

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Др Владимир Вукомановић

СЦИНТИГРАФСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ЕКСПАНЗИВНИХ
ПРОЦЕСА ХИПОФИЗЕ И НАДБУБРЕЖНИХ ЖЛЕЗДА
ПРИМЕНОМ ТУМОРОТРОПНИХ РАДИОФАРМАЦЕУТИКА

Докторска дисертација

Ментор

Др сци. мед. Милован Матовић, редовни професор

Крагујевац, 2017. године

САДРЖАЈ

1.	УВОД.....	5
1.1.	Неуроендокрини систем.....	5
1.2.	Хипофиза.....	6
1.2.1.	Експанзивни процеси хипофизе.....	7
1.2.1.1.	Учесталост и етиологија.....	8
1.2.1.2.	Класификација.....	10
1.2.1.3.	Клиничке карактеристике и смернице.....	11
1.3.	Надбубрежне жлезде.....	13
1.3.1.	Експанзивни процеси надбубрежних жлезда.....	14
1.3.1.1.	Учесталост и етиологија.....	15
1.3.1.2.	Класификација.....	16
1.3.1.3.	Клиничке карактеристике и смернице.....	17
1.4.	Визуализациони дијагностички модалитети.....	19
1.4.1.	Радиолошке карактеристике експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда.....	20
1.4.2.	Нуклеарно-медицинске карактеристике експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда.....	22
1.5.	Терапија болесника са експанзивним процесима хипофизе и надбубрежних жлезда.....	25
2.	ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ.....	26
2.1.	Циљ студије.....	26
2.2.	Хипотезе.....	27
3.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	28
3.1.	Испитаници.....	28
3.2.	Методе истраживања.....	28
3.2.1.	Сцинтиграфија туморотропним радиофармацеутицима.....	31
3.2.2.	Припрема пацијената и снимање на гама камери.....	32
3.2.3.	Квалитативна анализа.....	33
3.2.4.	Семиквантитативна анализа.....	35
3.3.	Статистичка обрада података.....	39
4.	РЕЗУЛТАТИ.....	40
4.1.	Опис узорка.....	40
4.2.	Демографска анализа.....	40
4.3.	Заступљеност експанзивних процеса у испитиваној популацији.....	41
4.4.	Биохемијски и хематолошки параметри добијени анализом периферне крви у испитиваној популацији.....	41
4.5.	Експанзивни процеси хипофизе.....	43

4.5.1. Демографска анализа.....	43
4.5.2. Заступљеност експанзивних процеса хипофизе	43
4.5.3. Биохемијски параметри концентрације хормона у испитиваној популацији са експанзивним процесом хипофизе.....	43
4.5.4. Параметри дијагностичке поузданости туморотропних радиофармацеутика.....	45
4.5.4.1.Параметри дијагностичке поузданости у зависности од постојања тумора хипофизе....	45
4.5.4.2.Параметри дијагностичке поузданости у зависности од постојања функционално активних тумора хипофизе	46
4.5.5. Семиквантитативна анализа сцинтиграфских карактеристика туморотропних радиофармацеутика	47
4.5.5.1.Семиквантивна анализа сцинтиграфских карактеристика у зависности од постојања тумора хипофизе.....	47
4.5.5.2.Семиквантивна анализа сцинтиграфских карактеристика у зависности од секреторне активности тумора хипофизе.....	56
4.5.6. Предиктивни математички модел сцинтиграфских карактеристика у зависности од постојања тумора хипофизе.....	65
4.5.7. Предиктивни математички модел сцинтиграфских карактеристика у зависности од секреторне активности тумора хипофизе.....	66
4.6. Експанзивни процеси надбубрежних жлезда.....	68
4.6.1. Демографска анализа.....	68
4.6.2. Заступљеност експанзивних процеса надбубрежних жлезда.....	68
4.6.3. Биохемијски параметри концентрације хормона у испитиваној популацији са	68
4.6.4. Параметри дијагностичке поузданости туморотропних радиофармацеутика.....	70
4.6.4.1.Параметри дијагностичке поузданости у зависности од постојања тумора надбубрежних жлезда	70
4.6.4.2.Параметри дијагностичке поузданости у зависности од постојања функционално активних тумора надбубрежних жлезда.....	71
4.6.5. Семиквантитативна анализа сцинтиграфских карактеристика туморотропних радиофармацеутика	72
4.6.5.1.Семиквантивна анализа сцинтиграфских у карактеристика зависности од постојања тумора надбубрежних жлезда	72
4.6.5.2.Семиквантивна анализа сцинтиграфских карактеристика у зависности од секреторне активности тумора надбубрежних жлезда	81
4.6.6. Предиктивни математички модел сцинтиграфских карактеристика у зависности од постојања тумора надбубрежних жлезда	91
4.6.7. Предиктивни математички модел сцинтиграфских карактеристика у зависности од секреторне активности тумора надбубрежних жлезда	92
5. ДИСКУСИЈА	93
5.1. Експанзивни процеси хипофизе.....	93

5.1.1. Епидемиолошки подаци.....	93
5.1.2. Клиничке карактеристике и биохемијски параметри у испитиваној популацији са експанзивним процесом хипофизе.....	95
5.1.3. Сцинтиграфске карактеристике испитиване популације.....	99
5.1.3.1. Параметри дијагностичке поузданости туморотропних радиофармацеутика у детекцији тумора хипофизе.....	99
5.1.3.2. Параметри дијагностичке поузданости туморотропних радиофармацеутика у детекцији функционално активних тумора хипофизе.....	103
5.1.3.3. Семиквантитативна анализа сцинтиграфских карактеристика туморотропних радиофармацеутика.....	106
5.1.3.4. Предвиђање вероватноће постојања тумора хипофизе сцинтиграфијом туморотропним радиофармацеутицима.....	112
5.2. Експанзивни процеси надбубрежних жлезда.....	113
5.2.1. Епидемиолошки подаци.....	113
5.2.2. Клиничке карактеристике и биохемијски параметри у испитиваној популацији са експанзивним процесом надбубрежних жлезда.....	115
5.2.3. Сцинтиграфске карактеристике испитиване популације.....	119
5.2.3.1. Параметри дијагностичке поузданости туморотропних радиофармацеутика у детекцији тумора надбубрежних жлезда.....	119
5.2.3.2. Семиквантитативна анализа сцинтиграфских карактеристика туморотропних радиофармацеутика.....	123
5.2.3.3. Предвиђање вероватноће постојања тумора надбубрежних жлезда сцинтиграфијом туморотропним радиофармацеутицима.....	124
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	126
6.1. Експанзивни процеси хипофизе:.....	126
6.2. Експанзивни процеси надбубрежних жлезда:.....	127
6.3. Предиктивни математички модел сцинтиграфских карактеристика.....	128
7. ЛИТЕРАТУРА.....	129

1. УВОД

1.1. Неуроендокрини систем

Два најзначајнија регулаторна механизма хомеостазе човечијег организма су централни нервни и ендокрини систем. Између ова два система постоји важна временска комплементарност и синергистичко дејство у циљу координисаног функционисања читавог организма. Међусобна интеракција се остварује на више нивоа, те се стога може се говорити о јединственом неуроендокрином систему (1).

Хипоталамо-хипофизно-адренални (НРА од енгл. *hypothalamic-pituitary-adrenal*) систем (осовина) представља сложен сегмент неуроендокриног система који учествује у одржавању унутрашње хомеостазе организма у условима базалне и патолошке физиологије (2). Такође, представља кључну спону у интеракцији неуроендокриног са имунолошким системом, и тако контролише поједине аспекте адаптације, раста и развоја јединке (3). Компоненте НРА осовине функционишу по принципу хијерархијски интегрисаног система, који представља један од најпоузданијих хомеостатских механизма људског организма (2, 3).

Хипоталамус (*hypothalamus*, од грчких речи *ὑπό*-испод; *θάλαμος*-спаваћа соба), је један од филогенетски најстарих делова централног нервног система. Анатоомски, хипоталамус не припада лимбичком систему док је функционално његов неодвојив део и следствено томе, хормонска равнотежа није чисто вегетативна регулација (4). Хипоталамусном регулацијом ендокриног, аутономног и соматског нервног система, постиже се активација или инхибиција одговарајућег периферног органа и/или структуре. Неурохуморална секреција се остварује подсредством специјализованих неуросекреторних неурона (пептидергички неурони), у чијим терминалним деловима синтетисани пептиди се излучују у локални крвоток и доспевају до хипофизе. Поједини пептиди делују стимулативно и/или инхибиторно на секреторну активност ендокриних ћелија хипофизе и означавају се као ослобађајући и инхибиторни хормони (2-5):

У хипоталамусне хормоне спадају (6):

- соматотропни ослобађајући хормон-GHRH (од енгл. *Growth Hormone-Releasing Hormone*),
- кортикотропни ослобађајући хормон-CRH (од енгл. *Corticotropin-Releasing Hormone*),
- тиреотропни ослобађајући хормон-TRH (од енгл. *Thyrotropin-Releasing Hormone*),
- гонадотропни ослобађајући хормон-GnRH (од енгл. *Gonadotropin-Releasing Hormone*),

- соматотропни инхибиторни хормон (соматостатин)-GHИH (од енг. *Growth Hormone-Inhibiting Hormone*)
- допамин (од енгл. *Dopamine*),
- антидиуретски хормон-ADH (од енгл. *Antidiuretic Hormone*) и
- окситоцин (од енгл. *Oxytocin*)

Дуги низ година сматрало се да је сваки тропни хормон под надзором само једног инхибиторног и/или ослобађајућег хормона, те сваки хормон хипоталамуса има само једну врсту циљних ћелија у хипофизи (7). Показало се, међутим, да је стварна физиологија пуно комплекснија. Доказано је и да одређене врсте ћелија аденохипофизе са патолошком функцијом (тумори хипофизних ћелија) поседују рецепторе за хипоталамусне пептиде, којих нема на идентитичним физиолошки очуваним ћелијских мембранама. С друге стране, хипоталамусни пептиди изоловани су у патолошки измењеним ћелијама и изван хипоталамуса, у možданом стаблу, лимбичком систему, продуженој моздини, ганглионима аутономног нервног система, сензорним неуронима али и ћелијама панкреаса. Претпоставља се да на тим местима обављају сложене неуромодулаторне функције (7, 8).

1.2. Хипофиза

Хипофиза (*hypophysis s. gl. pituitaria*, од старо грчке речи *ἀδῆν*-лучити) представља структуралну и функционалну везу између два главна регулаторна и интеграциона система, централно нервног и ендокриног. Анатомики, повезана је хипофизном дршком (инфундибулумом) са хипоталамусом и смештена у дорзалном удубљењу сфеноидне кости лобање, које је означено као турско седло (*sella turcica*). Попречни дијаметар хипофизе износи око 10mm, а тешка је свега око 1g. Током ембрионалног развоја, настаје интеграцијом жлезданог и нервног ткива, формирајући две функционално одвојене целине: предњи режањ-аденохипофизу и задњи режањ-неурохипофизу. Оба режња су обавијена заједничком капсулом чинећи на тај начин, у анатомском смислу, јединствену жлезду. Ипак, сваки од два напред наведена сегмента се карактерише различитим ембрионалним пореклом, ћелијском структуром и следствено томе сепаратном функцијом (1-5).

Аденохипофиза чини око 75% читаве жлезде и грађена је од жлездано-епителних хормонпродукујућих (ХП) ћелија, које представљају ефекторске елементе овог сегмента неуроендокриног система. У функционалном смислу, ове ћелије могу да се поделе на оне које својим хормонима регулишу рад већине ендокриних жлезда, и чији продукти секреције делују на неендокрина ткива (5, 6). Секреторна активност већине ћелија аденохипофизе се налази под контролом раније описаних хормона хипоталамуса. У ХП ћелије спадају (8):

- соматотропне ћелије-секретују хормон раста-GH (од енгл. *Growth Hormone*) и сачињавају око 50% свих ендокриних ћелија аденохипофизе,
- мамотропне (лактотропне) ћелије-сачињавају око 20% ендокриних ћелија аденохипофизе и секретују пролактин-PRL (од енгл. *Prolactin*),
- кортикотропне ћелије-чине око 20% ендокриних ћелија предњег режња хипофизе и у највећој мери секретују кортикотропин-АСТН (од енгл. *Adrenocorticotropic Hormone*), а затим липотропин, ендорфине (ендогени опиоиди) и различите форме меланоцитно стимулишућег хормона,
- тиреотропне ћелије-представљају малобројнију популацију ћелија дисталног дела предњег режња (око 5%) и луче тиреотропин-TSH (од енгл. *Thyroid-Stimulating Hormone*),
- гонадотропне ћелије чине око 5% аденохипофизе и одговорне су за секрецију фоликулостимулишућег-FSH (од енгл. *Follicle-Stimulating Hormone*) и лутеинизирајућег хормона-LH (од енгл. *Luteinizing Hormone*).

Раније се сматрало да одређени тип ХП ћелија синтетише само један хормон и према том принципу ћелије су окарактерисане као монокормоналне. Међутим, када је у секреторним гранулама откривено више типова хормона, прихваћен је плурихормонални концепт функционисања. Показано је да око 30% ХП ћелија аденохипофизе експримира информациону рибонуклеинску киселину за различите хормоне и њихове метаболите. То значи да се поједини функционални типови ендокриних ћелија састоје из више дискретних субпопулација (9). У новије време идентификовани су и специфични транскрипциони фактори који одређују хормонску диференцијацију ћелија (10).

Структурално, аденохипофиза у највећој мери одговара тродимензионалном неправилно организованом ћелијском мозаику. Распрострањеност ћелија унутар жлезде није случајна, и има доказа да међу њима постоји интезивна координација помоћу паракриних фактора, као и комуникација преко тзв. „*gap*“ спојева (10). Међутим, у случају патолошке пролиферације, ове ћелије могу да буду укључене у парадоксалну секрецију (да ослобађају хормон без међусобне координације и/или хипоталамусне контроле) и трансдиференцијацију (промена фенотипа већ диферентованих ћелија без извршене ћелијске деобе) (10, 11).

1.2.1. Експанзивни процеси хипофизе

Под експанзивним процесима хипофизе најчешће се подразумевају лезије чији је биолошки спектар веома широк са израженом разноликошћу клиничке слике, која произилази из функционалне, структурне, ембриолошке и еволутивне хетерогености ендокриних ћелија. Близак однос неуралних, ендокриних, васкуларних, коштаных,

менингеалних и епителних структура омогућава велики број патолошких процеса у врло малој регији. Иако већину експанзивних процеса чине спорорастући неинвазивни бенигни тумори, у 25-55% случајева могу да еволуирају крајње неочекивано доводећи до значајног угрожавања неуролошке функције, чак и да витално угрозе болесника (5).

1.2.1.1. Учесталост и етиологија

Тумори хипофизе су преобладајуће бенигног карактера, али због чињенице да је ова жлезда најважнији регулатор ендокриног система и да је најчешће захваћена радно способна популација, ова обољења данас у свету постају озбиљан јавно-здравствени проблем. Раширено је схватање да су тумори хипофизе релативно ретки и да чине мање од 10% свих интракранијалних неоплазми (12). Иако се наведени податак налази у бројним уџбеницима, дуго је већ нетачан и неактуелан.

Према новијим епидемиолошким студијама просечна преваленца аденома хипофизе у општој популацији износи око 16% (13, 14). Последњих година, запажања о учесталости утемељена на обдукцијским налазима, сугеришу да је преваленца 3-5 пута већа него што се раније сматрало (15). Пораст инциденце случајно откривених тумора (инциденталоме), хипофизе код потпуно асимптоматских болесника, без биохемијских и/или неуролошких промена директно је пропорционална с доступношћу модерних визуализационих дијагностичких метода (16). Према истраживању Америчког националног института CBTRUS (од енгл. *Central Brain Tumor Registry of the United States*) просечна стопа инциденце тумора хипофизе износи 3,75 на 100,000 становника и после глиома и менингеома, спадају у треће најчешће интракранијалне неоплазме (15,6% свих тумора) (13). Сличне епидемиолошке карактеристике забележене су и у неколико истраживања спроведених на Европском континенту (17-22).

Пораст инциденце расте са годинама старости, и највећа је у особа између 50 и 60 година живота (16, 17). Резултати мултицентричних студија показују да је преваленца зависна према полу и да су ови тумори до 10 пута чешћи код жена. У преобладајућој женској популацији се обично јављају у млађој животној доби са већом инциденцом секреторних микроаденома. Репродуктивно доба и врло специфични клинички ентитети (дисменореја, неплодност) су вероватни разлози због којих се жене подвргавају ранијој дијагностици (20, 23, 24). Мушкарци имају тренд појаве клинички нефункционалних макроаденома у средњој и старијој животној доби, и своје тегобе и клиничке знаке игноришу до појаве компресивних синдрома и/или неуролошких испада (25-29). Насупрот одраслима, тумори хипофизе у дечјем узрасту су ретки, и чине свега 3-6% хируршки третираних интракранијалних неоплазми. Карактеристике их неинвазивност, мале димензија и ретка малигна алтерација у односу на туморе одраслих. Хормонски активни тумори су учесталији, док су клинички нефункционални са инвазијом и/или компресијом важних анатомских структура

изузетно ретки (30-34). Повећање учесталости, последњих година, није праћено променама у хистолошким типовима и пролактиноми су најчешћи секреторни тумори хипофизе у 40-66% случајева. Соматотропиноми су заступљени у 13-24%, а АСТН секретујући тумори у 1-15% свих случајева. Тиреотропин и гонадотропин секретујући подтипови спадају у изузетно ретке неоплазме (1-2%). Новији подаци сугеришу да 13-37% ових тумора показује тзв. плурихормоналну природу, и то најчешће хиперсекрецијом хормона раста и АСТН (35, 36). Клинички нефункционалне форме чине 28-37% свих експанзивних процеса, и у једне трећине болесника присутни су компресивни синдроми услед екстраселарне пропагације. Међутим, већина ових тзв. тихих тумора поседује секреторне грануле тј. способност синтезе хормона или њихових субјединица. Новија имунохистохемијска истраживања откривају да највећи проценат чине гонадотропин секреторне ћелије, а да прави несекреторни („*null-cell*“) тумори чине око 30% иницијално клинички нефункционалних (36-38).

Званични епидемиолошки подаци експанзивних процеса хипофизе за Републику Србију не постоје, што говори у прилог недовољно развијене представе о учесталости ових обољења, нарочито узевши у обзир да земље у окружењу одавно поседују ове податке у националним регистрима.

Шездесетих година XX века, значајан напредак у разумевању регулаторних система НРА осовине, допринео је развоју теорија које су истицале у први план улогу алтерација неуроендокриних ћелија у процесу туморогенезе. Резултати све више истраживања на ову тему, истичу да тумори обично настају аутономним моноклонским бујањем матичних ћелија, независно од хипоталамуса, и одраз су соматских мутација протоонкогена и тумор супресорских гена. Као резултат, настала је тзв. хипофизна теорија о патогенези тумора (39-42). Са друге стране, аутори хипоталамичке теорије истичу важност поремећаја у ендокринолошкој равнотежи у хипоталамусу, уз лучење фактора раста, који делујући на ћелије хипофизе доводе до развоја тумора. Потпору за те своје тврдње нашли су у сличној клиничкој слици и патолошком супстрату различитих ендокриних поремећаја и одређених клиничких синдрома (40, 41). Новији подаци сугеришу да су ове две теорије повезане и да највећи број тумора хипофизе настаје након мутације на неком од хромозома, а да након стимулације од стране трофичког хормона постепено долази до развоја манифестног аденома. Иако се помиње више фактора ризика као окидач туморогенезе, резултати досадашњих истраживања су и даље контраверзни (41-44).

С обзиром да тумори хипофизе ембриолошки и патохистолошки припадају групи неуроендокриних тумора, генетски аспекти етиологије су интензивно проучавани последњих година. Предложено је неколико могућих хипотеза као што су дисрегулација ћелијског циклуса, абнормална пролиферација регулаторне miRNA (од енгл. *Micro-Ribonucleic Acid*), епигенетска хиперметилација, повећана експресија PTTG гена (од енгл. *Pituitary Tumour Transforming Gene*), пролиферација фактора раста bFGF

(од енгл. *Basic Fibroblast Growth Factor*) (12, 42-48). Насупрот томе, подаци о синдромима удружених са хипофизним туморима датирају више од једног века, мада егзактни механизам за неке од њих није још увек са сигурношћу издиференциран. Свега око 5% ових болесника има генетску предиспозицију која се манифестује у склопу MEN1 и MEN4 синдрома (од енгл. *Multiple Endocrine Neoplasia*), Carney-овог и McCune Albright-овог синдрома, као и синдрома у оквиру FIPA-е (од енгл. *Familial Isolated Pituitary Adenomas*) (42-48).

1.2.1.2. Класификација

Тумори хипофизе чине 15-20% свих интракранијалних неоплазми и клинички се испољавају изразитом хиперпродукцијом или инсуфицијенцијом хипофизне функције. С обзиром да аденохипофиза чини око 75% читаве жлезде, већину морфолошких поремећаја селарне регије чине бенигни тумори-аденоми предњег режња (до 90%) (48-52), док су примарни малигни тумори са капацитетом метастатског ширења и фаталне еволуције изузетно ретки (0,1-0,3%) (53, 54).

У званичној употреби је тзв. петостепена класификација експанзивних процеса хипофизе, прихваћена од Светске здравствене организације (СЗО) (55):

1. Патохистолошка класификација тумора хипофизе:

- тумори аденохипофизних ћелија: бенигни тумори (аденоми, краниофарингеоми, остали бенигни тумори), малигни тумори (карциноми, меланоми, саркоми),
- остали примарни тумори селарне регије (менингеоми, хамартоми, глиоми, хордоми, хондроми, глиоми, герминоми, тератоми, липоми, ангиоми, ангиосаркоми),
- метастатски тумори (карцином бронха, карцином дојке, малигни меланом).

2. Неурорадиолошко-хируршка класификација тумора хипофизе:

- Градус 0 (интрахипофизна локализација, <1cm у дијаметру-микроаденом)
- Градус 1 (интрахипофизна локализација, <1cm у дијаметру-микроаденом, минималне промене селарне регије)
- Градус 2 (интрахипофизна локализација, >1cm у дијаметру-макроаденом, увећана селарна регија без инвазије околних структура)
- Градус 3 (екстрахипофизна локализација, >1cm у дијаметру-макроаденом, увећана селарна регија са инвазијом околних структура)
- Градус 4а (екстрахипофизна локализација, >1cm у дијаметру-макроаденом, деструкција селарне регије и супраселарних структура)

- Градус 4б (екстрахипофизна локализација, >1cm у дијаметру-макроаденом, деструкција селарне регије до пода треће мождане коморе)
 - Градус 4ц (екстрахипофизна локализација, >1cm у дијаметру-макроаденом, деструкција селарне регије и треће мождане коморе)
3. Електронско-микроскопска подела тумора аденохипофизе, на темељу хистолошких карактеристика туморских ћелија:
 - ацидофилни тумори
 - базофилни тумори
 - хромофобни тумори
 4. Имунохистохемијска класификација тумора аденохипофизе:
 - пролактин секретујући тумори
 - кортикотропин секретујући тумори
 - соматотропин секретујући тумори
 - гонадотропин секретујући тумори
 - тиреотропин секретујући тумори
 - плурихормонални тумори
 - несекреторни („*null cell*“) тумори
 5. Функционална класификација тумора аденохипофизе:
 - клинички хиперфункционални тумори
 - клинички нефункционални тумори
 - тумори неодређеног функционалног статуса

1.2.1.3. Клиничке карактеристике и смернице

Клинички знаци присуства тумора хипофизе зависе од величине лезије, брзине раста, хормонске активности и степена екстраселарне пропагације. Иако се дијагноза брзо поставља у клинички јасним случајевима, поставити сумњу на ову болест је изузетно тешко у случају супклиничких форми, поготово јер ни један знак ни симптом није патогномоничан (36-38, 56).

У клиничкој ендокринологији, хиперпролактинемија је најчесталији дијагностиковани поремећај. Трајно повишена концентracија пролактина у серуму у одсуству физиолошких узрока, дефинише се као патолошка хиперпролактинемија и у преко 80% случајева узрокована је аденомом лактотропних ћелија (57-60). Како пролактиноми чине око половине свих функционално активних тумора хипофизе, а узевши у обзир и плурихормоналну природу аденома уопште, може се рећи да је хиперпролактинемија неизоставан клинички знак туморске експанзије. Олигоменореја, примарна или секундарна аменореја, галактореја и инфертилитет су главна обележја

хиперпролактинемије жена, а смањење либида, олигоспермија, импотенција код мушкараца (58, 60). Одређивање базалне концентрације пролактина у серуму је још увек најважнији и најсензитивнији тест за потврду дијагнозе ових тумора. Како је секреција пролактина пулсатилног карактера, потребно је одређивање и дневног профила (57, 60, 62). Пре започињања опсежне дијагностике, важно је искључити друге узроке пораста пролактина (трудноћа и лактација, хипотиреоза, синдром полицистичних јајника, коришћење лекова који делују на допаминске рецепторе). У дијагностичком алгоритму су на располагању и стимулациони и супресиони тестови у циљу потврде аутономност процеса (ТР, сулпиридски и бромергонски тест) (60-62). Између величине тумора и концентрације хормона обично постоји добра корелација, премда она није апсолутна. Код болесника са макроаденомом хипофизе вредност пролактина може бити и до 10,000ng/ml, што се објашњава добром диференцијацијом ћелија туморског ткива (61-62).

Под Cushing-овим синдромом подразумева се скуп клиничких и метаболичких поремећаја који настају као последица дејства повишених концентрација кортикостероида на практично свим органима и ткивима, а које су у директној пропорцији са дужином трајања болести (63, 64). Према својој изворној морфолошкој локализацији овај синдром је трипартитни ентитет који чине: хипофизни (*Morbus Cushing*), адrenalни и екстраадrenalни хиперкортицизам. Хипофизни кортикотропни аденом је у око 70% узрок АСТН-зависног Cushing-овог синдрома. Битна обележја овог облика патолошког хиперкортицизма су: хиперсекреција АСТН, последична уни/билатерална хиперплазија/аденом коре надбубрежних жлезда, појачана секреција кортизола и понекад андрогена и деоксикортикостерона (63). Клиничка слика обухвата скуп симптома и знакова, али ни један од њих понаособ није увек присутан или патогномоничан. Нагомилавање масног ткива на лицу (*facies lunata*), врату (*buffalo hump*), трупу и трбуху, уз карактеристичну хиперпигментацију коже, чине препознатљиво обележје овог обољења (63, 65-67). Ипак Cushing-ов синдром је мултисистемска болест, са два до три пута већом стопом морталитета у односу на здраву популацију (68, 69). Губитак физиолошког механизма повратне спреге НРА осовине, као и изостанак циркадијалног ритма лучења кортизола, чине основу дијагностичког алгоритма. Одређивање концентрације АСТН, тестови супресије са дексаметазоном (DST од енгл. *Dexamethasone Suppression Test*), CRH, метирапоном и у новије време грелином, омогућавају диференцијалну дијагнозу АСТН-зависног односно АСТН-независног Cushing-овог синдрома (63-66).

Акромегалија/гигантизам је тешка системска болест као последица дуготрајног деловања повишене концентрације GH и његовог анаболичког посредника IGF-1 (од енгл. *Insulin-like Growth Factor 1*), на коштани, ендокрини, кардио-васкуларни, гастроинтерстинални и периферни нервни систем. У 99% случајева узрок је соматотропни аденом хипофизе (70), мада, плурихормонални и ацидофилни стем-ћелијски аденоми

могу у знатној мери да секретују GH (71, 72). Како је у питању мултисистемска болест, а клинички ток спор и подмукао, карактерише се одсуством патогномоничних знакова и симптома. С обзиром да је код ових болесника секреција GH праћена с мањим или већим осцилацијама, његово одређивање није од великог клиничког значаја. Насупрот томе, концентрација IGF-1 (коригована на пол и узраст) је увек вишеструко повишена и независна од пулсативне секреције GH (73-75).

Гонадотропиноми се и данас веома тешко дијагностикују, будући да продукти њихове секреције не доводе до развоја типичне симптоматологије. Клиничке манифестације су због доминације макроаденома и развоја компресивних синдрома најчешће неуролошке природе, а само изузетно ендокринолошке. Концентрације FSH, LH и њихових α и β подјединица су по правилу уредне или благо повишене, па се у дијагностичком алгоритму прибегава TRH стимулационом тесту (35, 35, 47, 76, 77).

Тиреотропиноми су изузетно ретки тумори хипофизе, и у досадашњој литератури описано је свега око 300 случајева. Међутим, карактерише их висока инвазивност, и поред клиничких знакова тзв. централне хипертиреозе присутни су и знаци компресивног синдрома. Повишене концентрације слободног тироксина (fT4), тријодтиронина (fT3) и TSH, прати и повећано стварање α подјединице TSH која се, због промењене структуре, разликује од урођене немогућношћу везивања за β подјединицу (35, 35, 47, 78, 79).

Клинички нефункционални аденоми, као и мањи број функционалних, могу показати локалну инвазивност услед компресивних ефеката супра/интраселарног раста са захватањем околних структура. Супраселарним ширењем аденома до пода III мождане коморе и Монгое-вих отвора, може доћи до развоја хидроцефалуса. Инвазија оптичке хијазме се јавља у 40-80% случајева, са развојем битемпоралне хемианопсије (53, 54, 80). Инфилтрацијом кавернозног синуса, стварају се услови за латерално ширење аденома кроз дуру матер и компресију кранијалних нерава (III, IV, V1, V2, VI) (36, 79, 81). Најранији и најчешћи симптом је јака главобоља удружена с испадом у видном пољу. У случају лезија кранијалних живаца може настати синдром кавернозног синуса. Наведени симптоми увек буде сумњу на макроаденом хипофизе (80, 81).

1.3. Надбубрежне жлезде

Надбубрежне жлезде (*gl. suprarenalis s. adrenales*, од латинских речи *ad*-изнад; *renes*-бубрези) су парни органи, смештени у трбушној дупљи, налажу непосредно на горњу површину бубрега, дијаметра 3×5cm и тежине 7-10g. Десна надбубрежна жлезда се карактерише пирамидалним обликом, супериорнијим положајем у односу на истострани бубрег, док је лева жлезда полумесечастог облика и позиционирана медијално у односу на горњи пол левог бубрега. Свака жлезда је обавијена везивном

капсулом (фасцијом) испод које се налази паренхим изграђен од две хистолошки, функционално и ембриолошки различите целине: периферни део означен као кора (*cortex*) и средишњи део који представља срж надбубрежне жлезде (*medulla*) (1, 5).

Кора надбубрежне жлезде састоји се од три функционалне зоне: гломерулозе (*glomerulosa*), фасцикулате (*fasciculata*) и ретикуларис (*reticularis*). Ћелије адреналног кортекса су мезодермалног порекла и синтетишу стероидне хормоне. Такође, ове ћелије могу се наћи и у сржи жлезде, где формирају острвца окружена хромафиним ћелијама али се и хромафине ћелије сржи могу уочити између ћелија коре. Оваква локализација ова два типа ћелија омогућава сложену паракрину интеракцију међу зонама. (1, 2, 5).

Адренална стероидогенеза представља комплексан мултиензимски метаболички процес биосинтезе стероидних хормона (5, 8). Полазни прекурсор свих стероидних хормона је холестерол. Све реакције у процесу стероидогенезе катализоване су и регулисане од стране одговарајућих ензима, кофактора и генске регулације, а који су, у већој или мањој мери, специфични за одређени тип ћелија. У зони фасцикулати преовладава биосинтеза и секреција кортизола, у зони гломерулози алдостерона, а у зони ретикуларис андрогених полних хормона, пре свега дехидроепиандростерона. Главни хормони укључени у физиологију НРА система су кортизол и алдостерон (5).

Срж надбубрежне жлезде изграђена је од малих грануларних хромафиних ћелија, ганглијских ћелија, потпорних ћелија, нерава, крвних судова и придружених елемената везивног ткива (1, 5). Експериментима је показано да хормони коре надбубрежних жлезда контролишу морфологију хромафиних ћелија. Ултраструктурално, у сржи се разликују два типа феохромоцита, који садрже адреналин и норадреналин. Ове ћелије синтетишу велики и број регулаторних пептида (неуропептид Y, супстанца P, вазоактивни интестинални пептид), неуротрансмитере, цитокине па чак и мале количине АСТН и аргинин-вазопресина (1, 5, 6).

1.3.1. Експанзивни процеси надбубрежних жлезда

Надбубрежна жлезда је орган који има двоструко ембрионално порекло, срж је неуроектодермалног порекла, док је кора мезодермалног порекла. С обзиром на одвојену физиолошку улогу карактерисану продукцијом различитих хормона, експанзивни процеси се најчешће клинички посматрају одвојено. Према ревидираној класификацији СЗО (82), примарни тумори надбубрежних жлезда се деле на кортикалне и медуларне, која је због функционалних карактеристика и хистолошких типова самих ћелија, највише прихваћена у клиничкој употреби. Међутим, клиничка слика код оболелих од тумора надбубрежних жлезда зависи пре свега од тога да ли је тумор хормонски активан или није, јер и бенигни тумори могу као и карциноми бити хормонски активни (83). Ипак већину ових тумора, 60%-80%, чине нефункционални,

бенигни адренокортикални аденоми, док су примарни кортикални карциноми изузетно ретки и чине свега око 5% адриналних неоплазми (84).

1.3.1.1. Учесталост и етиологија

Учесталост тумора надбубрежних жлезда је последњих година у порасту, до чак 10% у обдукцијским серијама, мада остаје отворено питање да ли је показатељ реалног повећања инциденце или већој доступности савремених визуализационих дијагностичких метода. Ови тумори се ретко дијагностикују у особа млађих од 30 година, а налазе у 2-4% особа средње животне доби (82-84). Њихова инциденца, међутим, расте са годинама живота, с врхунцем између 4 и 6 деценије, док свега 6,9% се јаља у старосној групи изнад 70 година. Фреквенца тумора надбубрежних жлезда је веома ниска код деце и адолесцената, чинећи свега 0,3–0,4% свих тумора дечјег узраста. Досадашњим истраживањима није нађена разлика у учесталости између полова (83-86), мада је примећено да су адренокортикални аденоми више заступљени код женске популације. Занимљиво је, такође, да су инцидентално откривени феохромоцитоми чешћи код значајно старијих болесница, а сами тумори већи (87, 88).

Пропагација тумора је најчешће унилатерална, док у 10-15% болесника је заступљена билатерална инфилтрација. У тренутку постављања дијагнозе, сви тумори надбубрежних жлезда су обично већи од 1cm и морају бити ендокринолошки евалуирани (84-86, 89). Иако су бројна истраживања утврдила да пораст величине има предиктивну вредност за малигну алтерацију тумора, није дефинисана егзактна величина која би указивала на постојање малигнитета. Ипак, генерално прихваћена препорука је да се оперативно уклањају лезије веће од 6cm, док се клинички несекреторни тумори мањи од 4cm, без сумњивих радиолошких карактеристика, не уклањају (88, 89).

Према резултатима досадашњих истраживања, кортикални аденоми су преобладајући и чине око 80% свих тумора надбубрежних жлезда, са просечном преваленцом од 3-8.7% опште популације. Адренокортикални карцином је редак (<5% свих тумора), високо агресиван тумор који је у 17-79% случајева функционално активан. Учесталост феохромоцитоме међу болесницима с тумором надбубрежних жлезда износи око 5% (82-89).

Према клиничким манифестацијама, експанзивни процеси надбубрежних жлезда су најчешће функционално неактивни (60-80%), док су кортизол секретујући заступљени у 5–47%, алдостерон секретујући у 1,1–10%, катехоламин секретујући у 1,5-18% свих адриналних неоплазми. Тумори који секретују адриналне естрогене су изузетно ретки (<1%) (84, 85, 89). Према неким истраживањима у 6-29 % болесника са несекреторним туморима, временом долази до функционалне диференцијације,

односно секреције једног или више хормона и/или њихових метаболита, што је посебно изражено ако је тумора већи од 3cm (88, 89).

Последњих година приметан је тренд да се у оквиру базичних онколошких истраживања генетски фактори сагледавају кроз молекуларне и цитогенетске студије, у циљу локализовања кључних гена који највише доприносе туморогенези (90). Најчешће предилекционо место за развој кортикалних аденома представља зона фасцикулата, иако је доказана туморогенеза ћелија све три зоне коре надбубрежних жлезда (90, 91). Постоји неколико теорија које покушавају да објасне настанак адренкортикалних тумора. Оне укључују појаву хромозомских алтерација које воде дисрегулацији генских продуката или хроничној стимулацији надбубрежних жлезда. Описане су мутације на p53 тумор супресор гену, RB гену лоцираном на q краку 13 хромозома, R1A подјединици протеин киназе A, као и H19, IGF-2 и p57 генима лоцираним на p краку 11 хромозома (92-95). Код одређеног броја болесника примећена је појачана секреција 17-хидроксипрогестерона након стимулације са АСТН, што говори у прилог смањене активности ензима 21-хидроксилазе, односно поремећене стероидогенезе као могућег узрока настанка ових неоплазми. Присуство естрогенских рецептора и пролиферативно дејство естрогена на ћелије надбубрежних жлезда је запажено код бенигну и малигну форми ових тумора. Разматрана је и улога LH и активина у туморогенези. Наиме, LH има стимулаторни ефекат на раст и функцију коре надбубрежних жлезда, активин, као паракрини и аутокрини регулатор ћелијског раста и диференцијације, индукује апоптозу и супримира пролиферацију. (17) Иако се тумори надбубрежних жлезда најчешће јављају као спорадични, могу имати и генетску предиспозицију када се углавном јављају у склопу MEN1 и Li-Fraumeni-евог синдрома (92-97).

Феохромоцитоми су претежно спорадични и изоловано је неколико генских мутација одговорних за процес туморогенезе. Међутим, у 10-30% случајева су наследни и често удружени са другим туморима у оквиру фамилијарних синдрома због мутације појединих гена. Код ових болесника повећана је како учесталост, тако и малигна алтерација. Код болесника са MEN-2 синдромом феохромоцитом се налази у 30-50% случајева и чешћа је билатерална пропација. Такође се јавља у склопу von Hippel-Lindau синдрома, неурофиброматозе тип 1 и фамилијарно изолованог синдрома (87, 98-102).

1.3.1.2. Класификација

Надбубрежна жлезда је бипартитни орган, а услед различите ембрионалне а следствено и физиолошке функције, клиничка манифестација експанзивних процеса зависи од величине лезије, хормонске активности и типа секретованих хормона. Већину ових тумора, 60-80%, чине бенигни адренкортикални аденоми, за разлику од

карцинома коре надбубрежних жлезда који су веома ретки. Феохромоцитоми су неуроендокрини тумори хромафиних ћелија сржи надбубрежних жлезда, углавном бенигног карактера и чине 4-8% свих адреналних тумора (86-90).

Патохистолошко градирање експанзивних процеса надбубрежних жлезда је базирано на класификацији СЗО којом се сврставају у четири групе (82):

- тумори адренкортикалних ћелија: бенигни тумори (аденоми), малигни тумори (карциноми);
- тумори адреномедуларних ћелија: феохромоцитом, метастатски феохромоцитом, композитни феохромоцитом/параганглиом;
- остали примарни тумори (аденоматоидни, гонадално-стромални, тумори меких ткива);
- метастатски тумори (карцином бронха, карцином дојке, малигни меланом)

1.3.1.3. Клиничке карактеристике и смернице

Општеприхваћен став је да су тумори коре надбубрежних жлезда индолентне, нефункционалне и асимптоматске лезије, мада новија истраживања показују да већина испољава тзв. супклиничку форму болести. Наиме, блаже хормонске алтерације, као и метаболичке абнормалности су често присутне код ових болесника, али не и веће ендокрине дисфункције (89, 103-105). И код клинички несекреторних тумора се не може са сигурношћу искључити могућност секреције прекурсора стероида, те се код свих пацијената мора спровести комплетна ендокринолошка евалуација (82-84). Клиничке манифестације код функционално активних тумора зависе од тога који је од хормона доминантан, мада се најчешћа јавља плурихормонална секреција. Уколико клиничком сликом превладава хиперсекреција једног хормона, онда је то најчешће кортизол (64, 66, 103-106).

Хиперкортицизам је најчешћа клиничка манифестација функционалних адренкортикалних аденома, а и преко 60% карцинома су, такође, хормонски активни (64, 65). У склопу Cushing-овог синдрома, АСТН-независни ентитет је заступљен са око 20%, и обухвата аденоме (10%) и карциноме надбубрежних жлезда (8%), микронодуларну и макронодуларну адреналну хиперплазију (2%) (64-67). Клиничка слика која га карактерише се брзо развија у року од 3-6 месеци, и суштински се не разликује, уз одређене специфичности, од АСТН-зависног хиперкортицизма. Код карцинома надбубрежних жлезда прогресија је бржа, изражена је вирилизација, а хипертензија и хипокалијемија су честе због високих концентрација кортизола и његових прекурсора. Знаци ексцесивне продукције кортизола могу изостати, а могућа је појава компресивног синдрома и/или инвазије околних ткива. Уз кортизол је често присутна и хиперсекреција сексуалних хормона (107-112). Код 5-20% болесника са

инциденталомима надбубрежних жлезда присутан је тзв. субклинички Cushing-ов синдром. Карактеристични клинички симптоми хиперкортицизма углавном изостану, а ипак постоје одређена одступања у резултатима хормонских тестова НРА осовине. Досадашња истраживања су показала да ови болесници имају повећану учесталост артеријске хипертензије, интолеранције глукозе, дислипидемије и гојазности, што су основне ставке метаболичког синдрома. Базално повишене вредности кортизола и ДНЕА, губитак циркадијалног ритма лучења, изостанак супресије у дексаметазонским тестовима, уз супресију АСТН, чине основу дијагностичког алгоритма код ових болесника (67, 84, 108-112).

Примарни хипералдостеронизам (Conn-ов синдром) се дијагностикује у 1,1-10% свих тумора надбубрежних жлезда, а 3,5-10% у популацији са хипертензијом. Код 2/3 болесника узрок је хиперплазија надбубрежних жлезда, док је аденокортикални аденом заступљен у око 30% случајева. Алдостерон продукујући карциноми ових жлезда су изузетно ретки (84, 89, 113). Клиничке манифестације хиперсекреције минералокортикоида су артеријска хипертензија и хипокалијемија, које се испољавају у виду малаксалости, грчева у мишићима, повећаног осећаја жеђи и учесталог мокрења. Функционалним тестирањем се налазе хипокалијемија ($<2,5\text{mmol/L}$), хипернатремија, метаболичка алкалоза, повишен серумски алдостерон уз супримирану концентрацију ренина у плазми (PRA од енгл. *Plasma Renin Activity*). С обзиром да око 50% болесника са Conn-овим синдромом нема изразиту хипокалијемију, њено одређивање нема прогностичку вредност. Као валидни дијагностички параметар користи се одређивање односа алдостерона и PRA. Вредности односа алдостерон/PRA >20 и концентрација алдостерона $>15\text{ng/dL}$ потврђују дијагнозу (113-116). Након овог теста потребно је спровести и један од потврдних тестова: натријум супресиони тест, тест супресије физиолошким раствором, тест супресије флудрокортизоном или каптоприлски тест (117, 118).

Хиперпродукција сексуалних хормона као последица експанзивног процеса је изузетно ретка, а када се јави треба посумњати најпре на карцином коре надбубрежних жлезда. Типична симптоматологија се манифестује појавом вирилизације код жена и феминизације код мушкараца. Ендокринолошким тестирањем код ових болесника у серуму се детектују повишене вредности тестостерона, андростендиона и ДНЕА, док је код феминизирајућих тумора повишен и ниво естрадиола у серуму (84, 85, 88, 89,).

Учесталост тумора сржи надбубрежних жлезда у литератури варира од 1,5-18%, мада је реална преваленца око 4-5% у општој популацији (82, 86, 87, 89). Око 30% свих катехоламин секретујућих тумора данас се откривају као инциденталоме (86, 119, 120). Клиничка презентација може бити веома варијабилна, од асимптоматске до повремених главобоља, хипертензивних криза, знојења, палпитација као последице хиперсекреције катехоламина. Симптоми се, типично, јављају у атацима (пароксизмима) различите учесталости и трајања, али по посебном образцу за сваког

болесника (119-122). Некадашње традиционално правило „10%” у етиопатогенези ових тумора дуго времена је нетачно и неактуелно. Сматрало се, наиме, да је 10% феохромоцитома “нетипично”, тј. да су, малигни, билатерални, екстрадренални, нормотензивни, те да је се јављају у дечјем узрасту и у склопу наследних синдрома. Према новијим подацима, изолована пароксизмална хипертензија јавља код свега 30% болесника. У појединим истраживањима, нормотензивних болесника је било и до 50%. Учесталост феохромоцитома у оквиру наследних синдрома износи 20-30%, екстрадреналних 20%, малигних 35%, а у дечјем узрасту и до 20% случајева (86, 119-122). Раније коришћени дијагностички алгоритам који је подразумевао биохемијску потврду продукције адреналина и норадреналина показао се недовољно ефикасан. Наиме, феохромоцитомима често не производе типичне знаке и симптоме катехоламинског ексцеса, нити позитивне тест резултате. Такође, између пароксизмалних напада концентracије катехоламина су најчешће уредне (86, 87, 98). Одређивање метанефрина (орто-метилованих метаболита катехоламина) у плазми показао се као најефикаснији дијагностички метод са сензитивношћу до 99% (98-103). У двосмисленим случајевима, саветује се комбинација више тестова (слободни/фракционирани метанефрини у плазми/урину, ванилманделична киселина, хромогранин А). Ако су и поновљени тестови умерено позитивни, може се извести и супресиони клонидински тест у циљу диференцијалне дијагнозе физиолошке од аутономне хиперкатехоламинемije. Према званичним препорукама и смерницама, тек након биохемијске потврде, треба приступити морфо-функционалним дијагностичким методама у сврху локализације тумора (121-124).

У случају нефункционалних односно тзв. „немих“ тумора надбубрежних жлезда, најчешће први знак болести је абдоминални бол, који је последица екстрадреналне пропагације на нервне плексусе или околне органе. Код оболелих од карцинома могу бити присутни и клинички знаци у склопу паранеопластичног синдрома. Сумњу на малигну природу тумора повећава присуство увећаних регионалних парааорталних лимфних нодуса, сумња на удаљене метастазе или суспектна инфилтрација околних органа (82-85, 88-90).

1.4. Визуализациони дијагностички модалитети

Клиничка сигнификантност, специфична анатомска локализација и дискретна метаболичка активност примарних тумора хипофизе и надбубрежних жлезда, представљају дијагностички изазов. Након иницијалне клиничке и лабораторијске потврде, визуализационе методе се примењују за идентификацију и локализацију експанзивних процеса, као и при иницијалној хируршкој експлорацији. Са развојем техничких предуслова за оптималну визуализацију промена, формирао се и

дијагностички алгоритам који подразумева примену радиолошких (анатомско-морфолошких) модалитета у комбинацији с нуклеарно-медицинским (морфо-функционалним) испитивањем (125-128). Правовремена и рационална употреба визуализационих дијагностичких метода, доприноси смањењу компликација, оптимизацији трошкова лечења и квалитетнијем планирању ресурса у здравственом систему.

1.4.1. Радиолошке карактеристике експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда

Увођењем мултидетекторске/мултислајсне компјутеризоване томографије (MDCT/MSCT од енгл. *Multi-Detector/Multi-Slice Computed Tomography*) у рутинску дијагностику, ова метода је врло брзо постала „златни стандард“ у области ендокрине патологије. Најновије генерације 128/256-слајсних MSCT-а омогућавају бржу аквизицију и добијање слика високе резолуције. Последњих година, захваљујући напретку технологије, а нарочито побољшању резолуције и брзине аквизиције, магнетна резонанца (MRI од енгл. *Magnetic Resonance Imaging*) омогућава прецизнију евалуацију природе туморских маса, посебно коришћењем контрастних средстава у оквиру динамских студија (DCE-MRI од енгл. *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging*) (125-127).

Конвенционални и DCE-MRI преглед селарне регије је метода избора у делинеацији и сагледавању односа експанзивних процеса хипофизе са околним структурама. Изузев у ситуацијама када је MRI недоступна и контраиндикована, MSCT се практично више и не користи. Разлози томе су пре свега непотребно излагање јонизујућем зрачењу региона главе и врата, као и ниска сензитивност (47-80%) и специфичност (око 70%) (125-129). Просечна величина аденома хипофизе варира од 5-10mm, а сматра се да се аденоми мањи од 1,5-2mm не визуализују на већини конвенционалних MRI (126-131).

Услед различите динамике апсорпције гадолинијумског (Gd-DTPA) контрастног средства, MRI се сматра супериорном методом, са сензитивношћу до 90% и позитивном предиктивном вредности до 86% (125-132). У већини случаја аденоми се могу издиференцирати као хипоинтензивни сигнал који се постконтрастно не појачава, јер туморско ткиво спорије апсорбује контрастно средство и приказује се као фокална зона нижег интензитета сигнала у односу на остатак ткива жлезде. Међутим, постоје и тзв. „меки“ аденоми који апсорбују контрастно средство, и могу бити „пропуштени“ MRI прегледом. У прилог томе су и подаци студија о корелацији (60-70%) тумора идентификованих MRI прегледом са хируршким (патохистолошким) налазом. Чак и увођење DCE-MRI прегледа који омогућава аквизицију у року од

неколико секунди након апликације контрастног средства, само делимично побољшава овај корелациони однос (129-132). Међутим, MRI представља супериорну визуализациону методу у евалуацији екстраселарне екстензије и захватања кавернозних синуса, компромитације оптичке хијазме и оптичких нерава, као и потврду интактности венског компартмента (130-134).

Улога дијагностичке радиологије у евалуацији тумора надбубрежних жлезда састоји се у детекцији морфолошких промена и њиховој диференцијацији. Међутим, у одабиру адекватног модалитета нема званичног консензуса. MSCT и MRI имају подједнако високу сензитивност (више од 90%) и не тако добру специфичност (50-90%) (84-89). Америчко друштво ендокринолога саветује евалуацију сваке новооткривене промене након 3-6 месеци од иницијалног налаза, а затим једном годишње кроз 2 године. За туморе мање од 2cm не препоручује се даље радиолошко праћење (84-89). Као лимитирајуће факторе примене MRI у односу на MSCT наводи се, још увек, шира недоступност самих уређаја, затим дужина прегледа, као и појава артефаката проузрокованих физиолошким процесима у абдомену. MRI има предност код деце, трудница, већ оперисаних или болесника који су преосетљиви на једна контрастна средства (135-137).

У MSCT карактеризацији експанзивних процеса надбубрежних жлезда, главни параметри су процена величине и облика, постојања цистичних промена, калцификата, хомо/хетерогености тумора, хипер/хиповаскуларизације. Посебно је важна детекција постојања масти, с обзиром да су бенигни тумори изразито богати интрацелуларним липидима. Мерењем апсорпцијских коефицијената, који су код аденома мањи од 10 Hounsfield-ових јединица, може се скоро са 100% специфичности искључити постојање малигнитета (137-139). Постојање калцификата у надбубрежним жлездама може бити идиопатско, али се сусреће и код неопластичних и упалних процеса (138, 139). Код аденома који су сиромашни мастима а чине 10-40% свих тумора, брзо испирање контрастног средства, веће од 50% након 10-15 минута, обележје је бенигног процеса (сензитивност 82-97%, специфичност 92-100%) (137, 139). MRI преглед у техници снимања СНИ модалитетом (од енгл. *Chemical Shift Imaging*) показао се супериорнијим у дијагнози аденома сиромашних мастима (134-136).

У диференцијалној дијагнози важно је нагласити да су типични феохромоцитомии солидни и хиперваскуларизовани на MSCT-у, високог су интензитета MRI сигнала на T2 секвенцама, а могу да садрже и подручја централне некрозе и/или крварења. Међутим, често су атипични и овим радиолошким методама се не могу са сигурношћу издиференцирати од других експанзивних процеса (134-138).

Услед свих мањкавости радиолошких модалитета у детекцији, пре свега секреторних тумора, препоручљиво је планирати функционалну односно, последњих година све актуелнију, молекуларну нуклеарно-медицинску дијагностику.

1.4.2. Нуклеарно-медицинске карактеристике експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда

У високо развијеним земљама света, нуклеарна медицина заузима важно место у дијагностичком алгоритму експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда. Нажалост у већини остатка света, па тако и код нас, нуклеарно-медицински модалитети се примењују знатно ређе а као најважнији разлог, поред недостатка адекватне опреме, је и непостојање тимске сарадње између ендокринолога и специјалиста нуклеарне медицине. Наиме, експанзивни процеси хипофизе и надбубрежних жлезда су углавном праћени сложеним клиничким манифестацијама, те је њихова дијагностика, терапија и дуготрајно праћење сложено и захтева мултидисциплинарни приступ у специјализованим установама, тзв. „центрима изврности” (140-141).

Највише употребљавани модалитет у дијагностичкој ендокринологији је емисиона компјутеризована томографија појединачним фотонима (SPECT од енгл. *Single Photon Emission Computed Tomography*), којом се на основу биодистрибуције и просторне расподеле радиофармацеутика у циљном ткиву/органу омогућава испитивање и функције и морфологије, што представља њену најзначајнију специфичност. Позитронска емисиона томографија (PET од енгл. *Positron Emission Tomography*) представља најмлађу и најсавременију у низу софистицираних техника молекуларне дијагностике за рану детекцију великог броја бенигну и малигну тумора. Међутим, PET није рутинска метода у диференцијацији експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда најпре због још увек недовољне диступности самих уређаја (PET/CT, PET/MRI) као ни високо специфичних ултракратко живећих радиофармацеутика (142-144). Захваљујући потенцијалима ових метода значајно се убрзава постављање тачне дијагнозе, и тиме доприноси правовременом и адекватном планирању лечења, процени терапијских резултата, па самим тим и бољој прогнози болести.

Сцинтиграфски модалитети нису позиционирани у званичним водичима и смерницама експанзивних процеса хипофизе, за разлику од дијагностичких алгоритама функционалне евалуације адреналних маса (145). Наиме, радиолошки модалитети у великом броју случајева не могу да издиференцирају експанзивне процесе у смислу адреналне или медуларне пропагације, изузев када су у мањем броју случаја хиперваскуларизовани или садрже подручја централне некрозе и/или крварења (134-138). Према званичним водичима, радиофармацеутик избора у функционалној евалуацији тумора сржи надбубрежних жлезда је mIBG (од енгл. *meta-iodo-benzylguanidine*) обележен изотопима ^{131}I и ^{123}I . С обзиром да је структурни аналог норадrenalина, mIBG се акумулира у туморима хромафиног ткива пропорционално

броју неуросекреторних гранула. Висока специфичност (95-100%), и сензитивност (од 77% са ^{131}I до 90% са ^{123}I) још увек га чине методом првог избора у евалуацији феохромоцитоме, најпре што су високо сензитивни позитронски радиофармацеутици недоступни широј употреби. Такође, синтезирани преузимања $m^{123/131}\text{IBG}$ од стране ћелија хромоафиног ткива, користити се и за планирање радионуклидне терапије овим радиофармацеутиком (146-151). У склопу дијагностичког алгоритма адреналних маса налазе се деривати холестерола обележени са ^{131}I , мада су данас у највећој мери комерцијално недоступни. Сцинтиграфија обележеним јодохолестеролом може бити корисна у диференцијацији АСТН-зависног од АСТН-независног Cushing-овог синдрома, Conn-овог синдрома као и локализацији адреналног ткива након обостране адреналектомије (145, 152, 153).

Потенцијал нуклеарно-медицинских модалитета у евалуацији експанзивних процеса хипофизе постаје актуелан последњих година, највише захваљујући пионирским покушајима циљане радионуклидне терапије инвазивних и агресивних форми ових тумора (154-162). Циљ ових метода је да се потврди постојање и функционалност тумора, и да се процени евентуална терапијска ефикасност. Упркос интензивној примени дијагностичких метода, тумори хипофизе често остану окултни, тако да и центри са вишедеценијских искуством у овој области, саветују примену више од једног визуализационог модалитета (125, 129-131, 140, 141).

Чињеница да тумори хипофизе експримирају рецепторе за соматостатин (SSTR од енгл. *Somatostatin Receptor*) је одавно позната, али студије које су користиле аналоге соматостатина у оквиру дијагностичког алгоритма нису бројне, и већином се свode на рандомизирани приказе случаја. Резултати истраживања спроведених у *in-vitro* условима показују да аденоми хипофизе експримирају свих пет класа SSTR, мада постоји разлика у синтези експресије, а и често више подтипова коегзистира на мембрани исте ћелије. Секреторни аденоми експримирају у највећој мери SSTR2 и SSTR5, док је једино код АСТН секреторног аденома доминантан SSTR5 (163-169). Још увек не постоји јасан консензус у смислу преминације одређене класе рецептора код несекреторних аденома. Док резултати једних студија сугеришу да само 40% ових тумора експримира SSTR (169-171), истраживања других показују варијабилну експресију свих класа ових рецептора (171-174). Треба нагласити да хипофиза физиолошки експримира доминантно SSTR5, а у мањој мери и остале подтипове (169, 171-174).

Како је природни соматостатин у организму веома нестабилан (време полуживота је краће од два минута) синтетисани су дугоделујући аналози који су, у дијагностичке сврхе, обележени гама емитерима (175-177). Сцинтиграфија аналогом соматостатина ^{111}In -PENTETREOTIDE (Octreoscan[®]) (од енгл. ^{111}In -diethylenetriaminepentaacetic acid-d-phenylalanyl¹-octreotide) је дуго називана „златним стандардом“ у дијагностици неуроендокриних тумора, са највећим афинитетом за

SSTR2. Због сличног афинитета за соматостатинске рецепторе (највећи за SSTR2, а мањи за SSTR3 и SSTR5), бољих физичких особина, лакше доступности и ниже цене, у употреби је и ^{99m}Tc -HYNIC-TOC (Tektrotyd®) (од енгл. *^{99m}Tc -hydrazinonicotinyl acid-d-phenylalanyl¹-tyrosine³-octreotide*). Шта више, резултати новијих студија показују већу сензитивност овог радиофармацеутика у односу на ^{111}In -PENTETREOTIDE, у локализацији свих функционалних подтипова тумора хипофизе а нарочито пролактинома и соматотропинома (178-180). Висока дијагностичка тачност омогућила је, последњих година све је актуелнију, терапијску употребу радиообележених (^{177}Lu , ^{111}In) форми ових једињења (PRRT од енгл. *Peptide Receptor Radionuclide Therapy*), нарочито за резидуалне, рекурентне и високо агресивне форме тумора хипофизе (154-162). Наиме, хипофиза је један од најнеприступачнијих органа код човека и због тога је неопходна комбинација различитих терапијских модалитета да би се постигао максималан учинак. Већина званичних водича наводи и могућу употребу наведених аналога соматостатина као веома сензитивне у евалуацији феохромоцитома, нарочито код mIBG негативних налаза (119, 149, 181-183). У случају адреналних неоплазми, резултати су опречни (184-186).

Фармацеутик DMSA (од енгл. *Dimercaptosuccinic Acid*) обележен петовалентним радиоактивним изотопом ^{99m}Tc ($^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA), који је у конвенционалној нуклеарно-медицинској дијагностици у вишедеценијској употреби (187-189). Увођењем тераностичког терапијског приступа, односно употреби дијагностичко-терапијских „парова“ специфичних радионуклида и радиофармацеутика, како би се постигли што оптималнији резултати (154-162), у пракси је и употреба DMSA обележене радиоактивним изотопима ренијума ($^{188}\text{Re}/^{186}\text{Re}$). Према званичним водичима, $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA се и даље користи са високом сензитивношћу у евалуацији медуларног тиреоидног карцинома и других неуроендокриних тумора, затим тумора дојке, мозга, плућа, као и примарних и метастатских карцинома простате и малигног меланом (190-194). Структурна сличности са фосфатним ањоном, омогућава унутарћелијску акумулацију овог радиофармацеутика подсредством $\text{Na}/\text{PO}_4^{3-}$ котранспортног система тип 3 (NaPi-III). Појачана митотска активност и глукозом посредована ацидоза туморских ћелија, такође, доприносе повећаној акумулацији овог алкалног радиофармацеутика (187, 188, 195, 196). Евалуација тумора хипофизе сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA приказана је у неколико истраживања, са варијабилним резултатима, сугеришући да несепецифични механизам акумулације највероватније зависи од структурних унутарћелијских промена (197-199).

Туморотропни радиофармацеутик ^{99m}Tc -MIBI (од енгл. *^{99m}Tc -methoxy²-isobutyl-isonitrile-copper(I)-tetrafluoroborate*) је липофилни моновалентни катјон који се пасивном дифузијом акумулира ендомитохондријално, највероватније услед негативног трансмембранског потенцијала и смањене експресије гликопротеинског транспортног система из MDR (од енгл. *Multiple Drug Resistance*) групације. Појачан

метаболизам туморских ћелија и процеси апоптозе у митохондријама, одговорни су за интезивну реверзибилну акумулацију овог радиофармацеутика (200). Као дијагностички модалитет са највећом сензитивношћу, сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MIBI се налази у склопу званичних водича за детекцију хиперплазије и аденома паратиреоидних а жлезда (202, 203) као и у малигним туморима дојке. (191). Бенигни и добро диферентовани малигни тумори хипофизе, карактеришу се спорим растом због присутне апоптозе и ниске пролиферативне способности туморских ћелија. Код секреторних тумора хипофизе постоје значајне разлике у метаболичким процесима и у прокрвљености здравог и туморског ткива (204, 205). У складу са наведеним карактеристикама, резултати више истраживања пријављују појачану акумулацију ^{99m}Tc -MIBI у аденомима хипофизе (206, 207). Наиме, хипофиза је један од најбоље прокрвљених органа уопште и има изузетну способност адаптације, укључујући да се волумен жлезде повећава и до два пута (205). У патолошким процесима, истовремено партиципирају број и волумен метаболички активних ћелија, као и промоција саме васкуларизације жлезде. У контексту ове тзв. пластичности хипофизе може се наћи аденом метаболички активнији, васкуларизованији и дупло већи од нормалног ткива жлезде (10, 12, 39, 204). У случају адrenalних тумора, резултати евалуације са ^{99m}Tc -MIBI своде се на неколико приказа случаја (208).

1.5. Терапија болесника са експанзивним процесима хипофизе и надбубрежних жлезда

Након постављене дијагнозе експанзивних процеса хипофизе и/или надбубрежних жлезда, неопходно је израдити алгоритам лечења за сваког болесника, потпуно индивидуално. Основни циљеви терапије су: одстранити туморску масу, уклонити симптоме и знакове болести, нормализовати хормонски статус, поправити квалитет и дужину живота болесника, избећи компликације и трајну хормонску супституциону терапију. Терапијски алгоритам обухвата (57-60, 63, 68, 69, 70, 74, 80, 81, 84, 86, 89, 97, 114, 119, 155, 156):

- медикаментозну терапију (агонисти допамина, аналози соматостатина, инхибитори стероидогенезе, хормонска супституциона терапија),
- хируршки приступ (трансфеноидна, трансранијална и ендоскопска хипофизектомија, односно једнострана или обострана адrenalектомија),
- радиотерапију (конвенционални извори зрачења, брахитерапија, стереотактичко зрачење линеарним акцелераторима, радиохируршке методе- „*gamma knife*”),
- хемиотерапију,
- циљану радионуклидну терапију,
- генску терапију.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ

2.1. Циљ студије

Основни циљ истраживања био је да се испитају параметри дијагностичке поузданости (предиктивне вредности, односи веродостојности и укупна тачност) сцинтиграфије туморотропним радиофармацеутицима у морфо-функционалној евалуацији експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда.

У складу са основним циљем, дефинисани су и конкретни задаци:

2.1.1. Утврђивање сцинтиграфских карактеристика експанзивних процеса хипофизе у односу на постојање тумора и њихову секреторну активност:

2.1.1.1. сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -MIBI,

2.1.1.2. сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA,

2.1.1.3. сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС.

2.1.2. Утврђивање сцинтиграфских карактеристика експанзивних процеса надбубрежних жлезда у односу на постојање тумора и њихову секреторну активност:

2.1.2.1. сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -MIBI,

2.1.2.2. сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA,

2.1.2.3. сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС.

2.1.3. Утврђивање комбиноване предиктивне вредности сцинтиграфских карактеристика са ^{99m}Tc -MIBI, $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA и ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС, у односу на постојање и секреторну активност тумора хипофизе и надбубрежних жлезда.

2.2. Хипотезе

Истраживање се заснива на следећим претпоставкама:

1. Сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MIBI има високу сензитивност и специфичност у морфо-функционалној евалуацији експанзивних процеса хипофизе и омогућава прецизно одређивање локализације наведених промена.
2. Сцинтиграфија са $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA има високу сензитивност и специфичност у морфо-функционалној евалуацији експанзивних процеса хипофизе, и омогућава прецизно одређивање локализације наведених промена.
3. Сцинтиграфија са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC има високу сензитивност и специфичност у морфо-функционалној евалуацији експанзивних процеса хипофизе, и омогућава прецизно одређивање локализације наведених промена.
4. Сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MIBI има високу сензитивност и специфичност у морфо-функционалној евалуацији експанзивних процеса надбубрежних жлезда, и омогућава прецизно одређивање локализације наведених промена.
5. Сцинтиграфија са $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA има високу сензитивност и специфичност у морфо-функционалној евалуацији експанзивних процеса надбубрежних жлезда, и омогућава прецизно одређивање локализације наведених промена.
6. Сцинтиграфија са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC има високу сензитивност и специфичност у морфо-функционалној евалуацији експанзивних процеса надбубрежних жлезда, и омогућава прецизно одређивање локализације наведених промена.
7. Постоји корелација између стандардних дијагностичких параметара и параметара добијених сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -MIBI, $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA и ^{99m}Tc -HYNIC-TOC.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

3.1. Испитаници

Истраживање представља клиничку, опсервациону, неинтервентну студију пресека, којом је обухваћено је 46 болесника оба пола (23 са експанзивним процесом хипофизе и 23 са експанзивним процесом надбубрежних жлезда) који су у току 2015/16. године били лечени у Центру за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клиничког центра (КЦ) Крагујевац. Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета КЦ Крагујевац (који се у свом раду придржава правила Добре Клиничке Праксе). Сви испитаници су испуњавали критеријуме за укључење у студију и нису имали ни један критеријум за искључивање (наведени даље у тексту). После упознавања и евентуалне дискусије о протоколу, испитници, или њихов законски заступник, су својеручно потписали образац Информисаног пристанка.

3.2. Методе истраживања

Протокол истраживања је подразумевао да комплетно истраживање буде обављено током 7 посета болесника. Клиничка евалуација хипофизе и надбубрежних жлезда испитаника спроведена је током прве четири посете, а у следећим посетама извршена је сцинтиграфска евалуација експанзивних процеса (Табела 3.2.1.)

Табела 3.1. Протокол истраживања

Посета	I	II	III	IV	V	VI	VII
временски оквир - недеље	1	2±1	3±1	4±1	6±2	10±2	14±2
информисани пристанак	X						
укључујући/искључујући критеријуми	X	X	X	X	X	X	X
лична и породична анамнеза	X						
ендокринолошки преглед	X						
комплетна крвна слика, седиментација	X						
биохемијске анализе, медијатори запаљења	X						
параметри функције ендокриних жлезда		X					
параметри липидног статуса и електролита		X					
MSCT			X				
MRI				X			
сцинтиграфија са ^{99m} Tc-HYNIC-TOC					X		
сцинтиграфија са ^{99m} Tc(V)-DMSA						X	
сцинтиграфија са ^{99m} Tc-MIBI							X

Посета 1: Током ове посете, размотрени су критеријуми за укључивање и искључивање испитаника из студије. Циљаним клиничким ендокринолошким прегледом, извршена је евалуација хипофизе и надбубрежних жлезда усмерена у циљу откривања дисфункције и/или експанзивног процеса. За сваког испитаника су прикупљени анамнестички подаци у складу са стандардизованим анамнестичким обрасцем, који садржи податке о демографским и социо-економским подацима, као и подацима из личне и породичне анамнезе (претходне и друге хроничне болести, дисфункција или експанзивни процеси ендокриних жлезда). Током ове посете, поред анамнестички података, пацијентима је узиман узорак крви за одређивање стандардних анализа у Служби за лабораторијску дијагностику КЦ Крагујевац, у циљу евалуације:

- биохуморалног синдрома запаљења: комплетна крвна слика, седиментација, леукоцитарна формула, С-реактивни протеин (CRP), фибриноген,
- биохуморалног синдрома некрозе јетре: аспартат аминотрансаминаза (AST), аланин аминотрансаминаза (ALT), γ -глутамил трансептидаза (γ -GT) лактат дехидрогеназа (LDH), алкална фосфатаза (ALP), укупни и директни билирубин,
- биохуморалног синдрома нарушене синтетске функције јетре: укупни протеини, албумини и глобулини,
- биохуморалног синдрома нарушене функције бубрега: уреа, креатинин и мокраћна киселина.

Критеријуми за укључивање:

1. старост пацијента изнад 18 година,
2. постављена диференцијална дијагноза експанзивног процеса неуроендокриног система,
3. потписан формулар информисаног пристанка (дато довољно времена после детаљног информисања о студији).

Критеријуми за искључивање:

1. старост пацијента испод 18 година,
2. труднице, дојиље, жене које намеравају да остану трудне, жене у репродуктивном периоду које не користе контрацептивна средства или друге методе за спречавање нежељене трудноће,
3. позитиван биохуморални синдром запаљења: CRP > 5mg/L, убрзана седиментација (>10mm у првом сату) и леукоцитоза (>10,2x10⁹/L), као и присутни клинички знаци запаљења и инфекција у претходних 14 дана,
4. позитиван биохуморални синдром некрозе јетре: дефинисан као вредност AST или ALT или γ -GT више од 2,5 пута у односу на горњу границу референтних вредности, као и вредност укупног или директног билирубина

- изнад горње границе референтних вредности (осим ако је постојао од раније дијагностикована урођена хипербилирубинемија),
5. снижена синтетска функција јетре: хипопротеинемија праћена хипоалбуминемијом,
 6. смањена функције бубрега: присутна азотемија, дефинисана као вредност креатинина изнад $120\mu\text{mol/L}$, уреје изнад 12mmol/L и мокраћне киселине изнад горње границе референтних вредности,
 7. нерегулисана артеријска хипертензија (артеријски притисак виши од 150/90 mmHg), васкуларни инцидент у протеклих 6 месеци (исхемијска болест срца, цереброваскуларна болест, периферна васкуларна болест),
 8. постојање малигне болести,
 9. примена терапије која може утицати на испитиване параметре.

Посета 2: У току ове посете извршена је додатна функционална дијагностика неуроендокриног система, која је подразумевала узимање узорака крви пацијентима за одређивање лабораторијских анализа у циљу евалуације:

- параметара функције хипофизе и надбубрежних жлезда-пролактин у дневном профилу у 8, 11, 13 часова, профил кортизола у 8, 16, 20, 24 часова, тест супресије дексаметазоном (DST скрининг, DST нискодозни и високодозни, у Центру за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац, АСТН, IGF-1, FSH, LH, β -естрадиол, прогестерон, тестостерон, алдостерон у миру и напору, PRA у умиру и напору, адреналин, норадреналин, слободни метанефрин у плазми (f-метанефрин) у Служби за лабораторијску дијагностику КЦ Крагујевац,
- параметара функције штитасте и параштитастих жлезда- TSH, fT4, антитела на тиреоидну пероксидазу (anti-TPO-Ab) антитела, паратиреоидни хормон (PTH) у Центру за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац, витамина D у Служби за лабораторијску дијагностику КЦ Крагујевац,
- параметара функције панкреаса – алфа амилаза, орални тест толеранције глукозе (OGTT) са 75г глукозе, са одређивањем концентрација глукозе и инсулина у 0, 120 минути у Центру за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац,
- параметара липидног статуса: укупни холестерол, триглицериди, холестерол везан за липопротеине мале густине (LDL) и холестерол везан за липопротеине велике густине (HDL) у Служби за лабораторијску дијагностику КЦ Крагујевац,
- нивоа електролита у серуму: натријум (Na), калијум (K), калцијум (Ca) у Служби за лабораторијску дијагностику КЦ Крагујевац.

У следећим посетама је, према званичним водичима и смерницама дијагностичког алгорита, спроведена морфолошка евалуација експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда (57, 63, 70, 76).

Посета 3: Морфолошке карактеристике селарног региона сфеноидне кости лобање магнетном резонанцом, у Центру за радиолошку дијагностику КЦ Крагујевац.

Посета 4: Морфолошке карактеристике региона надбубрежних жлезда мултислајсном компјутеризованом томографијом у Центру за радиолошку дијагностику КЦ Крагујевац.

На основу спроведених клиничких и морфолошких параметара, конзилијум ендокринолога из Центра за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, КЦ Крагујевац поставио је дијагнозу експанзивног процеса хипофизе и /или надбубрежних жлезда, а која је садржала минимално две информације: локализација експанзивног процеса и функцијски статус туморског ткива.

У даљу евалуацију нуклеарно-медицинским дијагностичким методама, укључени су само испитаници са јасним морфолошким супстратом и прецизно дефинисаним функцијским статусом наведених експанзивних промена.

3.2.1. Сцинтиграфија туморотропним радиофармацеутицима

У студији су коришћени туморотропни радиофармацеутици који према литературним подацима имају способност акумулације, специфичним или неспецифичним механизмом, у експанзивним процесима ендокриних жлезда (178, 179, 187, 188, 197-199, 206, 207). Сви радиофармацеутици су реституисани елуатом ^{99m}Tc -пертехнетата ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4^-$) добијеним елуирањем Молибден-Технецијум генератора ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ генератор, ELUMATIC III[®] Iba Molecular, Француска) по поступку наведеном од стране произвођача:

- ^{99m}Tc -MIBI ($\text{TcP-15}^{\text{®}}$ Институт за нуклеарне науке „Винча“): Бочица са фармацеутиком је постављана у оловни заштитни контејнер а затим је асептичким поступком додавано 1 до 3 ml елуата у дози од 5,5 GBq. Бочица се затим вади из контејнера и поставља у водено купатило, где се врши инкубација на 100°C у трајању од 20 минута. Раствор се након инкубације, а пре прве апликације, хлади на собној температури најмање 30 минута. Обележени раствор је стабилан за употребу 5 сати након обележавања, а сваком пацијенту је и.в. апликована доза од 555MBq до 740MBq. Снимање на гама камери је спроведено након 15 и 120 минута од апликације.
- $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA ($\text{TcP-5}^{\text{®}}$ Институт за нуклеарне науке „Винча“): Бочица са фармацеутиком је постављана у оловни заштитни контејнер а затим је

асептичким поступком додавано 2ml воденог раствора 1%NaHCO₃ и одмах потом 4ml елуата у дози од 740MBq. Обележени раствор се промућка и стабилан је за употребу 4 сата након обележавања, а сваком пацијенту је и.в. апликована доза од 555MBq до 740MBq. Снимање на гама камери је спроведено након 120 минута од апликације.

- ^{99m}Tc-HYNIC-TOC (Tektrotyd[®] Polatom, Мађарска): Бочица са фармацеутиком је постављана у оловни заштитни контејнер а затим је асептичким поступком додавано 0,5ml етилен диамино-диацетатне киселине, претходно реституисане са 1ml воде за ињекције, и одмах потом 1ml елуата у дози од 740MBq до 2200MBq. Бочица се затим вади из контејнера и поставља у водено купатило, где се врши инкубација на 80°C у трајању од 20 минута. Раствор се након инкубације, а пре прве апликације, хлади на собној температури најмање 30 минута. Обележени раствор се промућка и стабилан је за употребу 4 сата након обележавања, а сваком пацијенту је апликована и.в. доза од 555MBq до 740MBq. Снимање на гама камери је спроведено након 120 минута од апликације.

3.2.2. Припрема пацијената и снимање на гама камери

За сваког испитаника, сцинтиграфија тумотропним радиофармацеутицима спроведена је консекутивно у временским интервалима не мањим од четири недеље између сваке процедуре, а пре евентуалних терапијских интервенција (медикаментозних и/или хируршких). Аквизиције су урађене на дводетекторској гама камери која омогућава томографско снимање (Siemens E.cam[™], Немачка) опремљеном нискоенергетским високорезолутивним колиimatorима са паралелним отворима. Свим испитаницима иницијално је урађена сцинтиграфија целог тела, користећи матрицу величине 256x1024 пиксела, енергетски фотопик од 140keV, ширином прозора од ±10% и брзином аквизиције од 12cm у минуту. Затим је урађена у SPECT модалитету, циљана сцинтиграфија селарног региона сфеноидне кости лобање и региона надбубрежних жлезда, користећи матрицу величине 128x128 пиксела, зум величине 1,23, 128 пројекција за 360° ротације, са трајањем од 30 секунди по пројекцији. Обрада добијених томографских подака извршена је помоћу матичног софтвера за итеративну реконструкцију (Syngo-E.cam[™]) са 10 итерација и 4 субсета (OSEM од енг. *Ordered Subset Expectation Maximization*) чиме су добијени пресеци кроз ткиво величине 3,9mm. Добијени подаци су приказани у трансверзалним, короналним и сагиталним пројекцијама, и анализирани квалитативном и семиквантитативном анализом.

3.2.3. Квалитативна анализа

Квалитативна анализа је извршена од стране специјалисте нуклеарне медицине визуалном анализом трансверзалних, короналних и сагиталних пресека добијених у SPECT модалитету. Познавајући фармакокинетику коришћених радиофармацеутика, посебна пажња је посвећена местима могућег физиолошког накупљања (пљувачне жлезде, штитаста жлезда, паренхим јетре и слезине, танко и дебело црево, паренхим бубрега) и путевима елиминације из организма (пијелокаликсни систем и мокраћна бешика). Зонама могућег патолошког накупљања радиофармацеутика се сматрају сва она места изван горе поменутих, а сцинтиграфски налази су категорисани у две категорије у односу на дистрибуцију радиофармацеутика циљном ткиву. У складу са полазним хипотезама, добијени налази су евалуирани компарацијом са стандардним радиолошким дијагностичким параметрима.

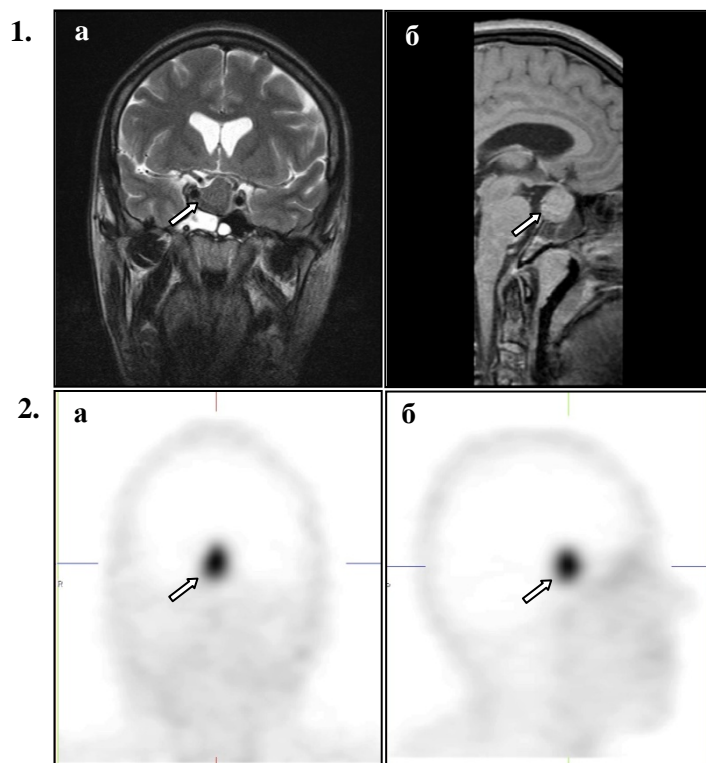
Квалитативна анализа експанзивних процеса хипофизе:

- **Позитиван налаз**–визуализују се зоне фокално појачане акумулације радиофармацеутика у нивоу селарног региона сфеноидне кости лобање,
- **Негативан налаз**–не визуализују се зоне фокално појачане акумулације радиофармацеутика у нивоу селарног региона сфеноидне кости лобање. (Слика 3.2.1.).

Квалитативна анализа експанзивних процеса надбубрежних жлезда:

- **Позитиван налаз**–визуализују се зоне фокално појачане акумулације радиофармацеутика у региону надбубрежних жлезда јачег интензитета у односу на физиолошку акумулацију у бубрежном паренхиму,
- **Негативан налаз**–не визуализују се зоне фокално појачане акумулације радиофармацеутика у нивоу региона надбубрежних жлезда (Слика 3.2.2.),

С обзиром да наведена анализа има само локализацијску вредност, сви налази (позитивни и негативни) подвргнути су семиквантитативној анализи.



Слика 3.1. Квалитативна анализа експанзивних процеса хипофизе

1. Конвенционална и циљана MRI селарног региона сфеноидне кости: а) коронални пресек-на T2 секвенцама визуализује се промена нижег интензитета сигнала која се пропагира супраселарно и минимално дислоцира оптичку хијазму (→), б) сагитални пресек-на T1 секвенцама (после апликације Gd-DTPA) не визуализује се појачање интензитета сигнала наведене промене, која по карактеристикама одговара макроаденому хипофизе (→);

2. Циљана сцинтиграфија селарног региона сфеноидне кости са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC у SPECT модалитету: визуализује се зона фокално појачане акумулације, код истог испитаника, која одговара постојању тумора са добром експресијом SSTR рецептора (→) приказана на а) короналном и б) сагиталном пресеку.



Слика 3.2. Квалитативна анализа експанзивних процеса надбубрежних жлезда

1) Циљана MSCT абдомена–трансверзални пресек: а) овална јасно дефинисана нехомогена мекоткивна туморска промена у анатомској позицији десне надбубрежне жлезде која се карактерише нативном атенуацијом од 6HU (→), б) наведена промена по апликацији контрастног средства на бази јода у 1мин. се карактерише атенуацијом од 50HU, а после 15мин. од 15HU, и по карактеристикама одговара аденому десне надбубрежне жлезде (→);

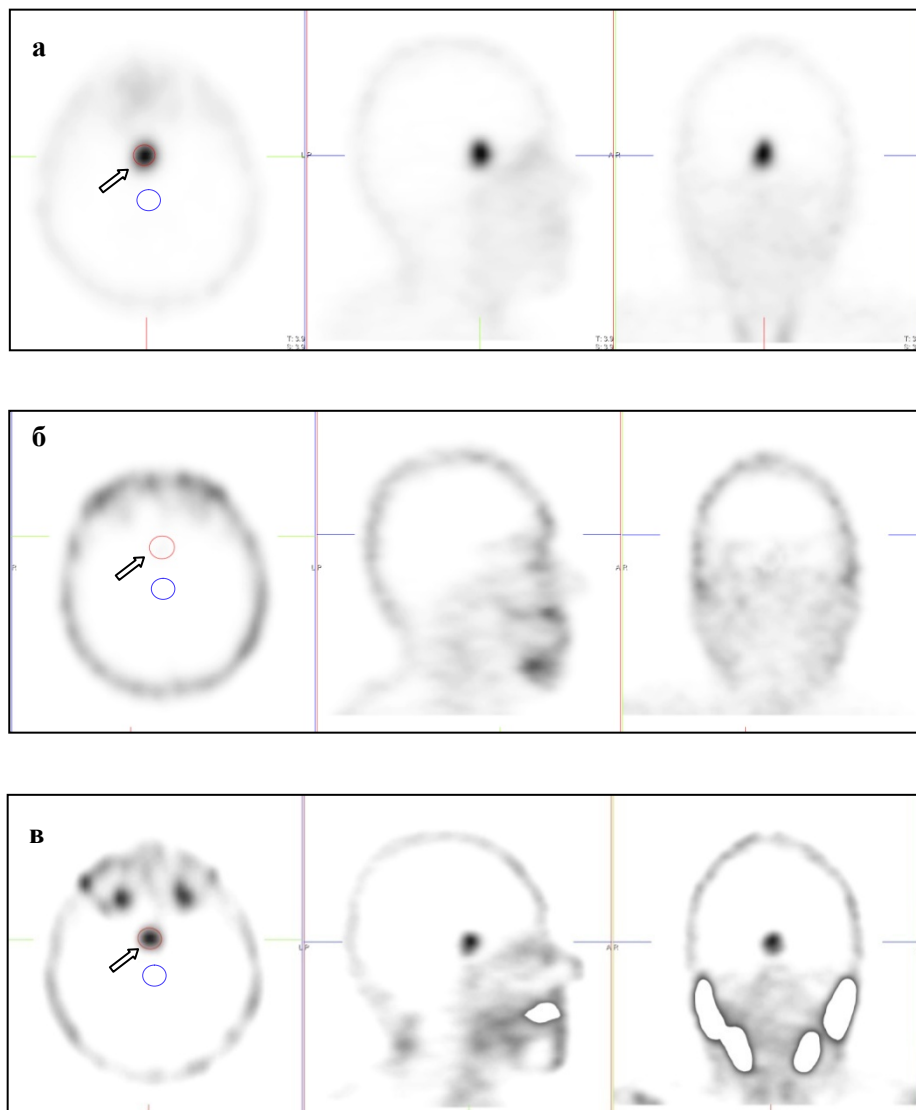
2) Циљана сцинтиграфија региона надбубрежних жлезда са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC у SPECT модалитету–трансверзални пресек: зона фокално појачане акумулације код истог испитаника која одговара постојању тумора са добром експресијом SSTR рецептора (→).

3.2.4. Семиквантитативна анализа

Прецизна процена акумулације радиофармацеутика у експанзивним процесима одређена је семиквантитавном анализом, која се заснива на оцртавању одабраних региона од интереса (ROI, од енгл. *Regions Of Interest*) око зона фокално појачане акумулације на појединачним томографским пресецима (пројекцијама). Захваљујући софтверским алатима, који су саставни део система гама камере (Syngo-E.cam™, Siemens), постоји могућност да се у издвојеном ROI прочита број импулса (од енгл. *counts*) по сваком пикселу дигиталне слике. Детектовањем броја импулса из одабраног ROI, а који потичу од самог радиофармацеутика, омогућена је процена акумулације у циљном ткиву. Најпрецизнији метод, који је и коришћен у овој студији, је контурисање ROI кривом линијом исцртаном „слободном руком“ и читавањем броја импулса у њему. С обзиром је циљ студије да се читају само импулси који потичу из експанзивног процеса, односно да би се највећим делом искључили импулси који потичу од основног фона, ткивних структура и из крвотока, треба поставити у видном пољу још један ROI истих димензија. Број импулса у њему представља основну радиоактивност (од енгл. *background*). Однос ове две вредности се назива однос броја импулса циљног и околног ткива (T/NT од енгл. *Target/Non Target ratio*) (142). Значај одређивања овог односа лежи и у чињеници да фокалне промене димензија мањих од просторне резолуције гама камере могу бити детектоване ако је овај однос већи од 2,5-5 пута у СПЕКТ модалитету (209).

У случају експанзивних процеса хипофизе, за семиквантитавну анализу коришћен је трансверзални пресек који омогућава најбољи приказ селарне регије без интерполације околних структура. Оцртавањем два идентична ROI у нивоу зоне интезивније акумулације радиофармацеутика у нивоу селарне регије и околних структура мозга (дистално од селарне регије не захватајући хороидни плексус четврте мождане коморе), израчунат је T/NT однос (207). За оцртавање ROI коришћен је трансверзални пресек са највећом визуализованом површином. С обзиром да се ради о експанзивним променама малих димензија, већина студија са сличном методологијом користила је овакав метод семиквантитавне анализе, као валидан репрезент акумулације радиофармацеутика у циљном ткиву (207, 210, 211), нарочито узевши у обзир и способност резолуције самих уређаја (212, 213). Идентични ROI и израчунавање T/NT односа, изведени су и за испитанике са негативним налазом квалитативне анализе, као и за испитанике код којих није дијагностикован експанзивни процес хипофизе, а који су представљали контролну групу. Код ових испитаника величина ROI дефинисана је у складу са физиолошким димензијама хипофизе, тачније селарне регије сфеноидне кости лобање (Слика 3.2.3.). С обзиром на постављене циљеве и хипотезе, квантификацијом вредности импулса из изабраних ROI, добијена је

зависна варијабла које представља семиквантитативну процену акумулације сваког од три радиофармацеутика у циљном ткиву, а која је названа T/NT однос.

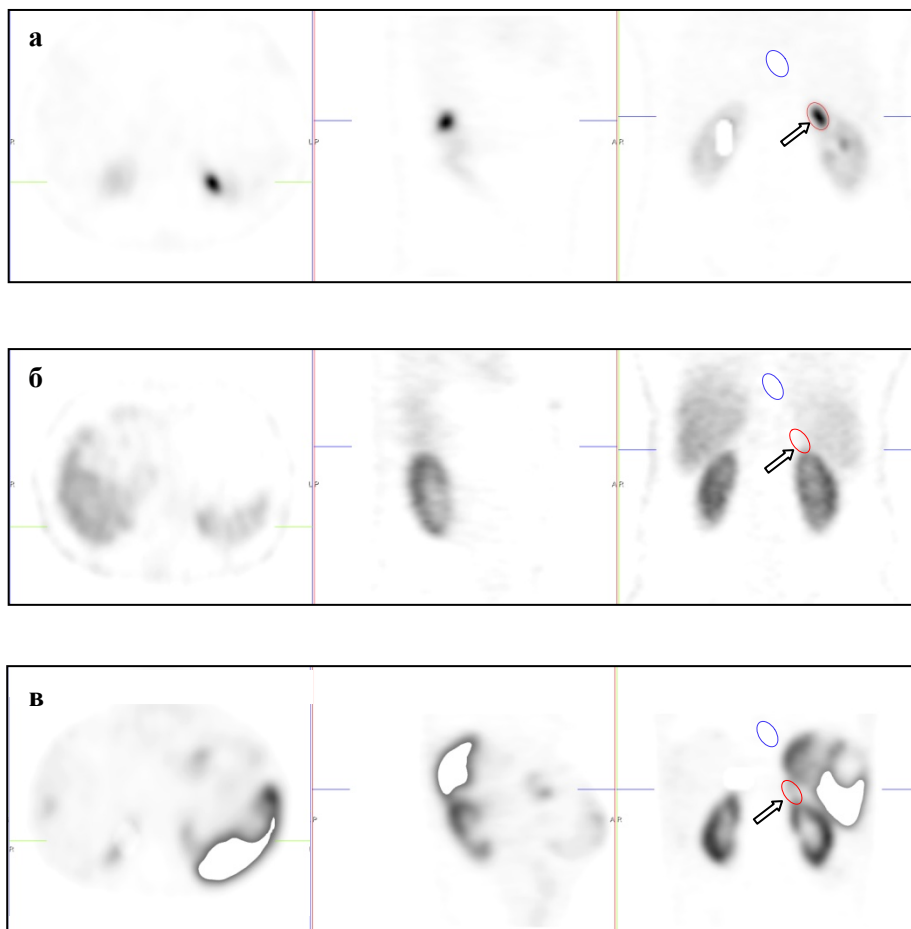


Слика 3. 3. Семиквантитативна анализа експанзивних процеса хипофизе

Циљана скинтиграфија селарног региона сфеноидне кости код истог испитаника у SPECT модалитету- трансверзални, сагитални и коронални пресек: а) ^{99m}Tc -HYNIC-TOC-зона фокално појачане акумулације која одговара постојању тумора са добром експресијом SSTR рецептора и оцртаним ROI на трансверзалном пресеку (\rightarrow), б) ^{99m}Tc (V)-DMSA-не визуализује се зона фокално појачане акумулације и оцртан ROI у нивоу селарне регије на трансверзалном пресеку (\rightarrow), в) ^{99m}Tc -MIBI-зона фокално појачане акумулације која одговара постојању тумора са интензивном метаболичком активношћу и оцртаним ROI на трансверзалном пресеку (\rightarrow),

Израчунавањем односа између добијене вредности укупног броја импулса и површине изабраног ROI (counts/mm²), може се добити још један показатељ процене акумулације радиофармацеутика. Број импулса из ROI експанзивног процеса је коригован за основну радиоактивност околних структура мозга из ROI истих димензија. У складу са методолошки сличним истраживањима, нова зависна варијабла названа је GSC-ROI (од енгл. *Geometric Sum of Counts to the area of ROI*), која у ствари представља укупан број (густину) импулса у површини ROI, и има улогу у евалуацији интезитета акумулације радиофармацеутика у зависности од димензија самог експанзивног процеса (214). Разлог за увођење ове варијабле су и често опречни литературни подаци сензитивности нуклеарно медицинских и радиолошких модалитета у геометријској делинеацији експанзивних процеса од околног ткива (215-217). У циљу евалуације претходне варијабле, уведена је још једна зависна варијабла, која представља однос између сцинтиграфски добијене вредности броја импулса из изабраног ROI и трансверзалне површине екпанзивног процеса добијене томографском реконструкцијом на магнетној резонанци. Да би се приликом статистичке обраде разликовала од претходне, ова варијабла је названа GSC-MR (од енгл. *Geometric Sum of Counts to the area of Magnetic Resonance*) (214).

За семиквантитавну анализу експанзивних процеса надбубрежних жлезда коришћена је идентична методологија, с тим да коронални пресек омогућава најбољи приказ региона надбубрежних жлезда без интерполације околних структура. Израчунавање T/NT односа циљног и околног ткива, омогућено је оцртавањем два идентична ROI на короналном пресеку са највећом визуализованом површином, у нивоу региона надбубрежне жлезде и у нивоу рачве абдоминалне аорте (218, 219). Такође, идентична методологија спроведена је и за испитанике са негативним налазом квалитативне анализе, као и за испитанике код којих није дијагностикован експанзивни процес надбубрежне жлезде, а који су представљали контролну групу. Код ових испитаника величина ROI дефинисана је у складу са физиолошким димензијама надбубрежних жлезда (Слика 3.2.4.). Дефинисање зависних варијабли са семиквантитативну процену експанзивних процеса надбубрежних жлезда, извршено је на идентичан начин као у случају експанзивних процеса хипофизе са следећим обележјима: T/NT однос, GCS-ROI и GCS-CT (с обзиром да је код свих испитаника морфолошка евалуација спроведена компјутеризованом томографијом).



Слика 3.4. Семиквантитативна анализа експанзивних процеса надбубрежних жлезда
 Циљана скинтиграфија абдомена код истог испитаника у SPECT модалитету-трансверзални, сагитални и коронални пресек: а) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC-зона фокално појачане акумулације која одговара постојању тумора са добром експресијом SSTR рецептора и оцртаним ROI на короналном пресеку (\rightarrow), б) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA-не визуализује се зона фокално појачане акумулације и оцртани ROI на короналном пресеку (\rightarrow), в) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-не визуализује се зона фокално појачане акумулације и оцртани ROI на короналном пресеку

3.3. Статистичка обрада података

Пре започињања статистичке анализе сви подаци и резултати пацијената су анонимизирани и додељен им је истраживачки број (ради заштите приватности а код је познат само истраживачу). Обрада података (база и статистичка обрада) урађена је у програму SPSS for Windows 20.0 (од енгл. *Statistical Package for the Social Sciences for Windows, SPSS Inc. USA*). Сви подаци су анализирани адекватним математичко-статистичким методама примереним типу и врсти података, и приказани табеларно и графички уз пропратну дискусију истих, а у зависности од природе посматраних варијабли.

Учињена је подела на две групе у зависности од локализације експанзивног процеса, а затим и статистичка анализа испитиваних параметара. За дескрипцију нумеричких обележја коришћене су мере централне тенденције односно методе класичне описне статистике и то: аритметичка средина и медијана од средњих вредности, а од мера варијабилитета коришћене су стандардна девијација и стандардна грешка, као и минимална и максимална вредност. Дистрибуција нумеричких варијабли (T/NT однос, GSC-ROI и GCR-MR/CT), у зависности од постојања експанзивног процеса, проверена је Kolmogorov-Smirnov тестом а тестирана је нормалност расподеле. У зависности од нормалности расподеле, вредности су упоређиване Т-тестом независних узорака или Mann-Whitney-евим U-тестом.

У зависности од секреторне активности експанзивних процеса, извршена је подела на три подгрупе у оквиру сваке групе (група секреторних тумора, група несекреторних тумора и контролна група), у свакој од подгрупа је израчуната фреквенца, нормалност расподеле, средња вредност, медијана, минимална и максимална вредност. Веза између променљивих, испитана је једнофакторском анализом варијансе (ANOVA) или Kruskal-Wallis-овим тестом.

На крају је уз помоћ директне логистичке регресије, у обе испитиване групе, израчуната сензитивност и специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност, позитивни и негативни однос веродостојности и испитана је предиктивна вредност модела у који су укључени испитивани параметри.

У свим примењеним аналитичким методама статистички значајном се сматрала вероватноћа $p < 0,05$.

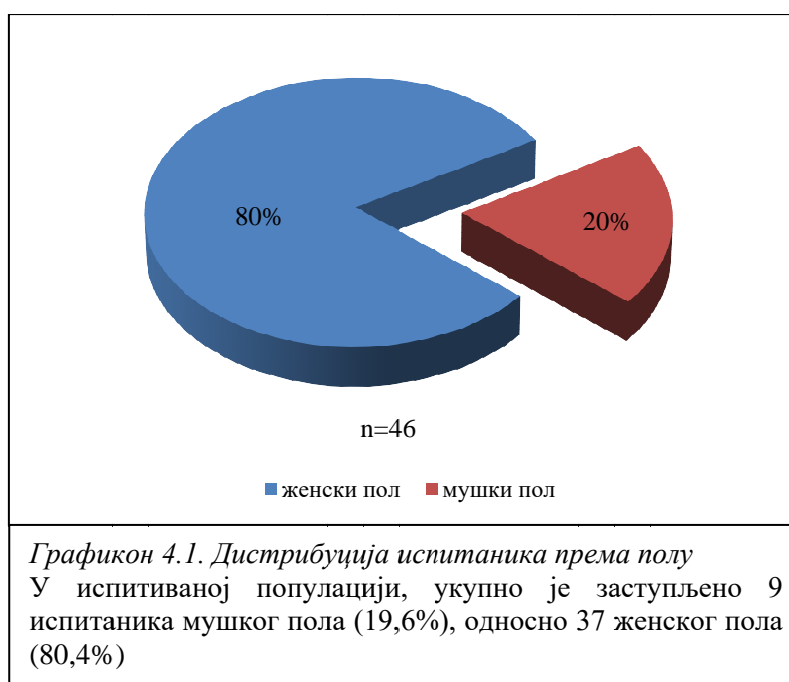
4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Опис узорка

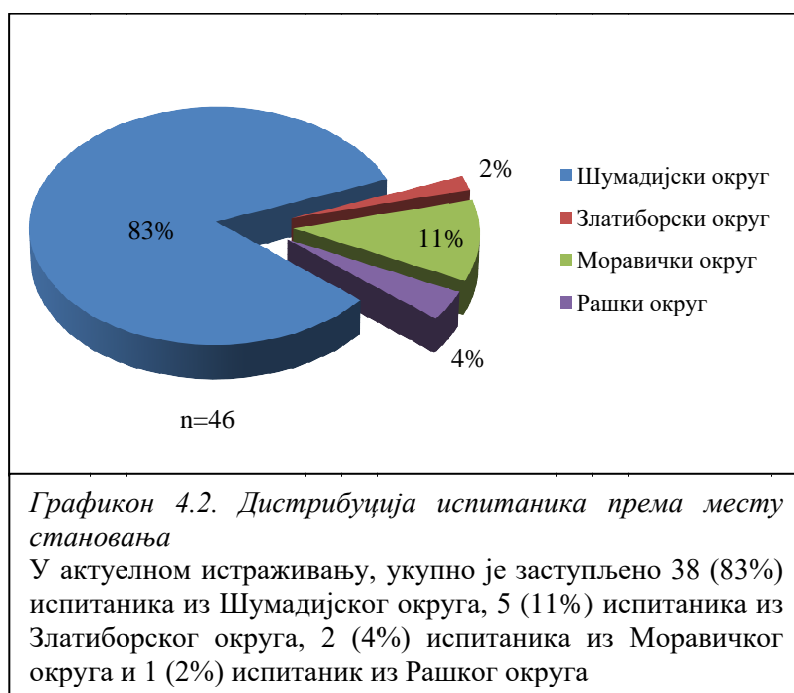
Овом студијом обухваћено је 46 болесника оба пола, старијих од 18 година, који су због диференцијалне дијагнозе експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда у току 2015/16. године били лечени у Центру за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клиничког центра Крагујевац. Сви испитаници су испуњавали критеријуме за укључење у студију и нису имали ни један критеријум за искључивање.

4.2. Демографска анализа

У групи анализираних испитаника, просечна старост свих испитаника износила је $51,20 \pm 12,45$ година, са медијаном вредности 53,50. Најмлађи испитаник је имао 24 године док је најстарији испитивани пацијент имао 72 године. У дистрибуцији према полу, уочава се неједнака заступљеност испитаника мушког (80,4%) и женског пола (19,6%), што је приказано на графикаону 4.1.



У дистрибуцији према месту становања уочава се неједнака заступљеност укупног броја испитаника (графикон 4.2). У градској средини живи 91,3%, а у приградским насељима и сеоској средини живи 8,7% испитаника.



4.3. Заступљеност експанзивних процеса у испитиваној популацији

У испитиваној популацији у односу на клиничке, биохемијске и морфофункционалне параметре, дијагностиковано је 46 испитаника са тумором хипофизе и/или надбубрежних жлезда. У табели 4.1. приказана је дистрибуција свих подтипова ових тумора у обе групе испитаника. Свака од наведених група испитаника представљала је контролну групу у односу на испитивану у даљој статистичкој анализи.

Табела 4.1. Дистрибуција експанзивних процеса у испитиваној популацији

	Укупан број	Секреторни тумори	Процент (%)	Несекреторни тумори	Процент (%)
експанзивни процеси хипофизе	23	10	43,48	13	56,52
експанзивни процеси надбубрежних жлезда	27	14	51,85	13	48,15

4.4. Биохемијски и хематолошки параметри добијени анализом периферне крви у испитиваној популацији

Биохемијски и хематолошки параметри испитаника са експанзивним просецима хипофизе и надбубрежних жлезда, приказани су у табели 4.2.

Табела 4.2. Биохемијски и хематолошки параметри периферне крви испитаника

Варијабле	Сви испитаници n=46	Испитаници са тумором хипофизе n=23	Испитаници са тумором надбубрега n=23
	ср. вредност±СД	ср. вредност±СД	ср. вредност±СД
седиментација 1ч. (0-15mm/h)	12,13±4,75	7,36±1,33	15,58±10,53
еритроцити (3,86-5,72x10 ¹² /L)	4,42±0,24	4,42±0,10	4,42±0,27
хемоглобин (110-175g/L)	134,82±10,59	137,20±4,11	133,02±8,51
леукоцити (3,7-10,0x10 ⁹ /L)	27,59±11,30	6,29±0,56	41,76±14,58
тромбоцити (135-450 x10 ⁹ /L)	260,98±62,21	234,66±12,19	279,00±69,11
протеини (64-83g/L)	68,30±5,93	74,44±6,65	66,11±5,29
албумини (35-52g/L)	40,19±3,07	41,44±0,94	39,52±3,06
глобулини (21-31g/L)	28,42±4,84	31,40±1,16	27,35±5,07
билирубин укупни (5-21μmol/L)	10,99±2,98	10,8±1,20	11,46±2,84
билирубин директни (0,1-3,4μmol/L)	6,73±2,33	1,85±0,21	7,83±3,90
AST (0-40IU/L)	20,08±8,34	19,25±2,71	20,76±9,06
ALT (0-40IU/L)	26,28±12,56	19,00±2,41	31,33±26,42
γ-GT (7-50IU/L)	14,19±5,98	15,00±10,9	13,74±7,14
LDH (220-450U/L)	358,16±47,83	351,71±29,82	369,30±62,32
ALP (34-104U/L)	61,83±10,42	77,00±9,09	54,25±12,10
α-амилаза (28-104U/L)	95,12±30,07	45,50±18,50	111,00±46,97
укупни холестерол (3,1-5,2 mmol/L)	5,38±1,06	5,83±0,43	5,17±0,94
триглицериди (0,1-1,7 mmol/L)	1,45±0,64	1,44±0,25	1,64±0,74
LDL (0,1-3,5mmol/L)	1,19±0,36	1,31±0,14	1,13±0,34
HDL (1,1-2,5mmol/L)	3,51±0,92	3,85±0,42	3,34±0,73
витамин D (20-40ng/mL)	17,00±6,15	15,30±4,38	18,14±8,42
глукоза (3,8-6,1mmol/L)	5,09±0,37	5,34±0,28	4,94±0,48
инсулин (2-17μIU/mL)	21,93±13,91	16,40±3,28	32,81±14,27
уреа (3-8mmol/L)	5,47±0,57	6,96±3,01	4,56±0,24
креатинин (49-106μmol/L)	69,85±12,09	68,10±4,49	70,58±11,6
мокраћна киселина (154-428μmol/L)	280,50±46,82	252,00±30,94	293,31±60,07
Na у серуму (134-147mmol/L)	139,84±2,58	139,77±0,84	139,93±2,76
K у серуму (3,5-5,3mmol/L)	4,20±0,52	4,29±0,09	4,15±0,63
Ca у серуму (2,02-2,65mmol/L)	2,29±0,24	2,25±0,97	2,32±0,12
фибриноген (2-5g/L)	3,67±1,50	3,32±0,14	3,83±1,76
C-реактивни протеин (0-5mg/L)	13,96±3,95	2,40±0,82	17,10±4,47

4.5. Експанзивни процеси хипофизе

4.5.1. Демографска анализа

У групи анализираних испитаника којима је дијагностикован експанзивни процес хипофизе, у дистрибуцији према полу, уочава се неједнака заступљеност мушког (n=2) и женског пола (n=21). Просечна старост свих испитаника износила је $47,78 \pm 12,78$ година, са медијаном вредности 48,00. Најмлађи испитаник је имао 24 године, док је најстарији имао 69 година.

4.5.2. Заступљеност експанзивних процеса хипофизе

У испитиваној популацији, у односу на клиничке и биохемијске параметре, од 23 пацијената са тумором хипофизе дијагностиковано је 10 функционалних и 13 нефункционалних тумора. У табели 4.3. приказана је дистрибуција тумора хипофизе у испитиваној популацији у односу на секреторну активност.

Табела 4.3. Дистрибуција секреторно активних подтипова тумора

	Укупан број	Пролактин секретујући	(%)	Соматотропин секретујући	(%)	Кортикотропин секретујући	(%)
експанзивни процеси хипофизе	10	5	50	3	30	2	20

Гонадотропин и тиреотропин секретујући тумори нису детектовани у испитиваној популацији.

4.5.3. Биохемијски параметри концентрације хормона у испитиваној популацији са експанзивним процесом хипофизе

Биохемијски параметри хормонске активности у испитиваној популацији, у зависности од присуства тумора хипофизе, и у односу на њихову функцијску активност, приказани су у табели 4.4. Наведена дистрибуција је приказана и за испитанике код којих није дијагностикован експанзивни процес хипофизе, а који су представљали контролну групу.

Табела 4.4. Биохемијски параметри концентрације хормона у испитиваној популацији са експанзивним процесом хипофизе

варијабле (референтна вредност)	Болесници са тумором хипофизе							
	Сви болесници n=46	Болесници без тумора хипофизе n=23	n=23					
			Сви болесници n=23	Несекреторни тумори n=13	Секреторни тумори n=10			
					Сви болесници	Соматотропин секретујући	Пролактин секретујући	Кортикотропин секретујући
медијана (мин.-макс.)	медијана (мин.-макс.)	медијана (мин.-макс.)	медијана (мин.-макс.)	медијана (мин.-макс.)	медијана (мин.-макс.)	медијана (мин.-макс.)	медијана (мин.-макс.)	
кортизол 8ч. (154-638nmol/L)	496,73 (171-1281)	449,50 (305-881)	412,00 (171-1281)	381,00 (171-717)	585,50 (302-1281)	356,00 (347-616)	588,00 (302-790)	1035,5 (790-1281)
кортизол 16-20ч. (80-388nmol/L)	250,50 (106-722)	250,00 (106-316)	275,00 (106-722)	198,00 (106-317)	509,00 (312-520)	274,50 (237-213)	514,50 (509-520)	458,50 (357-722)
кортизол 24ч. (50-200nmol/L)	96,90 (21-214)	54,00 (21-214)	165,52 (33-204)	163,50 (33-194)	170,50 (137-204)	-	-	170,50 (137-204)
DST скрининг (<150nmol/L)	50,00 (11-1455)	65,42 (11-620)	39,00 (20-1455)	139,00 (20-369)	50,00 (30-620)	36,00 (30-50)	35,50 (27-44)	393,00 (166-1455)
DST нискодозни (<150nmol/L)	102,80 (8-451)	58,05 (8-138)	391,50 (38-451)	141,00 (38-204)	446,50 (442-451)	-	-	446,50 (442-451)
DST високодозни (<50% базалног)	59,36 (9-449)	59,30 (9-142)	172,65 (21-449)	303,00 (21-449)	35,50 (31-44)	-	-	35,50 (31-44)
АСТН (7,2-63,3pg/mL)	13,80 (2-175)	5,40 (2-39)	21,32 (5-175)	12,37 (5-27)	119,40 (64-175)	-	-	119,40 (64-175)
пролактин 8ч. (90-700μIU/L)	319,15 (106-9300)	288,00 (120-500)	369,00 (106-9300)	261,00 (177-2470)	948 (106-9300)	616,00 (106-808)	2175,00 (1349-9300)	277,50 (186-359)
пролактин 11ч. (90-700μIU/L)	389,95 (111-7100)	132,00 (111-152)	391,00 (115-7100)	355,00 (115-1500)	2088,00 (1118-7100)	-	2088,00 (1118-7100)	-
пролактин 13ч. (90-700μIU/L)	259,50 (76-6500)	125,00 (95-155)	268,50 (76-6500)	229,50 (76-2190)	2336,00 (1064-6500)	-	2336,00 (1064-6500)	-
IGF-1 (66-346 ng/mL)	182,60 (40-1243)	-	182,60 (40-1243)	159,50 (40-217)	193,50 (40-1243)	856,00 (448-1243)	193,50 (185-202)	103,00 (40-166)
FSH 8ч. (1,27-19,2mIU/L)	8,29 (1-157)	13,22 (3-22)	8,29 (1-157)	12,50 (1-157)	5,61 (1-20,3)	12,75 (5,1-20,3)	6,85 (6,1-7,6)	2,78 (2,6-3,5)
LH 8ч (1,1-8,6mIU/L)	7,08 (1-60)	8,25 (5-11)	7,05 (1-60)	7,1 (2-60)	7,05 (1-11)	9,25 (7-11)	5,70 (3-8)	4,10 (1-7)
β-естрадиол 8ч. (28-156pmol/L)	39,00 (4-249)	25,50 (7-44)	39,00 (4-249)	44,00 (4-90)	34,00 (8-249)	20,50 (12-29)	53,00 (39-67)	128,50 (8-249)
прогестерон 8ч. (0,7-4,3nmol/L)	0,50 (0,2-4)	2,40 (0,8-4,0)	0,50 (0,2-2,4)	0,35 (0,2-1,5)	0,93 (0,5-2,4)	0,95 (0,9-1,0)	0,55 (0,5-0,6)	1,95 (1,5-2,4)
тестостерон 8ч. (1,73-7,74ng/mL)	0,70 (0,1-45,0)	22,65 (3-45)	0,62 (0,1-3,9)	0,36 (0,1-2,6)	1,55 (0,5-3,9)	1,78 (0,7-2,8)	2,53 (1,1-3,9)	1,27 (0,5-2)
FT4 (7-18pg/mL)	11,70 (8-98)	12,60 (8-26)	11,30 (8-98)	11,50 (8-98)	11,15 (8-17)	11,30 (11-17)	11,50 (10-14)	9,50 (8-10)
TSH (0,3-5,5mIU/L)	1,60 (0,2-23,1)	1,30 (0,2-6,3)	1,80 (0,6-23,1)	1,30 (0,6-3,1)	2,30 (0,7-23,1)	1,70 (0,6-2,2)	1,10 (0,5-1,5)	1,89 (0,7-3,0)
anti-TPO-Ab (0-70IU/L)	1,00 (0,5-1871)	0,90 (0,5-12,4)	1,00 (1-1871)	1,00 (1-1871)	5,00 (1-72)	11,00 (1-15)	3,00 (1-5)	36,80 (1-72)
PTH (8-76pg/mL)	45,80 (12-85)	51,30 (13-81)	43,60 (12-85)	39,30 (12-85)	42,95 (20,7-55,1)	47,50 (40-55)	37,85 (20,7-55,0)	47,95 (45,4-50,5)

4.5.4. Параметри дијагностичке поузданости туморотропних радиофармацеутика

4.5.4.1. Параметри дијагностичке поузданости у зависности од постојања тумора хипофизе

Дијагностичке карактеристике (сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност, позитивни и негативни однос веродостојности, укупна тачност) у детекцији експазивних процеса хипофизе израчунате су квалитативном интерпретацијом сцинтиграфија у томографском модалитету, односно, присуством или одсуством акумулације радиофармацеутика у нивоу селарне регије сфеноидалне кости лобање. Приказани резултати су добијени анализом у обе у испитиване групе, тј. код испитаника са постављеном дијагнозом тумора хипофизе (n=23) и оних код којих није дијагностикован експанзивни процес хипофизе, а који су представљали контролну групу (n=23).

Сензитивност и специфичност туморотропних радиофармацеутика у детекцији експанзивних процеса хипофизе у односу на контроле, приказане су у табели 4.5.

Табела 4.5. Специфичност и сензитивност туморотропних радиофармацеутика у детекцији експазивних процеса хипофизе

n=46	Сензитивност %	95% CI	Специфичност %	95% CI
^{99m} Tc-MIBI	78,26	56,30-92,54	73,91	51,59-89,77
^{99m} Tc(V)-DMSA	82,61	61,22-95,05	78,26	56,30-92,54
^{99m} Tc-HYNIC-TOC	91,30	71,96-98,93	73,91	51,59-89,77

CI-интервал поверења

Позитивна и негативна предиктивна вредност, позитивни и негативни однос веродостојности и укупна тачност конституената у односу на контроле, приказани су табели 4.6.

Табела 4.6. Предиктивне вредности, однос веродостојности и укупна тачност туморотропних радиофармацеутика у детекцији експазивних процеса хипофизе

n=46	PPV %	95% CI	NPV %	95% CI	PLR	95% CI	NLR	95% CI	ACC %
^{99m} Tc-MIBI	75,00	53,29-90,23	77,27	54,63-92,18	3,00	1,46-6,17	0,29	0,13-0,66	76,09
^{99m} Tc(V)-DMSA	79,17	59,85-92,87	81,82	59,72-94,81	3,80	1,71-8,44	0,22	0,09-0,56	80,43
^{99m} Tc-HYNIC-TOC	77,78	57,74-91,38	89,47	66,86-98,70	3,50	1,74-7,04	0,12	0,03-0,45	82,60

PPV-позитивна предиктивна вредност; NPV-негативна предиктивна вредност; PLR-позитивни однос веродостојности; NLR-негативни однос веродостојности; CI-интервал поверења; ACC-укупна тачност

4.5.4.2. Параметри дијагностичке поузданости у зависности од постојања функционално активних тумора хипофизе

У детекцији секреторно активних тумора хипофизе, дијагностичке карактеристике (сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност, позитивни и негативни однос веродостојности, укупна тачност) израчунате су квалитативном интерпретацијом сцинтиграфија у томографском модалитету. Приказани резултати су добијени анализом у обе у испитиване групе, тј. код испитаника са постављеном дијагнозом секреторног тумора хипофизе (n=10) и испитаника са дијагностикованим несекреторним тумором хипофизе (n=13).

Сензитивност и специфичност туморотропних радиофармацеутика у детекцији секреторних у односу на несекреторне туморе хипофизе, приказане су у табели 4.7.

Табела 4.7. Специфичност и сензитивност туморотропних радиофармацеутика у детекцији секреторних тумора хипофизе.

n=23	Сензитивност %	95% CI	Специфичност %	95% CI
^{99m} Tc-MIBI	88,89	51,75-99,72	85,71	57,19-98,22
^{99m} Tc(V)-DMSA	77,78	39,99-97,19	42,86	17,66-71,14
^{99m} Tc-HYNIC-TOC	66,67	29,93-92,51	21,43	4,66-50,80

CI-интервал поверења

Позитивна и негативна предиктивна вредност, позитивни и негативни однос веродостојности и укупна тачност конституената у односу на контроле, приказани су табели 4.8.

Табела 4.8. Предиктивне вредности, однос веродостојности и укупна тачност туморотропних радиофармацеутика у детекцији секреторних у односу на несекреторне туморе хипофизе.

n=23	PPV %	95% CI	NPV %	95% CI	PLR	95% CI	NLR	95% CI	ACC %
^{99m} Tc-MIBI	80,00	44,39-97,48	92,31	63,97-99,81	6,22	1,69-22,92	0,13	0,02-0,83	86,96
^{99m} Tc(V)-DMSA	46,67	21,27-73,41	75,00	34,91-96,81	1,36	0,77-2,41	0,52	0,13-2,03	56,52
^{99m} Tc-HYNIC-TOC	35,39	14,21-61,67	50,00	11,91-88,19	0,85	0,50-1,45	1,56	0,40-6,08	39,13

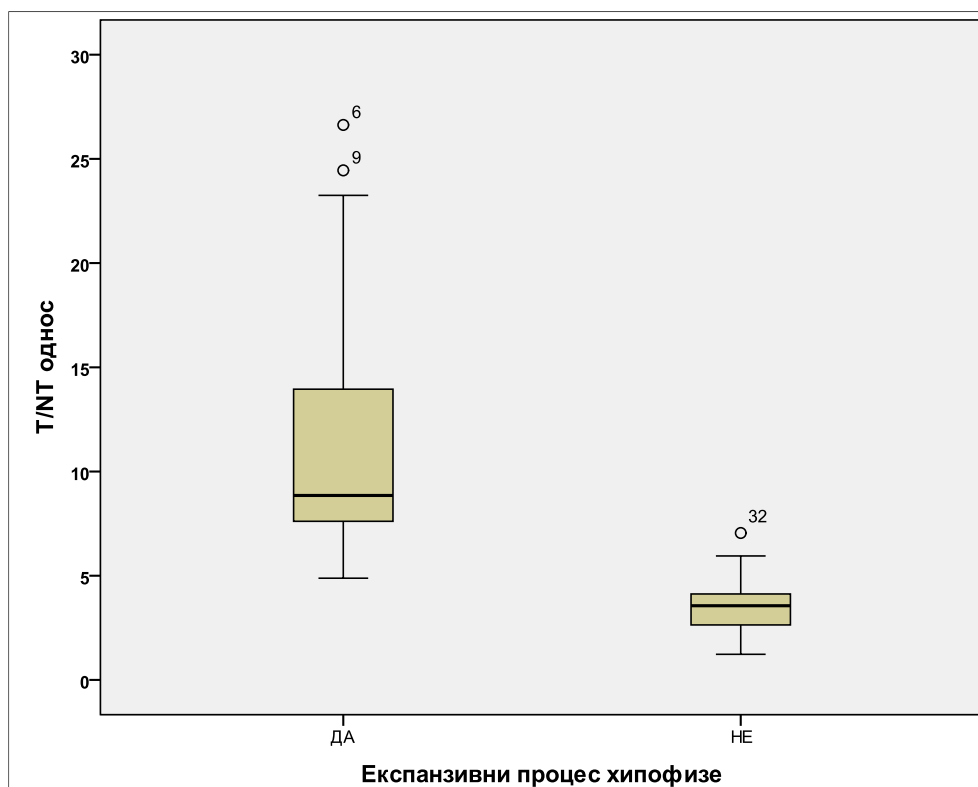
PPV-позитивна предиктивна вредност; NPV-негативна предиктивна вредност; PLR-позитивни однос веродостојности; NLR-негативни однос веродостојности; CI-интервал поверења; ACC-укупна тачност

4.5.5. Семиквантитативна анализа сцинтиграфских карактеристика туморотропних радиофармацеутика

4.5.5.1. Семиквантивна анализа сцинтиграфских карактеристика у зависности од постојања тумора хипофизе

Вредности T/NT односа селарне регије, добијених сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, представљала је начин за објективну процену акумулације у циљном ткиву. Средња вредност, била је већа код испитаника са постављеном дијагнозом тумора хипофизе (n=23) у односу на вредности контролне групе (n=23). С обзиром да у испитиваној популацији није у питању нормална расподела, медијана је била са великим распоном минималне и максималне вредности.

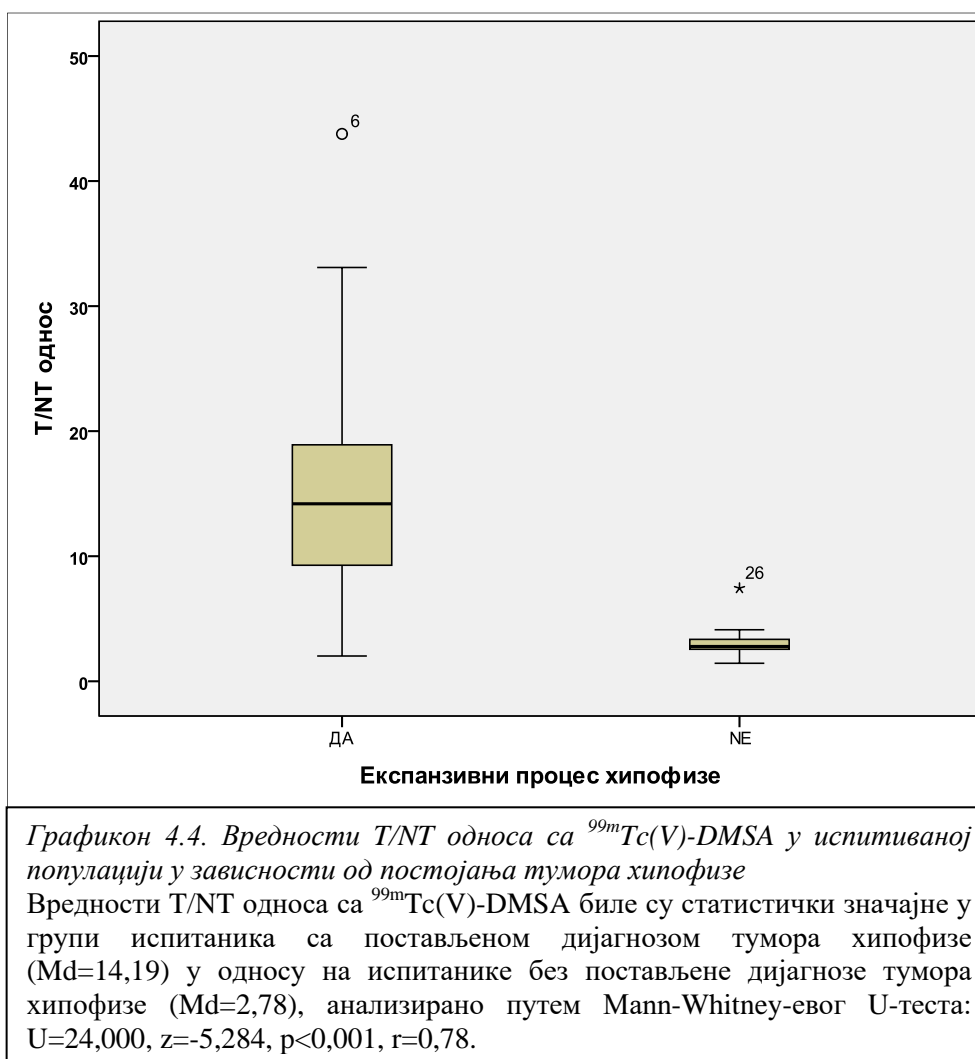
Између вредности T/NT односа, добијених сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ у испитиваној популацији, постоји статистички значајна разлика велике величине утицаја, између групе испитаника са дијагностикованим тумором хипофизе (Md=8,85, n=23) у односу на испитанике без постављене дијагнозе тумора хипофизе (Md=3,56, n=23), анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста (U=14,000 z=-5,504, p<0,001, r=0,81). Дистрибуција вредности T/NT односа приказана је на графикону 4.3.



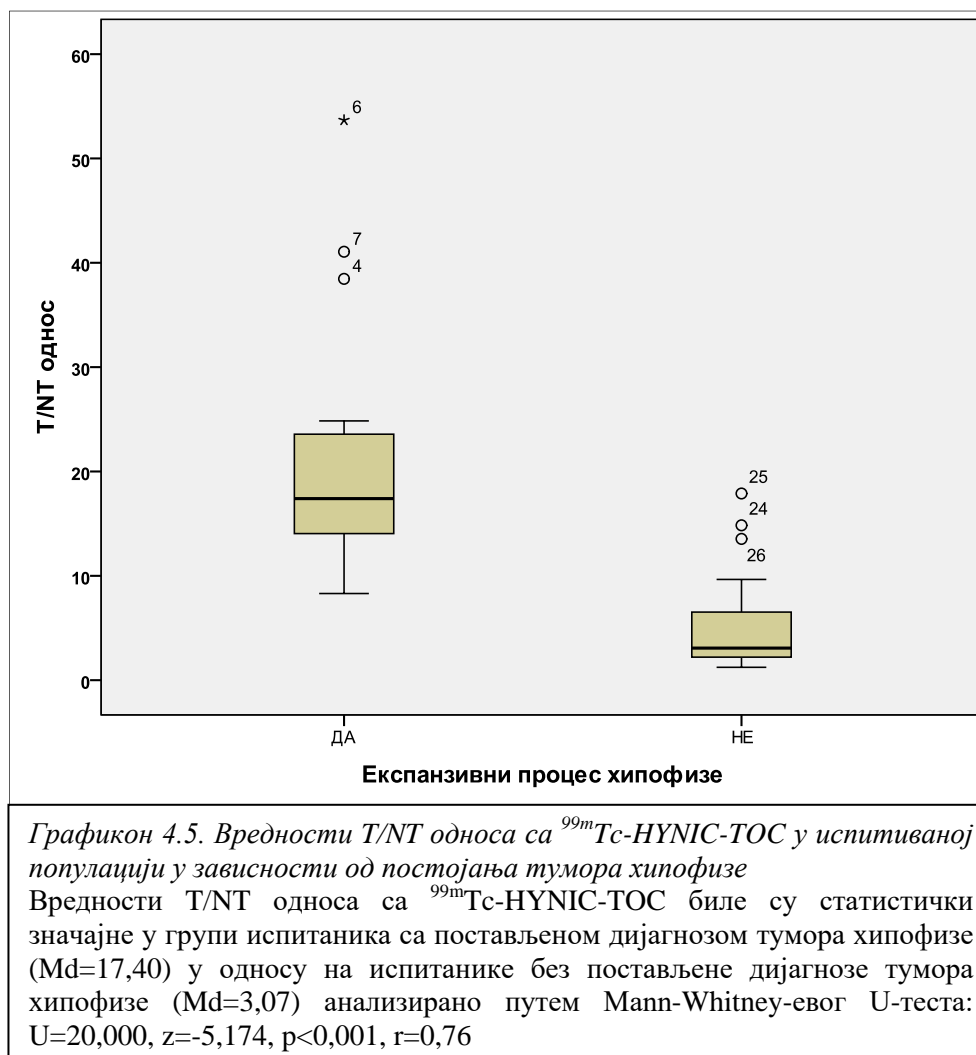
Графикон 4.3. Вредности T/NT односа са $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ у испитиваној популацији у зависности од постојања тумора хипофизе

Вредности T/NT односа са $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ биле су статистички значајне између групе испитаника са дијагностикованим тумором хипофизе (Md=8,85) у односу на испитанике без постављене дијагнозе тумора хипофизе (Md=3,56), анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста (U=14,000 z=-5,504, p<0,001, r=0,81).

Такође, постоји статистички значајна разлика велике величине утицаја у вредностима T/NT односа добијених сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc(V)}\text{-DMSA}$ (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=24,000$, $z=-5,284$, $p<0,001$, $r=0,78$) у групи испитаника са постављеном дијагнозом тумора хипофизе ($Md=14,19$, $n=23$) и оних код којих није дијагностикован експанзивни процес хипофизе ($Md=2,78$, $n=23$) (графикон 4.4.).



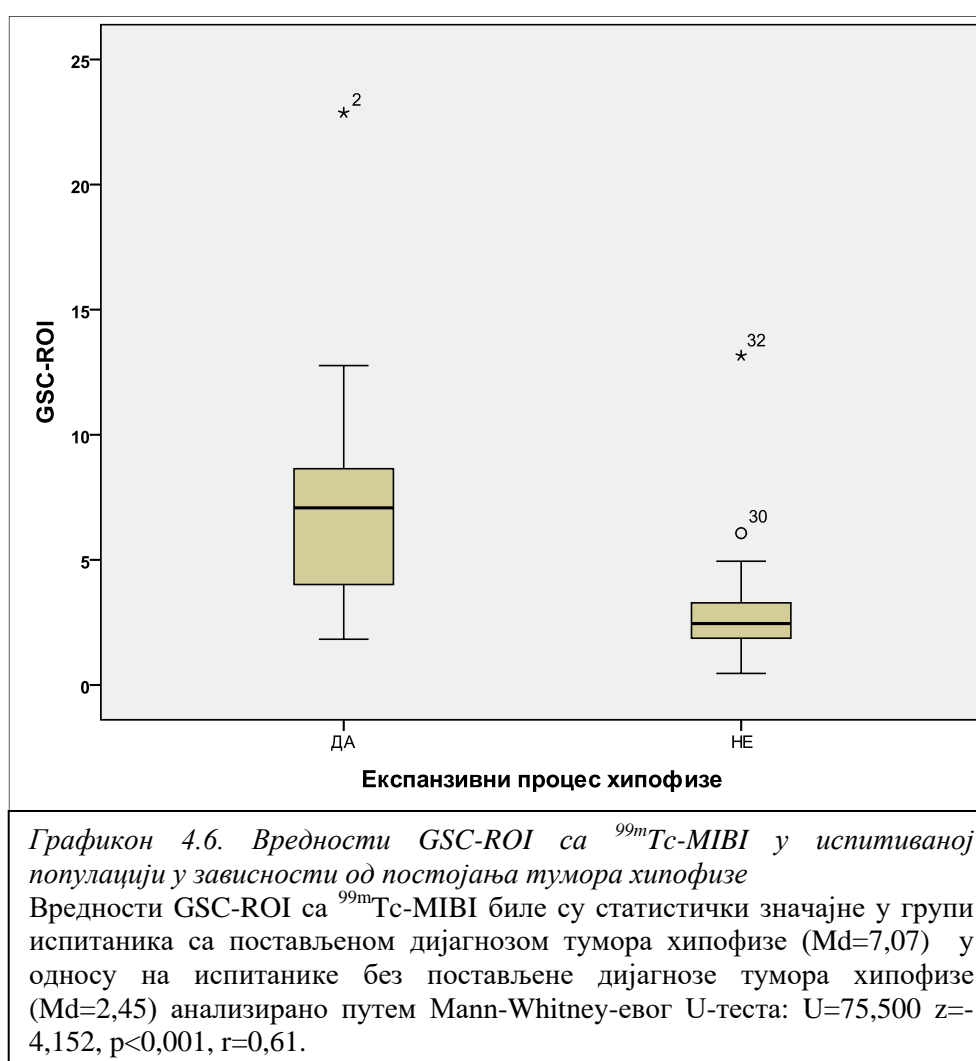
Анализом дистрибуције вредности T/NT односа у обе групе испитаника добијених сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$, забележена је статистички значајна разлика велике величине утицаја у вредностима T/NT односа (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=20,000$, $z=-5,174$, $p<0,001$, $r=0,76$) у групи испитаника са постављеном дијагнозом тумора хипофизе ($Md=17,40$, $n=23$) и оних код којих није дијагностикован експанзивни процес хипофизе ($Md=3,07$, $n=23$) (графикон 4.5.)



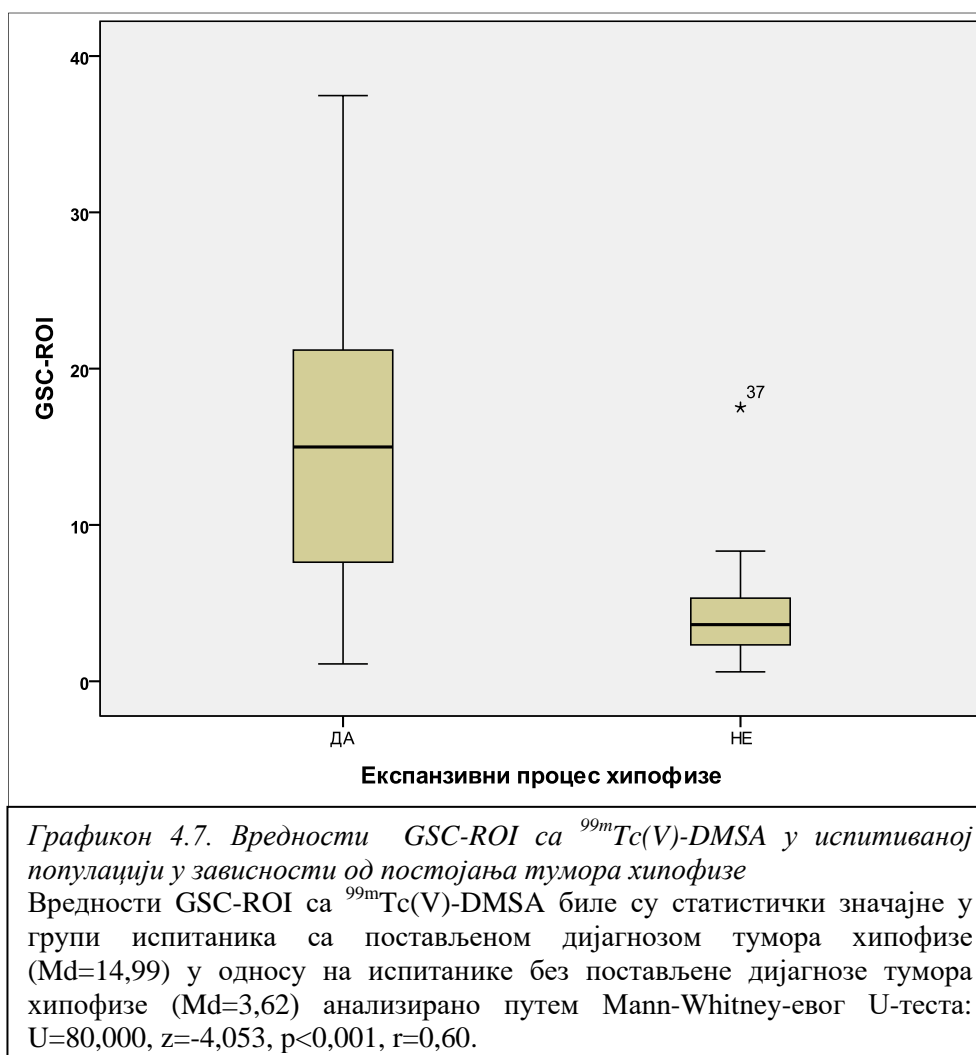
Може се закључити да на основу вредности T/NT односа добијених сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, који је репрезент концентracије радиообележивача депонованог у циљном ткиву, могу успешно разликовати болесници са и без присуства тумора хипофизе.

Код свих испитаника у обе групе, дистрибуција вредности изведене променљиве GSC-ROI, добијених скинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, је била већа код испитаника са постављеном дијагнозом тумора хипофизе у односу на контролну групу.

Поређењем вредности GSC-ROI добијених скинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, постоји статистички значајна разлика велике величине утицаја између групе испитаника са дијагностикованим тумором хипофизе ($Md=7,07$, $n=23$) у односу на испитанике без постављене дијагнозе тумора хипофизе ($Md=2,45$, $n=23$), анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста ($U=75,500$ $z=-4,152$, $p<0,001$, $r=0,61$), што је приказано на графикону 4.6.

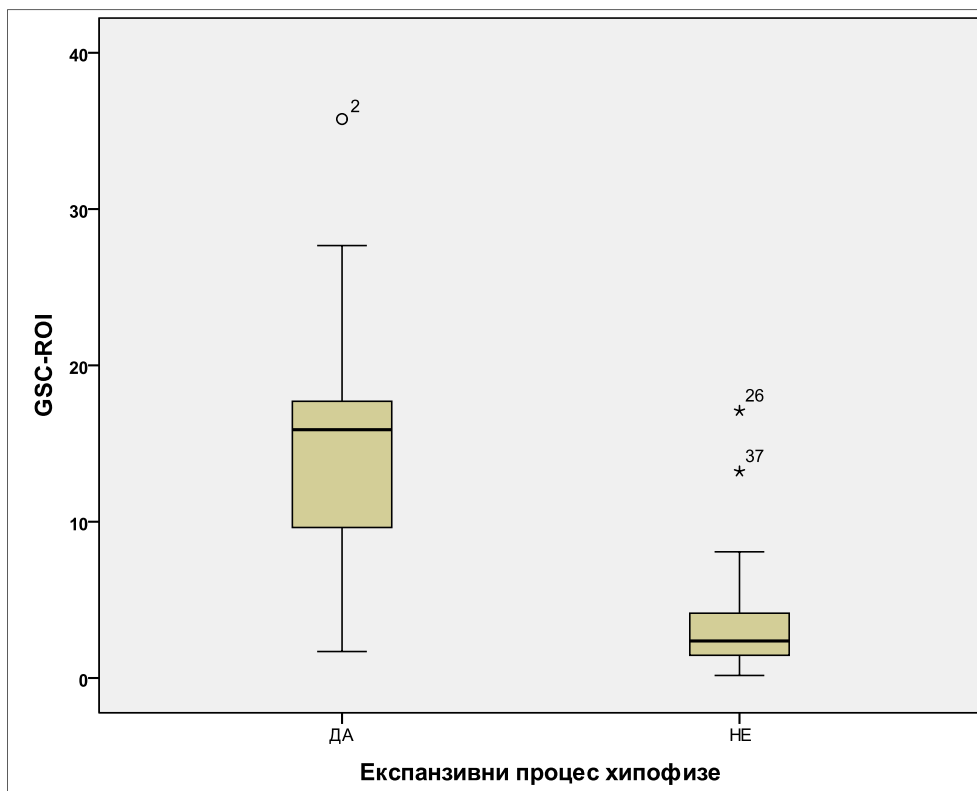


Анализа вредности GSC-ROI добијених скинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$, показала је да постоји статистички значајна разлика велике величине утицаја између групе испитаника са постављеном дијагнозом тумора хипофизе (Md=14,99, n=23) и оних код којих није дијагностикован експанзивни процес хипофизе (Md=3,62, n=23) анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста (U=80,000, z=-4,053, p<0,001, r=0,60) (графикон 4.7.).



Графикон 4.7. Вредности GSC-ROI са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ у испитиваној популацији у зависности од постојања тумора хипофизе
 Вредности GSC-ROI са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ биле су статистички значајне у групи испитаника са постављеном дијагнозом тумора хипофизе (Md=14,99) у односу на испитанике без постављене дијагнозе тумора хипофизе (Md=3,62) анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: U=80,000, z=-4,053, p<0,001, r=0,60.

Забележена је и разлика у вредностима GSC-ROI добијених скинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc-NYNIC-TOC}$. Испитаници којима је дијагностикован тумор хипофизе имали су значајно више вредности (Md=15,89, n=23) у односу на оне којима није постављена дијагноза тумора хипофизе (Md=2,37, n=23), са статистички значајном разликом велике величине утицаја, анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста (U=47,000, z=-4,778, p<0,001, r=0,70) (графикон 4.8.).

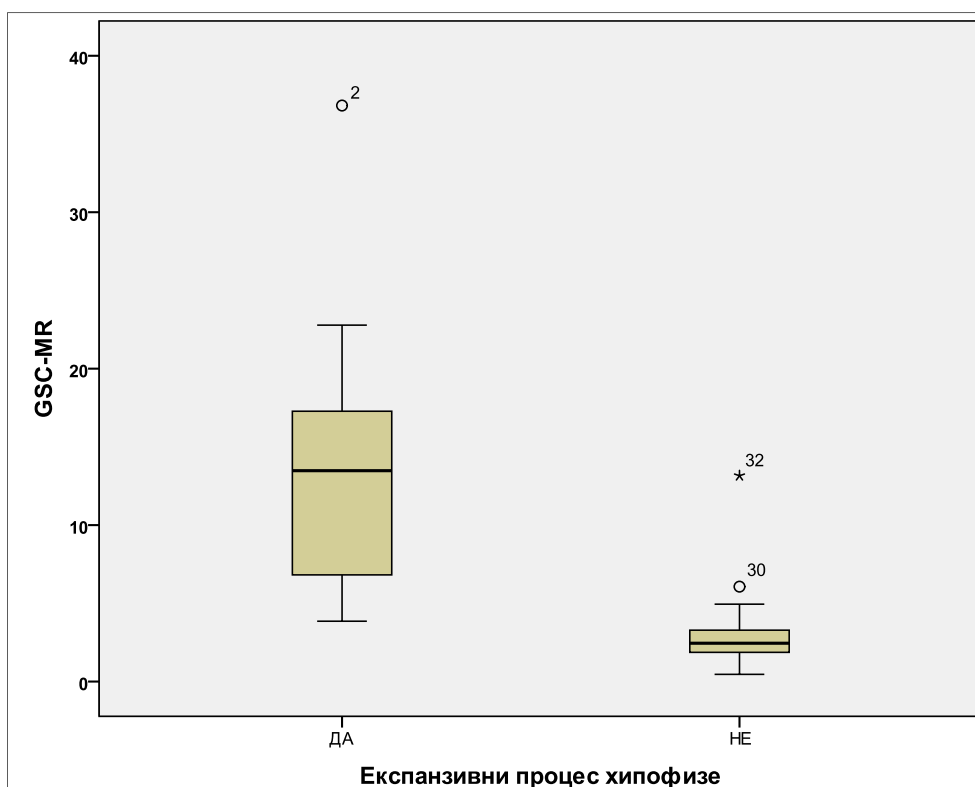


Графикон 4.8. Вредности GSC-ROI са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC у испитиваној популацији у зависности од постојања тумора хипофизе
 Вредности GSC-ROI са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC биле су статистички значајне у групи испитаника са постављеном дијагнозом тумора хипофизе (Md=15,89) у односу на испитанике без постављене дијагнозе тумора хипофизе (Md=2,37) анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: U=47,000, z=-4,778, p<0,001, r=0,70.

Напред наведени подаци указују да вредности изведене променљиве GSC-ROI, добијене скинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, могу успешно да издиференцирају пацијенте са и без присуства тумора хипофизе.

Вредности изведене променљиве GSC-MR у испитиваној популацији, добијене сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, биле су веће код испитаника са постављеном дијагнозом тумора хипофизе у односу на вредности контролне групе.

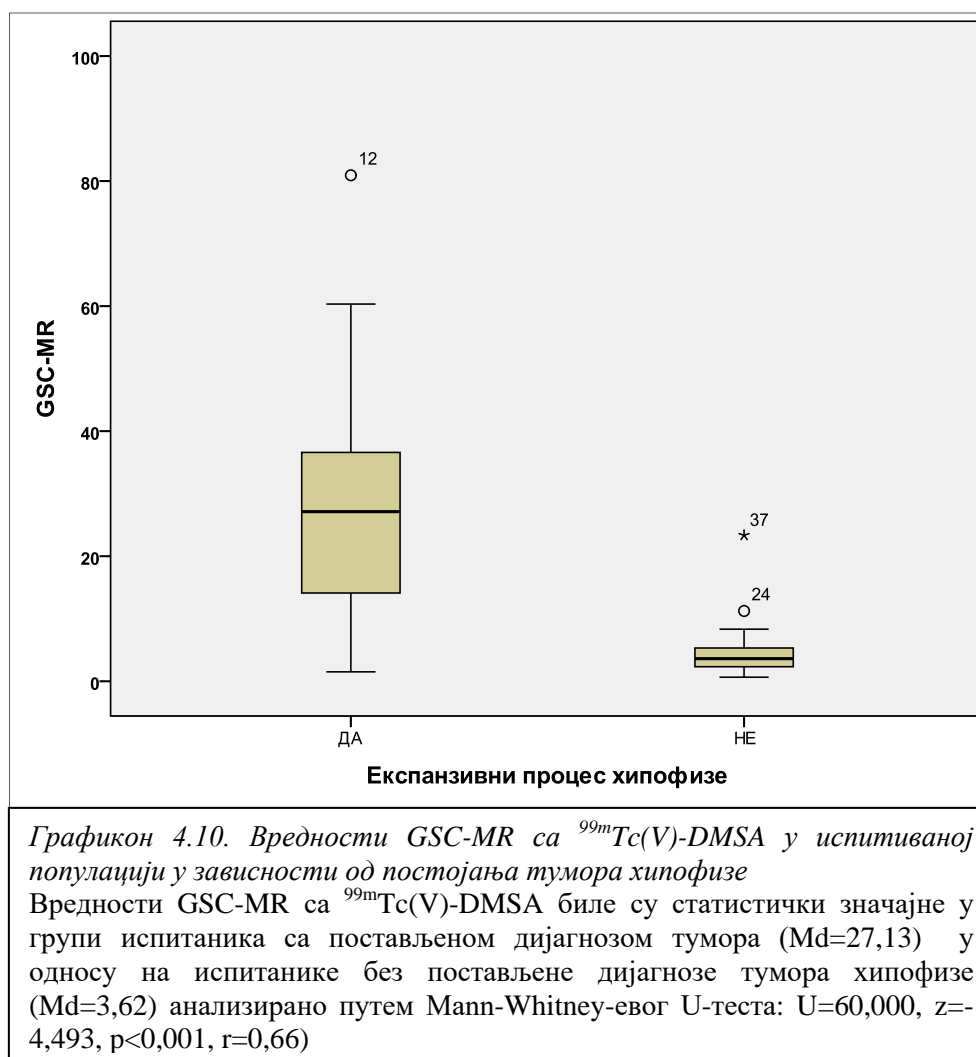
Испитаници са дијагностификованим тумором хипофизе имају више вредности GSC-MR добијене сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ ($Md=13,48$, $n=23$), у односу на испитанике са без тумора хипофизе ($Md=2,45$, $n=23$). Разлика је статистички значајна, велике величине утицаја анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста ($U=20,000$ $z=-5,371$, $p<0,001$, $r=0,79$), што је представљено на графикону 4.9.



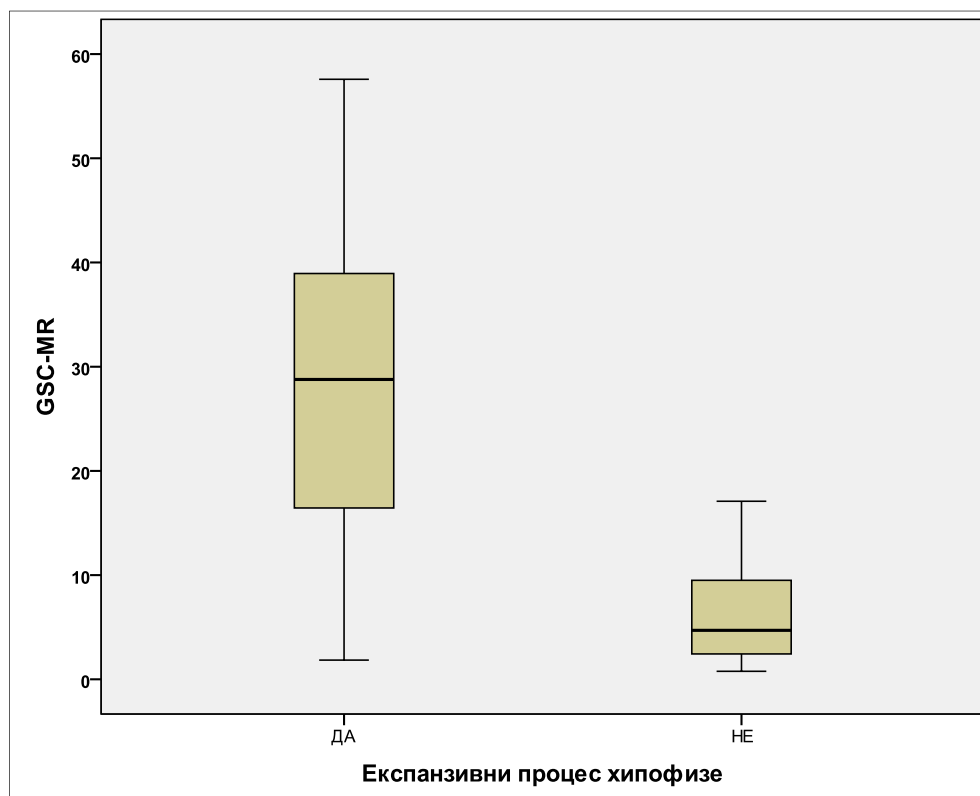
Графикон 4.9. Вредности GSC-MR са $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ у испитиваној популацији у зависности од постојања тумора хипофизе

Вредности GSC-MR са $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ биле су статистички значајне између групе испитаника са дијагностификованим тумором хипофизе ($Md=13,48$) у односу на испитанике без постављене дијагнозе тумора хипофизе ($Md=2,45$), анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=20,000$, $z=-5,371$, $p<0,001$, $r=0,79$

Вредности променљиве GSC-MR у испитиваној популацији остварује статистички значајан утицај у односу на вредности добије сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc(V)}\text{-DMSA}$. Испитаници код којих је регистрован тумор хипофизе имају знатно више вредности GSC-MR ($Md=27,13$, $n=23$) од оних код којих није дијагностикован експанзивни процес хипофизе ($Md=3,62$, $n=23$) анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста ($U=60,000$, $z=-4,493$, $p<0,001$, $r=0,66$) (графикон 4.10.).



У испитиваној популацији регистрована је и разлика у вредностима GSC-MR добијених сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$. Испитаници којима је дијагностикован тумор хипофизе имали су значајно више вредности GSC-MR ($27,62\pm 14,53$) у односу на оне којима није постављена дијагноза тумора хипофизе ($6,24\pm 4,77$), анализирано Т-тестом независних узорака ($t(26,691)=6,702$, $p<0,001$; разлика између средњих вредности обележја по групама: просечна разлика= $21,38$, 95% CI: 14,82 до 27,93) (графикон 4.11.).



Графикон 4.11. Вредности GSC-MR са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ у испитиваној популацији у зависности од постојања тумора хипофизе

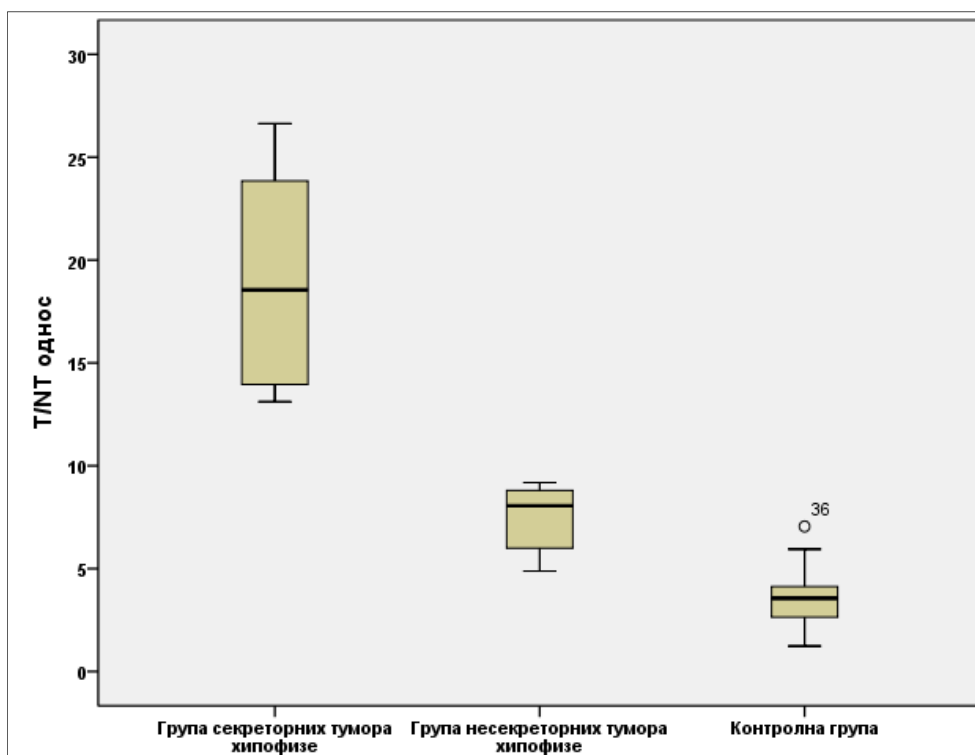
Вредности GSC-MR са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ биле су статистички значајне у групи испитаника са постављеном дијагнозом тумора хипофизе ($27,62 \pm 14,53$) у односу на испитанике без постављене дијагнозе тумора хипофизе ($6,24 \pm 4,77$), анализирано Т-тестом независних узорака $t(26,691) = 6,702$, $p < 0,001$; разлика између средњих вредности обележја по групама: просечна разлика = 21,38, 95% CI: 14,82 до 27,93)

Изнети подаци указују да вредности изведене променљиве GSC-MR, добијене скинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, могу успешно да издиференцирају пацијенте са и без присуства тумора хипофизе.

4.5.5.2. Семиквантивна анализа сцинтиграфских карактеристика у зависности од секреторне активности тумора хипофизе

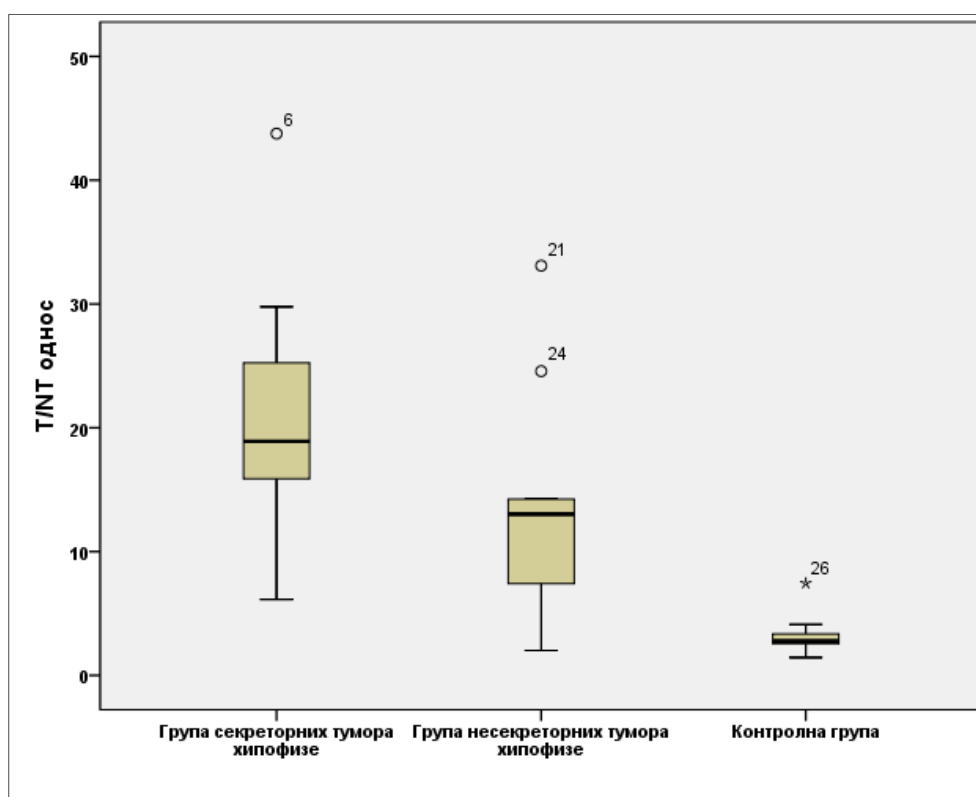
У испитиваној популацији, анализиран је сет дијагностичких параметара да би се издиференцирало евентуално постојање разлика код испитаника са постављеном дијагнозом секреторног ($n=10$), односно несекреторног тумора хипофизе ($n=13$), као и контролне групе ($n=23$) коју су чинили испитаници код којих, стандардним дијагностичким параметрима, није верификовано постојање експанзивног процеса.

Анализирајући ове параметре регистрована је статистички значајна разлика јаког утицаја за вредности T/NT односа добијених сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ у све три групе испитаника (једнофакторска анализа варијансе, $F(2, 43)=109,568$, $p<0,001$, ета квадрат=0,85). Накнадна поређења помоћу Tukey-вог HSD теста указују да се средња вредност T/NT односа у групи испитаника са секреторним тумором хипофизе ($19,05\pm 5,31$) статистички значајно разликује ($p<0,001$) у односу на групу испитаника са несекреторним тумором хипофизе ($7,50\pm 1,59$), као и у односу на средњу вредност ($3,55\pm 1,44$) испитаника у контролној групи ($p<0,001$) (графикону 4.12.).



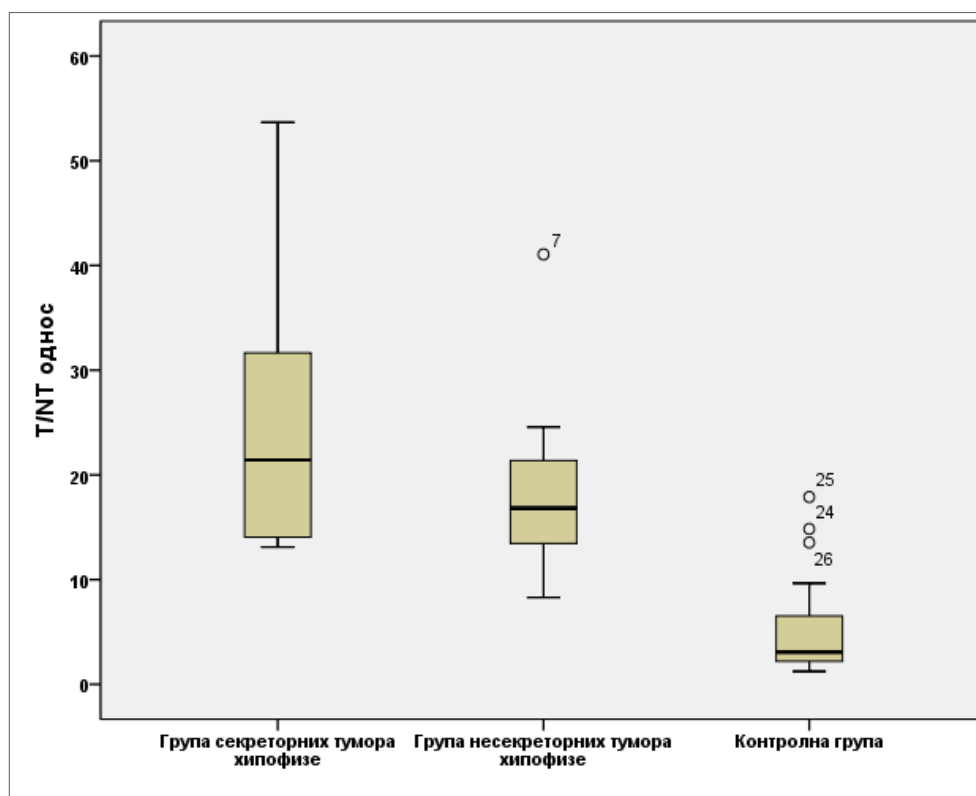
Графикон 4.12. Вредности T/NT односа са $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора хипофизе
Вредности T/NT односа са $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ у све три групе испитаника је анализирана применом једнофакторске анализе варијансе која је указала на постојање статистичке значајности, велике јачине утицаја ($F(2, 43)=109,568$, $p<0,001$, ета квадрат=0,85). Накнадна поређења помоћу Tukey-вог HSD теста указују да се средња вредност у групи испитаника са секреторним тумором хипофизе ($19,05\pm 5,31$) статистички значајно разликује ($p<0,001$) у односу на испитанике са несекреторним тумором хипофизе ($7,50\pm 1,59$), као и у односу на средњу вредност ($3,55\pm 1,44$) испитаника у контролној групи ($p<0,001$)

Даљом анализом вредности T/NT односа добијених сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$, регистрована је статистички значајна разлика у односу на све три испитиване групе (Kruskal-Wallis-ов тест: $\chi^2(2, 46)=29,919$, $p<0,001$). Испитаници са дијагнозом секреторног тумора хипофизе имају већу медијану резултата ($Md=18,91$, $n=10$) у односу на испитанике са дијагностикованим несекреторним тумором хипофизе ($Md=13,02$, $n=13$) а разлика је статистички значајна (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=24,000$, $z=-2,324$, $p=0,02$, $r=0,34$). Такође, у односу на медијану резултата контролне групе ($Md=2,78$, $n=23$), присутна је статистички значајна разлика (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=1,000$, $z=-4,109$, $p<0,001$, $r=0,60$) што је приказано на графикону 4.13.



Графикон 4.13. Вредности T/NT односа са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора хипофизе
Вредности T/NT односа са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ у све три групе испитаника анализирана је Kruskal-Wallis-овим тестом и забележена је статистички значајна разлика између група ($\chi^2(2, 46)=29,919$, $p<0,001$), при чему је медијана резултата испитаника са дијагнозом секреторног тумора хипофизе ($Md=18,91$) била већа у односу на медијну резултата ($Md=13,02$) испитаника са дијагностикованим несекреторним тумором хипофизе ($p=0,02$) и медијану резултата ($Md=2,78$) контролне групе ($p<0,001$).

Забележена је статистички значајна разлика између све три испитиване групе у односу на вредности T/NT односа добијених сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC (анализирано Kruskal-Wallis-овим тестом: $\chi^2(2, 46)=27,242$, $p=0,001$). Испитаници са дијагнозом секреторног тумора хипофизе имају већу медијану резултата ($Md=21,43$, $n=10$) у односу на испитанике са дијагностикованим несекреторним тумором хипофизе ($Md=16,84$, $n=13$) али та разлика није статистички значајна (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=41,000$, $z=-1,227$, $p>0,05$, $r=0,18$). У односу на медијану резултата контролне групе ($Md=3,07$, $n=23$) разлика је статистички значајна (Mann-Whitney U-тест: $U=8,000$, $z=-3,792$, $p<0,001$, $r=0,55$) што је приказано на графикону 4.14.



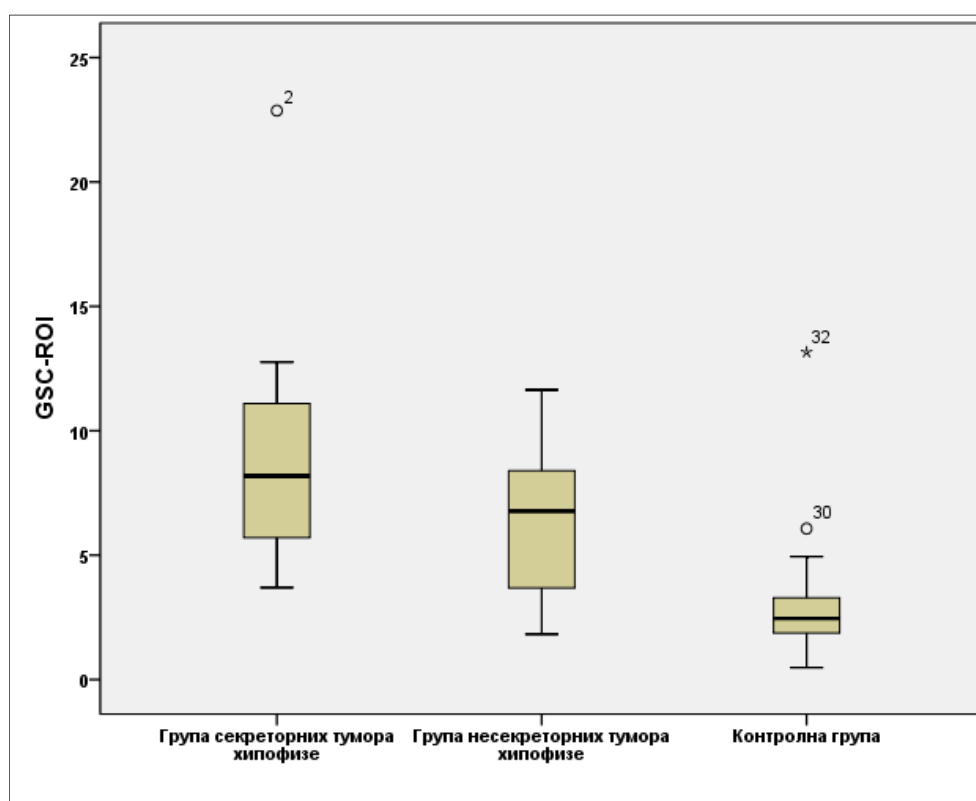
Графикон 4.14. Вредности T/NT односа са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора хипофизе

Вредности T/NT односа са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC у све три групе испитаника је анализирана Kruskal-Wallis-овим тестом и забележена је статистички значајна разлика између група ($\chi^2(2, 46)=27,242$, $p=0,001$). Медијана резултата испитаника са дијагнозом секреторног тумора хипофизе ($Md=21,43$) била већа у односу на медијану резултата ($Md=16,84$) испитаника са дијагностикованим несекреторним тумором хипофизе ($p>0,05$), као и медијану резултата ($Md=3,07$) контролне групе ($p<0,001$).

Напред наведени подаци указују да само вредности зависне варијабле T/NT односа добијене сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -MIBI и $^{99m}\text{Tc}(V)$ -DMSA у све три групе испитаника, могу успешно да издиференцирају пацијенте са секреторним односно несекреторним тумором хипофизе.

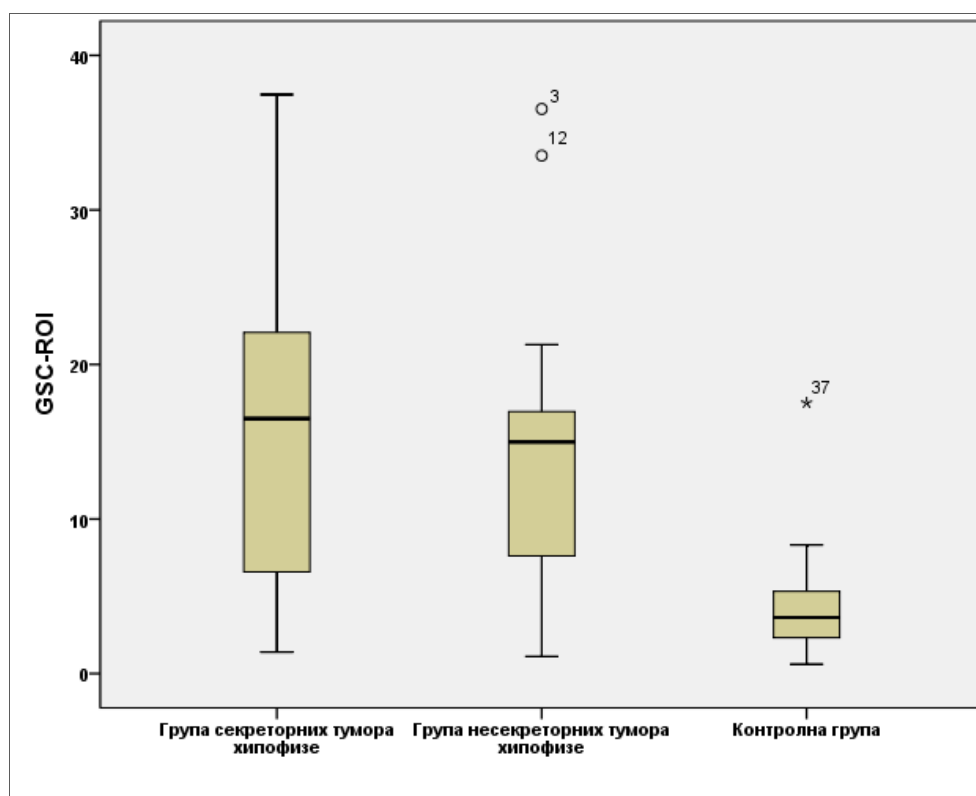
Изведена је и статистичка анализа и за изведену променљиву GSC-ROI добијену скинтиграфијом са сва три радиофармацеутика.

Анализом вредности GSC-ROI добијених скинтиграфијом са ^{99m}Tc -MIBI, регистрована је статистички значајна разлика у односу на све три испитиване групе (Kruskal-Wallis-ов тест: $\chi^2(2, 46)=18,719$, $p<0,001$). Међутим, анализом добијених вредности испитиваних параметара између група, није добијена статистичку значајна разлика (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=36,000$, $z=-1,549$, $p>0,05$, $r=0,22$) између медијане резултата испитаника са дијагнозом секреторног тумора хипофизе ($Md=8,18$, $n=10$) у односу на испитанике са дијагностикованим несекреторним тумором хипофизе ($Md=6,76$, $n=13$). Поређењем са медијаном резултата контролне групе ($Md=2,45$, $n=23$), добијена је статистички значајна разлика великог утицаја (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=13,000$, $z=-3,566$, $p<0,001$, $r=0,52$) што је приказано на графикону 4.15.



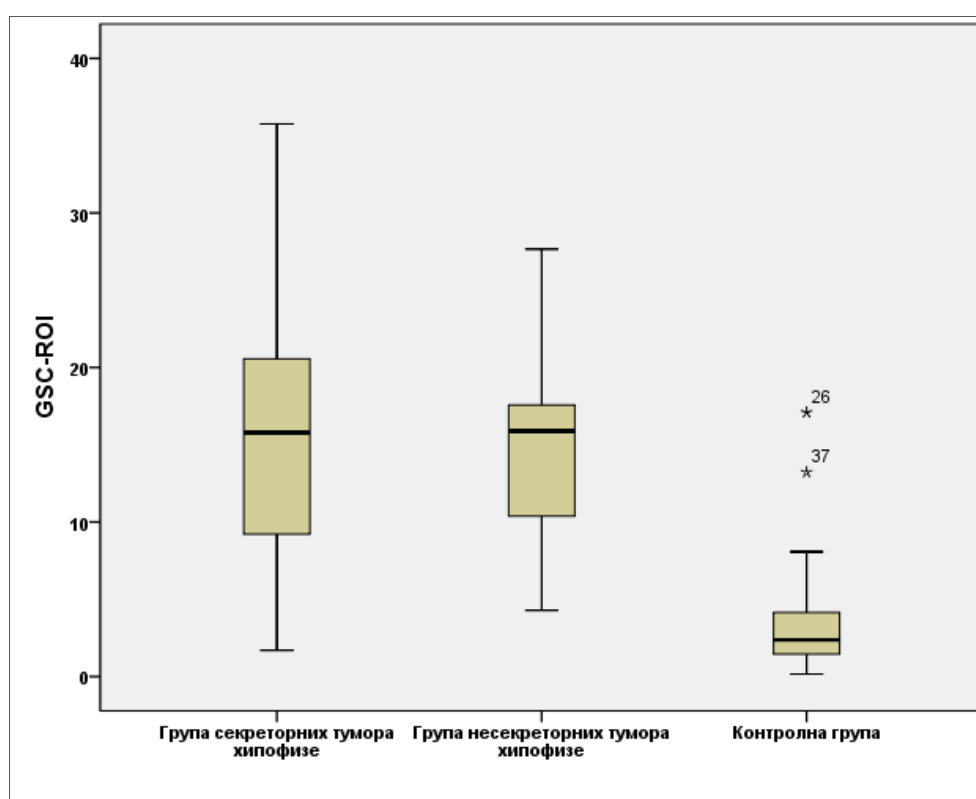
Графикон 4.15. Вредности GSC-ROI са ^{99m}Tc -MIBI у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора хипофизе
Вредности GSC-ROI са ^{99m}Tc -MIBI у све три групе испитаника анализирана је Kruskal-Wallis-овим тестом и забележена је статистички значајна разлика између група $\chi^2(2, 46)=18,719$, $p<0,001$), при чему је медијана резултата испитаника са дијагнозом секреторног тумора хипофизе ($Md=8,18$) била већа у односу на медијану резултата ($Md=6,76$) испитаника са дијагностикованим несекреторним тумором хипофизе ($p>0,05$), као и медијану резултата ($Md=2,45$) контролне групе ($p<0,001$).

Када су у питању вредности GSC-ROI добијених сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA у све три групе испитаника, једнофакторска анализа варијансе указала је на постојање статистичке значајности великог утицаја ($F(2, 46)=11,688$, $p<0,001$, ета квадрат=0,35). Накнадна поређења помоћу Tukey-вог HCD теста указују да се средња вредност GSC-ROI у групи испитаника са секреторним тумором хипофизе ($16,15\pm 11,96$) статистички не разликује ($p>0,05$) у односу на групу испитаника са несекреторним тумором хипофизе ($14,98\pm 9,77$), док у односу на средњу вредност испитаника у контролној групи ($4,30\pm 3,54$) разлика је статистички значајна ($p=0,02$), што је приказано на графикону 4.15.



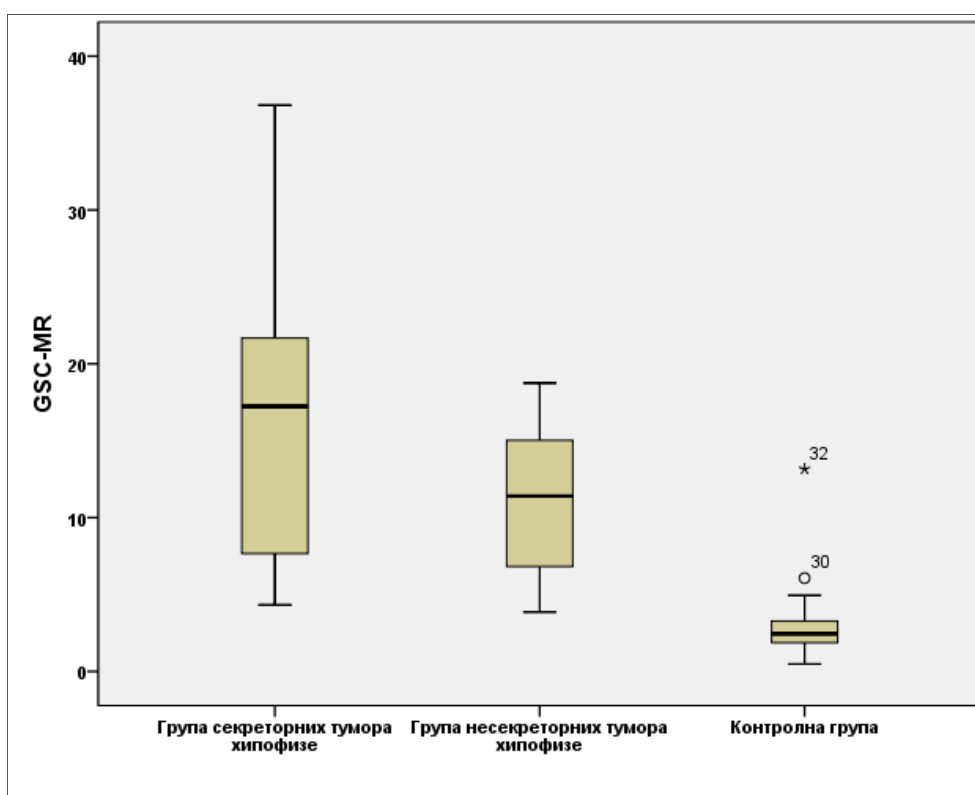
Графикон 4.16. Вредности GSC-ROI са $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора хипофизе
Вредности GSC-ROI са $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA у све три групе испитаника је анализирана применом једнофакторске анализе варијансе која је указала на постојање статистичке значајности велике јачине утицаја ($F(2, 46)=11,688$, $p<0,001$, ета квадрат=0,35). Накнадна поређења помоћу Tukey-вог HCD теста указују да се средња вредност у групи испитаника са секреторним тумором хипофизе ($16,15\pm 11,96$) статистички не разликује ($p>0,05$) у односу на групу испитаника са несекреторним тумором хипофизе ($14,98\pm 9,77$), а у односу на средњу вредност испитаника у контролној групи ($4,30\pm 3,54$) разлика је статистички значајна ($p=0,02$).

Једнофакторска анализа варијансе у односу на вредност GSC-ROI добијену скинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ ($F(2, 46)=17,813$, $p<0,001$, ета квадрат=0,45) је указала на постојање статистичке значајности, великог утицаја између група, а накнадна поређења помоћу Tukey-вог HCD теста указују да средња вредност у групи испитаника са секреторним тумором хипофизе ($16,07\pm 10,34$) није статистички значајна ($p>0,05$) у односу на групу испитаника са несекреторним тумором хипофизе ($14,22\pm 6,24$). Даљим поређењем, помоћу Tukey-вог HCD теста, средњих вредности испитаника са секреторним тумором хипофизе са средњом вредности контролне групе ($3,95\pm 4,16$) добијена је статистички значајна разлика ($p<0,001$) што је приказано на графикону 4.17.



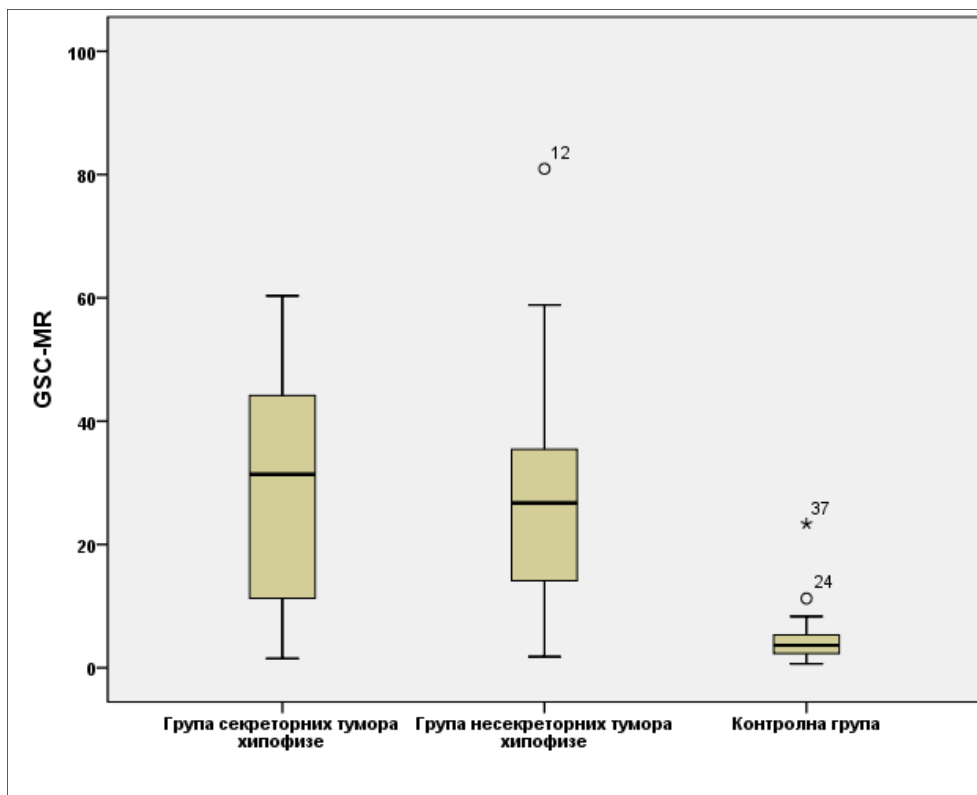
Графикон 4.17. Вредности GSC-ROI са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора хипофизе
Вредности GSC-ROI са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ у све три групе испитаника је анализирана применом једнофакторске анализе варијансе која је указала на постојање статистичке значајности велике јачине утицаја ($F(2, 46)=17,813$, $p<0,001$, ета квадрат=0,45). Накнадна поређења помоћу Tukey-вог HCD теста указују да средња вредност у групи испитаника са секреторним тумором хипофизе ($16,07\pm 10,34$) није статистички значајна ($p>0,05$) односу на групу испитаника са несекреторним тумором хипофизе ($14,22\pm 6,24$) док је у односу на средњу вредност контролне групе ($3,95\pm 4,16$) добијена статистички значајна разлика ($p<0,001$).

Такође, анализирани су вредности и за изведену променљиву GSC-MR добијену скинтиграфијом са сва три радиофармацеутика. Када су у питању вредности GSC-MR добијених скинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, у све три групе испитаника, једнофакторска анализа варијансе указала је на постојање статистичке значајности великог утицаја између група ($F(2, 46)=22,193$, $p<0,001$, ета квадрат=0,50). Накнадна поређења помоћу Tukey-вог HSD теста указују да се средња вредност у групи испитаника са секреторним тумором хипофизе ($16,78\pm 9,55$) статистички не разликује ($p>0,05$) у односу на групу испитаника са несекреторним тумором хипофизе ($11,16\pm 5,00$). У односу на средњу вредност испитаника у контролној групи ($3,10\pm 2,57$) разлика је статистички значајна ($p<0,001$), што је приказано на графикону 4.18.



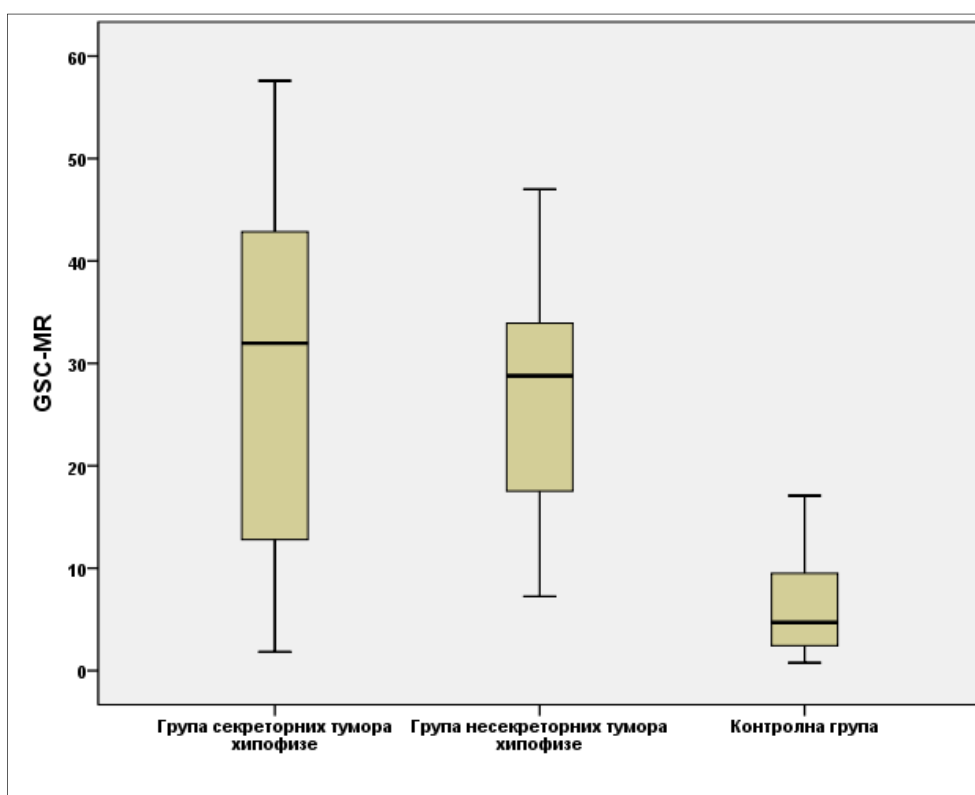
Графикон 4.18. Вредности GSC-MR са $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора хипофизе
Вредности GSC-MR са $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ у све три групе испитаника је анализирана применом једнофакторске анализе варијансе која је указала на постојање статистичке значајности велике јачине утицаја ($F(2, 46)=22,193$, $p<0,001$, ета квадрат=0,50). Накнадна поређења помоћу Tukey-вог HSD теста указују да се средња вредност у групи испитаника са секреторним тумором хипофизе ($16,78\pm 9,55$) статистички значајно не разликује ($p>0,05$) у односу на групу испитаника са несекреторним тумором хипофизе ($11,16\pm 5,00$), док је у односу на средњу вредност испитаника у контролној групи ($3,10\pm 2,57$), разлика статистички значајна ($p<0,001$).

Анализом вредности GSC-MR добијених сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc}(V)\text{-DMSA}$, регистрована је статистички значајна разлика у односу на све три испитиване групе. Једнофакторска анализа варијансе указала је на постојање статистичке значајности, великог утицаја између група ($F(2, 46)=15,476$, $p<0,001$, ета квадрат=0,41). Накнадна поређења помоћу Tukey-вог HCD теста указују да се средња вредност у групи испитаника са секреторним тумором хипофизе ($29,41\pm 21,04$) статистички не разликује ($p>0,05$) у односу на групу испитаника са несекреторним тумором хипофизе ($26,89\pm 20,35$), док у односу на средњу вредност испитаника у контролној групи ($4,82\pm 2,76$) разлика је статистички значајна ($p=0,001$), што је приказано на графикону 4.19.



Графикон 4.19. Вредности GSC-MR са $^{99m}\text{Tc}(V)\text{-DMSA}$ у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора хипофизе
Вредности GSC-MR са $^{99m}\text{Tc}(V)\text{-DMSA}$ у све три групе испитаника је анализирана применом једнофакторске анализе варијансе која је указала на постојање статистичке значајности, велике јачине утицаја ($F(2, 46)=15,476$, $p<0,001$, ета квадрат=0,41). Накнадна поређења помоћу Tukey-вог HCD теста указују да се средња вредност GSC-MR у групи испитаника са секреторним тумором хипофизе ($29,41\pm 21,04$) статистички не разликује ($p>0,05$) у односу на групу испитаника са несекреторним тумором хипофизе ($26,89\pm 20,35$). У односу на средњу вредност испитаника у контролној групи ($4,82\pm 2,76$) разлика је статистички значајна ($p=0,001$).

Забележена је и статистички значајна разлика између испитиваних група анализом вредности GSC-MR добијених сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC. Једнофакторска анализа варијансе ($F(2, 46)=22,253$, $p<0,001$, ета квадрат=0,50) је указала на постојање статистичке значајности, великог утицаја између група, а накнадна поређења помоћу Tukey-вог HCD теста указују да средња вредност у групи испитаника са секреторним тумором хипофизе ($29,33\pm 19,26$) није статистички значајна ($p>0,05$) односу на групу испитаника са несекреторним тумором хипофизе ($26,70\pm 11,99$). Даљим поређењем, помоћу Tukey-вог HCD теста, са средњом вредности контролне групе ($6,23\pm 4,77$) добијена статистички значајна разлика ($p<0,001$) што је приказано на графикону 4.20.



Графикон 4.20. Вредности GSC-MR са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора хипофизе
Вредности GSC-MR са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC у све три групе испитаника је анализирана применом једнофакторске анализе варијансе која је указала на постојање статистичке значајности, велике јачине утицаја ($F(2, 46)=22,253$, $p<0,001$, ета квадрат=0,50). Накнадна поређења помоћу Tukey-вог HCD теста указују да се средња вредност GSC-MR у групи испитаника са секреторним тумором хипофизе ($29,33\pm 19,26$) статистички не разликује ($p>0,05$) у односу на групу испитаника са несекреторним тумором хипофизе ($26,70\pm 11,99$). У односу на средњу вредност испитаника у контролној групи ($6,23\pm 4,77$) разлика је статистички значајна ($p=0,001$).

4.5.6. Предиктивни математички модел сцинтиграфских карактеристика у зависности од постојања тумора хипофизе

Да би се анализирао утицај више параметара који су праћени у овом истраживању на вероватноћу да испитаници имају тумор хипофизе, спроведена је директна логистичка регресија. У модел је укључено три параметара, вредности T/NT односа селарне регије добијених сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, који би према литературним подацима и према резултатима добијеним у овој струдији могли имати предиктивну способност за откривање пацијената са тумором хипофизе. Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан, $\chi^2(3, N=46)=63,77$, $p<0,001$, што показује да модел разликује испитанике са тумором хипофизе од оних који немају експанзивни процес хипофизе. Модел у целини објашњава између 75% (r^2 Соx) и 100% (r^2 Nagelkerke) варијансе у статусу експанзивног процеса хипофизе, и тачно класификује 100% случајева. Као што је приказано у Табели 4.9. ниједан од три анализираних параметара не даје јединствен статистички значајан допринос моделу.

Табела 4.9. Предвиђање постојања тумора хипофизе у односу на вредност T/NT односа

	B	Стандардна грешка	Wald	Степени слободе	P	Количник вероватноће	Интервал 95% поверења за количник вероватноће	
							Доња граница	Горња граница
T/NT однос $^{99m}\text{Tc-MIBI}$	-29.957	1128.164	.001	1	.979	.000	.000	.
T/NT однос $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$	-16.215	642.377	.001	1	.980	.000	.000	.
T/NT однос $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$	-5.088	195.891	.001	1	.979	.006	.000	3.412E164
константа	294.759	10811.286	.001	1	.978	1.028E128		

С обзиром да на основу предходне анализе у смислу предиктивне способности, ниједан од три анализираних параметара не даје јединствен статистички значајан допринос моделу, начињена је њихова реанализа. У модел су укључена два параметара: вредности T/NT односа добијених сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ и са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ (Табела 4.10). Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан, $\chi^2(2, N=46) = 50,34$, $p<0,001$, што показује да модел разликује испитанике са тумором хипофизе од оних који немају експанзивни процес хипофизе. Модел у целини објашњава између 66,5% (r^2 Соx) и 88,7% (r^2 Nagelkerke) варијансе, и тачно класификује 90,7% случајева. Вредности T/NT односа добијених сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ дају јединствен статистички значајан допринос моделу, чији је количник вероватноће износио 0,522. То практично значи да је вероватноћа постојања тумора хипофизе сваким додатним бодом у скору T/NT односа расте за 1,91 пута.

Табела 4.10. Предвиђање постојања тумора хипофизе у односу на вредност T/NT односа

	B	Стандардна грешка	Wald	Степени слободе	p	Количник вероватноће	Интервал 95% поверења за количник вероватноће	
							Доња граница	Горња граница
T/NT однос $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$	-.651	.320	4.132	1	.042	.522	.278	.977
T/NT однос $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$	-.297	.165	3.237	1	.072	.743	.537	1.027
константа	7.324	2.914	6.318	1	.012	1515.654		

4.5.7. Предиктивни математички модел сцинтиграфских карактеристика у зависности од секреторне активности тумора хипофизе

Утицај параметара који су праћени у овом истраживању на вероватноћу да испитаници имају секреторни односно несекреторни тумор хипофизе, анализирана је директном логистичком регресијом. У модел је укључено три параметара, вредности T/NT односа селарне регије добијених сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, који би према литературним подацима и према резултатима добијеним у овој струдији могли имати предиктивну способност за откривање пацијената са тумором хипофизе. Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан, $\chi^2(3, N=23) = 29,72$, $p < 0,001$, што показује да модел разликује испитанике са секреторним од оних са несекреторним тумором хипофизе. Модел у целини објашњава између 72,5% (r^2 Соx) и 100% (r^2 Nagelkerke) варијансе у статусу експанзивног процеса хипофизе, и тачно класификује 100% случајева. Као што је приказано на Табели 4.11. ниједна од три анализираних променљивих не даје јединствен статистички значајан допринос моделу.

Табела 4.11. Предвиђање постојања секреторног тумора хипофизе у односу на вредност T/NT односа

	B	Стандардна грешка	Wald	Степени слободе	p	Количник вероватноће	Интервал 95% поверења за количник вероватноће	
							Доња граница	Горња граница
T/NT однос $^{99m}\text{Tc-MIBI}$	-.124	1431.938	.000	1	1.000	.883	.000	.
T/NT однос $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$	-8.764	2415.286	.000	1	.997	.000	.000	.
T/NT однос $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$.380	1575.195	.000	1	1.000	1.462	.000	.
константа	94.323	23649.686	.000	1	.997	9.208E40		

Из наведених анализа може се закључити да предиктивни модел, у који су укључене вредности T/NT односа добијене сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, има статистички значајну моћ предикције за откривање болесника са тумором хипофизе. Интересантан је податак да модел у који су укључена два параметра, вредност T/NT односа са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC даје јединствен статистички значајан допринос моделу.

Идентични модел има статистички значајну моћ предикције за дистинкцију болесника са секреторно активном формом ових тумора, међутим ниједан од три анализираних параметара не даје јединствен статистички значајан допринос моделу.

4.6. Експанзивни процеси надбубрежних жлезда

4.6.1. Демографска анализа

У групи анализираних пацијената којима је дијагностикован тумор надбубрежних жлезда, у дистрибуцији по полу, уочава се неједнака заступљеност пацијената мушког (n=7) и женског пола (n=20). Просечна старост свих испитиваника износила је $53,66 \pm 11,58$ година, са медијаном вредности 54,00. Најмлађи пацијент је имао 31 годину док је најстарији испитивани пацијент имао 72 године.

4.6.2. Заступљеност експанзивних процеса надбубрежних жлезда

У испитиваној популацији, у односу на клиничке и биохемијске параметре, од 27 пацијената са тумором надбубрежних жлезда, дијагностиковано је 14 функционалних и 13 нефункционалних тумора. У табели 4.12. приказана је дистрибуција тумора надбубрежних жлезда у испитиваној популацији у односу на секреторну активност.

Табела 4.12. Дистрибуција секреторно активних подтипова тумора надбубрежних жлезда

	Укупан број	Катехоламин секретујући	(%)	Алдостерон секретујући	(%)	Кортизол секретујући	(%)
експанзивни процеси надбубрежних жлезда	14	4	28,6	4	28,6	6	42,8

Тумори који секретују адреналне андрогене нису детектовани у испитиваној популацији.

4.6.3. Биохемијски параметри концентрације хормона у испитиваној популацији са експанзивним процесом надбубрежних жлезда

Биохемијски параметри хормонске активности у испитиваној популацији, у зависности од присуства или одсуства тумора надбубрежних жлезда, и у односу на њихову функцијску активност, приказани су у табели 4.13. Наведена дистрибуција је приказана и за испитанике код којих није дијагностикован експанзивни процес надбубрежних жлезда, а који су представљали контролну групу.

Табела 4.13. Биохемијски параметри концентрације хормона у крви у испитиваној популацији са експанзивним процесом надбубрежних жлезда

Варијабле (реферетна вредност)	Болесници са тумором надбубрежних жлезда							
	Сви болесници n=46	Болесници без тумора надбубрега n=19	n=27					
			Сви болесници n=27	Несекреторни тумори n=13	Секреторни тумори n=14			
					Сви болесници	Катехоламин секретујући	Алдостерон секретујући	Кортизол секретујући
медијана (мин.-макс.)	медијана (мин.-макс.)	медијана (мин.-макс.)	медијана (мин.-макс.)	медијана (мин.-макс.)	медијана (мин.-макс.)	медијана (мин.-макс.)	медијана (мин.-макс.)	
кортизол 8ч. (154-638nmol/L)	496,73 (171-1281)	449,50 (305-881)	412,00 (171-1281)	418,50 (171-790)	534,00 (305-1281)	416,50 (305-591)	468,50 (331-606)	792,00 (534-1281)
кортизол 16-20ч. (80-388nmol/L)	250,50 (106-722)	275,00 (106-722)	250,00 (106-316)	132,50 (92-189)	256,00 (198-556)	152,50 (142-163)	176,60 (50-303)	227,00 (198-556)
кортизол 24ч. (50-200nmol/L)	96,90 (21-214)	165,52 (133-204)	54,00 (21-214)	46,95 (21-85)	194,00 (49-214)	58,40 (21-204)	122,00 (49-195)	161,00 (108-214)
DST скрининг (<150nmol/L)	50,00 (11-1455)	39,00 (20-620)	65,42 (11-1455)	39,00 (11-703)	147,00 (28-1455)	95,60 (30-101)	46,40 (28-65)	375,00 (193-1455)
DST нискодозни (<150nmol/L)	102,80 (8-1381)	391,50 (38-451)	58,05 (8-1381)	40,50 (8-495)	175,00 (37-1381)	56,55 (37-75)	-	396,00 (175-1381)
DST високодозни (<50% базалног)	59,360 (9-1423)	172,65 (21-449)	59,30 (9-1423)	28,00 (9-96)	190,00 (25-1423)	50,10 (24-75)	-	376,00 (190-1423)
АСТН (7,2-63,3pg/mL)	13,80 (1,7-175,0)	21,32 (5-175)	5,40 (1,7-39,0)	21,75 (5-39)	5,00 (1,7-63,8)	-	-	5,0 (1,7-63,8)
алдостерон-мир (1,76-23,20ng/dL)	7,00 (3,8-131,8)	6,02 (5,2-8,5)	7,00 (3,8-79,3)	5,61 (4,3-8,5)	10,55 (3,8-79,3)	14,1 (4,4-32,1)	41,55 (3,8-79,3)	-
PRA-мир (2,8-39,9μIU/mL)	9,25 (0,9-167,8)	12,6 (2,1-40,4)	7,40 (0,9-167,8)	10,00 (2,1-40,4)	1,30 (0,9-6,3)	-	1,30 (0,9-6,3)	-
алдостерон-напор (2,52-39,2ng/dL)	19,45 (2,3-57,0)	33,15 (9,3-57,0)	18,95 (2,3-57,0)	15,95 (2,3-29,6)	33,15 (9,3-57,0)	-	33,15 (9,3-57,0)	-
PRA-напор (4,4-46,1μIU/mL)	5,52 (0,8-22,4)	12,41 (5,5-19,3)	1,60 (0,8-2,4)	12,41 (5,5-19,3)	1,60 (0,8-2,4)	-	1,60 (0,8-2,4)	-
β-естрадиол 8ч. (28-156pmol/L)	39,00 (4-249)	39,00 (4-249)	25,50 (7-44)	39,00 (7-90)	13,00 (4-249)	-	-	13,00 (4-249)
прогестерон 8ч. (0,7-4,3nmol/L)	0,50 (0,2-4)	0,50 (0,2-2,4)	2,40 (0,8-4,0)	0,50 (0,2-1,5)	1,45 (0,2-4,0)	-	-	1,45 (0,2-4,0)
тестостерон 8ч. (1,73-7,74ng/mL)	0,70 (0,1-45,0)	0,62 (0,1-3,9)	22,65 (3-45)	0,90 (0,3-3,9)	0,39 (0,2-45,0)	-	-	0,39 (0,2-45,0)
FSH 8ч. (1,27-19,2mIU/L)	8,29 (1-157)	8,29 (1-157)	13,22 (3-22)	9,74 (3,3-157,0)	7,00 (2,1-54,2)	-	-	7,00 (2,1-54,2)
LH 8ч. (1,1-8,6mIU/L)	7,08 (1-60)	7,05 (1-60)	8,25 (5-11)	7,05 (2,3-89,8)	12,00 (1,2-17,8)	-	-	12,00 (1,2-17,8)
адреналин (0-27μg/dU)	7,79 (3,8-88,0)	17,14 (3,98-39,0)	5,30 (3,8-88,0)	10,29 (3,9-39,0)	5,30 (3,8-88,0)	46,65 (5,3-88)	-	8,64 (3,8-13,5)
норадреналин (0-97μg/dU)	89,96 (19-1169)	122,16 (8-305)	72,45 (19-1169)	88,30 (72-305)	72,80 (19-1169)	642,25 (115-1169)	-	45,86 (19-73)
f-метанефрин (<90pg/ml)	33,50 (0,5-473,3)	31,60 (17,0-80,5)	89,85 (18,0-473,3)	25,37 (0,5-80,5)	89,85 (18,3-473,8)	164,80 (121,1-473,8)	22,20 (17,2-27,2)	38,30 (18,0-58,6)

4.6.4. Параметри дијагностичке поузданости туморотропних радиофармацеутика

4.6.4.1. Параметри дијагностичке поузданости у зависности од постојања тумора надбубрежних жлезда

Дијагностичке карактеристике (сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност, позитивни и негативни однос веродостојности) у детекцији експанзивних процеса надбубрежних жлезда израчунате су квалитативном интерпретацијом сцинтиграфија у томографском модалитету, односно, присуством или одсуством акумулације радиофармацеутика у нивоу надбубрежних жлезда. Приказани резултати су добијени анализом у обе испитиване групе, тј. код испитаника са постављеном дијагнозом тумора надбубрежних жлезда (n=27) и оних код којих није дијагностикован експанзивни процес надбубрежних жлезда, а који су представљали контролну групу (n=19).

Сензитивност и специфичност туморотропних радиофармацеутика у детекцији експанзивних процеса надбубрежних жлезда у односу на контроле, приказане су у табели 4.14.

Табела 4.14. Специфичност и сензитивност туморотропних радиофармацеутика у детекцији експанзивних процеса надбубрежних жлезда

n=46	Сензитивност %	95% CI	Специфичност %	95% CI
^{99m} Tc-MIBI	51,85	31,95-71,33	89,47	66,86-98,70
^{99m} Tc(V)-DMSA	59,26	38,80-77,61	84,21	60,42-96,62
^{99m} Tc-HYNIC-TOC	77,78	57,74-91,38	89,47	66,86-98,70

CI-интервал поверења

Позитивна и негативна предиктивна вредност и позитивни и негативни однос веродостојности конституената у односу на контроле, приказани су у табели 4.15.

Табела 4.15. Предиктивне вредности и однос веродостојности туморотропних радиофармацеутика у детекцији експанзивних процеса надбубрежних жлезда

n=46	PPV %	95% CI	NPV %	95% CI	PLR	95% CI	NLR	95% CI	ACC %
^{99m} Tc-MIBI	87,50	61,65-98,45	56,57	37,43-74,54	4,93	1,26-19,20	0,54	0,35-0,82	67,39
^{99m} Tc(V)-DMSA	84,21	60,42-96,62	59,26	38,80-77,61	3,75	1,27-11,10	0,48	0,29-0,79	69,56
^{99m} Tc-HYNIC-TOC	91,30	71,96-98,93	73,91	51,59-89,77	7,39	1,96-27,84	0,25	0,12-0,51	82,60

PPV-позитивна предиктивна вредност; NPV-негативна предиктивна вредност; PLR-позитивни однос веродостојности; NLR-негативни однос веродостојности; CI-интервал поверења

4.6.4.2. Параметри дијагностичке поузданости у зависности од постојања функционално активних тумора надбубрежних жлезда

У детекцији секреторно активних тумора надбубрежних жлезда, дијагностичке карактеристике (сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност, позитивни и негативни однос веродостојности) израчунате су квалитативном интерпретацијом сцинтиграфија у томографском модалитету. Приказани резултати су добијени анализом у обе у испитиване групе, тј. код испитаника са постављеном дијагнозом секреторног тумора надбубрежних жлезда (n=14) и испитаника са дијагностикованим несекреторним тумором надбубрежних жлезда (n=13).

Сензитивност и специфичност туморотропних радиофармацеутика у детекцији секреторних у односу на несекреторне туморе надбубрежних жлезда, приказане су у табели 4.16.

Табела 4.16. Специфичност и сензитивност туморотропних радиофармацеутика у детекцији секреторних тумора надбубрежних жлезда

n=27	Сензитивност %	95% CI	Специфичност %	95% CI
^{99m} Tc-MIBI	64,29	28,86-82,34	84,62	54,55-98,08
^{99m} Tc(V)-DMSA	42,86	17,66-71,14	92,31	63,97-99,81
^{99m} Tc-HYNIC-TOC	57,14	35,14-87,24	38,46	13,86-68,42

CI-интервал поверења

Позитивна и негативна предиктивна вредност и позитивни и негативни однос веродостојности конституената у односу на контроле, приказани су у табели 4.17.

Табела 4.17. Предиктивне вредности и однос веродостојности туморотропних радиофармацеутика у детекцији секреторних у односу на несекреторне туморе надбубрежних жлезда

n=27	PPV %	95% CI	NPV %	95% CI	PLR	95% CI	NLR	95% CI	ACC %
^{99m} Tc-MIBI	80,00	44,39-97,48	64,71	38,33-85,79	3,71	0,96-14,37	0,51	0,27-0,97	70,37
^{99m} Tc(V)-DMSA	85,71	42,13-99,64	60,00	36,05-80,88	5,57	0,77-40,27	0,62	0,38-1,00	66,67
^{99m} Tc-HYNIC-TOC	52,94	27,81-77,02	50,00	17,71-81,29	1,04	0,58-1,87	0,93	0,35-2,48	51,85

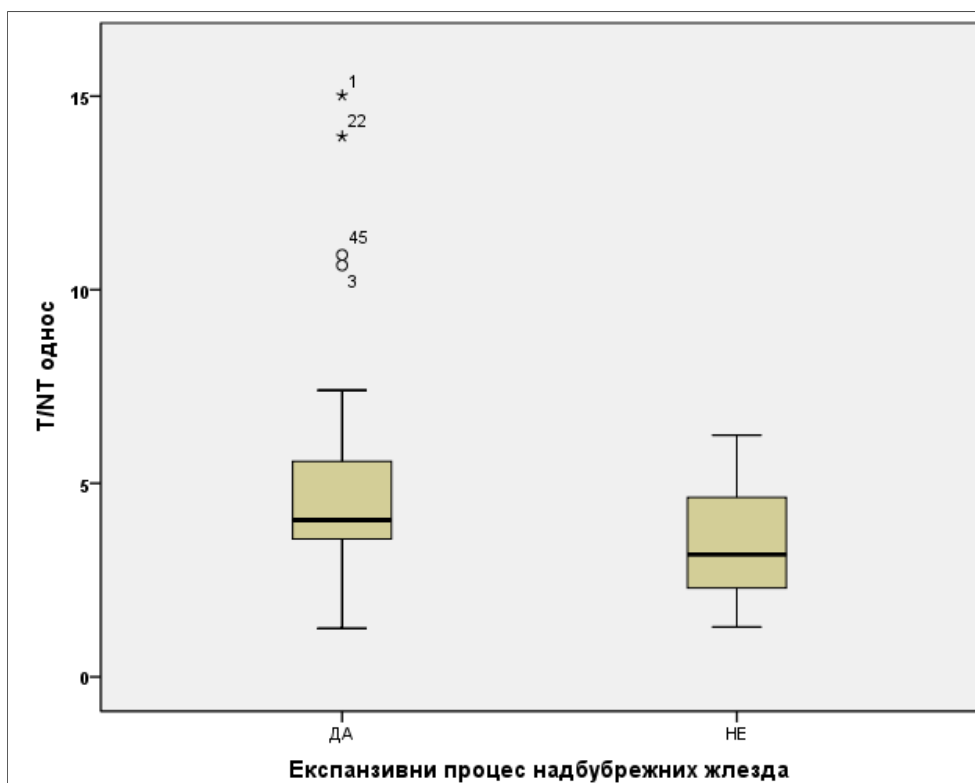
PPV-позитивна предиктивна вредност; NPV-негативна предиктивна вредност; PLR-позитивни однос веродостојности; NLR-негативни однос веродостојности; CI-интервал поверења

4.6.5. Семиквантитативна анализа сцинтиграфских карактеристика туморотропних радиофармацеутика

4.6.5.1. Семиквантитативна анализа сцинтиграфских у карактеристика зависности од постојања тумора надбубрежних жлезда

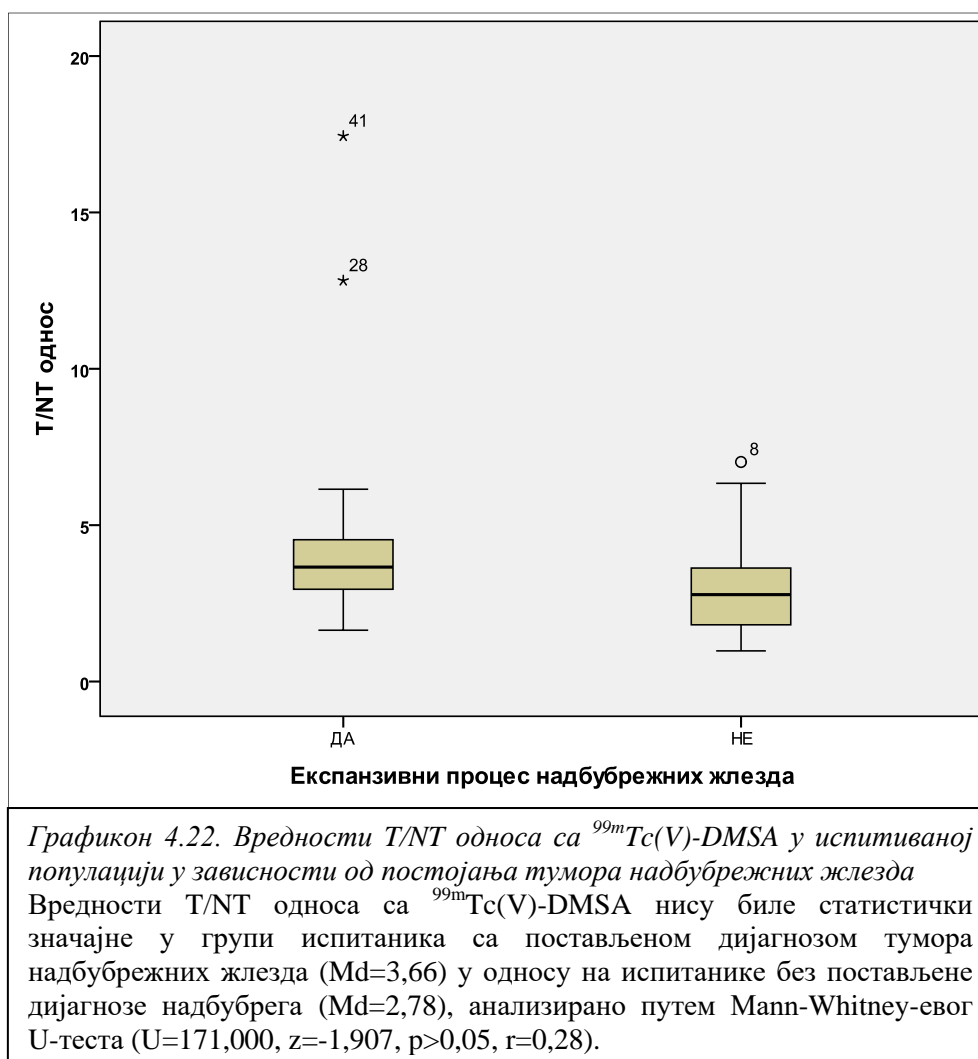
Одређивање вредности T/NT односа, добијених сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, представљао је начин за процену акумулације у циљном ткиву. Средња вредност T/NT односа, била је већа код испитаника са постављеном дијагнозом тумора надбубрежних жлезда у односу на вредности контролне групе. С обзиром да у испитиваној популацији није у питању нормална расподела, медијана је била са великим распоном минималне и максималне вредности.

Између вредности T/NT односа, добијених сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -MIBI у испитиваној популацији, не постоји статистички значајна разлика између групе испитаника са дијагностикованим тумором надбубрежних жлезда (Md=4,05, n=27) у односу на испитанике без постављене дијагнозе тумора надбубрежних жлезда (Md=3,16, n=19), анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста (U=183,000 z=-1,640, p>0,05, r=0,24). Дистрибуција вредности T/NT односа приказана је на графикону 4.21.

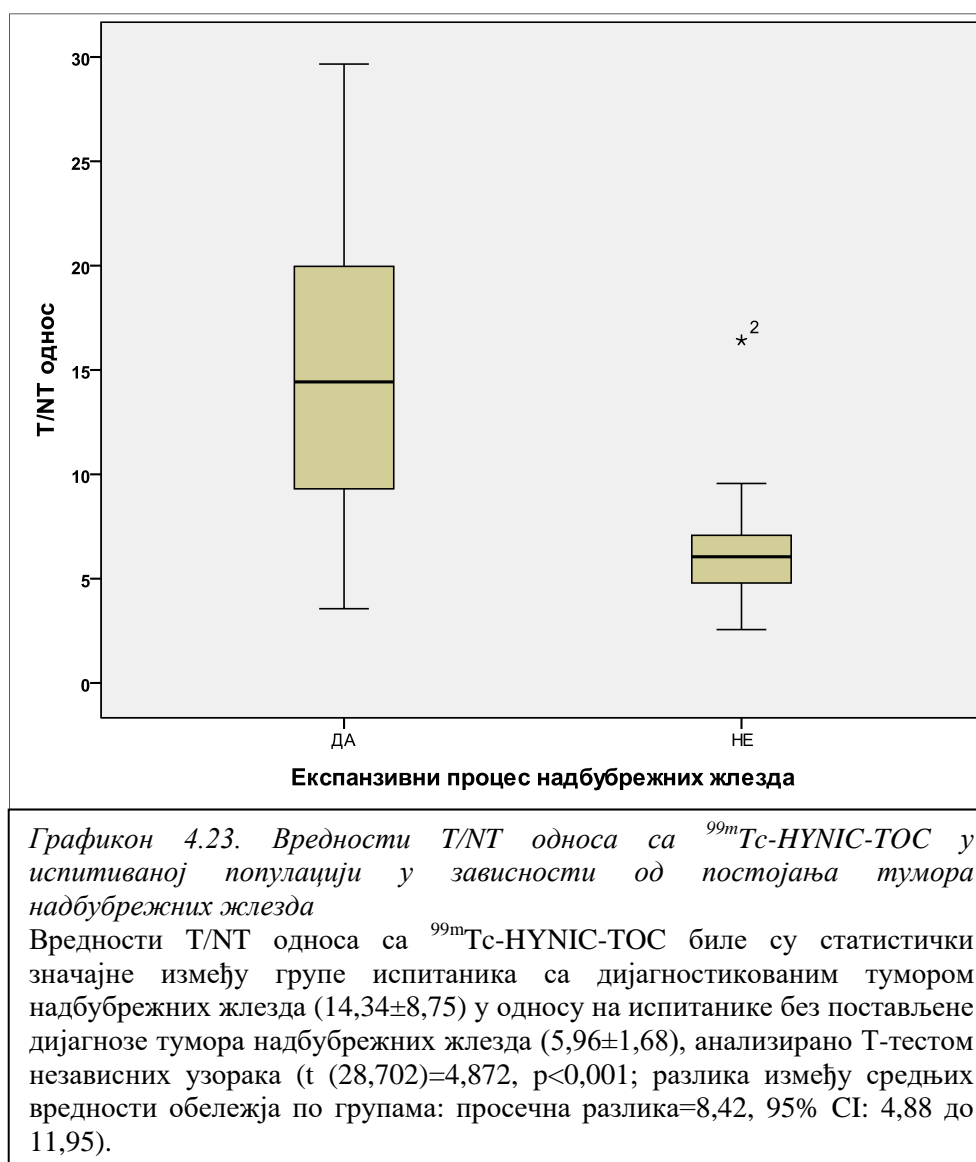


Графикон 4.21. Вредности T/NT односа са ^{99m}Tc -MIBI у испитиваној популацији у зависности од постојања тумора надбубрежних жлезда
Вредности T/NT односа са ^{99m}Tc -MIBI нису биле статистички значајне између групе испитаника са дијагностикованим тумором надбубрежних жлезда (Md=4,05) у односу на испитанике без постављене дијагнозе тумора надбубрега (Md=3,16), анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста (U=183,000 z=-1,640, p>0,05, r=0,24).

Такође, не постоји статистички значајна разлика у вредностима T/NT односа добијених сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$, анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста ($U=171,000$, $z=-1,907$, $p>0,05$, $r=0,28$) у групи испитаника са постављеном дијагнозом тумора надбубрежних жлезда ($Md=3,66$, $n=27$) и оних код којих није дијагностикован експанзивни процес надбубрежних жлезда ($Md=2,78$, $n=19$) (графикон 4.22.).



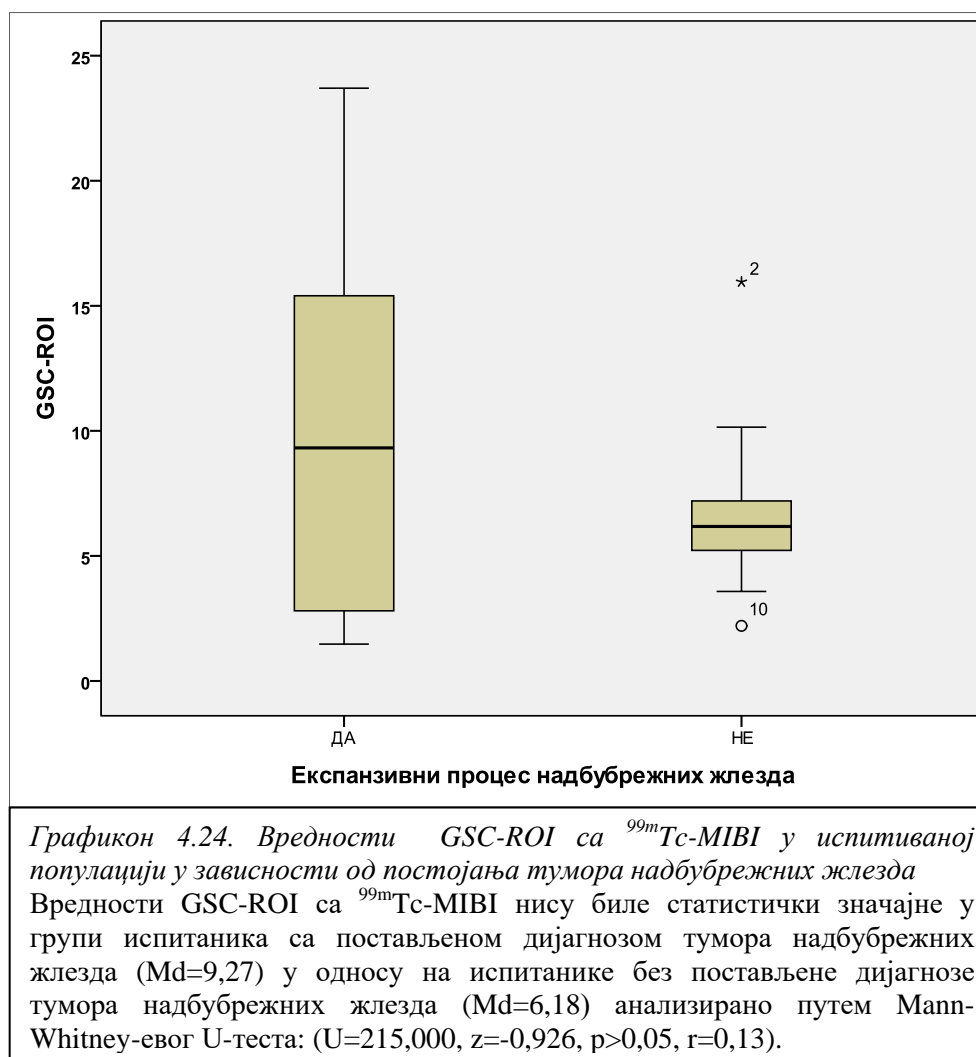
T-тестом независних узорака упоређене су вредности ROI добијених сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc-NYNIC-TOC}$ у обе групе испитаника, и оне су биле веће код пацијенткиња са дијагностикованим тумором надбубрежних жлезда ($14,34\pm 8,75$) у односу на оне код којих није дијагностикован експанзивни процес надбубрежних жлезда ($5,96\pm 1,68$), и та разлика је била статистички значајна $t(28,702)=4,872$, $p<0,001$; разлика између средњих вредности обележја по групама: просечна разлика=8,42, 95% CI: 4,88 до 11,95) што је приказано на графикону 4.23.



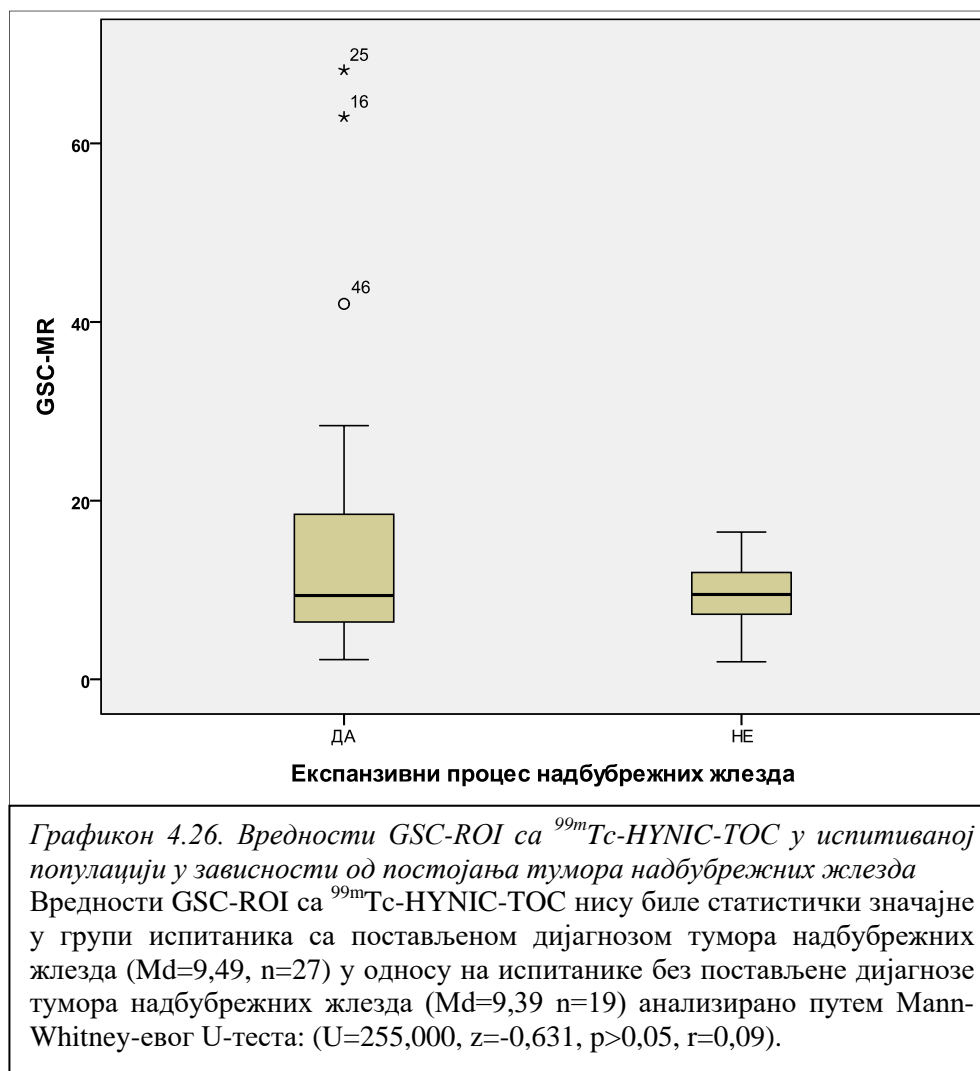
До сада изнети резултати сугеришу да само на основу вредности T/NT односа добијених сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$, који је репрезент концентрације радиообележивача депонованог у циљном ткиву, могу се успешно разликовати пацијенти са и без присуства тумора надбубрежних жлезда.

Код свих испитаника у обе групе анализирана је дистрибуција вредности изведене променљиве GSC-ROI, добијених сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика.

Анализа вредности GSC-ROI добијених сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -MIBI, показала је да не постоји статистички значајна разлика између групе испитаника са постављеном дијагнозом тумора надбубрежних жлезда ($Md=9,32$, $n=27$) и оних код којих није дијагностикован експанзивни процес надбубрежних жлезда ($Md=6,18$, $n=19$) анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста ($U=215,000$, $z=-0,926$, $p>0,05$, $r=0,14$) (графикон 4.24.).

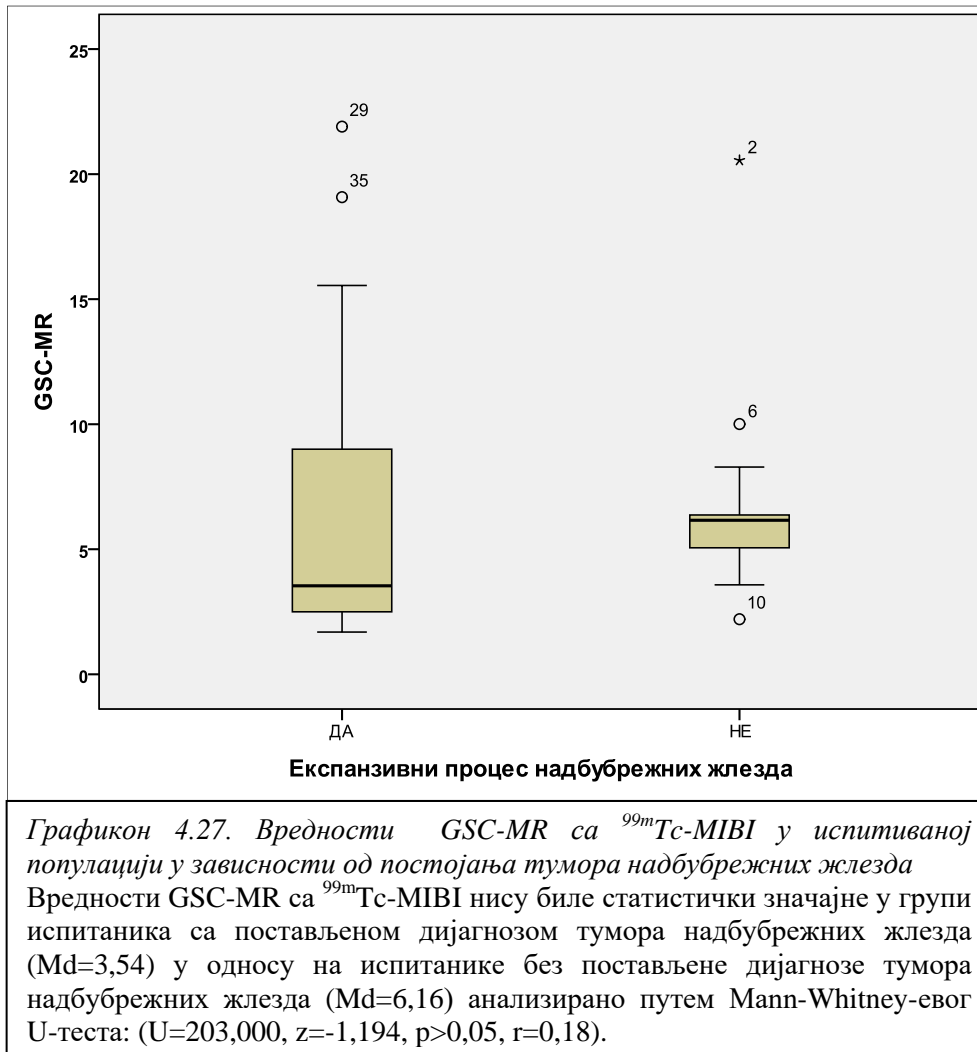


Анализа вредности GSC-ROI добијених сцинтиграфијом са ^{99m}Tc (V)-DMSA, показала је да не постоји статистички значајна разлика између групе испитаника са постављеном дијагнозом тумора надбубрежних жлезда ($10,56\pm 6,74$) у односу на испитанике без постављене дијагнозе тумора надбубрежних жлезда ($5,08\pm 2,53$), анализирано T-тестом независних узорака ($t(44)=3,365$, $p=0,02$; разлика између средњих вредности обележја по групама: просечна разлика= $5,47$, 95% CI: 2,19 до 8,75), што је приказано на графикону 4.25.

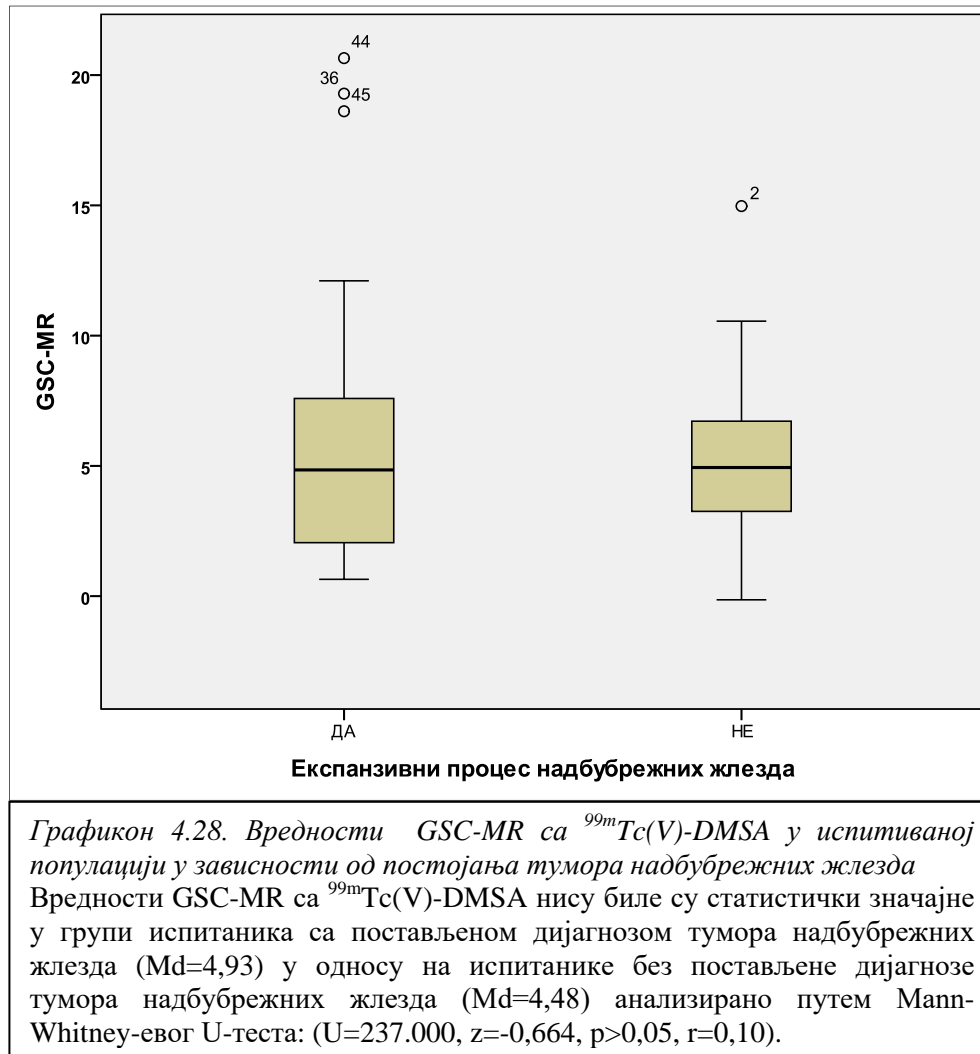


Слична дистрибуција приказана је и за вредности изведене променљиве GSC-MR у испитиваној популацији.

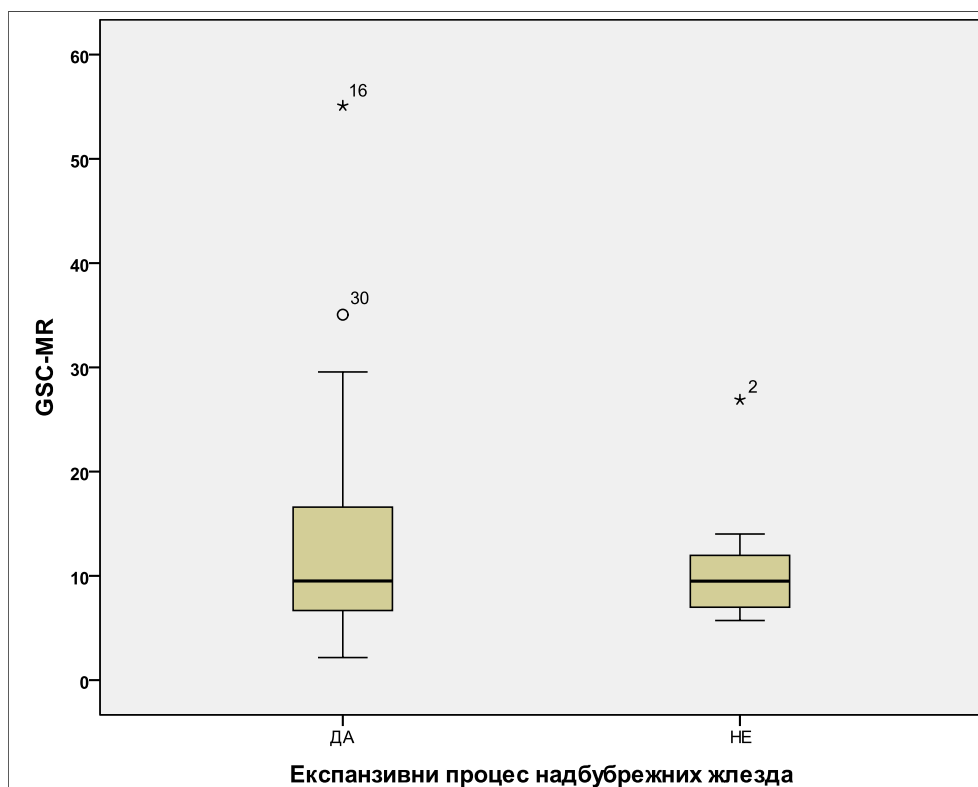
Анализа вредности GSC-MR добијених скинтиграфијом са ^{99m}Tc-MIBI, показала је да не постоји статистички значајна разлика између групе испитаника са постављеном дијагнозом тумора надбубрежних жлезда (Md=3,54, n=27) и испитаника којима није дијагностикован експанзивни процес надбубрежних жлезда (Md=6,16, n=19) анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста (U=203,000, z=-1,194, p>0,05, r=0,18) (графикон 4.27.).



Анализа вредности GSC-MR добијених скинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$, показала је да не постоји статистички значајна разлика између групе испитаника са постављеном дијагнозом тумора надбубрежних жлезда ($Md=4,93$, $n=27$) и оних код којих није дијагностикован експанзивни процес надбубрежних жлезда ($Md=4,48$ $n=23$) анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста ($U=237.000$, $z=-0,664$, $p>0,05$, $r=0,10$) (графикон 4.28.).



Анализом дистрибуције вредности GSC-MR у обе групе испитаника добијених сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$, није забележена нстатистички значајна разлика у вредностима ROI (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста (U=239,000, z=-0,390, p>0,05, r=0,06) у групи испитаника са постављеном дијагнозом тумора надбубрежних жлезда (Md=9,51, n=27) и оних код којих није дијагностикован експанзивни процес надбубрежних жлезда (Md=9,49, n=19) (графикон 4.29.)

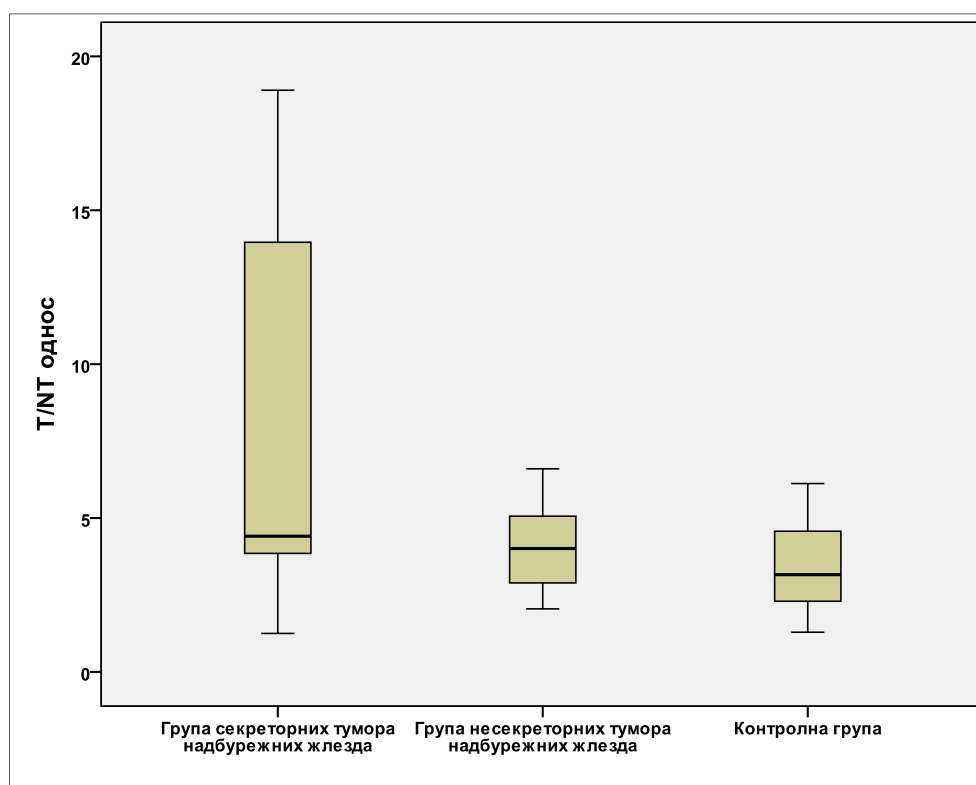


Графикон 4.29. Вредности GSC-MR са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC у испитиваној популацији у зависности од постојања тумора надбубрежних жлезда
 Вредности GSC-MR са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC нису биле су статистички значајне у групи испитаника са постављеном дијагнозом тумора надбубрежних жлезда (Md=9,51) у односу на испитанике без постављене дијагнозе тумора надбубрежних жлезда (Md=9,49) анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста (U=239,000, z=-0,390, p>0,05, r=0,06).

4.6.5.2. Семиквантивна анализа сцинтиграфских карактеристика у зависности од секреторне активности тумора надбубрежних жлезда

У испитиваној популацији, анализиран је сет дијагностичких параметара да би се прецизније издиференцирало евентуално постојање разлике код група испитаника са постављеном дијагнозом секреторног ($n=14$) односно несекреторног тумора надбубрежних жлезда ($n=13$). Контролну групу су чиниле испитаници ($n=19$) код којих, стандардним дијагностичким параметрима, није верификовано постојање експанзивног процеса надбубрежних жлезда.

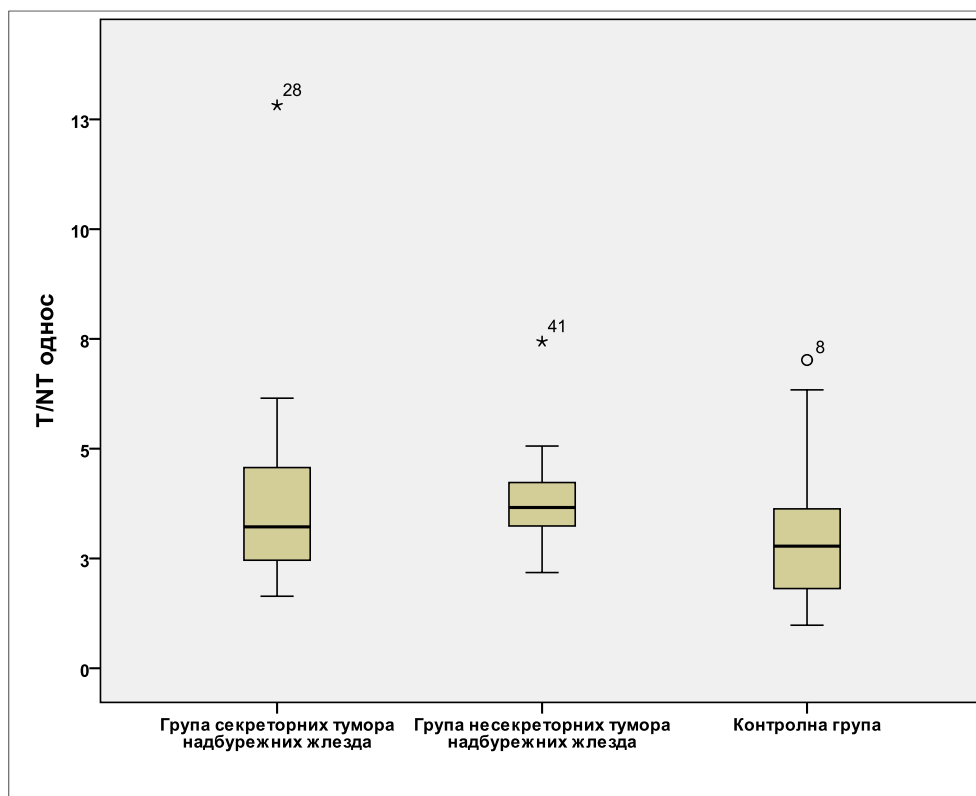
Анализирајући вредности T/NT односа добијених сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -MIBI није регистрована статистички значајна разлика у односу на све три испитиване групе (Kruskal-Wallis-ов тест : $\chi^2(2, 46)=4,538$, $p>0,05$). Испитаници са секреторним тумором надбубрежних жлезда имају већу медијану резултата ($Md=4,41$) у односу на испитанике са дијагностикованим несекреторним тумором ($Md=4,01$) али разлика није статистички значајна (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=59,500$, $z=-1,529$, $p>0,05$, $r=0,22$). У односу на медијану резултата контролне групе ($Md=3,16$), такође није утврђена статистички значајна разлика (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=79,000$, $z=-1,967$, $p>0,05$, $r=0,29$), што је приказано на графикону графикону 4.30.



Графикон 4.30. Вредности T/NT односа са ^{99m}Tc -MIBI у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора надбубрежних жлезда

Вредности T/NT односа, са ^{99m}Tc -MIBI у све три групе испитаника анализирана је Kruskal-Wallis-овим тестом и забележена је статистички значајна разлика између група ($\chi^2(2, 46)=4,538, p>0,05$). Медијана резултата испитаника са дијагнозом секреторног тумора надбубрежних жлезда ($Md=4,41$) била већа у односу на медијану резултата испитаника ($Md=4,01$) са дијагностикованим несекреторним тумором ($p>0,05$), као и медијану резултата ($Md=3,16$) контролне групе ($p>0,05$).

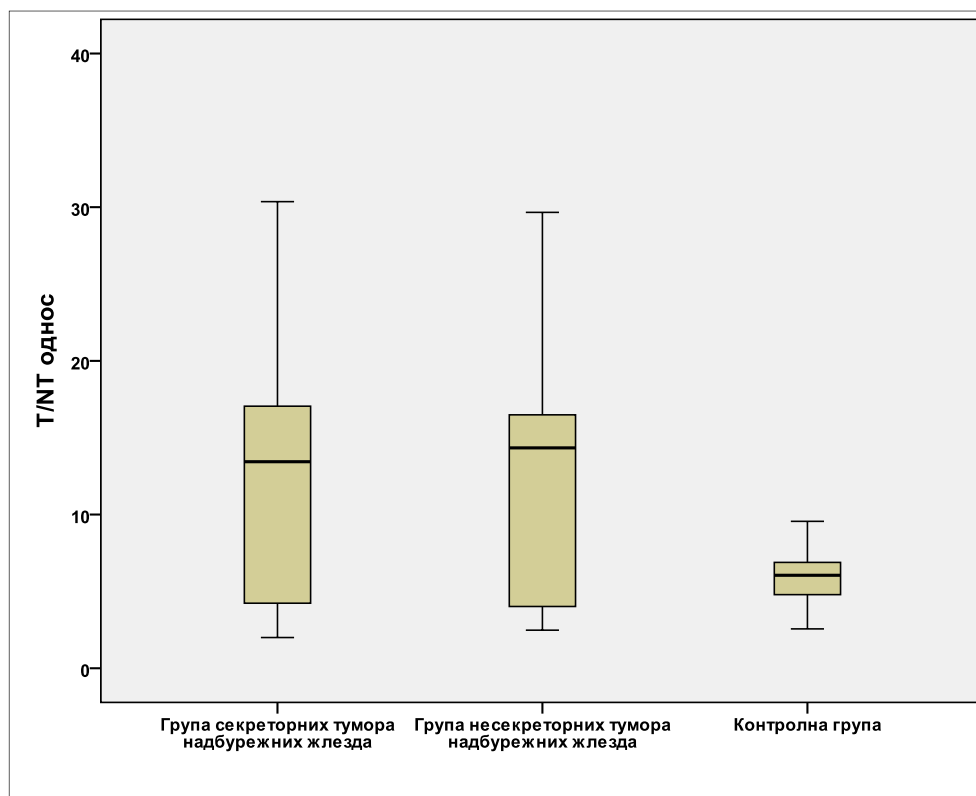
Даљом анализом параметара, вредности T/NT односа добијених сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc}(V)$ -DMSA, није регистрована статистички значајна разлика у односу на све три испитиване групе (Kruskal-Wallis-ов тест : $\chi^2(2, 46)=9,025, p>0,05$). Испитаници са дијагнозом секреторног тумора надбубрежних жлезда имају мању медијану резултата ($Md=3,22$) у односу на испитанике са дијагностикованим несекреторним тумором надбубрежних жлезда ($Md=3,46$) и разлика није статистичку значајна (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=74,000, z=-0,430, p>0,05, r=0,06$). У односу на медијану резултата контролне групе ($Md=2,78$), разлика није статистичку значајна (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=99,000, z=-1,238, p>0,05, r=0,18$) приказано на графикону 4. 31.



Графикон 4.31. Вредности T/NT односа са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора надбубрежних жлезда

Вредности T/NT односа са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ у све три групе испитаника анализирана је Kruskal-Wallis-овим тестом и није забележена статистички значајна разлика између група ($\chi^2(2, 46)=9,025, p>0,05$). Медијана резултата испитаника са дијагнозом секреторног тумора надбубрежних жлезда ($Md=3,22$) била је мања у односу на медијану резултата испитаника ($Md=3,46$) са дијагностикованим несекреторним тумором надбубрежних жлезда ($p>0,05$). У односу на медијану резултата контролне групе ($Md=2,78$) вредност је била већа ($p>0,05$).

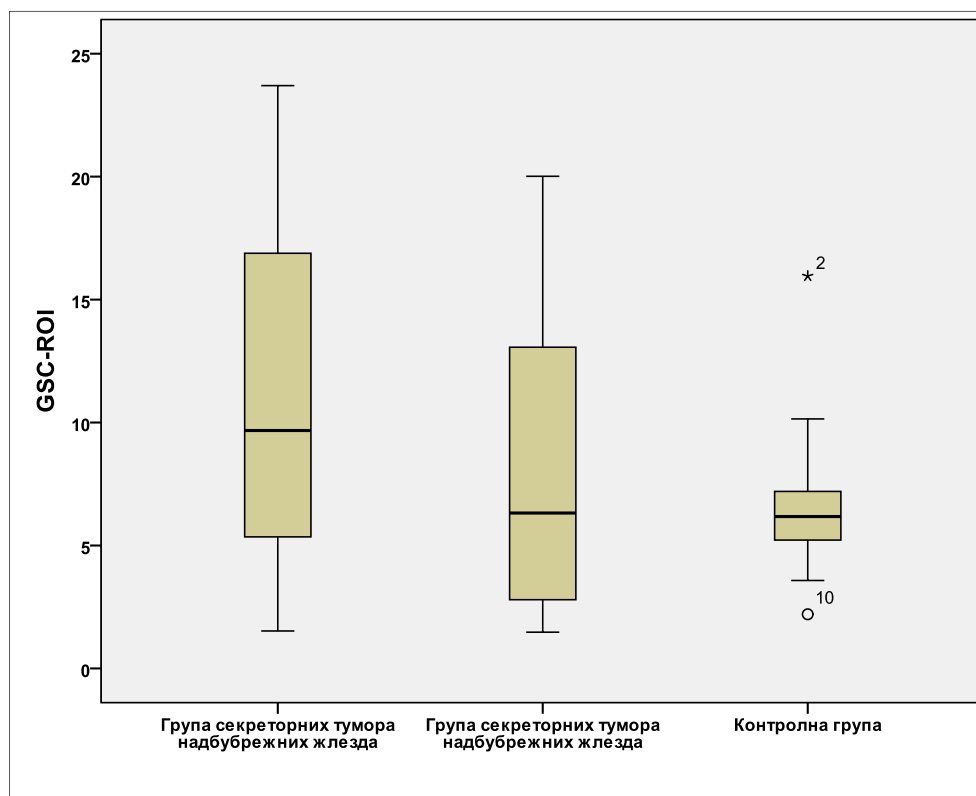
Једнофакторска анализа варијансе у односу на вредност T/NT односа добијену сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc-NYNIC-TOC}$ ($F(2, 46)=5,143, p=0,013, \eta^2=0,22$) је указала на постојање статистичке значајности, великог утицаја између група. Накнадна поређења помоћу Tukey-вог HSD теста указују да средња вредност ROI у групи испитаника са секреторним тумором хипофизе ($12,93\pm 8,52$) није статистички значајна ($p>0,05$) у односу на групу испитаника са несекреторним тумором надбубрежних жлезда ($12,55\pm 8,25$). Даљим поређењем, помоћу Tukey-вог HSD теста, средњих вредности испитаника са секреторним тумором надбубрежних жлезда са средњом вредности контролне групе ($5,92\pm 1,68$) добијена је статистички значајна разлика ($p=0,01$) што је приказано на графикону 4.32.



Графикон 4.32. Вредности T/NT односа са $^{99m}Tc-HYNIC-TOC$ у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора надбубрежних жлезда

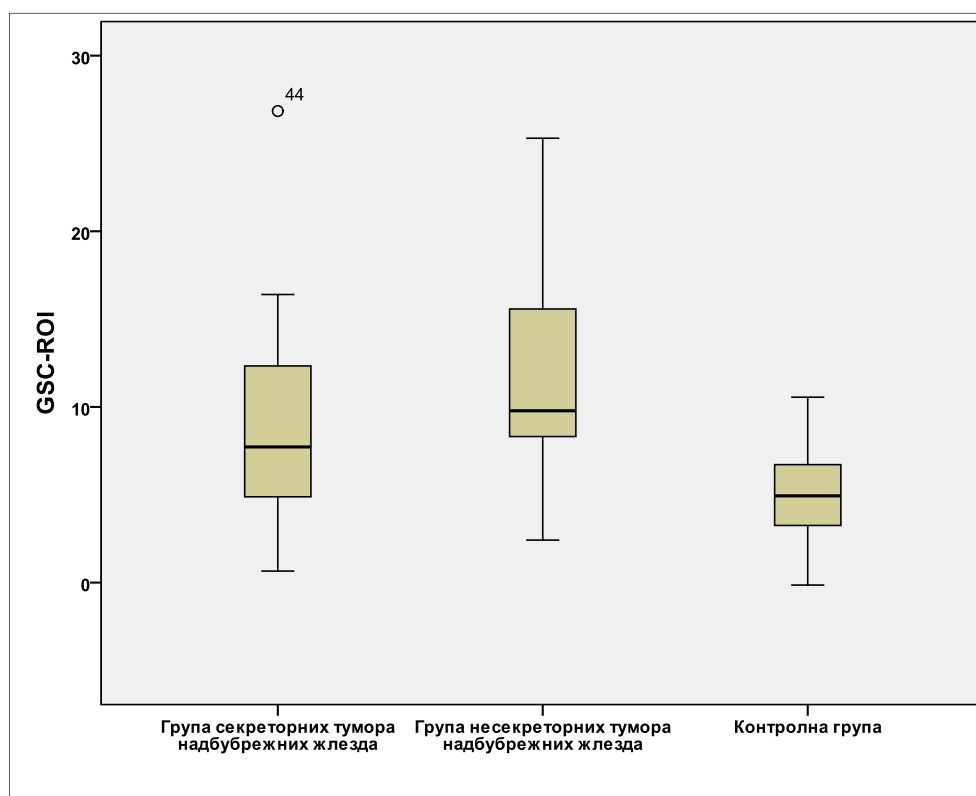
Вредности T/NT односа, са $^{99m}Tc-HYNIC-TOC$ у све три групе испитаника је анализирана применом једнофакторске анализе варијансе која је указала на постојање статистичке значајности, велике јачине утицаја ($F(2, 46)=5,143$, $p=0,013$, ета квадрат=0,22). Накнадна поређења помоћу Tukey-вог HSD теста указују да се средња вредност ROI у групи испитаника са секреторним тумором надбубрежних жлезда ($12,93 \pm 8,52$) статистички не разликује ($p > 0,05$) у односу на групу испитаника са несекреторним тумором хипофизе ($12,55 \pm 8,25$), али се статистички значајно разликује у односу на средњу вредност ($5,92 \pm 1,68$) испитаника у контролној групи ($p=0,01$)

Када су у питању вредности изведене променљиве GSC-ROI добијених сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -MIBI није регистрована статистички значајна разлика у односу на све три испитиване групе (Kruskal-Wallis-ов тест: $\chi^2(2, 46)=2,079$, $p>0,05$). Анализом добијених вредности испитиваних параметара између група, није добијена статистичку значајна разлика (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=74,000$, $z=-0,825$, $p>0,05$, $r=0,17$) између медијане резултата испитаника са дијагнозом секреторног тумора надбубрежних жлезда ($Md=9,67$) у односу на испитанике са дијагностикованим несекреторним тумором надбубрежних жлезда ($Md=6,32$). Поређењем са медијаном резултата контролне групе ($Md=6,17$), разлика није статистички значајна (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=133,000$, $z=-0,001$, $p>0,05$, $r=2,08$) што је приказано на графикону 4.33.



Графикон 4.33. Вредности ROI са ^{99m}Tc -MIBI у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора надбубрежних жлезда
Вредности ROI са ^{99m}Tc -MIBI, у све три групе испитаника, анализирана је Kruskal-Wallis-овим тестом и није забележена статистички значајна разлика између група ($\chi^2(2, 46)=2,079$, $p>0,05$). Медијана резултата испитаника са дијагнозом секреторног тумора надбубрежних жлезда ($Md=9,67$) била је већа у односу на медијану резултата испитаника ($Md=6,32$) са дијагностикованим несекреторним тумором надбубрежних жлезда ($p>0,05$), као и медијану резултата ($Md=6,17$) контролне групе ($p>0,05$).

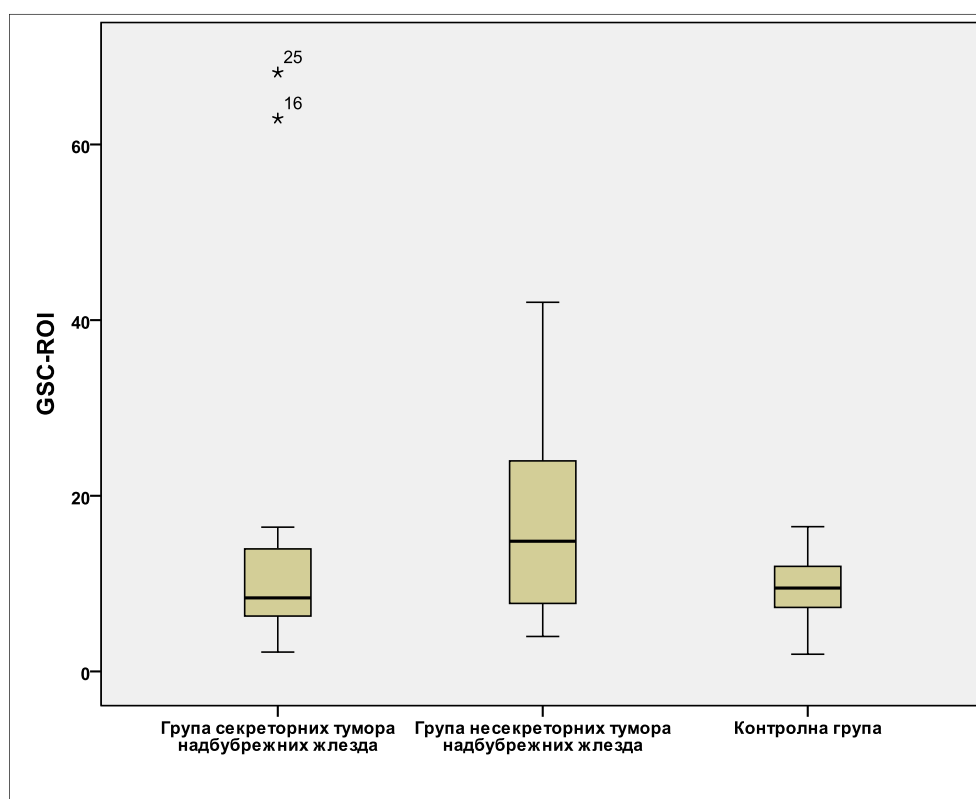
Анализом вредности GSC-ROI добијених скинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$, није регистрована статистички значајна разлика у односу на све три испитиване групе једнофакторском анализом варијансе ($F(2, 46)=7,145$, $p>0,05$, ета квадрат=0,25). Накнадна поређења помоћу Tukey-вог HCD теста указују да средња вредност ROI у групи испитаника са секреторним тумором хипофизе ($8,97\pm 6,80$) није статистички значајна ($p>0,05$) односу на групу испитаника са несекреторним тумором надбубрежних жлезда ($12,26\pm 6,49$), као ни у односу са средњом вредности контролне групе ($5,08\pm 2,53$) што је приказано на графикону 4.34.



Графикон 4.34. Вредности GSC-ROI са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора надбубрежних жлезда

Вредности GSC-ROI са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ у све три групе испитаника је анализирана применом једнофакторске анализе варијансе која је указала на непостојање статистичке значајности ($F(2, 46)=7,145$, $p>0,05$, ета квадрат=0,25). Накнадна поређења помоћу Tukey-вог HCD теста указују да се средња вредност ROI у групи испитаника са секреторним тумором надбубрежних жлезда ($8,97\pm 6,80$) статистички не разликује ($p>0,05$) у односу на групу испитаника са несекреторним тумором хипофизе ($12,26\pm 6,49$), као ни у односу на средњу вредност ($5,08\pm 2,53$) испитаника у контролној групи ($p>0,05$).

Такође, није регистрована статистички значајна разлика у односу на све три испитиване групе (Kruskal-Wallis-ов тест: $\chi^2(2, 46)=1,624$, $p>0,05$) у односу на вредности GSC-ROI добијених сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$. Анализом добијених вредности испитиваних параметара између група, није добијена статистичку значајна разлика (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=73,000$, $z=-0,873$, $p>0,05$, $r=0,18$) између медијане резултата испитаника са дијагнозом секреторног тумора надбубрежних жлезда ($Md=9,49$) у односу на испитанике са дијагностикованим несекреторним тумором надбубрежних жлезда ($Md=14,72$). Поређењем са медијаном резултата контролне групе ($Md=8,73$), разлика није статистички значајна (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=121,000$, $z=-0,473$, $p>0,05$, $r=0,10$) што је приказано на графикаону 4.35.

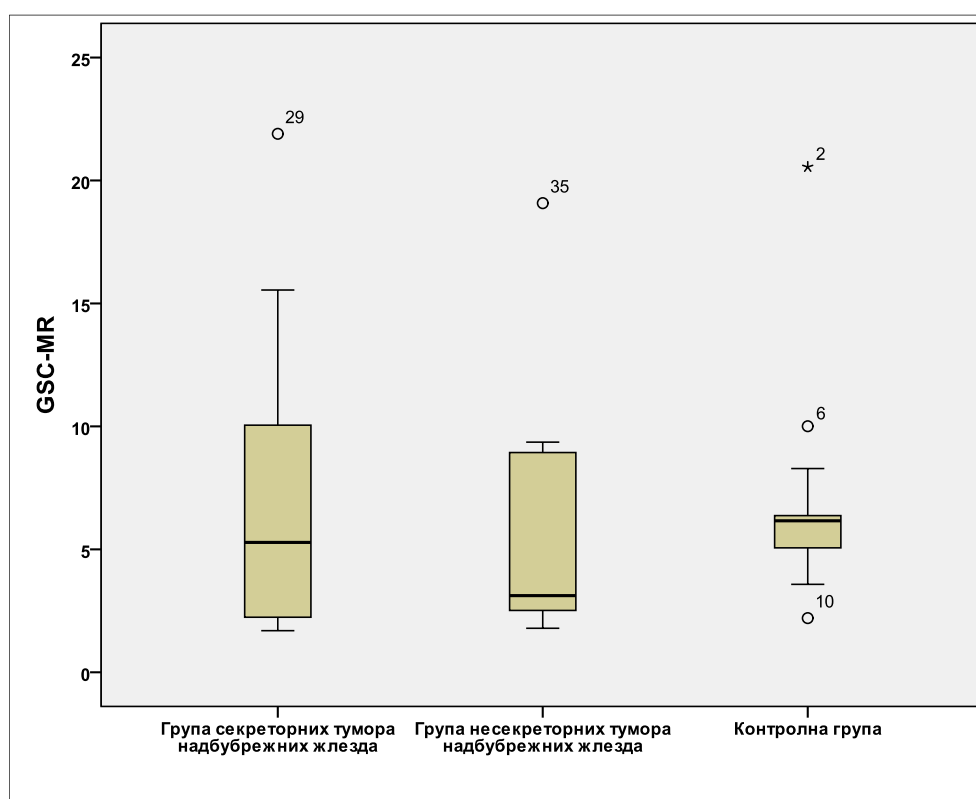


Графикон 4.35. Вредности GSC-ROI са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора надбубрежних жлезда

Вредности GSC-ROI са $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ у све три групе испитаника је анализирана Kruskal-Wallis-овим тестом и није забележена је статистички значајна разлика између група ($\chi^2(2, 46)=1,624$, $p>0,05$). Медијана резултата испитаника са дијагнозом секреторног тумора надбубрежних жлезда ($Md=9,49$) била је мања у односу на медијану резултата испитаника ($Md=14,72$) са дијагностикованим несекреторним тумором надбубрежних жлезда ($p>0,05$), као и медијану резултата ($Md=8,73$) контролне групе ($p>0,05$).

Такође, анализирани су вредности и за изведену променљиву GSC-MR добијену сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика.

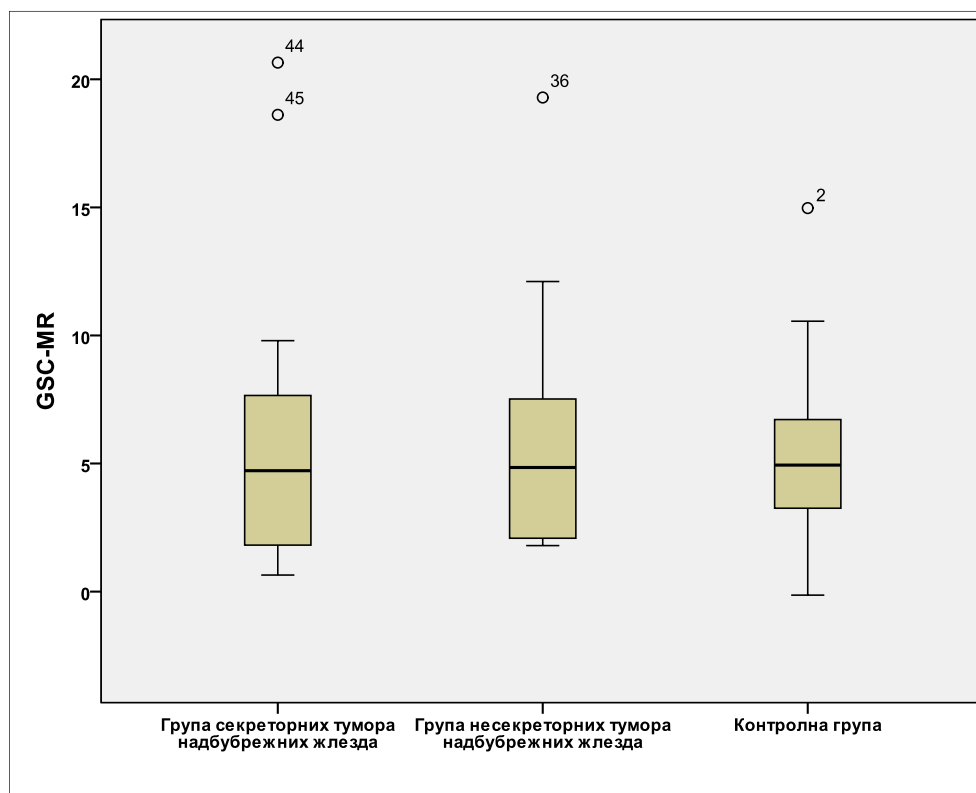
Сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -MIBI, у све три групе испитаника, није регистрована статистички значајна разлика између вредности GSC-MR (Kruskal-Wallis-ов тест: $\chi^2(2, 46)=1,970$, $p>0,05$). Анализом добијених вредности испитиваних параметара између група, није добијена статистичку значајна разлика (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=78,000$, $z=-0,340$, $p>0,05$, $r=0,05$) између медијане резултата испитаника са дијагнозом секреторног тумора надбубрежних жлезда ($Md=6,11$) у односу на испитанике са дијагностикованим несекреторним тумором надбубрежних жлезда ($Md=3,12$). Поређењем са медијаном резултата контролне групе ($Md=5,28$), није добијена статистички значајна разлика (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=79,000$, $z=-1,967$, $p>0,05$, $r=0,29$), што је приказано на графикону 4.36.



Графикон 4.36. Вредности GSC-MR са ^{99m}Tc -MIBI у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора надбубрежних жлезда

Вредности GSC-MR са ^{99m}Tc -MIBI у све три групе испитаника у све три групе испитаника, анализирана је Kruskal-Wallis-овим тестом и није забележена статистички значајна разлика између група (Kruskal-Wallis-ов тест: $\chi^2(2, 46)=1,970$, $p>0,05$). Медијана резултата испитаника са дијагнозом секреторног тумора надбубрежних жлезда ($Md=6,11$) била је већа у односу на медијану резултата испитаника ($Md=3,12$) са дијагностикованим несекреторним тумором надбубрежних жлезда ($p>0,05$), у односу и медијану резултата ($Md=5,28$) контролне групе ($p>0,05$).

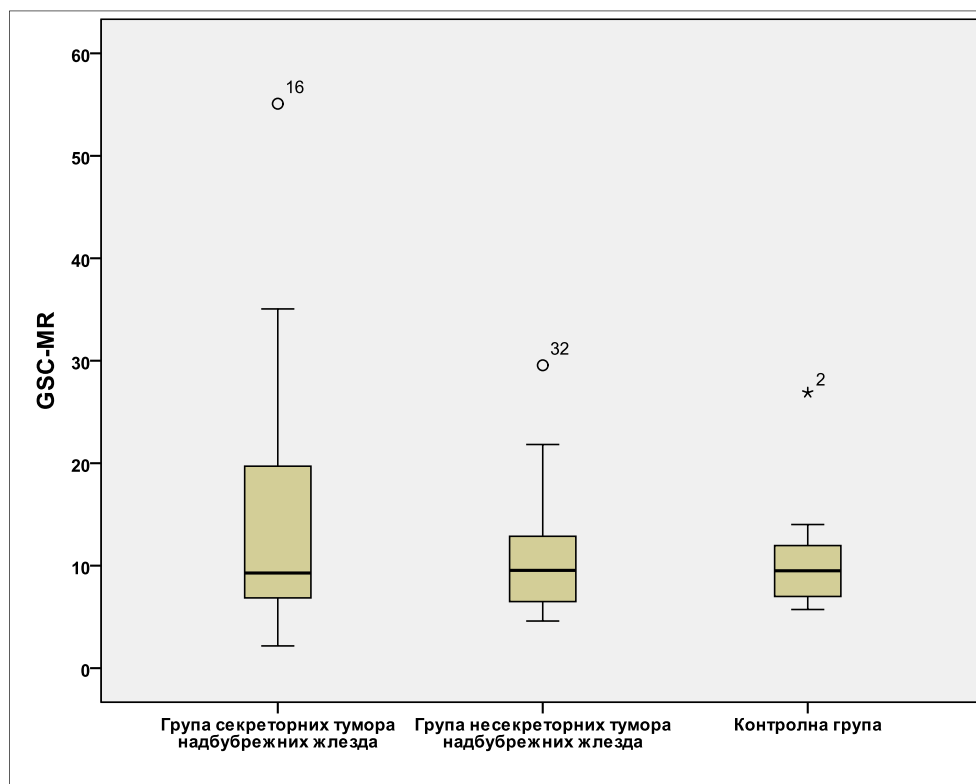
Анализом вредности GSC-MR добијених сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$, није регистрована статистички значајна разлика у односу на све три испитиване групе (Kruskal-Wallis-ов тест: $\chi^2(2, 46)=0,218, p>0,05$). Даљом анализом добијених вредности испитиваних параметара између група, није добијена статистички значајна разлика (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=85,000, z=-0,291, p>0,05, r=0,06$) између медијане резултата испитаника са дијагнозом секреторног тумора надбубрежних жлезда ($Md=4,93$) у односу на испитанике са дијагностикованим несекреторним тумором надбубрежних жлезда ($Md=4,84$). Поређењем са медијаном резултата контролне групе ($Md=4,72$), није добијена статистички значајна разлика (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=123,000, z=-0,364, p>0,05, r=0,08$) што је приказано на графикону 4.37.



Графикон 4.37. Вредности GSC-MR са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора надбубрежних жлезда

Вредности GSC-MR са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ у све три групе испитаника анализирана је Kruskal-Wallis-овим тестом и није забележена статистички значајна разлика између група ($\chi^2(2, 46)=0,218, p>0,05$). Медијана резултата испитаника са дијагнозом секреторних тумора надбубрежних жлезда ($Md=4,93$) била је већа у односу на медијану резултата испитаника ($Md=4,84$) са дијагностикованим несекреторним тумором надбубрежних жлезда ($p>0,05$), као и медијану резултата ($Md=4,72$) контролне групе ($p>0,05$).

Није забележена статистички значајна разлика између испитиваних група анализом вредности GSC-MR добијених сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC (Kruskal-Wallis-ов тест : $\chi^2(2, 46)=0,153, p>0,05$). Даљом анализом добијених вредности испитиваних параметара између група, није добијена статистичку значајна разлика (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=91,000, z=-0,001, p>0,05, r=2,08$) између медијане резултата испитаника са дијагнозом секреторног тумора надбубрежних жлезда ($Md=9,54$) у односу на испитанике са дијагностикованим несекреторним тумором надбубрежних жлезда ($Md=9,50$). Поређењем са медијаном резултата контролне групе ($Md=9,28$), није добијена статистички значајна разлика (анализирано путем Mann-Whitney-евог U-теста: $U=123,000, z=-0,364, p>0,05, r=0,08$) што је приказано на графикону 4.38.



Графикон 4.38. Вредности GSC-MR са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC у испитиваној популацији у зависности од секреторне активности тумора надбубрежних жлезда

Вредности GSC-MR са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC у све три групе испитаника анализирана је Kruskal-Wallis-овим тестом и није забележена статистички значајна разлика између група (Kruskal-Wallis-ов тест : $\chi^2(2, 46)=0,153, p>0,05$). Медијана резултата испитаника са дијагнозом секреторног тумора надбубрежних жлезда ($Md=9,54$) била је већа у односу на медијану резултата испитаника ($Md=9,50$) са дијагностикованим несекреторним тумором надбубрежних жлезда ($p>0,05$), као и медијану резултата ($Md=9,28$) контролне групе ($p>0,05$).

4.6.6. Предиктивни математички модел сцинтиграфских карактеристика у зависности од постојања тумора надбубрежних жлезда

Да би се анализирао утицај више параметара, који су праћени у овом истраживању, на вероватноћу да испитаници имају тумор надбубрежних жлезда, спроведена је директна логистичка регресија. У модел је укључено три параметара, вредности T/NT односа добијених сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, који би према литературним подацима и према резултатима добијеним у овој струдији могли имати предиктивну способност за откривање пацијенткиња са тумором надбубрежних жлезда. Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан, $\chi^2(3, N=46)=18,62$, $p<0,001$, што показује да модел разликује испитанике са тумором надбубрежних жлезда од оних који немају експанзивни процес надбубрежних жлезда. Модел у целини објашњава између 33,3% (r^2 Cox) и 44,9% (r^2 Nagelkerke) варијансе у статусу експанзивног процеса надбубрежних жлезда, и тачно класификује 76,1% случајева, са сензитивношћу од 84,2% и специфичношћу од 70,4%. Као што је приказано на Табели 4.18. само вредност T/NT односа добијених сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC даје јединствен статистички значајан допринос моделу. Количник вероватноће износи 0,809, што значи да за сваку додатну вредност T/NT односа вероватноћа детекције тумора надбубрежних жлезда расте за 1,23.

Табела 4.18. Предвиђање постојања тумора надбубрежних жлезда у односу на вредност T/NT односа

	B	Стандардна грешка	Wald	Степени слободе	p	Количник вероватноће	Интервал 95% поверења за количник вероватноће	
							Доња граница	Горња граница
T/NT однос ^{99m}Tc -MIBI	-.089	.215	.172	1	.679	.915	.600	1.394
T/NT однос ^{99m}Tc (V)-DMSA	-.176	.206	.735	1	.391	.838	.560	1.254
T/NT однос ^{99m}Tc -HYNIC-TOC	-.211	.090	5.523	1	.019	.809	.679	.966
константа	2.593	1.124	5.327	1	.021	13.374		

4.6.7. Предиктивни математички модел сцинтиграфских карактеристика у зависности од секреторне активности тумора надбубрежних жлезда

Утицај параметара који су праћени у овом истраживању на вероватноћу да испитаници имају секреторни односно несекреторни тумор надбубрежних жлезда, анализирана је директном логистичком регресијом. У модел је укључено три параметара, вредности T/NT односа добијених сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, који би према литературним подацима и према резултатима добијеним у овој студији могли имати предиктивну способност за откривање секреторних тумора надбубрежних жлезда. Цео модел (са свим предикторима) није био статистички значајан, $\chi^2(3, N=46)=6,00, p>0,05$, што показује да модел не разликује испитанике са секреторним односно несекреторним тумором надбубрежних жлезда. Модел у целини објашњава између 19,9% (r^2 Cox) и 26,6% (r^2 Nagelkerke) варијансе у статусу експанзивног процеса надбубрежних жлезда, и тачно класификује 59,3% случајева, са сензитивношћу од 42,9% и специфичношћу од 76,9%. Као што је приказано на Табели 4.19. ниједан од три анализираних параметара не даје јединствен статистички значајан допринос моделу.

Табела 4.19. Предвиђање постојања секреторног тумора надбубрежних жлезда у односу вредност T/NT односа

	B	Стандардна грешка	Wald	Степени слободе	p	Количник вероватноће	Интервал 95% поверења за количник вероватноће	
							Доња граница	Горња граница
T/NT однос $^{99m}\text{Tc-MIBI}$.106	.142	.554	1	.457	1.111	.842	1.467
T/NT однос $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$	-.330	.221	2.223	1	.136	.719	.466	1.109
T/NT однос $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$.020	.055	.127	1	.721	1.020	.915	1.137
константа	.894	1.083	.681	1	.409	2.444		

Наведени резултати показују да предиктивни модел, у који су укључене вредности T/NT односа добијене сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, има статистички значајну моћ предикције за откривање болесника са тумором надбубрежних жлезда (ни један параметар не даје јединствен статистички значајан допринос моделу), док нема статистички значајну моћ предикције за дистинкцију болесника са секреторно активним подтипovima ових тумора.

5. ДИСКУСИЈА

5.1. Експанзивни процеси хипофизе

Упркос општеприхваћеном мишљењу о ниској учесталости експанзивних процеса хипофизе, развој и доступност модерних дијагностичких метода омогућио је све већи број новооткривених тумора (13, 14, 23). Опште је прихваћено да већину морфолошких поремећаја селарне регије чине спорорастући бенигни тумори (аденоми), који се најчешће јављају у адултном периоду и клинички испољавају, у највећем броју случајева, аденохипофизном хиперфункцијом. Клинички знаци присуства аденома зависе од величине лезије, хормонске активности и типа секретованих хормона. Иако су хипофизни аденоми бенигне природе они поред секреторне активности могу показати локалну инвазивност са захватањем и знацима компресије околних структура (16, 17, 24).

5.1.1. Епидемиолошки подаци

Последних деценија, аденоми хипофизе су предмет интересовања бројних истраживача најпре због својих биолошких и клиничких манифестација. Међутим, епидемиолошке студије њихове учесталости нису честе, и раширено је схватање да су тумори хипофизе релативно ретки и да чине мање од 10% свих интракранијалних неоплазми (13, 14, 17). Нови подаци указују на 3 до 5 пута већу преваленцу аденома хипофизе него што се то раније мислило, већином утемељени на обдукцијским налазима умрлих особа без претходно манифестне клиничке слике болести (15, 23, 39).

У актуелној студији, забележена је преминација експанзивних процеса код особа женског пола, како и испитиваној (91,3%) тако и у контролној групи (69,6%). Просечна старост свих испитаника у серији износила је $53,50 \pm 12,45$. Примећено је да је просечна старост испитаника у групи са дијагностиковани тумором хипофизе износила је $47,78 \pm 12,78$, са медијаном вредности 48,00. Најмлађи испитаник је имао 24 године, док је најстарији имао 69 година. Највећи број пацијената, анализираних у овом истраживању (66%) био је у старосној групи од 40 до 50 година.

Упоредне студије клиничких и патолошких корелација аденома међу половима нису бројне. Иако у резултатима истраживања спроведених на обдукцијама није нађена разлика у учесталости аденома хипофизе код мушкараца и жена (23, 29), у клиничкој пракси запажена је преминација тумора код особа женског пола (12, 16-18), и то у доби од 20 до 50 година. Код особа мушког пола постоји тренд појаве тумора у средњој и старијој животној доби (18, 22). Резултати истраживања на ову тему истичу преминацију аденома у групи болесника старије животне доби (26-29). Шта више, тумори хипофизе показују и пораст инциденце са годинама старости, те је највећа у

шестој и седмој деценији живота (25-27), док свега 7% аденома се јавља у старосној групи изнад 65 година живота (27-29). У једином истраживању овог типа спроведеном у Републици Србији којим је укључено 340 испитаника са експанзивним процесима селарне регије (220), забележена је просечна старост испитаника жеског пола од $46,4 \pm 16,8$ (18-79 год.) и испитаника мушког пола од $45,5 \pm 17,1$ (18-82 год.). Аденоми хипофизе су ретки у детињству и само око 3,5-8,5% се дијагностикује пре 20. године живота, и чешћи су код девојчица, слично као код одраслих (30-34).

У актуелном истраживању, преваленца аденома према полу се не разликује у односу на светске серије. До сличних резултата се дошло у испитиваној популацији, у којој је однос 10:1 у корист испитаника женског пола, у истој старосној групи. Просечна старосна доб испитаника, у целој испитиваној групи, износила је око 50 година, што је сасвим у складу са до сада изнетим подацима из литературе.

Ретка су клиничка истраживања, али вредна пажње, чији резултати упућују на могуће објашњење за повећану преваленцу аденома у женској популацији. С обзиром да су код жена најдоминантнији пролактиноми, дисменореја и неплодност су најчешће тегобе због којих се раније подврдагају дијагностичким процедурама. Шта више, повишене вредности пролактина и кортизола су потврђене код болесница са аменорејом и хипоалбуминемијом (15-17, 221). Мушкарци своје тегобе и клиничке знаке игноришу до појаве компресивних синдрома и неуролошких испада (38, 61). Експериментални радови указују да је експресија PTTG гена, који је првобитно изолован и клониран из тумора хипофизе пацова, одговорна за хиперплазију ћелија. Повећану експресију PTTG гена индукује естроген, који преко експресије локалних фактора раста, делује пролиферативно на ћелије хипофизе. Естрогенски рецептори (ER) су присутни на аденомима хипофизе у преко 90% случајева, а највећи број ER нађен је управо на пролактиномима (222-225). Шта више, присуство ER је повезано са инхибицијом туморског раста што говори у прилог да се микроаденоми чешће јављају у женској популацији, док су макроаденоми предоминантни код мушкараца (224-227). Открићем пептидног хормона грелина, и његовим стимулаторним ефектом на ћелије аденохипофизе, резултати више истраживања последњих година доказали су улогу овог хормона у настанку тумора хипофизе. Услед повезаности грелина и секреције гонадотропина, нађено је да жене у касној фоликуларној фази имају већи ниво серумског грелина од мушкараца (228-233). Иако многи истраживачи истичу повезаност концентрација естрогена и грелина, резултати новијих студија су и даље контраверзни, што говори у прилог сложеној и још увек недовољно разјашњеној ендокриној улози овог хормона (18-22, 223-228).

5.1.2. Клиничке карактеристике и биохемијски параметри у испитиваној популацији са експанзивним процесом хипофизе

У оквиру тзв. петостепене класификације тумора хипофизе, прихваћене и од стране СЗО, у клиничкој употреби је најчешће класификација према функцијској активности, која директно зависи од присуства секреторно активних ћелија (45, 55). Секреторни аденоми су агресивнији у свом биолошком понашању, показују већу брзину туморске прогресије и склони су рецидивирању. Ако аденом, у тренутку постављања дијагнозе, не секретује детектабилни ниво хормона у крв и/или не долази до испољавања клиничких манифестација болести, сматра се да припада групи несекреторних аденома (35-38).

На основу клиничких, биохемијских, и патохистолошких налаза код оперисаних испитаника са дијагностикованим тумором хипофизе, присутна је преминација функционано неактивних 56,5%, у односу на функционално активне аденоме 43,5%. У овој серији испитаника констатована је следећа дистрибуција аденома хипофизе у односу на секреторну активност: пролактин секретујући 50%, соматотропин секретујући 30% и АСТН секретујући 20%. Гонадотропин и тиреотропин секретујући аденоми нису детектовани у испитиваном узорку.

Добијени резултати су претежно у складу са подацима из литературе у општој популацији, у којима су преобладајући пролактин секретујући аденоми са преваленцом од 40-66%, затим нефункционали 28-37%, соматотропин секретујући 13-24%, АСТН секретујући 1-15%, гонадотропин секретујући 1-10% и тиреотропин секретујући аденоми 1-2% (13-17, 23, 24). У поменутом истраживању овог типа у Републици Србији којим је обухваћено 340 испитаника са експанзивним процесом селарне регије, забележена је следећа дистрибуција подтипова аденома хипофизе: нефункционални тумори 40,5%, соматотропиноми 7,2%, пролактиноми 7,0%, кортикотропиноми 2,0%, док се преостали удео (8,5%)⁹ припада експанзивним процесима друге етиологије. У земљама окружења (Хрватска) ретроспективном анализом 504 пацијената са тумором хипофизе, у периоду од 10 година, забележена је следећа заступљеност нефункционалних тумора од 23% и кортикотропинома од 14% (234). Такође треба нагласити да 13-37% свих тумора има плурихорминалну природу са дуалном или тројном секрецијом најчешће хормона раста и АСТН, од којих је углавном један хормон доминантан у испољавању клиничких симптома, а остали присутни у субклиничкој форми (15, 24, 37, 56). Изузев једног испитаника, код кога је поред постављене дијагнозе АСТН секретујућег аденома, детектован и дискретно повишен ниво пролактина у дневном профилу без клинички манифестних знакова болести, нису детектовани аденоми плурихормоналне природе у испитиваној групи.

Резултати нашег истраживања показују да се заступљеност секреторних аденома битно не разликује у односу на резултате до сада публиковане литературе. Као

што је било и очекивано, учесталост пролактинома је била доминантна, с обзиром да је хиперпролактинемија најучесталији дијагностиковани поремећај у рутинској ендокринолошкој пракси (57, 58). Хиперпролактинемија не представља дијагнозу, већ само означава повишену вредност концентracије пролактина у крви, па се при интерпретацији резултата узима у обзир и постојање клиничких знакова и симптома који се јављају и код жена и код мушкараца. Повишене вредности серумског пролактина, уз одсуство трудноће и лактације, означава се као патолошка хиперпролактинемија (58, 59). Према званичним смерницама и водичима, а у складу са протоколом истраживања, искључењем потенцијалних фактора који утичу на синтезу и секрецију пролактина (естроген, TRH, епидермални фактор раста, антагонисти допаминских рецептора), доминантни узрок патолошке хиперпролактинемија је лакотропни аденом хипофизе (56-58, 60). Секреција пролактина је пулсативног карактера, те је неопходно вишестрано узимање узорака крви тј. одређивање дневног профила. Физиолошке вредности овог хормона крећу се између 85–700mIU/L код жена, односно 90-370 mIU/L код мушкараца (57-60). Код болесника са пролактиномом вредности овог хормона су вишеструко повишене чак и преко 10.000 mIU/l. (57-60, 235).

Анализом добијених вредности серумског пролактина у дневном профилу код испитаника са дијагностикованим пролактиномом, распон вредности износио је 1064-9300mIU/L (медијана 2199,66mIU/L). Наведене вредности су вишеструко више у односу на испитанике са дијагностикованим несекреторним аденомом хипофизе 76-2470mIU/L (медијана 284,83 mIU/L), као и контролне групе 96-500mIU/L (медијана 181,66 mIU/L). Добијени резултати потврђују податке из литературе да се присуство аденома лакотропних ћелија манифестује вишеструко повишеном концентracијом пролактина у крви у преко 90% случајева, у односу на несекреторне аденоме (58-60).

У складу са резултатима светских серија, соматотропин секретујући аденоми су били следећи по заступљености у испитиваној серији. Узевши у обзир чињеницу да аденохипофиза хормон раста лучи пулсативно, на исти начин овај хормон излучују и ћелије тумора. Како концентracија хормона раста може бити повишена и код здравих особа, одређивање IGF-1 је много поузданије у дијагнози акромегалије јер не зависи од осцилација концентracија хормона раста услед његовог пулсативног лучења (70, 74). Референтне вредности зависне су од узраста, а у односу на старост испитаника у овом истраживању крећу се у распону од 66-346 ng/mL (74, 236, 237). У испитиваној серији са дијагностикованим соматотропин секретујућим аденомима, распон вредности IGF-1 износио је 448-1243ng/mL (Md=856,00 ng/mL), у односу на вредности код испитаника на дијагностикованим несекреторним аденомом хипофизе 40-217 ng/mL (Md=159,50). Добијени резултати су у складу са подацима из студија које су пратиле нивое IGF-1 код пацијента са акромегалијом, у којим је детерминисана гранична вредност >825 ng/mL за успешно постављање дијагнозе соматотропин секреторног аденома хипофизе (74, 236, 237).

Од осталих секреторних подтипова, у овом истраживању детектовани су још и кортикотропиноми, с обзиром да се гонадотропином и тиреотропином јављују изузетно ретко. Последица хиперсекреције АСТН је настанак мултисистемске Cushing-ове болести (АСТН-зависни Cushing-ов синдром) која је у 80% случајева проузрокована аденомом кортикотропних ћелија хипофизе. Клиничка слика обухвата скуп симптома и знакова, али ниједан од њих понаособ није увек присутан или патогномоничан, па дефинитивна дијагноза подразумева потврду аутономне ендogene АСТН-зависне хиперсекреције кортизола. Биохемијска дијагноза хиперкортицизма подразумева потврду повишене вредности кортизола у 8ч. ($>638\text{nmol/L}$), изостанка дневног ритма лучења кортизола тј. повишене вредности кортизола у 16-20ч ($>388\text{nmol/L}$), у 24ч. ($>50\text{-}200\text{nmol/L}$) и изостанка супресије екзогеним стероидима. Губитак циркадијалног ритма лучења одлика је Cushing-овог синдрома, а очуван дневни ритам лучења подразумева да вечерњи кортизол треба да буде 25% или мањи у односу на нормалну јутарњу вредност (63-66, 238-240). Анализом дневног ритма лучења кортизола, утврдили смо да испитаници са секреторним аденомом хипофизе имају повишене вредности јутрањег кортизола у 8 ч. са распоном вредности од 790-1281nmol/L (Md=1035,5 nmol/L), као и у 16-20 ч. 357-722nmol/L (Md=458,50nmol/L) и у 24ч. 137-204nmol/L (Md=170,50 nmol/L). Вредности дневног профила кортизола код испитаника са несекреторним аденомима као и код контролне групе, биле су у физиолошким границама.

С обзиром да дневни ритам лучења кортизола у Кушинговом синдрому може бити подешен на виши ниво или у потпуности очуван, за потврду болести у рутинској пракси су DST тј. тестови супресије екзогеним стероидима. Ови тестови се заснивају на физиолошкој реакцији НРА осовине, односно снижење вредности кортизола испод 150nmol/L. DST-скрининг, подразумева оралну примену 1mg дексаметазона између 23-24 часа, И одређивање кортизола између 8-9 часова следећег јутра. Према подацима из литературе, сензитивност теста је 98%, а специфичност до 87,5%. DST-нискодозни тест подразумева примену 0,5mg дексаметазона на шест часова током 48 часова, с одређивањем нивоа серумског кортизола шест часова по последњој дози. Сензитивност и специфичног теста је 97-100% (63, 65-67). У овом истраживању, у испитиваној групи, вредности DST-скрининга износиле су 166-620nmol/L (медијана 393,00nmol/L), DST-нискодозног 442-451nmol/L (медијана 446,50nmol/L), које су уз изостанак дневног ритма лучења кортизола у складу са званичним смерницама дијагностичког алгорита хиперкортицизма (63, 65). У прилог дијагнозе Cushing-ове болести код ових испитаника, биле су и повишена вредности АСТН, са распоном вредности 64-175pg/mL (медијана 119,40pg/mL), док су код испитаника са несекреторним аденомом као и контролне групе, вредности биле у оквиру референтних вредности (7,2-63,3pg/mL).

Диференцијално-дијагностички, за разликовање питуитарног од ектопијског лучења АСТН (паранеопластични синдром) у савременом дијагностичком алгоритму

користи се читав низ високоспецијализованих, мада често рутински недоступних тестова: CRH стимулациони тест, тест са вазопресином, метирапонски тест, обострано симултано узимање узорака из петриног синуса, грелин стимулациони тест (64, 65, 67, 237-240). Најдоступнији тест за ову сврху је DST-високодозни, са сензитивношћу од 95%, и подразумева примену дексаметазона на шест часова током 48 часова, с одређивањем нивоа серумског кортизола у осам часова. С обзиром на чињеницу да кортикотропни тумори хипофизе задржавају одређен степен осетљивости негативне повратне спреге на егзогене глукокортикоиде, на супрот ћелијама тумора с ектопијским лучењем, супресија већа од 50% у односу на базални ниво одговарала хипофизном Cushing-овом синдрому (63, 237-240). Очекивано, вредности овог теста у испитиваној популацији биле су ниже са распоном од 31-44nmol/L (медијана 35,50nmol/L).

Упоредјујући резултате са подацима из литературе где је преваленца нефункционалних аденома у општој популацији око 30% (13-15, 23, 29), знатно виша учесталост ових подтипова тумора хипофизе је детектована код испитаника у овом истраживању. У новијој мултицентричној студији која је обухватила регије источне и јужне Европе и Хрватске, учесталост нефункционалних аденома су у пропорцији са добијеним резултатима (241, 242). Како велики број функционалних аденома има циклично и субклиничко испољавање, те су непходни адекватни и софистицирани дијагностички модалитети, већина ових процеса се иницијално клинички презентују као нефункционални (37, 56, 63). Шта више, већина ових аденома, у предоминантној женској популацији, не испољава се тзв. компресивним синдромом и не захтева хируршку интервенцију, те изостане и имунохистохемијска потврда секреторно активних ћелија (13-16, 37). Такође, интересантан је литературни податак да већина ових тзв. „тихих“ аденома, на имунохистохемијским студијама узорака са аутопсија, поседује секреторне грануле и могућност синтезе хормона и њихових подјединица. Наиме, α подјединице свих гликопротеинских хормона су идентичне док су β подјединице специфичне за сваки хормон. Део ових подјединица остане невезан и лучи се као биолошки активна слободна фракција. Бројна истраживања идентификовала су да највећи проценат припада гонадотропним аденомима (до 70%), док су у мањем проценту заступљени пролактин и кортикотропин секретујући тумори (36, 37, 50, 52, 56). У око 13-37% случајева заступљена је плулихормонална секреција, док су прави нефункционални аденоми („*null-cell*“) заступљени у око 30% (13, 15, 52, 63, 70-72, 105). Теоријски посматрано, несигнификантно повишене вредности нивоа одређених хормона у испитиваној групи могу се тумачити у смислу претходно изнетих података, међутим изостанком клиничких параметара и имунохистохемијске потврде, овакву тврдљу не можемо са сигурношћу да прихватимо.

Студије сличне нашој, које би се подробније бавиле преваленцијом, биохемијским и клиничким карактеристикама тумора хипофизе, нису спроведене на територији Републике Србије, тако да не постоје доступни подаци за поређење.

Све наведене варијације у учесталости аденома у општој популацији, најпре се могу објаснити различитим методолошким приступом у самој поставци истраживања, коришћењу различитих дијагностичких инструмената и величини узорка, него културолошким и демографским особеностима различитих географских поднебља.

5.1.3. Сцинтиграфске карактеристике испитиване популације

5.1.3.1. Параметри дијагностичке поузданости туморотропних радиофармацеутика у детекцији тумора хипофизе

Улога визуелизационих метода у дијагностици експанзивних процеса хипофизе је логичан а и једини исправан дијагностички приступ након иницијалне клиничке и лабораторијске дијагностике. У случају тумора хипофизе, визуелизациони методи се примењују за идентификацију и локализацију експанзивног процеса, као и при иницијалној хируршкој експлорацији (125-128). Конвенционални преглед селарне регије магнетном резонанцом је метода избора у дијагностици тумора хипофизе. Мултислајсна компјутеризована томографија се практично више и не користи изузев у ситуацијама када је магнетна резонанца недоступна и контраиндикована (129, 130, 135, 136).

Иако је данас на располагању читав спектар нуклеарно медицинских метода за дијагностиковање неуроендокриних тумора, студије које су користиле ове модалитете као параметре дијагностичке поузданости у детекцији тумора хипофизе, су више него оскудне и већином се свде на појединачне приказе случаја (243-249).

Сазнањем да тумори хипофизе експримирају рецепторе за соматостатин (SSTR од енг. *Somatostatin Receptor*) (165-173), последњих година све је више актуелна употреба аналога соматостатина, у оквиру дијагностичко/терапијског алгорита, нарочито инвазивних и агресивних форми ових тумора. Наиме, хипофиза је један од најнеприступачнијих органа уопште и због тога је неопходна комбинација терапијских модалитета да би се постигао максималан учинак (155-159).

Треба нагласити да хипофиза физиолошки експримира доминантно SSTR5 и у мањој мери SSTR2 (166, 170-173). Генерално, тумори хипофизе као и сви неуроендокрини тумори, експримирају SSTR мада постоји ралика у експресији у зависности од типа тумора. Резултати истраживања спроведених у *in-vitro* условима показују да секреторни аденоми предоминантно експримирају SSTR2 и SSTR5, а у мањој мери SSTR1 и SSTR3, док је код пролактин секретујућих доминантна експресија SSTR5 него осталих типова рецептора (165-173). Иако резултати више студија показују да несекреторни аденоми експримирају SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5, још увек не постоји јасан консензус у смислу преминације одређене класе рецептора (169-173, 181). Сцинтиграфија са обележеним аналогом соматостатина ¹¹¹In-PENTETREOTIDE

(највећи афинитет за SSTR2) је дуго година представљала методу избора у дијагностици неуроендокриних тумора. Због сличног афинитета за соматостатинске рецепторе (највећи за SSTR2, а мањи за SSTR3 и SSTR5) и бољих физичких особина, у употреби је и ^{99m}Tc -HYNIC-TOC. Шта више, резултати новијих студија показују већу сензитивност овог радиофармацеутика у односу на аналоге соматостатина обележене ^{111}In (177-180).

У испитиваном узорку у обе у испитиване групе, тј. код испитаника са постављеном дијагнозом тумора хипофизе (n=23) и оних код којих није дијагностикован експанзивни процес хипофизе (n=23), квалитативном интерпретацијом сцинтиграма у томографском модалитету добијене су вредности параметара дијагностичке поузданости ^{99m}Tc -HYNIC-TOC. Сцинтиграфија овим радиофармацеутиком, у нашој студији, показује сензитивност од 91,30%, специфичност 73,91%, NPV 89,7% и PPV 77,78%.

У студији Артико и сар. (249) којом је у групи пацијената са неуроендокриним туморима, обухваћено и 10 пацијената са аденомом хипофизе, испитиван је дијагностички потенцијал ^{99m}Tc -HYNIC-TOC. У тој студији сензитивност овог радиофармацеутика износила је 75%, специфичност 50%, PPV 85,71% а NPV 33,33%, у групи пацијената са аденомом хипофизе. Треба нагласити да су добијене вредности параметара ниже у односу на неуроендокрине туморе других локализација, а као потенцијални разлог може бити мала величина узорка у групи од 334 пацијената. Група кинеских аутора (Li и сар.) (251) испитивала је дијагностичку поузданост ^{99m}Tc -HYNIC-TOC у групи 44 пацијената, од којих је 12 имало тумор хипофизе. На основу позитивне акумулације у нивоу селарне регије, сензитивност је износила 82,6% а специфичност чак 100%. Такође, Płachcińska и сар. (251) у студији сличне методологије, евалуирајући неуроендокрине туморе овим радиофармацеутиком, обухватили су и седам аденома хипофизе. Аутори закључују да је сензитивност ^{99m}Tc -HYNIC-TOC у дијагностици ових тумора преко 90%.

Више других истраживача у својим студијама износе снажну корелацију између експресије соматостатинских рецептора на свим неуроендокриним туморима, укључујући и аденоме хипофизе, и појачане акумулације ^{99m}Tc -HYNIC-TOC не наводећи удео ових тумора у испитиваним групама. У најновијој и најобимнијој од таквих студија (253) у серији од 310 пацијената са неуроендокриним туморима, сензитивност овог радиофармацеутика варира од 50% до 95%. Ови резултати су слични онима добијеним у студијама са сличном методологијом (254-257) у којима се сензитивност ^{99m}Tc -HYNIC-TOC креће од 80% до 100%, специфичност 75,7-94,7%, PPV 90-95% и NPV 67-100%.

Неколико студија истраживало је могућност откривања аденома хипофизе користећи ^{111}In -PENTETREOTIDE (175, 258, 259). С обзиром да наведени радиофармацеутик има сличан афинитет за соматостатинске рецепторе као и ^{99m}Tc -

HYNIC-TOC, резултате ових истраживања можемо тумачити у складу са нашом хипотезом. У проспективној четворогодишњој студији која је обухватила 35 пацијената са дијагностикованим тумором хипофизе, Acosta-Gómez и сар. (260) истичу да сцинтиграфија селарне регије са $^{111}\text{In-PENTETREOTIDE}$ има просечну сензитивност од 79%. Иако у овом истраживању недостају дијагностички параметри контролне групе, аутори сугеришу да сцинтиграфија овим радиофармацеутиком има велики дијагностички значај у откривању аденома хипофизе. Снажан степен корелације експресије соматостатинских рецептора и аденома хипофизе поврдили су Lauriero и сар. (261) евалуирајући 27 пацијената. Аутори истичу сензитивност сцинтиграфије са $^{111}\text{In-PENTETREOTIDE}$ од 77,7%, нарочито истичући чињеницу да је у свега 30% испитаника експанзивни процес хипофизе визуализован на магнетној резонанци. Насупрот овим резултатима, ниже вредности дијагностичких параметара су приказане у истраживањима старијег датума. Испитујући сензитивност $^{111}\text{In-PENTETREOTIDE}$ Rieger и сар. (262) су истакли да је од 44 пацијената са тумором хипофизе, тек њих 52,3% било сцинтиграфски позитивно. Нижа вредност сензитивности у овој студији у односу на друга истраживања, објашњава се чињеницом да је нађена статистичка значајност у корелацији између величине експанзивног процеса и акумулације радиофармацеутика, тј. микроаденоми хипофизе су се углавном карактерисали ослабљеном акумулацијом у нивоу селарне регије, те се није могло са сигурношћу диференцирати од физиолошке акумулације. До идентичних закључака дошли су Colao и сар. (263) у истраживању спроведеним у групи од 49 пацијената са аденомом хипофизе, истичући сензитивност овог радиофармацеутика од 47,4%. У друге две студије са идентичном величином узорка (18 пацијената са аденомом хипофизе) сензитивност је такође била нижа и износила 61% (264), односно 50% (265) највероватније због начина одабира група и непрецизних дијагностичких критеријума.

До сада изнети резултати, у испитиваној групи, јасно су показали значајну повезаност експресије соматостатинских рецептора на аденомима хипофизе и следствено појачане акумулације $^{99\text{m}}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ као и $^{111}\text{In-PENTETREOTIDE}$. Добијени параметри дијагностичке поузданости у испитиваној серији су у складу са до сада изнетим подацима у литератури, посебно узевши у обзир да је величина узорка у нашем истраживању била већа. Међутим, изузев једног, та истраживања нису анализирали позитивну и негативну предиктивну способност. Обе предиктивне вредности дијагностичких сцинтиграфских параметара су високе, што практично значи да се код испитаника у актуелном истраживању, код којих се квалитативном сцинтиграфском методом верификује појачана акумулација $^{99\text{m}}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ у нивоу селарне регије, са високом вероватноћом може тврдити да имају аденом хипофизе.

У склопу дијагностичког алгоритма различитих форми бенигних и малигних тумора, $^{99\text{m}}\text{Tc(V)-DMSA}$ је у вишедеценијској употреби, због појачане авидности туморских ћелија неспецифичним механизмом акумулације. Последњих година овај

фармацеутик је поново у фокусу у склопу дијагностичко/терапијског алгоритма неуроендокриних тумора, обележен најчешће изотопима ренијума (189, 257). Дијагностичка поузданост код тумора хипофизе је испитивана у неколико студија старијег датума. Иако постоји више паралелних механизма акумулације у туморском ткиву, претпоставља се да су доминантни фактори појачане акумулације $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA у аденомима хипофизе појачана васкуларизација, пермеабилност, метаболичка активност као и биохемијске карактеристике самих туморских ћелија (187, 188, 195, 196).

Анализирајући параметре дијагностичке поузданости сцинтиграфије са $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA у испитиваној серији, показано је да сензитивност износи 82,61% специфичност 78,26%, PPV 79,17 и NPV 81,82%.

Неведени резултати, поређењем са малобројним доступним подацима из литературе, су у корелацији са вредностима добијеним у овим истраживањима. У једној од ретких проспективних студија која је испитивала дијагностички потенцијал $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA, група Јапанских аутора (Yamamura и сар.) (197) је обухватила 21 испитаника са аденомом хипофизе, као и 16 испитаника који су чинили контролну групу. У резултатима се истиче висока сензитивност од 85%, специфичност од 87,5%, PPV 89,5% и NPV 82,4%. Аутори закључују да афинитет радиофармацеутика за туморско ткиво првенствено зависи од митотске активности и ћелијске пролиферације, а не од величине екпанзивног процеса. Такође, изнето је запажање да хипофиза физиолошки не акумулира $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA. У студији идентичне методологије, у групи од 21 пацијента, од којих је 15 са постављеном дијагнозом аденома хипофизе, Suzuki и сар. (198) приказују сензитивност која износи 73%, и специфичност 83%. У обимнијој студији старијег датума, Lastoria и сар. (199) су објавили резултате проспективне студије 53 пацијента са дијагностикованим аденомом хипофизе. Просечна сензитивност $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA код ових испитаника била је 81%. Објављени резултати више светских студија новијег датума (187-190), сугеришу високу специфичност $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA (око 95%) у детекцији свих бенигнух и малигнух интракранијалних тумора SPECT модалитетом, без посебног осврта на параметре за аденоме хипофизе.

Напред наведени резултати, као и вредности добијене у нашем истраживању, сугеришу да сцинтиграфија са $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA показује високе вредности дијагностичких параметара. Овај податак може, изнова, да упути на чињеницу да се наведени радиофармацеутик може примењивати у дијагностичком алгоритму, односно користити у детекцији тумора хипофизе.

У конвенционалној нуклеарно медицинској дијагностици, $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ је афирмисан туморотропни радиофармацеутик различитих форми бенигнух и малигнух тумора. Као најсензитивнији дијагностички модалитет, у склопу дијагностичког алгоритма званичних водича и смерница, $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ се користи за детекцију тумора

паратиреоидних жлезда и дојке (200, 202, 203). Снажну корелацију између појачане акумулације ^{99m}Tc -MIBI и аденома хипофизе истичу у својим студијама више аутора, али се извештаји углавном своде на клиничке приказе случаја (201, 204-206). Иако је механизам акумулације у туморским ћелијама компликован, не постоји јасан консензус за аденоме хипофизе, мада новија истраживања сугеришу да структуралне промене у митохондријама могу имати битну улогу (200, 201).

У целокупној испитиваној серији, сцинтиграфијом селарне регија са ^{99m}Tc -MIBI добијени су параметри дијагностичке поузданости. Сензитивност сцинтиграфије износи 78,26%, специфичност 73,19%, PPV 75,00% и NPV 77,27%. Добијени резултати код наших пацијената су слични у односу на изнете вредности доступних литературних података.

Клиничка студија пресека објављена од стране Јапанских аутора (Којита и сар.) (206) испитивала је дијагностички потенцијал овог радиофармацеутика код 15 пацијената са потврђеним аденомом хипофизе и 15 контролних случајева, са периодом праћења од 2 године. Аутори закључују, на основу квалитативне анализе, да се ^{99m}Tc -MIBI не акумулира у физиолошком ткиву хипофизе, али да показује велики афинитет за аденоме хипофизе. Одсуство акумулације је запажено код 5 аденома хипофизе, што говори у прилог да је сензитивност 67%, док је специфичност висока и износи преко 90%. Kunishio и сар. (267) у истраживању које је обухватило 15 аденома хипофизе, приказали су сензитивност ^{99m}Tc -MIBI од преко 85%. Аутори закључују да висока сензитивност зависи од слабе експресије Pgp система на аденомима хипофизе, који је одговоран за ретенцију радиофармацеутика у ћелијама тумора.

Наша студија је обухватила приближан број испитаника (укупно 46) у односу на студије више наведених аутора који су испитивале параметре дијагностичке поузданости ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, ^{99m}Tc (V)-DMSA, ^{99m}Tc -MIBI у детекцији тумора хипофизе. Треба нагласити да се ниједна студија није бавила међусобном корелацијом сва три радиофармацеутика и њиховом међусобном комбинованом вредношћу. На основу резултата актуелне студије можемо закључити да сцинтиграфија са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC показује највећу сензитивност и приближно исту специфичност са ^{99m}Tc (V)-DMSA у обе у испитиване групе. Стога, можемо закључити да је првенствено ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, а затим и ^{99m}Tc (V)-DMSA радиофармацеутик избора у квалитативној сцинтиграфској евалуацији експанзивних процеса хипофизе, док ^{99m}Tc -MIBI има ниже вредности параметара дијагностичке поузданости.

5.1.3.2. Параметри дијагностичке поузданости туморотропних радиофармацеутика у детекцији функционално активних тумора хипофизе

Према доступним литературним подацима, више од половине аденома хипофизе ендокринолошки је активно и секретује хормоне, што доводи до развоја

препознатљиве клиничке слике акромегалије, гигантизма, галактореје, аменореје, Кушингове болести, хипертиреозе. Клинички нефункционални аденоми се одликују првенствено компресивним синдромом услед свог раста и инвазије околних структура. Дакле, клиничке манифестације аденома хипофизе зависе од величине лезије, хормонске активности и типа продукованих хормона, те степена екстраселарне пропагације (13-17, 23, 24, 35, 38).

Према званичном дијагностичком алгоритму, сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MIBI је метода избора у детекцији аденома паратиреоидних жлезда, са сензитивношћу од 80% до 100%. Сматра се да интезивна ретенција овог липофилног радиофармацеутика у секреторним ћелијама тумора паратиреоидних жлезда, највише зависи од присуства митохондријама богатим оксифилних ћелија (202, 203). Иако се у *in-vitro* условима секреторни аденоми хипофизе карактеришу интезивном пролиферацијом митондрија (200), истраживања која би испитивала дијагностичке параметре ^{99m}Tc -MIBI практично не постоје у доступној литератури.

У актуелном раду код испитаника са постављеном дијагнозом секреторног тумора хипофизе (n=10) и испитаника са дијагностикованим несекреторним тумором хипофизе (n=13), добијени су параметри дијагностичке поузданости ^{99m}Tc -MIBI. Сензитивност сцинтиграфије са овим радиофармацеутиком износи 88,89%, специфичност 85,71%, PPV 80,00% и NPV 92,31%.

У раду који су објавили Којима и сар. (206), у циљу истраживања дијагностичког потенцијала ^{99m}Tc -MIBI, евалуирано је 15 испитаника са аденомом хипофизе, од којих 12 секреторних и 3 несекреторна. Квалитативном интерпретацијом добијених сцинтиграма, примећена је дискретно ослабљена акумулација код свих несекреторних аденома и интезивну код 10 секреторних аденома (83,3%). У контролној групи код 14 од 15 аденома, није визуализована акумулација ^{99m}Tc -MIBI. На идентичној величини узорка, са преминацијом несекреторних аденома (n=10) у односу на секреторне (n=3), Kunishio и сар. (267) су забележили акумулацију ^{99m}Tc -MIBI, различитог интезитета код свих секреторних и несекреторних аденома. Насупрот наведеним истраживањима, у приказима клиничких случаја (268, 269), постоји снажна корелација ^{99m}Tc -MIBI и секреторних аденома хипофизе, чак и оних који нису иницијално визуализовани магнетном резонанцом.

У резултатима наведених истраживања, примећено је да се ^{99m}Tc -MIBI акумулира и свим или у већем броју секреторних аденома хипофизе, што је у складу са резултатима наше серије. Појачана акумулација и у несекреторним аденомима у неким студијама може се посматрати у светлу чињенице да око 70% иницијално несекреторних аденома показује неки облик функционалне активности и да се тешко дијагностикују конвенционалим методама. Више вредности дијагностичких параметара у нашој студији може се тумачити у напред наведеном контексту. Дакле, овакви резултати наглашавају да би у потенцијалном алгоритму за испитивање секреторних у

односу на нескреторне аденоме хипофизе, квалитативна интерпретација сцинтиграма добијених са ^{99m}Tc -MIBI могла имати битну улогу.

Након квалитативне процене акумулације ^{99m}Tc (V)-DMSA у нивоу селарне регије у актуелном истраживању, тј. код испитаника са постављеном дијагнозом секреторних и несекреторних тумора хипофизе, верификована је сензитивност од 78%, специфичност од 42,86%, PPV 46,67% и NPV 75,00%.

Група Италијанских аутора (Lastoria и сар.) (199) је испитивала повезаност више клиничких и биолошких параметара 53 пацијената са аденомом хипофизе са дијагностичким потенцијалом ^{99m}Tc (V)-DMSA. У групи од 38 функционално активних тумора, сензитивност се кретала од 50% код АСТН секретујућих и мешовитих аденома, до 78% код пролактин секретујућих и 81% код кортикотропин секретујућих аденома. Међутим, у групи несекреторних аденома, налаз позитивне визуализације је био преко 90%, што говори у прилог ниске специфичности ^{99m}Tc (V)-DMSA. До истоветних резултата дошли су и Colaо и сар. (270) у групи од 18 несекреторних и 13 секреторних аденома. Сензитивност ^{99m}Tc (V)-DMSA у детекцији секреторно активних тумора износила је 76,9%, специфичност 27,8%, PPV 43,5% и NPV 62,5%. Yamaura и сар. (197) као аутори студије из 2003. године, су такође закључили да је сензитивност ^{99m}Tc (V)-DMSA у детекцији 14 секреторно активних аденома око 70%. Насупрот томе, специфичност је изузетно ниска из разлога што је код готово већине од 7 несекреторних аденома запажена појачана акумулација у нивоу селарне регије.

У нашој анализираној групи пацијената, која је обухватили приближно исти број испитаника, параметри дијагностичке поузданости ^{99m}Tc (V)-DMSA су у складу са наведеним подацима, а ниска специфичност сцинтиграфије се огледа у механизму акумулације овог радиофармацеутика, која највероватније не зависи од присуства секреторно активних ћелија већ од самих биохемијских процеса у туморском ткиву (195-199). С тога, ^{99m}Tc (V)-DMSA не представља радиофармацеутик избора у откривању секреторних форми тумора хипофизе.

Истраживања која би испитивала дијагностички потенцијал ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС у диференцијацији секреторних од несекреторних тумора хипофизе практично не постоје, тако да нема ни доступних литературних података за поређење.

Анализом сцинтиграма добијених са ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС у актуелној серији у зависности од секреторне активности експанзивних процеса хипофизе, забележена је сензитивност од 66,67%, специфичност од 21,43%, PPV 35,39% и NPV 50,00%

У серији 40 пацијената са неуроендокриним туморима, у којој је обухваћено је и седам аденома хипофизе (5 секреторних и 2 несекреторна), Plachcinska и сар. (252) су утврдили позитиван налаз на сцинтиграфији са ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС код 4 од 5 секреторно активних аденома. Међутим, узорак је исувише мали да би се донео валидан закључак.

Неколико студија разматрало је могућност диференцијације функционалних подтипова аденома хипофизе користећи ^{111}In -PENTETREOTIDE. Наиме, у серији Acosta-Gómez и сар. (260) дијагностички потенцијал сцинтиграфије овог радиофармацеутика је испитиван у групи од 35 пацијената са аденомом хипофизе (25 секреторних и 10 несекреторних). Сензитивност функционално активних тумора је била висока за све подтипове, изузев АСТН секреторних аденома. Међутим, примећена је и појачана акумулација ^{111}In -PENTETREOTIDE у 6 од 10 функционално неактивних тумора. Идентична запажања износе и аутори студија старијег датума, са идентичним методолошким приступом. Тако Orpizzi и сар. (271) износе позитиван налаз сцинтиграфије са ^{111}In -PENTETREOTIDE у 15 од 17 пацијената са соматотропин секретујућим тумором али и у 14 од 22 пацијената са дијагностикованим несекреторним аденомом. До идентичних закључака су дошли и Borson-Chazot и сар. (272) у серији од 48 болесника, 19 са акромегалијом и 29 са несекреторним аденомом. Сензитивност сцинтиграфије у групи секреторних аденома износила је 68%, а у групи несекреторних 62%. Такође, аутори закључују да сензитивност сцинтиграфије не зависи од величине саме туморске лезије. Ови резултати потврђују наше податке о веома ниским вредностима дијагностичких параметара сцинтиграфије са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC у диференцијацији секреторних подтипова аденома хипофизе. Разлог ниже сензитивности, а пре свега ниске специфичности, највероватније лежи у чињеници да експресија соматостатинских рецептора не зависи од хормонске активности, већ од биохемијских карактеристика тумора опште.

Узевши у обзир резултате студија које су истраживале дијагностички потенцијал туморотропних радиофармацеутика у диференцијацији секреторних аденома хипофизе, подаци добијени у нашој серији истичу да је $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI радиофармацетик избора у квалитативној евалуацији функционалних подтипова тумора хипофизе. Иако се сцинтиграфија са $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA одликује високом сензитивношћу, карактерише је ниска специфичност, док се сцинтиграфијом са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC не може са сигурношћу направити дистинкција секреторних од несекреторних аденома хипофизе.

5.1.3.3. Семиквантитативна анализа сцинтиграфских карактеристика туморотропних радиофармацеутика

У складу са методологијом студија које су испитивале процену акумулације радиофармацеутика у експанзивним процесима, и у испитиваној серији коришћена је семиквантитативна анализа. Оцртавањем ROI у нивоу селарне регије и околних структура мозга, добијен је T/NT однос који омогућава прецизнију процену акумулације радиофармацеутика у туморском ткиву од квалитативне анализе. Између 11 параметара који се користе за процену акумулације радиофармацеутика у циљном

ткиву, аутори више студија као највалиднији промовишу T/NT однос, најпре у циљу превазилажења субјективне евалуације сцинтиграма квалитативном анализом (14, 272). Шта више, аутори такође наводе да значај одређивања овог односа лежи и у чињеници да експанзивни процеси димензија мањих од просторне резолуције гама камере могу бити детектоване ако је овај однос већи од 2,5-5 пута у СПЕСТ модалитету (207, 209).

Семиквантитативни метод омогућавао је реалну процену акумулације радиофармацеутика у туморском ткиву у испитиваној популацији. Средња вредност добијене варијабле T/NT односа, сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, била је већа код испитаника са постављеном дијагнозом тумора хипофизе (n=23) у односу на вредности контролне групе (n=23). С обзиром да у испитиваној популацији није заступљена нормална расподела, медијана је била са великим распонем минималне и максималне вредности.

Вредности медијана варијабле T/NT односа, добијених сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC биле су статистички значајне у обе групе испитаника ($p < 0,001$). Сцинтиграфија показује највећу вредност медијане $Md=17,40$ (8,30-73,67) у групи испитаника са постављеном дијагнозом тумора хипофизе, у односу на контролну групу $Md=3,07$ (1,23-17,89).

Резултати студија које су се бавиле евалуацијом неуроендокриних тумора, износе да вредност T/NT односа добијен сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC може да варира од 1 до 40, у зависности од одабира ROI околног ткива (178-180, 275). Међутим, студије које би истраживале овај однос код тумора хипофизе нису нађени у доступној литератури, па самим тим резултати добијени у актуелном истраживању могу бити од значаја.

У доступним подацима из литературе забележене су средње вредности T/NT односа болесника са аденомом хипофизе, добијене сцинтиграфијом са ^{111}In -PENTETREOTIDE. Наведени радиофармацеутик има највећи афинитет за SSTR2. Због сличног афинитета за соматостатинске рецепторе као и ^{99m}Tc -HYNIC-TOC (највећи за SSTR2, а мањи за SSTR3 и SSTR5), резултате ових студија можемо тумачити у складу са нашим резултатима, с обзиром на идентичну методологију истраживања. Тако је у студији Orpizzi у сар. (271) извршена семиквантитативна евалуација 37 пацијената са аденомом хипофизе. Добијена вредност T/NT односа кретала се у распону од 1-20 са вредношћу медијане 3,4. На идентичној величини узорка, Duet и сар. (275) су приказали средњу вредност наведеног односа од 3,05, док је распон вредности износио 1,4-15,1 са медијаном 2,7. Нешто ниже вредности T/NT односа добијене су и у студији Colaо и сар. (263) којом је обухваћено 49 пацијената са аденомом хипофизе, а која се кретала од 1,6-3,5, док је у истраживању Tofani и сар. (276) распон вредности износио 2,3-4,2 у узорку од 20 пацијената. Главни недостатак наведених истраживања јесте непостојање параметара контролне групе, односно T/NT однос испитаника без постављене дијагнозе експанзивног процеса хипофизе.

Када се узме податак да је семиквантитативном анализом у обе испитиване групе у актуелном истраживању добијена статистички значајна разлика T/NT односа, добија се потврда већ изнете високе сензитивности и специфичности ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС добијених квалитативном анализом. Шта више, бројне студије у *in-vitro* и *in-vivo* условима доказују појачану експресију соматостатинских рецептора на секреторним и несекреторним аденомима хипофизе, и то најпре SSTR2, а затим SSTR3и SSTR5, пропорционално величини саме лезије (166-174). Све ове чињенице говоре у прилог изнетим резултатима нашег истраживања.

Вредности T/NT односа забележене су и сцинтиграфијом са ^{99m}Tc (V)-DMSA у групи испитаника са постављеном дијагнозом тумора хипофизе Md=14,19 (2,02-43,77) и оних код којих није дијагностикован експанзивни процес хипофизе Md=2,78 (1,44-7,44), са статистички значајном разликом ($p<0,001$). Средња вредност испитиване групе износила је $15,72\pm 9,74$ а контролне $3,03\pm 1,16$,

Анализа сцинтиграма са ^{99m}Tc (V)-DMSA у детекцији тумора хипофизе, без обзира на хистолошки тип тумора, приказана је у неколико студија и приказа случаја, али само су два истраживања квантификовала однос акумулације у туморском и околном ткиву. Студија аутора са Универзитетске клининке из Јокохаме, у Јапану (Yamamura и сар) (197) спроведена је над 21 испитаником са аденомом хипофизе (16 испитаника су чинили контролну групу). Поређењем вредности T/NT добијених сцинтиграфијом са ^{99m}Tc (V)-DMSA, приказали су велики распон вредности (7,0-80,5) са медијаном од 21 у групи пацијената са експанзивним процесом. Поређењем са медијаном резултата контролне групе разлика је била статистички значајна ($p<0,01$), с тим што је у само 2 случаја примећена позитивна акумулација. У великој проспективној студији идентичне методологије на узорку од 53 пацијената са дијагностикованим аденомом хипофизе, Lastoria и сар. (199) су приказали да је средња вредност T/NT код испитиване популације износила је $11,2\pm 5,6$. Поред недостатка параметара контролне групе у наведеном истраживању, добијени резултати су приближни онима добијеним у нашој серији. Наведени резултати у оба истраживања посебно доприносе полазној хипотези високе вредности дијагностичких параметара ^{99m}Tc (V)-DMSA у детекцији тумора хипофизе.

Нешто ниже вредности T/NT односа забележене су семиквантитавном проценом акумулације ^{99m}Tc -MIBI у испитиваној популацији. Ипак, регистрована је статистички сигнификантна разлика између групе испитаника са дијагностикованим тумором хипофизе Md=8,85 (4,88-26,63) у односу на испитанике без постављене дијагнозе тумора хипофизе Md=3,56 (1,23-7,05). Такође је детектована и разлика у односу средњих вредности испитиване ($11,52\pm 6,49$) и контролне групе ($3,55\pm 1,44$).

Семиквантитативна анализа сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MIBI у аденомима хипофизе, без података о секреторној активности, спроведена је у два истраживања. У серији Tikinsky и сар. (207) у 6 случаја са дијагностикованим аденомом хипофизе,

средња вредност T/NT износила је 29.77 ± 12.17 (Md=29,55; 19.0–41.0). У контролној групи од 14 испитаника, приказана је средња вредност 5.32 ± 1.82 (Md=15; 2.6–8.6). Непараметријска анализа је показала постојање статистички високо значајане разлике између испитиваних група ($p < 0.001$). У студији 15 пацијената са аденомом хипофизе спроведеној од стране Kunishio и сар. (267) испитиван је између осталог и T/NT однос. Распон вредности је био велики (10,0-111,8) са медијаном од 18,00. С обзиром да су добијене ниже статистичке вредности у нашем истраживању, наведене разлике могу се тумачити недостатком клиничких параметара о секреторној активности аденома наведених истраживања, јер је иницијална дијагноза ових промена постављена искључиво на основу морфолошких параметара магнетне резонанце.

У актуелном истраживању, статистички значајна разлика између вредности T/NT односа у обе испитиване групе скинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, сугерише да се могу успешно разликовати пацијенти са и без присуства тумора хипофизе. Највећи распон вредности између група забележен је скинтиграфијом са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, нешто мањи скинтиграфијом са ^{99m}Tc (V)-DMSA а најмањи са ^{99m}Tc -MIBI. Добијени резултати и квантитативно потврђују дијагностички потенцијал наведених радиофармацеутила односно вредности параметара дијагностичке поузданости претходно добијени квалитативном евалуацијом скинтиграма. Ови подаци сугеришу да код пацијената који имају више вредности T/NT односа, треба посумњати на постојање експанзивних процеса и извршити испитивање у том смислу. Дакле, семиквантитативни метод треба примењивати у склопу дијагностичког алгорита и зато се овај параметар може искористити у предикцији постојања тумора хипофизе.

Семиквантитативна анализа скинтиграфијом са ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc (V)-DMSA и ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, у детекцији функционалних подтипова тумора хипофизе, такође је примењена у испитиваној серији. Студије сличне методологије, које би се подробније бавиле наведеном евалуацијом не постоје у доступној литератури и своде се само на неколико приказа случаја (244-249). Како не постоје ни подаци за поређење, резултати добијени у актуелном истраживању могу бити од значаја.

Да би се прецизније издиференцирало евентуално постојање разлика код група испитаника са постављеном дијагнозом секреторног ($n=10$), односно несекреторног тумора хипофизе ($n=13$), поређене су добијене вредности T/NT односа. Контролну групу су чиниле испитаници код којих стандардним дијагностичким параметрима, није верификовано постојање експанзивног процеса хипофизе ($n=23$).

Вредности T/NT односа, добијених скинтиграфијом са ^{99m}Tc -MIBI групи испитаника са секреторним тумором хипофизе ($19,05 \pm 5,31$) статистички се значајно разликује ($p < 0,001$) у односу на групу испитаника са несекреторним тумором хипофизе ($7,50 \pm 1,59$), као и у односу на средњу вредност ($3,55 \pm 1,44$) испитаника у контролној групи ($p < 0,001$). Даљом анализом параметара добијених скинтиграфијом са ^{99m}Tc (V)-DMSA, регистрована је статистички значајна разлика ($p=0,02$) у односу медијане

результата испитаника са дијагнозом секреторног ($Md=18,91$) у односу на испитанике са дијагностикованим несекреторним тумором хипофизе ($Md=13,02$). Такође, и у односу на медијану резултата контролне групе ($Md=2,78$), разлика је статистички значајна ($p<0,001$). Вредности T/NT односа добијених сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC не показују статистички значајну разлику ($p>0,05$) између медијане резултата групе са дијагнозом секреторног ($Md=21,43$) у односу на испитанике са дијагностикованим несекреторним тумором хипофизе ($Md=16,84$). Поређењем медијане резултата контролне групе ($Md=3,07$), разлика је статистички значајна ($p<0,001$).

Евалуацијом добијених вредности претходне варијабле, можемо закључити да се једино сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -MIBI могу успешно издиференцирати пацијенти са секреторним односно несекреторном тумором хипофизе. Наиме, бенигни тумори уопште се карактеришу спорим растом и малом пролиферативном способности. Код секреторно активних тумора, укључујући и туморе хипофизе, постоје значајне разлике у метаболичким процесима у односу на здраво ткиво, као и разлике у прокрвљености ткива (202, 203). Хипофиза је један од најбоље прокрвљених органа уопште и у њој паралелно са васкуларизацијом повећава се волумен и број ћелија нарочито оних са повећаном секреторном активношћу (203, 205). У контексту ових чињеница, наши резултати су у складу са утврђеним патофизиолошким механизмима акумулације ^{99m}Tc -MIBI (206, 207).

У циљу додатне процене акумулације туморотропних радиофармацеутика у циљном ткиву, уведене су још две зависне варијабле (GSC-ROI, GSC-MR) које имају улогу у евалуацији интезитета акумулације радиофармацеутика у зависности од димензија самог експанзивног процеса. Добијене варијабле представљају однос између сцинтиграфски добијене вредности броја импулса из изабраног ROI и трансверзалне површине експанзивног процеса добијене томографском реконструкцијом на гама камери односно магнетној резонанци (cts/mm^2). Такође, разлог за увођење ових варијабли су и често опречни литературни подаци у сензитивности нуклеарно медицинских и радиолошких модалитета у геометријској делинеацији експанзивних процеса од околног ткива (215-217).

Конвенционалним прегледом магнетном резонанцом се не могу издиференцирати промене мање од 3mm. Иако клинички SPECT NaI(Tl) детекторски системи имају интритичну просторну резолуцију 3-5mm, реална резолуција комплетног SPECT система са колиматором са паралелним отворима, према већини аутора, износи између 7-12mm (276-278). Међутим, што је однос T/NT већи могуће је визуализовати и промене мањих димензија, чак и оне које није могуће издиференцирати конвенционалним MRI и MSCT студијама (209, 280).

У досадашњим истраживањима, аутори су испитивали међусобну корелацију промена визуализованих на SPECT и MR модалитету. Промене детектоване у SPECT модалитету су већих димензија од актуелних услед физичких особина самог

детекторског система, а директно зависе од интезитета функционалних промена које детектује ова метода. Из ових разлога, модерни хибридни SPECT/MR уређаји користе посебне софтверске пакете који омогућавају да се ROI дефинисан на MR суперпонира на идентичне пројекције у SPECT модалитету, у циљу што прецизније процене акумулације радиофармацеутика у циљном ткиву (281-289).

У актуелном истраживању, просечна површина трансверзалног пресека експанзивног процеса добијена у SPECT модалитету са сва три радиофармацеутика ($259,61\text{mm}^2$), била је 54% већа од површине добијене у MR модалитету ($198,19\text{mm}^2$). Можемо рећи да површина трансверзалног пресека експанзивног процеса у SPECT модалитету, односно ROI, директно зависи од функционалних карактеристика одређене анатомске лезије визуализоване на MR.

Код свих испитаника, у групи са дијагностикованим тумором хипофизе ($n=23$) у односу на оне код којих није дијагностикован експанзивни процес хипофизе ($n=23$), дистрибуција вредности изведене променљиве GSC-ROI била је статистички значајна ($p<0,001$) сцинтиграфијом са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI. Поређењем медијана вредности, добијене су вредности $Md=7,07$, односно $Md=2,45$. Сцинтиграфијом са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA, показана је статистички значајна разлика између група ($p<0,001$) са вредностима медијане $Md=14,99$, односно $Md=3,62$. Вредности сцинтиграфијом са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC у обе групе износиле су $Md=15,89$, односно $Md=2,37$ а разлика је статистички значајна ($p<0,001$).

Идентична дистрибуција забележена је и за вредности изведене променљиве GSC-MR у обе испитиване групе, уз статистички значајну разлику ($p<0,001$) добијену сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика. Поређењем медијана вредности, сцинтиграфијом са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI добијене су вредности $Md=13,48$ и $Md=2,45$. Вредности медијане добијене сцинтиграфијом са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA износе $Md=27,13$, $Md=3,62$. Поређењем средњих вредности, сцинтиграфијом са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC, добијене су вредности $27,62\pm 14,53$ тј. $6,24\pm 4,77$ у обе испитиване групе. Наведени резултати потврђују да добијене вредности претходних варијабли, могу да издиференцирају пацијенте са и без присуства тумора хипофизе.

У актуелном испитивању, анализиране су вредности изведених променљивих GSC-ROI и GSC-MR да би се прецизније издиференцирало евентуално постојање разлике код група испитаника са постављеном дијагнозом секреторног ($n=10$), односно несекреторног тумора хипофизе ($n=13$). Дистрибуцијом вредности забележених сцинтиграфијом са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC није забележена статистички значајна разлика код наведених варијабли ($p>0,05$). С обзиром да вредности T/NT односа, добијених једино сцинтиграфијом са $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI показују статистичку значајност између наведених група, добијени резултати наведених варијабли не изненађују.

5.1.3.4. Предвиђање вероватноће постојања тумора хипофизе сцинтиграфијом туморотропним радиофармацеутицима

До сада изнети резултати јасно су у актуелном истраживању показали однос сва три туморотропна радиофармацеутика у детекцији тумора хипофизе, као и диференцијацији секреторних у односу на несекреторне туморе. Међутим, у реалној клиничкој пракси тумори хипофизе који су регистровани у овом истраживању најчешће имају благо испољавање и супклинички ток. Зато је било неопходно установити предиктивну способност анализираних параметара у откривању ових експанзивних процеса. У претходним поглављима је показано да сцинтиграфија са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC показује највећу сензитивност (91,30%) и приближно исту специфичност (73,91%) са ^{99m}Tc (V)-DMSA (78,26%) у детекцији тумора хипофизе, а сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MIBI највише вредности параметара дијагностичке позданости (сензитивност 88,89%, специфичност 85,71%)у диференцијацији функционалних подтипова ових тумора.

У складу са овим резултатима постулиран је први предиктивни модел који је обједињавао параметре који су показали највећу предиктивну способност у иницијалном статистичком моделу у детекцији тумора хипофизе. Директном логистичком регресијом анализирана је предиктивна способност статистичког модела којим је обухваћено три параметара (вредности T/NT односа добијени сцинтиграфијом сва три радиофармацеутика). Модел у целини објашњава између 75% и 100% варијансе у статусу тумора хипофизе и правилно класификује 100% случајева. Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан $p < 0,001$, с'тим да ниједан од три анализираних параметара не даје јединствен статистички значајан допринос моделу. Међутим, како се предходном анализом у смислу предиктивне способности, ниједна од три анализираних променљивих не даје јединствен статистички значајан допринос моделу, начињена је њихова реанализа. У модел је укључено два параметара: вредности T/NT односа добијених сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC и са ^{99m}Tc (V)-DMSA. Модел у целини објашњава између 66,5% (r^2 Соx) и 88,7% (r^2 Nagelkerke) варијансе, и тачно класификује 90,7% случајева. Статистички значајан допринос моделу су вредности T/NT односа добијених сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, чији је количник вероватноће износио 0,522. То практично значи да је шанса постојања тумора хипофизе сваким додатним бодом у скору T/NT односа расте за 1,91 пута.

Други предиктивни модел је обједињавао идентичне параметре у покушају да се издиференцирају секреторни од несекреторних тумора хипофизе. Модел у целини објашњава између 72,5% и 100% варијансе у статусу тумора хипофизе и правилно класификује 100% случајева. Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан $p < 0,001$, али и у овом случају ниједан од три анализираних параметара не даје јединствен статистички значајан допринос моделу.

Узимајући у обзир потенцијални значај правовремененог откривања тумора хипофизе, те захтевност њихове дијагнозе (како у смислу логистичких услова, тако и финансијских ограничења), резултати из овог истраживања се могу схватити и као прилог изградњи дијагностичког алгоритма. Алгоритам би подразумевао степенаст приступ, током кога би расла вероватноћа откривања експанзивних процеса.

У првом кораку би требало из групе болесника са постављеном диференцијалном дијагнозом тумора хипофизе (на основу клиничких и лабораторијских параметара) издвојити сцинтиграфском евалуацијом оне са присуством тумора хипофизе. Сва досадашња истраживања, укључујући и наше, су јасно показала да је најпре $^{99m}\text{Tc-NYNIC-TOC}$, а затим $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ радиофармацеутик избора у детекцији тумора хипофизе.

Другим кораком, у складу са резултатима овог истраживања, неопходно је издвојити болеснике са секреторним типом тумора, а као најефикаснији се показала сцинтиграфија са $^{99m}\text{Tc-MIBI}$.

Како је то већ било показано ранијим студијама, а потврђено и актуелним истраживањем, најефикаснији начин за спровођење ових корака је примена семиквантитативних метода евалуације акумулације радиофармацеутика у туморском ткиву, односно одређивање вредности T/NT односа.

Клиничка пракса захтева велико знање лекара специјалисте, што подразумева и правовремену одлуку о избору најадекватнијег дијагностичког метода. Овакав степенаст приступ у дијагнози тумора хипофизе би омогућио да се рационално, свеобухватно и на време постави дијагноза ових експанзивних процеса, чије препознавање може имати фаталне последице у појединим клиничким ситуацијама.

5.2. Експанзивни процеси надбубрежних жлезда

Експанзивни процеси надбубрежних жлезда спадају у релативно ретке неоплазме и већину чине спорорастући бенигни тумори (аденоми), док су примарно малигни тумори изузетни ретки (<5%) и после карцинома паратиреоидних жлезда спадају у најређе малигне туморе ендокриног система. Међутим, далеко су чешће секундарне инфилтације надбубрежних жлезда, с обзиром да су ове жлезде четврто најчешће место метастазирања примарних малигнух тумора (карцином бронха, карцином дојке, малигни меланом) (82, 83).

5.2.1. Епидемиолошки подаци

Развојем и све чешћим коришћењем радиолошких дијагностичких модалитета у свакодневној пракси, ови експанзивни процеси постали су чест клинички ентитет, са

просечном преваленцом од око 9% (84-86). Према резултатима досадашњих истраживања, тумори надбубрежних жлезда нађени су као случајан налаз у 3-7% пацијената који се подвргну абдоминалној ултрасонографији или MSCT-у (85-87). Како се ради о случајно откривеним туморима тј. инциденталомима, подразумева се да код тих пацијената претходно нису постојали клинички симптоми и знаци, који би указали на постојање неоплазми (85-88). У обдукцијским серијама, инциденталомима надбубрежних жлезда чине око 10% свих тумора. Адренкортикоални аденоми, као најчешће заступљени хистолошки тип тумора надбубрежних жлезда, показују преваленцу од 3-8,7% (85-89).

У резултатима актуелног истраживања, забележена је преминација експанзивних процеса код особа женског пола, како у испитиваној (80,4%) тако и у контролној групи (74,2%). Просечна старост свих испитаника износила је $53,66 \pm 11,58$ година. Најмлађи испитаник је имао 31 годину док је најстарији испитивани пацијент имао 72 године. Највећи број испитаника, анализираних у овом истраживању, био је у старосној групи од 45 до 65 година, укупно 60%.

Преваленца према полу као и просечна старост испитаника у актуелној студији, не разликује се у односу на светске серије.

Резултати добијени у испитиваном узорку су у складу са подацима из једина два истраживања спроведена у нашој земљи (290, 291), у којима је просечна старост болесника са тумором надбубрежних жлезда износила је $53,31 \pm 26,50$ ($n=22$), односно $53,47 \pm 11,90$ ($n=149$). Експанзивни процеси надбубрежних жлезда се ретко дијагностикују у особа млађих од 30 година, где су заступљени у мање од 1%, док у дечјој популацији спадају у изразито ретке неоплазме. Насупрот томе, њихова инциденца расте са годинама живота, са врхунцем између 4 и 6 деценије (88, 89). У радиолошким серијама, код пацијената без претходне манифестне болести надбубрежних жлезда, инциденталомима су заступљени у око 2-4% свих тумора у средње животне доби. Тренд опадања учесталости се наставља код старијих особа и свега око 7% ових тумора се јавља код особа старијих од 70 година (87-89). Једно од могућих објашњења за већу учесталост ових тумора у старијој животној доби, наводи се све чешћа употреба визуализационих дијагностичких модалитета у овој популацији. Други аутори, пораст инциденце са годинама старости, објашњавају компензаторном пролиферацијом адреналних ћелија као одговор на локалну исхемију услед атеросклеротских промена (82-84). Нека од досадашњих истраживања нису нашла разлику у учесталости између полова, док резултати других студија пријављују већу учесталост код жена (84, 85). Такође, раније студије су указале на чињеницу да су адренални аденоми код старије женске популације удружени са дијабетесом, дислипидемијом, гојазношћу и артеријском хипертензијом (89). Сложена хормонска интеракција која укључује ендокрине и паракрине функције надбубрежних жлезда, као и биохемијски фенотип, сматра се да су одговорни за чешћу појаву ових тумора у

женској популацији (89). Присуство естрогених рецептора и пролиферативно дејство естрогена на ћелије надбубрених жлезда преко експресије локалних фактора раста, сматра се да је одговорно за процесе туморогенезе. Шта више, знатно већа експресија ових рецептора је запажена код малигнух форми ових тумора него код аденома (82, 84). Такође треба нагласити да због веома разнолике хистолошке и клиничке форме ових тумора која произилази најпре из њихове ембриолошке и еволутивне хетерогености, тешко је утврдити њихову тачну преваленцу. Шта више, поједина истраживања су користила различите укључујуће критеријуме и методолошки приступ, затим изостављала одређене хистолошке подтипове, или укључивали болеснике с овим туморима нађених у праћењу других малигнух болести.

5.2.2. Клиничке карактеристике и биохемијски параметари у испитиваној популацији са експанзивним процесом надбубрежних жлезда

Примарни тумори надбубрежних жлезда, и кортикални и медуларни, најчешће се презентују као унилатерални, док око 10-15% болесника има обострану пропацију када се најчешће сумња на метастазе, инфилтративне болести, конгениталну адреналну хиперплазију и АСТН зависну макронодуларну хиперплазију надбубрежних жлезда (107, 108). На основу клиничких, биохемијских, и патохистолошких налаза, у испитиваној групи није постављена дијагноза малигнух и метастаских форми ових тумора. Експанзивни процеси су чешће били локализовани у левој надбубрежној жлезди (51,9%), што је у складу са резултатима других истраживања (90, 91). Обострана пропација експанзивних процеса, стандардним морфофункционалним дијагностичким процедурама, није детектована у актуелном истраживању.

Код свих испитаника са дијагностикованим тумором надбубрежних жлезда (n=27), заступљеност функционално активних износила је 51,9%, у односу функционално неактивне туморе 48,1%. Констатована је следећа дистрибуција експанзивних процеса у односу на секреторну активност: кортизол секретујући 42,8% (22,2% свих тумора), алдостерон секретујући 28,6% (14,8% свих тумора) и катехоламин секретујући 28,6% (14,8% свих тумора). Тумори који секретују адреналне андрогене нису детектовани у испитиваној популацији.

Добијени резултати су претежно у складу са подацима из литературе у општој популацији, мада треба нагласити да подаци великог броја студија варирају највише због различите величине узорка и методолошког приступа. Заступљеност нефункционалних форми варира од око 60-80%, док су кортизол секретујући заступљени у 5-47%, алдостерон секретујући у 1.1-10% а катехоламин секретујући тумори у 1,5-18% случајева (82-87). Тумори који секретују адреналне естрогене су изузетне ретке форме адреналних неоплазми (<1%) (83, 84). Резултати истраживања спроведеног у Републици Србији којим је обухваћено 149 пацијената са тумором

надбубрежних жлезда, приказују преминацију несекреторних тумора (77,8%). Међу функционално активних форми, најчесталији су кортизол секретујући у 57.6% (12.7% свих тумора), затим катехоламин секретујући у 27.3% (6% свих тумора) и алдостерон секретујући у 15.1% (3.3% свих тумора) свих случајева (82-84). Посебан дијагностички проблем представљају тзв. супклиничке форме адреналних тумора. Резултати више истраживања показују, да код 6-29% иницијално несекреторних промена временом долази до развоја функцијске активности, и то најчешће кортизол секретујућих (око 12%) и катехоламин секретујућих тумора (2-12%) (103-106). Из наведених разлога, сви пацијенти код којих су дијагностиковани експанзивни процеси набубрежних жлезда, треба да се подвргну детаљним клиничким и хормонским испитивањима. Шта више, званични водичи у оквиру дијагностичког алгорита адреналних тумора, као препоруку највишег степена, саветују биохемијску евалуацију свих инцидентално откривених процеса, како би се искључило постојање хиперкортицизма, алдостеронизма, феохромоцитома или хиперандрогенизма (82-84).

Код болесника с тумором надбубрежних жлезда, најчешће је присутна аутономна секреција кортизола. Посебан клинички ентитет представља супклинички Cushing-ов синдром, који се карактерише биохемијском потврдом повећане концентрације кортизола уз изостанак клиничких симптома. Према резултатима великог броја истраживања (107-109) преваленца субклиничке форме хиперкортицизма варира између 5–30% пацијената са дијагностикованим тумором надбубрежних жлезда. Наиме, код ових пацијената постоје одређена одступања у функцији осовине хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда (107-109). Према званичним препорукама (108, 110), за постављање дијагнозе примарног хиперкортицизма неопходна је потврда два или више следећих параметара: повишена концентрација ноћног кортизола, изостанак физиолошког дневног ритма лучења кортизола, повишена концентрација слободног кортизола у 24-сатном урину, снижена концентрација АСТН и изостанак супресије кортизола у DST тестовима. Већина аутора (2, 3, 5, 8, 21, 37) иницијално препоручује супресију кортизола DST-скринингом (1mg дексаметазона између 23-24 часа) и одређивање кортизола између 8-9 часова следећег јутра. Иако не постоји јасан консензус око концентрације кортизола добијене помоћу DST-скрининга која би указивала на аутономну секрецију овог хормона, већина аутора се слаже да измерена вредност мања од 50 pmol/L јасно искључује супклинички Cushing-ов синдром, док концентрација изнад 138 pmol/L потврђује дијагнозу (109-112). Неки аутори (112) предлажу да је концентрација кортизола већа од 82.5 pmol/L дијагностички значајна.

Анализом дневног ритма лучења кортизола, утврдили смо да испитаници са кортикотропним аденомом надбубрежних жлезда имају више вредности јутарњег кортизола у 8ч. са распоном вредности од 534-1281/L (Md=792,00nmol/L), као и у 16-20ч. 198-556nmol/L (Md=227,00nmol/L) и 24ч. 108-214nmol/L (Md=161,00nmol/L), У овој испитиваној испитиваној групи, вредности DST-скрининга је износила 193-

1455nmol/L (Md=375,00nmol/L), DST-нискодозног 175-1381nmol/L (Md=396,00nmol/L) и DST-високодозног 190-1423nmol/L (Md=376,00nmol/L), док је вредност АСТН била супримирана. Поремећај дневног ритма лучења кортизола, уз изостанак супресије кортизола у DST тестовима и супримиране вредности АСТН, у складу су са званичним смерницама дијагностичког алгоритма примарног хиперкортицизма (107-110). Одређивање концентрација слободног кортизола у 24-сатном урину није довољно осетљив параметар код супклиничке форме хиперкортицизма, захтева вишекратно скупљање узорка (109-111), па није ни примењиван у овом истраживању.

Досадашња истраживања су показала да болесници са Cushing-овим синдромом имају и повећану учесталост артеријске хипертензије, гојазности, интолеранције глукозе и дислипидемије, односно метаболичког синдрома (107, 110). Будући да метаболички синдром представља значајан скуп фактора ризика за развој кардиоваскуларних болести, као тренутно највећег јавноздравственог проблема (110-112), детекција ових параметара је од велике је клиничке важности. Неколико студија је показало да је код ових болесника присутан повећан кардиоваскуларни ризик због веће инсулинске резистенције и ендотелне дисфункције која је у корелацији са појачаном секрецијом кортизола (107, 109, 111). У испитиваној групи са дијагностикованим секреторним туморима надбубрежних жлезда, а нарочито кортизол секретујућих аденома, детектоване су повећане средње вредности инсулина ($32,81 \pm 14,27$), укупног холестерола ($5,17 \pm 0,94$) и триглицерида ($1,64 \pm 0,74$), што је у складу на наведеним подацима придружених метаболичких стања.

Примарни хипералдостеронизам (Conn-ов синдром) се дијагностикује у 1,1-10% болесника с тумором надбубрежних жлезда. Сматра се да је приближно 65% узрок кортикални аденом/хиперплазија надбубрежних жлезда, а око у 32% у питању је идиопатски хипералдостеронизам (113-115). Према званичним препорукама, сваком болеснику са адреналним тумором и хипертензијом потребно је спровести читав низ тестова у дијагностичком алгоритму. Иако је мало вероватно да код нормотензивних пацијената са инциденталомом надбубрежне жлезде постоји примарни хипералдостеронизам, резултати спроведених студија сугеришу и ту могућност (115-117). Иницијални дијагностички приступ подразумева одређивање концентрација алдостерона и ренинске активности у плазми (PRA) и њиховог односа. Практично сви пацијенти имају супримирану вредност PRA у стојећем ставу, због чега се истовремено одређује концентрација алдостерона након 4ч. усправног положаја са смањеним уносом соли. Ниске вредности PRA са истовремено повишеном концентрацијом алдостерона, повећава дијагностичку тачност (116-118). Вредности односа алдостерон/PRA за потврду дијагнозе у различитим истраживањима варира од 20 до 50 (115-118, 291). По препорукама Америчког удружења ендокринолога, тест је позитиван уколико је овај однос >20 и концентрација алдостерона $>15\text{ng/dL}$. У испитиваној групи болесника са дијагностикованим Conn-овим синдромом, анализом алдостерона у миру и напору,

распон вредности износио је 3,8-79,3ng/dL (Md=41,55) односно 9,3-57,0 (Md=33,15). Добијене вредности PRA у миру и напору износиле су 0,9-6,3 (Md=1,30) тј. 0,8-2,4 (Md=1,60). Из приложеног се може закључити да повишене концентрације алдостерона и снижене вредности PRA уз међусобни однос >20, иде у прилог званичним водичима за дијагнозу примарног хипералдостеронизма.

Познато је да поједине групе лекова на различите начине утичу на осовину ренин-ангиотензин-алдостерон. Уколико је однос алдостерон/PRA супримиран код болесника који користе антихипертензивне лекове (инхибиторе ангиотензин конвертујућег ензима, антагонисте ангиотензинских рецептора и диуретике), треба посумњати на примарни хипералдостеронизам (292-294).

Након иницијалних дијагностичких тестова, уколико је потребно, може се спровести један од тзв. потврђених тестова: натријум супресиони тест, тест супресије физиолошким раствором, тест супресије флудрокортизоном или каптоприлски тест (118, 292, 293). Код испитаника у актуелној серији са потврђеним абнормалним односом алдостерон/PRA и повишеном концентрацијом алдостерона, спроведен је тест супресије физиолошким раствором, који је подразумевао примену инфузионог раствора NaCl (0,9%; 2000ml) у периоду између 8-12ч. и узимање узорака крви у 8ч. и 12ч. Вредности алдостерона >10ng/dl (>277pmol/l) су потврдили примарни хипералдостеронизам. Како је примена овог теста потврдила постојање Conn-овог синдрома код испитаника, није било неопходно примењивати остале супресионе тестове.

Такође, још једно обележје овог синдрома је присуство хипокалијемije уз вредности кортизола у физиолошким границама. Код испитаника у актуелном истраживању запажен је нормалан распон вредности јутарњег кортизола 331-606 nmol/L (Md=468,50) уз медијану вредности серумског калијума од 3,5mmol/L. Међутим, треба нагласити да око 50% болесника с примарним хипералдостеронизмом има нормалну концентрацију калијума, што је био случај и у испитиваном узорку, док се 1/3 болесника одликује израженом хипокалијемijом са придруженом метаболичком алкалозом (116-118, 292).

Резултати бројних истраживања бележе велики распон учесталости феохромоцитома међу болесницима с тумором надбубрежних жлезда од 1,5-18% (82, 86, 87, 89). Међутим, реална преваленца износи око 4-8%, што је у складу са резултатима мултицентричне студије из 2011. године, којом је обједињено 14 истраживања, са просечном учесталостју феохромоцитома од 4,7% (98-102). Клиничка презентација код пацијената са феохромоцитомом може бити веома варијабилна, од асимптоматске до повремених главобоља, хипертензивних криза, знојења и палпитација. Интересантан је податак да већина пацијената, чак до 50%, нема симптоме и знакове болести чак и када биохемијске анализе крви показују да постоји повећано лучење катехоламина (100, 101, 119, 122). Сви тумори хромафиних ћелија,

укључујући и феохромоцитом, излучују катехоламинне континуирано са епизодама повећане секреције, али не нужно удружене са настанком симптома, највероватније услед хемодинаских промена. Такође, између хипертензивних напада концентracије катехоламина су углавном у физиолошким границама. Нема појединачног теста који би имао 100%-тну сензитивност и специфичност у дијагностици феохромоцитома. Биохемијска дијагноза темељи се на хиперсекрецији катехоламина и њихових метаболита који се онда могу доказати у крви или урину. Резултати више спроведених студија истичу да одређивање метаболита катехоламина, пре свега f-метанефрина, у плазми има највећу сензитивност и негативну предиктивну способност (негативан налаз искључује феохромоцитом) (119-124), па је с тога и коришћен као релевантан параметар у актуелном истраживању.

Анализом добијених вредности катехоламина у плазми код испитаника са дијагностикованим феохромоцитомом, распон вредности f-метанефрина износио је 121,1-473,8mIU/L (Md=164,80mIU/L). Наведене вредности су вишеструко веће у односу на испитанике са дијагностикованим несекреторним аденомом надбубрежних жлезда 05-80,5mIU/L (Md=25,37 mIU/L), као и контролне групе 17-80mIU/L (Md=31,60mIU/L). Такође су забележене и повећане концентracије адреналина 5,3-88mIU/L (Md=46,65) и норадреналина 115-1169mIU/L (Md=642,25), док су у групи несекреторних аденома и контролног групе у нивоу референтних вредности. Добијени резултати потврђују податке из литературе да се присуство феохромоцитома манифестује вишеструко повишеном концентracијом катехоламина и њихових метаболита. У случајевима гранично високих вредности, најчешће се комбинује одређивање више параметара у плазми и урину. Ако су и поновљени тестови умерено позитивни, може се извести и супресиони клонидински тест који би требао разграничити физиолошку од аутономне хиперкатехоламинемije (120-123). По правилу, тек након биохемијске потврде треба приступити морфолошким претрагама у сврху локализације тумора (98, 100-102), што је и био дијагностички алгоритам у овом истраживању.

5.2.3. Сцинтиграфске карактеристике испитиване популације

5.2.3.1. Параметри дијагностичке поузданости туморотропних радиофармацеутика у детекцији тумора надбубрежних жлезда

Више различитих алгоритама и метода у дијагностици експанзивних процеса надбубрежних жлезда је постулирано пре свега у циљу избора оптималне терапијске опције. Након иницијалне клиничке и биохемијске анализе, улога визуелизационих метода јесте у утврђивању постојања и величине патолошких промена надбубрежних жлезда (134-138, 145). У диференцијалној дијагнози важно је нагласити да радиолошки модалитети, у великом броју случајева, не могу да издиференцирају експанзивне

процесе у смислу адrenalе и медуларне пропагације (137) и из наведених разлога, улога нуклеарно-медицинских модалитета је управо у морфо-функционалној делинеацији кортикалних и медуларних патолошких процеса.

У доступној литератури тумори надбубрежних жлезда су сцинтиграфски најчешће евалуирани сепаратно, односно на кортикалне и медуларне, што је највише прихваћено у клиничкој употреби. Самим тим резултати актуелног истраживања, којим су овухваћени сви хистолошки и функционални подтипови тумора надбубрежних жлезда, могу бити од већег значаја.

Открићем појачане експресије соматостатинских рецептора (SSTR) у експанзивним процесима ендокриних жлезда (аденохипофизе, ендокриног панкреаса, штитасте и надбубрежних жлезда), отворило је могућност примене обележених соматостатинских аналога у оквиру дијагностичко/терапијског алгорита (294). Истраживања спроведена у *in-vitro* условима, показала су да ћелије сржи надбубрежних жлезда експримирају све класе SSTR, док експанзивни процеси тј. феохромоцитомима имају највећу експресију SSTR2, SSTR3 и SSTR4 (295). Из наведених разлога, радиообележени анолог соматостатина ^{99m}Tc -HYNIC-TOC је коришћен у евалуацији наведених експанзивних процеса, због највећег афинитета за SSTR2, а нешто мањег за SSTR3 и SSTR5 (119, 149, 182-184). Опречни су резултати више истраживања у смислу преминације одређених подтипова рецептора у физиолошким условима, док резултати једних истичу да наведене ћелије не експримирају SSTR2, резултати других студија показују опречне резултате (182-187). Ћелије коре надбубрежних жлезда, у *in-vitro* условима, такође показују експресију свих подтипова SSTR (184, 296), али *in-vivo* студије адренкортикалних тумора недостају и углавном се свде на клиничке приказе случаја (147-152).

У групи испитаника са постављеном дијагнозом тумора надбубрежних жлезда (n=27) и контролној групи (n=19), квалитативном интерпретацијом сцинтиграма у томографском модалитету добијене су вредности параметара дијагностичке поузданости ^{99m}Tc -HYNIC-TOC. Сцинтиграфија овим радиофармацеутиком показује сензитивност од 77,78%, специфичност 89,47%, PPV 91,30% и NPV 73,91%. У односу на секреторну активност, резултати су добијени анализом у обе у испитиване групе, тј. код испитаника са постављеном дијагнозом секреторног (n=14) односно несекреторног тумора надбубрежних жлезда (n=13). Сензитивност у овом случају износи 57,14%, специфичност 38,46%, PPV 52,94% и NPV 50,00%. Интересантан је податак да је код 4 испитаника са феохромоцитомом сцинтиграфија са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC била позитивна код 3 болесника (75%), мада услед мале величине узорка, статистички није приказана дијагностичка поузданост за сваку групу секреторних подтипова ових тумора.

Наред наведени подаци сугеришу да је ^{99m}Tc -HYNIC-TOC радиофармацеутик избора за сцинтиграфску потврду постојања експанзивних процеса надбубрежних

жлезда, док не показује клиничку корист у смислу детекције секреторних форми наведених промена.

У студији Артико и сар. (250) у групи 334 пацијената са неуроендокриним туморима, обухваћено је и 7 пацијената са феохромоцитомом. Сензитивност овог радиофармацеутика у детекцији овог тумора износила је 88%, специфичност 100%, PPV 100% а NPV 50%. Такође, у студији новијег датума Michałowska и сар. (280) објавили су резултате проспективне студије 39 пацијента са адреналним и екстраадреналним феохромоцитомом. Укупна сензитивност ^{99m}Tc -HYNIC-TOC износила је 77%, с тим што аутори наглашавају да је сензитивност већа код малигнух форми ових тумора. Дијагностички потенцијал ^{99m}Tc -HYNIC-TOC у евалуацији тумора хромафиног ткива, испитиван је у опсежном истраживању кинеских аутора (Chen и сар.) (183) а којим је обухваћено 97 пацијената. Квалитативном интерпретацијом сцинтиграма спроведеним над 39 пацијената са дијагностикованим феохромоцитомом (25 адреналних и 15 екстраадреналних) приказана је сензитивност овог радиофармацеутика од 79.5% и специфичност 96.6%. С обзиром да је код свих испитаника спроведена и сцинтиграфија са $m^{131}\text{IBG}$, аутори закључују да сцинтиграфија са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC у дијагностици ових тумора показује идентичну специфичност и нижу сензитивност од $m^{131}\text{IBG}$, али да је супериорнија и детекцији екстраадреналних феохромоцитома.

Због сличног афинитета за SSTR, сцинтиграфске карактеристике тумора надбубрежних жлезда добијене обележеним аналогом соматостатина ^{111}In -PENTETREOTIDE, можемо тумачити у складу са добијеним резултатима. Иако је ефикасност ^{111}In -PENTETREOTIDE у детекцији тумора надбубрежних жлезда доказана бројним студијама (146-151, 299), његова улога у званичном дијагностичком алгоритму ових тумора се углавном своди на евалуацију у случајевима $m\text{IBG}$ негативних налаза, са клинички и лабораторијски доказаном хиперсекрецијом катехоламина. У највећој до сада објављеној светској серији спроведеном над 1000 пацијената са неуроендокриним туморима, Krenning и сар. (176) износе сензитивност ^{111}In -PENTETREOTIDE од 86% у детекцији феохромоцитома. До идентичних закључака дошли су Van der Harst и сар. (182) у истраживању спроведеном у групи од 75 пацијената са катехоламин секретујућим туморима, истичући укупну сензитивност овог радиофармацеутика од 83,3%. У великој ретроспективној студији (300) којом је обухваћено 178 пацијената са феохромоцитомом, испитивана је дијагностичка поузданост ^{111}In -PENTETREOTIDE. Укупна сензитивност у детекцији адреналних лезија износила је 64%. Интересантан је податак проспективног истраживања спроведеног над 100 пацијената (301), којим је показано да се ^{111}In -PENTETREOTIDE физиолошки акумулира у једној и/или обе набубрежне жлезде у 25% случајева, без радиолошки потврђених експанзивних процеса.

У конвекционалној нуклеарној медицинској дијагностици, $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ је радиофармацеутик са веома високом сензитивношћу у детекцији медуларног карцинома штитасте жлезде (192). Међутим, дијагностичка поузданост у евалуацији неуроендокриних тумора других локализација је варијабилна, док у случају тумора сржи надбубрежних жлезда се своди на неколико приказа случаја (190-194). Шта више, једина студија у којој је праћена дијагностичка поузданост $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ и $^{111}\text{In-PENTETREOTIDE}$ у детекцији неуроендокриних тумора, сугерише веома ниску сензитивност $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$, изузев у случају пацијената са медуларним карциномом штитасте жлезде (302).

Резултати актуелног истраживања, добијени сцинтиграфијом са $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ у обе испитиване групе тј. са тумором надбубрежних жлезда ($n=27$) и контролне групе ($n=19$), показују сензитивност од 59,26% специфичност 84,21%, PPV 84,21% и NPV 59,26%. У односу на групу секреторних ($n=14$) и несекреторних тумора ($n=13$), сензитивност сцинтиграфије износи 42,86%, специфичност 92,31%, PPV 85,71% и NPV 60,00%. Добијени резултати код наших пацијената сугеришу да $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ није радиофармацеутик избора у детекцији тумора надбубрежних жлезда, као ни функционалних подтипова. С обзиром да не постоје доступни литературни подаци за поређење, наведени резултати могу бити од значаја.

$^{99m}\text{Tc-MIBI}$ се налази у склопу дијагностичког алгоритма различитих форми бенигних и малигних тумора (201-205). Међутим, способност детекције тумора надбубрежних жлезда није испитивана у доступној литератури.

У обе у испитиване групе, тј. код испитаника са постављеном дијагнозом тумора надбубрежних жлезда ($n=27$) и оних код којих није дијагностикован експанзивни процес ($n=19$), квалитативном интерпретацијом сцинтиграма у томографском модалитету добијене су вредности параметара дијагностичке поузданости $^{99m}\text{Tc-MIBI}$. Сцинтиграфија овим радиофармацеутиком показује сензитивност 51,85%, специфичност 89,47%, PPV 87,50% и NPV 56,57%. Анализирајући параметре дијагностичке поузданости у групи испитаника са постављеном дијагнозом секреторног ($n=14$) односно несекреторног тумора надбубрежних жлезда ($n=13$), показано је да сензитивност износи 64,29%, специфичност 84,62%, PPV 80,00% и NPV 64,71%. Наведени резултати сугеришу да ниска детектабилна способност у евалуацији свих експанзивних процеса надбубрежних жлезда дискредитује коришћење овог фармацеутика у склопу дијагностичко алгоритма.

Наша студија је обухватила укупно 46 испитаника у циљу процене дијагностичке поузданости $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$, $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$, $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ у детекцији тумора надбубрежних жлезда. Треба нагласити да практично не постоје истраживања а нарочито не са међусобном корелацијом сва три радиофармацеутика и њиховом међусобном комбинованом вредношћу. Добијени резултати сугеришу да једино

сцинтиграфија са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC се може узети у обзир у диференцијацији постојања тумора надбубрежних жлезда. Разлог ниже сензитивности, која је у складу са резултатима других студија, највероватније лежи у чињеници да експресија соматостатинских рецептора у паренхиму бубрега, јетре и слезине отежава дијагнозу ових промена нарочито ако су мањих димензија. У откривању функционално активних подтипова ових тумора, сцинтиграфија са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC показује ниске вредности дијагностичких параметара. Подаци добијени у нашој серији истичу да сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MIBI и ^{99m}Tc (V)-DMSA показује ниске вредности дијагностичке поузданости, те се не може са сигурношћу направити дистинкција експанзивних процеса надбубрежних жлезда, као и функционалних подтипова ових тумора.

5.2.3.2. Семиквантитативна анализа сцинтиграфских карактеристика туморотропних радиофармацеутика

У складу са спроведеном семиквантитавном анализом акумулације радиофармацеутика у експанзивним процесима хипофизе, идентична методологија је спроведена и за туморе надбубрежних жлезда. Узевши у обзир анатомске позиције и пропацију обе надбубрежне жлезде, а у складу са сличним методолошким студијама, за оцртавање ROI изабран је да коронални пресек који омогућава најбољи приказ ових региона без интерполације околних структура (218, 219). Израчунавањем односа броја импулса циљног и околног ткива, T/NT однос, добијена је прецизнија процена акумулације радиофармацеутика у туморском ткиву од квалитативне анализе.

Студије које би истраживале овај однос код тумора надбубрежних жлезда, добијен сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc (V)-DMSA и ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, нису нађене у доступној литератури, па самим тим резултати актуелног истраживања могу бити од значаја.

Средња вредност добијене варијабле T/NT односа, сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, била је већа код испитаника са постављеном дијагнозом тумора надбубрежних жлезда ($n=27$) у односу на вредности контролне групе ($n=19$). Међутим једино разлике средњих вредности T/NT односа добијених сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC су статистички значајне ($p<0,001$) у групи испитаника са постављеном дијагнозом тумора надбубрежних жлезда $14,34\pm 8,75$ у односу на контролну групу $5,96\pm 1,68$. Медијане вредности T/NT односа, сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -MIBI у обе испитиване групе износиле су $Md=4,05$ и $Md=3,16$, док сцинтиграфијом са ^{99m}Tc (V)-DMSA $Md=3,66$ и $Md=2,78$. У оба случаја разлике медијана вредности нису биле статистички значајне ($p>0,05$).

Семиквантитативна анализа туморотропних радиофармацеутика у детекцији функционалних подтипова тумора надбубрежних жлезда, такође је примењена у испитиваној популацији. Да би се прецизније издиференцирало евентуално постојање

разлика код група испитаника са постављеном дијагнозом секреторних (n=14), односно несекреторних тумора (n=13), поређене су добијене вредности T/NT односа. Контролну групу су чиниле испитаници код којих стандардним дијагностичким параметрима, није верификовано постојање експанзивног процеса надбубрежних жлезда (n=19). С обзиром да у испитиваној популацији није у питању нормална расподела, медијана је била са великим распоном минималне и максималне вредности. Вредности T/NT односа, добијених сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика нису показале статистички значајну разлику вредности између група. Шта више разлике између испитиваних група су забележене на вредности од две децимале.

Имајући у виду овакав корелациони однос варијабли у испитиваним групама актуелног истраживања, можемо закључити да се једино семиквантитавном анализом сцинтиграма са ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС могу успешно издиференцирати пацијенти са и без присуства тумора надбубрежних жлезда. Добијени резултати и квантитативно потврђују иницијалну хипотезу дијагностичке поузданости добијене квалитативном евалуацијом сцинтиграма. Ови подаци сугеришу да код пацијената који имају више вредности T/NT односа, добијене сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС, треба посумњати на постојање експанзивних процеса.

У диференцијацији испитаника са и без присуства секреторних тумора надбубрежних жлезда, ни један од испитиваних радиофармацеутика нема дијагностички потенцијал. Наиме разлике у вредностима T/NT односа између испитиваних група су мале и не показују статистичку значајност ($p>0,05$).

Треба поменути да као што је било и очекивано на основу претходно изнетих резултата, дистрибуција вредности изведених променљивих GSC-ROI и GSC-CT добијених сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика нису показале статистички значајну разлику између испитиваних група.

5.2.3.3. Предвиђање вероватноће постојања тумора надбубрежних жлезда сцинтиграфијом туморотропним радиофармацеутицима

У претходним поглављима су у испитиваној популацији показани односи сва три туморотропна радиофармацеутика у диференцијацији тумора надбубрежних жлезда. До сада изнети резултати јасно показују да сцинтиграфија са ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС показује највећу сензитивност у детекцији експанзивних процеса надбубрежних жлезда, а ниједан од три радиофармацеутика нема довољну јаку дијагностичку поузданост у диференцијацији функционалних подтипова ових тумора. Из наведених разлога је било неопходно установити предиктивну способност анализираних параметара у откривању ових експанзивних процеса.

Постулиран је први предиктивни модел који је обједињавао параметре који су показали највећу предиктивну способност у иницијалном статистичком моделу у

детекцији тумора надбубрежних жлезда. Анализирана је предиктивна способност модела којим је обухваћено три фактора, вредности T/NT односа добијени сцинтиграфијом сва три радиофармацеутика. Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан ($p < 0,001$) и објашњава између 33,3% (r^2 Соx) и 44,9% (r^2 Nagelkerke) варијансе у статусу експанзивног процеса надбубрежних жлезда, и тачно класификује 76,1% случајева, са сензитивношћу од 84,2% и специфичношћу од 70,4%. Само вредност T/NT односа добијених сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС даје јединствен статистички значајан допринос моделу. Количник вероватноће износи 0,809, што значи да за сваку додатну вредност T/NT односа, вероватноћа детекције тумора надбубрежних жлезда расте за 1,23.

Други предиктивни модел је обједињавао идентичне параметре у покушају да се издиференцирају секреторни од несекреторних тумора надбубрежних жлезда. Цео модел (са свим предикторима) није био статистички значајан и објашњава између 19,9% (r^2 Соx) и 26,6% (r^2 Nagelkerke) варијансе у статусу експанзивног процеса надбубрежних жлезда, и тачно класификује 59,3% случајева, са сензитивношћу од 42,9% и специфичношћу од 76,9%.

Узимајући у обзир потенцијални значај правовремененог откривања тумора надбубрежних жлезда, те захтевност њихове дијагнозе (како у смислу логистичких услова, тако и финансијских ограничења), резултати из овог истраживања се могу схватити и као прилог стандардном дијагностичком алгоритму.

Наведени резултати сугеришу да се само сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС могу успешно детектовати експанзивни процеси надбубрежних жлезда. Као најефикаснији начин за спровођење ових корака је примена семиквантитативних метода евалуације радиофармацеутика у туморском ткиву, односно одређивање вредности T/NT односа. Овај метод треба примењивати у склопу дијагностичког алгоритма и зато се овај параметар може искористити у предикцији постојања тумора надбубрежних жлезда.

Диференцијација секреторних у односу на несекреторне туморе надбубрежних жлезда није могућа сцинтиграфском евалуацијом ни са једним од испитиваних радиофармацеутика, па их и не треба примењивати у дијагностичком алгоритму. Као податак вредан помена јесте да је сензитивност сцинтиграфије са ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС у детекцији катехоламин секретујућих тумора (феохромоцитома) 75%, што је већ било показано ранијим студијама.

6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу анализе резултата добијених сцинтиграфијом експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда туморотропним радиофармацеутицима (^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc (V)-DMSA, ^{99m}Tc -HYNIC-TOC), могу се извести следећи закључци:

6.1. Експанзивни процеси хипофизе:

6.1.1. Параметри дијагностичке поузданости, добијени квалитативном анализом сцинтиграма, показују значајну разлику између групе испитаника са дијагностикованим тумором хипофизе у односу на испитанике без постављене дијагнозе експанзивног процеса хипофизе, и омогућавају прецизно одређивање локализације наведених промена. Међусобним поређењем, сцинтиграфија са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC показује сензитивност од 91,30%, специфичност од 73,91%, PPV 77,78% и NPV 89,47%. Сцинтиграфија са ^{99m}Tc (V)-DMSA показује сензитивност од 82,61%, специфичност од 78,26%, PPV 79,17% и NPV 81,82%. Сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MIBI има ниже вредности дијагностичких параметара, и то сензитивност од 78,26%, специфичност од 73,91%, PPV 75,00% и NPV 77,27%.

Семиквантитативном анализом наведених сцинтиграма селарне регије, средње вредности T/NT односа, GSC-ROI и GSC-MR, добијене сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, показују статистички значајну разлику између испитаника са постављеном дијагнозом тумора хипофизе и контролне групе.

На основу добијених вредности T/NT односа, који је репрезент концентрације радиообележивача депонованог у циљном ткиву, могу се успешно разликовати пацијенти са и без присуства тумора хипофизе, а најсензивнији параметар је сцинтиграфија са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, умерено сензитиван са ^{99m}Tc (V)-DMSA, а најмање сензитиван са ^{99m}Tc -MIBI.

6.1.2. У зависности од постојања секреторног односно несекреторног тумора хипофизе, параметри дијагностичке поузданости туморотропних радиофармацеутика показују значајну разлику између испитиваних група. Сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MIBI показује више вредности дијагностичких параметара, и то сензитивност од 88,89%, специфичност од 85,71%, PPV 80,00% и NPV 92,31%. Сцинтиграфија са ^{99m}Tc (V)-DMSA показује сензитивност од 77,78%, специфичност од 42,86%, PPV 46,67% и NPV 75%. а сцинтиграфија са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC сензитивност од 66,67%, специфичност од 21,43%, PPV 35,39% и NPV 50,00%.

Вредности T/NT односа селарне регије добијени семиквантитативном анализом сцинтиграма са ^{99m}Tc -MIBI и ^{99m}Tc (V)-DMSA показују статистички значајну разлику између групе испитаника са дијагностикованим секреторним у односу на испитанике са несекреторним тумором хипофизе. Идентични параметри добијени анализом сцинтиграма са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC не показују статистику значајну разлику између ове две групе испитаника.

На основу добијених вредности T/NT односа, могу се успешно издиференцирати пацијенти са секреторним у односу на несекреторне туморе хипофизе, а најсензитивнији параметар је сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MIBI.

6.2. Експанзивни процеси надбубрежних жлезда:

6.2.1. Параметри дијагностичке поузданости, добијени квалитативном анализом сцинтиграма са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, између групе испитаника са дијагностикованим тумором надбубрежних жлезда у односу на испитанике без постављене дијагнозе ових тумора, показују сензитивност од 77,78%, специфичност од 89,47%, PPV 91,30% и NPV 73,91%. Ниже вредности наведених параметара показује анализа сцинтиграма са ^{99m}Tc (V)-DMSA (сензитивност од 59,26%, специфичност од 84,21%, PPV 94,21% и NPV 59,26%) као и са ^{99m}Tc -MIBI (сензитивност од 51,85%, специфичност од 89,47%, PPV 87,50% и NPV 56,57%).

Семиквантитативном анализом наведених сцинтиграма, само вредности T/NT односа, показују статистички значајну разлику и то само сцинтиграфијом са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, између групе испитаника са дијагностикованим тумором надбубрежних жлезда у односу на контролну групу.

На основу добијених вредности може се закључити да дијагностичку моћ за откривање тумора надбубрежних жлезда показује једино семиквантитативна анализа сцинтиграма са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC.

6.2.2. Између групе испитаника са дијагностикованим секреторним у односу на испитанике са несекреторним тумором надбубрежних жлезда, параметри дијагностичке поузданости туморотропних радиофармацеутика не показују значајније разлике. Међусобним поређењем, сцинтиграфија са ^{99m}Tc -MIBI показује сензитивност од 64,29%, специфичност од 84,26%, PPV 80,00% и NPV 64,71%. Сцинтиграфија са ^{99m}Tc (V)-DMSA показује сензитивност од 42,86%, специфичност од 42,86%, PPV 85,71% и NPV 60,00%, а сцинтиграфија са ^{99m}Tc -HYNIC-TOC сензитивност од 57,14%, специфичност од 38,46%, PPV 52,94% и NPV 50,00%.

Разлика средњих вредности T/NT односа, GSC-ROI и GSC-MR, не показују статистички значајну разлику између група испитаника са дијагностикованим секреторним у односу на несекреторне туморе надбубрежних жлезда, сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика,.

Добијену резултати показују да ниједан од три радиофармацеутика не показује клиничку корист у смислу детекције секреторне способности експанзивних процеса надбубрежних жлезда.

6.3. Предиктивни математички модел сцинтиграфских карактеристика

Предиктивни математички модел, у који су укључене вредности T/NT односа добијене сцинтиграфијом са сва три радиофармацеутика, има статистички значајну моћ предикције како за откривање пацијената са тумором хипофизе (у целини објашњава између 75% и 100% варијансе у статусу и правилно класификује 100% случајева), тако и за дистинкцију болесника са секреторно активном формом ових тумора (објашњава између 72,5% и 100% варијансе у статусу и правилно класификује 100% случајева).

Идентични модел има статистички значајну моћ предикције за откривање пацијената са тумором надбубрежних жлезда (у целини објашњава објашњава између 33,3% и 44,9% варијансе у статусу и тачно класификује 76,1% случајева), док нема статистички значајну моћ предикције за дистинкцију пацијената са секреторно активним подтипovima ових тумора.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Guyton AC, editor. Functional Organization of the Human Body and Control fo the "Internal Environment". In: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2011.
2. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brook H, editors. Section IV Endocrine & reproductive physiology. In: Ganong's Review of Medical Physiology. 24th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2012.
3. White BA. Introduction to the endocrine system. In: Koeppen BM, Stanton BA, editors. Berne and Levy Physiology. 6th ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2010.
4. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum AS, Hudspeth AJ. Principles of Neural Science. 5th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2013.
5. Melmed S, Jameson JL, Robertson G, Weetman A, Neumann H. Pituitary, Thyroid, and Adrenal Disorders. In: Jameson JL, editor. Harrison's endocrinology. 3th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2013.
6. Mills SE. Histology for pathologists. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
7. Siegel A, Sapru HN. Essential Neuroscience. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
8. Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW. Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2007.
9. Hauspie A, Seuntjens E, Vankelecom H, Denef C. Stimulation of combinatorial expression of prolactin and glycoprotein hormone alpha-subunit genes by gonadotropin-releasing hormone and estradiol-17beta in single rat pituitary cells during aggregate cell culture. *Endocrinology*. 2003;144(1):388-99.
10. Vankelecom H. Non-hormonal cell types in the pituitary candidating for stem cell, Review. *Semin Cell Dev Biol*. 2007;18(4):559-70.
11. Vankelecom H, Gremeaux L () Stem cells in the pituitary gland: A burgeoning field, Review. *Gen Comp Endocrinol*. 2010;166(3):478-88.
12. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician*. 2013;88(5):319-27.
13. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro Oncol*. 2015;17 Suppl 4:iv1-iv62. doi: 10.1093/neuonc/nov189. Epub 2015 Oct 27.
14. Gittleman H, Ostrom QT, Farah PD, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. Descriptive epidemiology of pituitary tumors in the United States, 2004–2009: Clinical article. *J Neurosurg*. 2014;121(3):527-35.
15. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:753–8.
16. McDowell BD, Wallace RB, Carnahan RM, Chrischilles EA, Lynch CF, Schlechte JA. Demographic differences in incidence for pituitary adenoma. *Pituitary*. 2011;14(1):23-30.
17. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dogde WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101:613-9.
18. Fontana E., Gaillard R. Epidemiology of pituitary adenomas: results of the first Swiss study. *Rev Med Suisse*. 2009;5:2172-4.

19. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol*. 2010;72:377-82.
20. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempergioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;9:4769-75.
21. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:2468-75.
22. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinhorsdottir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):655-64. doi: 10.1530/EJE-15-0189.
23. Carsote M, Chirita C, Dumitrascu A, Hortopan D, Fica S, Poiana C. Pituitary incidentalomas-how often is too often? *J Med Life*. 2008;2(1):92-7.
24. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, et al. Pathology of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2003 Jan;14(1):25-39.
25. Hong J, Ding X, Lu Y. Clinical analysis of 103 elderly patients with pituitary adenomas: transsphenoidal surgery and follow-up. *J Clin Neurosci*. 2008;15:1091–5.
26. Freda PU, Bruce JN. Surgery: risks of pituitary surgery in the elderly. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(11):606-8.
27. Liu J, Li C, Xiao Q, Gan C, Chen X, Sun W, et al. Comparison of pituitary adenomas in elderly and younger adults: clinical characteristics, surgical outcomes, and prognosis. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(9):1924-30.
28. Hong J, Ding X, Lu Y. Clinical analysis of 103 elderly patients with pituitary adenomas: transsphenoidal surgery and follow-up. *J Clin Neurosci*. 2008;15(10):1091-5.
29. Locatelli M, Bertani G, Carrabba G, Rampini P, Zavanone M, Caroli M, et al. The trans-sphenoidal resection of pituitary adenomas in elderly patients and surgical risk. *Pituitary*. 2013;16(2):146-51.
30. Marcellino C, Perry A, Graffeo C, Atkinson J, Giannini K, Jentoft M, et al. Pediatric Pituitary Adenomas at the Mayo Clinic, 1975 through 2014. *J Neurol Surg B*. 2016;77(S01):A036 DOI: 10.1055/s-0036-1579825.
31. Webb C, Prayson RA. Pediatric Pituitary Adenomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Jan;132(1):77-80. doi: 10.1043/1543-2165(2008)132[77:PPA]2.0.CO;2.
32. Keil MF, Stratakis CA. Pituitary tumors in childhood: update of diagnosis, treatment and molecular genetics. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(4):563-74.
33. Harrington MH, Casella SJ. Pituitary tumors in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(1):63-7.
34. Mindermann T, Wilson CB. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1995;8:79–83.
35. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case–control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta neuropathol*. 2013;126(1):123-35.
36. Syro LV, Rotondo F, Ramirez A, Di Ieva A, Sav MA, Restrepo LM, et al. Progress in the diagnosis and classification of pituitary adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:97. doi: 10.3389/fendo.2015.00097.
37. Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(4):447-60. doi: 10.1016/j.beem.2012.01.002.

38. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10(2):111-23. doi: 10.1007/s11154-008-9107-z.
39. Daly A, Tichomirowa M, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:543-54.
40. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:97-126. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092259.
41. Asa SL. The role of hypothalamic hormones in the pathogenesis of pituitary adenomas. *Pathol Res Pract*. 1991;187(5):581-3.
42. Osamura RY, Kajiya H, Takei M, Egashira N, Tobita M, Takekoshi S, et al. Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol*. 2008;130(3):495-507.
43. Jiang X, Zhang X. The molecular pathogenesis of pituitary adenomas: an update. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2013;28(4):245-54. doi: 10.3803/EnM.2013.28.4.245.
44. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol*. 2010;95(11):373-83.
45. Syro LV, Rotondo F, Ramirez A, Di Ieva A, Sav MA, Restrepo LM, et al. Progress in the diagnosis and classification of pituitary adenomas. *Front Endocrinol*. 2015;6:97.
46. Yang Z, Zhang T, Gao H. Genetic aspects of pituitary carcinoma: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(47):e5268.
47. Dworakowska D, Grossman AB. The molecular pathogenesis of pituitary tumors: implications for clinical management. *Minerva Endocrinol*. 2012;37(2):157-72.
48. Budan RM, Georgescu CE. Multiple Pituitary Adenomas: A Systematic Review. *Front Endocrinology*. 2016;7.
49. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(2):203-16.
50. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta neuropathol*. 2013;126(1):123-35.
51. Saeger W, Honegger J, Theodoropoulou M, Knappe UJ, Schöfl C, Petersenn S, et al. Clinical Impact of the Current WHO Classification of Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol*. 2016;(2):104-14. doi: 10.1007/s12022-016-9418-7.
52. Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. Clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. *European Journal of Endocrinology*. 2014 Jan 15:EJE-13.
53. Chatzellis E, Alexandraki KI, Androulakis II, Kaltsas G. Aggressive pituitary tumors. *Neuroendocrinol*. 2015;101(2):87-104.
54. Bonneville JF, editor. *Aggressive Pituitary Adenoma*. In: *MRI of the Pituitary Gland*. Switzerland : Springer International Publishing; 2016.
55. Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new?. *Acta neuropathol*. 2006;111(1):1-7.
56. Yildirim AE, Sahinoglu M, Ekici I, Cagil E, Karaoglu D, Celik H, et al. Nonfunctioning Pituitary Adenomas Are Really Clinically Nonfunctioning? Clinical and Endocrinological Symptoms and Outcomes with Endoscopic Endonasal Treatment. *World Neurosurg*. 2016 Jan;85:185-92. doi: 10.1016/j.wneu.2015.08.073. Epub 2015 Sep 4.

57. 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*. 2006;65(2):265-73.
58. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88.
59. Maiter D, Primeau V. 2012 update in the treatment of prolactinomas. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(2):90-8.
60. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 267–78.
61. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, Hofmann B, Nimsky C, Fahlbusch R et al. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *Eur J Endocrin*. 2008;158:11-8.
62. Zhang F, Huang Y, Ding C, Huang G, Wang S. The prevalence of hyperprolactinemia in non-functioning pituitary macroadenomas. *Clin Exp Med*. 2015;8(10):18990-7. eCollection 2015.
63. Hamrahian A, Yuen K, Hoffman A. AACE/ACE disease state clinical review: medical management of Cushing disease. *Endocr Pract*. 2014 Jul 23.
64. Zografos GN, Perysinakis I, Vassilatou E. Subclinical Cushing's syndrome: current concepts and trends. *Hormones (Athens)*. 2014;13(3):323-37.
65. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Storr HL, Afshar F, Sabin I, et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):639-48.
66. Penezić Z, Žarković M, Vujović S, Drezgić M. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza Kušingovog sindroma. *Srp Arh Cel Lek* 2006;134(11-12):558-566.
67. Nieman LK. Update on subclinical Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015 Jun;22(3):180-4. doi: 10.1097/MED.000000000000159.
68. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The treatment of Cushing's disease. *Endoc Rev*. 2015;36(4):385-486.
69. Petersenn S, Beckers A, Ferone D, van der Lely A, Bollerslev J, Boscaro M, et al. Outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol*. 2015 Jun;172(6):R227-39. doi: 10.1530/EJE-14-0883
70. Katznelson L, Laws Jr 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.
71. Korkmaz H, Akarsu E, Özkaya M, Öztürk ZA, Tutar E, Araz M. Plurihormonal Pituitary adenoma: acromegaly associated with subclinical cushing's disease. *Acta Endocrin (Buc)*. 2015;11(3):389-93
72. Rasul FT, Jaunmuktane Z, Khan AA, Phadke R, Powell M. Plurihormonal pituitary adenoma with concomitant adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and growth hormone (GH) secretion: a report of two cases and review of the literature. *Acta neurochir*. 2014;156(1):141-6.
73. Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary*. 2016;19(3):262-7. doi: 10.1007/s11102-015-0701-2.
74. Kasuki L, Volschan I, Gadelha MR. Evidence-based guidelines in acromegaly: implications on the clinic. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2016;11(2):171-5.

75. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1509-17.
76. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):894-904.
77. Zada G, Lopes MB, Mukundan Jr S, Laws Jr E, editors. *Gonadotroph Adenomas.* In: *Atlas of Sellar and Parasellar Lesions.* Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
78. Zada G, Lopes MB, Mukundan Jr S, Laws Jr E. Thyrotroph (TSH) Adenomas. In: *Atlas of Sellar and Parasellar Lesions.* Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
79. Önnestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engström BE, Wahlberg J, et al. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):626-35.
80. Di Ieva A, Rotondo F, Syro LV, Cusimano MD, Kovacs K. Aggressive pituitary adenomas diagnosis and emerging treatments. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;1;10(7):423-35.
81. Cortet-Rudelli C, Bonneville JF, Borson-Chazot F, Clavier L, Dequéant BC, Desailoud R, et al. Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76(3):228-38. doi: 10.1016/j.ando.2015.04.003. Epub 2015 Jun 23.
82. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the european network for the study of adrenal tumors. *Eur J Endocrin.* 2016;175(2):G1-34.
83. Tang YZ, Bharwani N, Micco M, Akker S, Rockall AG, Sahdev A. The prevalence of incidentally detected adrenal enlargement on CT. *Clin Radiol.* 2014 Jan 31;69(1):e37-42.
84. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(5):1163-8.
85. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrin.* 2011;164(6):851-70.
86. Patel RD, Vanikar AV, Suthar KS, Kanodia KV. Primary Adrenal Tumors-Five Years Single Centre Experience. *J Pathol.* 2012;2(04):107.
87. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. *Curr Probl Cancer.* 2014;38(1):7-41. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2014.01.001. Epub 2014 Jan 15.
88. Blanchet EM, Martucci V, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: current functional and future molecular imaging. *Front Oncol.* 2012;1:58.
89. Khanna S, Priya R, Bhartiya SK, Basu S, Shukla VK. Adrenal tumors: An experience of 10 years in a single surgical unit. *Indian J Cancer.* 2015;52(3):475.
90. Lloyd RV. Adrenal cortical tumors, pheochromocytomas and paragangliomas. *Mod Pathol.* 2011;24 Suppl 2:S58-65. doi: 10.1038/modpathol.2010.126.
91. Bornstein SR, Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenocortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. *Ann Intern Med.* 1999;130(9):759-71.
92. Felizola SJ, Nakamura Y, Hui XG, Satoh F, Morimoto R, McNamara KM, et al. Estrogen-related receptor α in normal adrenal cortex and adrenocortical tumors:

- involvement in development and oncogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;30;365(2):207-11.
93. Reincke MA, Wachenfeld CH, Mora PA, Thumser AN, Jaursch-Hancke CO, Abdelhamid SA, et al. p53 mutations in adrenal tumors: Caucasian patients do not show the exon 4 "hot spot" found in Taiwan. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(10):3636-8.
 94. Stratakis CA. Genetics of adrenocortical tumors: gatekeepers, landscapers and conductors in symphony. *Trends Endocrinol Metab.* 2003 Nov;14(9):404-10.
 95. Reincke M. Mutations in adrenocortical tumors. *Horm Metab Res.* 1998;30(06/07):447-55.
 96. Gicquel C, Bertagna X, Gaston V, Coste J, Louvel A, Baudin E, et al. Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. *Cancer Res.* 2001; 61: 6762-7.
 97. Dworakowska D, Drabarek A, Wenzel I, Babińska A, Świątkowska-Stodulska R, Sworczak K. Adrenocortical cancer (ACC) - literature overview and own experience. *Endokrynol Pol.* 2014;65: 492-512.
 98. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 2001;134(4):315-29.
 99. Koch CA, Vortmeyer AO, Huang SC, Alesci S, Zhuang Z, Pacak K. Genetic aspects of pheochromocytoma. *Endocr Regul.* 2001;35(1):43-52.
 100. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res.* 2012;44(05):328-33.
 101. Hensen EF, Bayley JP. Recent advances in the genetics of SDH-related paraganglioma and pheochromocytoma. *Fam Cancer.* 2011 Jun;10(2):355-63. doi: 10.1007/s10689-010-9402-1.
 102. Galan SR, Kann PH. Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrin.* 2013;78(2):165-75.
 103. Mayson SE, Snyder PJ. Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas. *J Neurooncol.* 2014;117(3):429-36.
 104. Mayson SE, Snyder PJ. Silent pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Mar;44(1):79-87. doi: 10.1016/j.ecl.2014.11.001. Epub 2014 Nov 6. Review.
 105. Mete O, Gomez-Hernandez K, Kucharczyk W, Ridout R, Zadeh G, Gentili F, et al. Silent subtype 3 pituitary adenomas are not always silent and represent poorly differentiated monomorphous plurihormonal Pit-1 lineage adenomas. *Mod Pathol.* 2016 Feb;29(2):131-42. doi: 10.1038/modpathol.2015.151. Epub 2016 Jan 8.
 106. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *Eur J Endocrinol.* 2015 Oct;173(4):M61-71. doi: 10.1530/EJE-15-0272. Epub 2015 Aug 17.
 107. Morelli V, Palmieri S, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Cairoli E, Zhukouskaya V, et al. Bilateral and unilateral adrenal incidentalomas: biochemical and clinical characteristics. *Eur J Endocrin.* 2013;168(2):235-41.
 108. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrin.* 2015;173(4):M33-8.
 109. Raff H. Cushing syndrome: update on testing. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):43-50.
 110. Odeniyi IA, Fasanmade OA. Urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome: how useful? *Niger J Clin Pract.* 2013 Jul-Sep;16(3):269-72. doi: 10.4103/1119-3077.113445.

111. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2807-31.
112. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol.* 2015;593(3):493-506.
113. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-916.
114. Chao CT, Wu VC, Kuo CC, Lin YH, Chang CC, Chueh SJ, et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism: an updated review. *Ann Med.* 2013;45(4):375-83.
115. Rehan M, Raizman JE, Cavalier E, Don-Wauchope AC, Holmes DT. Laboratory challenges in primary aldosteronism screening and diagnosis. *Clin Biochem.* 2015;48(6):377-87.
116. Burrello J, Monticone S, Tetti M, Rossato D, Versace K, Castellano I, et al. Subtype diagnosis of primary aldosteronism: approach to different clinical scenarios. *Horm Metab Res.* 2015;47(13):959-66.
117. Jiang Y, Zhang C, Wang W, Su T, Zhou W, Jiang L, et al. Diagnostic value of ACTH stimulation test in determining the subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1837-44.
118. Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, Gordon RD, Xu S, Taylor PJ, et al. Seated saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism: a preliminary study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2745-53.
119. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42.
120. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best?. *Jama.* 2002;287(11):1427-34.
121. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007 Feb;3(2):92-102.
122. Eisenhofer G, Lenders JW, Pacak K. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Front Horm Res.* 2004;31:76-106.
123. Därr R, Pamporaki C, Peitzsch M, Miehle K, Prejbisz A, Peczkowska M, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma using plasma-free normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine: importance of supine sampling under fasting conditions. *Clin Endocrin.* 2014;80(4):478-86.
124. Stamm M, Abele JT. Streamlining the Imaging of Clinically Suspected Pheochromocytoma: Using Urine Metanephrines to Decrease Imaging Costs. *Can Assoc Radiol J.* 2014;65(4):372-8. doi: 10.1016/j.carj.2014.01.001. Epub 2014 Jul 26.
125. Chaudhary V, Bano S. Imaging of the pituitary: Recent advances. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(7):216.
126. Rennert J, Doerfler A. Imaging of sellar and parasellar lesions. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109(2):111-24.
127. Sundin A. Imaging of adrenal masses with emphasis on adrenocortical tumors. *Theranostics.* 2012;2(5):516-22.

128. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer*. 2007 Sep;14(3):587-99.
129. Fenstermaker R, Abad A. Imaging of Pituitary and Parasellar Disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(5, Neuroimaging):1574-94.
130. Chaudhary V, Bano S. Imaging of the pituitary: Recent advances. *Indian J Endocrin Metab*. 2011;15(7):216.
131. Smith KA, Leever JD, Chamoun RB. Prediction of Consistency of Pituitary Adenomas by Magnetic Resonance Imaging. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2015;76(5):340-3. doi: 10.1055/s-0035-1549005. Epub 2015 Apr 27.
132. Connor SE, Wilson F, Hogarth K. Magnetic resonance imaging criteria to predict complete excision of parasellar pituitary macroadenoma on postoperative imaging. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2014;75(1):41-6.
133. Lucas JW, Zada G. Imaging of the pituitary and parasellar region. *Semin Neurol*. 2012;32(4):320-31. doi: 10.1055/s-0032-1331806. Epub 2013 Jan 29.
134. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrin Metab*. 2011;96(6):1633-41.
135. Naidu V, Singh B. Adrenal lesions encountered in current medical practice—a review of their radiological imaging. *S Afr J Rad* 2013;17:128-38. doi:10.7196/SAJR.914
136. Reinig JW, Doppman JL, Dwyer AJ, Frank J. MRI of indeterminate adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;147(3):493-6.
137. Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(6):1450-60.
138. Boland GW, Lee M, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(1):201-4.
139. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(5):1163-8.
140. Skoura E, Papachristou M, Datsis IE. The Role of Nuclear Medicine in Imaging and Therapy of Neuroendocrine Tumors. *Hosp Chron*. 2012;7(2):81.
141. Ito T, Jensen RT. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: recent advances, controversies, unresolved issues, and roles in management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017 Feb;24(1):15-24. doi: 10.1097/MED.0000000000000300.
142. Buvat I, Frey E, Green A, Ljungberg M, editors. *Quantitative Nuclear Medicine Imaging: Concepts, Requirements and Methods*. IAEA Human Health Reports No. 9. Vienna: IAEA;2014
143. Maurea S, Hofman MS, Hicks RJ. Changing paradigms with molecular imaging of neuroendocrine tumors. *Discov Med*. 2012;14(74):71-81.
144. Wong KK, Fig LM, Youssef E, Ferretti A, Rubello D, Gross MD. Endocrine scintigraphy with hybrid SPECT/CT. *Endoc Rev*. 2014;35(5):717-46.
145. Maurea S, Mainenti PP, Romeo V, Mollica C, Salvatore M. Nuclear imaging to characterize adrenal tumors: Comparison with MRI. *World J Radiol*. 2014 Jul 28;6(7):493-501. doi: 10.4329/wjr.v6.i7.493.
146. Donadio F, Morelli V, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Carletto M, Castellani M, Dellavedova L, et al. Role of adrenal gland scintigraphy in patients with subclinical hypercortisolism and incidentally discovered adrenal mass. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(7):576-80.

147. Wiseman GA, Pacak K, O'Dorisio MS, Neumann DR, Waxman AD, Mankoff DA, et al. Usefulness of ¹²³I-MIBG scintigraphy in the evaluation of patients with known or suspected primary or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma: results from a prospective multicenter trial. *J Nucl Med.* 2009;50(9):1448-54.
148. van Berkel A, Rao JU, Lenders JW, Pellegata NS, Kusters B, Piscaer I, Hermus AR, et al. Semiquantitative ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine scintigraphy to distinguish pheochromocytoma and paraganglioma from physiologic adrenal uptake and its correlation with genotype-dependent expression of catecholamine transporters. *J Nucl Med.* 2015;56(6):839-46.
149. Blanchet EM, Martucci V, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: current functional and future molecular imaging. *Front Oncol.* 2012;1:58.
150. McDermott S, McCarthy CJ, Blake MA. Images of pheochromocytoma in adrenal glands. *Gland surg.* 2015;4(4):350.
151. Hahner S, Kreissl MC, Fassnacht M, Haenscheid H, Bock S, Verburg FA, et al. Functional characterization of adrenal lesions using [¹²³I] IMTO-SPECT/CT. *J Clin Endocrin Metab.* 2013;98(4):1508-18.
152. Rubello D, Bui C, Casara D, Gross MD, Fig LM, Shapiro B. Functional scintigraphy of the adrenal gland. *Eur J Endocrin.* 2002;147(1):13-28.
153. Avram AM, Fig LM, Gross MD. Adrenal gland scintigraphy. *Semin Nucl Med.* 2006 Jul;36(3):212-27.
154. Kjaer A, Knigge U. Use of radioactive substances in diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroentero.* 2015;50(6):740-7.
155. Baldari S, Ferrau F, Alafaci C, Herberg A, Granata F, Militano V, et al. First demonstration of the effectiveness of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with ¹¹¹In-DTPA-octreotide in a giant PRL-secreting pituitary adenoma resistant to conventional treatment. *Pituitary.* 2012;15(1):57-60.
156. Novruzov F, Aliyev JA, Jaunmuktane Z, Bomanji JB, Kayani I. The use of (⁶⁸Ga) DOTATATE PET/CT for diagnostic assessment and monitoring of (¹⁷⁷Lu) DOTATATE therapy in pituitary carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2015;40(1):47-9. doi: 10.1097/RLU.0000000000000589.
157. Komor J, Reubi JC, Christ ER. Peptide receptor radionuclide therapy in a patient with disabling non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary.* 2014;17(3):227-31. doi: 10.1007/s11102-013-0494-0.
158. Baldari S, Ferrau F, Alafaci C, Herberg A, Granata F, Militano V, et al. First demonstration of the effectiveness of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with ¹¹¹In-DTPA-octreotide in a giant PRL-secreting pituitary adenoma resistant to conventional treatment. *Pituitary.* 2012;15 Suppl 1:S57-60. doi: 10.1007/s11102-011-0373-5.
159. Maclean J, Aldridge M, Bomanji J, Short S, Fersht N. Peptide receptor radionuclide therapy for aggressive atypical pituitary adenoma/carcinoma: variable clinical response in preliminary evaluation. *Pituitary.* 2014;17(6):530-8. doi: 10.1007/s11102-013-0540-y.
160. Chiloiro S, Doglietto F, Trapasso B, Iacovazzo D, Giampietro A, Di Nardo F, et al. Typical and atypical pituitary adenomas: a single-center analysis of outcome and prognosis. *Neuroendocrinology.* 2015;101(2):143-50.
161. Osamura RY, Kajiya H, Takei M, Egashira N, Tobita M, Takekoshi S, et al. Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol.* 2008;130(3):495-507.
162. Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol.* 2004;29(4):241-75.

163. Ben-Shlomo A, Melmed S. Pituitary somatostatin receptor signaling. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(3):123-33.
164. Feelders RA, de Herder WW, Neggers SJ, van der Lely AJ, Hofland LJ. Pasireotide, a multi-somatostatin receptor ligand with potential efficacy for treatment of pituitary and neuroendocrine tumors. *Drugs Today (Barc).* 2013;49(2):89-103. doi: 10.1358/dot.2013.49.2.1915142.
165. Thodou E, Kontogeorgos G, Theodossiou D, Pateraki M. Mapping of somatostatin receptor types in GH or/and PRL producing pituitary adenomas. *J Clin pathol.* 2006; 59(3): 274-9.
166. Feelders, RA, Hofland LJ, van Aken MO, Neggers SJ, Lamberts SW, de Herder WW, et al. Medical therapy of acromegaly: efficacy and safety of somatostatin analogues. *Drugs.* 2009;69(16): 2207-26.
167. van der Hoek J, Waaijers M, van Koetsveld PM, Sprij-Mooij D, Feelders RA, Schmid HA et al. Distinct functional properties of native somatostatin receptor subtype 5 compared with subtype 2 in the regulation of ACTH release by corticotroph tumor cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 289(2): E278-87.
168. de Bruin C, Pereira AM, Feelders RA, Romijn JA, Roelfsema F, Sprij-Mooij DM et al. Coexpression of dopamine and somatostatin receptor subtypes in corticotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4): 1118-24.
169. Jaquet P, Ouafik L, Saveanu A, Gunz G, Fina F, Dufour H, et al. Quantitative and functional expression of somatostatin receptor subtypes in human prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(9): 3268-76.
170. Volante M1, Rosas R, Allia E, Granata R, Baragli A, Muccioli G, Papotti M.. Somatostatin, cortistatin and their receptors in tumours. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;286(1-2):219-29. doi: 10.1016/j.mce.2007.12.002. Epub 2007 Dec 8.
171. Lamberts SW, de Herder WW, Hofland LJ. Somatostatin analogs in the diagnosis and treatment of cancer. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(10):451-7.
172. Kulaksiz H, Eissele R, Rössler D, Schulz S, Höllt V, Cetin Y, et al. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. *Gut.* 2002 Jan;50(1):52-60.
173. Ramírez C1, Cheng S, Vargas G, Asa SL, Ezzat S, González B, et al. Expression of Ki-67, PTTG1, FGFR4, and SSTR 2, 3, and 5 in nonfunctioning pituitary adenomas: a high throughput TMA, immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:1745–51.
174. Hofland LJ, Lamberts SW. Somatostatin receptor subtype expression in human tumors. *Ann Oncol.* 2001; 12(Suppl 2):31-36.
175. Krenning EP, Bakker WH, Kooij PPM, Breeman WA, Oei HY, de Jong M, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with indium-111 DTPA-D-Phe-a-octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with iodine-123-Tyr-octreotide. *J Nucl Med.* 1992; 33:625-58.
176. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPAD- Phe1]-and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med.* 1993; 20:716-31.
177. AL-Nahhas A, Fanti S. Radiolabelled peptides in diagnosis and therapy: an introduction. *EJNMMI.* 2012; 39(Suppl 1):S1-S3.
178. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, Ulmer H, Wafah Rychlinski C, Mather SJ, et al. An inpatient comparison of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC with 111In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med.* 2003;May;44(5):708-16.

179. Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W, Donnemiller E, Riccabona G, Moncayo R. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC: a new 99mTc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and intra-patient comparison with 111In-labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(9):1318-25.
180. Decristoforo C, Melendez-Alafort L, Sosabowski JK, Mather SJ. 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotide for imaging somatostatin-receptor-positive tumors: preclinical evaluation and comparison with 111In-octreotide. *J Nucl Med.* 2000;41(6):1114-9.
181. Elston MS, Meyer-Rochow GY, Conaglen HM, Clarkson A, Clifton-Bligh RJ, Conaglen JV, et al. Increased SSTR2A and SSTR3 expression in succinate dehydrogenase-deficient pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Pathol.* 2015 Mar;46(3):390-6. doi: 10.1016/j.humpath.2014.11.012. Epub 2014 Dec 2.
182. Van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SW, et al. [123I] Metaiodobenzylguanidine and [111In] Octreotide Uptake in Benign and Malignant Pheochromocytomas 1. *J Clin Endocrin Metab.* 2001;86(2):685-93.
183. Chen L, Li F, Zhuang H, Jing H, Du Y, Zeng Z. 99mTc-HYNIC-TOC scintigraphy is superior to 131I-MIBG imaging in the evaluation of extraadrenal pheochromocytoma. *J Nuc Med.* 2009;50(3):397-400.
184. Ziegler CG, Brown JW, Schally AV, Eler A, Gebauer L, Treszl A, et al. Expression of neuropeptide hormone receptors in human adrenal tumors and cell lines: antiproliferative effects of peptide analogues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(37):15879-84. doi: 10.1073/pnas.0907843106. Epub 2009 Aug 27.
185. Pisarek H, Stêpień T, Kubiak R, Pawlikowski M. Somatostatin receptors in human adrenal gland tumors-immunohistochemical study. *Folia Histochem Cytobiol.* 2008;46(3):345-51. doi: 10.2478/v10042-008-0051-2.
186. Prasad V, Fetscher S, Baum RP. Changing role of somatostatin receptor targeted drugs in NET: nuclear medicine's view. *J Pharm Pharm Sci.* 2007;10(2):321s-7s.
187. Staník R, Světlík J, Benkovský I. DMSA and its complexes with radioisotopes: review. *Radioanal Nucl Chem.* 2012;293: 545. doi:10.1007/s10967-012-1743-9.
188. Shukla J, Mittal BR. Dimercaptosuccinic acid: A multifunctional cost effective agent for imaging and therapy. *Indian J Nucl Med.* 2015;30(4):295.
189. Lambert B, de Klerk JM. Clinical applications of 188Re-labelled radiopharmaceuticals for radionuclide therapy. *Nucl Med Commun.* 2006 Mar;27(3):223-9.
190. Papantoniou VJ, Souvatzoglou MA, Valotassiou VJ, Louvrou AN, Ambela C, Koutsikos J, et al. Relationship of cell proliferation (Ki-67) to 99m Tc-(V) DMSA uptake in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2004;6(2):R56-62. Epub 2003 Dec 11.
191. Papantoniou V, Tsiouris S, Mainta E, Valotassiou V, Souvatzoglou M, Sotiropoulou et al. Imaging in situ breast carcinoma (with or without an invasive component) with technetium-99m pentavalent dimercaptosuccinic acid and technetium-99m 2-methoxy isobutyl isonitrile scintimammography. *Breast Cancer Res.* 2004;7(1):R33.
192. Buscombe JR. Radionuclides in the management of thyroid cancer. *Cancer Imaging.* 2007;7(1):202.
193. Krishnamurthy A, Kumar RK, Ravishankaran P, Ramshankar V, Begum AS, Rangarajan GK. Exploring the role of technitium-99m dimercaptosuccinyl acid (V) scan in medullary carcinoma thyroid patients with postoperative persistent hypercalcitoninemia in the era of positron emission tomography-computerized tomography. *Indian J Nucl Med.* 2014;29(3):146-50.
194. Papantoniou V, Valsamaki P, Sotiropoulou E, Tsaroucha A, Tsiouris S, Sotiropoulou et al. Increased Breast Density Correlates with the Proliferation-Seeking Radiotracer

- 99mTc (V)-DMSA Uptake in Florid Epithelial Hyperplasia and in Mixed Ductal Carcinoma in Situ with Invasive Ductal Carcinoma but Not in Pure Invasive Ductal Carcinoma or in Mild Epithelial Hyperplasia. *Mol Imaging*. 2011;10(5):7290-2010.
195. Al-Saeedi F. Role of 99mTc-(V) DMSA in detecting tumor cell proliferation. *Anal Chem Insights*. 2007 Dec 13;2:81-3.
 196. Al-Saeedi FJ, Mathew PM, Luqmani YA. Assessment of Tracer 99m Tc (V)-DMSA Uptake as a Measure of Tumor Cell Proliferation In Vitro. *PloS One*. 2013;8(1):e54361. doi: 10.1371/journal.pone.0054361. Epub 2013 Jan 15.
 197. Yamamura K, Suzuki S, Yamamoto I. Differentiation of pituitary adenomas from other sellar and parasellar tumors by 99mTc (V)-DMSA Scintigraphy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2003 Apr;43(4):181-6.
 198. Suzuki S, Yamamura K, Chang CC, Kojima Y, Yamamoto I, Ikegami T. 99mTc (V)-DMSA. A useful radio isotopic material for the diagnosis of pituitary adenoma. *CI Kenkyu*. 2000;22(2):85-91.
 199. Lastoria S, Colao A, Vergara E, Ferone D, Varrella P, Merola B, et al. Technetium-99m pentavalent dimercaptosuccinic acid imaging in patients with pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 1995;133: 38–47.
 200. Patwardhan G, Gupta V, Huang J, Gu X, Liu YY. Direct assessment of P-glycoprotein efflux to determine tumor response to chemotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2010;80(1):72-9.
 201. Moretti JL, Hauet N, Caglar M, Rebillard O, Burak Z. To use MIBI or not to use MIBI? That is the question when assessing tumour cells. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(7):836-42.
 202. Hindié E, Ugur Ö, Fuster D, ODoherty M, Grassetto G, Ureña P, et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(7):1201-16.
 203. Alenezi S, As'ad SM, Elgazzar AH. Scintigraphic parathyroid imaging: Concepts and new developments. *Res Rep Nucl Med*. 2015;5:9-18.
 204. Kapranos N, Kontogeorgos G, Horvath E, Kovacs K. Morphology, molecular regulation and significance of apoptosis in pituitary adenomas. *Front Horm Res* 2004;32:217-314.
 205. Cohen AB, Lessell S. Angiogenesis and pituitary tumors. *Semin Ophthalmol*. 2009;24(3):185-9.
 206. Kojima T, Mizumura S, Kumita SI, Kumazaki T, Teramoto A. Is technetium-99m-MIBI taken up by the normal pituitary gland? A comparison of normal pituitary glands and pituitary adenomas. *Ann Nucl Med*. 2001;15(4):321-7.
 207. Tiktinsky E, Horne T, Friger M, Agranovich S, Lantsberg S. Pituitary incidentalomas detected with technetium-99m MIBI in patients with suspected parathyroid adenoma: preliminary results. *World J Nucl Med*. 2012;11(1):3-6. doi: 10.4103/1450-1147.98721.
 208. Adams BK, Fataar A, Byrne MJ, Levitt NS, Matley PJ. Pentavalent technetium-99m (V)-DMSA uptake in a pheochromocytoma in a patient with Sipple's syndrome. *J Nucl Med*. 1990;31(1):106-8.
 209. Erdi YE. Limits of tumor detectability in nuclear medicine and PET. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2012;21(1):23-8. doi: 10.4274/Mirt.138. Epub 2012 Apr 1.
 210. Alam SS, Junaid S, Ahmed SM. Evaluation of Technetium-99m glucoheptonate single photon emission computed tomography for brain tumor grading. *Asian J Neurosurg*. 2016;11(2):118-28. doi: 10.4103/1793-5482.177633.
 211. Nyathi M, Sithole E, Ramafi O. Quantification of partial volume effects in planar imaging. *Iran J Nuc Med*. 2016;24(2):115-20.

212. Ritt P, Vija H, Hornegger J, Kuwert T. Absolute quantification in SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(1):69-77.
213. Frey EC, Humm JL, Ljungberg M. Accuracy and Precision of Radioactivity Quantification in Nuclear Medicine Images. *Semin Nucl Med*. 2012 May;42(3):208-18. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2011.11.003.
214. Francis H, Huegette YY, Kwame KA, Kojo WI, Otoe AA, Kwabla SE. Quantification of radionuclide uptake levels for primary bone tumors. *J Radiat Res*. 2015;8(2):182-9.
215. Krenqli M, Loi G, Sacchetti G, Manfreda I, Gambaro G, Brambilla M, et al. Delineation of target volume for radiotherapy of high-grade gliomas by ^{99m}Tc-MIBI SPECT and MRI fusion. *Strahlenther Onkol*. 2007;183(12):689-94.
216. Cecchin D, Chondrogiannis S, Della Puppa A, Rotilio A, Zustovich F, Manara R, et al. Presurgical ^{99m}Tc-sestamibi brain SPET/CT versus SPET: a comparison with MRI and histological data in 33 patients with brain tumours. *Nucl Med Commun*. 2009;30(9):660-8. doi: 10.1097/MNM.0b013e32832ea9b7.
217. Kumar RA, Khandelwal N, Sodhi KS, Pathak A, Mittal BR, Radotra BD, et al. Comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and technetium ^{99m} glucohepatic acid single photon emission computed tomography with histopathologic correlation in gliomas. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30(5):723-33.
218. La Cava G, Imperiale A, Olianti C, Gheri GR, Ladu C, Mannelli M, et al. SPECT semiquantitative analysis of adrenocortical ¹³¹I-6 β -iodomethyl-norcholesterol uptake to discriminate subclinical and preclinical functioning adrenal incidentaloma. *J Nuc Med*. 2003;44(7):1057-64.
219. van Berkel A, Rao JU, Lenders JW, Pellegata NS, Kusters B, Piscaer I et al. Semiquantitative ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy to Distinguish Pheochromocytoma and Paraganglioma from Physiologic Adrenal Uptake and Its Correlation with Genotype-Dependent Expression of Catecholamine Transporters. *J Nucl Med*. 2015;56(6):839-46. doi: 10.2967/jnumed.115.154815. Epub 2015 Apr 16.
220. Doknić M, Pekić S, Miljić D, Stojanović M, Soldatovic I, Petakov M. Etiology of hypopituitarism in adult patients: the experience of a single center database 1 in Serbian population. *Int J Endocrinol*. In press 2017. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ije/aip/6969286/>.
221. Schaller B. Gender-related differences in growth hormone-releasing pituitary adenomas. A clinicopathological study. *Pituitary*. 2002;5(4):247-53.
222. Manoranjan B, Salehi F, Scheithauer BW, Rotondo F, Kovacs K, Cusimano MD. Estrogen receptors alpha and beta immunohistochemical expression: clinicopathological correlations in pituitary adenomas. *Anticancer Res*. 2010;30(7):2897-904.
223. Tfelt-Hansen J, Kanuparthi D, Chattopadhyay N. The emerging role of pituitary tumor transforming gene in tumorigenesis. *Clin Med Res*. 2006 Jun;4(2):130-7.
224. Salehi F, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV, Cusimano M. Pituitary tumor-transforming gene in endocrine and other neoplasms: a review and update. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(3):721-43. doi: 10.1677/ERC-08-0012.
225. McCabe CJ, Khaira JS, Boelaert K, Heaney AP, Tannahill LA, Hussain S, et al. Expression of pituitary tumour transforming gene (PTTG) and fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in human pituitary adenomas: relationships to clinical tumour behaviour. *Clin Endocrin*. 2003;58(2):141-50.
226. Filippella M, Galland F, Kujas M, Young J, Faggiano A, Lombardi G, et al. Pituitary tumour transforming gene (PTTG) expression correlates with the proliferative activity and recurrence status of pituitary adenomas: a clinical and immunohistochemical study. *Clin Endocrin*. 2006;65(4):536-43.

227. Delgrange E, Vasiljevic A, Wierinckx A, François P, Jouanneau E, Raverot G, et al. Expression of estrogen receptor alpha is associated with prolactin pituitary tumor prognosis and supports the sex-related difference in tumor growth. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(6):791-801. doi: 10.1530/EJE-14-0990. Epub 2015 Mar 19.
228. Dafopoulos K, Chalvatzas N, Kosmas G, Kallitsaris A, Pournaras S, Messinis IE. The effect of estrogens on plasma ghrelin concentrations in women. *Journal of endocrinological investigation.* 2010 Feb 1;33(2):109-12
229. Dupont J, Maillard V, Coyral-Castel S, Ramé C, Froment P. Ghrelin in female and male reproduction. *Int J Pept.* 2010;2010. pii: 158102. doi: 10.1155/2010/158102. Epub 2010 Mar 14.
230. Khatib N, Gaidhane S, Gaidhane AM, Khatib M, Simkhada P, Gode D, et al. Ghrelin: ghrelin as a regulatory Peptide in growth hormone secretion. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(8):MC13-7. doi: 10.7860/JCDR/2014/9863.4767. Epub 2014 Aug 20.
231. Ibáñez-Costa A, Gahete MD, Rivero-Cortés E, Rincón-Fernández D, Nelson R, Beltrán M, et al. In1-ghrelin splicing variant is overexpressed in pituitary adenomas and increases their aggressive features. *Sci Rep.* 2015;5:8714. doi: 10.1038/srep08714.
232. Veldhuis JD, Yang RJ, Wigham JR, Erickson D, Miles JC, Bowers CY. Estrogen-Like potentiation of ghrelin-stimulated GH secretion by fulvestrant, a putatively selective ER antagonist, in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):E2557-64.
233. Wasko R, Jaskula M, Kotwicka M, Andrusiewicz M, Jankowska A, Liebert W, et al. The expression of ghrelin in somatotroph and other types of pituitary adenomas. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29(6):929-38.
234. Vrkljan M, Matovinović M, Marić A, Bekić M, Zah T, Resetić J, et al. Incidence of pituitary tumors in the human population of Croatia. *Coll Antropol.* 2006;30(1):157-61.
235. Schlechte JA. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2035–41.
236. Diri H, Ozaslan E, Kurtsoy A, Tucer B, Simsek Y, Ozturk F. Prognostic factors obtained from long-term follow-up of pituitary adenomas and other sellar tumors. *Turk Neurosurg.* 2014;24(5):679-87. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.9140-13.1.
237. Jane JA Jr, 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.
238. Shen J, Sun M, Zhou B, Yan J. Nonconformity in the clinical practice guidelines for subclinical Cushing's syndrome: which guidelines are trustworthy? *Eur J Endocrinol.* 2014;171(4):421-31. doi: 10.1530/EJE-14-0345. Epub 2014 Jul 1.
239. Fleseriu M, Hamrahian AH, Hoffman AR, Kelly DF, Katznelson L, AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Diagnosis of Recurrence in Cushing Disease. *Endocr Pract.* 2016;22(12):1436-48. Epub 2016 Sep 19.
240. Newell-Price J. Diagnosis/differential diagnosis of Cushing's syndrome: a review of best practice. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23 Suppl 1:S5-14.
241. Cimpean AM, Melnic E, Bălinișteanu B, Corlan A, Coculescu M, Rusu S, et al. Geographic-Related Differences of Pituitary Adenomas Hormone Profile: Analysis of Two Groups Coming from Southeastern and Eastern Europe. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:192094. doi: 10.1155/2015/192094. Epub 2015 May 11.

242. Vrkljan M, Matovinović M, Marić A, Bekić M, Zah T, Rešetić J, et al. Incidence of pituitary tumors in the human population of Croatia. *Coll Antropol.* 2006;30(1):157-61.
243. Makeyev S, Koval S, Guk N. Radiopharmaceuticals for single photon emission computer tomography of pituitary adenomas. *Ukrainian Neurosurg J.* 2014 Jun 9(2):20-4.
244. Ceccato F, Occhi G, Regazzo D, Randi ML, Cecchin D, Gardiman MP, et al. Gonadotropin secreting pituitary adenoma associated with erythrocytosis: case report and literature review. *Hormones.* 2014;13(1):131-9.
245. Gierach M, Pufal J, Pilecki S, Junik R. The case of Cushing's disease imaging by SPECT examination without manifestation of adenoma in MRI examination. *Nuc Med Rev.* 2005;8(2):137-9.
246. Kuhadiya ND, Verma A, Makdissi A, Chaudhuri A, Alok A, Batra M. Incidentally Discovered ACTH-Secreting Pituitary Adenoma on a Sestamibi Scan in a Patient With Hyperparathyroidism. *AACE Clin Case Rep.* 2015;1(3):e152-5.
247. Pan Y, Lv J, Guo R, Pan M, Zhang Y. Pituitary Prolactinoma Imaged by 99mTc-Sestamibi SPECT/CT in a Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Patient. *Clin Nuc Med.* 2016;41(6):497-9.
248. Esfahani AF, Chavoshi M, Noorani MH, Saghari M, Eftekhari M, Beiki D, et al. Successful application of technetium-99m-labeled octreotide acetate scintigraphy in the detection of ectopic adrenocorticotropin-producing bronchial carcinoid lung tumor: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4:323. doi: 10.1186/1752-1947-4-323
249. Okuyucu K, Alagoz E, Arslan N, Taslipinar A, Deveci MS, Bolu E. Thyrotropinoma with Graves' disease detected by the fusion of indium-111 octreotide scintigraphy and pituitary magnetic resonance imaging. *Indian J Nuc Med.* 2016;31(2):141.
250. Artiko V, Afgan A, Petrović J, Radović B, Petrović N, Vlajković M, et al. Evaluation of neuroendocrine tumors with 99mTc-EDDA/HYNIC TOC. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2016;19(2):99-103. doi: 10.5603/NMR.2016.0020.
251. Li F, Chen LB, Jing HL et al. Preliminary clinical application of 99Tcm-HYNIC-TOC imaging in somatostatin receptorpositive tumors. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2003; 25: 563-566.
252. Płachcińska A, Mikołajczak R, Maecke HR, Młodkowska E, Kunert-Radek J, Michalski A, Rzeszutek K, Kozak J, Kuśmierk J. Clinical usefulness of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC scintigraphy in oncological diagnostics: a preliminary communication. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(10):1402-6. Epub 2003 Jul 5.
253. Garai I, Barna S, Nagy G, Forgacs A. Limitations and pitfalls of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2016;19(2):93-8. doi: 10.5603/NMR.2016.0019
254. Kabasakal L, Sager S, Yilmaz S, Ocak M, Altiparmak M, Deldag M, et al. Comparison of In-111 octreotide scintigraphy with Tc-99m Hynic Toc/Tate scintigraphy in the same patient group for diagnosis of somatostatin receptor expressing tumors. *J Nucl Med.* 2006;47(Suppl 1):442.
255. Artiko V, Sobic-Saranovic D, Pavlovic S, Petrovic M, Zuvella M, Antic A, et al. The clinical value of scintigraphy of neuroendocrine tumors using (99m)Tc-HYNIC-TOC. *J BUON.* 2012;17(3):537-42.
256. Gabriel M, Muehllechner P, Decristoforo C, von Guggenberg E, Kendler D, Prommegger R, et al. 99mTc-EDDA/ HYNIC-Tyr(3)-octreotide for staging and follow-up of patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2005; 49: 237-244.

257. Sepúlveda-Méndez J, de Murphy CA, Pedraza-López M, Murphy-Stack E, Rojas-Bautista JC, González-Treviño O. Specificity and sensitivity of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Tyr³-octreotide (^{99m}Tc-TOC) for imaging neuroendocrine tumors. *Nucl Med Commun.* 2012;33(1):69-79. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834cecfce.
258. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Del Vecchio S, et al. ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(7):1441-8.
259. Lamberts SW, Hofland LJ, de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Krenning EP. Octreotide and related somatostatin analogs in the diagnosis and treatment of pituitary disease and somatostatin receptor scintigraphy. *Front Neuroendocrinol.* 1993 Jan;14(1):27-55.
260. Acosta-Gómez MJ, Muros MA, Llamas-Elvira JM, Ramírez A, Ortega S, Sabatel G, et al. The role of somatostatin receptor scintigraphy in patients with pituitary adenoma or post-surgical recurrent tumours. *Br J Radiol.* 2005;78(926):110-5.
261. Lauriero F1, Pierangeli E, Rubini G, Resta M, D'Addabbo A. Pituitary adenomas: the role of ¹¹¹In-DTPA-octreotide SPET in the detection of minimal post-surgical residues. *Nucl Med Commun.* 1998;19(12):1127-34.
262. Rieger A, Rainov NG, Elfrich C, Klaua M, Meyer H, Lautenschläger C, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in patients with pituitary adenoma. *Neurosurg Rev.* 1997;20(1):7-12.
263. Colao A, Lastoria S, Ferone D, Varrella P, Marzullo P, Pivonello R, et al. The pituitary uptake of ¹¹¹In-DTPA-DPhe1- octreotide in the normal pituitary and in pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* 1999;22:176–83.
264. Colombo P, Siccardi AG, Paganelli G, Magnani P, Songini C, Buffa R, et al. Three-step immunoscintigraphy with anti-chromogranin A monoclonal antibody in tumours of the pituitary region. *Eur J Endocrinol.* 1996;135(2):216-21.
265. Luyken C, Hildebrandt G, Krisch B, Scheidhauer K, Klug N. Clinical relevance of somatostatin receptor scintigraphy in patients with skull base tumours. *Acta Neurochir Suppl.* 1996;65:102-4.
266. Hernández-Valdés D, Blanco-González A, García-Fleitas A, Rodríguez-Riera Z, Meola G, Alberto R, et al. Insight into the structure and stability of Tc and Re DMSA complexes: A computational study. *J Mol Graph Model.* 2017;71:167-75. doi: 10.1016/j.jmgm.2016.11.014. Epub 2016 Nov 27.
267. Kunishio K, Okada M, Matsumoto Y, Nagao S, Nishiyama Y. Technetium-99m sestamibi single photon emission computed tomography findings correlated with P-glycoprotein expression in pituitary adenoma. *J Med Invest.* 2006;53:285-91.
268. Cerci SS, Baykal B, Koyuncuoglu HR, Yildiz M, Ozbek FM. Visualization of pituitary tumour and luxury perfusion phenomenon during brain SPECT imaging with Tc-99m HMPAO in a patient with stroke. *Turk J Nucl Med.* 2006;15:94-7.
269. Pan Y, Lv J, Guo R, Pan M, Zhang Y. Pituitary Prolactinoma Imaged by ^{99m}Tc-Sestamibi SPECT/CT in a Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Patient. *Clin Nucl Med.* 2016 Jun;41(6):497-9. doi: 10.1097/RLU.0000000000001144.
270. Colao A, Ferone D, Lombardi G, Lastoria S. (^{99m})Technetium pentavalent dimercaptosuccinic acid scintigraphy in the follow-up of clinically nonfunctioning pituitary adenomas after radiotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(6):713-21.
271. Oppizzi G, Cozzi R, Dallabonzana D, Orlandi P, Benini Z, Petroncini M, et al. Scintigraphic imaging of pituitary adenomas: an in vivo evaluation of somatostatin receptors. *J Endocrinol Invest* 1998;21:512–9.
272. Borson-Chazot F, Houzard C, Ajzenberg C, Nocaudie M, Duet M, Mundler O, et al. Somatostatin receptor imaging in somatotroph and non-functioning pituitary

- adenomas: correlation with hormonal and visual responses to octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(5):589-98.
273. de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Feelders RA, van Aken MO, Lamberts SW, van der Lely AJ, et al. Somatostatin receptor imaging for neuroendocrine tumors. *Pituitary*. 2006;9(3):243-8.
274. Hubalewska-Dydejczyk A, Sowa-Staszczak A, Tomaszuk M. Comment on: Somatostatin receptor SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(10):1656-7. doi:10.1007/s00259-012-2147-3.
275. Duet M, Ajzenberg C, Benelhadj S, Lajeunie E, Lormeau B, Guillausseau PJ, et al. 1999 Somatostatin receptor scintigraphy in pituitary adenomas: a somatostatin receptor density index can predict hormonal and tumoral efficacy of octreotide in vivo. *J Nucl Med* 40:1252–56.
276. Tofani A, Cucchi R, Pompili A, Carapella C, Crecco M, Mottolese M, et al. 111In-octreotide scintigraphy in pituitary adenomas. *Q J Nucl Med*. 1995;39(4 Suppl 1):94-7.
277. Ritt P, Vija H, Hornegger J, Kuwert T. Absolute quantification in SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(1):69-77.
278. Khalil MM, Tremoleda JL, Bayomy TB, Gsell W. Molecular SPECT Imaging: An Overview. *Int J Mol Imaging*. 2011;2011:796025. doi: 10.1155/2011/796025. Epub 2011 Apr 5.
279. Chernov VI, Medvedeva AA, Zelchan RV, Sinilkin IG, Stasyuk ES, Larionova LA, et al. Radiopharmaceuticals for SPECT cancer detection. In: Gutmanas EY, Naimark OB, Sharkeev YP, editors. *Materials Science and Engineering*. AIP Conference Proceedings 2016 Aug 2 (Vol. 1760, No. 1, p. 020011). AIP Publishing.
280. Sanches PG, Peters S, Rossin R, Kaijzel EL, Que I, Löwik CW, et al. Bone metastasis imaging with SPECT/CT/MRI: a preclinical toolbox for therapy studies. *Bone*. 2015;75:62-71. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.002. Epub 2015 Feb 10.
281. Ziebell M, Pinborg LH, Thomsen G, de Nijs R, Svarer C, Wagner A, et al. MRI-guided region-of-interest delineation is comparable to manual delineation in dopamine transporter SPECT quantification in patients: a reproducibility study. *J Nucl Med Technol*. 2010;38(2):61-8. doi: 10.2967/jnmt.109.072801. Epub 2010 May 18.
282. Jensen PS, Ziebell M, Skouboe G, Khalid U, de Nijs R, Thomsen G, et al. Validation of a method for accurate and highly reproducible quantification of brain dopamine transporter SPECT studies. *J Nucl Med Technol*. 2011;39(4):271-8. doi: 10.2967/jnmt.111.090324. Epub 2011 Nov 9.
283. Skinner JT, Yankeelov TE, Peterson TE, Does MD. Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI and quantitative SPECT in a rat glioma model. *Contrast Media Mol Imaging*. 2012;7(6):494-500. doi: 10.1002/cmml.1479
284. Yin TK, Lee BF, Yang YK, Chiu NT. Differences of various region-of-interest methods for measuring dopamine transporter availability using 99mTc-TRODAT-1 SPECT. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:837439. doi: 10.1155/2014/837439. Epub 2014 Jul 1.
285. Knešaurek K, Kolker D, Vatti S, Heiba S. Precise fusion of MRI and dual energy 111In WBC/99mTc HDP SPECT/CT in the diabetic foot using companion CT: an example of SPECT/MRI imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;59(1):129-35.
286. Juhász C, Bosnyák. PET and SPECT studies in children with hemispheric low-grade gliomas. *Childs Nerv Syst*. 2016;32(10):1823-32. doi: 10.1007/s00381-016-3125-z. Epub 2016 Sep 20.

287. Hutton BF, Occhipinti M, Kuehne A, Máthé D, Waiczies H, Erlandsson K, et al. Development of clinical simultaneous SPECT/MRI. *Br J Radiol.* 2017;20160690. doi: 10.1259/bjr.20160690. [Epub ahead of print].
288. Bouziotis P, Fiorini C. SPECT/MRI: dreams or reality? *Clin Transl Imaging.* 2014;2(6):571-3.
289. Hutton BF, Occhipinti M, Kuehne A, Máthé D, Waiczies H, Erlandsson K, et al. Development of clinical simultaneous SPECT/MRI. *Br J Radiol.* 2017;20160690. doi: 10.1259/bjr.20160690. [Epub ahead of print].
290. Ivočić M, Vujović S, Penezić Z, Zarković M, Drezgić M. Insulin sensitivity in patients with adrenal incidentaloma. *Srp Arh Celok Lek.* 2006; 134(7-8):315-9.
291. Novakovic Paro J, Mitrovic M, Medis Stojanoska M, Bajkin I, Icin T, Tomic D, et al. Epidemiological study of adrenal mass in our clinical centre. 11th European Congress of Endocrinology, Istanbul ,Turkey 2009, *Endocrine abstracts* , vol 20, P 38.
292. Mattsson C, Young WF. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Practice Nephrol* 2006; 2(4):198-208.
293. Rossi GP. A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(8):485-95.
294. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff D, Murphy T, Toto R et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117: e510–26.
295. Teunissen JJ, Krenning EP, de Jong FH, de Rijke YB, Feelders RA, van Aken MO, et al. Effects of therapy with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate on endocrine function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:1758–66.
296. Sharma P, Kumar R. Nuclear medicine imaging in the evaluation of endocrine hypertension. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Sep;16(5):706-12. doi: 10.4103/2230-8210.100655.
297. Mariniello B, Finco I, Sartorato P, Patalano A, Iacobone M, Guzzardo V, et al. Somatostatin receptor expression in adrenocortical tumors and effect of a new somatostatin analog SOM230 on hormone secretion in vitro and in ex vivo adrenal cells. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(6):e131-8. doi: 10.3275/7324. Epub 2010 Oct 27.
298. Michałowska I, Ćwikła JB, Pęczkowska M, Furmanek MI, Buscombe JR, Michalski et al. Usefulness of Somatostatin Receptor Scintigraphy (Tc-[HYNIC, Tyr3]-Octreotide) and 123I-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy in Patients with SDHx Gene-Related Pheochromocytomas and Paragangliomas Detected by Computed Tomography. *Neuroendocrinol.* 2015;101(4):321-30. doi: 10.1159/000381458. Epub 2015 Mar 13.
299. Taïeb D, Timmers HJ, Hindié E, Guillet BA, Neumann HP, Walz MK, et al. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(12):1977-95. doi: 10.1007/s00259-012-2215-8. Epub 2012 Aug 28.
300. Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Lazúrová I et al. Comparison of 6-[¹⁸F]-fluorodopamine positron emission tomography to [¹²³I]-metaiodobenzylguanidine and [¹¹¹In]-pentetretotide scintigraphy in the localization of non-metastatic and metastatic pheochromocytoma. *J Nucl Med.* 2008;49(10):1613-19. doi:10.2967/jnumed.108.052373.
301. Jacobsson H, Bremmer S, Larsson SA. Visualisation of the normal adrenals at SPET examination with 111In-pentetretotide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(8):1169-72. Epub 2003 May 24.

302. Limouris GS, Giannakopoulos V, Stavrika A, Toubanakis N, Vlahos L. Comparison of In-111 pentetreotide, Tc-99m (V)DMSA and I-123 mIBG scintimaging in neural crest tumors. *Anticancer Res.* 1997 May-Jun;17(3B):1589-92.