Epub 2015 Jun 5.

103 Chen CJ, Bergsneider M6 et al. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Nov;159(11):2193-2207. doi: 10.1007/s00701-017-3318-6. Epub 2017 Sep 14.

104 Esquenazi Y et al. Endoscopic Endonasal Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery for Recurrent and/or Residual Pituitary Adenomas. *World Neurosurg*. 2017 May;101:186-195. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.110. Epub 2017 Feb 6.

105 Costello RT. Subclinical Adenoma of the Pituitary Gland. *Am J Pathol*. 1936 Mar;12(2):205-216.1. No abstract available. PMID:19970261

106 Oldfield EH, Vortmeyer AO. Development of a histological pseudocapsule and its use as a surgical capsule in the excision of pituitary tumors. *J Neurosurg*. 2006 Jan;104(1):7-19.

107 Monteith SJ, Starke RM, Jane JA Jr, Oldfield EH . Use of the histological pseudocapsule in surgery for Cushing disease: rapid postoperative cortisol decline predicting complete tumor resection. *J Neurosurg*. 2012 Apr;116(4):721-7. doi: 10.3171/2011.12.JNS11886. Epub 2012 Jan 27. PMID:22283193

108 Lee JY, Bohman LE, Bergsneider M. Contemporary neurosurgical techniques for pituitary tumor resection. *J Neurooncol*. 2014 May;117(3):437-44. doi: 10.1007/s11060-013-1315-z. Epub 2013 Nov 22.

109 Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary*. 2019 Apr 22. doi: 10.1007/s11102-019-00960-0. [Epub ahead of print] Review. PMID:31011999

110 Castinetti F, Brue T, Ragnarsson O. *Radiotherapy as a tool for the treatment of Cushing's disease*. *Eur J Endocrinol*. 2019 May 1;180(5):D9-D18. doi: 10.1530/EJE-19-0092. Review. PMID:30970325

111 Pekic S, Miljic D, Popovic V.In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, editors. Hypopituitarism Following Cranial Radiotherapy. *Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.2018 Oct 1*. PMID:30321012

112 Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary*. 2009;12:40–50.

113 Nishioka H et al. Aggressive transsphenoidal resection of tumors invading the cavernous sinus in patients with acromegaly: predictive factors, strategies, and outcomes. *J Neurosurg.* 2014 Sep;121(3):505-10. doi: 10.3171/2014.3.JNS132214. Epub 2014 Jul 11.

114 Briceno V et al. Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res.* 2017 May;39(5):387-398. doi: 10.1080/01616412.2017.1296653. Epub 2017 Mar 16.

115 Park HH et al. Outcomes of Aggressive Surgical Resection in Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas with Cavernous Sinus Invasion. *World Neurosurg.* 2018 Sep;117:e280-e289. doi: 10.1016/j.wneu.2018.06.012. Epub 2018 Jun 12.

116 Honegger J, Grimm F. The experience with transsphenoidal surgery and its importance to outcomes. *Pituitary.* 2018 Oct;21(5):545-555. doi: 10.1007/s11102-018-0904-4. Review.PMID:30062664

117 Raverot G, Dantony E, Beauvy J, Vasiljevic A, Mikolasek S, Borson-Chazot F, Jouanneau E, Roy P, Trouillas J. *Risk of Recurrence in Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study Using a Five-Tiered Classification.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep 1;102(9):3368-3374. doi: 10.1210/jc.2017-00773. PMID: 28651368

118 Tampourlou M, Ntali G, Ahmed S, Arlt W, Ayuk J, Byrne JV, Chavda S, Cudlip S, Gittos N, Grossman A, Mitchell R, O'Reilly MW, Paluzzi A, Toogood A, Wass JAH, Karavitaki N. *Outcome of Nonfunctioning Pituitary Adenomas That Regrow After Primary Treatment: A Study From Two Large UK Centers.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jun 1;102(6):1889-1897. doi: 10.1210/jc.2016-4061.PMID:28323946

119 Comtois R1 et al. *The clinical and endocrine outcome to trans-sphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas.* *Cancer.* 1991 Aug 15;68(4):860-6.

120 O'Sullivan EP, Woods C, Glynn N, Behan LA, Crowley R, O'Kelly P, Smith D, Thompson CJ, Agha A. *The natural history of surgically treated but radiotherapy-naïve nonfunctioning pituitary adenomas.* *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Nov;71(5):709-14. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03583.x. Epub 2009 Mar 19.PMID:19302582

121 Dallapiazza RF1, Grober Y, Starke RM, Laws ER Jr, Jane JA Jr. Long-term results of endonasal endoscopic transsphenoidal resection of nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Neurosurgery.* 2015 Jan;76(1):42-52; discussion 52-3. doi: 10.1227/NEU.0000000000000563.

122 O'Sullivan EP, Woods C, Glynn N, Behan LA, Crowley R, O'Kelly P, Smith D, Thompson CJ, Agha A. *The natural history of surgically treated but radiotherapy-naïve nonfunctioning pituitary adenomas.* *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Nov;71(5):709-14. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03583.x. Epub 2009 Mar 19.PMID:19302582

-
- 123 O'Reilly MW, Reulen RC, Gupta S, Thompson CA, Dineen R, Goulden EL, Bugg G, Pearce H, Toogood AA, Gittoes NJ, Mitchell R, Thompson CJ, Ayuk J. *ACTH and gonadotropin deficiencies predict mortality in patients treated for nonfunctioning pituitary adenoma: long-term follow-up of 519 patients in two large European centres*. Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Nov;85(5):748-756. doi: 10.1111/cen.13141. Epub 2016 Jul 25. PMID:27327840
- 124 Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. *Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis*. Pituitary. 2012 Mar;15(1):71-83. doi: 10.1007/s11102-011-0347-7. Review. PMID:21918830
- 125 Honegger J, Grimm F. The experience with transsphenoidal surgery and its importance to outcomes. *Pituitary*. 2018 Oct;21(5):545-555. doi: 10.1007/s11102-018-0904-4. Review. PMID:30062664
- 126 Robins JMW et al. *The learning curve for endoscopic trans-sphenoidal resection of pituitary macroadenomas. A single institution experience, Leeds, UK*. Acta Neurochir (Wien). 2018 Jan;160(1):39-47. doi: 10.1007/s00701-017-3355-1. Epub 2017 Oct 23.
- 127 Mortini P. Cons: *endoscopic endonasal transsphenoidal pituitary surgery is not superior to microscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenomas*. Endocrine. 2014;47(2):415-420.
- 128 López-García R et al. *Endonasal endoscopic surgery in pituitary adenomas: Surgical results in a series of 86 consecutive patients*. Neurocirugia (Astur). 2018 Jul - Aug;29(4):161-169. doi: 10.1016/j.neucir.2018.02.002. Epub 2018 Mar 24.
- 129 Kawamata T, Kubo O, Hori T (2005) *Surgical removal of growth hormone-secreting pituitary adenomas with intensive microsurgical pseudocapsule resection results in complete remission of acromegaly*. Neurosurg Rev 28:201-208
- 130 Alfieri A, Jho HD (2001) Endoscopic endonasal approaches to the cavernous sinus: surgical approaches. Neurosurgery 49:354-360; discussion 360-362
- 131 Lee JY, Bohman LE, Bergsneider M. Contemporary neurosurgical techniques for pituitary tumor resection. *J Neurooncol*. 2014 May;117(3):437-44. doi: 10.1007/s11060-013-1315-z. Epub 2013 Nov 22.
- 132 Oldfield EH, Vortmeyer AO. Development of a histological pseudocapsule and its use as a surgical capsule in the excision of pituitary tumors. *J Neurosurg*. 2006 Jan;104(1):7-19.
- 133 Qu X, Yang J, Sun J-D, Mou C-Z, Wang G-D, Han T, Qu Y-M, Wang M, Xu G-M (2011) *Transsphenoidal pseudocapsule-based extracapsular resection for pituitary adenomas*. Acta Neurochir (Wien) 153:799-806

134 Hwang YC et al. *Comparisons between macroadenomas and microadenomas in Cushing's disease: characteristics of hormone secretion and clinical outcomes.*

J Korean Med Sci. 2009 Feb;24(1):46-51. doi: 10.3346/jkms.2009.24.1.46. Epub 2009 Feb 28.

135 Selvais P et al. *Cushing's disease: a comparison of pituitary corticotroph microadenomas and macroadenomas.* Eur J Endocrinol. 1998 Feb;138(2):153-9.

136 Salassa RM et al. *Transsphenoidal removal of pituitary microadenoma in Cushing's disease.* Mayo Clin Proc. 1978 Jan;53(1):24-8.

137 Tyrrell JB et al. *Cushing's disease. Selective trans-sphenoidal resection of pituitary microadenomas.* N Engl J Med. 1978 Apr 6;298(14):753-8.

138 Kelly DF. *Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a review of success rates, remission predictors, management of failed surgery, and Nelson's Syndrome.*

Neurosurg Focus. 2007;23(3):E5.

139 Hameed N et al. *Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and immediate reoperation: a large single center experience.* Pituitary. 2013 Dec;16(4):452-8. doi: 10.1007/s11102-012-0455-z.

140 Lambert JK et al. *Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients.* J Clin Endocrinol Metab. 2013 Mar;98(3):1022-30. doi: 10.1210/jc.2012-2893. Epub 2013 Feb 7.

141 Lonser RR et al. *Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease.* J Clin Endocrinol Metab. 2013 Mar;98(3):892-901. doi: 10.1210/jc.2012-3604. Epub 2013 Jan 31.

142 Pouratian N et al. *Outcomes and management of patients with Cushing's disease without pathological confirmation of tumor resection after transsphenoidal surgery.* J Clin Endocrinol Metab. 2007 Sep;92(9):3383-8. Epub 2007 Jun 26.

143 Mayberg M et al. *Dynamics of postoperative serum cortisol after transsphenoidal surgery for Cushing's disease: implications for immediate reoperation and remission.* Neurosurg. 2018 Nov 1;129(5):1268-1277. doi: 10.3171/2017.6.JNS17635. PMID: 29271716

144 Prevedello DM et al. *Management of Cushing's disease: outcome in patients with microadenoma detected on pituitary magnetic resonance imaging.* J Neurosurg. 2008 Oct;109(4):751-9. doi: 10.3171/JNS/2008/109/10/0751.

-
- 145 Pendharkar AN et al. *Cushing's disease: predicting long-term remission after surgical treatment.* Neurosurg Focus. 2015 Feb;38(2):E13. doi: 10.3171/2014.10.FOCUS14682. PMID: 25639315
- 146 Blevins LS Jr, Christy JH, Khajavi M, Tindall GT: *Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas.* J Clin Endocrinol Metab 83: 63–67, 1998
- 147 Swearingen B, Biller BM, Barker FG II, Katznelson L, Grinspoon S, Klibanski A, et al: *Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease.* Ann Intern Med 130:821–824, 1999
- 148 Shah NS et al. *Cushing's disease: management outcome in a tertiary care centre.* J Assoc Physicians India. 2006 Dec; 54:919-22.
- 149 Shimon I, Ram Z, Cohen ZR, Hadani M: *Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: endocrinological follow-up monitoring of 82 patients.* Neurosurgery 51:57–62, 2002
- 150 Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, et al: *Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results.* J Clin Endocrinol Metab 89:6348–6357, 2004
- 151 Castinetti F, Brue T, Ragnarsson O. *Radiotherapy as a tool for the treatment of Cushing's disease.* Eur J Endocrinol. 2019 May 1;180(5):D9-D18. doi: 10.1530/EJE-19-0092. Review. PMID:30970325
- 152 Mehta GU et al. *Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results of an International, Multicenter Study.* J Clin Endocrinol Metab. 2017 Nov 1;102(11):4284-4291. doi: 10.1210/jc.2017-01385.
- 153 Xu Z et al. *Hypopituitarism after stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas.* Neurosurgery. 2013 Apr;72(4):630-7; 636-7. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182846e44.
- 154 Tritos NA, Biller BM. *Update on radiation therapy in patients with Cushing's disease.* Pituitary. 2015 Apr;18(2):263-8. doi: 10.1007/s11102-014-0615-4. Review. PMID:25359445
- 155 Lonser RR et al. *Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease.* J Clin Endocrinol Metab. 2013 Mar;98(3):892-901. doi: 10.1210/jc.2012-3604. Epub 2013 Jan 31.
- 156 Pouratian N et al. *Outcomes and management of patients with Cushing's disease without pathological confirmation of tumor resection after transsphenoidal surgery.* J Clin Endocrinol Metab. 2007 Sep;92(9):3383-8. Epub 2007 Jun 26.
- 157 Prevedello DM et al. *Management of Cushing's disease: outcome in patients with microadenoma detected on pituitary magnetic resonance imaging.* J Neurosurg. 2008 Oct;109(4):751-9. doi: 10.3171/JNS/2008/109/10/0751.

-
- 158 Costenaro F et al. *Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics*. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Mar;80(3):411-8. doi: 10.1111/cen.12300. Epub 2013 Sep 4.
- 159 Aranda G et al. *Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term follow-up*. Pituitary. 2015 Feb;18(1):142-9. doi: 10.1007/s11102-014-0567-8.
- 160 Alexandraki KI et al. *Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study*. Eur J Endocrinol. 2013 Mar 20;168(4):639-48. doi: 10.1530/EJE-12-0921. Print 2013 Apr.
- 161 Anat Ben-Shlomo , Odelia Cooper . *Silent corticotroph adenomas*. Pituitary, 2018 Apr;21(2):183-193. doi: 10.1007/s11102-018-0864-8.
- 162 Giustina A, Barkan A, Chanson P, Grossman A, Hoffman A, Ghigo E, Casanueva F, Colao A, Lamberts S, Sheppard M, Melmed S; *Guidelines for the treatment of growth hormone excess and growth hormone deficiency in adults*. Pituitary Society; European Neuroendocrine Association. J Endocrinol Invest. 2008 Sep;31(9):820-38. Review. PMID: 18997495
- 163 Gondim JA, Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Schops M, Ferraz T. *Pure endoscopic transsphenoidal surgery for treatment of acromegaly: results of 67 cases treated in a pituitary center*. Neurosurg Focus. 2010 Oct;29(4):E7. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10167. PMID:20887132
- 164 Elbaum M, Mizera Ł, Bolanowski M. *The real costs of acromegaly: analysis of different therapies*. Endokrynol Pol. 2019;70(1):74-85. doi: 10.5603/EP.a2018.0080. PMID:30843180
- 165 Naeem K et al. *Role of stereotactic radiosurgery in the treatment of acromegaly*. J Pak Med Assoc. 2018 Dec;68(12):1843-1845.
- 166 Christofides EA. *Clinical importance of achieving biochemical control with medical therapy in adult patients with acromegaly* Patient Prefer Adherence. 2016 Jul 13;10:1217-25. doi: 10.2147/PPA.S102302. eCollection 2016.
- 167 Hofstetter CP, Mannaa RH, Mubita L, Anand VK, Kennedy JW, Dehdashti AR, Schwartz TH. *Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas*. Neurosurg Focus. 2010 Oct;29(4):E6. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10173. PMID:20887131
- 168 Kim JH, Hur KY, Lee JH, Lee JH, Se YB, Kim HI, Lee SH, Nam DH, Kim SY, Kim KW, Kong DS, Kim YH. *Outcome of Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly*. World Neurosurg. 2017 Aug;104:272-278. doi: 10.1016/j.wneu.2017.04.141. Epub 2017 Apr 29. PMID:28465267

-
- 169 Park JY, Kim JH, Kim SW, Chung JH, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW. *Using growth hormone levels to detect macroadenoma in patients with acromegaly*. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2014 Dec 29;29(4):450-6. doi: 10.3803/EnM.2014.29.4.450. Epub 2014 May 27. PMID:25325263
- 170 Fukuda I, Hizuka N, Murakami Y, Itoh E, Yasumoto K, Sata A, Takano K. *Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University*. *Intern Med*. 2001 Oct;40(10):987-92.
- 171 Bolanowski M et al. *A follow-up of 130 patients with acromegaly in a single centre*. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006 Dec;27(6):828-32.
- 172 Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Santoro A, Tamburrano G, Cantore G. *Evolving criteria for post-operative biochemical remission of acromegaly: can we achieve a definitive cure? An audit of surgical results on a large series and a review of the literature*. *Endocr Relat Cancer*. 2003 Dec;10(4):611-9. Review. PMID:14713271
- 173 Fukuda I, Kurimoto M, Tanaka S, Yamakado Y, Muraoka T, Takano K, Hizuka N. *Effects of GH assay standardization on evaluation of treatment outcomes for acromegaly in Japan*. *Endocr J*. 2011;58(9):777-82. Epub 2011 Jun 30. PMID:21720049
- 174 Shimon I et al. *Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients*. *Neurosurgery*. 2001 Jun;48(6):1239-43; discussion 1244-5.
- 175 Freda PU et al. *Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly*. *J Neurosurg*. 1998 Sep;89(3):353-8.
- 176 Cardinal T et al. *Impact of tumor characteristics and pre- and postoperative hormone levels on hormonal remission following endoscopic transsphenoidal surgery in patients with acromegaly*. *Neurosurg Focus*. 2020 Jun;48(6):E10. doi: 10.3171/2020.3.FOCUS2080. PMID: 32480366
- 177 Nidan Qiao et al. *Machine learning in predicting early remission in patients after surgical treatment of acromegaly: a multicenter study* *Pituitary*. 2021 Feb;24(1):53-61. doi: 10.1007/s11102-020-01086-4. Epub 2020 Oct 6.
- 178 Espinosa de Los Monteros AL et al. *Prevalence, Clinical and Biochemical Spectrum, and Treatment Outcome of Acromegaly With Normal Basal GH at Diagnosis*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Oct 1;103(10):3919-3924. doi: 10.1210/jc.2018-01113.
- 179 Diri H, Ozaslan E, Kurtsoy A, Bayram F. *A single-center observational study assessing the predictive factors associated with the prognosis of acromegaly*. *Growth Horm IGF Res*. 2020 Dec;55:101342. doi: 10.1016/j.ghir.2020.101342. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32916586

180 Shane Shahrestani et al. Neural network modeling for prediction of recurrence, progression, and hormonal non-remission in patients following resection of functional pituitary adenomas *Pituitary* . 2021 Feb 2. doi: 10.1007/s11102-021-01128-5.

181 Lonser RR et al. *Acromegaly without imaging evidence of pituitary adenoma*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep;95(9):4192-6. doi: 10.1210/jc.2010-0570. Epub 2010 Jul 7.

182 Hofstetter CP, Manna RH, Mubita L, Anand VK, Kennedy JW, Dehdashti AR, Schwartz TH. *Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas*. *Neurosurg Focus*. 2010 Oct;29(4):E6. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10173. PMID:20887131

183 Daud S et al. *Acromegaly with negative pituitary MRI and no evidence of ectopic source: the role of transphenoidal pituitary exploration?* *Pituitary*. 2011 Dec;14(4):414-7. doi: 10.1007/s11102-009-0205-z.

184 Andersen M. *Management of endocrine disease: GH excess: diagnosis and medical therapy*. *Eur J Endocrinol*. 2013 Nov 29;170(1):R31-41. doi: 10.1530/EJE-13-0532.

185 Ikeda H et al. *Usefulness of composite methionine-positron emission tomography/3.0-tesla magnetic resonance imaging to detect the localization and extent of early-stage Cushing adenoma*. *J Neurosurg*. 2010 Apr;112(4):750-5. doi: 10.3171/2009.7.JNS09285.

186 de Rotte AA, Groenewegen A, Rutgers DR, Witkamp T, Zelissen PM, Meijer FJ, van Lindert EJ, Hermus A, Luijten PR, Hendrikse J. *High resolution pituitary gland MRI at 7.0 tesla: a clinical evaluation in Cushing's disease*. *Eur Radiol*. 2016 Jan;26(1):271-7. doi: 10.1007/s00330-015-3809-x. Epub 2015 May 20. PMID:25991481

187 Briceno V et al. Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2017 May;39(5):387-398. doi: 10.1080/01616412.2017.1296653. Epub 2017 Mar 16.

188 Penn DL, Burke WT, Laws ER. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery. *Pituitary*. 2018 Apr;21(2):145-153. doi: 10.1007/s11102-017-0854-2.

189 Inoshita N et al. *The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: overview and comments*. *Brain Tumor Pathol*. 2018 Apr;35(2):51-56. doi: 10.1007/s10014-018-0314-3. Epub 2018 Apr 23.

190 Jaffe CA.. *Clinically non-functioning pituitary adenoma*. *Pituitary*. 2006;9(4):317-21.

191 Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017 Aug - Sep;64(7):384-395. doi: 10.1016/j.endinu.2017.05.009. Epub 2017 Jul

-
- 192 Juraschka K et al. *Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to large and giant pituitary adenomas: institutional experience and predictors of extent of resection.* J Neurosurg. 2014 Jul;121(1):75-83. doi: 10.3171/2014.3.JNS131679. Epub 2014 May 2.
- 193 Yu SY et al. *Outcomes of endoscopic and microscopic transsphenoidal surgery on non-functioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis.* J Cell Mol Med. 2018 Mar;22(3):2023-2027. doi: 10.1111/jcmm.13445. Epub 2018 Jan 4.
- 194 Kim JH et al. *Endoscopic Transsphenoidal Surgery Outcomes in 331 Nonfunctioning Pituitary Adenoma Cases After a Single Surgeon Learning Curve.* World Neurosurg. 2018 Jan;109:e409-e416. doi: 10.1016/j.wneu.2017.09.194. Epub 2017 Oct 7.
- 195 Little AS et al. *Results of a prospective multicenter controlled study comparing surgical outcomes of microscopic versus fully endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenomas: the Transsphenoidal Extent of Resection (TRANSSPHER) Study.* J Neurosurg. 2019 Mar 22;1-11. doi: 10.3171/2018.11.JNS181238.
- 196 Zielinski G, et al. *Prolactinomas: Prognostic Factors of Early Remission After Transsphenoidal Surgery.* Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Jul 7;11:439. doi: 10.3389/fendo.2020.00439. eCollection 2020. PMID: 32733387
- 197 Karimian-Jazi K. *Pituitary gland tumors.* Radiologe. 2019 Nov;59(11):982-991. doi: 10.1007/s00117-019-0570-1. Review. PMID:31321467
- 198 Cocks Eschler D et al. *Prolactinoma through the female life cycle.* Endocrine. 2018 Jan;59(1):16-29. doi: 10.1007/s12020-017-1438-7. Epub 2017 Nov 24.
- 199 Gerdes J et al. *Growth fractions in malignant non-Hodgkin's lymphomas (NHL) as determined in situ with the monoclonal antibody Ki-67.* Hematol Oncol. 1984 Oct-Dec;2(4):365-71.
- 200 Righi A, Agati P, Sisto A, Frank G, Faustini-Fustini M, Agati R, Mazzatenta D, Farnedi A, Menetti F, Marucci G, Foschini MP. *A classification tree approach for pituitary adenomas.* Hum Pathol. 2012 Oct;43(10):1627-37. doi: 10.1016/j.humpath.2011.12.003. Epub 2012 Mar 23. PMID:22446019
- 201 Liu X et al. *Expression of Matrix Metalloproteinase-9, Pituitary Tumor Transforming Gene, High Mobility Group A 2, and Ki-67 in Adrenocorticotrophic Hormone-Secreting Pituitary Tumors and Their Association with Tumor Recurrence.* World Neurosurg. 2018 May;113:e213-e221. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.214. Epub 2018 Feb 9.
- 202 Grimm F et al. *Ki-67 labeling index and expression of p53 are non-predictive for invasiveness and tumor size in functional and nonfunctional pituitary adenomas.* Acta Neurochir (Wien). 2019 Jun;161(6):1149-1156. doi: 10.1007/s00701-019-03879-4. Epub 2019 Apr 30.

-
- 203 Micko AS et al. *Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification.* J Neurosurg. 2015 Apr;122(4):803-11. doi: 10.3171/2014.12.JNS141083. Epub 2015 Feb 6.
- 204 Micko A et al. *Challenging Knosp high-grade pituitary adenomas.* J Neurosurg. 2019 May 31:1-8. doi: 10.3171/2019.3.JNS19367.
- 205 Juraschka K et al. *Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to large and giant pituitary adenomas: institutional experience and predictors of extent of resection.* J Neurosurg. 2014 Jul;121(1):75-83. doi: 10.3171/2014.3.JNS131679. Epub 2014 May 2.
- 206 Nelson PB et al. *Factors in predicting outcome from operation in patients with prolactin-secreting pituitary adenomas.* Neurosurgery. 1983 Dec;13(6):634-41.
- 207 Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. *Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis.* Pituitary. 2012 Mar;15(1):71-83. doi: 10.1007/s11102-011-0347-7. Review. PMID:21918830
- 208 Hofstetter CP et al. *Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas.* Neurosurg Focus. 2011 Apr;30(4):E10. doi: 10.3171/2011.1.FOCUS10317.
- 209 Antunes X et al. *Predictors of surgical outcome and early criteria of remission in acromegaly.* Endocrine. 2018 Jun;60(3):415-422. doi: 10.1007/s12020-018-1590-8. Epub 2018 Apr 6.
- 210 Yoon HK et al. *Predictive Factors for Delayed Hyponatremia After Endoscopic Transsphenoidal Surgery in Patients with Nonfunctioning Pituitary Tumors: A Retrospective Observational Study.* World Neurosurg. 2019 Feb;122:e1457-e1464. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.085. Epub 2018 Nov 19.
- 211 Fatemi N et al. *Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal.* Neurosurgery. 2008 Oct;63(4):709-18; Doi 10.1227/01.NEU.0000325725.77132.90.
- 212 Lelotte J et al. *Both invasiveness and proliferation criteria predict recurrence of non-functioning pituitary macroadenomas after surgery: a retrospective analysis of a monocentric cohort of 120 patients.* Eur J Endocrinol. 2018 Mar;178(3):237-246. doi: 10.1530/EJE-17-0965. Epub 2017 Dec 19.
- 213 Ntali G et al. *Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma is increased: systematic analysis of 546 cases with long follow-up.* Eur J Endocrinol. 2016 Feb;174(2):137-45. doi: 10.1530/EJE-15-0967. Epub 2015 Nov 6.

SPISAK SKRAĆENICA:

NMR: Nuklearna Magnetna Rezonanca

TNTS: Transnazalno transsfenoidalna operacija

UCLA: University of California Los Angeles

UKCS: Univerzitetski Klinički Centar Srbije

NFT: Nefunkcijski tumor

ACTH: adrenokortikotrofni hormon

MB: Marvin Bergsneider

HR: Hormon rasta

IGF1: Insulinu sličan faktor rasta 1

PRL: Prolaktin

T1: Tesla 1

SD: Standardna devijacija

Publikovani radovi iz teze:

Jelena Maletkovic, Marvin Bergsneider, Won Kim, Marilene B. Wang, Jeffrey D. Suh, Michael Linetsky, Noriko Salamon, Sandra Pekic Djurdjevic, Anthony P. Heaney. **“Reassessing Routine Postoperative Imaging in Acromegaly: Insights from a Cohort with Biochemical Remission”**. *Surgeries*; 2026; 7:43. doi: 10.3390/surgeries7020043. M22, IF 1.0

Biografija autora

Dr Jelena Maletković rođena je 16. jula 1977. godine u Beogradu. Osnovno i srednje obrazovanje završila je u Gornjem Milanovcu, nakon čega je upisala Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Diplomirala je 2003. godine sa prosečnom ocenom 9,09, čime je stekla zvanje doktora medicine, i iste godine upisala postdiplomske studije na matičnom fakultetu.

Nakon završene prve dve godine postdiplomske nastave u Beogradu, naučnoistraživački rad nastavila je u Sjedinjenim Američkim Državama, u laboratoriji prof. dr Erika Hofmana (Eric Hoffman) na Univerzitetu „Džordž Vašington” (The George Washington University) u Vašingtonu. Tokom ovog perioda uspešno je završila postdoktorske studije (Postdoctoral fellowship) iz oblasti farmakogenomike i neurogenetike, što je rezultiralo objavljivanjem nekoliko autorskih naučnih publikacija u međunarodnim časopisima. Istraživanja započeta u ovoj laboratoriji, koja su se odnosila na farmakogenetiku proteaznih inhibitora, proširila je i uobličila u magistarsku tezu pod mentorstvom prof. dr Milice Prostran. Magistarski rad je uspešno odbranila 2015. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, stekavši zvanje magistra medicinskih nauka iz oblasti kliničke farmakologije.

Paralelno sa naučnim angažmanom, dr Maletković je u Sjedinjenim Američkim Državama obavila kliničku specijalizaciju iz interne medicine u univerzitetskoj bolnici Interfaith Medical Center u Bruklinu (Njujork). Na završnoj godini specijalizacije izabrana je na poziciju glavnog specijalizanta (Chief Medical Resident).

Uži stručni i naučni fokus usmerava ka endokrinologiji, te upisuje subspecijalizaciju na Univerzitetu u Kaliforniji, Los Anđeles (University of California, Los Angeles – UCLA), koju završava 2014. godine. Tokom prve godine subspecijalističkih studija aktivno se uključuje u kliničko-istraživački projekat praćenja pacijenata sa tumorima hipofize, pod mentorstvom prof. dr Entonija Hinija (Anthony Heaney), čime neuroendokrinologija i pituitarna patologija postaju njena primarna oblast naučnog interesovanja, o čemu svedoči veći broj objavljenih radova na ovu temu. Uspešna naučna saradnja sa Medicinskim fakultetom Univerziteta u Beogradu rezultovala je zajedničkim projektom u okviru kojeg su paralelno ispitivani ishodi operativnog lečenja tumora hipofize transsfenoidalnim endoskopskim pristupom i njihovi prognostički faktori u ova dva velika univerzitetska centra.

Nakon završene subspecijalizacije, dr Maletković nastavlja paralelni razvoj akademske i kliničke karijere u Los Anđelesu. Od 2012. godine angažovana je kao lekar specijalista na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma pri UCLA, gde istovremeno doprinosi edukaciji studenata i lekara na UCLA i dobija zvanje asistenta (2014) i docenta (2016), a zatim zvanje vanrednog profesora 2023. godine.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Jelena Maletković

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

“Ishod operativnog lečenja tumora hipofize transsfenoidalnim endoskopskim pristupom i prognostički faktori za ponovnu pojavu tumora i rast tumorskog ostatka”

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica

U Beogradu, 09.07.2026.

Potpis doktoranda

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Jelena Maletković

Broj upisa 03-FT-10

Studijski program Endokrinologija

Naslov rada Ishod operativnog lečenja tumora hipofize transsfenoidalnim endoskopskim pristupom i prognostički faktori za ponovnu pojavu tumora i rast tumorskog ostatka

Mentor Prof dr Sandra Pekić Djurdjević

Komentor Prof dr Anthony Heaney

Potpisani Jelena Maletković

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

U Beogradu, 09.07.2026.

Potpis doktoranda

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Ishod operativnog lečenja tumora hipofize transsfenoidalnim endoskopskim pristupom i prognostički faktori za ponovnu pojavu tumora i rast tumorskog ostatka
koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predala sam u elektronskom format pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne Zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade
4. Autorstvo - nekomercijalno - deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima

U Beogradu,
09.07.2026.

Potpis doktoranda