

PREDGOVOR

Monografija *Bolesti hipofize* nastala je kao potreba da se objedine i sistematizuju savremeni uvidi u složenu patofiziologiju, dijagnostiku i liječenje bolesti ovog organa. Napisana je s namjerom da ponudi pregled koji je istovremeno sveobuhvatan i praktičan, temeljen na najnovijim naučnim saznanjima i kliničkom iskustvu. Obuhvaćene su teme od molekularne osnove tumorske proliferacije do terapijskih strategija i dugoročnog praćenja pacijenata.

Monografija je koncipirana tako da objedini savremene naučne uvide, kliničko iskustvo i smjernice za svakodnevnu praksu. Poseban akcenat stavljen je na funkcionalne tumore hipofize, dijagnostičke algoritme, terapijske mogućnosti, kao i novine u oblasti endoskopske hirurgije i biološke terapije.

Ova monografija nije samo zbir medicinskih činjenica. Cilj pisanja jedne ovakve monografije jeste da bude pouzdana referenca i praktičan alat u rukama ljekara koji se svakodnevno suočavaju sa dijagnostičkim izazovima u ovoj oblasti, ali i specijalizantima i studentima koji žele dublje razumijevanje ove izuzetno važne patologije.

Takođe, monografija ima za cilj da integriše najnovije podatke sa kliničkim smjernicama i praktičnim algoritmima. Poglavlja obuhvataju osnovnu embriologiju, anatomiju, patofiziologiju, detaljne opise funkcionalnih adenoma, selarne mase, agresivnih tumora hipofize, karcinome hipofize kao i pristupe dijagnostici i terapiji. Poseban naglasak stavljen je na molekularne markere koji utiču na prognozu i terapiju, novu SZO klasifikaciju i njene praktične implikacije kao i kontraverze u liječenju.

Histološke klasifikacije tumora su dinamičan proces koji treba stalno mijenjati u skladu sa sve većim promjenama u znanju o ovim bolestima. Nedavna akumulacija podataka o molekularnoj karakterizaciji tumora hipofize i njihova integracija sa histopatološkom dijagnozom trebali bi igrati značajnu ulogu u konstruisanju novih klasifikacija tumora hipofize.

Isto tako, ključno je razumjeti da je histopatološka klasifikacija tumora hipofize, posebno PitNET-ova/adenoma, samo dio prediktora ponašanja i prognoze tumora hipofize. Za razliku od nekoliko drugih tumorskih entiteta

CNS-a, mnogi aspekti nezavisni o patološkoj dijagnozi igraju ulogu u kliničkom ponašanju i prognozi ovih tumora. Posljedično, integracija kliničkih, laboratorijskih, radioloških i histo-molekularnih informacija je ključna za bolju prognozu ovih tumora.

Patolozi igraju ključnu ulogu u kliničkom liječenju pacijenata sa neuroendokrinim tumorima osiguravajući odgovarajuću dijagnostičku obradu koja uključuje korištenje pomoćnih studija biomarkera. Trenutna klasifikacija SZO-a važan je korak naprijed u olakšavanju tačne dijagnoze neuroendokrinih tumora, što će takođe činiti novu osnovu za istraživanja u ovoj oblasti.

U budućnosti se očekuje dalji napredak na planu genomskih, transkriptomskih i proteomskih istraživanja, što bi moglo da dovede do inovativnih ciljanih lijekova i personalizovanog pristupa pacijentima sa adenomima hipofize.

Vjerujem da će monografija služiti kao praktičan vodič i stručna podrška lekarima različitih specijalnosti u razumijevanju i upravljanju bolestima hipofize. Nadam se da će doprinijeti sigurnijem pristupu pacijentu, boljoj dijagnostici i individualizovanom liječenju. Takođe, želim da bude podsticaj za dalje istraživanje i unapređenje znanja u ovoj oblasti.

Zahvaljujem kolegama i saradnicima koji su mi, direktno ili indirektno, bili podrška tokom pisanja monografije.

Prof. dr Aleksandra Marković

SADRŽAJ

SKRAĆENICE (akronimi)	v
PREDGOVOR	xi
1. UVOD	1
2. HIPOTALAMO – HIPOFIZNA OSOVINA	5
3. SELARNE MASE	11
3.1. Kliničke manifestacije selarne mase	14
3.2. Procjena selarne mase	15
3.2.1. Radiološki postupci	15
3.2.2. Hormonska evaluacija	18
4. TUMORI HIPOFIZE	19
4.1. Klasifikacija tumora hipofize	20
4.2. Histološki nalaz	23
4.3. Genetski mehanizmi nastanka tumora hipofize	25
4.4. Epigenetske i molekularne promjene u nastanku tumora hipofize	28
4.5. Uloga onkogeni u nastanku adenoma hipofize	30
4.6. Tumor supresor gen	31
4.7. Deregulacija ćelijskog ciklusa u tumorima hipofize	34
4.8. Uloga mikro RNA u patogenezi tumora hipofize	37
5. FUNKCIONALNI TUMORI HIPOFIZE	39
5.1. Prolaktinomi	39
5.1.1. Dijagnoza prolaktinoma	41
5.1.2. Uticaj prolaktina na plodnost	46
5.1.3. Klinička prezentacija prolaktinoma	47
5.1.4. Liječenje prolaktinoma	50
5.1.4.1. Medikamentno liječenje prolaktinoma	50
5.1.4.2. Hirurško liječenje	54
5.1.4.3. Radioterapija prolaktinoma	56
5.1.5. Agresivni i maligni prolaktinomi	57
5.2. Akromegalija	62
5.2.1. Genetska i epigenetska patogeneza akromegalije	64
5.2.2. Lučenje i fiziološke funkcije hormona rasta	67
5.2.3. Insulinu sličan faktor rasta 1	70
5.2.4. Aberantna signalizacija hormona rasta i IGF-1 kod akromegalije	71
5.2.5. Dijagnoza akromegalije	72
5.2.6. Kliničke manifestacije akromegalije	75

5.2.7.	Liječenje akromegalije	82
5.2.7.1.	Hirurško liječenje akromegalije	82
5.2.7.2.	Medikamentna terapija u akromegaliji	86
5.2.7.3.	Radioterapijski pristup u liječenju akromegalije	96
5.2.8.	Komplikacije i komorbiditeti u akromegaliji.....	99
5.2.9.	Smrtnost u akromegaliji	104
5.3.	Cushingova bolest	105
5.3.1.	Patogeneza Cushingove bolesti.....	107
5.3.2.	Epizodna sekrecija kortizola kod Cushingovog sindroma	110
5.3.3.	Disregulacija ACTH-sekrecije i mehanizmi rezistencije na glukokortikoide u Cushingovoj bolesti.....	110
5.3.4.	Klinička prezentacija Cushingove bolesti.....	113
5.3.5.	Dijagnoza Cushingove bolesti	119
5.3.5.1.	Hormonska evaluacija u dijagnozi Cushingove bolesti	120
5.3.5.2.	Radiološka dijagnoza Cushingove bolesti.....	127
5.3.6.	Diferencijalna dijagnoza Cushingove bolesti	132
5.3.7.	Ciklični Cushingov sindrom	133
5.3.8.	Hiperkortizolemijska stanja bez Cushingovog sindroma.....	134
5.3.8.1.	Depresija kao uzrok funkcionalnog hiperkorticizma	134
5.3.8.2.	Gojaznost kao uzrok funkcionalnog hiperkorticizma	135
5.3.8.3.	Dijabetes melitus i funkcionalni hiperkorticizma.....	136
5.3.8.4.	Trudnoća i funkcionalni hiperkortizolizam	137
5.3.8.5.	Hronična bubrežna bolest i funkcionalni hiperkortizolizam	137
5.3.8.6.	Hronični alkoholizam kao uzrok funkcionalnog hiperkorticizma	138
5.3.9.	Liječenje Cushingove bolesti	139
5.3.9.1.	Hirurško liječenje	141
5.3.9.2.	Medikamentno liječenje	146
5.3.9.3.	Radioterapija u Cushingovoj bolesti.....	158
5.3.9.4.	Bilateralna adrenalektomija	159
5.3.10.	Prognoza Cushingove bolesti	160
5.3.11.	Mortalitet u Cushingovoj bolesti.....	161
5.4.	Tsh sekretujući tumori hipofize.....	162
5.4.1.	Epidemiologija TSH PitNET	162
5.4.2.	Patogeneza TSH PitNET	163
5.4.3.	Dijagnoza TSH PitNET	167
5.4.4.	Diferencijalna dijagnoza TSH PitNET	171
5.4.5.	Liječenje TSH PitNET	175
5.4.5.1.	Hirurška terapija TSH PitNET.....	176
5.4.5.2.	Radioterapija TSH PitNET	182

5.4.5.3. Medikamentna terapija TSH PitNET	183
5.4.6. Dugoročno praćenje pacijenata sa TSH PitNET	186
5.4.7. Ishod liječenja i dugoročna prognoza pacijenta sa TSH PitNET	187
6. KARCINOMI HIPOFIZE.....	189
7. LITERATURA	195
8. DODATAK.....	230