

Učinak radiokirurškog liječenja na funkcionalne tumore hipofize

Kasa, Kim

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:999772>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Kim Kasa

**Učinak radiokirurškog liječenja na
funkcionalne tumore hipofize**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad je izrađen na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Tine Dušek i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS KRATICA

ACTH – adrenokortikotropni hormon (engl. adrenocorticotropic hormone)

Co – kobalt

DA – dopaminski agonist

FSH – folikulostimulirajući hormon

FSRS – frakcionirana stereotaktična radiokirurgija (engl. fractionated stereotactic radiosurgery)

GH – hormon rasta (engl. growth hormone)

GK – Gamma nož (engl. Gamma knife)

Gy – Gray

IGF-1 – inzulinu sličan faktor rasta 1 (engl. insulin-like growth factor 1)

LH – luteinizirajući hormon

LINAC – linearni akcelerator (engl. linear accelerator)

MR – magnetska rezonanca

OGTT – oralni test opterećenja glukozom (engl. oral glucose tolerance test)

PRL – prolaktin

SRS – stereotaktična radiokirurgija (engl. stereotactic radiosurgery)

SSA – analozi somatostatina (engl. somatostatin analogues)

TSH – tireotropni hormon (engl. thyroid-stimulating hormone)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. TUMORI HIPOFIZE	1
1.1.1. FUNKCIONALNI TUMORI HIPOFIZE	2
1.2. LIJEČENJE FUNKCIONALNIH ADENOMA HIPOFIZE	3
1.2.1. RADIOKIRURŠKO LIJEČENJE FUNKCIONALNIH TUMORA HIPOFIZE	3
2. HIPOTEZA.....	6
3. CILJ RADA	6
3.1. SPECIFIČNI CILJEVI RADA.....	6
4. ISPITANICI	7
5. METODE	8
5.1. DIJAGNOSTIKA.....	8
5.2. RADIOTERAPIJA.....	8
5.3. PRAĆENJE	9
5.4. STATISTIČKE METODE.....	10
6. REZULTATI	11
7. RASPRAVA	20
8. ZAKLJUČAK.....	23
9. ZAHVALE	24
10. LITERATURA	25
11. ŽIVOTOPIS	29

SAŽETAK

Učinak radiokirurškog liječenja na funkcionalne tumore hipofize

Kim Kasa

Adenomi hipofize su učestali tumori koji čine 10-15% svih intrakranijalnih tumora. S obzirom na funkcionalnost adenoma dijele se na funkcionalne i nefunkcionalne adenome, dok se funkcionalni dalje dijele na somatotropinome, kortikotropinome, prolaktinome, tireotropinome i gonadotropinome. Kod funkcionalnih adenoma dolazi do hipersekrecije hormona hipofize, pa određena vrsta funkcionalnih adenoma može, ovisno iz koje vrste stanica je nastala, izazvati specifičnu kliničku sliku. Prva linija liječenja funkcionalnih adenoma (osim prolaktinoma) je kirurško liječenje, dok je kod prolaktinoma to medikamentozna terapija dopaminskim agonistima. U liječenju rekurentnih tumora, postoperativnih rezidua, inoperabilnih tumora ili adenoma koji ne reagiraju adekvatno na medikamentoznu terapiju bitnu ulogu ima radioterapija (radiokirurško liječenje i konvencionalna radioterapija). Radiokirurško liječenje je specifično po tome što se korištenjem modernih uređaja, stereotaktičkih okvira, magnetne rezonance i radiokirurškog planiranja povećala preciznost zračenja i smanjila njegova doza, a pacijent zračenje može primiti u jednoj frakciji (SRS) ili frakcionirano u više doza (FSRS).

U ovo retrospektivno istraživanje uključeno je 38 ispitanika s dijagnozom funkcionalnog adenoma hipofize (87% somatotropinoma, 13% prolaktinoma) koji su liječeni radiokirurški (87%) i konvencionalnom radioterapijom (13%) u KBC-u Zagreb od 1993. do 2019. godine. 44% ispitanika postiglo je potpunu funkcionalnu remisiju (45% somatotropinoma, 40% prolaktinoma), a rast adenoma je reguliran u 97% ispitanika (97% somatotropinoma, 100% prolaktinoma). Rezultati radiokirurškog liječenja i konvencionalne radioterapije u regulaciji rasta adenoma ne razlikuju se značajno, dok se razlika u postizanju funkcionalne remisije može pripisati malom uzorku ispitanika liječenih konvencionalnom radioterapijom.

Ključne riječi: funkcionalni adenom hipofize, radiokirurško liječenje, konvencionalna radioterapija

SUMMARY

Results of the radiosurgical treatment of functional pituitary adenomas

Kim Kasa

Pituitary adenomas are common intracranial tumors that account for 10-15% of all intracranial tumors. They are divided by functionality into functional and nonfunctional adenoma, while functional adenoma are further divided into somatotropinoma, corticotropinoma, prolactinoma, thyreotropinoma and gonadotropinoma. Functional adenoma secretes large amounts of pituitary hormones, that can cause specific clinical symptoms, depending on which cell type adenoma is made out of. First-line therapy for functional pituitary adenoma (except prolactinoma) is surgical therapy, while in prolactinoma it is medical therapy with dopamine agonists. In treating recurrent tumors, residual tumors, inoperable tumors or medically untreatable tumors radiotherapy (radiosurgery and conventional radiotherapy) has an important role. Radiosurgery has, by using modern radiosurgical devices, stereotactic frames, magnetic resonance and radiosurgical planning, increased radiation accuracy and lowered radiation dose. In radiosurgery patients can receive radiation in one fraction (SRS) or in multiple fractions (FSRS).

This retrospective study included 38 patients with diagnosed pituitary adenoma (87% somatotropinoma, 13% prolactinoma) that were treated radiosurgically (87%) and with conventional radiotherapy (13%) in KBC Zagreb from 1993. until 2019. 44% of patients were in complete biochemical remission after the treatment (45% somatotropinoma, 40% prolactinoma), while the growth of 97% of adenoma (97% somatotropinoma, 100% prolactinoma) was regulated. The results of radiosurgical and conventional radiotherapy show no significant difference in adenoma growth regulation, while the difference in functional remission can be associated with a small number of patients treated with conventional radiotherapy.

Key words: functional pituitary adenoma, radiosurgical treatment, conventional radiotherapy

1. UVOD

1.1. TUMORI HIPOFIZE

Adenomi su najčešći tumori hipofize i među najučestalijim su intrakranijalnim tumorima. Adenomi hipofize obuhvaćaju 10-15% svih intrakranijalnih tumora, dok je ta brojka u radiološkim i obdukcijским studijama oko 17% (1–3). Dijelev se s obzirom na veličinu tumora i s obzirom na njegovu funkcionalnost. S obzirom na veličinu tumora postoje makroadenom (≥ 10 mm u svojoj najvećoj dimenziji) i mikroadenom (< 10 mm). Funkcionalnost adenoma ovisi o vrsti stanica hipofize od kojih su nastali, pa tako imamo funkcionalne i nefunkcionalne adenome. Nefunkcionani adenomi obuhvaćaju 30% svih adenoma hipofize i kod njih ne dolazi do povećanog lučenja hormona. Pošto do povećanog lučenja hormona ne dolazi glavni simptomi kod nefunkcionalnih adenoma su kompresivni simptomi poput glavobolje, poremećaja vidnog polja ili pritiska na kranijalne živce. Dorzalna diaphragma sellae je najmanje otporna na rast mekog tkiva iz sellae turcicae, pa će stoga često doći do supraselarnog širenja adenoma hipofize (1,2).

Adenomi hipofize imunohistokemijski se mogu bojati za određene hormone, pa se s obzirom na imunohistokemijsko bojenje i izlučivanje hormona mogu i podijeliti. Klasični funkcionalni adenomi imunopozitivno se boje na određene hormone i izlučuju znatne količine tih hormona, čiji višak uzrokuje specifične promjene u organizmu, dok klinički tihi adenomi uz imunopozitivno bojenje ne izlučuju dovoljnu količinu hormona da bi izazvali simptome. Kod potpuno tih adenoma dolazi do imunohistokemijskog bojenja specifične vrste stanica prednjeg režnja hipofize, ali ne dolazi do biokemijski detektabilnog lučenja hormona, dok se adenomi nultih stanica ne boje imunohistokemijski, niti luče biokemijski detektabilnu količinu hormona (4).

1.1.1. FUNKCIONALNI TUMORI HIPOFIZE

Prednji režanj hipofize čini 80% mase te žlijezde. On se sastoji od raznovrsnih stanica čija je glavna funkcija lučenje hormona vrlo bitnih za funkcioniranje organizma. Funkcionalni tumori hipofize tako mogu nastati iz laktotropnih (PRL), somatotropnih (GH), kortikotropnih (ACTH), tireotropnih (TSH) ili gonadotropnih (LH, FSH) stanica, te u tim tumorima dolazi do hipersekrecije njihovih hormona. Tumori se mogu sastojati od jedne ili više vrsta stanica, a njihova veličina ne mora korelirati količini izlučenih hormona (2). Najčešći tumori hipofize su prolaktinomi (40%), slijede ih nefunkcionalni adenomi (30%), zatim somatotropinomi (20%) i kortikotropinomi (7%), dok su tireotropinomi i gonadotropinomi najrjeđi (1,5).

Prolaktinom je adenom nastao iz laktotropnih stanica karakteriziran hipersekrecijom prolaktina (PRL). Glavni simptomi hiperprolaktinemije u žena su oligo/amenoreja (90%), galaktoreja (80%) i neplodnost, dok će se muškarci najčešće prezentirati sa sniženim libidom, neplodnošću i impotencijom (5). Somatotropni adenomi zbog hipersekrecije GH, a time i IGF-1, uzročnici su 95% akromegalija, dok će razvitkom adenoma prije zatvaranja epifiznih ploča dovesti do gigantizma (6). Cushingov sindrom je u preko 60% slučajeva uzrokovan hipersekrecijom ACTH u kortikotropinomima (tada se naziva Cushingova bolest) (7).

Dijagnostika tumora hipofize provodi se primarno pomoću magnetske rezonance (MR) kojom se dobivaju svi morfološki parametri tumora. Bitne informacije o postojanju, lokaciji i veličini tumora možemo saznati i iz pregleda vidnog polja i eventualnog postojanja bitemporalne hemianopsije (pritisak tumora na optičku hijazmu). Mjerenjem razine hormona u krvi određuje se njihova hipersekrecija ili manjak zbog poremećaja hipofizne funkcije. Također specifična klinička slika pacijenta nam može pomoći da posumnjamo na određenu hormonsku hipersekreciju. Za određene kliničke slike imamo specifične testove, pa se tako pri sumnji na akromegaliju radi OGTT test, dok se kod sumnje na Cushingovu bolest radi dexametazonski test (1).

1.2.. LIJEČENJE FUNKCIONALNIH ADENOMA HIPOFIZE

Glavni ciljevi liječenja adenoma hipofize su smanjenje kompresivnih simptoma uzrokovanih tumorom (smanjenje njegove veličine), reguliranje hipersekrecije hormona u adenomu i korigiranje manjka hormona nastalog disfunkcijom hipofize. Liječenje adenoma provodi se na tri načina: kirurški, medikamentozno i zračenjem. Kirurško liječenje adenoma smatra se prvom linijom liječenja u svih adenoma osim prolaktinoma. Provodi se mikrokirurški, endoskopski ili kombinirano (mikrokirurški i endoskopski), a transsfenoidalni pristup je danas najčešće korišten (8). Medikamentozno liječenje funkcionalnih adenoma hipofize najbolji učinak ima kod prolaktinoma, gdje je prva linija liječenja. Dopaminski agonisti (bromokriptin i cabergolin) inhibiraju otpuštanje prolaktina iz prednjeg režnja hipofize čime smanjuju simptome prolaktinemije, reduciraju veličinu tumora, a mogu utjecati i na plodnost (5). Somatotropinomi i kortikotropinomi lošije reagiraju na medikamentoznu terapiju od prolaktinoma, stoga kirurška resekcija ostaje terapija prvog izbora. Od terapije se kod somatotropinoma mogu koristiti analozi somatostatina (octreotid, lantreotid) koji inhibiraju sekreciju GH iz prednjeg režnja hipofize ili antagonist receptora GH pegvisomant koji smanjuje produkciju IGF-1 (9). Radioterapija se koristi u pacijenata koji imaju rekurentne tumore nakon operacije adenoma, kod kojih je učinjena subtotalna resekcija tumora s ostatnom reziduom, ili ako ne reagiraju na medikamentoznu terapiju. Može se provoditi konvencionalna ili stereotaktička radioterapija ovisno o veličini i lokaciji tumora (10).

1.2.1. RADIOKIRURŠKO LIJEČENJE FUNKCIONALNIH TUMORA HIPOFIZE

Pod pojmom radiokirurško liječenje pacijenata s adenomom hipofize smatramo liječenje pacijenata stereotaktičnom radioterapijom. Njezini ciljevi su isti kao i u ostalim vrstama liječenja: zaustavljanje rasta i smanjenje volumena tumora, normalizacija hormonske hipersekrecije i očuvanje funkcije hipofize i okolnih bitnih neuroloških struktura. Zadaća ove terapije je pomoću nove tehnologije, stereotaktičnih okvira i magnetske rezonance (MR) povećati točnost radijacijske terapije (točnost 1-3 mm), te smanjiti dozu zračenja i volumen zdravog moždanog tkiva izloženog visokim dozama radijacije, što će dovesti do smanjenja dugoročnih

posljedica u odnosu na konvencionalnu radioterapiju. Stereotaktična radioterapija, za razliku od kirurškog liječenja, neće trenutno dovesti do smanjenja volumena adenoma i hormonske ravnoteže, već će do toga doći nakon određenog perioda latencije. Taj period latencije je kod radiokirurških metoda značajno kraći nego kod konvencionalne radioterapije. Pacijent zračenje u stereotaktičnoj radioterapiji može primiti u jednoj frakciji (SRS) u dozi od 20-25 Gy ili frakcionirano u dozama od 1,8 do 2,0 Gy u dnevnim sesijama sve do ukupne doze od 45 do 54 Gy (FSRS). Doze primljene u jednoj frakciji (SRS) su toksičnije za zdrave strukture mozga nego iste doze primijenjene u više frakcija (FSRS), što će također nepovoljnije utjecati na pacijenta (8,10,11). Karakteristično za FSRS je da se koristi kada postoji potreba za zračenjem velikog volumena mozga i za adenome u neposrednoj blizini vidnog puta, dok se SRS može koristiti za dobro ograničene, invazivne, rekurentne ili rezidualne adenome u kavernožnom sinusu (12). Kod planiranja stereotaktičkog zračenja struktura na koju treba posebno pripaziti zbog njezine osjetljivosti i važnosti je vidni živac, pa se stoga zahtjeva minimalna udaljenost adenoma i vidnog živca od 2 mm. Simptomatska kompresija vidnog živca adenomom je kontraindikacija za stereotaktično zračenje zbog toga što smanjenje volumena tumora i dekompresija vidnog živca nisu garantirani kod svakog pacijenta, a mogu trajati i godinama, dok gubitak vida uzrokovan zračenjem za pacijenta predstavlja hitan problem (13).

Gamma nož je uređaj za stereotaktičnu radiokirurgiju koji se sastoji od 201 konkavno smještenog izvora Co-60. Jačine ionizirajućeg zračenja svih izvora zbrajaju se u njihovom žarištu, pa je stoga potrebna puno manja jačina zračenja nego kod konvencionalne radioterapije (50% izodoze). Pacijentu se prije terapije na glavu vijcima pričvrsti stereotaktični okvir koji glavu imobilizira i snima se MR. Time je omogućeno precizno planiranje i milimetarska točnost Gamma noža. Za razliku od Gamma noža koji koristi izvore kobalta, linearni akcelerator (LINAC) koristi x-zrake za provođenje stereotaktičnog zračenja. U linearnom akceleratoru elektroni se pomoću elektromagnetnih valova ubrzavaju do velikih brzina i posljedično, njihovim sudarom s metom proizvode x-zrake visokih energija potrebne za terapiju. Cyberknife predstavlja noviji, potpuno robotiziran radiokirurški sustav koji se sastoji od mobilnog linearnog akceleratora na robotičkoj ruci. Sustav ima šest stupnjeva slobode, što omogućava adekvatno ozračivanje bolesnika i zaštitu zdravog tkiva. Sustav je također opremljen s dvije rentgenske kamere koje kontroliraju maksimalnu preciznost

zračenja. Od navedenih radiokirurških sustava svaki ima svoje prednosti, pa je tako kod LINAC-a distribucija doze zračenja više homogena nego u ostalim metodama što predstavlja prednost kod zračenja većih tumora koji obuhvaćaju osjetljive strukture mozga. Nasuprot tome GK i Cyberknife bolji su izbor kod liječenja tumora iregularnog oblika (10,14).

Radiokirurške komplikacije koje mogu nastati u pacijenata liječenih stereotaktičnom radijacijom dijele se na akutne (nastale u roku 2 mjeseca od zračenja) i kasne (nastale nekoliko mjeseci ili godina od primijenjenog zračenja). Hipopituitarizam i hipotalamička disfunkcija predstavljaju najčešću odgođenu komplikaciju stereotaktičnog zračenja hipofize i do nje će doći u 20-30% pacijenata, a vjerojatnost nastanka hipopituitarizma ovisi o jačini doze zračenja. Kranijalna neuropatija nastat će kod puno manjeg broja pacijenata. Zbog lokalizacije II, III i IV kranijalnog živca u paraselarnom i supraselarnom prostoru i čestog širenja adenoma u te prostore, postoji vjerojatnost njihova oštećenja tijekom radijacije. Bez obzira na to što se stereotaktičnom radioterapijom zrači manja površina zdravog moždanog tkiva i manja je jačina zračenja nego u konvencionalnoj radioterapiji, još uvijek postoji veća vjerojatnost razvitka novog tumorskog procesa nego u pacijenata koji nisu liječeni tom terapijom (15,16).

Prognoza radiokirurškog liječenja ovisi o vrsti adenoma i njegovoj veličini. Do smanjenja veličine adenoma i hormonske ravnoteže nakon zračenja ne dolazi trenutno, već nakon određenog perioda latencije, a pacijenti se nakon zračenja prate dugoročno radiološkim, endokrinološkim i oftalmološkim pregledima (16).

2. HIPOTEZA

Kod većine pacijenata s funkcionalnim adenomom hipofize nakon radiokirurškog liječenja postiže se potpuna remisija bolesti.

3. CILJ RADA

Cilj rada je evaluirati terapijski učinak Gamma noža i konvencionalne radioterapije u liječenju pacijenata s dijagnosticiranim funkcionalnim adenomom hipofize.

3.1. SPECIFIČNI CILJEVI RADA

1. Evaluirati učinak terapije Gamma nožem i konvencionalnom radioterapijom na smanjenje volumena funkcionalnih adenoma hipofize
2. Evaluirati učinak terapije Gamma nožem i konvencionalnom radioterapijom na postizanje funkcionalne remisije u pacijenata s dijagnosticiranim funkcionalnim adenomom hipofize.

4. ISPITANICI

Ovaj je diplomski rad retrospektivno istraživanje provedeno na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb. Za dobivanje potrebnih podataka o pacijentima i liječenju korišten je centralni bolnički informacijski sustav BIS. U istraživanje je uključeno 38 pacijenata s dijagnozom funkcionalnog adenoma hipofize liječenih u Zagreb od 1993. do 2019. godine. Od ispitanika 27 je žena i 11 muškaraca. Medijan dobi ispitanika je 47,5, s najmlađim ispitanikom 25 godina starosti i najstarijim 77 godina starosti. Ispitanicima je radiološki dijagnosticiran adenom hipofize, a detektiranjem hiperprodukcije hormona hipofize u krvi ti adenomi su svrstani u funkcionalne. Primarno liječene u svih pacijenata s funkcionalnim adenomom, osim prolaktinoma, je kirurško. Radioterapija je provedena u pacijenata nakon operacije ukoliko je došlo do pojave rekurentnog tumora, ukoliko nije došlo do potpune resekcije operativno (rezidua) ili ako je tumor inoperabilan. Uz kirurško liječenje i radioterapiju pacijenti su liječeni po potrebi medikamentozno. Pacijenti su nakon dijagnosticiranja adenoma redovito praćeni kontrolnim magnetskim rezonancama, laboratorijskom dijagnostikom i pregledima na Zavodu za endokrinologiju. Medijan mjeseci praćenja pacijenata je x 61 (praćeni od 6 do 188 mjeseci). Na kontrolnim pregledima praćeno je kretanje veličine tumora, postizanje remisije u pacijenata i funkcionalnost ostatnog dijela hipofize.

5. METODE

5.1. DIJAGNOSTIKA

Zlatni standard za dijagnosticiranje tumora hipofize je magnetska rezonanca kojom dobivamo glavne informacije o morfologiji tumora, njegovoj lokalizaciji i blizini osjetljivih neuroloških struktura.

Endokrinološkom laboratorijskom obradom dijagnosticirana je hipersekrecija hormona hipofize (povećane razine IGF-1, PRL, LH i FSH, TSH i neadekvatna supresija kortizola u deksametazonskom testu)

5.2. RADIOTERAPIJA

Radioterapija je u ispitanika provedena konvencionalnom radioterapijom ili radiokirurški (Gamma nož). Gamma nož je bio izbor terapije kod većine pacijenata (njih 33) zbog veće točnosti, manje jačine zračenja, kraćeg perioda latencije i manje trajnih posljedica za pacijenta u odnosu na konvencionalnu radioterapiju, kojom je liječeno 5 ispitanika. Srednja jačina zračenja pacijenata liječenih Gamma nožem bila je 25 Gy (od 18 do 28), dok je srednja jačina zračenja kod konvencionalne radioterapije bila 43,5 Gy (od 42 Gy do 45 Gy). Radioterapija je u pacijenata provedena nakon kirurškog liječenja kojim se nije uspio potpuno eradicirati tumor ili je došlo do njegovog ponovnog pojavljivanja nakon operacije.

5.3. PRAĆENJE

Nakon provedene radioterapije ispitanici su dugoročno praćeni na redovitim kontrolnim pregledima. Redovitim magnetskim rezonancama je praćena promjena volumena tumora u odnosu na njegov volumen prije provedene radioterapije.

S obzirom na promjenu volumena adenoma ispitanike smo svrstali u tri skupine:

1. ispitanici u kojih je došlo do smanjenja volumena adenoma
2. ispitanici u kojih nije došlo do promjene volumena adenoma
3. ispitanici u kojih je došlo do daljnje progresije rasta i povećanja volumena adenoma

Endokrinološkim laboratorijskim pretragama praćene su razine hormona i određivano je postizanje funkcionalne remisije u pacijenata. U pacijenata sa somatotropinomima remisija je definirana kao uredna koncentracija IGF-1 za određenu dob. Kod prolaktinoma i gonadotropinoma remisija je definirana kao uredna razina prolaktina, odnosno LH i FSH u pacijenata, dok je kod kortikotropinoma definirana adekvatnom supresijom kortizola u deksametazonskom testu.

Ispitanici su ovisno o vrsti funkcionalne remisije do koje je nakon radioterapije došlo podijeljeni u tri skupine:

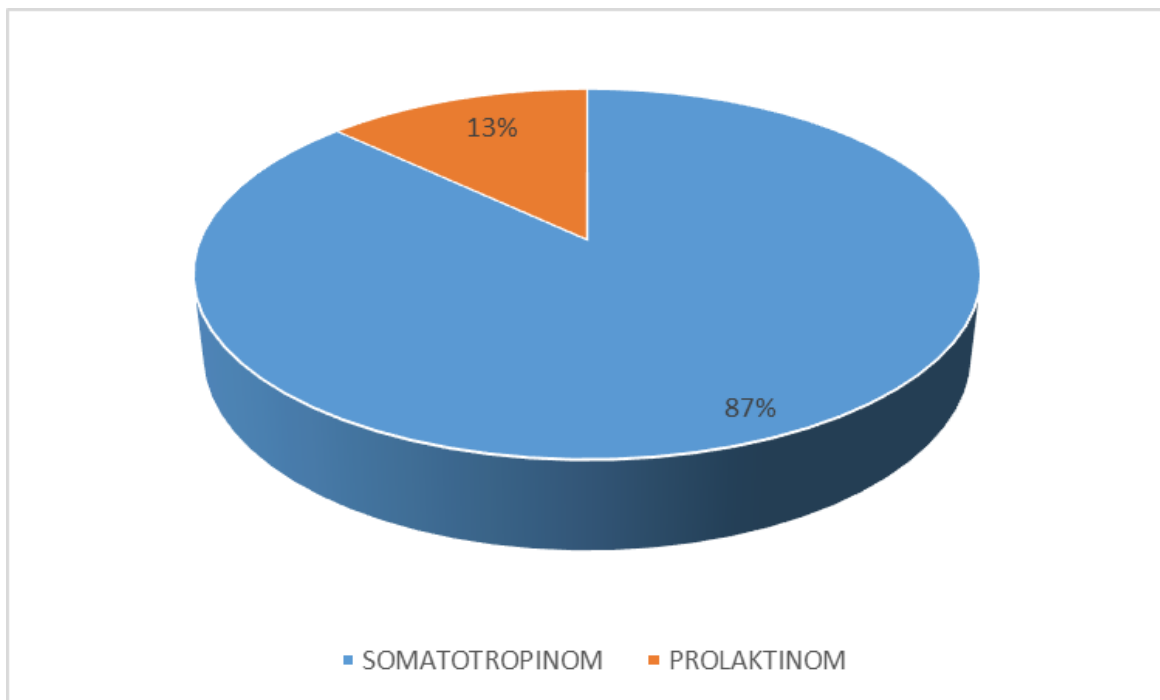
1. Potpuna remisija je remisija u koje su vrijednosti hormona uredne nakon provedene radioterapije bez potrebe za dodatnom medikamentoznom terapijom
2. Parcijalna remisija je remisija u koje su vrijednosti hormona uredne nakon provedene radioterapije, ali uz medikamentoznu terapiju (bromergon, cabergolin, sandostatin)
3. Aktivna bolest je bolest kod koje do funkcionalne remisije (urednih vrijednosti hormona) nakon radioterapije ne dolazi niti uz medikamentoznu terapiju

5.4. STATISTIČKE METODE

Analizirani parametri su dob i spol ispitanika, vrsta tumora, korištena vrsta radioterapije i jačina zračenja, vrijeme praćenja ispitanika, medikamentozna terapija, promjena veličine adenoma i postizanje remisije nakon radioterapije koje smo opisali deskriptivnim statističkim metodama. Za analizu podataka korišten je Microsoft Excel Office.

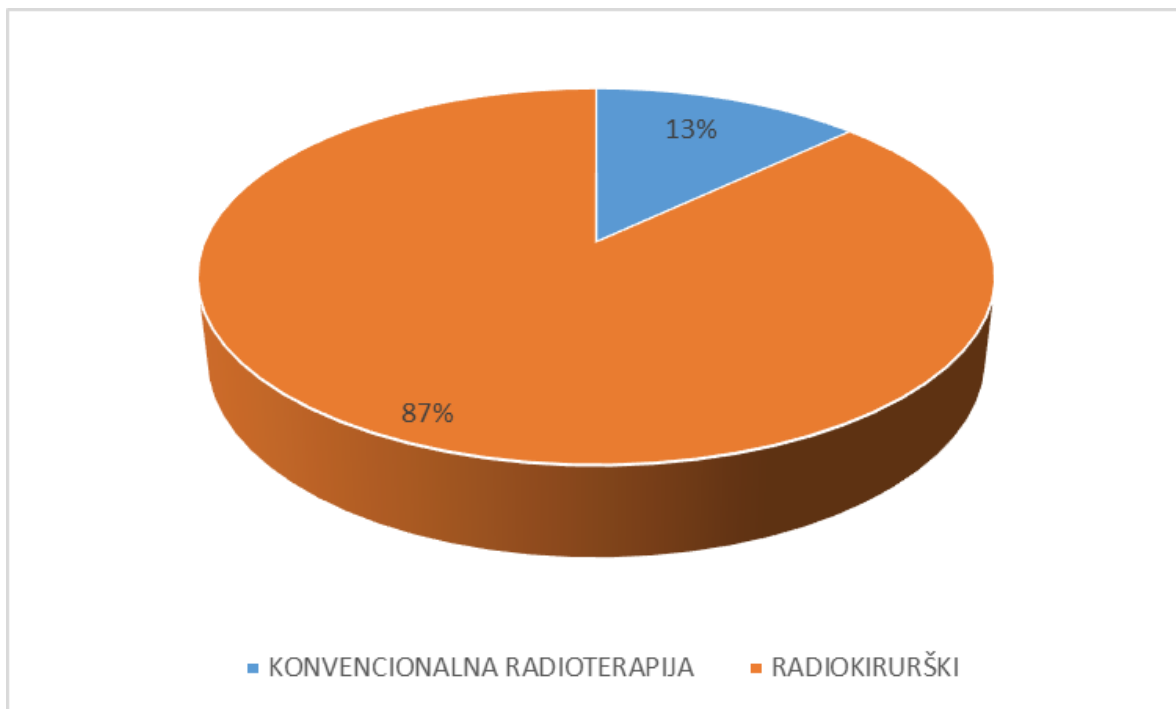
6. REZULTATI

Istraživanje uključuje 38 ispitanika oboljelih od funkcionalnog tumora hipofize, liječenih na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb od 1993. do 2019. godine. Ispitanici su, nakon provedenog kirurškog liječenja, liječeni radiokirurški ili konvencionalnom radioterapijom te se prati uspjeh ovih metoda u smanjenju volumena adenoma i postizanju funkcionalne remisije u pacijenata, u kojih se kirurški nisu uspjeli postići željeni rezultati. U istraživanje je uključeno 33 ispitanika (87%) sa somatotropinomom i 5 ispitanika (13%) s prolaktinomom (prikazano na slici 1.), dok je manji broj ispitanika oboljelih od tihih kortikotropinoma i gonadotropinoma isključen zbog nemoćnosti praćenja hormonske sekrecije adenoma i postizanja funkcionalne remisije.



Slika 1. Podjela ispitanika prema vrsti funkcionalnog adenoma

Medijan dobi ispitanika je 47,5 godina (25 g-77 g), a uključeno je 27 žena (71%) i 11 muškaraca (29%). Opći podatci o ispitanicima detaljnije su napisani u Tablici 1. Kod 33 ispitanika (87%) postojala je mogućnost radiokirurškog liječenja, dok je 5 ispitanika (13%) zbog lokacije ili veličine adenoma liječeno konvencionalnom radioterapijom. Podjela ispitanika prema vrsti radioterapije kojom su liječeni prikazana je na Slici 2.



Slika 2. Podjela ispitanika prema vrsti radioterapije

Tablica 1. Opći podatci o ispitanicima

	SVI	SOMATOTROPINOM	PROLAKTINOM
DOB (medijan g)	medijan: 47,5	medijan: 47	medijan: 49,5
	min: 25	min :25	min: 31
	max: 77	max: 77	max: 61
SPOL (N M/Ž)	M: 11 (29%)	M: 9 (27%)	M:2 (40%)
	Ž: 27 (71%)	Ž: 24 (73%)	Ž:3 (60%)
DOZA ZRAČENJA Gamma knife (medijan Gy)	medijan: 25	medijan: 25	medijan: 22,5
	min:18	min: 18	min: 20
	max:28	max: 28	max: 25
DOZA ZRAČENJA KONVENCIONALNO (medijan Gy)	medijan: 43,5	medijan: 43,5	x
	min: 42	min: 42	
	max:45	max:45	
DUŽINA PRAĆENJA (medijan mjeseci)	medijan: 61	medijan: 57,5	medijan: 75
	min: 6	min: 6	min: 52
	max: 188	max: 188	max: 142

Kao rezultat terapije Gamma nožem i konvencionalne radioterapije do potpune funkcionalne remisije došlo je u 16 od 36 ispitanika za koje su bili poznati podatci (44%), 18 ispitanika bilo je u parcijalnoj remisiji (50%), dok je u 2 ispitanika adenom još uvijek bio aktivan bez obzira na terapiju (6%). Udio ispitanika u potpunoj i parcijalnoj remisiji ne razlikuje se značajno između somatotropinoma i prolaktinoma, dok u 2 somatotropinoma razina hormona nakon radioterapije nije bila unutar referentnih intervala niti uz medikamentoznu terapiju. Postizanje remisije bolesti ovisno o vrsti tumora opisano je u Tablici 2.

Tablica 2. Postizanje remisije bolesti ovisno o vrsti tumora

VRSTA TUMORA	POTPUNA REMISIJA	PARCIJALNA REMISIJA	AKTIVNA BOLEST
SVI (N) (%)	16/36 44%	18/36 50%	2/36 6%
SOMATOTROP. (N) (%)	14/31 45%	15/31 48%	2/31 7%
PROLAKTINOM (N) (%)	2/5 40%	3/5 60%	0/5 0%

Medijan dobi ispitanika koji su nakon radioterapije postigli potpunu remisiju (43 g) niži je od medijana dobi ispitanika s parcijalnom remisijom (49,5 g). Od 26 ženskih ispitanika za koje smo imali podatke o postizanju remisije njih 15 (58%) postiglo je potpunu remisiju, u 10 ispitanica (38%) postignuta je parcijalna remisija, dok je jedan adenom ostao aktivan (4%) i uz medikamentoznu terapiju. Od 10 muških ispitanika za koje su poznati podatci o postizanju remisije u 3 ispitanika (30%) došlo je do potpune remisije, u 6 je remisija bila parcijalna (60%), dok je jedan adenom ostao aktivan (10%). Jačina zračenja ispitanika koji su postigli potpunu i parcijalnu remisiju bila je ista (medijan doze zračenja 25 Gy). U Tablici 3. prikazana je usporedba ispitanika ovisno o postignutoj remisiji bolesti nakon zračenja.

Tablica 3. Usporedba ispitanika ovisno o postignutoj remisiji bolesti nakon zračenja

	POTPUNA REMISIJA	PARCIJALNA REMISIJA	AKTIVNA BOLEST
DOB (medijan g)	medijan: 43	medijan: 49,5	medijan: 33
	min: 28	min: 29	min: 25
	max: 63	max: 77	max: 41
SPOL (N M/Ž)	M: 3	M: 6	M: 1
	Ž: 15	Ž: 10	Ž: 1
DUŽINA PRAĆENJA (medijan mjeseci)	medijan: 75	medijan: 62	medijan: 20
	min: 21	min: 6	min: 6
	max: 64	max: 188	max: 34
DOZA ZRAČENJA (medijan Gy)	medijan: 25	medijan: 25	medijan: 22
	min: 18	min: 23	min: 22
	max: 42	max: 45	max: 22

Terapija Gamma nožem i konvencionalna radioterapija kod 21 od 34 ispitanika (62%) za koje su bili poznati podatci dovela je do smanjenja volumena adenoma, kod 12 ispitanika (35%) volumen adenoma ostao je stacionaran, dok je samo kod jednog ispitanika (3%) došlo do daljnje progresije rasta adenoma. Od somatotropinoma 57% se smanjilo, 40% je ostalo stacionarno, dok se u svih ispitanika s prolaktinomom volumen adenoma smanjio. Promjena volumena tumora nakon zračenja prikazan je u Tablici 4.

Tablica 4. Promjena volumena tumora nakon zračenja

VRSTA TUMORA	POVEĆANJE V	STACIONARAN V	SMANJENJE V
SVI (N) (%)	1/34 3%	12/34 35%	21/34 62%
SOMATOTROPINOM (N) (%)	1/30 3%	12/30 40%	17/30 57%
PROLAKTINOM (N) (%)	0/4 0%	0/4 0%	4/4 100%

Do smanjenja volumena adenoma došlo je kod 60% žena, kod 36% adenom je ostao stacionaran, dok je kod jedne žene (4%) došlo do progresije rasta adenoma nakon radiokirurške terapije. Kod 67% muškaraca došlo je do smanjenja adenoma, a 33% ih je ostalo stacionarno. Medijan doze zračenja bio je isti (25 Gy) neovisno o promjeni volumena adenoma. Usporedba ispitanika ovisno o promjeni volumena adenoma nakon zračenja prikazana je u Tablici 5.

Tablica 5. Usporedba ispitanika ovisno o promjeni volumena adenoma nakon zračenja

	POVEĆANJE V	STACIONARAN V	SMANJENJE V
DOB (medijan g)	medijan: 57	medijan: 55,5	medijan: 41
	min: 57	min: 25	min: 28
	max: 57	max: 70	max: 77
SPOL (M/Ž)	M: 0	M: 3	M: 6
	Ž: 1	Ž: 9	Ž: 15
DUŽINA PRAĆENJA (medijan mjeseci)	medijan: 126	medijan: 25,5	medijan: 73,5
	min: 126	min: 6	min: 6
	max: 126	max: 184	max: 157
DOZA ZRAČENJA (medijan Gy)	medijan: 25	medijan: 25	medijan: 25
	min: 25	min: 22	min: 18
	max: 25	max: 45	max: 28

U istraživanju ispitanici liječeni stereotaktičnom radioterapijom postigli su remisiju u 97% slučajeva (52% potpunu, 45% parcijalnu), dok su ispitanici liječeni konvencionalnom radioterapijom remisiju postigli u 80% adenoma (40% potpuna, 40% parcijalna). Do smanjenja volumena došlo je u 67% ispitanika liječenih Gamma nožem, a samo 25% ispitanika liječenih konvencionalnom radioterapijom. Detaljnije o postizanju remisije i promjeni volumena adenoma ovisno o vrsti zračenja nalazi se u Tablici 6.

Tablica 6. Postizanje remisije i promjena volumena adenoma ovisno o vrsti radioterapije

	KONVENCIONALNA RADIOTERAPIJA	STEREOTAKTIČNA RADIOTERAPIJA
REMISIJA (N)	POTPUNA: 2/5 (40%)	POTPUNA: 16/31 (52%)
	PARCIJALNA: 2/5 (40%)	PARCIJALNA: 14/31 (45%)
	AKTIVNA: 1/5 (20%)	AKTIVNA: 1/31 (3%)
PROMJENA VOLUMENA ADENOMA (N)	SMANJENJE: 1/4 (25%)	SMANJENJE: 20/30 (67%)
	STACIONARAN: 3/4 (75%)	STACIONARAN: 9/30 (30%)
	POVEĆANJE: 0/4 (0%)	POVEĆANJE: 1/30 (3%)

Terapijom Gamma nožem i konvencionalnom radioterapijom kod pacijenata s parcijalnom funkcionalnom remisijom i aktivnom bolesti nisu postignute optimalne razine hormona, stoga je postojala potreba za dodatnom medikamentoznom terapijom. Ukupno je 50% ispitanika kod kojih nije došlo do potpune remisije koristilo analoge somatostatina (SSA), 22% dopaminske agoniste (DA), a kod 28% ispitanika je bilo potrebe za kombinacijom SSA i DA. 50% ispitanika sa somatotropinom koristilo je SSA, dok je kod svih ispitanika s prolaktinomom razina hormona u krvi bila unutar referentnih intervala uz pomoć DA. Detaljnije o primjeni dodatne terapije kod pacijenata s parcijalnom remisijom i aktivnom bolesti napisano je u Tablici 7.

Tablica 7. Primjena dodatne terapije kod pacijenata s parcijalnom remisijom i aktivnom bolesti

VRSTA TUMORA	SSA	DA	KOMBINACIJA
SVI (N) (%)	9/18 50%	4/18 22%	5/18 28%
SOMATOTROPINOM (N) (%)	8/16 50%	3/16 19%	5/16 31%
PROLAKTINOM (N) (%)	0/2 0%	2/2 100%	0/2 0%

7. RASPRAVA

Cilj rada je evaluirati terapijski učinak Gamma noža i konvencionalne radioterapije u liječenju pacijenata s dijagnosticiranim funkcionalnim adenomom hipofize. Iako radioterapija nije prva linija liječenja funkcionalnih adenoma hipofize, njezina zadaća je da kod rekurentnih tumora, postoperativnih rezidua, inoperabilnih tumora ili tumora koji ne reagiraju na medikamentoznu terapiju inaktivira stanice tumora i time spriječi njegov daljnji rast i inhibira hormonsku hipersekreciju (17). Regulacija rasta adenoma i postizanje funkcionalne remisije stoga su u našem istraživanju bili parametri za evaluaciju učinka terapije Gamma nožem i konvencionalne radioterapije. Funkcionalni tumori hipofize, iako benigni, mogu imati značajan utjecaj na funkcioniranje organizma, pa se regulacijom njihovog rasta smanjuju kompresivni simptomi uzrokovani pritiskom tumora na okolne strukture mozga, dok se postizanjem funkcionalne remisije smanjuje izraženost specifičnih simptoma uzrokovanih hipersekrecijom određenih hormona hipofize.

Terapija Gamma nožem, u odnosu na konvencionalnu radioterapiju, ima veću preciznost zračenja, manji volumen zdravog moždanog tkiva izložen zračenju, značajno nižu dozu zračenja kojoj je pacijent izložen (medijan doze zračenja Gamma noža 25 Gy, medijan doze zračenja konvencionalne radioterapije 43 Gy) i kraći period latencije potreban za postizanje određenih rezultata radioterapije, što će u konačnici kod pacijenata dovesti do manje dugotrajnih posljedica uzrokovanih radioterapijom (11). Upravo zbog navedenih prednosti radiokirurških metoda nad konvencionalnom radioterapijom u našem istraživanju 87% ispitanika liječeno je Gamma nožem, a samo 13% ispitanika, koji zbog veličine ili lokalizacije tumora nisu mogli biti liječeni radiokirurški, liječeni su konvencionalnom radioterapijom. Ispitanici su nakon provedene radioterapije praćeni redovitim magnetskim rezonancama i endokrinološkim laboratorijskim pretragama minimalno 6 mjeseci, dok je srednje vrijeme praćenja bilo 5 godina. Dužina praćenja naših ispitanika odgovara dužini praćenja i u drugim istraživanjima (minimalno 6 mj-1 g, medijan 6 godina) (18,19).

U istraživanje je uključeno 38 ispitanika s dijagnosticiranim funkcionalnim adenomom hipofize, od kojih je 87% somatotropinoma i 13% prolaktinoma, dok smo pacijente s dijagnosticiranim tihim kortikotropinomom i gonadotropinomom (kojih je bilo 12%) zbog nemogućnosti praćenja hormonske sekrecije isključili iz istraživanja.

Somatotropinom je, zbog hipersekrecije GH i IGF-1, glavni uzročnik akromegalije (uzrokuje 95% akromegalija), za koju je karakteristično da kod pacijenata skraćuje životni vijek primarno zbog uzrokovanja kardiovaskularnih bolesti, ali i mnogih drugih poremećaja u organizmu (6,20). Prva linija liječenja somatotropinoma je kirurško liječenje (najčešće transsfenoidalnim pristupom), s uspjehom postizanja funkcionalne remisije u više od 87% mikroadenoma i 61%-66% makroadenoma (21,22). Radioterapijskim metodama u našem istraživanju reguliran je rast somatotropinoma u 97% ispitanika, dok je potpuna funkcionalna remisija postignuta kod 45% ispitanika. Naši rezultati podudaraju se s rezultatima drugih autora kod kojih je rast adenoma reguliran u 95% do 100% ispitanika (16,23,24), a funkcionalna remisija je postignuta kod 37% do 54% (24–26). U radovima drugih autora funkcionalna remisija je 5 godina, 10 godina, odnosno 15 godina nakon radioterapije postignuta u 51%, 69% odnosno 74% pacijenata, što znači da će s vremenom sve više pacijenata postići funkcionalnu remisiju (27). Prva linija liječenja prolaktinoma je terapija dopaminskim agonistima kojima se razina prolaktina u krvi smanjuje kod gotovo svih pacijenata barem za 50%, dok se volumen u 80% adenoma smanjuje za više od 25% (28). Regulacija rasta prolaktinoma u našoj skupini ispitanika postignuta je u 100% slučajeva, dok je do potpune funkcionalne remisije došlo kod 40% prolaktinoma. U istraživanjima drugih autora do regulacije hormonske hipersekrecije prolaktinoma dolazi u 35%-50% ispitanika, što odgovara i našim rezultatima (29,30).

Terapija Gamma nožem u našem istraživanju je dovela do potpune funkcionalne remisije u 52% ispitanika, dok je regulacija rasta adenoma postignuta kod njih 97%. Konvencionalnom radioterapijom funkcionalna remisija postignuta je kod 40% ispitanika, a rast tumora je reguliran kod 100%. U drugim istraživanjima značajne razlike u postignutim rezultatima radiokirurškog liječenja i konvencionalne radioterapije se ne navode, a razlike u postizanju funkcionalne remisije kod naših ispitanika mogu se pripisati malom uzorku ispitanika liječenih konvencionalnom radioterapijom (31).

Prednost radiokirurškog liječenja nad konvencionalnom radioterapijom predstavlja kraći period latencije potreban za postizanje željenih rezultata kod pacijenata, bolja lokalizacija zračenja i niža doza zračenja potrebna za postizanje remisije, a s time i manja vjerojatnost za razvoj dugotrajnih posljedica (11). Najčešća komplikacija radiokirurškog liječenja i konvencionalne radioterapije je hipopituitarizam, koji će se

razviti kod 20-30% pacijenata. Puno manji udio pacijenata razviti će kranijalnu neuropatiju (najčešće II, III, IV kranijalni živac), a u pacijenata liječenih radioterapijskim metodama postoji i veća vjerojatnost razvitka novog tumorskog procesa (15,18). Vjerojatnost razvijanja komplikacija nakon terapije veća je kod ispitanika liječenih konvencionalnom radioterapijom zbog veće doze zračenja kojoj su pacijenti izloženi i zbog većeg volumena zdravog moždanog tkiva koje je izloženo zračenju.

8. ZAKLJUČAK

Radiokirurško liječenje ima značajnu ulogu u liječenju funkcionalnih adenoma hipofize kod postoperativnih rezidua tumora, rekurentnih tumora, inoperabilnih tumora ili tumora koji ne reagiraju adekvatno na medikamentoznu terapiju. Gotovo da i nema razlike između uspješnosti radiokirurškog liječenja i konvencionalne radioterapije, ali značajnu prednost radiokirurškog liječenja predstavlja kraći period latencije do postizanja rezultata i manje učestale komplikacije. Radioterapijom se postiže visok stupanj funkcionalne remisije i regulacije rasta adenoma, a nema značajnije razlike između rezultata liječenja somatotropinoma i prolaktinoma. Većina ispitanika kod kojih nije postignuta potpuna funkcionalna remisija, remisiju je uspjelo postići uz medikamentoznu terapiju.

9. ZAHVALE

Na kraju ovog diplomskog rada željela bih zahvaliti roditeljima i prijateljima na potpori i razumijevanju koje su mi pružili tijekom posljednjih 6 godina. Također, zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Tini Dušek na pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

10. LITERATURA

1. Wilkinson IB, Raine T, Wiles K, Goodhart A, Hall C, O'Neill H. Oxford Handbook of Clinical Medicine. 10. izd. New York: Oxford University Press Inc.; 2017. 234 p.
2. Kasper DL, Fauci AS, Hauser DL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2015. 2261–2274 p.
3. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):613–9.
4. Mayson SE, Snyder PJ. Silent Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(1):79–87.
5. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273–88.
6. Katznelson L, Laws ER, 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.
7. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JOL, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):117–23.
8. Mehta GU, Lonser RR. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro Oncol*. 2017;19(6):762–73.
9. Trainer PJ, Drake W, Katznelson L, Freda P, Herman-Bonet V. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1171–7.
10. Minniti G, Clarke E, Scaringi C, Enrici RM. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas. *Reports Pract Oncol Radiother*. 2016;21(4):370–8.

11. Kim JW, Kim DG. Stereotactic Radiosurgery for Functioning Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 2014;82(1–2):58–9.
12. Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Giese S. Pituitary adenomas. *Nervenarzt.* 2019;90(6):568–77.
13. Liščák R, Ježková J, Marek J. Stereotactic Radiosurgery of Pituitary Adenomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2013;24(4):509–19.
14. Vrdoljak E, Belav Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. *Klinička onkologija*, 3. onovljeno i izmjenjeno izdanje. 3. izd. Medicinska naklada; 2018. 57–60 p.
15. Trifiletti DM, Dutta SW, Lee CC, Sheehan JP. Pituitary tumor radiosurgery. *Prog Neurol Surg.* 2019;34:149–58.
16. Jagannathan J, Yen CP, Pouratian N, Laws ER, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: A comprehensive review of indications, techniques and long-term results using the Gamma Knife. *J Neurooncol.* 2009;92(3 SPEC. ISS.):345–56.
17. Sheehan JP, Jagannathan J, Pouratian N, Steiner L. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: A review of the literature and our experience. *Front Horm Res.* 2006;34:185–205.
18. Zibar Tomšić K, Dušek T, Kraljević I, Heinrich Z, Solak M, Vučinović A, et al. Hypopituitarism after gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma. *Endocr Res.* 2017;42(4):318–24.
19. Sebastian P, Balakrishnan R, Yadav B, John S. Outcome of radiotherapy for pituitary adenomas. *Reports Pract Oncol Radiother.* 2016;21(5):466–72.
20. Bengtsson B a, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and Long-term Survival in Acromegaly. *Acta Med Scand.* 1988;223:327–35.
21. Starke RM, Raper DMS, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JA. 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.

22. Jane JA, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorner MO, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: Remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2732–40.
23. Ronchi CL, Attanasio R, Verrua E, Cozzi R, Ferrante E, Loli P, et al. Efficacy and tolerability of gamma knife radiosurgery in acromegaly: A 10-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(6):846–52.
24. Wan H, Chihiro O, Yuan S. MASEP gamma knife radiosurgery for secretory pituitary adenomas: Experience in 347 consecutive cases. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28(1):1–9.
25. Sicignano G, Losa M, Del Vecchio A, Cattaneo GM, Picozzi P, Bolognesi A, et al. Dosimetric factors associated with pituitary function after Gamma Knife Surgery (GKS) of pituitary adenomas. *Radiother Oncol.* 2012;104(1):119–24.
26. Gutt B, Wowra B, Alexandrov R, Uhl E, Schaaf L, Stalla GK, et al. Gamma-knife surgery is effective in normalising plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005;113(4):219–24.
27. Ding D, Mehta GU, Patibandla MR, Lee CC, Liscak R, Kano H, et al. Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. *Clin Neurosurg.* 2019;84(3):717–24.
28. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(2):265–73.
29. Zhiyuan X, Cohen-Inbar O, Schlesinger D, Vance Lee M, Sheehan JP. Gamma Knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas : long-term results. *Pituitary.* 2015;18(6):820–30.
30. Olsen LJS, Irizarry LR, Chao ST, Weil RJ, Hamrahian AH, Hatipoglu B, et al. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors. *Pituitary.* 2012;15(2):135–45.

31. Gheorghiu ML, Fleseriu M. Stereotactic radiation therapy in pituitary adenomas, is it better than conventional radiation therapy? *Acta Endocrinol (Copenh)*. 2017;13(4):476–90.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Kim Kasa

Datum rođenja: 6.5.1996.

Mjesto rođenja: Sisak

OBRAZOVANJE:

- 2014.- 2020. Medicinski fakultet u Zagrebu
- 2010.- 2014. Gimnazija Sisak
- 2002.- 2010. OŠ 22. Lipnja, Sisak
- 2003.- 2009. Glazbena škola Fran Lhotka, Sisak

VJEŠTINE:

- Aktivno znanje njemačkog i engleskog jezika

OSTALO:

- Demonstrator na Katedri za patofiziologiju (školska godina 2017./2018.)