

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT**

**TUMORI HIPOFIZARE – TULBURĂRI
CLINICE ÎN CORELAȚIE CU
SPECIFICITATEA IMAGISTICĂ ȘI
MODIFICĂRILE ANATOMO-
PATOLOGICE**

**COORDONATOR:
PROF. DR. CONSTANTIN DUMITRACHE**

**DOCTORAND:
DR. ANCA BULIMAN**

BUCUREȘTI 2018

CUPRINS

INTRODUCERE.....	4
PARTEA GENERALĂ.....	4
I. SCURT ISTORIC.....	4
II. DATE SPIDEMIOLOGICE	4
III. ANATOMIA MICROCHIRURGICALĂ A REGIUNII SELARE ȘI A GLANDEI HIPOFIZARE	5
3.1. Hipofiza și axul hipotalamo-hipofizar	5
3.2. Anatomia microchirurgicală a regiunii selare	6
IV. ANATOMIE PATOLOGICĂ	7
4.1. Stabilirea tipului histopatologic de tumoră hipofizară.....	7
4.2. Identificarea apoplexiei hipofizare intratumorale	7
V. CLASIFICAREA TUMORILOR HIPOFIZARE	8
5.1. Clasificarea tumorilor hipofizare pe baza datelor clinice și endocrinologice	8
5.2. Clasificarea tumorilor hipofizare pe baza criteriilor histopatologice.....	8
5.3. Clasificarea adenoamelor hipofizare pe criteriia imagistice	8
VI. DIAGNOSTICUL CLINIC ÎN ADENOAMELE HIPOFIZARE	9
VII. DIAGNOSTICUL IMAGISTIC ÎN APOPLEXIA HIPOFIZARĂ.....	11
7.1. Radiografia de șa turcească	11
7.2. CT scan cerebral.....	11
7.3. IRM cerebral.....	12
7.4. Angiografia cerebrală – 4 vase	12
VIII. DIAGNOSTICUL ENDOCRINOLOGIC ÎN ADENOAMELE HIPOFIZARE.....	12
IX. INVESTIGAȚII OFTALMOLOGICE	12
X. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎN TUMORILE HIPOFIZARE.....	13
XI. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL TUMORILOR HIPOFIZARE.....	13
XII. MONITORIZAREA ȘI ÎNGRIJIREA POSTOPERATORIE	14
XIII. TERAPIA MEDICAMENTOASĂ A ADENOAMELOR HIPOFIZARE.....	14
IV. PROGNOSTIC	15
14.1. Adenoamele nefuncționale	15
14.2. Adenoamele funcționale	16
14.2.1. Somatotropinoamele	16
14.2.2. Corticotropinoamele	16
14.2.3. Prolactinoamele	16
14.2.4. Complicații	17

14.3. Urmărirea pe termen lung	17
PARTEA SPECIALĂ	17
1. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI	17
2. METODOLOGIA GENERALĂ	17
2.1. CRITERII DE INCLUDERE ȘI EXCLUDERE ÎN/DIN STUDIU	17
2.2. EVALUAREA FUNCȚIEI VIZUALE	18
2.3. STUDII NEUROIMAGISTICE	19
2.4. INVESTIGAȚII HORMONALE	19
2.5. LOTURI DE PACIENȚI. EȘANTIONAREA LOTURILOR.....	19
2.6. MACHETA GENERALĂ DE ÎNREGISTRARE A DATELOR	20
2.7. NORME DE ETICĂ.....	20
2.8 MODALITĂȚI DE ANALIZĂ STATISTICĂ	21
3. REZULTATE	21
3.1. EVALUAREA ÎNTREGULUI LOT DE PACIENȚI	21
3.2. ADENOAMELE NESECRETANTE	21
3.2.1. Caracteristici demografice ale lotului studiat	21
3.2.2. Tablou clinic preoperator	21
3.2.3. Diagnostic imagistic	22
3.2.4. Intervenția chirurgicală	22
3.2.5. Rezultate postoperatorii.....	23
3.2.6. Corelații clinic-imagistice preoperatorii.....	24
3.3. ADENOAMELE SECRETANTE	24
3.3.1. Caracteristici demografice ale lotului studiat	25
3.3.2. Tablou clinic preoperator	25
3.3.3. Diagnostic imagistic	27
3.3.4. Intervenția chirurgicală	27
3.3.5. Rezultatele postoperatorii	27
4. DISCUȚII	29
5. CONCLUZII.....	30

INTRODUCERE

Adenoamele hipofizare, aparținând categoriei “Tumori selare epiteliale” au caracter majoritar benign, dezvoltându-se din celulele glandei adenohipofizare, constituind aproximativ 10-15% din totalul neoplasmelor intracraniene, regasindu-se cel mai frecvent în rândul populației adulte.

Din punct de vedere al explorării clinice, adenoamele hipofizare pot fi grupate în categoria tumorilor endocrine inactive, nefuncționale, nesecretante, sau în categoria tumorilor endocrine active, funcționale, secretante. Prima categorie se întâlnește cu o frecvență de 25-30% din totalul adenoamelor hipofizare, restul procentajului fiind atribuit tumorilor funcționale. Dintre acestea din urmă reamintim prolactinoamele (prolactina – PRL) și somatotropinoamele (hormonul somatotrop – STH; growth hormone – GH) cu o frecvență de aproximativ 30% fiecare, adenoamele secretante de hormon adenocorticotrop (adenocorticotrop hormone – ACTH), cu o frecvență de 5-10%, tireotropinoamele (thyroide-stimulating hormone – TSH), cu o frecvență de mai puțin de 1%, adenoamele secretante de hormon foliculostimulant (follicle-stimulating hormone – FSH) sau de hormon luteinizant (luteinizing hormone – LH) fiind extrem de rare (1). Aproximativ 10% din adenoamele hipofizare sunt ilustrate de tumori mixte, secretante de hormoni multipli, 75% dintre acestea fiind de mari dimensiuni (macroadenoame) (1).

PARTEA GENERALĂ

I. SCURT ISTORIC

O contribuție semnificativă în evoluția abordului transsfenoidal o are Hirsch, care, în 1910 a descris abordul endonazal și ulterior abordul transsfenoidal submucos transseptal. În a doua decadă a secolului 20, abordurile transcraniene pentru rezecția tumorilor de regiune selară au avut o largă utilizare, tehnica operatorie fiind îmbunătățită de neurochirurghi ca: Heuer, Frazier, Krause, Elsberg și Cushing. Abordul transsfenoidal, abandonat de Cushing, a fost în continuare folosit de Norman Dott, studentul lui Cushing, ulterior de Gerard Guinot, începând cu anii 1950. O contribuție importantă la îmbunătățirea abordului transsfenoidal a adus-o Jules Hardy care începând cu anii '60 a introdus microscopul operator și fluoroscopia.

Pe lângă tehnica operatorie care de-a lungul timpului a beneficiat de îmbunătățiri considerabile, o atenție deosebită trebuie acordată aspectelor histopatologice. Astfel, primul caz tipic de tumoră hipofizară cu hemoragie intratumorală a fost publicat de Pearce Bailay, un neurolog renumit din New York în 1898. Bleibtreu, un doctor german, a publicat primul său caz de apoplexie hipofizară în 1905.

II. DATE EPIDEMIOLOGICE

Adenoamele hipofizare sunt cele mai frecvente leziuni care se dezvoltă la nivelul regiunii hipotalamo-hipofizare. Ele reprezintă aproximativ 10-20% din totalul tumorilor intracraniene (Kovacs și colaboratorii în 1996). Savage și colaboratorii precum și Shimon și colaboratorii apreciau frecvența adenoamelor hipofizare a fi de doar 10% din totalul tumorilor primare cerebrale.

Alți autori apreciază frecvența adenoamelor hipofizare ca fiind între 10-15%, incidența și prevalența acestor tumori variază între diverse studii în funcție de scopul intervenției chirurgicale, populația studiată și intervalul de timp în care se desfășoară studiul. Datele furnizate de centrele

medicale academice susțin o frecvență de 20% pentru adenoamele hipofizare din totalul tumorilor cerebrale primare operate. Studiile epidemiologice estimează o incidență anuală de 8,2 până la 14,7 cazuri la 100.000 locuitori. Prevalența adenoamelor hipofizare este apreciată la 94 cazuri la 100.000 locuitori după cum rezultă dintr-un studiu belgian recent.

Totuși, toate aceste studii subestimează adevărata frecvență a adenoamelor hipofizare care ajunge la 20-25% dacă se iau în discuție cazurile descoperite incidental cu ocazia autopsiilor efectuate. Prevalența mare a tumorilor hipofizare silențioase clinic, a așa numitelor „incidentalome” este susținută și de studiile imagistice IRM. Astfel, modificări subtile vizibile IRM sugestive pentru microadenoame hipofizare silențioase clinic sunt observate la aproximativ 10% din IRM făcute de rutină.

Cele mai multe publicații arată o frecvență mai mare a tumorilor hipofizare în rândul populației de sex feminin, acest considerent nefiind confirmat în studiile cuprinzând incidentalome descoperite postmortem, în urma autopsiilor efectuate, care evidențiază o repartiție egală a celor două sexe.

Deși adenoamele hipofizare survin în toate decadele de viață, vârful incidenței se situează între decadele trei și șase de viață. Adenoamele hipofizare funcționale fiind mai frecvente la tineri, în comparație cu cele nefuncționale, care afectează de regula populația vârstnică.

III. ANATOMIA MICROCHIRURGICALĂ A REGIUNII SELARE ȘI A GLANDEI HIPOFIZARE

3.1. Hipofiza și axul hipotalamo-hipofizar

Hipofiza numită și glanda pituitară este o structură neuroendocrină ce cântărește aproximativ 0.6 g. Are o structură bilobată, fiind alcătuită din: adenohipofiza și neurohipofiza (lobul posterior). Adenohipofiza la rândul său este alcătuită din trei părți: pars distalis (lobul anterior), pars intermedia (lobul intermediar) și pars tuberalis (o extensie superioară de celule care provin din lobul anterior pe fașa anterioară a tijeii pituitare).

Infundibulum. Tuber cinereum se îngustează către bază pentru a forma infundibulum (tija pituitară) și recesul infundibular. O lamă fină din adenohipofiză ajunge la nivel de tuber cinereum și acoperă partea anterioară a infundibulului (partea infundibulară a adenohipofizei), de asemenea, câteva insule celulare acoperă și porțiunea sa posterioară.

Vascularizația hipofizei. Legătura dintre porțiunea glandulară și cea nervoasă a hipofizei este susținută de un suport vascular bine reprezentat. Aferențele vasculare sunt reprezentate de arterele hipofizare superioare și inferioare, ramuri din artera carotida internă. Cele două artere hipofizare superioare formează un cerc arterial în jurul porțiunii proximale a infundibulului, de la acest nivel pornesc artere de calibru redus către porțiunea din adenohipofiză care acoperă infundibulul și de aici către capilarele portale. Porțiunile recurente ale acestora colectează venele portale care transportă sângele către patul capilar al adenohipofizei. Arterele trabeculare se extind către adenohipofiză și asigură suportul vascular pentru porțiunea distală a infundibulului. Sângele circulă astfel dinspre patul capilar al adenohipofizei către vene.

Sistemul neuroendocrin. Hipofiza este controlată de centrul nervoși hipotalamici. Fibre nervoase nemielinizate pornesc de la nivelul hipotalamusului, trec prin tija pituitară și de aici ajung în lobul posterior al hipofizei.

Neuronii din hipotalamus produc substanțe care migrează la nivel axonal, ajung la nivel hipofizar și de aici în torentul sanguin. Aceste celule producătoare de neurotransmițători sunt neuroni având axoni și dendride, ele reprezintă un stadiu intermediar între neuroni și celule secretorii. Atât neuronii cât și celulele secretorii au origine ectodermală, ambele celule produc o substanță specifică pe care o eliberează ca urmare a unui stimul nervos sau hormonal. Această funcție secretorie a neuronilor poartă numele de funcție neurosecretorie.

Tracturile nervoase hipotalamo-hipofizare. Există două tracturi nervoase care conectează hipotalamusul cu adenohipofiza și respectiv cu neurohipofiza, acestea sunt: tractul tubero-infundibular și tractul hipotalamo-hipofizar. Legătura dintre sistemul nervos și cel endocrin este obținută ca urmare a legăturilor create între fibrele nervoase și sistemul capilar (lanțul neurovascular).

3.2. Anatomia microchirurgicală a regiunii selare

Cavitatea nazală are o formă conică, este limitată superior de fosa craniană anterioară, lateral de orbită și de sinusul maxilar iar inferior de palatul dur. Ea este divizată pe linia mediană de septul nazal care este format în porțiunea sa antero-superioară de lama perpendiculară a etmoidului, în partea infero-posterioară de vomer. Septul nazal osos se continuă anterior și inferior cu septul cartilagos. Cavitatea nazală se deschide anterior la nivelul feței prin apertura nazală anterioară iar posterior comunică cu nazo-faringele prin apertura nazală posterioară. La nivelul peretelui lateral al cavității nazale se inseră cele trei cornete: superior, mijlociu și inferior. Inferior de fiecare din cele trei cornete se identifică meatul nazal superior, mijlociu și inferior.

Osul sfenoid este localizat în centrul bazei de craniu. El se află în contact direct cu cavitatea nazală situată inferior precum și cu glanda hipofizară localizată superior astfel încât abordul transsfenoidal este principala cale de abord pentru majoritatea tumorilor de regiune selară.

Osul sfenoid are contact intim cu numeroase structuri nervoase. Tracturile olfactive, girus rectus, partea posterioară a lobilor frontali vin în contact cu suprafața superioară a aripilor mici ale osului sfenoid, lobul temporal vine în contact cu suprafața internă a aripii mari a osului sfenoid, puntea și mezencefalul sunt situate posterior de clivus, posterior de șanțul chiasmatic se găsește chiasma optică iar nervii cranieni: optic, oculomotor, trohlear, trigemen și abducens părăsesc cutia craniană prin foramene localizate la nivelul osului sfenoid.

Pe lângă structurile nervoase cu care are contact intim, osul sfenoid relaționează și cu structuri vasculare de mare importanță. De o parte și de alta a sfenoidului se identifică șanțurile carotice care adesea proemină la nivelul sinusului sfenoidal, artera bazilară vine în contact cu porțiunea posterioară a osului, poligonul lui Willis este localizat superior iar artera cerebrală medie are contact cu marginea aripii mici de sfenoid. De asemenea, trebuie amintite sinusurile cavernoase localizate lateral de sfenoid precum și sinusurile intercavernoase care vin în contact cu pereții fosei pituitare și cu dorsum sellae.

Șaua turcească are o adâncime de aproximativ 13 mm, lungime de 17 mm, iar lățimea de 15 mm, ca urmare putem calcula volumul aplicând formula simplă de calculare a volumului unui elipsoid: $0,5 [\text{adâncime (mm)} \times \text{lungime (mm)} \times \text{lățime (mm)}] / 1000 = \text{volum (cmc)}$. Astfel, volumul șei turcești este de aproximativ 1100 mmc.

Sinusul sfenoidal este localizat la nivelul corpului sfenoidului, forma și dimensiunile sale variază foarte mult de la o persoană la alta, de asemenea, dimensiunile variază foarte mult și în funcție de vârstă. În populația adultă există trei tipuri de sinus sfenoidal în funcție de gradul de pneumatizare la nivelul sfenoidului:

- Tipul choncal: aria situată sub șaua turcească este reprezentată de bloc osos fără a exista o cavitate aerică.
- Tipul preselar: există o cavitate aerică dar aceasta nu depășește posterior un plan vertical paralel cu peretele anterior al șeii turcești.
- Tipul selar: cavitatea aerică se extinde la nivelul corpului sfenoidului anterior de șaua, sub aceasta și posterior până la nivelul clivusului. Este tipul de sinus sfenoidal cel mai frecvent întâlnit în populația generală.

Diafragma selar este un strat subțire dural, cu formă mai frecvent rectangulară decât circulară care formează plafonul șeii turcești, acoperind astfel glanda hipofizară cu excepția unui mic orificiu central care permite trecerea tijei pituitare. Privit de sus în jos, diafragma selar este mai frecvent concav cum s-a constatat în 54% specimene decât convex 4% sau plat 42%. De asemenea, grosimea sa variază fiind extrem de subțire în porțiunea sa centrală.

De maximă importanță în chirurgia transsfenoidală este raportul hipofizei cu artera carotidă internă. Distanța dintre peretele medial al carotidei și cel lateral al hipofizei variază între 1 și 7 mm, în medie fiind de 2.3 mm, totuși la o pătrime din cazurile studiate de Rhoton, carotida protruzionează dincolo de peretele medial al sinusului cavernos și identează glanda care își pierde astfel forma sferică și protruzionează superior și inferior de arteră.

Cele două sinusuri cavernoase sunt localizate de o parte și de alta a șeii turcești și implică glanda hipofizare. Peretele lor medial formează peretele lateral al șeii turcești explicând astfel de ce deseori tumorile dezvoltate la nivel selar invadează sinusurile cavernoase.

Regiunea supraselară corespunde generic spațiului incizural anterior delimitat între marginea liberă a tentoriului și mezencefal. Acest spațiu se extinde atât sub cât și deasupra chiasmei optice până la nivelul ariei subcalosale. Pentru abordul chirurgical al șeii turcești, raportul dintre chiasma optică și fosa hipofizară este de maximă importanță. Există trei tipuri de chiasmă optică:

- Prefixată, când chiasma optică este poziționată la nivelul tuberculului selar,
- Normală: chiasma optică localizată superior de diafragma selar,
- Postfixată: chiasma optică localizată la nivelul dorsumului selar.

IV. ANATOMIE PATOLOGICĂ

4.1. Stabilirea tipului histopatologic de tumoră hipofizară

În ceea ce privește tipul tumorii hipofizare, cea mai veche și mai simplă clasificare a adenoamelor hipofizare împarte aceste tumori în funcție de afinitatea de colorare citoplasmatică. Astfel, au fost identificate trei mari categorii tumorale: tumori acidofile care corespundea tumorilor secretante de GH, tumori bazofile fiind predominant tumori secretante de ACTH și tumori cromofobe care corespundea tumorilor nesecretante. Studiile ulterioare au demonstrat că această corelație între aspectele histopatologice și activitatea secretorie tumorală nu este totdeauna concordantă.

4.2. Identificarea apoplexiei hipofizare intratumorale

Examinarea histopatologică a lamelor evidențiază trei aspecte distincte în ceea ce privește apoplexia hipofizară: hemoragie, infarct ischemic (necroză), infarct hemoragic (aspect necrotico-hemoragic).

V. CLASIFICAREA TUMORILOR HIPOFIZARE

5.1. Clasificarea tumorilor hipofizare pe baza datelor clinice și endocrinologice

Tumorile hipofizare secretante (funcționale) sunt cele care secretă: hormon de creștere (GH), prolactină (PRL), hormon tireotrop (TSH), hormon corticotrop (ACTH). Fiecare categorie de tumoră are asociat un status clinic corespunzător hipersecreției hormonale: acromegalie sau gigantism pentru secreția de GH, amenoree – galactoree pentru secreția de prolactină, hipertiroidism secundar pentru secreția de TSH și Boală Cushing sau Sindrom Nelson pentru hipersecreția de ACTH.

Tumorile hipofizare nesecretante (non-funcționale) sunt acele tumori care nu au asociat pe plan clinic un status hipersecretor. În această categorie intră și tumorile hipofizare secretante de hormoni gonadotropi, oncocitoamele, „null cell adenomas” și variate forme de adenoame hipofizare silențioase (adenomul hipofizar corticotrof silențios tip 1, tip 2 și tip 3). Trebuie menționat ca adenoamele hipofizare secretante de gonadotropi determină creșterea nivelului seric al respectivilor hormoni însă pe plan clinic ele nu asociază un status hipersecretor ceea ce explică încadrarea lor în această categorie.

5.2. Clasificarea tumorilor hipofizare pe baza criteriilor histopatologice

Această clasificare are la baza afinitatea citoplasmatică la colorare, astfel se identifică trei mari categorii tumorale: tumori cu celule acidofile, tumori cu celule bazofile și tumori cu celule cromofobe.

În ceea ce privește frecvența apoplexiei hipofizare în rândul tumorilor hipofizare cromofobe, Earle și Dillard o estimau la aproximativ 1% din totalul acestor tumori. Studii anterioare apreciau frecvența hemoragiei cu sau fără necroză în cadrul adenoamelor hipofizare cromofobe ca fiind de 10 până la 28%.

Metoda „gold standard” în clasificarea adenoamelor hipofizare este cea care se bazează pe imunohistochimie și microscopia electronică.

5.3. Clasificarea adenoamelor hipofizare pe criterii imagistice

Foarte utilă din punct de vedere neurochirurgical este clasificarea adenoamelor hipofizare care ia în considerație dimensiunea și rata de creștere tumorală.

Cel mai simplu sistem de clasificare împarte adenoamele hipofizare în microadenoame când dimensiunea acestora este sub 1 cm și macroadenoame când depășesc 1 cm în diametrul maximal. O clasificare completă în ceea ce privește criteriile imagistice este cea realizată de Hardy și modificată de Wilson.

O altă clasificare importantă este cea realizată de Knosp și colaboratorii care are la bază criteriile IRM și are drept scop aprecierea gradului de invazie tumorală a sinusului cavernos. Acest aspect se apreciază pe secțiunile coronale IRM în funcție de raportul tumorii cu tangenta la artera carotidă, porțiunea supra- și intracavernoasă. Tumorile care includ această porțiune a arterei carotide interne invadează sinusul cavernos. Tumorile care nu trec dincolo de tangenta la peretele medial al porțiunii supra- și intracavernoasă carotidiene nu invadează sinusul cavernos.

VI. DIAGNOSTICUL CLINIC ÎN ADENOAMELE HIPOFIZARE

Tabloul clinic al adenoamelor hipofizare întrunește două mari tipuri de manifestări, lent progresive, fiind pe de o parte consecința compresiunii exercitate de formațiunea tumorală asupra formațiunilor cerebrale și vasculo-nervoase din vecinătate, iar pe de altă parte efectul caracterului secretant sau nesecretant al tumorii în cauză. În aproximativ 3% din cazuri tabloul clinic este sugerat de brusca instalare a fenomenelor apoplexice intratumorale.

Complexitatea semnelor și simptomelor, implementate de compresia masei tumorale asupra structurilor vitale învecinate, nu ia în considerare caracterul secretor sau nesecretor al acestor tumori, ci mai degrabă se corelează cu dimensiunile și volumul tumoral. Deci, se poate afirma că tumorile de dimensiuni mari, atât endocrine funcționale cât și cele non-funcționale, vor determina mai frecvent compresie asupra structurilor învecinate. E drept că, tumorile endocrine active sunt, de cele mai multe ori, descoperite timpuriu datorită multitudinii de semne și simptome corelate endocrinologic, iar tumorile endocrine inactive sau non-funcționale pot rămâne silențioase clinic mai multă vreme.

Compresiunea tumorală, la acest nivel, se traduce frecvent, fie printr-un sindrom oftalmologic, fie printr-unul neurologic, în funcție de structura aflată sub efectul compresiei sau deplasării tumorale. De cele mai multe ori, cele două tipuri de sindroame coexistă, respectând astfel pattern-ul de creștere a masei tumorale.

Sindromul oftalmologic apare ca o consecință a comprimării sau deplasării aparatului optic, datorită modului de creștere a tumorii dinspre inferior, din regiunea selară, spre superior, în spațiul supraselar, ce conține nervii, chiasma optică și porțiunea incipientă a tracturilor optice. Astfel forța fenomenului de compresie tumorală se va orienta cu dinspre inferior spre superior.

Apar astfel:

- Tulburări de vedere de tipul scăderii unilaterale sau bilaterale a acuității vizuale;
- Îngustarea câmpului vizual, tradusă inițial prin cvadransie nazală superioară sau defect de câmp vizual limitat la anumite culori, mergând până la clasica manifestare de hemianopsie bitemporală;
- Modificări ale fundului de ochi, de tipul edemului papilar;
- Exoftalmie unilaterală sau pareze de nervi oculomotori, expresia invaziei tumorale în sinusul cavernos;
- Afectarea ramurilor V1 și V2 ale nervului trigemen, manifestată prin hipoestezie hemifacială.

Sindromul neurologic îmbracă o multitudine de manifestări, fiind și el expresia compresiunii tumorale asupra structurilor cerebrale și vasculo-nervoase învecinate. Apare astfel:

- Cefalee,
- Hipertensiune intracraniană,
- Sindrom piramidal, iritativ sau lezional,
- Tulburări psihice,
- Crize epileptice,
- Tulburări de termoreglare, a somnului, comportamentului alimentar,
- Diabet insipid sau hiperprolactinemie.

Sindromul endocrin apare ca o consecință a hipersecreției hormonale, în cazul tumorilor hipofizare endocrine funcționale, și este specific fiecărui hormon secretat excesiv.

Prolactinoamele determină, după cum le spune și numele, creșterea secreției de prolactină. Hiperprolactinemia induce, în rândul sexului feminin, sindromul Forbes – Albright, caracterizat prin tulburări de ciclu menstrual, manifestate prin hipomenoree până la amenoree, asociate frecvent galactoreei. La bărbați, tabloul clinic este mai puțin zgomotos, hiperprolactinemia determinând scăderea potenței și a libidoului și oligospermie.

Somatotropinoamele secretă hormoni somatotrofi (STH) în exces, ducând la gigantism, în cazul copiilor, atunci când tumora apare înaintea închiderii cartilajelor de creștere. La adulți, secreția excesivă de hormoni somatotrofi duce la acromegalie, manifestată prin:

- Sindrom dismorfic, cu facies dizarmonic, acromegal caracteristic, cu prognatism mandibular, diastemă și macroglosie,
- Creșterea dimensiunilor extremităților, cifoasă, îngroșarea tegumentelor,
- Neuropatii periferice de tipul sindroamelor radiculare sau sindrom de tunel carpian,
- Manifestări cardiovasculare, de tipul hipertensiunii arteriale, în 35% din cazuri (1), cardiomiopatie acromegalică, valvulopatii (1),
- Hipertrofie viscerală, cu efect asupra ficatului, cordului, splinei,
- Tulburări metabolice de tipul diabetului zaharat de tip II, rezistent la insulină,
- Tulburări respiratorii, de tipul apneei în somn, somnolenței diurne.

Reprezintă un factor de risc crescut pentru apariția neoplasmelor esofagiene, gastrice, de colon, de tiroidă, a melanoamelor și limfoamelor (1–6, 13, 21).

La momentul prezentării, mai mult de 50% din pacienții cu boala Cushing au adenoame hipofizare cu diametrul mai mic de 5 mm, ce sunt dificil de vizualizat prin metode imagistice de computer tomograf și rezonanță magnetică (1). Dintre acestea, doar 10% sunt suficient de voluminoase încât să producă efect de masă asupra creierului sau să afecteze structura regiunii selare (balonizarea, modificarea conturului sau a dimensiunii șei turcești) (1). Semnele și simptomele unui adenom hipofizar secretant de ACTH sunt reprezentate de simptomatologia tumorală hipofizară pe de-o parte (apare rar datorită dimensiunilor reduse ale tumorii) și de cele ale excesului de cortizol și androgeni pe de altă parte (Boala Cushing). Acestea din urmă cuprind:

- Creșterea în greutate, uneori cu apariția obezității centripete, cu distribuție caracteristică facio-tronculară (facies în “lună plină”, pletoric), la nivel abdominal, interscapular (“ceafă de bizon”);
- Hipertensiune;
- Tegumente subțiri, echimoze, fragilitate capilară, striuri roșii-violacee, acnee, hiperemie facială, infecții cutanate fungice, vindecarea precară a plăgilor cutanate (7);
- Edeme ale membrelor inferioare;
- Hipotrofia și astenia musculaturii proximale a membrelor (2);
- Scăderea toleranței la glucoză sau diabet zaharat tip II (8);
- Osteopenie sau osteoporoză cu tasări vertebrale sau fracturi patologice, necroză aseptică de cap femural;
- Hiperpigmentarea pielii și a mucoaselor (1);
- Psihoze maniaco-depresive, depresie, labilitate emoțională, demență (10);
- Amenoree secundară, hirsutism, tulburări de dinamică sexuală;
- Leucocitoză, limfopenie, eozinopenie, scăderea imunității și infecții frecvente;

Aceste manifestări clinice variază de la pacient la pacient fiind comune și altor patologii, cum ar fi obezitatea, sindromul Cushing, sindromul pseudo-Cushing sau alte secreții ectopice de ACTH.

Tumora Nelson reprezintă formațiunea selară ce apare ca o consecință a rezecției suprarenalelor, și se caracterizează prin insuficiență hipofizară și hiperpigmentație (1).

Tireotropinoamele, adenoame hipofizare secretante de TSH, deși au o rată de apariție extrem de scăzută în populație, au un tablou clinic zgomotos, dominat de sindromul de tireotoxicoză. Pacienții prezentând gușă, însă în absența exoftalmiei, sunt tratați de multe ori prin tiroidectomie, ceea ce permite creșterea tireotropinomului la dimensiuni impresionante, ce pot determina sindrom neurologic compresiv (1–8).

Gonadotropinoamele sau tumorile secretante de FSH și LH, subunități alfa ale hormonilor glicoproteici, sunt reduse ca manifestare clinică, ele caracterizându-se prin scăderea libidoului, potenței, hirsutism, acnee și tulburări ale ciclului menstrual.

Compresia prelungită a glandei hipofize normale poate duce la variate insuficiențe hipofizare parțiale sau totale (panhipopituitarism) (1–6,13,21). Insuficiența hipofizară totală se caracterizează prin: hipogonadism, hipotiroidie, scaderea masei musculare, hipopigmentație cutanată, hipoglicemie, scăderea rezistenței la stres a organismului (1-38).

Apoplexia hipofizară este un sindrom clinic determinat de hemoragia și/sau necroza intratumorală, sau mai rar a hipofizei, cu creșterea rapidă în volum a tumorii, urmată de ischemia adenohipofizei, a cărei secreție hormonală devine insuficientă acut. Acest sindrom clinic se caracterizează prin cefalee retroorbitală sau generalizată, violentă, greață și vărsături, fotofobie, febră, alterarea stării de conștiență, scăderea bruscă a acuității și a câmpului vizual și apariția semnelor de afectare oculomotorie (1–13,67).

VII. DIAGNOSTICUL IMAGISTIC ÎN APOPLEXIA HIPOFIZARĂ

Principalele investigații imagistice utilizate pentru confirmarea diagnosticului de tumoră hipofizară sunt reprezentate de radiografia de șa turcească, CT scan cerebral, CT scan cu fereastră de os cu sau fără administrare de substanță de contrast, IRM cerebral cu sau fără substanță de contrast, angiografie cerebrală 4 vase cu substrație digitală.

7.1. Radiografia de șa turcească

Aceasta este o investigație accesibilă, ușor de efectuat în cazul pacienților cu leziuni hipofizare. De cele mai multe ori, la acești pacienți evidențiază lărgirea șei turcești și eroziuni de diverse grade ale pereților selari, de regulă la nivelul planșeului selar sau dorsum sellae.

7.2. CT scan cerebral

Acesta confirmă diagnosticul de leziune selară, completând diagnosticul obținut prin IRM cerebral. De asemenea, stabilește caracterul leziunii și gradul de extensie al acesteia, prezența calcificărilor sau a apoplexiei intratumorale. Sensibilitatea acestei investigații este relativ redusă, însă, spre deosebire de IRM cerebral, este mult mai accesibilă.

CT scan cerebral cu fereastră de os permite evaluarea preoperatorie a bazei de craniu, analizând în detaliu aspectul sinusului sfenoid și gradul său de pneumatizare, existența, poziția și numărul septurilor intrasinusale, prezența sau absența eroziunii șei turcești, precum și dimensiunile acesteia.

7.3. IRM cerebral

Aceasta este investigația de elecție, protocolul de investigare a glandei pituitare și a regiunii paraselare constând în secțiuni sagitale, coronale și axiale fine (2-3 mm), în secvența T1, comparativ înainte și după contrast. Pentru descrierea leziunilor chistice intratumorale se adaugă secțiuni fine în secvență T2, iar pentru o a obține o imagine de ansamblu, se folosesc secțiuni de 6 mm în secvențele T2 și FLAIR (1-66). Doza de substanță de contrast gadolinium-DTPA este de 0.05 mmol/kg corp. La nou-născuți, glanda hipofiză fixează difuz substanța de contrast (ambii lobi), spre deosebire de adulți, unde aceasta pare să se fixeze cu preponderență în lobul posterior și cu intensitate mare în tumora hipofizară prezumptivă. Deci, în examinarea IRM nativă, tumorile hipofizare apar hipointense, în secvențele T1 izointense față de substanța cerebrală, iar în secvențele T2 hiperintense (1), substanța de contrast este tardiv fixată, la aproximativ 30 de minute de la administrare, și este, de regulă, neomogen și moderat distribuită.

Examinarea IRM cerebrală oferă informații legate de raportul masei tumorale cu structurile învecinate, secvența T2 fiind utilă în evaluarea compresiei exercitate asupra chiasmei optice și a hipotalamusului dar identificând, în același timp, și poziția tije hipofizare.

7.4. Angiografia cerebrală – 4 vase

Angiografia cerebrală pe 4 vase cu substrație cerebrală nu reprezintă o investigație de rutină, însă este totuși utilă în ceea ce privește vascularizația periselară, pentru a exclude prezența unui anevrism intracranian mai ales în cazul recidivelor tumorale.

VIII. DIAGNOSTICUL ENDOCRINOLOGIC ÎN ADENOAMELE HIPOFIZARE

De o mare importanță în stabilirea diagnosticului de tumora hipofizară este realizarea unui bilanț hormonal complet al pacientului. În acest sens, evaluarea hormonală ar trebui să cuprindă dozarea hormonilor secretați de glanda hipofizară precum și cei produși de organele țintă. Trebuie efectuate atât teste bazale cât și dinamice pentru obținerea unui diagnostic endocrinologic complet.

Scopul dozărilor hormonale este de a ajuta la confirmarea prezenței unui adenom hipofizar, de asemenea indică tipul acestuia secretant sau nesecretant precum și modificările hormonale survenite secundar episodului de apoplexie hipofizară.

Evaluarea endocrinologică inițială cuprinde o serie de teste bazale. Se vor doza: prolactina (PRL), hormonul de creștere (GH), hormonul adrenocorticotrop (ACTH), hormonul luteinizant (LH), hormonul foliculostimulator (FSH), hormonul tireotrop (TSH), subunitatea α , tiroxina, cortizol, factorul de creștere insulin-like tip 1 (IGF-1), testosteron și estradiol.

IX. INVESTIGAȚII OFTALMOLOGICE

Evaluarea funcției vizuale prezintă o importanță deosebită în realizarea bilanțului preoperator la un pacient cu adenom hipofizar care dezvoltă un fenomen apoplectic intratumoral datorită fenomenelor compresive exercitate de formațiunea tumorală hipofizară la care se adaugă brusc efectul compresiv suplimentar exercitat de materialul hemoragic, necrotic sau necrotico-hemoragic rezultat în urma apoplexiei hipofizare.

Bilanțul oftalmologic presupune evaluarea acuității vizuale, a câmpului vizual, examenul fundului de ochi și motilitatea oculară.

X. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎN TUMORILE HIPOFIZARE

Multiple leziuni pot fi asemănătoare din punct de vedere clinico-imagistic cu adenoamele hipofizare. Diagnosticul diferențial se face, în principal, cu tumorile care originează la acest nivel, derivate din structuri precum: meninge, celule gliale, țesut nervos, osos, vase de sânge (anevrisme) sau țesut embriologic restant.

Astfel de tumori, deși distincte din punct de vedere histologic și biologic, maschează frecvent adenoamele hipofizare, distincția preoperatorie putând fi dificil de realizat. În diagnosticul diferențial al adenoamelor hipofizare mai intră și o varietate de condiții inflamatorii "tumor-like" non-neoplazice, care cauzează ocazional creșterea dimensiunilor șei turcești, observată imagistic.

XI. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL TUMORILOR HIPOFIZARE

Tratamentul standard al adenoamelor hipofizare, exceptând prolactinoamele, este reprezentat de intervenția chirurgicală. Astfel, se asigură decompresia glandei hipofizare funcționale, restante, precum și a structurilor supraselare și paraselare comprimate sau deplasate de masa tumorală, sau de hemoragia sau necroza rezultată în urma apoplexiei intratumorale.

Tratamentul chirurgical în apoplexia hipofizară urmărește patru scopuri principale:

- Eliminarea efectului de masă și remiterea deficitelor neurologice,
- Eliminarea sau minimalizarea riscului de recurență tumorală,
- Restaurarea funcției hipofizare normale, remiterea dezechilibrelor endocrinologice,
- Obținerea unui rezultat anatomo-patologic.

Apoplexia hipofizară este una din urgențele majore neurochirurgicale, astfel încât intervenția chirurgicală de urgență se impune. Scăderea bruscă a acuității vizuale, modificările de câmp vizual, alterarea stării de conștiență, alterarea progresivă a funcției vizuale, oftalmoplegia sunt indicații clare ale tratamentului neurochirurgical.

Leziunile regiunii selare pot fi abordate utilizând abordul transsfenoidal cât și aborduri transcraniene.

Abordul transsfenoidal este preferat în tumorile hipofizare, fiind sigur și eficient deoarece nu realizează o manipulare directă a căilor vizuale mai ales în faza acută a apoplexiei când compresia acestora este foarte importantă. Abordul transsfenoidal poate fi realizat utilizând calea transnazală, cea mai folosită sau abordul sublabial. Abordul endonazal transsfenoidal poate fi realizat utilizând microscopul operator, endoscopul sau o tehnică ce combină atât microscopul cât și endoscopul.

Dezavantajele majore ale abordului transsfenoidal sunt reprezentate, în principal, de nevoia de a realiza o rezecție incompletă a porțiunii tumorale, extinse intracavernos, rezecția completă neputându-se efectua în condiții de siguranță. De asemenea, este recomandată reconsiderarea abordului, în condițiile în care arterele carotide se poziționează pe linia mediană. Infecția acută a sinusului sfenoidal, reprezintă, de asemenea, o contraindicație absolută, în timp ce, sinuzitele frontale, maxilare sau etmoidale sunt complicații relative (9) (224).

Abordul transsfenoidal poate fi realizat fie pe cale transnazală, frecvent folosită, fie pe cale sublabială, în prezent abandonată. Preoperator, evaluarea foselor nazale ale pacientului trebuie verificată, necesitându-se un spațiu optim pentru introducerea speculului cât și a instrumentarului microchirurgical. La copii, femei de talie mică, populația asiatică, P. Black și colaboratorii recomandă totuși abordul sublabial (224).

Abordul endonazal transsfenoidal poate fi realizat, fie cu ajutorul microscopului operator, fie a endoscopului, fie folosind o tehnică combinată.

Utilizarea microscopului operator are avantajul asigurării unei vederi tridimensionale, neinterferând cu instrumentarul microchirurgical în câmpul operator. Odată stabilită traiectoria către sinusul sfenoidal și șaua turcească, utilizarea instrumentarului se face cu ușurință, fără a produce leziuni asupra mucoasei nazale, protejată suplimentar prin folosirea speculului (10).

Dintre avantajele utilizării endoscopului fac parte vederea panoramică oferită, rezecția realizându-se în mare parte sub vizualizare directă. Acest avantaj este mai evident în cazul macroadenoamelor (134, 135).

Preoperator, se poate monta un cateter lombar, prin care se poate insufla aer sau soluție Ringer lactat, permițând coborârea intraoperatorie a porțiunii supraselare tumorale.

Ghidajul imagistic poate fi folosit în condițiile în care se folosește microscopul operator iar sinusul sfenoidal este de tip choncal sau preselar. De asemenea, în cazul reintervențiilor transfenoidale sau extensiilor tumorale paraselare, în care se pierd reperele anatomice, ghidajul imagistic intraoperator (prin videofluoroscopie și ghidaj stereotactic „frameless”) devine obligatoriu (10).

XII. MONITORIZAREA ȘI ÎNGRIJIREA POSTOPERATORIE

Monitorizarea postoperatorie a pacientului urmărește starea de conștiență a pacientului și statusul său neurologic. O atenție deosebită se acordă evaluării periodice a acuității vizuale și a câmpului vizual. În ceea ce privește pansamentele intranazale utilizate în cazul abordului endonazal transsfenoidal, acestea se suprimă la 24 ore sau 48 ore de la intervenția chirurgicală. Antibioticul în scop profilactic se menține 24 ore de la momentul intervenției chirurgicale.

Doza de corticosteroizi se scade progresiv de la doza de stres administrată intraoperator (100–200 mg) la valori mai mici, dar nu sub doza zilnică de 5 mg/zi. În condițiile în care se sesizează instabilitate hemodinamică, se administrează 100-200 mg de hidrocortizon în bolus intravenos după care se continuă cu administrare intravenoasă continuă de 2-4 mg/oră sau administrare intramusculară de 50-100 mg la fiecare șase ore. Eficient este ca pacientul să fie monitorizat zilnic pentru hipocortizolemie atât clinic cât și prin dozarea zilnică, matinală a cortizolului seric. Atunci când nivelul cortizolului seric matinal scade sub 8 μg/dL, administrarea de corticosteroizi se impune.

O atenție deosebită în perioada postoperatorie trebuie acordată monitorizării balanței hidro-electrolitice întrucât pacienții pot prezenta diabet insipid. Mecanismul de sete al pacientului declanșat de creșterea sodiului seric este cel care va stabili cantitatea de lichide ingerată. În condițiile în care starea de conștiență a pacientului este alterată sau somnul devine dificil din cauza necesității de a bea apă, nivelul de sodiu seric crește, se impune tratamentul cu vasopresină.

XIII. TERAPIA MEDICAMENTOSĂ A ADENOAMELOR HIPOFIZARE

Tratamentul medicamentos se adresează în principal pacienților cu tumoră hipofizară secretantă de prolactină dar la care simptomatologia neuro-oftalmologică este absentă sau minimă. De asemenea, un alt aspect important este ca simptomatologia minimă prezentă să nu manifeste tendința la progresie.

Principalul tratament hormonal, care are ca și efect scăderea dimensiunilor tumorale, este reprezentat de agoniștii dopaminergici (Bromocriptina). Acest tratament este indicat

prolactinoamelor, normalizând nivelurile serice de prolactină în aproximativ 90% din cazuri și reducând volumul tumoral în aproximativ 85% din cazuri (192-197).

S-a demonstrat că Bromcriptina poate reduce dimensiunile tumorii în 6-8 săptămâni în 75% din pacienții cu macroprolactinoame, dar numai pe durata terapiei, acestea crescând rapid dacă se întrerupe tratamentul (192, 198-202). Totuși, normoprolactinemia permanentă poate să apară (192, 198-202).

În sarcină, terapia cu Bromocriptina este asociată cu o incidență de 3.3% a anomaliilor congenitale și 11% rată de avort spontan, la fel ca în populația generală (192, 198-202). Creșterea nivelului de estrogen din timpul sarcinii poate stimula hiperplazia celulelor lactotrofe, riscul de creștere semnificativă a microadenoamelor fiind de 3%, iar a macroadenoamelor strict intraselare de 30% (199, 201, 231).

Micșorarea tumorilor mari în timpul tratamentului poate provoca rinoree cu LCR (199, 202, 231).

Dozele mari de Bromocriptina se pot administra și în cazul somatotropinoamelor, având ca efect reducerea secreției hormonului de creștere (STH) sub 10ng/ml în 54% din cazuri, iar sub 5ng/ml numai în aproximativ 12% din cazuri. Reducerea dimensiunilor tumorii se întâlnește în aproximativ 20% din cazuri (231).

Somatotropinoamele răspund eficient în cazul administrării analogilor de somatostatina. Octreotidul scade secreția de STH în aproximativ 71% din cazuri (în 50-60% realizându-se normalizarea STH), având o potență de 45 de ori mai mare, comparativ cu somatostatina nativă (231). De asemenea, acesta duce la scăderea nivelului de IGF-1 în 93% din cazuri și la normalizarea lui în proporție de 20-66% (231). De asemenea, Octreotidul duce la scăderea volumului tumoral la aproximativ 30% din pacienți, întotdeauna pragul de reducere al volumului tumoral fiind situat sub 50%. Reducerea volumului tumoral are loc în primele 16 săptămâni de tratament (208-213, 231).

În alegerea tratamentului la pacienții cu adenom hipofizar trebuie luate în considerare o serie de aspecte:

- Terapia medicală, spre deosebire de cea chirurgicală, nu are viză curativă, creșterea valorilor serice ale hormonilor și a dimensiunilor tumorale continuând să progreseze o dată cu întreruperea tratamentului (214);
- Tratamentul hormonal nu este tolerat de toți pacienții;
- Tratamentul hormonal administrat pacienților cu adenoame funcționale determină atât reducerea volumului tumoral cât și fibrozarea tumorală, ducând ulterior la o rezecție tumorală dificilă (224);
- Tratamentul hormonal cu bromocriptină, în cazul prolactinoamelor, precipită apariția apoplexiei intratumorale.

XIV. PROGNOSTIC

14.1. Adenoamele nefuncționale

Scopul tratamentului chirurgical al adenoamelor hipofizare nefuncționale este reprezentat de rezecția cât mai completă, în condiții de siguranță pentru pacient, cu decompresia structurilor vasculo-nervoase adiacente și menținerea funcției normale hipofizare. Kostas I. Lampropoulos și

colaboratorii au raportat un control satisfăcător al creșterii tumorale și o remisie clinică într-un procent mare din cazuri. Rezecția chirurgicală completă a adenoamelor s-a realizat în 62,9% dintre pacienți.

Funcția hipofizară afectată poate fi restabilită după o intervenție chirurgicală transsfenoidală. Kostas I. Lampropoulos și colaboratorii au raportat o rată a remisiei complete endocrinologice de 18,7% și o rată de îmbunătățire a funcției hipofizare de 32%, la cei 75 de pacienți cu grade diferite de hipopituitarism preoperator.

Kostas I. Lampropoulos și colaboratorii raportează o rată de creștere a funcției vizuale de 87% în rândul pacienților cu tulburări vizuale preoperatorii, rezultate similare celor publicate și de alți autori (17, 22, 24).

Recuperarea funcției vizuale este și mai dificilă atunci când pacientul prezintă cecitate uni- sau bilaterală. Randeva și colaboratorii susțin rezultate postoperatorii mult mai bune, în ceea ce privește acuitatea vizuală a pacienților cu apoplexie hipofizară, atunci când intervenția chirurgicală este efectuată în primele 8 zile de la debutul simptomatologiei (71).

În studiul raportat de Kostas I. Lampropoulos și colaboratorii (art), outcome-ul (cuantificat statistic prin metode de analiză multivariată) a fost influențat negativ de trei factori: invazia tumorală în sinusul cavernos, diametrul mare al tumorii (≥ 25 mm) și reintervenția chirurgicală. Alte două studii (16, 25) au demonstrat, de asemenea, că invazia sinusului cavernos a fost principalul factor predictiv negativ al rezecției tumorale incomplete.

În seria, Kostas I. Lampropoulos și colaboratorii (art) au observat că reintervenția chirurgicală a influențat negativ outcome-ul. Nu au mai fost raportate alte constatări similare, anterior acestei publicații.

În unele studii (26-28), radioterapia postoperatorie a fost efectuată în cazul tumorilor reziduale, radioterapia fiind eficientă în controlul creșterii tumorii, inducând în același timp și o regresie a adenomului. Astfel, rata de control tumoral s-a înregistrat la mai mult de 90% (29-31).

14.2. Adenoamele funcționale

14.2.1. Somatotropinoamele

Astfel, se obține un control biochimic în 33-95% din pacienți (34-38), cele mai bune rezultate observându-se în cazul microadenoamelor și macroadenoamelor intraselar (75-95%). Rata de remisie hormonală tinde să scadă în cazul macroadenoamelor, ajungând la 44,5% în cazul tumorilor cu extensie supraselară, dar fără afectare a funcției vizuale, și la 33% în cazul acelorora cu funcția vizuală compromisă preoperator. La pacienții cu macroadenoame extinse paraselar sau infraselar, rata de remisie hormonală se înregistrează pe la 41,5%.

14.2.2. Corticotropinoamele

Chirurgia transsfenoidală microscopică este principalul tratament al bolii Cushing și poate duce la o normalizare imediată a nivelului de cortizol, dar și la rezoluția simptomelor. Ratele postoperatorii de remisie hormonală variază semnificativ între studii, pornind de la 42% până la 95%, cu maxim între 70% și 85% (47-52).

14.2.3. Prolactinoamele

Ratele de remisie în cadrul seriilor mari de prolactinoame tratate chirurgical variază între 54% și 86% (53-56).

14.2.4. Complicații

Experiența unui chirurg bine instruit reprezintă punctul cheie în evitarea complicațiilor majore intraoperatorii (57). Rata complicațiilor în studiul prezentat de Kostas I. Lampropoulos și colaboratorii (art), a fost similară cu cea a studiului publicat în seriile anterioare, efectuat pe cohorte mari de pacienți (5). Printre complicații se amintesc: epistaxisul întârziat (0,5%) (în pofida cauterizării meticuloase a ramurii posterioare nazale a arterei sfeno-palatine bilaterale), fistulele de lichid cefalorahidian și meningita (fiind cele mai frecvente complicații în chirurgia transsfenoidală (57)), complicațiile hemoragice (1%), diabetul insipid permanent (0,5%) și insuficiența pituitară anterioară, nou instalată (0,5%).

14.3. Urmărirea pe termen lung

După intervenția neurochirurgicală, pacientul va fi evaluat periodic din punct de vedere endocrinologic, imagistic, oftalmologic și neurochirurgical.

Prima evaluare neurochirurgicală se face la 2 luni postoperator când dozările hormonale trebuie să fie complete și tratamentul substitutiv să fie deja stabilit. De asemenea, evaluarea funcției vizuale se recomandă a fi făcută tot la 8 săptămâni postoperator. Următoarele evaluări, oftalmologică și neurochirurgicală se fac la 6 luni, apoi anual pentru următorii 5 ani iar ulterior la 2 ani. Evaluarea endocrinologică trebuie efectuată anual.

PARTEA SPECIALĂ

1. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI

Scopul studiului care stă la baza elaborării acestei teze este cuantificarea evaluării factorilor de predicție a circumstanțelor de apariție a recidivelor precum și cuantificarea corelațiilor dintre evoluția nefavorabilă pe termen lung și elementele clinice și paraclinice de la momentul stabilirii diagnosticului.

Obiectivele propuse de noi au constat în furnizarea răspunsurilor la următoarele întrebări:

- Pot fi stabilite corelații clinice, biologice, imagistice și terapeutice în evoluția pacientului cu adenom hipofizar care a necesitat intervenție chirurgicală?
- Poate examenul clinic să orienteze clinicianul în legătură cu evoluția postoperatorie a pacientului sau cu riscul de apariție a recidivelor?
- Există diferențe semnificative între evoluția pacienților cu adenoame hipofizare secretante în comparație cu cele nesecretante?

2. METODOLOGIA GENERALĂ

În cadrul cercetării noastre, evaluarea s-a realizat pe baza datelor anamnestice, clinice, biologice, imagistice și terapeutice cuprinse în foile de observație ale pacienților tratați în cadrul Clinicii de Neurochirurgie, Secția Neurochirurgie III precum și în cadrul unor clinici reprezentative de endocrinologie din țară dintre care menționez Institutului Național de Endocrinologie C.I. Parhon, coroborate cu informațiile din protocoalele operatorii.

Investigațiile imagistice precum și o parte din investigațiile biochimice prezente în foile de observație ale pacienților cuprinși în studiu au fost realizate în cadrul Spitalului Clinic de Urgență Bagdasar-Arseni. Investigațiile biochimice hormonale au fost realizate în cadrul laboratoarelor aferente clinicilor specializate de endocrinologie. Evaluările oftalmologice adecvate patologiei studiate au fost efectuate în cadrul unor departamente specializate de oftalmologie.

S-au respectat cerințele de confidențialitate, etică și deontologie profesională.

2.1. CRITERII DE INCLUDERE ȘI EXCLUDERE ÎN/DIN STUDIUL

Studiul a fost retrospectiv, observațional, descriptiv și analitic, unicentric și s-a desfășurat în Clinica de Neurochirurgie III a Spitalului Clinic de Urgență Bagdasar-Arseni din București, în perioada 1 Ianuarie 2010–31 Decembrie 2014.

CRITERII DE INCLUDERE	CRITERII DE EXCLUDERE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Pacienții internați în Clinica de Neurochirurgie, Secția Neurochirurgie III a Spitalului Clinic de Urgență Bagdasar-Arseni București, în perioada 1 ianuarie 2010 – 31 decembrie 2014 <input type="checkbox"/> Pacienții fără comorbidități severe asociate <input type="checkbox"/> Pacienții diagnosticați cu adenoame hipofizare, atât clinic, cât și imagistic, utilizând Radiografia de șă turcească, CT scan cerebral și/sau IRM cerebral cu sau fără substanță de contrast <input type="checkbox"/> Pacienți evaluați oftalmologic și endocrinologic la momentul diagnosticării <input type="checkbox"/> Pacienții care nu au prezentat implanturi metalice, tije, aspecte ce contraindică efectuarea investigației IRM <input type="checkbox"/> Pacienți cu indicație neurochirurgicală, la care s-a realizat cura chirurgicală a somatotropinomului <input type="checkbox"/> Pacienți cu diagnostic de certitudine anatomopatologic de somatotropinom <input type="checkbox"/> Pacienți care s-au prezentat la controalele periodice recomandate și care au avut o perioadă de evaluare postterapeutică mai mare de 6 luni. 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Pacienți diagnosticați cu somatotropinoame și tratați într-o altă perioadă decât intervalul 1 ianuarie 2010 – 31 decembrie 2014 <input type="checkbox"/> Pacienți cu comorbidități severe asociate <input type="checkbox"/> Pacienții care nu au fost evaluați imagistic la momentul diagnosticării somatotropinomului utilizând Radiografia de șă turcească, CT scan cerebral și/sau IRM cerebral cu sau fără substanță de contrast, <input type="checkbox"/> Pacienți neinvestigați oftalmologic și endocrinologic la momentul diagnosticării, <input type="checkbox"/> Pacienți cu pace-maker sau implanturi metalice care contraindicau realizarea investigației IRM cerebral, <input type="checkbox"/> Pacienți fără un diagnostic de certitudine anatomopatologic de somatotropinom <input type="checkbox"/> Pacienți care nu s-au prezentat la controalele periodice recomandate sau care au avut o perioadă de evaluare postterapeutică mai mică de 6 luni. <input type="checkbox"/> Sarcina

Tabelul nr. 18 – Criterii de includere și excludere în/din studiu

2.2. EVALUAREA FUNCȚIEI VIZUALE

În cadrul cercetării noastre, funcția vizuală a pacienților a fost evaluată, examinând independent acuitatea vizuală, câmpul vizual, oculomotricitatea și examenul fundului de ochi, majoritatea fiind efectuate de membrii departamentului de oftalmologie al Spitalului Clinic de Urgență Bagdasar-Arseni.

2.3. STUDII NEUROIMAGISTICE

Din punct de vedere imagistic, pacienții au fost evaluați utilizând ca metoda de diagnostic și stadializare, rezonanța magnetică nucleară și tomografia computerizată în cadrul secției de radiologie a Spitalului Clinic de Urgență Bagdasar-Arseni din București.

Radiografia de șă turcească, practică preoperator, a permis aprecierea dimensiunii șei turcești, prezența/absența eroziunilor la nivelul acesteia.

CT scan-ul a fost efectuat cu și/ fără substanță de contrast. Investigația preoperatorie are menirea de a evidenția modificările osoase de la nivelul bazei de craniu, eroziunea șei turcești, aspectul sinusului sfenoid, gradul acestuia de pneumatizare precum și aspectul tumorii hipofizare, gradul acesteia de extensie, prezența zonei hemoragice intratumorale. De asemenea, investigația este utilă pentru identificarea hemoragiei subarahnoidiene eventual asociate precum și a extensiei intraventriculare. CT scan este prezentă ca investigație preoperatorie la majoritatea pacienților cuprinși în studiu. Evaluarea CT scan postoperatorie s-a efectuat la 24 ore la toți pacienții la care s-a intervenit chirurgical pentru a evidenția eventualele complicații postoperatorii.

IRM cerebral cu și/fără substanță de contrast s-a efectuat preoperator la toți pacienții cuprinși în studiu când s-au analizat aspecte legate de tumoră: dimensiunea acesteia, extensia acesteia infraselară, supraselară, paraselară, omogenitatea acesteia sau heterogenitatea acesteia după administrarea substanței de contrast dar și raporturile tumorii cu structurile neurovasculare de vecinătate cum sunt nervii optici, chiasma optică, tija pituitară, arterele carotide interne, sinusurile cavernoase.

2.4. INVESTIGAȚII HORMONALE

Pentru stabilirea unui diagnostic corect de tumoră hipofizară sunt necesare o serie de dozări hormonale. În acest sens, s-au efectuat teste bazale precum și teste dinamice.

Testele bazale presupun dozarea: prolactinei, hormonului de creștere, hormonului adrenocorticotrop, hormonul luteinizant, hormonul foliculostimulator, hormonul tireotrop, T3 și T4, cortizol, factorul de creștere insulin-like tip 1, testosteron și estradiol. În cazul cortizolului pentru valori cuprinse între 3,75 și 18,75μg/dL se utilizează testele dinamice cu: ACTH, metyrapone sau testul de toleranță la glucoză. Testul de toleranță la glucoză este cel mai indicat. Valorile la acest test, situate între 18,75 și 22,5μg/dL, corespund unei funcții normale. De asemenea, sunt necesare pe lângă valorile bazale ale GH și cele rezultate după testul de toleranță la glucoză.

2.5. LOTURI DE PACIENȚI. EȘANTIONAREA LOTURILOR

Cercetarea noastră s-a bazat pe **două loturi** de studiu:

- Cazuri cu adenoame hipofizare nesecretante - **376 pacienți**
- Cazuri cu adenoame hipofizare funcționale - **274 pacienți**

2.6. MACHETA GENERALĂ DE ÎNREGISTRARE A DATELOR

MACHETA GENERALĂ DE ÎNREGISTRARE A DATELOR

- **CARACTERISTICI DEMOGRAFICE** (vârstă, gen)
- **CARACTERISTICI SEMIOLOGICE:**
 - ⇒ **DATE MEDICALE** (diagnostic la internare, diagnostic la externare, existența apoplexiei, antecedente personale patologice)
 - ⇒ **EXAMENUL CLINIC** (indicatori antropometrici – greutate, înălțime, simptome dominante, examenul oftalmologic)
- **DATE IMAGISTICE** – RMN (dimensiune tumorală, invazia și extensia și compresia elementelor nervoase)
- **EVALUAREA SEMNELOR VITALE**
- **BILANȚ BIOLOGIC COMPLET**
- **ATITUDINEA TERAPEUTICĂ ADOPTATĂ**
- **OUTCOME POST MANAGEMENT TERAPEUTIC**
- **MONITORIZAREA PÂNĂ LA EXTERNARE**
- **NUMĂR DE ZILE DE LA DEBUT AL SIMPTOMATOLOGIEI LA PREZENTARE**
- **URMĂRIREA LA DISTANȚĂ ÎN TERMENI DE RECIDIVĂ**

Tabelul nr. 9 – Macheta generală de înregistrare a datelor

2.7. NORME DE ETICĂ

Cercetarea noastră a respectat toate reglementările internaționale în domeniu, legislația și regulile de etică ale cercetării științifice, fiind asigurată astfel buna conduită a studiului. Accesul la foile de observație a fost făcut după obținerea acordului din partea autorităților competente.

2.8. MODALITĂȚI DE ANALIZĂ STATISTICĂ

Datele prezentate în macheta generală de înregistrare au fost introduse și analizate din punct de vedere analitic într-o bază de date realizată cu ajutorul programului Microsoft Excel. Cu ajutorul acestei aplicații am realizat partea de statistică descriptivă realizând următoarele elemente din cercetarea noastră: histograme care reprezintă grafice ale frecvențelor individuale și cumulative pentru diferite seturi de variabile, calcule privind medii, mediane, minime, maxime și abateri standard.

Pentru o analiză mai avansată a datelor analizate am utilizat aplicația MedCalc. Cu ajutorul acesteia am evaluat diferite corelații între parametri, calculând indicele de corelație Pearson și aria de sub graficul curbei ROC. Am considerat o corelație statistică semnificativă, în cazul unor valori de peste 0,6 în cazul celor doi parametri.

Curba ROC reprezintă o reprezentare bidimensională care conține pe axa verticală sensibilitatea, iar pe axa orizontală specificitatea unui anumit test. Modelul este cu atât mai bun cu cât valoarea ariei de sub curba ROC este mai mare.

3. REZULTATE

3.1. EVALUAREA ÎNTREGULUI LOT DE PACIENȚI

Cercetarea s-a desfășurat între anii 2010 și 2014, având o dimensiune a lotului general de 651 de pacienți, dintre care 274 cu adenoame secretante și un număr de 376 de cazuri cu adenoame nesecretante.

Din punct de vedere al distribuției pe ani, observăm o distribuție relativ uniformă cu o valoare maximă în anul 2011 – 137 cazuri, reprezentând 21,04% din lotul general. Cel mai mic număr de cazuri incluse în studiu, a fost înregistrat în anul 2013 – 123 pacienți, reprezentând 18,89%.

3.2. ADENOAMELE NESECRETANTE

3.2.1. Caracteristici demografice ale lotului studiat

ÎN FUNCȚIE DE GEN, observăm că persoanele de gen masculin dețin o pondere mai mare (217 pacienți din totalul de 376, reprezentând 57,71%). În cazul pacienților cu adenoame nesecretante, raportul este de asemenea crescut în cazul pacienților de gen masculin – 169 cazuri din numărul total de 302 pacienți, (reprezentând 55,96%).

ÎN FUNCȚIE DE MEDIUL DE PROVENIENȚĂ. Procentul de pacienți proveniți din mediul urban este în cadrul eșantionului general de 55,31% (208 cazuri din 376 de pacienți). Analizând în manieră comparativă lotul de pacienți cu adenoame nesecretante simple și cele complicate cu apoplexie, din perspectiva mediului de proveniență nu s-au identificat diferențe procentuale semnificative statistic (53,94% în cazul pacienților la care a existat ca și complicație, apoplexia, pentru ca în lotul pacienților cu adenoame nesecretante, procentul pacienților proveniți din mediul urban să fie de 55,66%).

ÎN FUNCȚIE DE GRUPA DE VÂRSTĂ. Cu privire la vârsta pacienților introduși în studiu, am identificat valori cuprinse între 12 și 85 de ani, cu o medie de 53,60 ani și o valoare mediană de 54 ani. Analiza comparativă a datelor statistice privind vârsta pacienților în lotul pacienților cu tumori nesecretante în funcție de prezența complicațiilor, a pus în evidență o medie a vârstelor sensibil mai mare în cazul tumorilor cu apoplexie, cu o valoare de 54,28 față de 53,43. Aceeași remarcă este valabilă și în cazul valorii mediene având valori de 54, respectiv 53 ani.

ÎN FUNCȚIE DE ANTECEDENTE PERSONALE PATOLOGICE. Analiza lotului cercetat din perspectiva numărului de comorbidități a pus în evidență un număr de 138 de cazuri (reprezentând 36,7%) care nu au prezentat comorbidități la momentul internării, 104 pacienți (reprezentând 27,65%) cu antecedente personale patologice la nivelul unui singur aparat sau sistem, respectiv 17 pacienți (reprezentând 4,52%), cazuri cu multiple comorbidități.

3.2.2. Tablou clinic preoperator

Dintre semnele și simptomele cuantificate, s-a remarcat prezența cefaleei la un număr semnificativ de pacienți (265 pacienți, reprezentând 70,04% din lotul general). Afectarea funcției vizuale a fost evaluată prin determinarea afectării acuității vizuale la 133 de pacienți (reprezentând 35,37%), câmpului vizual (36,17%) și tulburărilor de oculo-motricitate la 78 de pacienți (reprezentând 20,74%).

La polul opus, din punctul de vedere al incidenței, au fost identificate crizele epileptice la 5 pacienți (reprezentând 1,32%), febra la 10 pacienți (reprezentând 2,65%) și alterarea stării de conștiință la 14 pacienți (reprezentând 3,72%).

Examenul anamnetic a cuantificat la toți pacienții incluși în cercetare, date cu privire la momentul debutului simptomatologiei. Astfel, am constatat că această perioadă a variat între o zi și 153 de zile, având o medie generală de 19,53 zile.

ACUITATEA VIZUALĂ. Din perspectiva evaluării acuității vizuale, am identificat în eșantionul studiat, un număr de 243 de pacienți cu acuitate vizuală normală (reprezentând 64,62%), restul pacienților prezentând scăderea acuității vizuale în diferite grade. Astfel, putem observa 61 de pacienți (reprezentând 16,22%) cu acuitate vizuală moderat scăzută, 51 de cazuri (reprezentând 13,56%) cu acuitate vizuală sever afectată, respectiv 21 de pacienți, (reprezentând 5,58%) cu cecitate completă și acuitate vizuală foarte grav afectată.

CÂMP VIZUAL. Am observat 32 de pacienți (reprezentând 8,51%) cu cvadranopsie temporală superioară, 73 de cazuri (reprezentând 19,41%) cu hemianopsie temporală, 26 de pacienți (reprezentând 6,91%) cu îngustarea severă a vederii, respectiv 6 pacienți (reprezentând 1,59%) cu cecitate.

OCULOMOTRICITATE. Evaluarea lotului din perspectiva compresiei nervilor cranieni oculomotori a pus în evidență o afectare în cazul a 71 pacienți (reprezentând 18,88%). Dintre aceștia, 42 cazuri (reprezentând 59,15%) au prezentat afectarea nervului cranian III, 18 pacienți (reprezentând 25,35%) au prezentat afectarea nervului cranian IV, iar 11 cazuri (reprezentând 15,49%) au prezentat oftalmologie completă.

STATUS HORMONAL. Din punct de vedere al frecvenței de apariție a hipopituitarismului, în cadrul studiului nostru, primul loc este ocupat de lipsa manifestărilor specifice hipopituitarismului - 178 pacienți, reprezentând 47,60%, pentru ca tipul de hipopituitarism total să se regăsească la un număr de 114 pacienți, reprezentând 30,31%, iar un număr de 84 de cazuri, reprezentând 22,34% au prezentat hipopituitarism parțial.

3.2.3. Diagnostic imagistic

În cadrul studiului nostru, dimensiunile formațiunilor tumorale au avut valori cuprinse între 5 și 66 de mm. Media acestor valori a fost de 23,69, cu o deviație standard de 11,60, care denotă o împrăștiere importantă a valorilor acestui parametru.

În lotul cercetat, cu pacienți diagnosticați cu adenom hipofizar nesecretant, am identificat un număr de 156 cazuri (reprezentând 41,48%) cu invazie supraselară, 92 de pacienți cu invazie în sinusul cavernos (reprezentând 24,46%), respectiv 74 de cazuri (reprezentând 19,68) cu invazie în sinusul sfenoid.

În cadrul lotului cercetat, extensia în fosa supraselară a determinat fenomene compresive asupra elementelor nervoase din această regiune. Astfel, un număr de 139 de pacienți (reprezentând 36,96%) au prezentat compresie a chiasmei optice, respectiv un număr de 141 de pacienți, (reprezentând 37,5%) care au prezentat compresie a nervului optic, uni – sau bilateral.

3.2.4. Intervenția chirurgicală

La un număr de 164 de pacienți (reprezentând 43,62%), abordul a fost microscopic, la un număr de 103 pacienți (reprezentând 27,39%) abordul a fost endoscopic, pentru ca 109 cazuri (reprezentând 28,99%) să necesite abord mixt endoscopic și microscopic.

La un număr de 236 cazuri (reprezentând 62,76%) s-a putut efectua rezecție completă, pentru ca la un număr de 140 de cazuri (reprezentând 37,23%) să existe țesut tumoral restant.

Cea mai frecventă complicație apărută postoperator a fost sinuzita, în cazul a 31 de pacienți, reprezentând 8,24%.

Diabetul insipid l-am identificat la 19 pacienți, reprezentând 5,05% sub două forme – tranzitoriu la 12 cazuri, reprezentând 63,15% dintre pacienții cu diabet inspid postoperator și permanent la 7 pacienți, reprezentând 36,85% dintre aceștia.

A treia complicație precoce postoperatorie identificată la un număr semnificativ de cazuri în studiul nostru a fost fistula cu pierderea LCR. Aceasta a fost întâlnită la un număr de 19 pacienți, reprezentând 5,05% din lotul studiat.

3.2.5. Rezultate postoperatorii

ACUITATE VIZUALĂ. Ulterior intervenției chirurgicale, am remarcat un număr de 292 de pacienți (reprezentând 77,65%) cu acuitate vizuală normală, respectiv doar 5 pacienți (reprezentând 1,32%) cu persistența cecității complete existente preoperator. Decompresia elementelor nervoase implicate în funcția vizuală a dus la o îmbunătățire semnificativă a acuității vizuale. Astfel, dintre pacienții cu scorul acuității vizuale preoperator – 1,46 de cazuri (reprezentând 75,4%) au prezentat la externare acuitate vizuală normală. O îmbunătățire a fost identificată și la pacienții cu scorul acuității vizuale la internare - 2, dintre care, 50 de pacienți (reprezentând 98,03%) au prezentat normalizarea sau îmbunătățirea acuității vizuale. Dintre pacienții cu cecitate completă, preoperator doar 5 (reprezentând 23,8%) au prezentat afectarea acuității vizuale sau cecitate la momentul externării.

CÂMP VIZUAL. Ulterior intervenției chirurgicale, remarcăm un număr de 290 de pacienți (reprezentând 77,12%) cu câmp vizual normal, respectiv doar 3 pacienți (reprezentând 0,79%) cu persistența cecității complete existente preoperator. În urma decompresiei elementelor nervoase implicate în funcția vizuală a dus la o îmbunătățire semnificativă a câmpului vizual. Astfel, dintre pacienții cu scorul câmpului vizual preoperator cu valoarea 1 - 32 de cazuri (reprezentând 8,51%), 30 de pacienți (reprezentând 93,75%) au prezentat la externare câmp vizual normal. O îmbunătățire a fost identificată și la pacienții cu scorul câmpului vizual la internare - 2, dintre care, 63 de pacienți (reprezentând 86,3%) au prezentat normalizarea sau îmbunătățirea câmpului vizual. Dintre pacienții cu cecitate, preoperator 3 cazuri (reprezentând 50%) au prezentat afectarea câmpului vizual sau cecitate la momentul externării.

OCULOMOTRICITATE. Din punct de vedere al remisiei tulburărilor de oculomotricitate, am identificat un număr de 64 de pacienți, reprezentând 90,14% cu outcome oculomotor pozitiv.

STATUS HORMONAL. Managementul operator al pacienților cu adenom hipofizar nesecretant a determinat și o îmbunătățire marcată a statusului glandei pituitare. Dintre cei 114 pacienți cu hipopituitarism total, la 13 cazuri, reprezentând 11,40%, intervenția chirurgicală a dus la normalizarea valorilor markerilor specifici de evaluare a glandei pituitare, iar la 64 de cazuri, reprezentând 56,14%, îmbunătățirea a fost parțială. Dintre cei 84 de pacienți cu hipopituitarism parțial la internare, 25 de cazuri au fost externeate cu absența hipopituitarismului, aceștia reprezentând 29,76% din cazuri; 58 de pacienți și-au menținut statusul, aceștia reprezentând 69,04%, pentru ca un singur pacient să prezinte agravare spre hipopituitarism total, acesta reprezentând 1,19%.

3.2.6. Corelații clinic-imagistice preoperatorii

Având în vedere mecanismul fiziopatologic de producere a acuității vizuale, este facil de înțeles corelația scăderii acestui parametru cu compresia nervului optic la examenul imagistic. Această corelație a putut fi corelată statistic prin realizarea curbei ROC, a cărei arie a avut o valoare de 0,962.

Compresia asupra chiasmei optice reprezintă elementul fiziopatologic care determină îngustarea câmpului vizual. De aceea, corelația dintre cei doi parametri poate fi intuită și demonstrată cu ajutorul curbei de sub curba ROC de 0,980.

Invasia formațiunii tumorale în sinusul cavernos a constituit în cadrul cercetării noastre, elementul central al explicării problemelor de oculomotricitate. Decelarea acestei invazii prin examen imagistic – RMN s-a corelat cu afectarea clinică a nervilor cranieni, prezentând o valoare a ariei de sub curba ROC de 0,888.

Analiza corelativă dintre dimensiunea formațiunii tumorale și evaluarea acuității vizuale la momentul internării, pune în evidență o corelație semnificativă din punct de vedere statistic (aria de sub curba ROC = 0,852) între cei doi parametri. Astfel, marea majoritate a pacienților care au reprezentat subiectul cercetării noastre au avut deficiențe ale acuității vizuale cu gravitate în directă corelație cu dimensiunea formațiunii tumorale.

Pacienții introduși în cercetarea noastră au prezentat modificări patologice ale câmpului vizual evaluat la momentul internării. Evaluarea acestora în raport cu dimensiunile formațiunilor tumorale a pus în evidență o corelație cu valoare statistică semnificativă (aria de sub curba ROC = 0,828), ceea ce înseamnă că dimensiunea formațiunii tumorale influențează câmpul vizual la momentul evaluării pacienților la internare.

Extensia tumorală poate fi supraselară sau paraselară. În cadrul cercetării noastre, am identificat o corelație statistică importantă între dimensiunea formațiunii tumorale și extensia paraselară (aria de sub curba ROC = 0,979).

3.3. ADENOAMELE SECRETANTE

În cadrul studiului dedicat unui lot de 651 de pacienți cu formațiuni tumorale hipofizare benigne, am identificat un număr de 274 de cazuri, reprezentând 42,08%, cu adenoame hipofizare funcționale. Caracterul funcțional al adenoamelor a fost obiectivat prin secreția exagerată de hormoni hipofizari: GH, ACTH, PRL, TSH. Un număr de 197 de cazuri, reprezentând 71,89%, au prezentat acromegalie prin secreție crescută de GH. Un număr de 45 de pacienți, reprezentând 16,42%, au prezentat sindrom Cushing prin secreție crescută de ACTH, pentru ca un număr de 31 de pacienți, reprezentând 11,31%, să prezinte secreție crescută de PRL.

Din punct de vedere al complicațiilor identificate la nivelul formațiunilor tumorale, au putut fi identificate 26 de adenoame complicate cu apoplexie. În cazul tumorilor secretante de GH, am identificat 9 tumori complicate cu apoplexie, reprezentând 4,56% din totalul adenoamelor secretante de GH. Dintre tumorile secretante de ACTH, un caz, reprezentând 2,22%, a fost complicat prin prezența apoplexiei. Dintre prolactinoame, un caz, reprezentând 3,22%, a prezentat focar ectopic pentru ca 14 pacienți, reprezentând 45,16%, să nu prezinte complicații. Contrar celorlalte tipuri de formațiuni, prolactinoamele au fost complicate într-un număr majoritar de cazuri și anume 16, reprezentând 51,61%.

3.3.1. Caracteristici demografice ale lotului studiat

ÎN FUNCȚIE DE GEN. În ceea ce privește structura eșantionului de pacienți cu adenoame secretante în funcție de gen observăm că persoanele de gen feminin dețin o pondere mai mare (60,21%), fiind 165 de femei comparativ cu persoanele de gen masculin (39,79%), fiind 109 de bărbați (Figura nr. 65). În cadrul loturilor de pacienți cu tumori secretante de GH și PRL, procentul de pacienți de gen masculin au valori apropiate de 43,14% și respectiv 38,70%. În cazul lotului de pacienți cu tumori secretante de ACTH, pacientele de gen feminin au constituit o majoritate importantă – 33 cazuri, reprezentând 73,33%.

ÎN FUNCȚIE DE MEDIUL DE PROVENIENȚĂ. Din perspectiva mediului de proveniență au predominat pacienții din mediul urban, aceștia reprezentând 59,12 % din întregul lot. Cu excepția pacienților diagnosticați cu prolactinom, unde au predominat pacienții din mediul rural (17 cazuri, reprezentând 54,83%), pacienții din mediul urban au fost majoritari (GH - 64,40%, ACTH - 62,22%).

ÎN FUNCȚIE DE GRUPA DE VÂRSTĂ. În ceea ce privește vârsta pacienților cu tumori hipofizare secretante, am identificat un interval de valori cuprins între 13 și 88 de ani, cu o medie de 50,05 și o valoare mediană în dreptul valorii de 50 de ani. Pacienții cu tumori secretante de GH au demonstrat împrăștierea cea mai semnificativă, având o valoare minimă de 13 ani, o valoare maximă de 88 și o deviație standard de 15,16 ani. Media vârstelor acestor pacienți a fost de 51,14, iar valoarea mediană 53 ani. Evaluarea lotului de pacienți cu prolactinoame a pus în evidență împrăștierea cea mai restrânsă, având o valoare minimă de 23, o valoare maximă de 59 și o deviație standard de 9,87 ani. Totodată, în acest loc și media vârstelor a fost cea mai scăzută, cu o valoare de 40 ani. În ceea ce privește pacienții cu tumori hipofizare secretante de ACTH, valoarea medie a vârstei a fost de 52,04 cu valori cuprinse între 25 și 73 de ani.

Analiza comparativă a loturilor de pacienți, definite în funcție de hormonul predominant secretant, pune în evidență distribuții gaussiene ale acestora în ceea ce privește vârsta, cu un vârf în intervalul de vârstă 50-60 de ani pentru pacienții cu tumori secretante de GH și ACTH, respectiv un vârf în intervalul de vârstă 30-40 ani pentru pacienții cu prolactinoame.

ÎN FUNCȚIE DE ANTECEDENTE PERSONALE PATOLOGICE. Cei mai mulți pacienți (116 cazuri, reprezentând 42,33%) au fost identificați cu antecedente personale patologice cardiovasculare, pentru ca doar 2 pacienți, reprezentând 0,72% să fie diagnosticați cu antecedente personale patologice în sfera neurologică. În lotul de pacienți cu adenoame hipofizare funcționale, un număr de 167 de cazuri, reprezentând 60,94%, au prezentat comorbidități, cei mai mulți dintre aceștia prezentând o singură comorbiditate.

3.3.2. Tablou clinic preoperator

Dintre semnele și simptomele cuantificate, s-a remarcat prezența cefaleei la un număr de 196 pacienți (reprezentând 71,53% din lotul general). Afectarea funcției vizuale a fost evaluată prin determinarea afectării acuității vizuale la 97 de pacienți (reprezentând 35,40%), câmpului vizual – 94 cazuri (34,30%) și tulburărilor de oculo-motricitate la 54 de pacienți (reprezentând 19,70%). La polul opus, din punctul de vedere al incidenței, au fost identificate crizele epileptice la 1 pacient (reprezentând 0,36%), febra la 4 pacienți (reprezentând 1,45%) și alterarea stării de conștiență la 5 pacienți (reprezentând 1,82%). Spre deosebire de pacienții cu adenoame hipofizare nesecretante, un număr de 110 pacienți, reprezentând 40,14%, au prezentat sindrom de apnee în somn, manifestare clinică neidentificată în cazul pacienților din lotul cu tumori hipofizare nesecretante.

În ceea ce privește durata de timp de la momentul debutului simptomatologiei identificate anamnestice la pacienții cu tumori hipofizare secretante, la momentul internării în vederea stabilirii managementului optim, pacienții au prezentat valori cuprinse între 1 și 129 de zile, cu o medie de 15,78 zile.

ACUITATEA VIZUALĂ. În cadrul lotului total de pacienți cu tumori hipofizare secretante tabelul frecvențelor în raport cu scorul acuității vizuale la internare pune în evidență o predominanță a pacienților cu acuitate vizuală normală (177 pacienți reprezentând 64,6%). Acuitatea vizuală moderat scăzută a fost identificată în cazul a 50 pacienți reprezentând 18,2%, pentru ca cecitatea completă să fie identificată la 14 pacienți reprezentând 5,1%.

- **Somatotropinoamele.** În cadrul lotului de pacienți cu tumori hipofizare secretante de GH tabelul frecvențelor în raport cu scorul acuității vizuale la internare pune în evidență o predominanță a pacienților cu acuitate vizuală normală (119 pacienți reprezentând 60,4%). Acuitatea vizuală moderat scăzută a fost identificată în cazul a 43 de pacienți reprezentând 21,8%, pentru ca cecitatea completă să fie identificată la 10 pacienți reprezentând 5,1%.

- **Corticotropinoamele.** În cadrul lotului de pacienți cu tumori hipofizare secretante de ACTH, tabelul frecvențelor în raport cu scorul acuității vizuale la internare, pune în evidență o predominanță a pacienților cu acuitate vizuală normală (40 pacienți reprezentând 88,9%). Acuitatea vizuală moderat scăzută a fost identificată în cazul unui singur pacient reprezentând 2,2%, pentru ca cecitatea completă să fie identificată la 2 pacienți reprezentând 4,4%.

- **Prolactinoamele.** În cadrul lotului de pacienți cu tumori hipofizare secretante de PRL, tabelul frecvențelor în raport cu scorul acuității vizuale la internare pune în evidență o predominanță a pacienților cu acuitate vizuală normală (17 pacienți reprezentând 54,8%). Acuitatea vizuală moderat scăzută a fost identificată în cazul a 6 pacienți, reprezentând 19,4%, pentru ca cecitatea completă să fie identificată la 2 pacienți reprezentând 6,5%.

CÂMP VIZUAL. În cadrul lotului total de pacienți cu tumori hipofizare secretante tabelul frecvențelor în raport cu scorul acuității vizuale la internare pune în evidență o predominanță a pacienților cu acuitate vizuală normală (177 pacienți reprezentând 64,6%). Acuitatea vizuală moderat scăzută a fost identificată în cazul a 50 pacienți reprezentând 18,2%, pentru ca cecitatea completă să fie identificată la 14 pacienți, reprezentând 5,1%.

- **Somatotropinoamele.** În cadrul lotului de pacienți cu tumori hipofizare secretante de GH, tabelul frecvențelor în raport cu scorul câmpului vizual la internare pune în evidență o predominanță a pacienților cu acuitate vizuală normală (122 pacienți reprezentând 61,9%). Câmpul vizual moderat scăzut a fost identificat în cazul a 35 pacienți reprezentând 17,8%, pentru ca cecitatea completă să fie identificată la 4 pacienți, reprezentând 2%.

- **Corticotropinoamele.** În cadrul lotului de pacienți cu tumori hipofizare secretante de ACTH, tabelul frecvențelor în raport cu scorul câmpului vizual la internare pune în evidență o predominanță a pacienților cu acuitate vizuală normală (40 pacienți reprezentând 88,9%). Câmpul vizual moderat scăzut a fost identificat în cazul unui singur pacient, reprezentând 2,2%, pentru ca cecitatea completă să fie identificată de asemenea la un singur pacient, reprezentând 2,2%.

- **Prolactinoamele.** În cadrul lotului de pacienți cu tumori hipofizare secretante de PRL, tabelul frecvențelor în raport cu scorul câmpului vizual la internare, pune în evidență o predominanță a pacienților cu acuitate vizuală normală (17 pacienți reprezentând 54,8%). Câmpul vizual moderat scăzut a fost identificat în cazul a 5 pacienți, reprezentând 16,1%, pentru ca cecitatea completă să fie identificată la 3 pacienți, reprezentând 9,7%.

OCULOMOTRICITATE. Evaluarea lotului cu adenoame hipofizare secretante, din perspectiva compresiei nervilor cranieni oculomotori a pus în evidență o afectare în cazul a 54 pacienți (reprezentând 19,7%). Dintre aceștia, 40 cazuri (reprezentând 74,07%) au prezentat

afectarea nervului cranian III, 11 pacienți (reprezentând 23,37%) au prezentat afectarea nervului cranian IV, iar 3 cazuri (reprezentând 5,56%) au prezentat oftalmologie completă. Dintre cele trei tipuri de tumori secretante, adenoamele secretante de ACTH au prezentat afectarea nervilor cranieni oculomotori în proporția cea mai mare, fiind identificate 11 cazuri, reprezentând 24,44% din totalul de 45 de cazuri cu acest tip de formațiune tumorală. În cazul pacienților cu prolactinoame, am identificat 5 pacienți, reprezentând 16,12%, cu afectarea nervului III cranian, respectiv 2 pacienți, reprezentând 6,45%, cu afectarea nervului IV și nici un pacient cu oftalmoplegie totală.

STATUS HORMONAL. Valoarea hormonului de creștere la pacienții cu adenoame hipofizare secretante de GH, a fost cuprinsă în intervalul 5,27 și 43,91 ng/ml. Valoarea medie a GH-ului a fost de 25,97 ng/ml, iar valoarea mediană de 26,80 ng/ml. Aceste valori și diagrama de tip box plot ne sugerează o distribuție apoximativ normală a valorilor acestui hormon în cadrul lotului de pacienți studiați. Valoarea ACTH-ului la pacienții cu adenoame hipofizare secretante de ACTH a fost cuprinsă în intervalul 80 și 198 pg/ml. Valoarea medie a ACTH-ului a fost de 129,33 pg/ml, iar valoarea mediană de 133 pg/ml. În celelalte loturi de pacienți, valorile ACTH-ului au fost normale. Valoarea PRL-ei la pacienții cu adenoame hipofizare secretante de PRL a fost cuprinsă în intervalul 306,5 și 1978,6 ng/ml. Valoarea medie a PRL-ei a fost de 1248,87 ng/ml, iar valoarea mediană de 1368,8 ng/ml. În celelalte loturi de pacienți, valorile ACTH-ului au fost normale.

3.3.3. Diagnostic imagistic

Din prisma dimensiunii tumorale, în cadrul lotului de pacienți cu adenoame funcționale, se poate observa o valoare minimă de 1 mm, respectiv o maximă de 54 de mm. Valoarea medie a fost în cadrul acestui lot de 19,88 mm, pentru ca mediana să fie situată în jurul valorii de 16 mm. Valoarea deviației standard de 14,39 mm ne sugerează o plajă largă de dimensiuni tumorale. Adenoamele secretante de GH, au prezentat plaja cea mai largă de valori ale dimensiunilor tumorale, precum și cea mai mare valoare medie comparată cu loturile secretante de ACTH și Prolactină.

În lotul pacienților cu adenoame hipofizare funcționale secretante de GH, valorile dimensiunilor tumorale au distribuție neuniformă, prezentând un maxim în intervalul 5-10 mm (61 pacienți, reprezentând 30,96%). Numărul minim de valori a fost identificat în intervalul 0-5 mm (3 pacienți, reprezentând 1,52%). În lotul pacienților cu adenoame hipofizare funcționale secretante de ACTH, valorile dimensiunilor tumorale au distribuție neuniformă, prezentând un maxim în intervalul 8-10 mm (10 pacienți, reprezentând 22,22%). Numărul minim de valori a fost identificat în intervalul 10-12 mm, 12-14 mm, respectiv 16-18 mm (1 pacient, reprezentând 2,22%). În lotul pacienților cu adenoame hipofizare funcționale secretante de PRL, valorile dimensiunilor tumorale au distribuție neuniformă, prezentând un maxim în intervalul 15-20 mm (7 pacienți, reprezentând 22,58%). Numărul minim de valori a fost identificat în intervalul 20-25 mm, 12-14 mm, respectiv 40-45 mm (2 pacienți, reprezentând 6,45%).

Din perspectiva invaziei tumorale în fosa supraselară decelate imagistic, am identificat un număr de 83 de pacienți din lotul celor diagnosticați cu adenom secretant de GH, reprezentând 42,13%, 16 cazuri, reprezentând 51,61% din lotul celor diagnosticați cu prolactinom, respectiv 6 pacienți, reprezentând 13,33% din lotul pacienților diagnosticați cu adenom hipofizar secretant de ACTH.

Din perspectiva invaziei tumorale în sinusul sfenoid decelate imagistic, am identificat un număr de 37 de pacienți din lotul celor diagnosticați cu adenom secretant de GH, reprezentând 18,78%, 9 cazuri, reprezentând 29,03% din lotul celor diagnosticați cu prolactinom, respectiv 11 pacienți, reprezentând 24,44% din lotul pacienților diagnosticați cu adenom hipofizar secretant de ACTH.

Din perspectiva invaziei tumorale în sinusul cavernos decelate imagistic, am identificat un număr de 57 de pacienți din lotul celor diagnosticați cu adenom secretant de GH, reprezentând 28,93%, 16 cazuri, reprezentând 51,61% din lotul celor diagnosticați cu prolactinom, respectiv 5 pacienți, reprezentând 11,11% din lotul pacienților diagnosticați cu adenom hipofizar secretant de ACTH.

Din perspectiva prezenței compresiei tumorale asupra nervului optic, am identificat un număr de 78 de pacienți din lotul celor diagnosticați cu adenom secretant de GH, reprezentând 39,59%, 14 cazuri, reprezentând 45,16% din lotul celor diagnosticați cu prolactinom, respectiv 5 pacienți, reprezentând 11,11% din lotul pacienților diagnosticați cu adenom hipofizar secretant de ACTH.

Din perspectiva compresiei tumorale asupra chiasmei optice decelate imagistic, am identificat un număr de 76 de pacienți din lotul celor diagnosticați cu adenom secretant de GH, reprezentând 38,57%, 15 cazuri, reprezentând 48,38% din lotul celor diagnosticați cu prolactinom, respectiv 5 pacienți, reprezentând 11,11% din lotul pacienților diagnosticați cu adenom hipofizar secretant de ACTH.

3.3.4. Intervenția chirurgicală

Din punct de vedere al rezultatului postoperator al intervenției chirurgicale, în raport cu existența unui reziduu tumoral postoperator, am împărțit numărul total de pacienți cu adenoame hipofizare funcționale în două loturi și anume – pacienți la care s-a practicat rezecție completă – 182, reprezentând 66,43% și pacienți la care s-a practicat rezecție subtotală - 92 pacienți, reprezentând 33,57%. Dintre pacienții la care s-a putut efectua rezecție completă, un număr de 96 de cazuri au prezentat microadenoame hipofizare, reprezentând 52,74%, pentru ca un număr de 86 de cazuri să fi prezentat macroadenoame, reprezentând 47,26%.

3.3.5. Rezultate postoperatorii

ACUITATE VIZUALĂ. În urma managementului operator, dintre pacienții cu AV afectată, 50 cazuri, reprezentând 18,24%, au prezentat normalizarea acestui parametru. Un număr de 32 cazuri, reprezentând 8,55%, nu au prezentat îmbunătățirea AV postoperator. Nu a fost identificat nici un caz cu o deteriorare a AV postoperator.

- **Somatotropinoamele.** În urma managementului operator, dintre pacienții cu AV afectată, 39 de cazuri, reprezentând 19,79%, au prezentat normalizarea acestui parametru. Un număr de 29 de cazuri, reprezentând 14,72%, nu au prezentat îmbunătățirea AV postoperator. Nu a fost identificat nici un caz cu o deteriorare a AV postoperator.

- **Corticotropinoamele.** În urma managementului operator, dintre pacienții cu AV afectată, 2 cazuri, reprezentând 4,4%, au prezentat normalizarea acestui parametru. Un număr de 2 cazuri, reprezentând 4,4 %, nu au prezentat îmbunătățirea AV postoperator. Nu a fost identificat nici un caz cu o deteriorare a AV postoperator.

- **Prolactinoamele.** În urma managementului operator, dintre pacienții cu AV afectată, 9 cazuri, reprezentând 29,03%, au prezentat normalizarea acestui parametru. Un număr de 3 cazuri, reprezentând 9,67%, nu au prezentat îmbunătățirea AV postoperator. Nu a fost identificat nici un caz cu o deteriorare a AV postoperator.

CÂMP VIZUAL. În cadrul lotului total de pacienți cu tumori hipofizare secretante, tabelul frecvențelor în raport cu scorul câmpului vizual la internare, pune în evidență o predominanță a pacienților cu acuitate vizuală normală (180 pacienți reprezentând 65,7%). Câmpul vizual moderat scăzut a fost identificat în cazul a 41 pacienți reprezentând 15%, pentru ca cecitatea completă să fie identificată la 8 pacienți reprezentând 2,9%.

- **Somatotropinoamele.** În urma managementului operator, dintre pacienții cu câmp vizual afectat, 31 cazuri, reprezentând 15,7%, au prezentat normalizarea acestui parametru. Un număr de 27 cazuri, reprezentând 13,7%, nu au prezentat îmbunătățirea câmpului vizual postoperator. Nu a fost identificat nici un caz cu o deteriorare a câmpului vizual postoperator.

- **Corticotropinoamele.** În urma managementului operator, dintre pacienții cu câmp vizual afectat, 2 cazuri, reprezentând 4,4%, au prezentat normalizarea acestui parametru. Un singur pacient, reprezentând 2,2%, nu a prezentat îmbunătățirea câmpului vizual postoperator. Nu a fost identificat nici un caz cu o deteriorare a câmpului vizual postoperator.

- **Prolactinoamele.** În urma managementului operator, dintre pacienții cu câmp vizual afectat, 5 cazuri, reprezentând 16,1%, au prezentat normalizarea acestui parametru. Un număr de 2 cazuri, reprezentând 6,5%, nu au prezentat îmbunătățirea câmpului vizual postoperator. Nu a fost identificat nici un caz cu o deteriorare a câmpului vizual postoperator.

OCULOMOTRICITATE. Din punct de vedere al remisiei tulburărilor de oculomotricitate, am identificat un număr de 44 de pacienți, reprezentând 81,48%, cu outcome oculomotor pozitiv. Dintre aceștia, 30 de cazuri, reprezentând 68,18%, au fost identificați în lotul pacienților cu adenoame secretante de GH, 9 pacienți, reprezentând 20,45%, în lotul pacienților cu adenoame secretante de ACTH, respectiv 5 pacienți, reprezentând 11,37%, în lotul pacienților cu prolactinoame.

REMISIE HORMONALĂ. Din punct de vedere al remisiei endocrinologice postoperatorii, lotul studiat a prezentat o evoluție favorabilă cu remisie completă în cazul a 126 de pacienți (reprezentând 63,95%) dintre cei cu formațiuni tumorale secretante de GH, 30 de pacienți (reprezentând 66,66%) dintre cei cu formațiuni tumorale secretante de ACTH și 23 de pacienți (reprezentând 74,19%) dintre cei cu formațiuni tumorale secretante de PRL.

Valorile GH-ului postoperator au fost cuprinse în intervalul 0,36-43,20 ng/ml, la pacienții cu formațiuni tumorale secretante de GH. Comparând valorile GH pre și postoperator putem constata la internare o medie a valorilor mult mai scăzută după înlăturarea formațiunii tumorale, cu o valoare de 10,45 ng/ml. Valorile ACTH-ului postoperator au fost cuprinse în intervalul 2-168 pg/ml, la pacienții cu formațiuni tumorale secretante de ACTH. Valorile PRL-ei postoperator au fost cuprinse în intervalul 2,9-1887,6 ng/ml, la pacienții cu formațiuni tumorale secretante de PRL.

În ceea ce privește studiul somatotropinoamelor, rata generală de remisie endocrinologică a fost de 64,3%. Ratele de remisie hormonală în cazul microadenoamelor au fost de 77,8%, respectiv de 57,9% în cazul macroadenoamelor.

În ceea ce privește studiul corticotropinoamelor, rata de remisie endocrinologică a fost de 76% la microadenoame (19 din 25 de microadenoame), 53.84% la macroadenoame (7 din 13 macroadenoame), 62.5% la microadenoamele nevizibile pe IRM (5 din 8 microadenoame nevizibile pe IRM). S-a observat normalizarea statusului hormonal la 31 pacienți (68.89% conform criteriilor de remisie hormonală). Nu s-a observat scăderea outcome-ului endocrinologic postoperator.

4. DISCUȚII - Studiul recidivelor

Un element important asupra căruia s-a axat studiul nostru este apariția recidivelor simptomatice. Am încercat identificarea corelațiilor acestora cu o serie de parametri care ar fi putut să reprezinte factori predictivi pentru apariția recidivelor. Dintre aceștia, am identificat corelații semnificative din punct de vedere statistic, puse în evidență prin realizarea curbelor ROC, cu toate tipurile de adenome hipofizare, doar cu funcția vizuală – acuitate vizuală și câmp vizual – și cu tulburările de oculomotricitate. Un alt element deosebit de important este reprezentat de corelația recidivelor cu outcome-ul postoperator al acestor parametri care nu a demonstrat o legătură la fel de puternică ca simptomul la internare.

Am identificat un număr de 35 de recidive, reprezentând 5,37% din număr total de pacienți introduși în studiu. Procentul de recidive a fost de 5,58% în cadrul lotului de pacienți cu tumori hipofizare nesecretante, 3,04% pentru adenoamele secretante de GH, 8,88% pentru adenomele funcționale secretante de ACTH și 12,9% pentru pacienții diagnosticați cu prolactinom.

Scăderea acuității vizuale, s-a corelat cu prezența recidivelor cu valoare a ariei de sub curba ROC de 0,932 în lotul pacienților cu adenoame hipofizare nesecretante și cu valori cuprinse între 0,963 și 0,990 pentru lotul pacienților cu tumori secretante în funcție de hormonul secretat preponderent. Outcome-ul acuității vizuale la externare a pus în evidență o corelație a acestuia cu apariția recidivelor cu o valoarea a ariei de sub curba ROC de 0,571 în cadrul tumorilor nesecretante și cu valori cuprinse între 0,606 și 0,682 în cazul adenoamelor funcționale. Se observă o diferență între corelația simptomului la internare și outcome-ul postoperator al acestuia cuprinsă între 0,308 și 0,361.

Scăderea câmpului vizual, s-a corelat cu prezența recidivelor cu valoare a ariei de sub curba ROC de 0,918 în lotul pacienților cu adenoame hipofizare nesecretante și cu valori cuprinse între 0,972 și 0,982 pentru lotul pacienților cu tumori secretante în funcție de hormonul secretat preponderent. Outcome-ul acuității vizuale la externare a pus în evidență o corelație a acestuia cu apariția recidivelor cu o valoarea a ariei de sub curba ROC de 0,674 în cadrul tumorilor nesecretante și cu valori cuprinse între 0,606 și 0,773 în cazul adenoamelor funcționale. Se observă o diferență între corelația simptomului la internare și outcome-ul postoperator al acestuia cuprinsă între 0,207 și 0,366.

Tulburările de oculomotricitate s-au corelat cu prezența recidivelor, valoarea ariei de sub curba ROC fiind de 0,895 în lotul pacienților cu adenoame hipofizare nesecretante și cu valori cuprinse între 0,921 și 0,944 pentru lotul pacienților cu tumori secretante în funcție de hormonul secretat preponderent. Outcome-ul acuității vizuale la externare a pus în evidență o corelație a acestuia cu apariția recidivelor cu o valoarea a ariei de sub curba ROC de 0,616 în cadrul tumorilor nesecretante și cu valori cuprinse între 0,606 și 0,656 în cazul adenoamelor funcționale. Se observă o diferență între corelația simptomului la internare și outcome-ul postoperator al acestuia cuprinsă între 0,265 și 0,338.

Principalul factor predictiv, semnificativ statistic, al recidivei tumorale, în cazul adenoamelor hipofizare funcționale, îl reprezintă valoarea crescută a hormonului secretat în exces de către tumoră.

5. CONCLUZII

- Elementul de noutate al acestei teze de doctorat îl reprezintă identificarea factorilor predictivi ai prognosticului postoperator al adenoamelor hipofizare precum și ai recidivelor tumorale pe parcursul a 5 ani de studiu retrospectiv.
- Parametri predictivi ai prognosticului postoperator au fost: volumul tumoral, extensia tumorală paraselară și supraselară, eroziunea șeii, valorile STH, PRL, ACTH preoperator, valorile IGF-1, PRL, ACTH postoperator și gradul rezecției tumorale.
- Valorile STH, PRL, ACTH preoperatorii mult crescute ar putea influența negativ prognosticul endocrinologic.
- Valorile PRL, ACTH, IGF-1 postoperator, corelat cu vârsta și sexul, crescute, ar putea influența negativ prognosticul endocrinologic pe termen lung.
- În cazul adenoamelor funcționale, rezecția tumorală totală, lipsa extensiei paraselare, la nivelul sinusului cavernos, sau a extensiei supraselare, precum și volumul tumoral mic reprezintă predictorii pozitivi ai remisiei endocrinologice postchirurgicale.
- De asemenea, în cazul adenoamelor funcționale rezecția tumorală subtotală, extensia

paraselară la nivelul sinusului cavernos, extensia supraselară și volumul tumoral reprezintă predictor negativi în obținerea remisiei endocrinologice.

- Principalul factor predictiv, semnificativ statistic, al recidivei tumorale, în cazul adenoamelor hipofizare funcționale, îl reprezintă valoarea crescută a hormonului secretat în exces de către tumoră.

- Numărul relativ mic de pacienți introduși în studiu, poate constitui un argument care să pună sub semnul întrebării funcționalitatea parametrilor, de aceea considerăm necesară continuarea verificării lor în mod prospectiv, în practica curentă, cu scopul îmbunătățirii lor.