



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Θέμα:

Προγνώστικοί δείκτες (κλινικοί και ιστοπαθολογικοί) υποτροπής αδενωμάτων υπόφυσης και μετεγχειρητικές επιπλοκές διασφηνοειδικής προσπέλασης.

Υποψήφιος Διδάκτωρ : Στεφανίδης Ν. Πέτρος

Επιβλέπων Μέλος : Αγγελούση Άννα

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Αγγελούση Άννα Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογίας
2. Θεοχάρης Σταμάτιος Καθηγητής Παθολογοανατομίας
3. Κορφιάς Στέφανος Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής

Εισαγωγή: Οι περισσότεροι όγκοι της υπόφυσης είναι καλοήγη αδενώματα που εξορμούνται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, την αδenoϋπόφυση. Σειρές από μελέτες έχουν δείξει ότι αποτελούν περίπου το 10-15% όλων των πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου. Το ποσοστό αυτό τους κατατάσσει ως τους τρίτους πιο συχνούς ενδοκράνιους όγκους. Οι καλοήθεις αυτοί όγκοι αναπτύσσονται συνήθως με βραδείς ρυθμούς. Σε περιπτώσεις ωστόσο ορμονοεκκριτικότητας ή μηχανικών λόγων στα πλαίσια του μεγέθους τους (π.χ. σε προσβολή οπτικού χιάσματος) συνίσταται χειρουργική αφαίρεση. Η συχνότερη και η λιγότερο επεμβατική τεχνική είναι η διασφηνοειδική προσπέλαση. Παρόλα αυτά δεν είναι σπάνιες οι μετεγχειρητικές επιπλοκές. Οι πιο συχνές μετεγχειρητικές επιπλοκές μετά από διασφηνοειδική αφαίρεση αδενώματος υπόφυσης είναι εκροή ENY (ρινόρροια E.N.Y.), μηνιγγίτιδα, ενδοεφίππιακό αιμάτωμα, ενδοεφίππιακό απόστημα, τραυματισμός του σφραγγώδους κόλπου και της έσω καρωτίδας, επίσταξη, άποιος διαβήτης.

Οι κυτταρικοί μηχανισμοί και οι παράγοντες που επηρεάζουν ή καθορίζουν τον ρυθμό ανάπτυξης, την διηθητική δραστηριότητα, την επιθετικότητα και τις υποτροπές των αδενωμάτων της υπόφυσης δεν είναι ακόμα αποσαφηνισμένοι. Σε μοριακό επίπεδο έχουν διερευνηθεί κάποιοι πιθανοί προγνώστικοι παράγοντες και η συσχέτιση τους με υποτροπές αδενωμάτων. Μέσω ανοσοϊστοχημικών αναλύσεων έχουν μελετηθεί δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού όπως το Ki 67, p53, p16, p27, NCAM, cyclin-D1, E-Cadherin, PTTG1 και Brg1 στην προσπάθεια να προσδιοριστεί η πρόγνωση, ο ρυθμός ανάπτυξης και η πιθανότητα υποτροπής των αδενωμάτων της υπόφυσης.

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η ανάλυση της σχέσης μεταξύ ιστοπαθολογικών και κλινικών προγνωστικών δεικτών με τον βαθμού διηθητικής δραστηριότητας των αδενωμάτων της υπόφυσης αλλά και με τα ορμονικά επίπεδα προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Συγκεκριμένα θα μελετηθούν οι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες Ki67, E-Cadherin, NCAM και Cyclin D1 και η πιθανή σχέση τους με τον ρυθμό ανάπτυξης των αδενωμάτων, με τις μεταβολές του ορμονικού προφίλ των ασθενών αλλά και με πιθανές υποτροπές των χειρουργηθέντων αδενωμάτων. Επίσης θα μελετηθούν οι μετεγχειρητικές επιπλοκές και η συσχέτισή τους με τα αποτελέσματα των ανοσοϊστοχημικών αναλύσεων.

Υλικό και μέθοδος: Στην έρευνα θα μελετηθούν 80 ασθενείς και των δύο φύλων, οι οποίοι διαγνώστηκαν με αδένωμα υποφύσεως εξαιτίας των συμπτωμάτων που προκλήθηκαν είτε λόγω πιεστικών φαινομένων των γειτονικών δομών είτε λόγω υπερπαραγωγής ορμονών. Η διάγνωση θα πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί και από ακτινολογικό έλεγχο με μαγνητική τομογραφία και να έχει ταξινομηθεί κατά HARDY και κατά Κηοsr. Η αντιμετώπιση θα πρέπει να περιλαμβάνει διασφηνοειδική αφαίρεση του αδενώματος. Θα καταγραφεί το πλήρες ορμονικό προφίλ των ασθενών αυτών προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά σε διάστημα από 6 μήνες έως 5 χρόνια. Επιπρόσθετα θα πραγματοποιηθεί ανοσοϊστοχημική χρώση των ιστών των αδενωμάτων για τον προσδιορισμό των δεικτών Ki67, E-Cadherin, NCAM και Cyclin D1.

Στατιστική ανάλυση: Μετά την ολοκλήρωση της συλλογής των ανωτέρω δεδομένων, θα ακολουθήσει η στατιστική ανάλυση τους με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS ώστε τα συμπεράσματα που θα προκύψουν να είναι αξιόπιστα.



HELLENIC REPUBLIC
National and Kapodistrian
University of Athens

PhD ABSTRACT

Title: Predictive markers (clinical and histopathological) of recurrence of pituitary adenomas and post operative complications of transsphenoidal approach.

PhD Candidate: Stefanidis N. Petros

Supervisor: Aggelousi Anna

Three-member Advisory Committee:

1. Aggelousi Anna
2. Theoharis Stamatios
3. Korfias Stefanos

Introduction: Pituitary adenomas are the most common tumors arising from the frontal lobe of the pituitary gland. These benign tumors represent 10-15% of intracranial tumors. That makes them the third most common intracranial tumors. Pituitary adenomas are usually slow-growing tumors. In case of endocrine syndromes due to oversecretion or underproduction of pituitary hormones and in case of mass effect and pituitary apoplexy surgery is recommended. The usual approach is the transsphenoidal approach. The most common complications of transsphenoidal approach are csf leak, infection (meningitis, pituitary abscess), trauma of ica and cavernous sinus, diabetes insipidus, epistaxis.

The molecular mechanisms and factors that influence the growth rate, the invasion rate and the recurrence rate of the pituitary adenomas are not clearly defined. Prognostic factors such as Ki67, p53, p16, NCAM, cyclin-D1, E-Cadherin, PTTG1 and Brg1 have been evaluated by researchers in an effort to find any possible association with the recurrence and proliferation rate.

Purpose: The aim of the study is the analysis of the relationship of histopathological and clinical predictive markers with the recurrence and proliferation rate of the pituitary

adenomas. Specifically the immunoistochemical markers that will be analyzed are Ki67, NCAM, Cyclin-D1 and E-Cadherin. The postsurgical complication, the hormone levels and the size of the adenoma will be also analyzed and correlated with these immunohistochemical markers.

Materials and methods: 80 patients of both sexes will participate in this study. All of these patients were diagnosed with pituitary adenoma due to mass effect or endocrinological syndrome. The diagnosis must be confirmed with MRI and the tumors must be classified according to Hardy and Knosp classification scales. The surgical treatment must include transsphenoidal approach. The hormone levels will be calculated before and after the surgery. Immunohistochemical analysis of the paraffin blocks will define the expression of Ki67, NCAM, Cyclin-D1 and E-Cadherin.

Statistics: The collected data will be analyzed with the statistic application SPSS for more reliable results.