

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ GENERALĂ**

**STRATEGIA ABORDURILOR CHIRURGICALE ALE
ADENOAMELOR HIPOFIZARE SECRETANTE DE STH.
FACTORI PREDICTIVI AI PROGNOSTICULUI
POSTOPERATOR ÎN CONFORMITATE CU CRITERIILE
DE ACTUALITATE
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. DR. MIRCEA RADU GORGAN

Student-doctorand:

DAVID BOGDAN IONUȚ

Cuprins

INTRODUCERE	7
CAPITOLUL 1. CARACTERISTICI GENERALE ALE ADENOAMELOR HIPOFIZARE	8
1.1. Epidemiologie	8
1.2. Etiologie și Genetică	9
1.3. Anatomia microchirurgicală a regiunii selare	12
1.4. Clasificări ale adenoamelor hipofizare. Tablouri clinice. Sindroame tumorale specifice.....	26
1.5. Morfopatologia adenoamelor hipofizare.....	37
CAPITOLUL 2. DIAGNOSTICUL ADENOAMELOR HIPERSECRETANTE DE STH.....	42
2.1. Diagnosticul clinic și paraclinic al adenoamelor hipofizare secretante de STH.....	42
2.2. Diagnosticul imagistic al adenoamelor hipofizare	48
2.3. Diagnosticul diferențial al adenoamelor hipofizare	52
CAPITOLUL 3. TRATAMENTUL ADENOAMELOR HIPOFIZARE	59
3.1 Generalități ale tratamentului adenoamelor hipofizare	59
3.2. Tratamentul specific al adenoamelor hipofizare secretante de STH.....	66
CAPITOLUL 4. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE GENERALE	68
CAPITOLUL 5. MATERIALE ȘI METODE	69
CAPITOLUL 6. REZULTATE	71
6.1 Rezultate generale	71
6.2. Rezultate privind populația cu tumori secretante de STH	91
6.3 Rezultate legate de criteriul histopatologic și dimensional cu privire la apariția recidivelor.....	110
6.4. Rezultate legate de criteriul extensiei tumorale relativ la simptomatologie	130
6.5 Rezultate privind complicațiile postoperatorii relativ la volumul tumoral	141
6.6 Rezultate privind caracteristicile recidivelor tumorale	154
6.7 Rezultate privind supraviețuirea.....	184
6.8 Rezultate demografice.....	199
CAPITOLUL 7. CONTRIBUȚIE PERSONALĂ	210
CAPITOLUL 8. DISCUȚII	215
CAPITOLUL 9. CONCLUZII.....	221
BIBLIOGRAFIE	225
ANEXE	242

Introducere

Interesul pentru glanda hipofiză s-a manifestat pentru prima dată în cadrul lumii medicale în anul 1886 odată, cu observația lui Pierre Marie a două cazuri de acromegalie care prezentau printre semne și simptome glande hipofizare mărite în volum. La momentul respectiv, consensul a fost reprezentat de părerea că hipertrofia glandei pituitare se produce în cadrul procesului acromegalic general. Numai 24 de ani mai târziu s-a realizat descoperirea că, în fapt, tocmai secreția anormală a glandei hipofizare duce la dezvoltarea acromegaliei (21). Cu toate acestea, articolul și observațiile lui Marie reprezintă momentul zero al dezvoltării neuroendocrinologiei, precum și a debutului chirurgiei glandei hipofizare.

În 1889, Sir Victor Horsley devine primul neurochirurg care încearcă să abordeze transcranian un adenom hipofizar, Giordano Davide este cel care pune bazele tehnicii transsfenoidale la începutul secolului 20, iar având la baza munca sa, Hermann Schloffer realizează prima intervenție transsfenoidală în 1907. În 1910, atât Hirsch cât și Halstead pun bazele abordurilor endonazal și sublabial. Concomitent, Cushing dezvoltă o tehnică similară, transnazală, însă în cursul carierei, acesta a preferat mai de grabă abordul transcranian. Datorită acestui fapt și influenței foarte mari pe care Cushing o avea în lumea neurochirurgicală, în anul 1960 tehnica transsfenoidală dispăruse aproape complet. Dott, mai apoi Guiot, au păstrat tehnica, cel din urmă reușind să o implementeze în Franța. Hardy preia tehnica francezului, introduce mai apoi fluoroscopia intraoperatorie, precum și utilizarea microscopului operator. Endoscopul a fost folosit pentru prima dată în chirurgia adenoamelor hipofizare în anii 1960, însă a fost rapid abandonat datorită lipsei calității imaginilor. Acesta revine în prim plan la începutul anilor 1990 (260).

PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1. Caracteristici generale ale adenoamelor hipofizare

1.1. Epidemiologie

Adenoamele hipofizare sunt formațiuni tumorale ce se dezvoltă la nivelul glandei hipofize. Acestea sunt în general împărțite în trei subtipuri relativ la funcționalitatea biologică. Astfel, putem întâlni adenoame benigne, adenoame invazive și carcinoame (1). Cele mai multe tumori apărute la nivelul glandei hipofizare sunt benigne, doar o treime sunt invazive, și mai puțin de un procent reprezintă carcinoame. Totodată, adenoamele hipofizare reprezintă între 10 și 25% din totalul formațiunilor tumorale apărute la nivel intracranian, prevalența la nivelul întregii populații fiind estimată la aproximativ 17%.

Studiile efectuate în Statele Unite ale Americii sugerează că tumorile hipofizare ar apărea în medie astfel: 1 caz la fiecare 1.064 de oameni, cu o prevalență de aproximativ 80-90 la 100.000. Totodată, se pare că incidența crește odată cu vârsta, 3,5-8,5% din cazuri sunt diagnosticate la pacienți mai tineri de 20 de ani, în timp ce 30% din populația cu vârste cuprinse între 50 și 60 de ani prezintă incidentaloame. Prolactinoamele sunt cel mai des întâlnite adenoame secretante (35%), urmate de adenoamele secretante de gonadotropine (35%), în timp ce adenoamele secretante de STH și cele secretante de corticotropi reprezintă aproximativ 10-15% fiecare. Tumorile secretante de TSH sunt cele mai rare, cu o proporție de 2% din total (33).

1.2. Etiologie și Genetică

Patogeneza apariției formațiunilor tumorale la nivelul hipofizei anterioare a fost îndelung studiată, însă nu există încă o relație de cauzalitate directă vis-a-vis de transformarea celulară pituitară anormală, respectiv geneză tumorală (8). Majoritatea tumorilor hipofizare apar spontan, însă există și leziuni care apar ca și componentă a unor sindroame genetice precum McCune-Albright, Multiple Endocrine Neoplasia tip 1 (MEN1), complexul Camey, și recentul descris MEN4. Există o serie de gene specifice care au fost descoperite ca fiind implicate în patogeneza formațiunilor tumorale pituitare, precum GNAS, MEN1, PRKAR1A, CDKN1B, AIP, dar acestea sunt rareori implicate în patogeneza tumorilor apărute sporadic. Spre deosebire de majoritatea celorlalte tipuri de patologii oncologice, mutații ale genelor supresoare sau oncogenelor nu par să aibă un rol semnificativ

în patogeneză. Prima genă descoperită a avea un rol semnificativ în tumorigeneză a fost PTTG (securin). Aceasta este exprimată în celulele tumorale pituitare în proporție foarte mare și pare să aibă un rol important în oncogeneză. Au fost de asemenea descoperite defecte ale căilor de transmitere intercelulară: Raf/MEK/ERK și PI3K/Akt/mTOR, ambele fiind căi de semnalizare intercelulară care apar fie supraexprimate, fie subexprimate în țesutul tumoral pituitar, având o origine comună prin activarea legată de receptorul tirozin-kinazic (8).

Deși nu există încă date suficiente încât adenoamele hipofizare apărute sporadic să poată fi legate de expresia sau lipsa de expresie a anumitor gene, există totuși studii care atestă că majoritatea tumorilor sunt de tip monoclonal (țesutul tumoral are la bază o singură celulă dezvoltată și multiplicată aberant) (2, 26). Singura excepție de la această regulă dovedită până în momentul de față o reprezintă adenoamele hipofizare secretante de STH, dintre acestea aproximativ 40% fiind asociate cu mutații ale genei GNAS (18).

1.3. Anatomia microchirurgicală a regiunii selare

Odată cu apariția microscopului operator în ecuația intervențiilor chirurgicale, a devenit foarte importantă cunoașterea anatomiei microchirurgicale și a variantelor anatomice ale zonei selare, supraselare și paraselare, precum și zona sinusului sfenoidal pentru abordurile care se folosesc de acesta pentru a ajunge la șaua turcească. Acest capitol își propune trecerea în revistă a principalelor zone anatomice relevante pentru intervențiile neurochirurgicale dedicate abordării patologiei pituitare, discutând pe rând osul sfenoid, glanda hipofiză, diafragmul selar, sinusul cavernos: artera carotidă internă în segmentul ei cavernos (C4) și clinoidal (C5), peretele medial al sinusului cavernos, tavanul sinusului cavernos, compartimentele superior, posterior, inferior și lateral ale sinusului cavernos, regiunea supraselară, regiunea retroselară, nervii cranieni și vascularizația de la aceste niveluri.

1.4. Clasificări ale adenoamelor hipofizare. Tablouri clinice. Sindroame tumorale specifice

Adenoamele hipofizare sunt tradițional definite ca tumori benigne ale glandei hipofize. Totuși, neoplasmelor pituitare pot avea un spectru foarte larg de manifestări clinice, de la leziuni silențioase, stabile, până la leziuni agresive, invazive, inoperabile, rezistente la tratament, având morbiditate foarte mare, chiar dacă nu reprezintă leziuni cu potențial metastatic. Un nou termen este propus pentru leziunile glandei pituitare, anume tumori

neuroendocrine pituitare, datorită faptului că celulele hipofizare care produc hormoni fac parte din familia celulelor neuroendocrine (20). Acest capitol trece în revistă noile clasificări ale adenoamelor hipofizare, inclusiv cea mai recentă a Organizației Mondiale a Sănătății redactată în anul 2017, precum și o privire de ansamblu asupra clasificărilor cele mai utilizate în practică. Totodată, am realizat un tablou clinic al fiecărui tip de adenom hipofizar funcțional sau nu și am enumerat posibilele diagnostice diferențiale cel mai des întâlnite în literatura de specialitate.

1.5. Morfopatologia adenoamelor hipofizare

Adenoamele pituitare prezintă caracteristici tipice pentru toate adenoamele glandelor endocrine din întreg organismul. Astfel, citoplasma are aspect granular, nucleii au formă rotundă ce conțin cromatină dispersată și multipli nucleoli. Totodată, acestea exprimă ambii markeri pentru granule neurosecretorii (sinaptofisin și cromogranin), precum și markeri ai diferențierii epiteliale (citokeratine). Totuși, în funcție de tipul de hormon secretat, de subtipul genetic sau de analiza piesei pre sau post tratament, celulele pot avea multiple caracteristici morfopatologice specifice. Chiar dacă adenoamele hipofizare sunt considerate drept leziuni benigne, acestea pot fi invazive sau distructive local, iar la nivel sistemic pot avea manifestări metabolice maligne prin prisma excesului de hormoni secretat (19, 35). Acest capitol detaliază aspectul morfopatologic al fiecărei linii celulare cu potențial de a genera un adenom hipofizar.

Capitolul 2. Diagnosticul adenoamelor hipersecretante de STH

2.1. Diagnosticul clinic și paraclinic al adenoamelor hipofizare secretante de STH

Cel mai important aspect în determinarea sindromului clinic dat de hipersecreția de hormon de creștere (STH) este momentul în care se declanșează această hipersecreție. Astfel, dacă excesul hormonal apare la copii, pacientul va dezvolta gigantism, iar dacă apare la adulți, pacientul va dezvolta acromegalie. Testele paraclinice și imagistice sunt comune pentru ambele sindroame, acest capitol având ca scop detalierea acestora. Totodată, se dezvoltă cele două tablouri clinice amintite mai sus.

2.2. Diagnosticul imagistic al adenoamelor hipofizare

Adenoamele hipofizare au ca punct de plecare glanda pituitară, și deci își încep dezvoltarea la nivelul șeii turcești. Adenoamele hipofizare se împart în funcție de dimensiuni (mai mici respectiv mai mari de 10 mm) în micro și macroadenoame, fără însă a se diferenția din punct de vedere morfopatologic. Acest capitol are ca scop evidențierea și descrierea aspectului imagistic al tumorilor pituitare în cazul clișeelor radiografice, examenului computer tomograf, examenului efectuat prin rezonanță magnetică nucleară, precum și în cazul PET-CT-ului.

2.3. Diagnosticul diferențial al adenoamelor hipofizare

Diagnosticul diferențial al adenoamelor hipofizare poate fi realizat cu un număr foarte mare de alte leziuni, motiv pentru care am subîmpărțit aceste leziuni pe categorii. Astfel, sunt discutate în detaliu, pe rând, alte formațiuni tumorale ale regiunii șeii turcești, leziuni chistice selare, leziuni inflamatorii sau infiltrative pituitare, precum și patologii infectioase.

Capitolul 3. Tratamentul adenoamelor hipofizare

3.1. Generalități ale tratamentului adenoamelor hipofizare

Tratamentul acestor leziuni poate fi împărțit în tratament chirurgical, tratament medicamentos, radioterapie și posibilele combinații dintre acestea. Tratamentul chirurgical realizat pentru pacienți atent selectați, pe cale microscopică, endoscopică sau combinată este cea mai rapidă metodă pentru a obține eradicarea formațiunii tumorale și revenirea la valori normale ale hormonilor hipofizari, precum și ameliorarea simptomatologiei determinate de efectul de masă, în același timp menținând funcțiile normale ale glandei.

Primele tentative de a realiza chirurgia șeii turcești prin abord transcranian cu rezultat pozitiv au fost cele întreprinse de către Kiliani în 1904, care reușește abordarea acestei zone pe cadavru printr-un abord bifrontal extins. Astfel, autorul folosește calea transdurală și realizează ablația totală a formațiunilor tumorale din zona selară.

Primul abord transcranian reușit pentru o formațiune tumorală dezvoltată la nivelul glandei hipofizare la un pacient s-a realizat la Berlin, în anul 1905 de către Fedor Krause, care s-a folosit de un abord frontal unilateral. Acest tip de abord a stat la baza majorității

abordurilor transcraniene dezvoltate ulterior. Încă 7 ani au trecut până când McArthur a prezentat un abord extradural pentru abordul șei, folosindu-se de rezecția crestei supraorbitare (Arcus superciliaris), precum și a porțiunii orbitare a osului frontal. Acest abord permite accesul înspre posterior, până la nivelul chiasmei optice.

Cushing a realizat un număr de 231 de intervenții transsfenoidale în decurs de 15 ani, având o mortalitate perioperatorie de numai 5,6%. Morbiditatea și mortalitatea tehnicii provenau în primul rând din infectarea pacienților, deseori asociată și cu fistulă LCR, hematom postoperator sau edem masiv postoperator (34). Preferința sa pentru abordurile transcraniene a dus la perfectarea acestora și reducerea mortalității la 4,6%, eliminând astfel diferențele din acest punct de vedere între abordul transcranian și cel transsfenoidal. De menționat este că neurochirurgul american putea folosi ambele aborduri cu rezultate similare, decizia de a folosi unul sau altul dintre acestea fiind luată în funcție de particularitățile cazului. Abilitatea de a folosi abordul transcranian subfrontal pentru leziuni supraselare, de tipul meningioamelor și craniofaringioamelor, cu rezultate bune neuroendocrine (o bună decompresie a chiasmei și nervilor optici, precum și preservarea tijei pituitare), precum și o rată mai mică a recidivelor și rată mică a infecțiilor, au făcut ca abordarea transcraniană a leziunilor selare și supraselare să domine ultimii ani de practică neurochirurgicală ai lui Cushing. Influența sa enormă asupra direcției neurochirurgiei americane a făcut ca abordul transsfenoidal să fie mai mult sau mai puțin abandonat pentru următorii 35 de ani. Abordul transsfenoidal a continuat să fie folosit în centre izolate din Statele Unite ale Americii în era antebelică și interbelică, cu rezultate comparabile cu cele obținute de centrele de referință care foloseau abordul transcranian subfrontal (11).

Unul dintre neurochirurgii care au păstrat interes pentru tehnica transsfenoidală a fost Norman Dott (Scoția). Acesta a reușit să efectueze 80 de intervenții consecutive cu mortalitate 0, dezvoltând simultan un nou tip de retractor ce permitea o mai bună vizualizare a câmpului operator (14). Gerard Guiot (Franța) a început să folosească tehnica lui Dott în 1957 și a ajuns să trateze mai mult de 1.000 de cazuri de adenoame hipofizare prin abord transsfenoidal (10). El a fost cel care a introdus radiosopia intraoperatorie ca tehnică de control a abordului. Mai mult, el a fost primul care a recomandat pacienților cure radioterapice ca și terapie adjuvantă. Francezul nu s-a limitat doar la patologia hipofizară, ci a abordat o paletă largă de patologii selare, supraselare și paraselare, precum craniofaringioame sau cordoame de clivus. Astfel, Guiot devine referința la nivel mondial în ceea ce privește abordul transsfenoidal, perfectând această tehnică timp de două decade (36).

Hardy este primul care reușește rezecția microadenoamelor hipofizare cu păstrarea funcției normale a glandei. În lucrarea sa de referință, el descrie o serie de peste 300 de pacienți pentru care a realizat un abord transsfenoidal microchirurgical utilizând microscopul operator pentru o pleiadă de patologii ale zonei selare, supraselare și paraselare (12). Pentru prima dată procedura transsfenoidală prezintă o mortalitate și morbiditate mai mici decât procedura transcraniană. Abordul perfectat de către canadian a fost folosit la scară largă în comunitățile neurochirurgicale vestice, existând o serie de neurochirurghi cu mai mult de 3.000 de proceduri efectuate. De notat este și apariția terapiei cu antibiotice, care a redus până aproape de 0 mortalitatea datorată infecțiilor apărute după procedura transsfenoidală.

Noul mileniu a adus cu sine tehnologii de ultimă generație inclusiv în abordul transsfenoidal. Astfel, microchirurgia asistată de endoscop (3), stereotaxia fără cadru (9), sondele Doppler intraoperatorii, RMN-ul intraoperator sau neuronavigația (32) au îmbunătățit și mai mult rezultatele acestui abord. Endoscopul operator a debutat în chirurgia transsfenoidală la mijlocul anilor '90, fiind preluat de la chirurgii ORL. Folosirea endoscopului a permis pentru prima dată "privirea după colț" în abordul transsfenoidal, prin folosirea endoscoapelor cu capăt înclinat. Tehnica chirurgicală rămâne similară celei din microchirurgia transsfenoidală, cu avantajul clar al câmpului vizual mult mărit pentru neurochirurg. Cu toate acestea, majoritatea endoscoapelor nu beneficiază de vizualizare tridimensională, pierzând astfel abilitatea de a avea vedere stereoscopică a câmpului operator.

Tratamentul medicamentos constă în contracararea efectelor sistemice ale hipersecreției hormonale, deoarece aceasta este principala cale de creștere a mortalității pentru leziunile hipofizare. Radioterapia pentru adenoamele hipofizare se poate face fie clasic, prin administrarea de doze fracționate (45-54 Gy în cursul a 5-6 săptămâni), doză unică de radiații administrată stereotaxic (20-25 Gy) sau administrată fracționat (50-54 Gy).

3.2. Tratamentul specific al adenoamelor hipofizare secretante de STH

Prima linie de tratament în cazul acestor leziuni este în continuare opțiunea chirurgicală. Remisia din punct de vedere biochimic poate fi obținută în până la 70% dintre cazuri (6). Dimensiunea crescută a leziunii este invers proporțională cu rata succesului chirurgical, mult mai probabil pentru microadenoame (rata de rezecție 87% pentru tumori mai mici de 1 cm, respectiv 66% pentru macroadenoame). Totodată, valori serice ale STH

și IGF1 reduse și lipsa extensiei paraselare sunt asociate cu o rată mai mare a rezecției (31). Tratamentul conservator, medicamentos, este indicat în cazul pacienților la care intervenția chirurgicală nu asigură remisie biochimică, putând fi folosit drept terapie de primă linie în cazurile pacienților la care chirurgia nu poate fi folosită în scop curativ. Fiziologic, glanda hipofizară secretă STH la nivelul celulelor somatotrofe, celule care pot fi inhibate de administrare de somatostatina. Astfel, adenoamele secretante de STH pot fi inhibate de analogi ai somatostatinei precum octreotid și lanreotid. Radioterapia a fost considerată mult timp a treia linie de tratament, după ce chirurgia și terapia medicamentoasă au fost aplicate fără succes. Totuși, studii recente propun ca radioterapia să devină a doua linie de tratament după chirurgie la pacienți operați pe cale transsfenoidală, la care nu se obține echilibrarea valorilor serice ale IGF1.

PARTEA SPECIALĂ

Capitolul 4. Ipoteza de lucru și obiective generale

Obiectivele acestui studiu sunt de a evalua aspectele etiopatogenice, radiologice, clinice, precum și strategiile terapeutice disponibile utilizate în tratamentul adenoamelor hipofizare, de a evalua avantajele și dezavantajele diverselor aborduri chirurgicale, cu scopul de a determina dacă unul dintre aceste aborduri se pretează mai bine unei anumite leziuni pituitare în funcție de caracteristicile acesteia.

Am dorit de asemenea evaluarea apariției recidivelor sau recăderilor tumorale în funcție de caracteristicile tumorale, precum și o evaluare a supraviețuirii pacienților care au decedat pe durata studiului. Am realizat o apreciere a impactului simptomatologiei preoperatorii, precum și a complicațiilor perioperatorii relativ la succesul terapeutic, apariția recăderilor sau recidivelor și la supraviețuirea pacienților incluși în studiu. Am aprofundat toate aceste evaluări în ceea ce privește pacienții cu leziuni hipersecretante de STH.

Concomitent, am realizat o hartă a cazurilor adenoamelor hipofizare raportată la regiunile României, în încercarea de a stabili posibile legături între apartenența la o anumită regiune a țării și patologia manifestată.

În final am dorit realizarea unui scor de prognostic pentru stabilirea statutului de pacient vindecat, precum și de a evalua probabilitatea ca un pacient să dezvolte recidivă sau recădere tumorală în cursul evoluției bolii.

Capitolul 5. Materiale și metode

Lucrarea de față cuprinde un studiu retrospectiv efectuat pe un număr de 1.153 de pacienți internați în Spitalul Clinic de Urgență “Bagdasar Arseni” în secțiile Neurochirurgie III și IV, pe o perioadă de 10 ani, între ianuarie 2010 și decembrie 2019, cu o perioadă de urmărire până în iulie 2020. Astfel, pentru fiecare pacient în parte s-a studiat foaia de observație clinică (un total de 2.277 de foi de observație), protocolul operator, imagistica disponibilă, internările pentru control, acolo unde au fost disponibile. Toate aceste date au fost introduse într-o bază de date Microsoft Excel. Semnificația statistică a fost definită pentru un $p < 0.05$, toate datele fiind analizate statistic cu ajutorul programelor SPSS și Microsoft Excel. Acest capitol descrie de asemenea în detaliu toate datele colectate și urmărite pentru fiecare pacient în parte.

Capitolul 6. Rezultate

6.1. Rezultate generale. Acest capitol însumează rezultatele cu privire la caracteristicile generale ale populației precum distribuția pe sexe, pe grupe de vârstă, existența sau nu a hipersecreției hormonale. Astfel, leziunile de la nivel hipofizar au determinat o hipersecreție hormonală în 39,5% dintre pacienți (456 pacienți), în timp ce 60,5% dintre pacienți nu au prezentat hipersecreție hormonală (697 pacienți). Dintre cei cu adenoame secretante, cel mai bine reprezentată sub-grupă a fost cea a adenoamelor secretante de STH (300 pacienți – 26%), urmată de adenoame secretante de ACTH (82 pacienți – 7,1%), adenoame secretante de prolactină (56 pacienți – 4,9%), adenoame plurisecretoare de STH și prolactină (13 pacienți – 1,1%), adenoame secretante de TSH (3 pacienți – 0,3%) și doar câte un pacient cu adenom secretant de FSH/LH, respectiv adenom secretant mixt STH+TSH+Prolactină (0,1%).

Am analizat mai apoi dimensiunea leziunilor tumorale, atât calitativ (micro/macroadenom), cât și cantitativ (grupe incrementale de câte 10 cm³). Totodată, am evaluat extensia craniocaudală și laterală a formațiunilor tumorale (extensie supraselară, la nivelul ventriculului III și la nivelul sinusurilor cavernoase). Mai mult, am analizat frecvența semnelor și simptomelor la internare, scorul Karnofsky la internare și externare, precum și strategia terapeutică instituită pentru fiecare pacient, iar în cazul celor care au beneficiat de intervenții neurochirurgicale, am analizat gradul rezecției tumorale, examenul anatomopatologic (28 de diagnostice diferite), existența sau nu a invaziei capsulare. Am evidențiat mai apoi numărul complicațiilor postoperatorii apărute și numărul pacienților care au beneficiat de radioterapie adjuvantă GammaKnife. Nu în ultimul rând, am identificat numărul pacienților care au suferit recădere sau recidivă tumorală (128 de pacienți). Toate aceste date sunt expuse detaliat atât în tabele cât și grafice în cadrul capitolului.

6.2 Rezultate privind populația cu tumori secretante de STH

Având în vedere că scopul lucrării era acela de a găsi diferențe semnificative statistic în cazul pacienților cu leziuni hipersecretante de STH, am decis împărțirea populației în pacienți care prezintă leziuni pituitare secretante de STH, pacienți cu leziuni pituitare secretante de alți hormoni pituitari, respectiv leziuni pituitare fără hipersecreție hormonală. Astfel, am căutat relații semnificative statistic între caracteristica de a fi o formațiune tumorală secretantă de STH și restul caracteristicilor tumorale sau ale pacientului.

Am identificat o preponderență pentru sexul feminin în cazul pacienților cu leziuni hipersecretante de STH. Totodată, acești pacienți au leziuni în general mai mici decât media lotului de studiu, iar vârsta la diagnostic este în medie cu 10 ani mai mică. Mai mult, nu am identificat pacienți mai vârstnici de 81 de ani cu leziuni hipersecretante de STH, iar în cazul grupei de pacienți mai tineri de 20 de ani, am identificat un singur pacient. Mai apoi am comparat proporțiile pacienților care au prezentat invazie la nivelul sinusului sfenoidal și am identificat o proporție de 2 ori mai mică a celor cu hipersecreție de STH față de media întregului grup, respectiv de 2,31 mai mică decât în cazul celor cu leziuni nesecretante. Extensia supraselară a prezentat de asemenea diferențe, acestea fiind în aceeași ordine 1,6 respectiv 1,97, cu procentul mai mic în favoarea leziunilor secretante de STH. Existența unei invazii la nivelul ventriculului III a generat diferențe semnificative, leziunile secretante de STH fiind de 3,23 ori mai puțin probabil de a prezenta această invazie față de media populației studiate, de 2,94 ori mai puțin față de leziunile secretante de alți hormoni, respectiv de 4,32 ori mai puțin față de pacienții cu leziuni nesecretante. În ceea ce privește extensia laterală a leziunii, pacienții cu leziuni hipersecretante de STH au fost de 1,45 ori mai puțin probabil de a prezenta invazie a sinusului cavernos față de populația studiată, respectiv de 1,76 ori față de pacienții cu leziuni nesecretante.

Următorul element studiat a fost asocierea dintre hipersecreția STH și diferitele manifestări clinice evaluate. Astfel, la pacienții cu leziuni pituitare secretante de STH, hidrocefalia a apărut de 2,45 ori mai rar decât media întregii populații, respectiv de 3,25 ori mai rar decât în cazul celor cu leziuni nesecretante. Pierderea conștienței a fost un motiv de prezentare de 3,18 ori mai rar pentru cei cu hipersecreție STH decât pentru media populației, de 1,84 ori mai rar decât în cazul celor cu altă hipersecreție hormonală și de 4,44 ori mai rar decât cei cu leziuni nesecretante. Leziunile pituitare hipersecretante de STH provoacă apariția sindromului cefalalgic în 1,03 mai puține cazuri decât populația generală, de 1,05 ori mai des decât în cazul pacienților cu leziuni hipofizare hipersecretante de alți hormoni, precum și de 1,06 ori mai rar decât pacienții cu leziuni pituitare nesecretante. Există totodată diferențe mari între populația studiată ca întreg și pacienții cu leziuni hipofizare secretante de STH, cei din urmă fiind de 1,53 ori mai puțin probabil de a dezvolta tulburări de vedere preoperator. Mai mult, există un risc de 1,89 ori mai mic ca pacienții cu adenoame hipofizare secretante de STH să dezvolte tulburări de vedere față de pacienții cu leziuni nesecretante. Pacienții cu adenoame hipofizare hipersecretante de STH sunt de 1,56 ori mai puțin probabil a prezenta sindrom vertiginos la internare decât populația studiată, de 1,37 de ori mai puțin probabil de a prezenta sindrom vertiginos la internare comparativ cu pacienții care suferă de

adenoame hipofizare hipersecretante de alți hormoni, precum și de 1,85 ori mai puțin probabil față de pacienții cu adenoame pituitare nesecretante.

Ultimul element analizat în cadrul acestui capitol a fost apariția recidivelor relativ la hipersecreția hormonală. Astfel, leziunile pituitare hipersecretante de STH sunt de 3,17 ori mai puțin probabil de a recidiva față de întreaga populație analizată, de 3,62 ori mai puțin probabil de a recidiva față de leziunile pituitare secretante de alți hormoni, respectiv de 4,05 ori mai puțin probabil de a recidiva decât leziunile pituitare nesecretante.

6.3. Rezultate legate de criteriul histopatologic și dimensional cu privire la apariția recidivelor.

Am analizat în cadrul acestui studiu relațiile dintre dimensiunile leziunilor tumorale și invazia structurilor de vecinătate, asocierea cu diverse semne și simptome, precum și apariția recidivelor. Astfel, am găsit ca fiind relevant din punct de vedere statistic o proporție mai mare a leziunilor cu extensie supraselară odată cu creșterea volumului tumoral ($p < 0,0001$). Mai mult, pacienții cu leziuni pituitare cu volum mai mare de 61 cm^3 au prezentat extensie la nivelul ventriculului III în întregime (proporție 100%). Astfel, se poate spune că orice leziune hipofizară cu volum tumoral mai mare de 61 cm^3 prezintă cu siguranță extensie supraselară, precum și invazie la nivelul ventriculului III ($p < 0,00001$).

În ceea ce privește extensia laterală a formațiunilor tumorale, din nou, proporția pacienților care prezintă invazia sinusurilor cavernoase crește odată cu creșterea volumului tumoral. Astfel, în subgrupul de volum $21\text{-}30 \text{ cm}^3$, 71,43% dintre pacienți au prezentat extensie la nivelul sinusurilor cavernoase, în subgrupul de volum $31\text{-}40 \text{ cm}^3$ proporția a fost de 88,46% dintre pacienți. Aceste diferențe sunt semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,001$). Toți pacienții cu leziuni cu volum mai mare de 51 cm^3 au prezentat invazia sinusurilor cavernoase (semnificativ statistic, $p < 0,001$).

Cei mai mulți pacienți cu sindrom cefalalgic s-au înregistrat în subgrupul de volum mai mic de 20 cm^3 (671), acesta fiind cel mai bine reprezentat subgrup din punct de vedere numeric. Pe de altă parte, proporția celor cu sindrom cefalalgic a fost cea mai mică în cazul acestor pacienți, anume 84,51%. Toți pacienții cu leziuni mai mari de 41 cm^3 au prezentat sindrom cefalalgic la internare ($p = 0,003$).

Proporția recidivelor din totalul pacienților a fost de 11,10%. În ceea ce privește pacienții cu leziuni pituitare cu invazie capsulară, s-a observat o rată de 13,35% a recidivelor, iar în cazul pacienților cu leziuni pituitare fără invazie capsulară, rata recidivelor a fost de 9,05%. Totodată, în cazul pacienților cu recidivă tumorală, 69,92%

dintre pacienți au prezentat invazie capsulară. În cazul pacienților fără recidivă, 57,70% dintre pacienți au prezentat invazie capsulară.

Este de menționat faptul că diferențele sunt semnificative din punct de vedere statistic, pacienții care prezintă leziuni pituitare cu invazie capsulară având o probabilitate cu 20% mai mare de a prezenta recidivă tumorală la un moment dat în cursul evoluției bolii ($p=0,00614$). Nu am înregistrat diferențe din punctul de vedere al invaziei capsulare relativ la subgrupurile de adenoame acidofile, bazofile sau mixte. În plus, nu am înregistrat diferențe în rata proporțiilor recidivelor între cele 3 subgrupuri.

Am identificat un risc de 4,23 de ori mai mic de recidivă pentru pacienții cu ablație totală a formațiunii tumorale față de rata întregii populații studiate. Pentru pacienții cu ablație subtotală, rata recidivelor este de 2,2 ori mai mare decât rata generală a recidivelor și de 9,4 ori mai mare decât rata recidivelor celor cu ablație totală ($p<0,00001$).

Am identificat un total de 83 de pacienți care au efectuat terapie GammaKnife, reprezentând 7,20% din totalul de 1.153 pacienți. Dintre pacienții cu recidivă tumorală, 13 efectuaseră sau au efectuat terapie GammaKnife pre respectiv postoperator, reprezentând 10,16% din totalul de 128 de pacienți cu recidivă tumorală. Totodată, din totalul pacienților care au efectuat GammaKnife, 15,66% dintre pacienți au prezentat recidivă tumorală. Astfel, în mod surprinzător, în cadrul acestui studiu, radiochirurgia stereotaxică GammaKnife pare să se asocieze cu o rată mai mare a recidivelor (o creștere de 46% față de pacienții netratați GammaKnife). Grupul pacienților care au beneficiat de radioterapie a fost prea mic pentru ca diferențele să prezinte semnificație statistică ($p=0,1708$).

6.4. Rezultate legate de criteriul extensiei tumorale relativ la simptomatologie

Am identificat pareza nervilor cranieni III, IV și VI în populația studiată, cu următoarele rezultate: pareza de nerv III a apărut la 92 de cazuri, adică a avut o incidență de 7,98%, pareza de nerv IV a apărut în cazul a 31 de pacienți, reprezentând o incidență de 2,69, iar pareza de nerv VI a fost notată la 67 de pacienți, reprezentând o incidență de 5,81%.

Corelarea acestor date cu scala Knosp a relevat următoarele rezultate (toate diferențele sunt semnificative statistic ($p<0,001$): pentru nervul III cranian am întâlnit o incidență a parezei de 3,04% pentru gradul 0, 6,14% pentru gradul 1, 27,45% pentru gradul 2, 17,65% pentru gradul 3, respectiv 37,5% pentru gradul IV. Cu alte cuvinte, pacienții cu formațiuni tumorale cu grad Knosp 2 sau mai mare au avut incidență mai mare a parezei de nerv III cranian decât incidența generală în populația studiată. Pentru nervul IV cranian,

am întâlnit o incidență de 0,67% pentru gradul 0 al scalei Knosp, niciun pacient cu pareză de nerv IV cranian pentru gradul 1, 7,84% pentru gradul 2, 11,76 pentru gradul 3 și 28,57% pentru gradul 4. Din nou, pacienții cu o formațiune tumorală ce se încadrează în gradul 2 sau mai mare, au avut incidență mai mare a parezei de nerv IV decât incidența generală la nivelul populației studiate. Pentru nervul VI cranian am găsit următoarele incidențe pentru fiecare grad Knosp în parte: pentru gradul 0 1,69%, niciun pacient pentru gradul 1, 7,84 pentru gradul 2, 14,71 pentru gradul 3 și 33,93% pentru gradul 4. Și de această dată, un pacient cu gradul Knosp mai mare sau egal cu 2 are șanse mai mari de a prezenta pareză a nervului VI decât incidența medie a populației studiate.

Am analizat totodată prezența parezei celor trei perechi de nervi în funcție de scala Hardy, toate diferențele fiind din nou semnificative ($p < 0,001$). Astfel, în cazul parezei de nerv III cranian, pentru pacienții cu leziuni ce se încadrează în gradul 1 pe scala Hardy, incidența parezei a fost de 4,10%, incidența parezei pentru leziuni de gradul 2 a fost de 13,42%, pentru gradul 3 incidența a fost de 13,70%, iar pentru gradul 4, incidența a fost de 22,47%. Analiza apariției sau nu a parezei în cazul nervului cranian IV a relevat următoarele incidențe ale acesteia în funcție de încadrarea leziunii în gradele scalei Hardy: în cazul pacienților cu leziuni de grad 1, 0,88% dintre aceștia au prezentat pareza nervului IV, pentru cei cu leziuni de grad 2, pareza de nerv IV s-a întâlnit în 3,36% din cazuri, pentru gradul 3, pacienții au avut pareză a nervului IV în 4,11% dintre cazuri, iar în pentru leziunile de grad 4, pareza de nerv IV a fost notată la 17,98% dintre pacienți. Nu în ultimul rând, am cercetat apariția parezei de nerv VI cranian în funcție de încadrarea în gradele scalei Hardy. Astfel, am obținut următoarele rezultate: incidența de 1,77% a parezei de nerv VI pentru leziunile de grad 1, 5,37% pentru leziunile de grad 2, 2,74% pentru leziunile de grad 3 și 20,22% pentru leziunile de grad 4.

6.5. Rezultate privind complicațiile postoperatorii relativ la volumul tumoral

O proporție de 10,44% dintre pacienții pentru care au existat date au avut fistulă LCR postoperator. Cel mai mare număr de fistule LCR s-a înregistrat în cazul pacienților cu volum tumoral mic, sub 20 cm³, totalizând 85 de pacienți sau 10,71% din totalul pacienților cu volum tumoral sub 20 cm³, o proporție marginal mai mare decât media populației studiate. În cazul pacienților cu volum tumoral între 21 și 30 cm³ s-au consemnat 6 pacienți care au prezentat fistulă LCR din totalul de 49, adică 12,24% din totalul pacienților ce suferă de leziuni cu acest volum. Cu alte cuvinte, această grupă de volum are o incidență mai mare cu 17% decât media populației. Doar doi pacienți din subgrupul de volum 31-40

cm³ au prezentat fistulă LCR și niciun pacient cu leziuni mai mari de 41 cm³ nu a prezentat fistulă LCR. Deși datele sugerează că leziunile mai mari de 41 cm³ ar reprezenta un factor de prognostic pozitiv pentru fistula LCR, diferențele nu sunt semnificative statistic ($p>0,05$).

Următorul element analizat a fost apariția hematomului postoperator. Dintre aceste cazuri, ar fi de menționat că au fost raportate 7 în care s-au produs leziuni vasculare intraoperator, indiferent de abordul chirurgical folosit, reprezentând o incidență de 0,79% pentru această complicație. Toate cele 7 cazuri reprezintă pacienți cu leziuni mai mici de 20 cm³, niciun pacient cu leziune mai mare de 21 cm³ nesuferind această complicație. Pe de altă parte, a existat un număr de 17 pacienți care au prezentat un hematom în patul tumoral evidențiat prin examinarea CT cerebral de control efectuată a doua zi postoperator, sau în cazul agravării stării pacientului postoperator. Astfel, această complicație a avut o incidență de 1,91% pentru întreaga populație studiată. În urma studiului statistic, am constatat că existența unei leziuni hipofizare mai mari de 41 cm³ este factor de prognostic favorabil împotriva apariției hematomului postoperator în patul tumoral, pentru această comparație existând semnificație statistică ($p<0,001$).

Numărul cazurilor de infecție apărute la pacienții pentru care s-a putut calcula volumul tumoral a fost de 4, reprezentând o incidență de 0,45% din totalul de 891 de pacienți. Este de menționat faptul că aceste infecții au fost înregistrate în cazul pacienților aflați la capetele intervalului de măsurare a volumului tumoral, anume 3 pacienți cu leziuni mai mici de 20 cm³ și un pacient cu leziune mai mare de 71 cm³.

Am notat de asemenea existența leziunilor de nervi cranieni intraoperator sau apariția lor de novo postoperator. Pentru cei 891 de pacienți pentru care datele de volum au fost disponibile, am înregistrat un singur pacient cu leziune de nerv cranian intraoperator, acesta aparținând subgrupului de volum tumoral mai mic de 20 cm³. Incidența acestei complicații a fost de 0,11% în populația pentru care volumul tumoral a fost disponibil.

Alterarea stării de conștiență postoperator a fost notată la un total de 10 pacienți, reprezentând o incidență de 1,12% din totalul de 891 de pacienți cu volum tumoral calculabil. Acești pacienți s-au încadrat în subgrupele de volum după cum urmează: 7 pacienți cu leziuni mai mici de 20 cm³, 2 pacienți cu leziuni cuprinse între 21 și 30 cm³ și un pacient cu leziune mai mare de 71 cm³. Pentru niciuna dintre aceste trei complicații postoperatorii, diferențele nu au fost semnificative din punct de vedere statistic ($p>0,05$).

Diabetul insipid a fost identificat la 47 de pacienți pentru care volumul tumoral a putut fi calculat, traducând o incidență de 5,27%. Pacienții cu leziuni mai mari de 20 cm³

au șanse de aproape două ori mai mari de a dezvolta diabet insipid postoperator (94%), față de cei cu leziuni mai mici de 20 cm³. Nici această diferență nu este semnificativă statistic ($p=0,0614$).

Ultima complicație studiată în raport cu volumul tumoral a fost existența insuficienței hipofizare postoperatorii. Este de menționat că pacienții care au avut insuficiență hipofizară la internare, au prezentat această complicație și postoperator, insuficiența hipofizară nu se datorează intervenției chirurgicale în sine, ci depinde mai de grabă de caracteristicile tumorale, una dintre aceste caracteristici fiind volumul tumoral. Dacă grupăm pacienții în cei ai căror leziuni sunt mai mici de 20 cm³, respectiv mai mari de 20 cm³, crește puterea semnificației statistice, iar pentru cei cu volum tumoral mai mare vom avea un total de 97 de pacienți din care 70 au prezentat insuficiență hipofizară. Cu alte cuvinte, pacienții cu leziuni mai mari de 20 cm³ au o incidență a insuficienței hipofizare de 72,16%. Totodată, acești pacienți au o incidență cu 80% mai mare a insuficienței hipofizare decât cei cu leziuni încadrabile în subgrupul de volum mai mic de 20 cm³, aceste diferențe fiind semnificative statistic ($p<0,00001$).

6.6. Rezultate privind caracteristicile recidivelor tumorale

Un număr de 128 de pacienți au prezentat recidivă locală postoperator, din totalul de 1.153 de pacienți incluși în studiu, reprezentând o proporție de 11,10%. Dintre aceștia, 53 de pacienți au prezentat mai mult de o recidivă. Astfel, o proporție de 41,41% dintre pacienții cu o primă recidivă au prezentat și o a doua recidivă tumorală locală. Totodată, o proporție de 4,60% din totalul de 1.153 de pacienți au prezentat mai mult de o recidivă.

Prima observație care trebuie făcută este cea legată de faptul că în cazul pacienților cu recidivă tumorală nu există pacienți aflați în grupele de vârstă extreme (mai tineri de 20 de ani sau mai în vârstă de 81 de ani).

Grupa de vârstă 21-30 de ani a avut distribuție diferită între cele două populații, în cazul celor fără recidivă, bărbații reprezentând 37,35%, în timp ce în cazul celor cu recidivă, aceștia au reprezentat 66,67%. Cu alte cuvinte, bărbații sunt aproape de două ori mai numeroși în acest grup de vârstă în cazul celor cu recidivă, putând reprezenta un factor de risc în apariția acestora. Complementar, în această grupă de vârstă, sexul feminin ar putea reprezenta un factor de prognostic pozitiv în ceea ce privește apariția recidivelor. Sumarizarea rezultatelor din celelalte grupe de vârstă arată că în populația cu vârstă de până la 60 de ani, sexul masculin reprezintă un factor de risc pentru apariția recidivelor tumorale, în timp ce la peste 61 de ani, sexul feminin reprezintă un factor de risc pentru apariția

recidivelor. Pacienții din grupa de vârstă 31-40 de ani au cea mai mare probabilitate de a prezenta recidivă, indiferent de sex, acesta putând reprezenta un factor de risc pentru apariția recidivelor. În același timp, o vârstă a pacientului mai mică de 20 de ani, respectiv mai mare de 71 de ani poate reprezenta un factor de prognostic pozitiv pentru apariția recidivelor. Diferențele dintre subcategoriile de vârstă nu sunt semnificative statistic ($p>0,05$).

Numărul de pacienți cu hipersecreție STH care au prezentat recidivă tumorală a fost de 11, reprezentând o proporție de 3,67% din totalul de 300 de pacienți cu hipersecreție de STH operați în primă fază. Comparativ cu rata totală de recidive întâlnită pentru întreaga populație, pacienții cu STH au o incidență a recidivelor de 3 ori mai mică, diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic ($p<0,0001$). Pacienții cu leziuni hipersecretante de STH au o probabilitate generală de a prezenta recidive tumorale locale de 3 ori mai mică decât populația generală. Dacă pentru tineri diferența scade, cei din grupa 21-30 de ani având o rată a recidivelor similară cu populația generală, următoarele grupe de vârstă au o rată a recidivelor de trei, respectiv două ori mai mică. Vârsta pacienților mai mare de 51 de ani cumulată cu hipersecreția de STH par a fi factori de prognostic pozitiv pentru apariția recidivelor tumorale locale.

În cazul pacienților cu leziuni nesecretante, rata recidivelor a fost de 14,20%, o proporție cu 28% mai mare decât cea întâlnită în populația generală, respectiv de 3,87 ori mai mare decât cea a pacienților cu leziuni hipersecretante de STH. Rata recidivelor este mai mare decât media populației pentru toate grupele de vârstă, deci prezența unei leziuni hipofizare nesecretante la prima operație reprezintă factor de risc pentru apariția recidivei tumorale locale, diferențele fiind semnificative din punct de vedere statistic ($p=0,04884$).

Dintre cei 128 de pacienți cu recidivă tumorală, 60 au fost bărbați și 68 femei. Din aceste date putem deduce că proporția recidivelor pentru bărbați a fost de 12,17% iar cea pentru femei 10,30%. Cu alte cuvinte, bărbații au o probabilitate mai mare cu 18% de a prezenta recidivă indiferent de hipersecreția hormonală, sexul masculin putând reprezenta un factor de risc în apariția recidivelor în general, însă fără a se obține semnificație statistică ($p>0,05$). Se observă o creștere a incidenței tumorale între populația cu o singură operație și cei cu recidivă pentru sexul masculin, diferența fiind de 11% în plus în favoarea celor cu recidivă tumorală, un argument în plus pentru a considera sexul masculin drept factor de risc în apariția recidivelor locale tumorale (fără semnificație statistică, $p>0,05$).

În cadrul populației fără recidivă tumorală locală am putut observa că cei mai mulți pacienți s-au regăsit în grupul celor cu leziuni nesecretante, urmați de cei cu hipersecreție

STH, ACTH și prolactină. Pentru majoritatea tipurilor de hipersecreție hormonală, pacienții de sex feminin au dominat categoriile, cu excepția celor cu leziuni nesecrete, unde bărbații sunt majoritari. Pe de altă parte, în cazul celor cu recidivă, observăm o creștere clară a proporției pacienților de sex feminin în cazul leziunilor nesecrete, de această dată proporția fiind în favoarea femeilor, ele reprezentând 53,53% din totalul acestor leziuni. Astfel, putem deduce o creștere cu 13% a proporției femeilor în acest grup. Cu alte cuvinte, pentru leziunile hipofizare nesecrete, femeile au un risc cu 13% mai mare de a prezenta recidivă în cursul evoluției bolii ($p < 0,00001$). În cazul pacienților cu hipersecreție de STH se poate observa o schimbare opusă, anume o dominanță a pacienților de sex masculin în cadrul populației cu recidivă tumorală. Astfel, bărbații reprezintă 54,55%, femeile fiind în proporție de 45,45%. Putem deduce astfel o creștere a incidenței tumorale pentru sexul masculin de 59% față de populația fără recidive. Cu alte cuvinte, sexul masculin este cu 59% mai probabil de a dezvolta o recidivă tumorală dacă leziunea secretă STH, sexul masculin reprezentând factor de risc pentru apariția recidivei pentru acești pacienți ($p = 0,0226$).

Am analizat de asemenea diferențele de volum între tumorile inițiale și leziunile recidivate. Am observat un volum mediu mai mic pentru tumorile care reprezintă recidivă, existând o scădere cu 42% a acestei medii față de tumorile măsurate la prima intervenție neurochirurgicală. Totodată, mediana populației celor cu recidivă tumorală este mai mică față de cea a populației cu o primă operație, diferența fiind de 73% în minus pentru cei cu recidivă.

În cazul primei intervenții, invazia sinusului sfenoidal aeric s-a întâlnit la o proporție de 29,05%, în timp ce în cazul populației cu formațiune tumorală recidivată, proporția a fost de 45,67%. În cazul pacienților cu hipersecreție STH, invazia sinusului sfenoid a prezentat o scădere de 73% în cazul pacienților cu recidivă tumorală. Pe de altă parte, pacienții cu leziuni nesecrete au avut invazie a sinusului sfenoid în 34% mai multe cazuri pentru pacienții cu recidivă tumorală.

În ceea ce privește complicațiile postoperatorii, am identificat o creștere cu 25% a incidenței fistulei LCR în cazul pacienților cu recidivă tumorală, diferență nesemnificativă din punct de vedere statistic ($p > 0,05$). Nu s-au înregistrat diferențe semnificative relativ la celelalte complicații postoperatorii urmărite.

Am urmărit perioada scursă între prima operație și apariția recidivei. Astfel, este de remarcat că până la 18 luni de la prima intervenție, jumătate din populația studiată avea deja recidivă, neînregistrându-se diferențe între bărbați și femei. De la 18 la 64 de luni

pacienții de sex masculin tind să prezinte recidivă mai repede decât pacienții de sex feminin, 80% dintre bărbați având deja recidivă la 38 de luni, în timp ce 80% dintre femei au recidivă la 46 de luni postoperator. De la 64 de luni până la 108 luni postoperator se produce și apariția celorlalte recidive tumorale, fără diferențe între bărbați și femei. Chiar dacă există o diferență de apariție a recidivei tumorale de aproximativ 6 luni între bărbați și femei între lunile 18 și 64 postoperator, aceasta nu este semnificativă din punct de vedere statistic ($p > 0,05$). Durata cea mai mare până la apariția recidivei a fost înregistrată în cazul populației tinere (între 21 și 30 de ani, respectiv între 31 și 40 de ani). În aceste cazuri perioada medie până la apariția recidivei a fost de 32,7 luni respectiv 30,5 luni. Până la 10% din populația tânără a avut o perioadă fără recidivă de peste 100 de luni (108 luni). Nu am observat diferențe semnificative statistic între perioada până la recidivă în funcție de hipersecreția hormonală, în funcție de abordul chirurgical folosit, sau în funcție de tipul de adenom hipofizar din punct de vedere histopatologic.

Relativ la ablația tumorală, există o diferență clară între pacienții cu ablație totală și cei care au beneficiat de ablație subtotală. Astfel, media de supraviețuire fără recidivă pentru cei cu ablație totală a fost de 33,2 luni, în timp ce pentru cei cu ablație subtotală a fost de 21,8 luni, semnificativ statistic $p = 0,003$. Invazia capsulară a fost un alt element urmărit în vederea analizei perioadei de supraviețuire fără recidivă tumorală. Existența acesteia a dus la o perioadă medie fără recidivă de 22,1 luni, inexistența acesteia fiind asociată cu o perioadă medie fără recidivă de 27,1 de luni, fără ca diferența să prezinte semnificație statistică $p = 0,145$. Am continuat prin a analiza diferențele între pacienții care au beneficiat de radioterapie stereotaxică GammaKnife și cei care nu au beneficiat de această terapie. Astfel, pentru cei care nu au efectuat radioterapie, perioada medie până la apariția recidivei a fost de 22,3 luni, în timp ce pentru cei cu radioterapie efectuată, această perioadă a avut o medie de 35,4 luni.

6.7. Rezultate privind supraviețuirea

Cu ajutorul serviciului de evidență a populației am obținut datele privind eventualele decese ale pacienților incluși în studiu, chiar dacă acestea s-au produs în afara spitalului sau în afara perioadei studiului. Astfel, am analizat mortalitatea la data de 1 iulie 2020 pentru tot lotul de 1153 de pacienți. Am constatat astfel că decesul s-a pronunțat în cazul a 122 de pacienți incluși în studiu, oricând de la momentul începutului perioadei de includere a acestuia (ianuarie 2009) până la 1 iulie 2020, un an și jumătate distanță în timp de la încheierea perioadei de studiu. Astfel, perioada minimă de urmărire a fost de un an și șapte

luni, iar perioada maximă de 11 ani și șapte luni. Dintre cei 122 de pacienți care au decedat, 69,67% dintre ei au decedat în primii 5 ani de la operație (85 de pacienți). Astfel, mortalitatea la 5 ani pentru întreaga populație a fost de 7,37%, o supraviețuire la 5 ani de 92,63%. Mortalitatea generală a fost de 10,58%.

Pentru pacienții care au decedat, perioada medie de supraviețuire a fost de 32,95 de luni, intervalul de încredere 95% având limita inferioară la 27,75 luni, respectiv limita superioară la 38,15 luni. Totodată, mediana perioadei de supraviețuire s-a situat la 25 de luni. Altfel spus, 50% dintre decese s-au produs până la 25 de luni de la momentul operației ($p=0,0001$). Este de remarcat lipsa deceselor în grupa de vârstă mai mică de 20 de ani. Apoi, din totalul de 122 de decese înregistrate, cele mai multe (44) s-au întâlnit în grupa de vârstă 61-70 de ani, reprezentând 36,06% din total. Perioada medie până la apariția decesului a fost de 32 de luni pentru tot subgrupul pacienților decedați, cea mai mică perioadă medie înregistrându-se în cazul subgrupeii de peste 81 de ani (8,3 luni), cea mai mare perioadă medie fiind de 53 de luni în cazul pacienților din subgrupa 21-30 de ani. Diferențele de mortalitate între grupurile de vârstă nu au prezentat semnificație statistică.

Populația care face parte din subgrupul de volum mai mare de 71cm^3 a înregistrat o mortalitate de 75% (6 din 8 pacienți), în acest subgrup înregistrându-se cea mai mare mortalitate relativ la volumul tumoral. Este de remarcat totodată că la un volum tumoral de peste 41 cm^3 , mortalitatea crește odată cu volumul tumoral. Datele nu sunt semnificative statistic ($p=0,10$).

Am analizat mortalitatea și în funcție de extensia tumorală supraselară și la nivelul ventriculului III. Chiar dacă datele nu prezintă semnificație statistică ($p=0,088$), aceste diferențe trebuie menționate. Astfel, cei cu leziuni cu extensie supraselară au o mortalitate de 11,8%, iar cei care prezintă invazie la nivelul ventriculului III au o mortalitate de 30,84%. S-a constatat de asemenea și scăderea perioadei de supraviețuire pentru pacienții cu extensie cranială a tumorii.

În cazul pacienților cu hidrocefalie prezentă la internare, mortalitatea a fost de 40%, 18 pacienți decedând din totalul de 45 cu hidrocefalie la internare. Absența hidrocefaliei s-a tradus printr-o mortalitate de 9,38%. Cu alte cuvinte, prezența hidrocefaliei la internare a dus la creșterea mortalității de 4,26 ori, fără semnificație statistică. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative ale mortalității în funcție de extensia laterală sau caudală a tumorii, în funcție de gradele scalelor Knosp și Hardy, în funcție de prezența apoplexiei la internare, în funcție de prezența obezității sau de prezența insuficienței tiroidiene.

Prezența diabetului insipid la internare sau postoperator a fost un important factor de prognostic negativ în ceea ce privește supraviețuirea, media supraviețuirii pentru pacienții cu această comorbiditate fiind de 4,33 luni față de 34,43 luni pentru cei fără diabet insipid. Astfel, supraviețuirea pentru cei cu diabet insipid în cazul pacienților decedați a fost de 7,95 ori mai mică decât cea a celor fără diabet insipid. Această diferență este semnificativă din punct de vedere statistic, $p=0,001$.

Mortalitatea în cazul pacienților cu hipersecreție de STH a fost de 6% (18 din 300 de pacienți), cu 76,33% mai mică decât mortalitatea generală înregistrată în populația studiată. Mai mult, perioada medie de supraviețuire pentru pacienții cu hipersecreție STH care au decedat a fost de 37,8 luni, o creștere de 18 procente față de supraviețuirea generală. Totuși, datele nu au fost suficiente pentru a genera semnificație statistică.

Din punctul de vedere al rezultatului anatomopatologic, prezența unei leziuni de tip adenom hipofizar a dus la o supraviețuire mult mai îndelungată în cazul celor care au decedat comparativ cu pacienții cu leziuni selare nonadenomatoase. Astfel, durata medie de supraviețuire a fost de 36,3 luni pentru cei cu adenoame, respectiv 14,6 luni pentru cei cu leziuni selare nonadenomatoase. Această supraviețuire de 2,49 de ori mai mare a celor cu leziuni adenomatoase a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0,010$). Împărțirea mai apoi a leziunilor în benigne și maligne a arătat de asemenea o supraviețuire mult mai lungă pentru cei cu leziuni benigne, 35 de luni comparativ cu 11,6 luni. Această diferență de 3,02 ori mai mare a fost semnificativă din punct de vedere statistic, $p=0,030$.

Gradul ablației tumorale a fost un alt element analizat pentru care diferențele au fost semnificative din punct de vedere statistic ($p=0,003$). Astfel, mortalitatea pentru cei cu ablație totală a fost de 6,43%, mai mică cu 64,54% față de mortalitatea generală. Pentru pacienții care au beneficiat de ablație subtotală, mortalitatea a fost de 13,16%, deci cu 24% mai mare decât cea a populației generale. Cei care au beneficiat doar de biopsie au avut o mortalitate de 40%.

Supraviețuirea medie în cazul pacienților care au decedat a fost de 36,4 luni pentru cei cu ablație totală, respectiv de 33 de luni pentru cei cu ablație subtotală. Putem astfel spune că o ablație totală este asociată cu o creștere a supraviețuirii de 10%. Cei care au beneficiat de biopsie tumorală au avut o supraviețuire medie de 24 de luni.

De remarcat este și că dintre cei neoperați și decedați, supraviețuirea medie a fost de 33,3 luni, mortalitatea în acest grup fiind de 32,61%. Astfel, chiar dacă perioada de supraviețuire a fost mai mare decât în cazul celor cu ablație subtotală, mortalitatea a fost

2,48 ori mai mare decât în cazul celor cu ablație subtotală și de 5,07 ori mai mare decât în cazul pacienților cu ablație totală.

Pentru pacienții care au suferit alterarea stării de conștiență postoperator, mortalitatea a fost de 42,86%, o creștere de 4,05 de ori față de mortalitatea generală. Totodată, perioada medie de supraviețuire pentru cei care au decedat a fost de 4,2 luni, o scădere de 7,62 de ori a supraviețuirii față de populația generală. Din studiul de față, apariția acestei complicații a fost cel mai puternic factor de prognostic negativ relativ la mortalitate și supraviețuire, datele având semnificație statistică ($p=0,0001$).

Insuficiența hipofizară postoperatorie a înregistrat diferențe, mortalitatea în cazul acestor pacienți fiind de 11,94%, față de pacienții fără insuficiență hipofizară, care au înregistrat o mortalitate de 9,56%. Astfel, prezența insuficienței hipofizare postoperatorii a dus la o creștere a mortalității cu 25%.

Perioada medie de supraviețuire pentru pacienții cu insuficiență hipofizară a fost de 27,5 luni, în timp ce pentru cei fără insuficiență hipofizară postoperatorie a fost de 38 de luni. Astfel, se poate deduce o scădere a supraviețuirii cu 38% pentru populația care suferă de insuficiență hipofizară postoperator. Diferențele sunt semnificative din punct de vedere statistic, $p=0,040$.

Realizarea radioterapiei stereotactice nu a influențat semnificativ statistic supraviețuirea, în timp ce apariția recidivei nu s-a constatat în cazul a suficienți pacienți care au decedat pentru a genera semnificație statistică.

6.8. Rezultate demografice

Am realizat o primă analiză geografică a populației studiate pentru a vedea dacă există corelații semnificative statistic între regiunile țării și patologia pituitară. Cea mai mare discrepanță între sexe s-a observat în regiunea Nord-Vest, unde femeile au avut o proporție de 65,08% din populație iar bărbații 34,92%. Pe de altă parte, proporțiile au fost foarte apropiate pentru regiunea Sud-Vest, unde femeile au reprezentat 50,36%, iar bărbații 49,64%. Analiza pacienților pe regiuni geografice în funcție de grupa de vârstă din care făceau parte nu a relevat diferențe care să prezinte semnificație statistică, nici din punctul de vedere al distribuției pe regiuni geografice, nici în ceea ce privește distribuția pe grupe de vârstă.

Au existat diferențe față de această medie, spre exemplu în regiunea Nord-Vest, unde pacienții cu leziuni hipersecretante de STH au reprezentat 34,92%, regiunea Nord-Est, unde aceștia au reprezentat 33,59%, sau regiunea Vest, unde au reprezentat 36% din totalul

pacienților. Dacă pentru ultima regiune diferențele nu au prezentat semnificație statistică. pentru regiunile din nordul țării, există diferențe semnificative statistic ($p=0,046$), leziunile hipersecretante de STH având o incidență cu 28% mai mare pentru Nord-Vest, respectiv 23% mai mare pentru Nord-Est. Compararea regiunilor de nord cu cele din sudul țării relevă o diferență de 34% a incidenței leziunilor hipersecretante de STH, diferență semnificativă statistic ($p=0,046$). Nu în ultimul rând, regiunea București Ilfov a avut cea mai mică proporție a pacienților cu hipersecreție de STH, aceștia reprezentând 21,17%. Diferența dintre regiunea Nord-Vest și București-Ilfov este de 65%, semnificativă statistic ($p=0,046$).

Un alt element care a prezentat diferențe semnificative din punct de vedere statistic ($p<0.05$) a fost analiza pacienților cu insuficiență tiroidiană la internare. Astfel, ponderea în populația generală a fost de 14,05%. În regiunea Nord-Est, această proporție a fost de 19,08%, iar în Nord-Vest de 23,81%. De această dată, și regiunea Centru a avut o incidență de 18,81%. Proporția acestei comorbidități în sudul țării a fost de 12,20%. Astfel, nordul țării are o incidență medie de 20,62% a insuficienței tiroidiene, realizând o diferență de 69% între nordul și sudul țării. Mai mult, pacienții din regiunea Nord-Vest au o incidență cu 95% mai mare a insuficienței tiroidiene față de pacienții din sudul țării.

Rezultatul anatomo-patologic nu a prezentat diferențe semnificative statistic între regiunile țării, iar împărțirea leziunilor în benigne sau maligne a dus la un număr prea mic în grupul pacienților cu leziuni maligne pentru a genera diferențe semnificative statistic.

CAPITOLUL 8. CONTRIBUȚIE PERSONALĂ

După utilizarea a mai multe teste statistice multivariate, am selecționat 3 factori ce influențează în mod semnificativ apariția recidivelor, fără a fi influențați de tipul de abord chirurgical utilizat sau de vârstă, sex sau comorbidități ale pacientului. Totodată, am exclus semnele și simptomele la internare, precum și complicațiile postoperatorii, pentru a genera un scor cât mai ușor de folosit în clinică, scor care să prezinte atât semnificație statistică, precum și utilitate în practica medicală neurochirurgicală.

Primul astfel de factor analizat și inclus în scor a fost dimensiunea formațiunii tumorale relativ la clasificările acceptate internațional, în funcție de apartenența în categoria microadenoamelor (diametrul în toate planurile mai mic decât 10 mm) sau macroadenoamelor (diametrul în cel puțin unul dintre planuri mai mare de 10 mm). Astfel,

am identificat că pacienții cu o leziune de tip macroadenom sunt mai probabili de a avea recidive decât pacienții cu microadenoame ($p=0,019$). Am atribuit astfel scorul de 1 punct pentru macroadenoame, respectiv 0 puncte pentru microadenoame.

Următorul factor semnificativ inclus în scor a fost reprezentat de o valoare prag a volumului tumoral preoperator măsurat pe investigațiile RMN realizate cu contrast, utilizând formula $(\text{lungime} \times \text{lățime} \times \text{înălțime})/2$. Astfel, din calculele statistice realizate în urma studiului prezent, această valoare prag s-a situat la nivelul de 20 cm^3 , pacienții ce prezentau o formațiune tumorală pituitară de peste 20 cm^3 au fost mai probabili a dezvolta recidivă tumorală decât cei care au prezentat formațiuni tumorale mai mici de 20 cm^3 ($p<0.0001$). În urma analizei statistice, am atribuit un punct leziunilor cu un volum mai mare de 20 cm^3 , respectiv 0 puncte pentru leziuni mai mici de 20 cm^3 .

Ultimul element semnificativ statistic inclus în scor a fost tipul de hipersecreție hormonală identificată pentru fiecare pacient în parte. Acest lucru poate fi identificat din documentele medicale în cazul în care există dozări ale hormonilor hipofizari efectuate preoperator, respectiv recunoscând diversele sindroame specifice fiecărui tip de secreție hormonală în parte. Astfel, pacienții cu leziuni pituitare hipersecretante de STH au fost mai puțin probabil de a dezvolta recidivă tumorală față de pacienții cu leziuni pituitare secretante de alți hormoni sau leziuni pituitare nesecretante ($p=0.001$). Având în vedere rezultatele din studiul de față am decis acordarea 0 puncte pentru pacienții care prezintă leziuni hipersecretante de STH, respectiv 1 punct pentru pacienții cu leziuni secretante de alți hormoni hipofizari sau pacienți cu leziuni nesecretante.

Astfel, scorul are un total de 3 elemente ce pot fi cuantificate, rezultatul putând fi o valoare minimă de 0 puncte, iar valoarea maximă fiind de 3 puncte. Probabilitatea ca un pacient să prezinte recidivă tumorală după o primă intervenție crește odată cu creșterea acestui scor.

Șansa apariției recidivei tumorale pituitare după o primă intervenție neurochirurgicală	
Scor	Procent al pacienților care dezvoltă recidivă
0	0 %
1	4.9 %
2	11.6 %
3	39.3 %

Introducerea unui scor predictiv al apariției recidivelor tumorale după o primă intervenție neurochirurgicală aduce drept element nou posibilitatea de a putea aprecia din punct de vedere statistic statutul de pacient vindecat. Astfel, în cazul scorului prezentat în această lucrare, în grupul pacienților care au prezent 0 puncte, nu s-au înregistrat recidive. Se poate deci emite afirmația că, din punct de vedere statistic, pacienții din acest grup au 0% șanse de a dezvolta recidivă tumorală și în consecință pot fi considerați vindecați din punct de vedere neurochirurgical. La capătul opus al intervalului, pacienții care fac parte din grupul celor cu scor 3, au șanse de 39.3% de a dezvolta recidivă tumorală, o probabilitate de 3,54 ori mai mare de a dezvolta recidivă comparativ cu toți pacienții operați de formațiuni tumorale hipofizare. De această dată, pacientul va trebui informat că din punct de vedere statistic are o șansă de aproape 40% de a necesita tratament neurochirurgical în viitor, acest risc fiind de 3,5 ori mai mare decât media pacienților operați pentru formațiuni tumorale hipofizare.

Grupul pacienților cu scor 1 a prezentat o proporție de 4,9% recidive, deci o incidență a recidivelor de 2,27 ori mai mică decât media pacienților operați pentru tumori hipofizare, semnificativă statistic. Grupul pacienților cu scor 2 a prezentat o proporție de 11,6% a recidivelor, o diferență minoră față de rata recidivelor întâlnită în populația generală.

CAPITOLUL 9. DISCUȚII

Adenoamele hipofizare reprezintă după anumiți autori a treia cea mai întâlnită formațiune tumorală intracerebrală, reprezentând între 10-25% din totalul neoplasmelor intracraniene (8, 16). Mai mult, adenoamele hipofizare sunt des întâlnite în examinările post-mortem, ajungând să fie identificate în până la 14% dintre indivizii care suferă o autopsie. Totodată, studii radiologice sugerează că incidența acestor leziuni ar putea fi și mai mare, până la 1 din 6 persoane putând prezenta un adenom pituitar care să nu fie manifest clinic. Cele mai recente studii precum și reclasificarea adenoamelor hipofizare din anul 2017 sugerează că incidența reală a acestor mase tumorale ar putea fi de 3 la 1.000 de oameni, ducând astfel adenoamele pituitare pe poziția a doua în cadrul neoplasmelor intracraniene (4, 17).

Literatura de specialitate menționează ca vârstă medie la diagnostic intervalul 30-60 de ani, cu maximul de cazuri situat între 39 și 44 de ani (20, 27). Vârsta medie calculată în studiul de față a fost de 51,23 ani, cu un minim de 13 ani și un maxim de 86 de ani. Majoritatea pacienților s-au regăsit în intervalul de vârstă 41-70 de ani, deci cu 10 ani mai în vârstă decât media din literatură. Mai mult, articole recente susțin că formațiunile tumorale hipofizare sunt mai întâlnite în cazul femeilor decât în cazul bărbaților (5, 13), lucru pe care l-am constatat și în cazul studiului de față, pacienții de sex feminin reprezentând 57,24% din total, în timp ce bărbații au reprezentat 42,76%.

Studiul de față a regăsit o dominanță clară a adenoamelor nesecretante, acestea reprezentând 60,5%, urmate de adenoame secretante de STH 26%, apoi adenoame secretante de ACTH 7,1%, Prolactinoame 4,9%, adenoame cu secreție hormonală multiplă STH și prolactină 1,15%, adenoame secretante de TSH 0,3%, un singur pacient cu adenom secretant de FSH/LH, precum și un pacient cu adenom ce prezenta secreție hormonală multiplă de tipul STH, Prolactină și TSH. Totodată, carcinoamele hipofizare au reprezentat 0,17% din totalul cazurilor analizate.

De menționat este și volumul tumoral la momentul diagnosticului; în cazul studiului de față am identificat 984 de macroadenoame și 169 de microadenoame, volumul tumoral mediu fiind de 8.86 cm³. Spre deosebire de articolele din literatură, nu am observat o diferență între dimensiunile tumorale întâlnite la bărbați și la femei (5, 13, 15, 29).

Atât extensia la nivelul sinusului sfenoidal cât și la nivel supraselar, precum și invazia ventriculului III și a sinusurilor cavernoase sunt mai rar întâlnite în cazul pacienților cu hipersecreție de STH comparativ cu mediile populației studiate.

Cele mai întâlnite simptome pentru pacienții cu adenoame hipofizare relatate în literatură sunt sindromul cefalgic, tulburările de vedere și descoperirea funcționării deficitare a glandei hipofize (fie insuficiență hipofizară, fie hipersecreție hormonală) (7). Studiul de față a regăsit cel mai des raportate semne ca fiind sindromul cefalgic în 978 cazuri, 84,82% din populația studiată, tulburările de vedere (771 pacienți, 66,87%) și sindromul vertiginos (335 cazuri, 30,79%). Mai mult, insuficiența hipofizară a fost întâlnită în cazul a 494 pacienți (42,8% din totalul pacienților analizați).

Complicațiile postoperatorii cele mai întâlnite în literatură indiferent de abordul chirurgical folosit sunt fistulele de lichid cefalorahidian (3,9%), insuficiența hipofizară postoperatorie (13%), diabet insipid (18%), injurie neuro-vasculară (0-5,5%) și hematom/epistaxis (0,8-3,4%) (25). În cazul studiului prezent am întâlnit fistula de lichid cefalorahidian la 108 pacienți (9,4%), diabetul insipid postoperator în 59 de cazuri (5,9%),

leziune neuro-vasculară în 9 cazuri (0,8%) și hematom local în cazul a 23 de pacienți (2%). Insuficiența hipofizară s-a constatat atât pre cât și postoperator în cazul a 494 pacienți (42,8%), acesta nefiind numărul de pacienți la care insuficiența hipofizară a survenit postoperator, ci numărul pacienților care au prezentat la internare insuficiență hipofizară plus numărul celor cu insuficiență hipofizară postoperatorie.

Deși am observat o creștere a timpului până la apariția recidivei tumorale în cazul pacienților care au beneficiat de GammaKnife, am observat de asemenea o creștere a proporției pacienților cu recidive tumorale față de populația care nu a beneficiat de radioterapie GammaKnife cu 46%. Este de menționat că datele nu sunt semnificative din punct de vedere statistic ($p=0,12$), dar se impune o studiere mai amplă a acestui rezultat.

Incidența recidivelor raportată în literatură variază între 6 - 25% în funcție de seria de pacienți analizată precum și de tipul de hipersecreție analizat (22-24, 28). Studiul de față a regăsit o rată a recidivelor de 11,1%, indiferent de tipul de hipersecreție hormonală întâlnit. Bărbații prezintă o incidență a recidivelor cu 18% mai mare. Mai mult, în cazul pacienților cu hipersecreție de STH, probabilitatea ca aceștia să dezvolte recidivă tumorală este cu 59% mai mare.

Mortalitatea pe termen lung este puțin studiată în literatura de specialitate, majoritatea studiilor oferind doar mortalitatea perioperatorie în cadrul rezultatelor. Totuși, Ntali G, 2016 (30) consemnează o mortalitate de 15,2% pentru o perioadă medie de urmărire de 8 ani. În cazul studiului de față, mortalitatea la 5 ani a fost de 7,37%, un număr de 85 de pacienți decedând în primii 5 ani postoperator. Am înregistrat o mortalitate de 75% pentru pacienții cu leziuni mai mari de 71 cm³. Totodată, începând cu un volum tumoral de 41 cm³, am observat o creștere a mortalității, dar fără ca datele să prezinte semnificație statistică. Pe de altă parte, pacienții ce au prezentat leziuni cu extensie supraselară au avut o mortalitate cu 43% mai mare decât media populației. Mai mult, existența invaziei la nivelul ventriculului III duce la o creștere a mortalității de 3,62 ori față de pacienții care nu prezintă această extensie, iar perioada de supraviețuire este cu 57% mai mică pentru acești pacienți versus cei fără extensie.

Relativ la rezultatul anatomopatologic, durata medie de supraviețuire pentru cei care au decedat a fost de 36,3 luni pentru pacienții cu leziuni adenomatoase, respectiv 14,6 luni pentru cei cu leziuni nonadenomatoase, o diferență de 2,49 de ori. Apoi, am înregistrat o supraviețuire de 3,02 mai îndelungată pentru cei cu leziuni benigne față de cei cu leziuni maligne. Pacienții care au beneficiat de ablație totală au înregistrat o mortalitate de 6,43% față de cei care au beneficiat de ablație subtotală, mortalitatea în acest caz fiind de 13,16%.

Astfel, în cazul primilor pacienți, mortalitatea este cu 64,54% mai mică decât a populației generale, în timp ce în cazul pacienților din al doilea grup, mortalitatea este cu 24% mai mare.

Alterarea stării de conștiență postoperator a fost cel mai puternic factor de prognostic negativ cu semnificație statistică relativ la mortalitate, în cazul acestor pacienți mortalitatea fiind de 42,86%, o creștere de 4 ori față de mortalitatea generală. Mai mult, perioada medie de supraviețuire pentru cei care au decedat a fost de 4,2 luni, o scădere de 7,62 ori față de media generală. Nu în ultimul rând, am observat o creștere a mortalității cu 25% pentru pacienții cu insuficiență hipofizară, precum și o scădere a duratei de supraviețuire pentru acești pacienți, media fiind de 27,5 luni versus 38 de luni pentru cei care nu au suferit de insuficiență hipofizară, datele fiind semnificative statistic.

În ceea ce privește analiza pe zone geografice, pentru regiunile nordice ale României, incidența pacienților cu leziuni secretante de STH a fost cu 23% respectiv 28 % mai mare decât restul țării (Nord-Est și Nord-Vest). Mai mult, o comparație între nordul și sudul țării relevă o diferență de 34% în favoarea celor din nord. Cea mai mică incidență a acestor pacienți s-a întâlnit în regiunea București-Ilfov, aceasta fiind de 21,17%, cu 65% mai mică decât cea din nordul țării. Un alt element semnificativ statistic a fost incidența insuficienței tiroidiene la internare între cei din nordul țării și cei din sud (20,62% față de 12,20%), diferența fiind de 69% în favoarea celor din nord. Apartenența strict la regiunea Nord-Vest s-a asociat cu o incidență de 95% mai mare a insuficienței tiroidiene față de sudul țării.

CAPITOLUL 10. CONCLUZII

1. Vârsta medie a pacienților cu leziuni la nivelul lojei hipofizare a fost de 51,23 ani plus/minus 14,29 ani, cu un minim de 13 ani, respectiv un maxim de 86 de ani, femeile fiind majoritare.

2. În ceea ce privește dimensiunile tumorale, am identificat 984 de macroadenoame (85,3%) și 169 de microadenoame (14,7%). Dezvoltare supraselară s-a întâlnit la 754 pacienți (65,4%), invazie a ventriculului III la 107 pacienți (9,3%) iar hidrocefalie asociată la 45 pacienți (3,9%).

3. Cel mai des întâlnite simptome pentru pacienții care s-au prezentat la spital au fost sindromul cefalgic (978 cazuri, 84,82%), tulburările de vedere (771 pacienți, 66,87%) și sindromul vertiginos (335 cazuri, 30,79%).

4. Tratatamentul a fost conservator pentru 46 de pacienți (4%), abord transsfenoidal pentru 1095 cazuri (95%) și 12 pacienți cu abord transcranian (1%). Gradul rezecției tumorale a fost total la 653 pacienți (56,6%), subtotal la 433 pacienți (37,6%), 10 pacienți cu biopsie, pentru 11 nu a fost precizat, 46 nu au fost operați.

5. Rezultatul anatomopatologic a fost disponibil pentru 1017 pacienți, dintre care cel mai des întâlnite leziuni au fost adenom hipofizar mixt 41,37%, adenom acidofil 27,67% și adenom bazofil 15,18%. S-a constatat invazie capsulară la 644 pacienți (55,9%).

6. Cele mai întâlnite complicații postoperatorii au fost Fistula LCR 108 pacienți (9,4%), diabetul insipid postoperator 59 de cazuri (5,9%), insuficiența hipofizară s-a constatat atât pre cât și postoperator la 494 pacienți (42,8%).

7. Existența unei leziuni hipofizare mai mari de 41 cm³ este factor de prognostic favorabil împotriva apariției hematomului postoperator în patul tumoral.

8. Pacienții cu leziuni mai mari de 20 cm³ au o incidență a insuficienței hipofizare de 72,16%. Totodată, acești pacienți au o incidență cu 80% mai mare a insuficienței hipofizare decât cei cu leziuni încadrabile în subgrupul de volum mai mic de 20 cm³.

9. Dintre leziunile hipofizare, 456 au fost adenoame secretante, restul de 697 au fost leziuni nesecretante (39.5% versus 60.5%). Cele mai numeroase leziuni secretante au fost cele de STH, 300 pacienți, 26% din total.

10. Pacienții care prezintă leziuni hipersecretante de STH sunt în medie cu 10 ani mai tineri decât populația totală a pacienților cu leziuni hipofizare. Totodată, este de 3,23 ori mai puțin probabil ca un pacient cu leziune hipersecretantă de STH să prezinte invazia ventriculului III față de întreaga populație studiată.

11. Pacienții cu leziuni pituitare hipersecretante de STH au fost de 1,45 ori mai puțin probabil a prezenta invazie la nivelul sinusului cavernos față de întreaga populație studiată și de 1,76 ori mai puțin probabil a prezenta invazie a sinusului cavernos față de pacienții cu leziuni hipofizare nesecretante.

12. Apariția hidrocefaliei este de 1,77 ori mai puțin probabilă la pacienții cu leziuni secretante de STH versus pacienți cu leziuni secretante de alți hormoni; este de 2,45 de ori mai puțin probabilă decât în toată populația cu leziuni pituitare studiată, precum și de 3,25 de ori mai puțin probabilă față de cei cu leziuni nonsecretante.

13. Leziunile pituitare hipersecretante de STH se asociază cu pierderea conștienței de 3,18 ori mai rar decât media întregii populații studiate, de 1,84 de ori mai rar decât pacienții cu leziuni pituitare hipersecretante de alți hormoni și de 4,44 ori mai rar decât leziunile pituitare nonsecretante.

14. Pacienții cu leziuni hipersecretante de STH au probabilitate de 1,53 ori mai mică de a dezvolta tulburări de vedere preoperator. Totodată, există un risc de 1,89 ori mai mic ca pacienții cu adenoame hipofizare secretante de STH să dezvolte tulburări de vedere față de pacienții cu leziuni nonsecretante.

15. Pacienții cu adenoame hipofizare hipersecretante de STH sunt de 1,56 ori mai puțin probabil a prezenta sindrom vertiginos la internare decât populația studiată 16. Numărul de pacienți care a necesitat o reintervenție neurochirurgicală pentru o recidivă tumorală a fost de 128 de cazuri, reprezentând 11,1% din totalul pacienților analizați.

17. Incidența generală a recidivelor a fost de 11,10%, însă leziunile pituitare secretante de STH au recidivat în proporție de 3,50%, leziunile hipofizare secretante de alți hormoni au recidivat în proporție de 12,68%, iar leziunile nonsecretante pituitare au avut o rată a recidivelor de 14,20%. Leziunile pituitare hipersecretante de STH sunt de 3,17 ori mai puțin probabil de a recidiva față de întreaga populație analizată.

18. Dintre pacienții cu adenoame hipofizare bazofile, 77% au prezentat invazie capsulară, pacienții care prezintă invazie capsulară au o rată a recidivelor cu 20% mai mare decât restul populației. Astfel, adenoamele pituitare bazofile au o rată de recidivă cu 44% mai mare decât populația studiată.

19. Am identificat un risc de 4,23 de ori mai mic de recidivă pentru un pacient cu ablație totală a formațiunii tumorale față de rata întregii populații studiate. Pacienții cu ablație subtotală au o rată a recidivelor de 2,2 ori mai mare decât media populației studiate.

20. Invazia capsulară a determinat scăderea perioadei libere de boală (perioadă până la apariția recidivei) cu o medie de 5 luni.

21. Am identificat 53 de pacienți cu o a doua recidivă din totalul celor 128 cu o primă recidivă. Astfel, o proporție de 41,41% dintre pacienții cu o primă recidivă au prezentat și o a doua recidivă tumorală locală, echivalând cu 4,6% din totalul de 1.153 de pacienți incluși în studiu.

22. În cazul leziunilor hipofizare nesecretante, femeile au un risc cu 13% mai mare de a prezenta recidivă în cursul evoluției bolii. Sexul masculin este cu 59% mai probabil de a dezvolta o recidivă tumorală dacă leziunea secretă STH, sexul masculin reprezentând factor de risc pentru apariția recidivei pentru acești pacienți.

23. Extensia la nivelul sinusului sfenoidal în cazul pacienților cu recidive tumorale este de 57%. În cazul celor cu recidivă tumorală pituitară hipersecretantă de STH, am identificat o proporție de 9,09%, o scădere cu 72% față de pacienții cu formațiuni tumorale hipersecretante de STH la prima operație.

24. În cazul pacienților cu hipersecreție de STH, media perioadei până la apariția recidivei este mai mare decât în cazul celorlalte două subcategorii, situându-se la 26 de luni.

25. Din totalul celor 1.153 de pacienți analizați, 122 de pacienți au decedat în perioada de 10 ani a studiului sau până la 18 luni de la încheierea acestuia. 69,67% dintre ei au decedat în primii 5 ani de la operație (85 de pacienți). Astfel, mortalitatea la 5 ani pentru întreaga populație a fost de 7,37%, cu o supraviețuire la 5 ani de 92,63%.

26. Se constată creșterea mortalității la un volum tumoral de peste 41 cm³. Mai mult, am înregistrat o mortalitate mai mare cu 43% pentru pacienții cu leziuni extinse supraselar. Invazia la nivelul ventriculului III s-a asociat cu o mortalitate de 3,62 ori mai mare, respectiv cu o perioadă de supraviețuire medie cu 57% mai mică.

27. Supraviețuirea pentru cei cu diabet insipid în cazul pacienților decedați a fost de 7,95 ori mai mică decât cea a celor fără diabet insipid.

28. Durata medie de supraviețuire a fost de 36.3 luni pentru cei cu adenoame, respectiv 14,6 luni pentru cei cu leziuni selare nonadenomatoase. Împărțirea leziunilor în benigne și maligne a arătat de asemenea o supraviețuire mult mai lungă pentru cei cu leziuni benigne, 35 de luni comparativ cu 11,6 luni.

29. Mortalitatea pentru cei cu ablație totală a fost de 6,43%, mai mică cu 64,54% față de mortalitatea generală. Pentru pacienții care au beneficiat de ablație subtotală, mortalitatea a fost de 13,16%, deci cu 24% mai mare decât cea a populației generale.

30. Pentru pacienții care au suferit alterarea stării de conștiență postoperator, mortalitatea a fost de 42,86%, o creștere de 4,05 de ori față de mortalitatea generală. Totodată, perioada medie de supraviețuire pentru cei care au decedat a fost de 4,2 luni, o scădere de 7,62 de ori a supraviețuirii față de populația generală.

31. Prezența insuficienței hipofizare postoperatorii a dus la o creștere a mortalității cu 25%. Perioada medie de supraviețuire pentru pacienții cu insuficiență hipofizară a fost de 27,5 luni, în timp ce pentru cei fără insuficiență hipofizară postoperatorie a fost de 38 de luni.

32. Regiunea Nord-Vest a avut o incidență cu 28% mai mare pentru leziunile hipersecretante de STH, în timp ce regiunea Nord-Est a avut o incidență cu 23% a acestor leziuni față de populația studiului. Compararea regiunilor de nord cu cele din sudul țării relevă o diferență de 34% a incidenței leziunilor hipersecretante de STH.

33. Regiunea București Ilfov a avut cea mai mică proporție a pacienților cu hipersecreție de STH, aceștia reprezentând 21,17%. Diferența dintre regiunea Nord-Vest și București-Ilfov este de 65%.

34. Ponderea insuficienței tiroidiene în populația generală a fost de 14,05%. Proporția acestei comorbidități în sudul țării a fost de 12,20% în timp ce nordul țării are o incidență medie de 20,62% a insuficienței tiroidiene, realizând o diferență de 69% între nordul și sudul țării. Mai mult, pacienții din regiunea Nord-Vest au o incidență cu 95% mai mare a insuficienței tiroidiene față de pacienții din sudul țării.

35. Folosirea scorului de prognostic al recidivei tumorale hipofizare poate acorda diagnosticul de pacient vindecat chirurgical cu certitudine statistică după o primă intervenție neurochirurgicală. Totodată, se poate aprecia riscul de apariție a recidivei tumorale pentru fiecare pacient în parte, acest element putând ghida strategia terapeutică neurochirurgicală, mai ales în cazul pacienților cu adenoame hipofizare hipersecretante de STH.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Pituitary Tumors Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. National Cancer Institute 2020.
2. Alexander JM, Biller BM, Bikkal H, Zervas NT, Arnold A, Klibanski A. Clinically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin. *J Clin Invest*. 1990;86(1):336-40.
3. Alfieri A. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sellar region: technical evolution of the methodology and refinement of a dedicated instrumentation. *J Neurosurg Sci*. 1999;43(2):85-92.
4. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5308-13.
5. Bradley D, McDowell RBW, Ryan M, Carnahan, Elizabeth A, Chrischilles, Charles F, Lynch, Janet A, Schlechte. Demographic Differences in Incidence for Pituitary Adenoma. 2011;March(14(1):23-30).
6. Bruno OD, Juarez-Allen L, Christiansen SB, Danilowicz K. Long-lasting complete remission after therapy with temozolomide in two patients with macrocorticotropinoma causing Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(1):143-5.
7. Butz H, Liko I, Czirjak S, Igaz P, Korbonits M, Racz K, et al. MicroRNA profile indicates downregulation of the TGFbeta pathway in sporadic non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2011;14(2):112-24.
8. Dworakowska D, Grossman AB. The pathophysiology of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):525-41.
9. Elias WJ, Chaddock JB, Alden TD, Laws ER, Jr. Frameless stereotaxy for transsphenoidal surgery. *Neurosurgery*. 1999;45(2):271-5; discussion 5-7.
10. G GCotstopa, in Fahlbusch R, Werder KV (eds), editor *Treatment of Pituitary Adenomas*. 1st European Workshop 1978; Stuttgart: Thieme.
11. Hamlin H. Oskar Hirsch. *Surg Neurol*. 1981;16(6):391-3.
12. Hardy J. Transsphenoidal hypophysectomy. *J Neurosurg*. 1971;34(4):582-94.
13. Hibberts NA, Simpson DJ, Bicknell JE, Broome JC, Hoban PR, Clayton RN, et al. Analysis of cyclin D1 (CCND1) allelic imbalance and overexpression in sporadic human pituitary tumors. *Clin Cancer Res*. 1999;5(8):2133-9.
14. Horwitz NH. Library: historical perspective. *Neurosurgery*. 1999;44(4):906-10.
15. JDN N. Pituitary prolactinomas. 1982; 17:129–155.
16. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-51.
17. Kirkman MA, Jaunmuktane Z, Brandner S, Khan AA, Powell M, Baldeweg SE. Active and silent thyroid-stimulating hormone-expressing pituitary adenomas: presenting symptoms, treatment, outcomes, and recurrence. *World Neurosurg*. 2014;82(6):1224-31.
18. Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature*. 1989;340(6236):692-6.
19. Larkin S, Ansorge O. Pathology And Pathogenesis Of Pituitary Adenomas And Other Sellar Lesions. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA) 2000.
20. Lim CT, Korbonits M. Update on the Clinicopathology of Pituitary Adenomas. *Endocr Pract*. 2018;24(5):473-88.

21. Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws ER, Jr., Couldwell WT. The history and evolution of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2001;95(6):1083-96.
22. Lüdecke DK FJ, Knappe UJ, Saeger W. Cushing's disease: a surgical view. 2001;54(2):151-166.
23. M Buchfelder SB, R Fahlbusch, J Honegger, J Pichl, M Manzl. Recurrence following transsphenoidal surgery for acromegaly. 1991;35(3-4):113-118.
24. Massoud F SO, Hardy J, Somma M, Beauregard H. Transsphenoidal adenomectomy for microprolactinomas: 10 to 20 years of follow-up. 1996;45(4):341-346.
25. Mehta GU, Lonser RR. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro Oncol.* 2017;19(6):762-73.
26. Melmed S. Pituitary neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994;23(1):81-92.
27. Melmed S, Cook D, Schopohl J, Goth MI, Lam KS, Marek J. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary.* 2010;13(1):18-28.
28. Mercado M MV, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. 2017;64(7):384-395.
29. Naves LA MM, Duarte FG, Vilar BF, Vilar L. Acromegaly—an overview. Vilar L (ed) *Endocrinologia Clinica (Clinical endocrinology)* 6th edn pp 56–70. Rio de Janeiro 2016.
30. Ntali G CC, Fazal-Sanderson V, et al. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma is increased: systematic analysis of 546 cases with long follow-up. 2016;174(2):137-145.
31. Starke RM, Raper DM, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JA, Jr. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3190-8.
32. Steinmeier R, Fahlbusch R, Ganslandt O, Nimsky C, Buchfelder M, Kaus M, et al. Intraoperative magnetic resonance imaging with the magnetom open scanner: concepts, neurosurgical indications, and procedures: a preliminary report. *Neurosurgery.* 1998;43(4):739-47; discussion 47-8.
33. Theodoros D, Patel M, Ruzevick J, Lim M, Bettgowda C. Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions. *CNS Oncol.* 2015;4(6):411-29.
34. WR H. The pituitary adenomata. A follow-up study of the surgical results in 338 cases (Dr. Harvey Cushing's series). 1939;26:811–921.
35. Yamada S, Ohyama K, Taguchi M, Takeshita A, Morita K, Takano K, et al. A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2007;61(3):580-4; discussion 4-5.
36. Zervas NT. Reflections on the surgery of the pituitary. *Clin Neurosurg.* 1980;27:124-32.