

Ιστολογική ταξινόμηση – Προγνωστικοί δείκτες

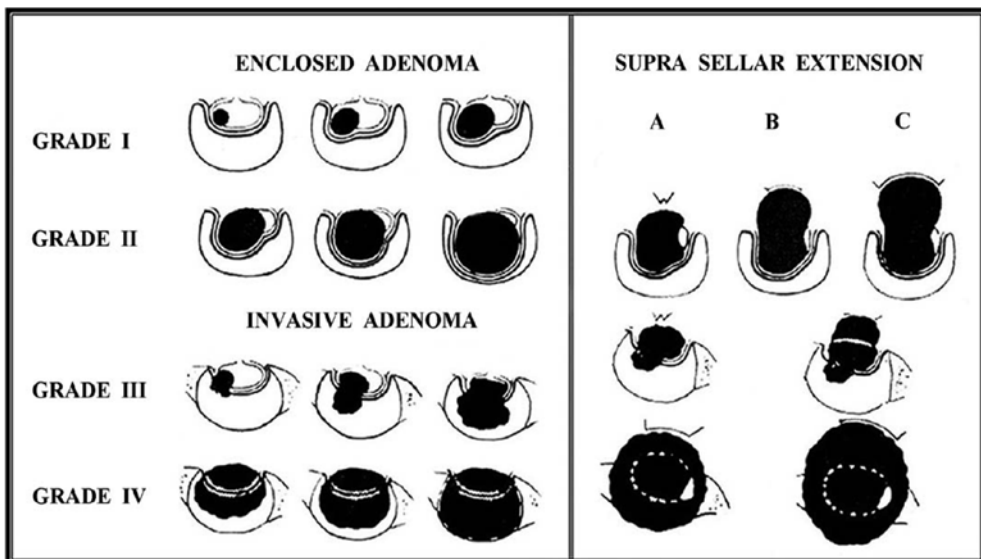
Γεώργιος Κοντογεώργος

1. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

1.1. Εισαγωγή - Γενικά χαρακτηριστικά

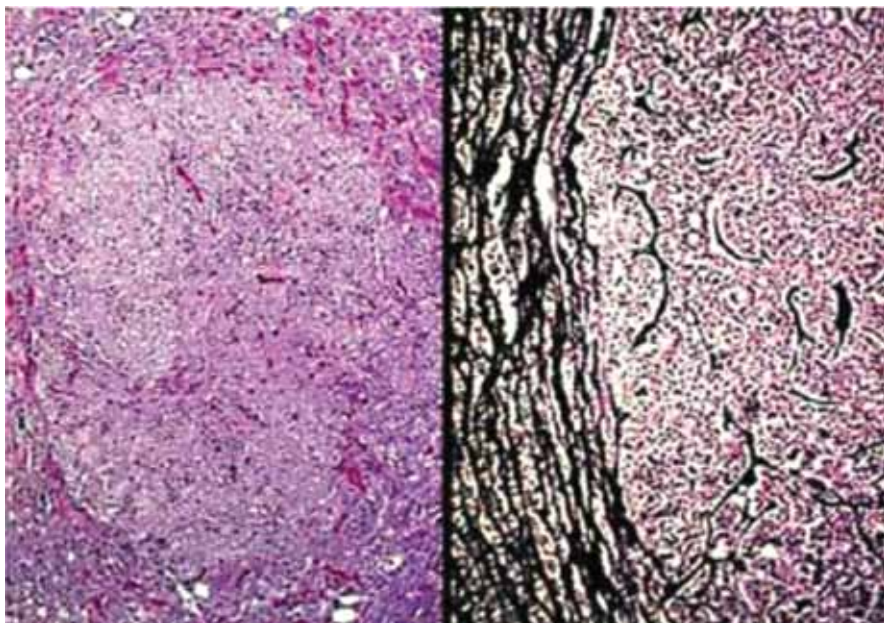
Οι εξελίξεις της Παθολογικής Ανατομικής κατά την τελευταία 20ετία, με την ευρεία εφαρμογή του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, της ανοσοϊστοχημείας και άλλων μεθόδων όπως ο *in situ* υβριδισμός και οι καλλιέργειες διασπάρτων κυττάρων, άνοιξαν νέους δρόμους στη διαγνωστική και την έρευνα. Η κλασική ταξινόμηση σε οξύφιλα, βασίφιλα και χρωμόφοβα εγκαταλείφθηκε, όταν διαπιστώθηκε έλλειψη συσχέτισης μεταξύ χρωστικότητας των κυττάρων του αδενώματος στις κοινές χρώσεις και κλινικής εικόνας του ασθενούς^{1,2}. Με τις νέες τεχνικές, παρέχεται η δυνατότητα αναγνώρισης των διαφόρων κυτταρικών τύπων και η ακριβής κατάταξη των αδενωμάτων²⁻⁵. Η πρώτη ολοκληρωμένη ταξινόμηση προτάθηκε από τους Kovacs και Horvath το 1986² και έγινε ευρέως αποδεκτή. Στηρίζεται στα μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά των κυττάρων και προσπαθεί να τα συγκεράσει με τις κλασικές χρωστικές αντιδράσεις των διαφόρων αδενωμάτων. Η τρέχουσα ταξινόμηση του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (WHO) του 2004 αποτελεί συγκερασμό μορφολογίας, λειτουργικής δραστηριότητας και απεικονιστικών ευρημάτων⁶. Για την ακριβή ταξινόμηση απαιτούνται λεπτές ιστολογικές τομές, ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για όλες τις ορμόνες της υποφύσεως και σε μερικές περιπτώσεις, χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. Τα αδενώματα προέρχονται από διαφόρους τύπους κυττάρων του προσθίου λοβού. Αποτελούν το 10% περίπου των χειρουργικά εξαιρουμένων όγκων του εγκεφάλου, ενώ στις νεκροτομικές και σειρές η συχνότητά τους κυμαίνεται μεταξύ 2,7% έως 34%^{2,9-11}. Η ευρεία αυτή διακύμανση αποδίδεται στο ως κριτήριο μεγέθους για αποδοχή ενός μικροσκοπικού όζου ως αδενώματος και στη μέθοδο ιστολογικής μελέτης που εφαρμόζεται². Τα αδενώματα είναι κατ' εξοχή μονήρη νεοπλάσματα αλλά μπορεί να έχουν πολλαπλή ανάπτυξη. Τα πολλαπλά αδενώματα στο νεκροτομικό υλικό αντιπροσωπεύουν το 0,9%, ενώ σε χειρουργικές σειρές η αναφερόμενη συχνότητα είναι κατά πολύ μικρότερη και αντιστοιχεί στο 0,4% περίπου^{7,8}. Οι διαφορές αποδίδονται στην αδυναμία αναγνώρισης δύο ή περισσότερων αδενωμάτων

παρόμοιας υφής και ανοσοφαινοτύπου, μεταξύ των πολλαπλών ιστοτεμαχίων του χειρουργικού υλικού. Η κλινική σημασία των πολλών αδενωμάτων έγκειται στο ότι είναι σημαντικό να γνωρίζει κανείς την ύπαρξή τους, ώστε να μπορεί να ερμηνεύσει τη χειρουργική αποτυχία όταν ένα αδένωμα εξαιρεθεί και ένα άλλο να μείνει πίσω στην υπόφυση. Τα αδενώματα διακρίνονται σε μικροαδενώματα που έχουν διάμετρο μικρότερη των 10 mm, ενώ τα υπόλοιπα εμπίπτουν στην κατηγορία των μακροαδενωμάτων. Ανάλογα με το μέγεθος και τη διηθητική τους ανάπτυξη διαχωρίζονται σε 4 κατηγορίες (grade I έως IV κατά Hardy). Η εκτίμηση του μεγέθους γίνεται από την απεικόνιση και την απ' ευθείας διεγχειρητική παρατήρηση^{11,12}. Οι όγκοι grade I είναι μικροαδενώματα περιορισμένα στο τουρκικό εφίππο. Είναι δύσκολα αναγνωρίσιμα, όταν έχουν διάμετρο μικρότερη των 3 mm. Οι όγκοι grade II αποτελούν ενδοεπιπιακά μακροαδενώματα που προκαλούν διάταση και λέπτυνση του εδάφους του τουρκικού εφίππιου. Τα αδενώματα grade III και IV είναι διηθητικά. Τα πρώτα προκαλούν διάβρωση του εφίππιου, ενώ τα δεύτερα, εκτεταμένη καταστροφή του οστού και έχουν παρεπιπιακή επέκταση. Ανάλογα με το βαθμό υπερεπιπιακής προβολής οι δύο τελευταίες κατηγορίες χαρακτηρίζονται ως A, B και C, με σημεία αναφοράς το οπτικό χίασμα και την τρίτη κοιλία (Εικόνα 1). Άλλες επεξεργασίες εκτός από τα αδενώματα που αναπτύσσονται σπάνια στην περιοχή της υποφύσεως όπως οι όγκοι από βλαστικά γεννητικά κύτταρα (germ cell tumors) ή μη νεοπλασματικές αλλοιώσεις όπως η κύστη του θυλάκου Rathke, τα αιμαγγείωματα κ.λπ., μπορεί να δώσουν ψευδή εντύπωση αδενώματος, ιδιαίτερα όταν συνοδεύονται από υπερπρολακτιναιμία^{2,3,6}. Η συχνότητα με την οποία απαντούν οι διάφοροι τύποι αδενωμάτων στο χειρουργικό υλικό, εξαρτάται από τα κατά καιρούς προσφερόμενα μέσα διαγνωστικής και θεραπευτικής αντιμετώπισης. Για παράδειγμα, τα προλακτινώματα προ της ευρείας



Εικόνα 1. Ταξινόμηση αδενωμάτων υποφύσεως κατά Hardy.

εφαρμογής αναλόγων ντοπαμίνης κατείχαν την πρώτη θέση με ποσοστό 30% έως 40% και πλέον στις χειρουργικές σειρές^{2,3}. Σήμερα όμως, παρατηρείται δραματική πτώση των προλακτινωμάτων με σύγχρονη αύξηση της συχνότητας των μη λειτουργικών (γοναδοτρόπων και null cell) αδενωμάτων, τα οποία σήμερα κατέχουν την πρώτη θέση των χειρουργικά εξαιρουμένων αδενωμάτων. Μεταξύ των μικροαδενωμάτων, τα κορτικοτρόπα κατέχουν πρώτη θέση με τετραπλάσια συχνότητα εμφάνισης στις γυναίκες συγκριτικά με τους άντρες^{2,3}. Τα μη λειτουργικά αδενώματα κατέχουν την πρώτη θέση μεταξύ των μακροαδενωμάτων. Τα μακροαδενώματα με υπερεφιπιακή επέκταση πιέζουν συνήθως το οπτικό χίασμα και προκαλούν οπτικές διαταραχές. Ενίοτε, τα μεγάλα αδενώματα υφίστανται αποπληξία που αποτελεί μαζική νέκρωση αγγειακής αιτιολογίας¹³. Μακροσκοπικά, είναι περίγραπτοι όγκοι χωρίς όμως αληθή κάψα, έχουν συνήθως λευκωπή έως ερυθρόφαιη χροιά και σύσταση μαλακή ή μυελοειδή. Ιστολογικά είναι διαχύτου, κολποειδούς ή σπανιότερα ψευδοθηλώδους τύπου. Αποτελούνται κατά κανόνα, από ένα είδος κυττάρου με ομοιόμορφη χρωστικότητα στις κοινές χρώσεις. Τα διαγνωστικά κριτήρια των αδενωμάτων τα οποία τίθενται εύκολα εύκολα σε νεκροτομικό υλικό είναι τα ακόλουθα: 1) χωροκατακτική ανάπτυξη με απώθηση του γύρω παρεγχύματος, 2) σαφή όρια με σχηματισμό ψευδοκάψας. 3) αποδιοργάνωση ή πλήρης απουσία του πλέγματος δικτυωτών ινών γύρω από τα κολποειδή, όπως απεικονίζεται με τις τεχνικές αργύρου (χρώση δικτυωτών ινών κατά Gordon-Sweet) και 4) ομοιομορφία κυτταρικού πληθυσμού, ο οποίος διαφέρει από το παρέγχυμα της πέριξ αδenoϋποφύσεως^{2,3} (Εικόνα 2). Στα



Εικόνα 2. Περίγραπτα όρια, διαταραχή αδενοκυψελοειδούς υφής (αριστερά), απώλεια υφής πλέγματος δικτυωτών ινών του υποστρώματος με συμπύκνωσή τους στην περιφέρεια του αδενώματος (δεξιά).

χειρουργικά παρασκευάσματα, λόγω του ότι ο ιστός αποστέλλεται για ιστολογική εξέταση σε πολλαπλά τμήματα, τα κριτήρια αυτά δεν μπορούν να εφαρμοσθούν συνολικά. Χρειάζεται μεγάλη προσοχή στη διαφορική διάγνωση μεταξύ αδενώματος και υπερπλασίας ή ακόμα και μη νεοπλασματικής υποφύσεως. Η ανοσοϊστοχημεία βοηθά στη διαπίστωση της ομοιογένειας του κυτταρικού πληθυσμού που συγκροτεί το αδένωμα. Μικρό ποσοστό των μικροαδενωμάτων, ιδίως κορτικοτρόπων, χάνεται στην αναρρόφηση κατά τη διάρκεια της επεμβάσεως ή κατά τη διαδικασία λήψεως ιστολογικών τομών.

1.2. Ταξινόμηση

Σύμφωνα με την ταξινόμηση της WHO, με βάση το δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 και την έκφραση της p53 πρωτεΐνης, οι πρωτοπαθείς όγκοι της αδενουπόφυσεως διακρίνονται τρεις κατηγορίες:

1. Αδενώματα, όταν το Ki-67 είναι μικρότερο του 3%
2. Ατυπα αδενώματα, όταν το Ki-67 είναι μεγαλύτερο του 3% και η p53 θετική
3. Καρκινώματα, μόνο σε τεκμηριωμένες κρανιοσπονδυλικές ή συστηματικές μεταστάσεις. Συνήθως το Ki-67 είναι μεγαλύτερο του 3% και η ανοσοθετικότητα για p53 είναι εκτεταμένη⁶.

Τα αδενώματα ταξινομούνται σε οκτώ κύριους τύπους, ενώ τα αδενώματα που παράγουν αυξητική ορμόνη (GH) διαχωρίζονται σε δύο υποτύπους και εκείνα που παράγουν GH και προλακτίνη (PRL) σε τρεις υποτύπους. Μερικά εμφανίζουν πολυορμονική δραστηριότητα, ενώ ελάχιστα αδενώματα παραμένουν αταξινώματα (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση αδενωμάτων κατά WHO.

Μορφολογικός τύπος	Ορμονική παραγωγή
Αδενώματα που παράγουν Αυξητική Ορμόνη	
<i>Σωματοτρόπα με πυκνή κοκκίωση (densely granulated)</i>	GH
<i>Σωματοτρόπα με αραιή κοκκίωση (sparsely granulated)</i>	GH
Αδενώματα που παράγουν Προλακτίνη	
Γαλακτοτρόπα (προλακτινώματα)	PRL
Αδενώματα που παράγουν Αυξητική Ορμόνη και Προλακτίνη	
<i>Μικτά Σωματοτρόπα - Γαλακτοτρόπα</i>	GH-PRL
<i>Γαλακτοσωματοτρόπα</i>	GH-PRL
<i>Από αρχέγονα οξύφιλα κύτταρα</i>	PRL - (GH)
Αδενώματα που παράγουν ACTH	ACTH
Αδενώματα που παράγουν TSH	TSH
Γοναδοτρόπα	FSH, LH, α-SU
Από null κύτταρα – Ογκοκυτώματα	(FSH, LH, α-SU)
Πολυορμονικά – Αταξινώματα	

2. ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΟΥΝ ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ

2.1. Εισαγωγή

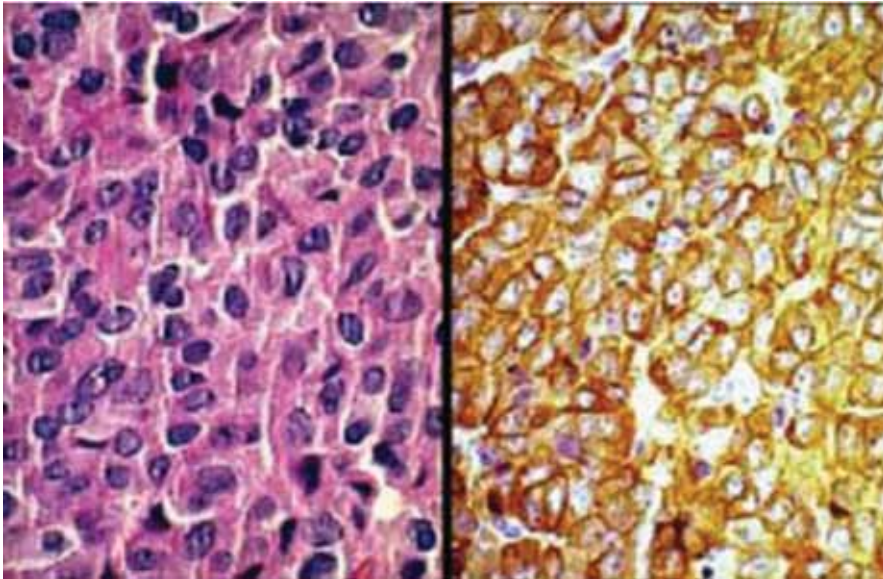
Αντιπροσωπεύουν το 15% περίπου των αδενωμάτων της υποφύσεως. Οι περισσότεροι όγκοι είναι μακροαδενώματα εκ των οποίων το 30% περίπου παρουσιάζει υπερεφιπιακή επέκταση και μπορεί να προκαλεί οπτικές διαταραχές⁶. Τα σιωπηλά από σωματοτρόπα αδενώματα είναι σπάνια. Δεν συνοδεύονται από σημεία ή εικόνα μεγαλακρίας και οι στάθμες της αυξητικής ορμόνης (GH) του ορού είναι πολύ χαμηλές^{14,15}. Εκφράζουν το mRNA της GH με *in situ* υβριδισμό και εκλύουν GH σε καλλιέργειες διασπαρτων κυττάρων¹⁵. Τα σωματοτρόπα αδενώματα βάση τα υπερμικροσκοπικά χαρακτηριστικά διακρίνονται σε αδενώματα με πυκνή και με αραιή κοκκίωση^{2-4,6}. Αμφότεροι οι τύποι απαντούν περίπου με την ίδια συχνότητα. Έχει παρατηρηθεί ότι τα επίπεδα GH του ορού δεν σχετίζονται με την πυκνότητα ή με το μέγεθος των εκκριτικών κοκκίων. Μεταξύ των δύο τύπων υπάρχουν κλινικές διαφορές. Τα αδενώματα με πυκνή κοκκίωση έχουν ελαφρώς καλύτερη πρόγνωση από τα αντίστοιχα με αραιή κοκκίωση και ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης. Χαρακτηρίζονται επίσης από βραδύτερο ρυθμό αναπτύξεως, έχουν τάση να εμφανίζονται σε μεγαλύτερες ηλικίες και η διηθητική τους ανάπτυξη δεν είναι συχνή. Για τον λόγο αυτό, η χειρουργική εξαίρεση είναι ευκολότερη και η πιθανότητα υποτροπής μικρότερη².

2.2. Σωματοτρόπα αδενώματα με πυκνή κοκκίωση (*densely granulated*)

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του όγκων αυτών αντιστοιχούν στις κλασσικές περιγραφές του «οξύφιλου αδενώματος υποφύσεως». Ο ιστολογικός τύπος αναπτύξεως είναι ποικίλος, με συνηθέστερο το διάχυτο ή κολποειδή. Τα κύτταρα είναι υποστρόγγυλα ή πολυεδρικά με έντονα οξύφιλο κοκκίωδες κυτταρόπλασμα και σχετικά ομοιόμορφους υποστρόγγυλους πυρήνες με λεπτό δίκτυο χρωματίνης και εστιακά μικρά ευδιάκριτα πυρήνια. Παρόλα αυτά, σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί πυρηνική πολυμορφία. Η χρώση PAS είναι αρνητική. Τα κύτταρα του αδενώματος εμφανίζουν έντονη ανοσοθετικότητα για GH με διάχυτη κατανομή στο κυτταρόπλασμα (Εικόνα 3). Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, τα κύτταρα είναι καλά διαφοροποιημένα και μοιάζουν με τα αντίστοιχα σωματοτρόπα κύτταρα της φυσιολογικής αδενούποφύσεως. Έχουν καλά αναπτυγμένο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο (RER) που συγκροτείται από παράλληλες δεξαμενές, ενώ η συσκευή Golgi προέχει και αποτελείται από ελαφρά διευρυσμένα σακκίδια. Το κυτταρόπλασμα στη μεγαλύτερη έκταση του καταλαμβάνεται από μεγάλα και πυκνά εκκριτικά κοκκία διαμέτρου από 250-600 nm περίπου. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορούν να παρατηρηθούν γιγάντια εκκριτικά κοκκία διαμέτρου μέχρι 2000 nm^{2,3,16}.

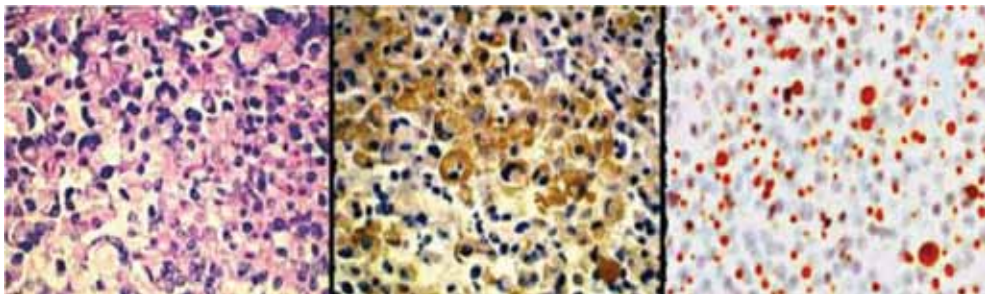
2.3. Σωματοτρόπα αδενώματα με αραιή κοκκίωση (*sparsely granulated*)

Ιστολογικά οι όγκοι έχουν συνήθως διάχυτο τύπο αναπτύξεως και αποτελούνται από μικρού ή μετρίου μεγέθους με χρωμόφοβα κύτταρα. Το κυτταρόπλασμα περιλαμβάνει ήπια ηωσινόφιλα σφαιροειδή έγκλειστα, που ονομάζονται «ινώδη» σωματίδια



Εικόνα 3. Διάχυτη ανάπτυξη οξυφίλων κυττάρων (αριστερά) με διάχυτη ανοσοθετικότητα για GH (δεξιά).

(fibrous bodies), τα οποία προκαλούν περιφερική παρεκτόπιση και παραμόρφωση του πυρήνα. Συχνά παρατηρείται κυτταρική πολυμορφία ή πολυπυρήνωση. Ανοσοϊστοχημικά, σε αντίθεση με τον οξύφιλο τύπο, η ανοσοθετικότητα για GH είναι συνήθως εστιακή. Η περιοχή του κυτταροπλάσματος που καταλαμβάνεται από το ινώδες σωματίο είναι συχνά αρνητική και η ανοσοθετικότητα για GH περιορίζεται σε περιφερικές θέσεις. Η κερατίνες χαμηλού μοριακού βάρους, ιδιαίτερα η κερατίνη 8, κλώνος CAM 5.2 αποκαλύπτουν τα ινώδη σωματία (Εικόνα 4). Αποτελούν διαγνωστικό δείκτη διαχωρισμού από τον αντίστοιχο τύπο αδενώματος με πυκνή κοκκίωση^{17,18}. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, η μορφολογική εικόνα είναι χαρακτηριστική. Η ανάπτυξη του RER ποικίλει από μικρού βαθμού μέχρι το σχηματισμό πολλαπλών παραλλήλων δεξαμενών. Η συσκευή Golgi είναι αρκετά καλά αναπτυγμένη.



Εικόνα 4. Χρωμόφοβα κύτταρα με ενδοκυττάρια σφαιροειδή ινώδη σωματία (αριστερά) και ανομοιογενή κατανομή της ανοσοθετικότητας για GH (κέντρο). Τα ινώδη σωματία είναι θετικά για κερατίνη 8 (δεξιά).

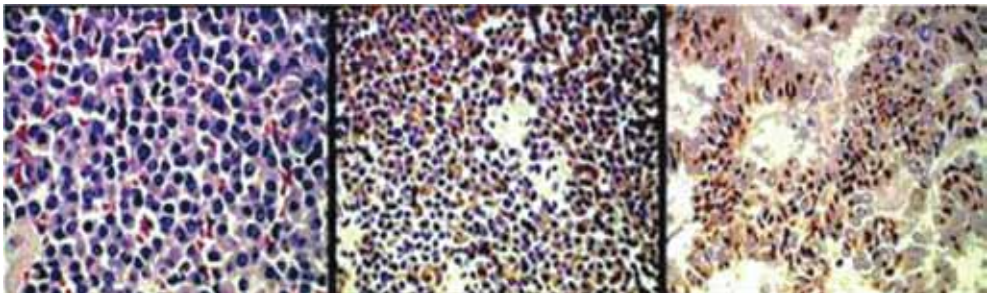
Τα «ινώδη» σωμάτια αποτελούνται από άφθονα ενδιάμεσα ινίδια με ακανόνιστα συγκεντρική διάταξη τα οποία εγκλωβίζουν εκκριντικά κοκκία, μιτοχόνδρια και λυσοσώματα. Τα εκκριντικά κοκκία είναι αραιά και μικρά και διαμέτρου 100 - 250 nm^{2,3,16}.

3. ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΟΥΝ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗ

3.1. Γαλακτοτρόπα αδενώματα (προλακτινώματα) με αδρή και αραιή κοκκίωση

Η συχνότητα των προλακτινωμάτων, ενώ κατέχει την πρώτη θέση σε νεκροτομικό υλικό, εκτιμάται σήμερα στο 5 - 10% των χειρουργικά εξαιρουμένων αδενωμάτων. Είναι συχνότερα στις γυναίκες με μεγαλύτερη επίπτωση μεταξύ 20 - 35 ετών. Στις γυναίκες, τα περισσότερα είναι μικροαδενώματα και διαγιγνώσκονται σε αρχόμενα στάδια λόγω πρωίμων ενδοκρινολογικών συμπτωμάτων, ενώ στους άνδρες είναι συνήθως μεγάλοι και διηθητικοί όγκοι. Τα επίπεδα προλακτίνης (PRL) του ορού αίματος δεν σχετίζονται συνήθως με το μέγεθος του όγκου^{2,3}. Διακρίνονται σε δύο τύπους: αδενώματα με την πυκνή και με αραιή κοκκίωση. Επειδή τα πρώτα απαντούν σπάνια, πρακτικά τα προλακτινώματα εντάσσονται στην κατηγορία των αδενωμάτων με αραιή κοκκίωση. Ιστολογικά με βάση τις κοινές χρώσεις στη συντριπτική του πλειοψηφία είναι χρωμόφοβοι όγκοι. Οι κύριοι τύποι αναπτύξεως είναι ο διάχυτος και ο κολποειδής. Τα κύτταρα είναι μικρά, με ακανόνιστα υποστρόγγυλους πυρήνες με αναδιπλώσεις της πυρηνικής μεμβράνης και μικρό πυρήνιο. Οι μιτώσεις αν και ασυνήθεις, μπορεί να είναι αυξημένες σε διηθητικά μακροαδενώματα. Η χρώση PAS είναι αρνητική. Ανοσοϊστοχημικά, η PRL εντοπίζεται στην παραπυρηνική περιοχή που αντιστοιχεί στη θέση της αναπτυγμένης συσκευής Golgi και το ίζημα του χρωμογόνου σχηματίζει σφαιροειδές βωλίο (Golgi pattern). Ο τύπος αυτός είναι χαρακτηριστικός στα αδενώματα που παράγουν PRL αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και σε σωματοτρόπα αδενώματα (Εικόνα 5).

Υπερμικροσκοπικά, τα προλακτινώματα με πυκνή κοκκίωση έχουν ανάλογα μορφολογικά χαρακτηριστικά με τα φυσιολογικά γαλακτοτρόπα κύτταρα. Τα αδενώματα με αραιή κοκκίωση έχουν χαρακτηριστική εικόνα. Περιλαμβάνουν πολλαπλές, παράλληλα φερόμενες επίπεδες δεξαμενές RER, που καταλαμβάνουν μεγάλη έκταση του



Εικόνα 5. Χρωμόφοβο αδένωμα (αριστερά) με ανοσοθετικότητα και παραπυρηνική κατανομή για PRL (κέντρο και δεξιά).

κυτταροπλάσματος, ενίοτε σχηματισμό συγκεντρικών σχηματισμών (Nebenkerns). Η συσκευή Golgi είναι αναπτυγμένη και συγκροτείται από πολυάριθμα σακκίδια, μερικά από τα οποία είναι διευρυσμένα και περιλαμβάνουν ανώριμα εκκριτικά κοκκία. Τα εκκριτικά κοκκία είναι τα αραιά εκκριτικά κοκκία τα οποία είναι μικρά, διαμέτρου 150 - 300 nm. Η άτοπη (misplaced) εξωκύτωση είναι παθογνωμονική όλων των αδενωμάτων που παράγουν PRL. Αντιστοιχεί σε εξωκύτωση των εκκριτικών κοκκίων μεταξύ των κυτταρικών μεμβρανών προσκειμένων κυττάρων σε θέσεις απομακρυσμένες από τα κολποειδή του αδενώματος όπου κανονικά η εξωκύτωση λαμβάνει χώρα. Οι ασβεστώσεις αποτελούν σύνηθες συνοδό εύρημα στο 15 - 20% των προλακτινωμάτων. Επίσης, σε ποσοστό 5 - 10% παρατηρούνται εναποθέσεις αμυλοειδούς, που μπορεί να προσλάβουν μορφή αμυλοειδών σωματίων, τα οποία δίνουν χαρακτηριστικό κιτρινοπράσινο διχρωϊσμό στη χρώση Ερυθρό του Κονγκό κατά την εξέταση με πολωτικά φίλτρα. Οι ασβεστώσεις και η εναπόθεση αμυλοειδούς φαίνεται να σχετίζεται με τη χρονιότητα του αδενώματος^{2,3,5}.

3.2. Μορφολογικές αλλοιώσεις μετά από επίδραση φαρμακευτικών ουσιών σε σωματοτρόπα και γαλακτοτρόπα αδενώματα

Είναι γνωστό ότι θεραπεία αδενωμάτων που παράγουν GH με ανάλογα σωματοστατίνης δρα κατασταλτικά στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, επάγει την απόπτωση και μπορεί μειώσει ή να αποκαταστήσει στο φυσιολογικό τις τιμές της GH και του ινουλinoειδούς παράγοντα-1 (IGF-1) του ορού^{19,20}. Παρά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, οι μορφολογικές αλλοιώσεις δεν είναι συνήθως εντυπωσιακές²¹. Παρατηρείται ήπια ίνωση του υποστρώματος, κυρίως περικολποειδής, ήπια ελάττωση του κυτταροπλάσματος, αύξηση της λυσοσωματικής δραστηριότητας και ελαφρά οξυφιλία του κυτταροπλάσματος, προφανώς λόγω αφυδατώσεως. Όμως, οι αλλοιώσεις αυτές μπορεί να παρατηρηθούν και σε αδενώματα τα οποία δεν έχουν υποστεί επίδραση με ανάλογα σωματοστατίνης. Παρατεταμένη θεραπεία δεν φαίνεται να προκαλεί μείζονες αλλοιώσεις^{22,23}. Η ελάττωση της κυτταρικής μάζας του αδενώματος αποδίδεται κυρίως σε αθρόα κυτταρική απόπτωση²⁴. Σε περιπτώσεις όπου δεν παρατηρείται απεικονιστικά ελάττωση του όγκου απεικονιστικά, συνήθως υπάρχει διάχυτη υαλοειδοποίηση του υποστρώματος.

Τα σωματοτρόπα αδενώματα εκφράζουν όλους τους υποδοχείς σωματοστατίνης (sst), ιδιαίτερα τους sst 2A, sst 2B και sst5²⁵. Τα αδενώματα με πυκνή κοκκίωση εμφανίζουν ελάττωση των mRNA της GH και του sst2 μετά από χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης, συγκριτικά με τα σωματοτρόπα αδενώματα που δεν έλαβαν θεραπεία²⁶. Είναι γνωστό επίσης ότι θεραπεία αδενωμάτων που παράγουν PRL με αγωνιστές ντοπαμίνης έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της μάζας του αδενώματος και μείωση των επιπέδων της PRL στον ορό²⁹.

Αντίθετα από τα σωματοτρόπα, τα γαλακτοτρόπα αδενώματα συνοδεύονται συχνά από μορφολογικές αλλοιώσεις μετά από χορήγηση αγωνιστών ντοπαμίνης. Παρουσιάζουν αύξηση της κυτταροβρίθειας, που οφείλεται σε σημαντική μείωση του κυτταροπλάσματος και τη δραματική αναστροφή της σχέσεως πυρήνα / κυτταροπλάσματος^{27,28}. Οι πυρήνες γίνονται μικροί και βαθυχρωματικοί και περιβάλλονται από λεπτή κυτταροπλασματική παρυφή. Μερικές φορές, οι αλλοιώσεις είναι τόσο

εντυπωσιακές, ώστε απαιτείται διαφορική διάγνωση από κακότητες λέμφωμα^{2,3,5}. Παρόλα αυτά, η αγωνιστές ντοπαμίνης δεν είναι πάντοτε δραστικοί σε όλο τον κυτταρικό πληθυσμό. Μερικά κύτταρα διατηρούν αρκετό κυτταρόπλασμα και είναι έντονα ανοσοθετικά για PRL²³. Στον περιορισμό του όγκου εκτός από τη μείωση του μεγέθους των κυττάρων συμβάλλουν η στρωματική ίνωση, οι εστιακές νεκρώσεις και οι αιμορραγίες, καθώς και η κυτταρική απόπτωση³⁰.

4. ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΟΥΝ ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗ

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τρεις τύποι αδενωμάτων με ιδιαίτερα μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά.

4.1. Μικτά σωματοτρόπα-γαλακτοτρόπα αδενώματα

Αντιστοιχούν σε δίμορφους όγκους των κυττάρων που παράγουν GH και PRL και αντιπροσωπεύουν το 5% του συνόλου των αδενωμάτων³¹. Ιστολογικά, αποτελούνται από διπλό κυτταρικό πληθυσμό οξυφίλων και χρωμοφόβων κυττάρων^{2,3}. Ο ιστολογικός τύπος αναπτύξεως είναι συνήθως διάχυτος ή κολποειδής. Η χρώση PAS είναι αρνητική. Ανοσοϊστοχημικά, σε αλληλοδιάδοχες τομές παρατηρείται θετικότητα για GH και PRL σε δύο ξεχωριστούς κυτταρικούς τύπους. Η ανοσοθετικότητα παρουσιάζει ποικίλλες χρωστικές διαβαθμίσεις που σχετίζονται με την αναλογία των κυττάρων των δύο πληθυσμών. Υπερμικροσκοπικά, οι δύο κυτταρικοί τύποι έχουν χαρακτηριστικά των αντιστοιχών σωματοτρόπων και γαλακτοτρόπων αδενωμάτων με πυκνή και αραιή κοκκίωση¹⁶. Ο διπλός κυτταρικός πληθυσμός επιβεβαιώνεται και με διπλή χρώση ανοσοχρυσού για GH και PRL σε υπερμικροσκοπικές τομές³².

4.2. Γαλακτοσωματοτρόπα αδενώματα

Αποτελούν σπάνιο τύπο που αντιπροσωπεύει το 1% περίπου των αδενωμάτων. Ιστολογικά, τα κύτταρα εμφανίζουν έντονη οξυφιλία και έχουν συνήθως διάχυτο τύπο αναπτύξεως. Τα κύτταρα είναι μεγάλα υποστρόγγυλα ή πολυεδρικά με ομαλούς πυρήνες. Η χρώση PAS είναι αρνητική. Ανοσοϊστοχημικά, τα κύτταρα έχουν διπλό ανοσοφαινότυπο και συνήθως είναι έντονα θετικά για GH και λιγότερο για PRL.

Τα υπερμικροσκοπικά χαρακτήρες είναι παρόμοιοι με των σωματοτρόπων αδενωμάτων με πυκνή κοκκίωση, με την διαφορά ότι παρατηρείται διπλός πληθυσμός εκκρινικών κοκκίων. Ο πρώτος αντιστοιχεί σε μικρά και σφαιροειδή διαμέτρου και ο άλλος από ανώμαλα, πολύμορφα και μεγάλα κοκκία που συχνά φθάνουν μέχρι τα 2000 nm^{2,3,16}. Η ακριβής ταξινόμηση και διάγνωση του αδενώματος αυτού γίνεται μόνο με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Η διπλή μέθοδος ανοσοχρυσού σε υπερμικροσκοπικές τομές αποκαλύπτει την συνύπαρξη GH και PRL στα ίδια κύτταρα του αδενώματος³³.

4.3. Αδενώματα από αρχέγονα κύτταρα της οξύφιλης σειράς (acidophil stem cell)

Αποτελούν ασυνήθη τύπο με συχνότητα 3% περίπου μεταξύ των αδενωμάτων που

παράγουν GH και 1% του συνόλου. Συνήθως είναι μεγάλοι, μη λειτουργικοί όγκοι με επιθετική βιολογική συμπεριφορά. Σπανίως συνοδεύονται από μεγαλακρία, ενώ συχνά παρατηρείται μετρίου βαθμού αύξηση της PRL του ορού. Τα κύτταρα είναι κυρίως χρωμόφοβα με ποικίλου βαθμού οξυφιλία και παρουσιάζουν ανώμαλα υποστρόγγυλους, εστιακά πολύμορφους πυρήνες με κοκκιώδη χρωματίνη και έντονο πυρήνιο. Χαρακτηριστική είναι η παρουσία γιγαντίων κενοτοπίων, που εστιακά προσδίδουν κυψελοειδή εμφάνιση. Η χρώση PAS είναι αρνητική. Ανοσοϊστοχημικά, τα κύτταρα είναι θετικά κυρίως για PRL ενώ η ανοσοθετικότητα της GH είναι ασταθής.

Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, ο τύπος του αδενώματος αυτού έχει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Παρουσιάζει άφθονο RER και μέτρια αναπτυγμένη συσκευή Golgi με μικρά σακκίδια. Γενικά, τα μεμβρανικά οργανίδια δεν παρουσιάζουν καλή συγκρότηση. Η ογκοκυτταρική μετατροπή και ο γιγαντισμός των μιτοχονδρίων, τα οποία σε μερικά κύτταρα υπερβαίνουν το μέγεθος του πυρήνα, αποτελούν παθολογικά χαρακτηριστικά του αδενώματος. Μπορούν επίσης να παρατηρηθούν «ινώδη» σωματίδια, αθροίσεις ομαλού ενδοπλασματικού δικτύου καθώς και άτοπη εξωκύττωση, χαρακτηριστική παραγωγής PRL. Τα εκκριτικά κοκκία είναι αραιά και μικρά διαμέτρου 150-200 nm^{2,3,16}.

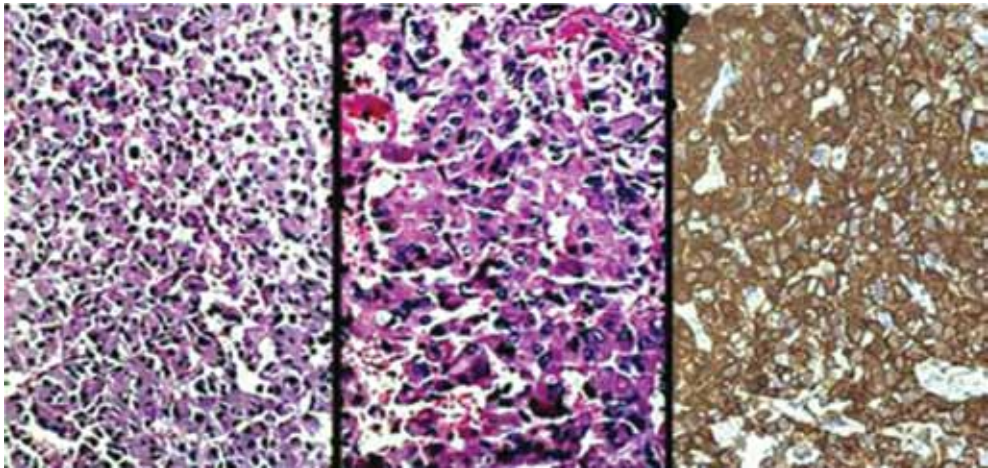
5. ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ ΜΕ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΑΔΡΕΝΟΚΟΡΤΙΚΟΤΡΟΠΟΥ ΟΡΜΟΝΗΣ

5.1. Κορτικοτρόπα αδενώματα

Αποτελούν τον τρίτο, κατά σειρά συχνότητας τύπο αδενώματος της υποφύσεως. Στην πλειοψηφία οι όγκοι αντιστοιχούν σε μικροαδενώματα. Αντίθετα, στο σύνδρομο Nelson's οι όγκοι είναι μεγάλοι, συχνά διηθητικοί και θανατηφόροι στο 20% των περιπτώσεων. Δεν υφίσταται συσχέτιση μεταξύ μεγέθους του όγκου και επιπέδων ACTH στον ορό του αίματος. Τα περισσότερα κορτικοτρόπα αδενώματα αναπτύσσονται στο κεντρικό και οπίσθιο τμήμα του προσθίου λοβού. Ιστολογικά τα έχουν τη χαρακτηριστική υφή του κλασσικού «βασιφίλου αδενώματος υποφύσεως». Συνήθως είναι καλά διαφοροποιημένοι όγκοι με διάχυτο ή κολποειδή τύπο αναπτύξεως και αποτελούνται από μέσου ή μεγάλου μεγέθους υποστρόγγυλα κύτταρα^{2,3,5}. Μερικά, εμφανίζονται ως αμφοφιλικά, ενίοτε χρωμόφοβα λόγω εναποθέσεως υαλίνης Crooke's στο κυτταρόπλασμα.

Αδενώματα με εκτεταμένη εναπόθεση υαλίνης Crooke's, που ονομάζονται Crooke's αδενώματα, είναι ασυνήθη και εκδηλώνουν επιθετική βιολογική συμπεριφορά^{34,35}. Οι πυρήνες είναι ωοειδείς με ευδιάκριτα πυρήνια. Συχνά παρατηρείται σχηματισμός ψευδοροδάκων και θυλακίων. Στο σύνδρομο Nelson's τα κύτταρα είναι συνήθως ομοιόμορφα και έχουν έντονα κοκκιώδη εμφάνιση. Η χρώση PAS δίνει έντονα θετικό αποτέλεσμα και συμβάλλει ουσιαστικά στην διάγνωση.

Ανοσοϊστοχημικά, τα κορτικοτρόπα αδενώματα είναι θετικά για ACTH καθώς και για διάφορα κλάσματα του μορίου της προοπιομελανοκορτίνης (POMC) όπως β-ενδορφίνη, β-MSH κλπ. (Εικόνα 6). Η κατανομή της ACTH είναι παρόμοια με της PAS και ως επί το πλείστον, στις περιοχές εναποθέσεως υαλίνης Crooke's είναι τελείως αρνητική ή ασθενώς θετική. Η εικόνα αυτή οφείλεται σε απώθηση των εκκριτικών κοκκίων από το υαλοειδές υλικό.

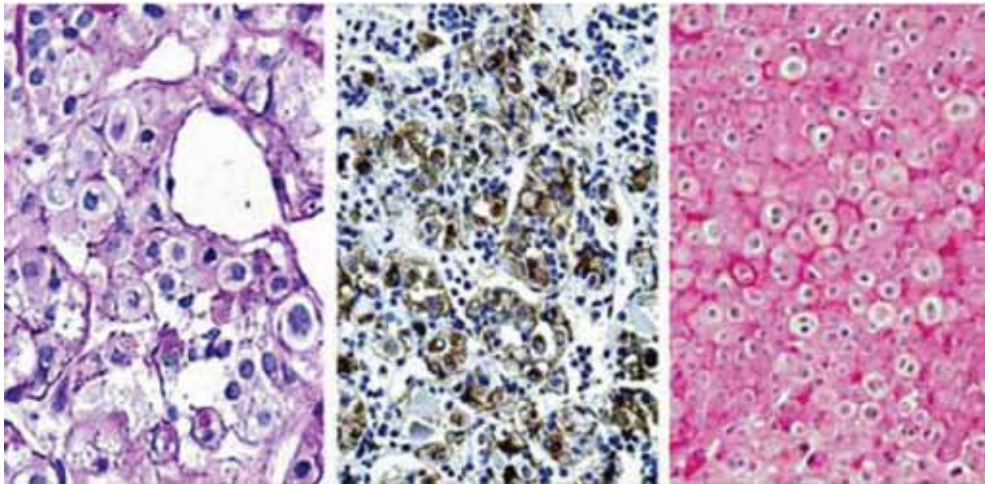


Εικόνα 6. Βασίφιλο (αριστερά), PAS θετικό κορτικοτρόπο αδένωμα (κέντρο) με διάχυτη ανοσοθετικότητα για ACTH (δεξιά).

Στο ηλεκτρονικό, μικροσκόπιο τα περισσότερα κορτικοτρόπα αδενώματα έχουν πυκνή κοκκίωση. Το κυτταρόπλασμα περιέχει άφθονο RER με πολυάριθμα ριβοσωμάτια και εκτεταμένη συσκευή Golgi. Τα εκκριτικά κοκκία έχουν ανομοιόμορφη κατανομή και ανισομεγέθεια και η διάμετρός τους ποικίλει από 250 έως 500 nm. Αντίθετα, στα αδενώματα με αραιή κοκκίωση τα εκκριτικά κοκκία είναι μικρά, διαμέτρου μέχρι 250 nm, με διάσπαρτη ή περιφερική κατά το πλείστον κατανομή.

Οι ογκοκυτταρικές αλλοιώσεις είναι συχνές^{2,3,5}. Τα ενδιάμεσα ινίδια που συγκροτούν την υαλίνη Crooke's αποτελούν διαγνωστικό στοιχείο των κορτικοτόπων αδενωμάτων. Έχουν διάμετρο 7 - 10 nm, φέρονται παράλληλα και σχηματίζουν δέσμες, που διατάσσονται γύρω από τον πυρήνα. Στο σύνδρομο Nelson's, τα αδενώματα έχουν παρόμοια υπερμικροσκοπική μορφολογία με εκείνα της νόσου του Cushing's, αλλά το κυτταρόπλασμα συνήθως στερείται ενδιάμεσων ινιδίων. Με in situ υβριδισμό τα κορτικοτρόπα αδενώματα παρουσιάζουν έντονη έκφραση του mRNA της POMC³⁶.

Τα κορτικοτρόπα κύτταρα της μη νεοπλασματικής αδενούποφύσεως παρουσιάζουν χαρακτηριστική εναπόθεση υαλίνης Crooke's. Η χρωστικότητα της PAS κατανέμεται γύρω από τον πυρήνα και την περιφέρεια του κυτταροπλάσματος, ενώ το ενδιάμεσο τμήμα σχηματίζει άνυφο, PAS αρνητικό δακτύλιο, που αντιστοιχεί στην υαλίνη Crooke's. Η τελευταία αντιστοιχεί σε ενδιάμεσα ινίδια κερατίνης, ανοσοθετικά για διάφορους τύπους κερατινών όπως 52,5 και 55-57 kD^{37,38} (Εικόνα 7). Πρέπει να τονισθεί ότι οι αλλοιώσεις Crooke's των μη νεοπλασματικών κορτικοτόπων κυττάρων είναι διαγνωστικές υπερκορτιζολαιμίας και όχι αποκλειστικά κορτικοτόπου αδενώματος. Μπορεί να παρατηρηθούν σε άλλες καταστάσεις, όπως υπερπαραγωγή CRH από όγκους, ή κορτιζόλης από νεοπλάσματα φλοιού επινεφριδίων, ή ακόμα και σε εξωγενή λήψη κορτικοστεροειδών. Οι αλλοιώσεις αυτές φαίνεται να είναι αναστρέψιμες μετά την άρση του παράγοντα που προκαλεί την υπερκορτιζολαιμία³⁹.



Εικόνα 7. Α. Εναποθέσεις υαλίνης Crooke's με χρώση PAS (αριστερά) και ανοσοϊστοχημικά με κερατίνες (κέντρο) σε μη νεοπλασματικά κορτικοτρόπα κύτταρα. Β. Ιστολογική εικόνα Crooke's cell αδενώματος (δεξιά).

5.2. Σιωπηλά κορτικοτρόπα αδενώματα (*silent "corticotroph"*)^{1,2}

Η ομάδα αυτή είναι ετερογενής και περιλαμβάνει ενδοκρινολογικά μη λειτουργικά αδενώματα, τα οποία ιστολογικά και υπερμικροσκοπικά είναι πανομοιότυπα με τα αντίστοιχα λειτουργικά⁴⁰. Είναι PAS θετικά, ενώ ανοσοϊστοχημικά είναι θετικά για ACTH και εκφράζουν το mRNA της POMC⁴¹. Η μόνη διαφορά είναι ότι τα κορτικοτρόπα κύτταρα της μη νεοπλασματικής αδενούποφύσεως, κατά κανόνα, δεν εμφανίζουν αλλιώσεις Crook's. Η γαλεκτίνη-3 (Galactin-3) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αξιόπιστος δείκτης διαχωρισμού από τα λειτουργικά κορτικοτρόπα αδενώματα. Σύμφωνα με σχετικά πρόσφατη μελέτη, η γαλεκτίνη-3 είναι θετική στο 95% των κορτικοτρόπων, ενώ είναι αρνητική στο 82% των σιωπηλών κορτικοτρόπων αδενωμάτων⁴². Οι όγκοι συνήθως είναι μεγάλοι και συνοδεύονται συνήθως από αυξημένες τιμές PRL ορού λόγω πίεσεως του μίσχου της υποφύσεως (stalk section effect). Ο υπότυπος 1 έχει πανομοιότυπα ιστολογικά, ανοσοϊστοχημικά και υπερμικροσκοπικά χαρακτηριστικά με τα λειτουργικά κορτικοτρόπα αδενώματα. Στον υπότυπο 2 τα κύτταρα είναι χρωμόφοβα χωρίς έντονη πυρηνική ατυπία και το κυτταρόπλασμα είναι ασαφώς PAS θετικό. Υπερμικροσκοπικά έχουν αρκετές ομοιότητες με τα λειτουργικά αδενώματα, αλλά διαφέρουν στο ότι δεν περιλαμβάνουν ινίδια κερατίνης και τα εκκριτικά κοκκία είναι αραιά και μικρά διαμέτρου 150-300 nm^{2,3,5}. Σύμφωνα με την ταξινόμηση της WHO ο υπότυπος 3 δεν ανήκει πλέον στην κατηγορία των σιωπηλών αδενωμάτων αλλά στα πολυορμονικά αδενώματα⁶.

6. ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΟΥΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΤΡΟΠΟ ΟΡΜΟΝΗ

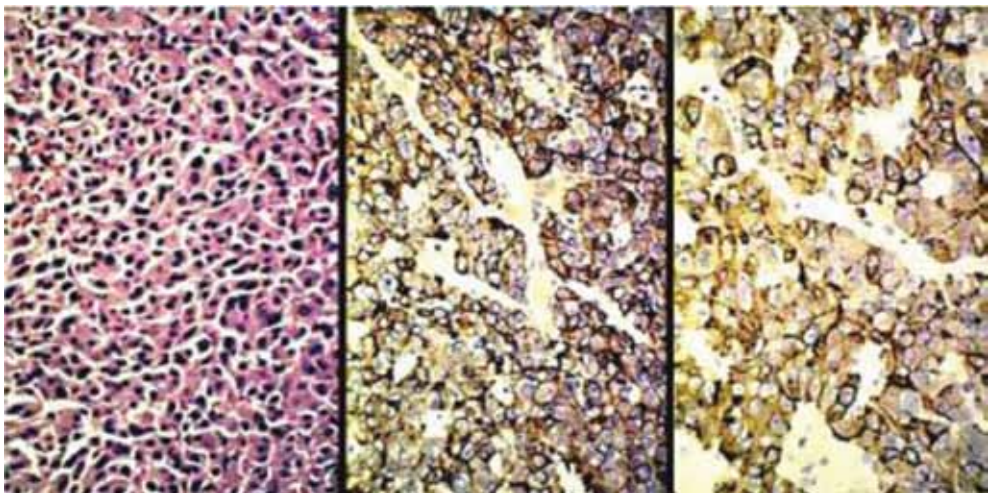
6.1. Θυρεοειδοτρόπα αδενώματα

Αποτελεί τον πλέον ασυνήθη τύπο αδενώματος, ο οποίος συχνότατα αναπτύσσεται σε έδαφος παρατεταμένου υποθυρεοειδισμού⁴³. Οι όγκοι είναι μεγάλοι, μη λειτουργικοί ή συνοδεύονται από υπερθυρεοειδισμό. Ιστολογικά, τα κύτταρα του αδενώματος είναι χρωμόφοβα αλλά μπορεί να παρουσιάζουν μικρού βαθμού βασιφιλία. Συνήθως έχουν κολποειδή ή ψευδοθηλώδη ιστολογικό τύπο αναπτύξεως με παρουσία ψευδοροδοκοειδών σχηματισμών. Στη μεγαλύτερη έκταση τα κύτταρα είναι μεγάλα, μονόπολα με ευθυτηνή κυτταροπλασματική αποφυάδα, ενώ εστιακά είναι μικρά και πολυεδρικά. Η χρώση PAS συνήθως αποκαλύπτει λεπτότατα θετικά κυτταροπλασματικά κοκκία. Ανοσοϊστοχημικά, οι περισσότεροι όγκοι είναι θετικοί για β-TSH και α-κλάσμα γλυκοπρωτεϊνικών ορμονών (α-SU) (Εικόνα 8). Η διάγνωση, ιδιαίτερα στις ανοσοαρνητικές περιπτώσεις στηρίζεται στην υπερμικροσκοπική εικόνα και στο κλινικό ιστορικό. Τα κύρια υπερμικροσκοπικά διαγνωστικά στοιχεία είναι το άφθονο RER, η καλά αναπτυγμένη και εκτεταμένη συσκευή Golgi, καθώς και τα αραιά και μικρά εκκριτικά κοκκία διαμέτρου 100 - 250 nm. Τα κοκκία συνήθως κατανέμονται κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης ή συσσωρεύονται εστιακά στην κυτταροπλασματική αποφυάδα. Τα αδενώματα που συγκροτούνται κυρίως από μικρά κύτταρα έχουν λιγότερο αναπτυγμένα μεμβρανικά οργανίδια^{2,3}.

7. ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΩΓΟΥΝ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΕΣ

7.1. Γοναδοτρόπα αδενώματα

Στο παρελθόν, λόγω ελλείψεως ασφαλών διαγνωστικών χαρακτηριστικών, οι όγκοι



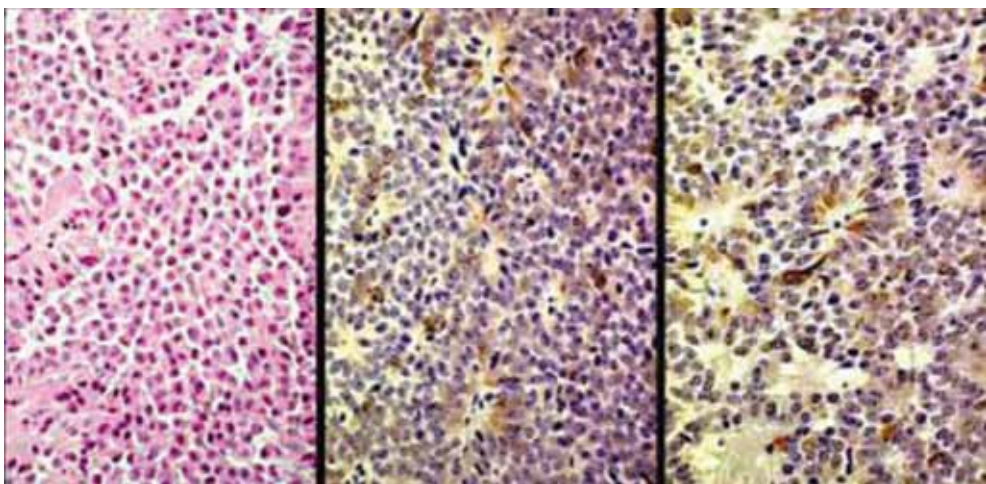
Εικόνα 8. Χρωμόφοβο θυρεοειδοτρόπο αδένωμα (δεξιά) με ανοσοθετικότητα για β-TSH (κέντρο) και α-SU (δεξιά).

αυτοί, θεωρούνταν πολύ σπάνιοι⁴⁴. Με τη βελτίωση όμως των μορφολογικών κριτηρίων και των ανοσοϊστοχημικών μεθόδων, η συχνότητά τους αυξήθηκε σημαντικά και φθάνει μέχρι το 50% στο τρέχον χειρουργικό υλικό. Αναπτύσσονται συνήθως σε ενήλικες και αντιστοιχούν σε μακροαδενώματα που εκδηλώνονται συχνά με οπτικές διαταραχές. Ιστολογικά είναι χρωμόφοβοι με κολποειδή ή θηλώδη τύπο αναπτύξεως. Συγκροτούνται από μέσου μεγέθους υποστρόγγυλα ή μονόπολα κύτταρα με επιμήκεις κυτταροπλασματικές αποφυάδες με ψευδοροδοκακοειδή διαμόρφωση γύρω από κολποειδή. Η χρώση PAS είναι αρνητική. Ανοσοϊστοχημικά, εμφανίζουν ετερογένεια και διαφορές χρωστικής εντάσεως στα κλάσματα των γλυκοπρωτεϊνικών ορμονών (β -FSH β -LH και α -SU (Εικόνα 9).

Υπερμικροσκοπικά, το 50% των όγκων είναι καλά διαφοροποιημένοι με αναπτυγμένο RER και συσκευή Golgi. Περιλαμβάνουν αραιά και μικρά εκκριτικά κοκκία διαμέτρου 200 nm περίπου. Το άλλο ήμισυ των όγκων εμφανίζει μορφολογικά χαρακτηριστικά ανάλογα των null cell αδενωμάτων^{2,3}. Μπορεί να εμφανίζουν διαφορετικά χαρακτηριστικά εξαρτώμενα από το φύλο των ασθενών. Στις γυναίκες, σε πλέον του 70% των όγκων, η υπερμικροσκοπική εικόνα είναι ομοιόμορφη και διαγνωστική. Το RER είναι άφθονο, ενώ η κυψελοειδής (honeycomb), ή σπανιότερα η τριφυλλοειδής (cauliflower) μετατροπή της συσκευής Golgi είναι χαρακτηριστική. Η πρώτη παρατηρείται στο 10-100% των κυττάρων του αδενώματος και είναι κατά κανόνα εμφανής σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση⁴⁵.

7.2. Null cell αδενώματα

Οι όγκοι αυτοί, κατά την αρχική περίοδο που οι ανοσοϊστοχημικές τεχνικές δεν ήταν τόσο ευαίσθητες όπως σήμερα, αποτελούν περί το 60% των μη λειτουργικών αδενωμάτων. Ανάλογα με το πλήθος των μιτοχονδρίων του κυτταροπλάσματος σε



Εικόνα 9. Χρωμόφοβο γοναδοτρόπο αδένωμα (αριστερά) με ανοσοθετικότητα για β -TSH (κέντρο) και α -SU (δεξιά).

υπερμικροσκοπικό επίπεδο, διακρίνονται σε δύο τύπους: τα μη ογκοκυτταρικά και τα ογκοκυτταρικά (ογκοκυτώματα) null cell αδενώματα^{2,3}. Λόγω απουσίας ενδοκρινολογικών εκδηλώσεων αποκαλύπτονται κατά κανόνα τυχαία σε προχωρημένα στάδια αναπτύξεως. Τα null cell αδενώματα απαντούν συχνότερα μετά την 4η δεκαετία, χωρίς ουσιώδεις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ενώ τα ογκοκυτώματα είναι συχνότερα μετά την 5η δεκαετία στους άνδρες και μία δεκαετία αργότερα στις γυναίκες. Ο όρος null προτάθηκε από τους Kovacs και συν. (1980) κατ'αντιστοιχία των null λεμφοκυτάρων για να προσδιορίσει αδενώματα χωρίς ιδιαίτερα μορφολογικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά, τα οποία να προσδιορίζουν την κυτταρική τους προέλευση⁴⁶. Με την εισαγωγή του όρου αυτού επιχειρήθηκε αντικατάσταση του κλασσικού όρου «χρωμόφοβο αδένωμα» από ένα πλέον αξιόπιστο μορφολογικό προσδιορισμό. Η ταξινόμηση των αδενωμάτων με βάση τη χρωστικότητα του κυττάρου, που προκάλεσε σύγχυση λόγω απουσίας συσχέτισης ιστολογικής και κλινικής εικόνας, αποδόθηκε αρχικά στην έλλειψη εκκριντικών κοκκίων^{1,2}. Αργότερα αποδείχθηκε

ότι όλα τα αδενώματα, περιλαμβάνουν εκκριντικά κοκκία και οι διαφορές χρωστικότητας οφείλονται σε διαφορές μονιμοποιήσεως και χρησιμοποιουμένων χρωστικών τεχνικών⁴⁷.

Με τη βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας, αναγνωρίστηκαν διάφοροι τύποι χρωμοφών - μη λειτουργικών αδενωμάτων. Οι υπόλοιποι χρωμόφοβοι όγκοι εντάχθηκαν στην κατηγορία των null cell αδενωμάτων⁴⁶. Αργότερα, με χρήση πλέον ευαισθητών αντισωμάτων για ανοσοϊστοχημεία, καθώς και ειδικών πρωτοκόλλων αποκαλύψεως των κρυμμένων αντιγονικών θέσεων με πρωτεολυτικά ένζυμα, διαπιστώθηκε ότι πολλά αδενώματα της ομάδας αυτής είναι ανοσοθετικά κυρίως για γλυκοπρωτεϊνικές ορμόνες. Παράλληλες υπερμικροσκοπικές μελέτες αποκάλυψαν ότι μερικά από τα αδενώματα αυτά εμφανίζουν στοιχεία γλυκοπρωτεϊνικής διαφοροποίησης, ανάλογα των φυσιολογικών κυττάρων της αδενούποφύσεως, δηλ. καλύτερη οργάνωση των μεμβρανικών οργανιδίων και μεγαλύτερα εκκριντικά κοκκία με συσώρευση τους στην κυτταροπλασματική αποφυάδα⁴⁸.

Μελέτες των null cell σε καλλιέργειες διασπάρτων κυττάρων και με τη δοκιμασία της ανάστροφης αιμολυτικής πλάκας (reverse hemolytic plaque assay), έδειξαν ότι οι όγκοι αυτοί εκλύουν μικρές ποσότητες ορμονών, κυρίως β-FSH, β-LH, ή/και α-SU^{49,50}. Επίσης, με μοριακές τεχνικές αποδείχθηκε ότι εκφράζουν τα mRNA των β-FSH, β-LH, και α-SU^{51,52}. Επομένως, τα null κύτταρα είναι ικανά για παραγωγή γλυκοπρωτεϊνικών κυρίως ορμονών, αλλά και σε μικρότερο βαθμό GH, PRL και σπάνια για ACTH. Φαίνεται ότι τα κύτταρα null cell αδενωμάτων μπορεί να υποστούν περαιτέρω διαφοροποίηση προς κύτταρα που παράγουν διαφορετικές ορμόνες. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι τα null κύτταρα μπορεί να αντιπροσωπεύουν πρόδρομα κύτταρα ικανά προς διαφοροποίηση κυρίως σε γοναδοτρόπα και σπανιότερα άλλους κυτταρικούς τύπους⁵³.

Μελέτες συσχέτισεως μορφολογικών και ανοσοϊστοχημικών χαρακτηριστικών, έδειξαν ότι μη λειτουργικά αδενώματα αδενώματα τα οποία δεν έχουν διαγνωστική μορφολογική εικόνα, μπορούν να ταξινομηθούν ως γοναδοτρόπα, εφόσον είναι ανοσοθετικά για β-FSH, β-LH ή/και α-SU. Με την εφαρμογή του κριτηρίου αυτού, η συντριπτική πλειοψηφία των null cell αδενωμάτων μετατάσσεται στην κατηγορία των γοναδοτρόπων αδενωμάτων⁵⁴. Τέλος, σε πρόφατη μελέτη όπου στο πρωτόκολλο της ανοσοϊστοχημείας έγινε καταλυτική εφαρμογή τυραμίδης, η οποία αγγίζει την

ευαισθησία του *in situ* υβριδισμού, όλοι οι όγκοι που με την κλασσική ανοσοϊστοχημείας ήταν αρνητικοί για β-FSH, β-LH, ή/και α-SU, θετικοποιήθηκαν⁵⁵.

8. ΠΟΛΥΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ

Η μέχρι σχετικά πρόσφατα κρατούσα μονοορμονική άποψη, σύμφωνα με την οποία κάθε τύπος κυττάρου ευθύνεται για την παραγωγή μιας και μόνης ορμόνης, έπαψε να ισχύει. Συνδυασμένες υπερμικροσκοπικές και ανοσοϊστοχημικές μελέτες έδειξαν ότι τα γοναδοτρόπα κύτταρα παράγουν FSH και LH, τα δε κορτικοτρόπα εκτός από ACTH παράγουν και άλλα ορμονικά πεπτίδια, κλάσματα του μορίου της POMC, όπως β-MSH, α- και β-ενδορφίνες κ.λπ. Παράλληλες μελέτες σε όγκους υποφύσεως αποκάλυψαν την ύπαρξη πολυορμονικών αδενωμάτων².

Μορφολογικά, εμπίπτουν σε δύο κατηγορίες: μονόμορφα και πολύμορφα. Τα μονόμορφα συγκροτούνται από ένα κυτταρικό τύπο ο οποίος παράγει δύο ή περισσότερες ορμόνες, ενώ τα πολύμορφα απαρτίζονται από πλέον του ενός τύπους, ο καθένας από τους οποίους παράγει διαφορετική ορμόνη⁵⁶. Υπερμικροσκοπικές ανοσοϊστοχημικές μελέτες μονομόρφων πολυορμονικών αδενωμάτων με τη μέθοδο του ανοσοχρυσού αποκαλύπτουν την παραγωγή διαφορετικών ορμονών από το ίδιο κύτταρο και σε μερικές περιπτώσεις την παρουσία τους στα ίδια εκκριτικά κοκκία. Αντίθετα η ορμονική παραγωγή στα πολύμορφα, αφορά διαφορετικά κύτταρα^{2,3}. Με τη χρήση ευαισθητών αντισωμάτων αποδείχθηκε ότι εκτός από τα προλακτινώματα και τα κορτικοτρόπα αδενώματα τα οποία κατά κανόνα είναι μονοορμονικά, μεγάλος αριθμός αδενωμάτων είναι ανοσοθετικά για περισσότερες από μία ορμόνες.

Σύμφωνα όμως με αυστηρά κριτήρια, για να γίνει ένα αδένωμα αποδεκτό ως πολυορμονικό, πρέπει οι επιμέρους κυτταρικοί πληθυσμοί να προέρχονται από διαφορετικές ιστογενετικά κυτταρικές σειρές και το 5% και πλέον κάθε κυτταρικού τύπου να παράγει διαφορετική ορμόνη^{2,3}. Τα αδενώματα που παράγουν GH και PRL, δεν θεωρούνται πολυορμονικά και εντάσσονται σε ιδιαίτερες κατηγορίες, οι οποίες έχουν ήδη περιγραφεί.

Η ακριβής συχνότητα των πολυορμονικών αδενωμάτων δεν είναι γνωστή. Στις διάφορες σειρές κυμαίνεται από 10 - 40% των χειρουργικά εξαιρουμένων αδενωμάτων. Μερικές από τις περιπτώσεις αυτές εμπίπτουν στο σύνδρομο πολυορμονικής νεοπλασίας (MEN) τύπου I.

Ο συνδυασμός GH, PRL, α-SU και ενός ή περισσότερων των β- κλασμάτων γλυκοπρωτεϊνικών ορμονών, κυρίως β-TSH, αποτελεί τον πλέον συνήθη μεταξύ των πολυορμονικών αδενωμάτων. Ο τύπος αυτός, σε ποσοστό 50% περίπου συνοδεύεται από μεγαλακρία⁵⁷. Γενικά, η GH είναι η συχνότερη, ενώ η ACTH η πλέον ασυνήθης από τις ορμόνες που απαντούν σε πολυορμονικά αδενώματα. Η σημασία του α-SU που ανιχνεύεται συχνά σε αδενώματα μεγαλακρικών ασθενών τα οποία παράγουν GH δεν είναι γνωστή. Όπως είναι γνωστό, οι δύο αυτές ορμόνες προέρχονται φυσιολογικά από διαφορετικά κύτταρα και ανήκουν σε χημικώς ετερόλογα μόρια. Ο κοινός μεταγραφικός παράγοντας Pit-1 των σωματοτρόπων γαλακτοτρόπων και θυρεοειδοτρόπων κυττάρων, πιθανώς να αποτελεί το κλειδί στην ερμηνεία της ιστογενέσεως των πολυορμονικών αδενωμάτων. Για το λόγο αυτό, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά WHO, αδενώματα που παράγουν TSH σε συνδυασμό με GH και PRL δεν θεωρούνται πλέον πολυορμονικά⁵⁸.

9. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Εκτός από την ορθή διάγνωση και ταξινόμηση, απώτερος σκοπός του Παθολογοανατόμου είναι να δώσει πληροφορίες προγνωστικής σημασίας. Η δυνατότητα εκτιμήσεως της βιολογικής συμπεριφοράς του όγκου με τη χρήση δεικτών σε μορφολογικό επίπεδο αποτελεί σημαντικό εργαλείο για τους κλινικούς. Διάφορα, μορφολογικά χαρακτηριστικά, μόρια που εμπλέκονται στην εξέλιξη της νεοπλασματικής επεξεργασίας, καθώς και μοριακοί κυτταρογενετικοί δείκτες, μπορεί να προσφέρουν τέτοιου είδους χρήσιμες πληροφορίες.

9.1. Διήθηση μήνιγγας

Μικροσκοπική διήθηση δεν αξιολογείται πλέον, επειδή ανευρίσκεται στο 69% των μικροαδενωμάτων, στο 88% των μακροαδενωμάτων και στο 94% των μακροαδενωμάτων με υπερεφιπιακή επέκταση⁵⁹. Αντίθετα, η μακροσκοπική παραεφιπιακή διήθηση στην απεικόνιση και τη μακροσκοπική παρατήρηση κατά το χειρουργείο θεωρείται πλέον αξιόπιστος ως δείκτης επιθετικής συμπεριφοράς⁶⁰.

9.2. Κυτταρική ατυπία, πυρηνική πολυμορφία, μιτώσεις

Η κυτταρική ατυπία και η πυρηνική πολυμορφία έχουν ακαθόριστη σημασία. Η παρουσία και αριθμός μιτώσεων θεωρούνται σημαντικά για την πρόγνωση. Όμως, επειδή τα αδενώματα εμφανίζουν χαμηλό ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού, εκτός από λίγες περιπτώσεις, σπανίως παρατηρούνται μιτώσεις^{2,3}. Για το λόγο αυτό, πολύ λίγα μπορεί να προσφέρουν στην καθημερινή πράξη. Επί πλέον, καθυστερημένη μονιμοποίηση του παρασκευάσματος οδηγεί σε μείωση του αριθμού των μιτώσεων⁶¹.

Άλλα προβλήματα που αφορούν την εκτίμηση των μιτώσεων αποτελούν τις διαφορές εύρους πεδίου φακών του μικροσκοπίου, τις αποκλίσεις μεταξύ διαφόρων παρατηρητών, ακόμα και του ίδιου παρατηρητή, καθώς και τη δυσκολία στην ορθή αναγνώριση των μιτώσεων, οι οποίες μερικές φορές, ομοιάζουν με αποπτώσεις⁶².

9.3. Μέθοδοι Κυτταροκινητικής

Οι μέθοδοι αυτοί αφορούν την κυτταρομετρία του DNA (ροής ή στατική) και

Πίνακας 2. Αξιολόγηση προγνωστικών - προβλεπτικών δεικτών.

Διήθηση μήνιγγας	Σημαντικός	Δυνατή εκτίμηση
Μιτώσεις	Σημαντικός	Δυνατή εκτίμηση
Ki-67 (MIB-1)	Πολύ σημαντικός	Καθημερινή πράξη
p53	Πολύ σημαντικός	Καθημερινή πράξη
Αποπτωση	Σημαντικός	Δυνατή εκτίμηση
FISH analysis	Σημαντικός	Δύσκολη εκτίμηση
sst ανοσο-	Πολύ σημαντικός	Δυνατή εκτίμηση
MGMT	Εξαιρετικά σημαντικός	Δυνατή εκτίμηση

χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση του κλάσματος της S-φάσεως και την πλοειδία του DNA. Ανάλογες μετρήσεις μπορεί να γίνουν με τη χρήση θυμιδίνης ή της βρωμοδεοξουριδίνης, οι οποίες έχουν την ιδιότητα να ενσωματώνονται στο DNA κατά τη διάρκεια του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Αποτελούν αξιόπιστους δείκτες, αλλά είναι μέθοδοι χρονοβόρες και απαιτούν ιδιαίτερους εξοπλισμούς.

Η αναυποειδία στα αδενώματα υποφύσεως ποικίλλει και εμφανίζεται αυξημένη ιδιαίτερα στα προλακτινώματα και στα αδενώματα που παράγουν GH και PRL^{63,64}. Γενικά, η ανευποειδία βρίσκεται σημαντικά αυξημένη στα λειτουργικά συγκριτικά με τα μη λειτουργικά αδενώματα^{65,66}. Επίσης, η S-φάση εμφανίζεται στα λειτουργικά αδενώματα 3 φορές μεγαλύτερη από τα μη λειτουργικά⁶⁴.

9.4. Δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού

Αποτελούν εναλλακτικές τεχνικές με ευρεία χρήση στη διαγνωστική. Συμβάλλουν στην αναγνώριση όγκων με ραγδαία ανάπτυξη ή επιθετική βιολογική συμπεριφορά. Ο πλέον σημαντικός είναι ο δείκτης Ki-67, επειδή αναγνωρίζει όλες τις φάσεις του κυτταρικού κύκλου (εκτός από την πρόωμη G₁) και απουσιάζει από τη φάση ηρεμίας. Ο επίτοπος MIB-1 είναι αποδεκτός και εφαρμόζεται σε τομές παραφίνης. Ο δείκτης Ki-67 έχει πυρηνική εντόπιση και η εκτίμησή του γίνεται ταχύτατα και αξιόπιστα⁶².

Κατά την ταξινόμηση της WHO, το Ki-67 αποτελεί δείκτη μείζονος προγνωστικής σημασίας. Σύμφωνα με σχετική μελέτη, είναι θετικός στο 1.37% των μη διηθητικών αδενωμάτων, στο 4.66% των αδενωμάτων με μακροσκοπική διήθηση και στο 11,91% των καρκινωμάτων της υποφύσεως. Οριακό σημείο διακρίσεως μεταξύ διηθητικών και μη διηθητικών αδενωμάτων του δείκτη Ki-67 είναι το 3%. Πρέπει να τονισθεί ότι δείκτης δεν υποδηλώνει κακοήθεια, αλλά δυναμική επιθετική συμπεριφορά ή κακοήθη εκτροπή⁶.

Άλλοι δείκτες που δεν χρησιμοποιούνται πλέον επειδή έχουν υποκατασταθεί από το Ki-67 είναι η PCNA (Proliferative Cell Nuclear Antigen) που ανιχνεύεται σε διαφορετικό βαθμό στις διάφορες φάσεις του κυτταρικού κύκλου, η τοποϊσομεράση IIa, που είναι ενζυμο το οποίο εμπλέκεται στο διπλασιασμό του DNA, η πρωτεΐνη p27 (Kip1), που αποτελεί αναστολέα κίνησης και το Μετατρεπτικό Γονίδιο Όγκων Υποφύσεως (PTTG), που εμπλέκεται στην επιδιόρθωση του DNA⁶⁷⁻⁷².

9.5. Πρωτεΐνη p53

Είναι αρνητική σε μη διηθητικά αδενώματα και είναι θετική στο 15% των αδενωμάτων με μακροσκοπική διήθηση, καθώς και σε όλα τα καρκινώματα⁷³. Μεταλλάξεις της p53 δεν υφίστανται σε αδενώματα, αλλά έχουν παρατηρηθεί σε καρκινώματα και αφορούν τα κωδικόνια 248 και 145⁷⁴. Κατά την ταξινόμηση της WHO, τα άτυπα αδενώματα διαχωρίζονται με συνδυασμένη χρήση των δεικτών Ki-67 και p53, ενώ τα καρκινώματα παουσιάζουν κατά κανόνα υψηλό δείκτη Ki-67 και εκταταμένη έκφραση της p53^{6,73,75}.

9.6. Απόπτωση

Αποτελεί ενεργητικό φαινόμενο που χαρακτηρίζεται από αλληλουχία φάσεων που εξελίσσονται ταχέως και οδηγεί σε μονήρη κυτταρικό θάνατο. Η τελική φάση έχει σκοπό την απομάκρυνση των υπολειμμάτων των αποπτωτικών κυττάρων, ώστε να μην προσβληθούν τα προσκείμενα κύτταρα. Η απόπτωση έχει ιδιαίτερα μορφολογικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά που διαφέρουν από τη νέκρωση.

Μίτωση και απόπτωση αποτελούν τις δύο όψεις του ίδιου νομίσματος. Αποτελούν ασύγχρονα φαινόμενα, τα οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες έχουν σκοπό τη διατήρηση του σταθερού αριθμού των κυττάρων του σώματος και την απαλλαγή από κύτταρα που έχουν υποστεί ανεπιδιόρθωτη βλάβη του DNA⁷⁵. Σε αδενώματα με υψηλό Ki-67 και σε καρκινώματα της υποφύσεως, παρατηρείται αύξηση του αριθμού μιτώσεων αποπτώσεων⁷⁶.

Οι μορφολογικές ιστολογικές και υπερμικροσκοπικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται κατά τα διάφορα στάδια της αποπτώσεως, συνοψίζονται ως ακολούθως: Ρίκνωση κυτταροπλάσματος και απώλεια δεσμοσωμάτων με τα γύρω κύτταρα, περιφερική διάταξη χρωματίνης και συσσωρεύσεις ετεροχρωματίνης με σχηματισμό αποπτωτικών σωματίων και τελικά φαγοκυττάρωση⁷⁷.

Ο αποπτωτικός δείκτης μπορεί να μετρηθεί με τη μέθοδο της σημάσεως του τελικού άκρου του DNA (τεχνική TUNEL). Μορφολογικές μελέτες έχουν δείξει διαφορές μεταξύ λειτουργικών και μη λειτουργικών αδενωμάτων. Επίσης, ο αποπτωτικός δείκτης των προλακτινωμάτων και σωματοτρόπων αδενωμάτων αυξάνει μετά από επίδραση βρωμοκρυστίνης και αναλόγων αντιστοίχως²⁴.

9.7. Χρωμοσωματικές ανωμαλίες και πλοειδία του DNA

Αρχικά, συγκριτική μελέτη της πλοειδίας του DNA με στατική ανάλυση και των ανωμαλιών του χρωμοσώματος 11 με την τεχνική του φθορίζοντος in situ υβριδισμού (FISH), έδειξαν ανωμαλίες του χρωμοσώματος 11 και ανευπλοειδία, κυρίως σε λειτουργικά αδενώματα⁷⁸. Αύξηση του αριθμού των αντιγράφων του χρωμοσώματος 11, πατηρήθηκε κυρίως στα ανευπλοειδή λειτουργικά αδενώματα. Μονοσωμία 11 παρατηρήθηκε σε ένα μικτό γαλακτοτρόπο-σωματοτρόπο αδένωμα, με είχε φυσιολογικό δείκτη DNA (DI) ενώ απώλειες του χρωμοσώματος 11 πατηρήθηκαν σε 3 κορτικοτρόπα αδενώματα (στο 21 - 58% των κυττάρων), ένα από τα οποία είχε αυξημένο DI. Τα πρώιμα ευρήματα αυτά έδειξαν ότι προφανώς οι γονιδιακές ανωμαλίες είναι σύνθετες και αφορούν αύξηση αριθμού αντιγράφων άλλων χρωμοσωμάτων εκτός του 11. Επακόλουθες μελέτες με την μέθοδο του συγκριτικού γονιδιακού υβριδισμού (CGH) επιβεβαίωσαν τις ενδείξεις αυτές. Έδειξαν αριθμητικές και δομικές χρωμοσωματικές ανωμαλίες στο 50 - 88% των αδενωμάτων, οι οποίες ήταν σύνθετες στο 30% των όγκων. Συχνά, οι ανωμαλίες αφορούσαν ολόκληρο το χρωμόσωμα και ήταν ακόμα συχνότερες σε λειτουργικούς όγκους, καθώς και σε υποτροπές⁷⁹⁻⁸⁶.

10. ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Οι προβλεπτικοί δείκτες αφορούν παράγοντες που συνδέονται με θετική απάντηση

ή ανάπτυξη αντιστάσεως σε συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή.

10.1. Υποδοχείς σωματοστατίνης

Η σημασία της ανοσοϊστοχημικής εφαρμογής υποδοχέων συνδέεται με τη θεραπεία με ανάλογα sst^{19,20,22,86-89}. Η μελέτη των sst με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας έχει σημαντικά πλεονεκτήματα^{90,91}. Είναι απλή και γρήγορη τεχνική, και προσφέρει μορφολογική εκτίμηση των διαφόρων υποδοχέων sst σε κυτταρικό επίπεδο. Η τεχνική μπορεί να εφαρμοσθεί σε κάθε Παθολογοανατομικό Εργαστήριο. Τα μειονεκτήματα συνοψίζονται στη χαμηλή ποιότητα των μέχρι σήμερα προσφερομένων αντισωμάτων, στη δυσκολία προσδιορισμού της βέλτιστης αραιώσεως και στο υψηλό κόστος.

Το αποτέλεσμα της ανοσοϊστοχημείας δίδει πληροφορίες που αφορούν την πυκνότητα της πρωτεΐνης των υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη. Η πληροφορία αυτή αποτελεί τον πλέον σημαντικό δείκτη για την πρόβλεψη του αναμενόμενου αποτελέσματος ή για την επιβεβαίωση του όφελους της αντιμετώπισης με ανάλογα σωματοστατίνης σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία προεγχειρητικά^{22,25}.

10.2. Δείκτης MGMT

Το MGMT (0-6 methylguanine DNA methyltransferase) αποτελεί επιδιορθωτικό ένζυμο του DNA⁹²⁻⁹⁴. Η τεμοζολπίδη αποτελεί νέα φαρμακευτική ουσία που προσφέρεται για θεραπεία αδενωμάτων με επιθετική βιολογική συμπεριφορά. Η τεμοζολομίδη εξαντλεί το MGMT, μεθυλιώνει το DNA και έχει ογκοκατασταλτική δράση. Το φάρμακο απορροφάται ταχέως από το στόμα και διασπά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, με αποτελέσματα την κλινική βελτίωση ασθενούς, τη μείωση μάζας όγκου και τη επιμήκυνση στην επιβίωση⁹³. Ειδικά αντισώματα έναντι του MGMT προσφέρονται για ανοσοϊστοχημικό έλεγχο, αλλά χρειάζεται προσοχή στον προσδιορισμού του πρωτοκόλλου εκλογής⁹⁵. Έχει παρατηρηθεί ότι αδενώματα από ασθενείς με αρνητική ή ασθενή έκφραση MGMT απαντούν στη θεραπεία με τεμοζολομίδη, ενώ εκείνα που εμφανίζουν έντονη έκφραση MGMT δεν ανταποκρίνονται. Σημειώνεται ότι η τεμοζολομίδη είναι τοξική και αποτελεί το τελευταίο όπλο για την αντιμετώπιση των ιδιαίτερα επιθετικών αδενωμάτων με επανειλημμένες υποτροπές. Η ανοσοϊστοχημική διερεύνηση του αδενώματος προ της θεραπείας αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση για τη σωστή επιλογή των υποψηφίων ασθενών που αναμένεται να ευεργετηθούν^{35,96}. Επομένως, η τεμοζολομίδη προορίζεται μόνο για ασθενείς με αδενώματα, χωρίς απάντηση σε άλλα θεραπευτικά μέσα, που είναι αρνητικά για MGMT⁹⁴.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kernohan LW, Sayre GP. Tumours of the Pituitary Gland and Infundibulum. Atlas of Tumor Pathology, Fascicle XXXVI, 1st Series. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1956.
2. Kovacs K, Horvath E. Tumors of the pituitary. Atlas of tumor pathology. Fascicle XXI, 2nd series. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology 1986.
3. Asa SL. Tumors of the pituitary gland. Atlas of tumor pathology, Fascicle XXII, 3rd series. Armed

- Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1997
4. Horvath E, Kovacs K. The adenohipophysis. In: Functional Endocrine Pathology. Kovacs K, Asa SL (eds), Blackweel Scientific Publications, Boston, Oxford, Edinburgh, Melbourne, Paris, Berlin, Vienna, Vol I, 1990:245-281.
 5. Kontogeorgos G. Pituitary tumours. In: Diagnostic histopathology of endocrine tumours. JM Polak (ed), Churchill Livingstone, Edinburgh 1993:227-269.
 6. Lloyd RV, Kovacs K, Young WF, Jr, Farrel WE, Asa SL, Trouillas J, Kontogeorgos G, Sano T, Scheithauer BW, Horvath E. Pituitary tumours. Introduction. In: DeLellis DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds). WHO classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of endocrine organs, Lyon, France, IARC Press, 2004:10-13.
 7. Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Scheithauer BW. Multiple adenomas of the human pituitary: A retrospective autopsy study with clinical implications. *J Neurosurg* 1991; 74:243-247.
 8. Kontogeorgos G, Scheithauer BW, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Smyth HS, Rologis D. Double adenomas of the pituitary: A clinicopathologic study of operated tumors. *Neurosurgery* 1992; 31:840-849.
 9. Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Engl J Med.* 1981; 304:156-158.
 10. Parent AD, Brown B, Smith EE. Incidental pituitary adenomas: a retrospective study. *Surgery.* 1982; 92:880-883.
 11. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. *Radiology.* 1994; 193:161-164.
 12. Hardy J. Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors. In: Diagnosis and treatment of pituitary tumors. International Congress Series No 303. Kohler PO, Ross GT (eds), Amsterdam, Excerpta Medica, 1973:179-198.
 13. Mohr G, Hardy J. Hemorrhage, necrosis, and apoplexy in pituitary adenomas. *Surg Neurol* 1982; 18:181-189.
 14. Wade AN, Baccon J, Grady MS, Judy KD, O'Rourke DM, Snyder PJ. Clinically silent somatotroph adenomas are common. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165:39-44.
 15. Kovacs K, Lloyd RV, Horvath E, Asa SL, Stefaneanu L, Killinger DW, Smyth HS. Silent somatotroph adenomas of the human pituitary. A morphologic study of three cases including immunocytochemistry, electron microscopy, in vitro examination, and in situ hybridization. *Am J Pathol* 1989; 134:345-353.
 16. Kontogeorgos G, Watson RE, Jr, Lindell EP, Barkan AL, Farrell WE, Lloyd RV. Pituitary adenoma - GH producing adenoma. In: WHO Classification of Tumours of the Endocrine Organs. Pathology and Genetics of Endocrine Organs, DeLellis RA, Heitz P, Lloyd RV, Eng C (eds). IARC Press, Lyon, 2004:14-19.
 17. Neumann PE, Goldman JE, Horoupian DS, Hes MA. Fibrous bodies in growth hormone-secreting adenomas contain cytokeratin filaments. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109:505-508.
 18. Sano T, Ohshima T, Yamada S. Expression of glycoprotein hormones and intracytoplasmic distribution of cytokeratin in growth hormone-producing pituitary adenomas. *Pathol Res Pract* 1991; 187:530-533.
 19. Racine MS, Barkan AL. Medical management of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Pituitary.* 2002; 5:67-76.
 20. Thodou E, Kontogeorgos G, Kyrodinou E, Salla H, Ramyar L, Vamvassakis E, Piaditis G, Anagnostopoulos N, Tzani S, Levedis A, Rologis D, Asa SL. structure- function correlations of growth hormone or/and prolactin producing pituitary adenomas: an in vitro study with the reverse hemolytic plaque assay. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:671-680.
 21. George SR, Kovacs K, Asa SL, Horvath E, Cross EG, Burrow GN. Effect of SMS 201-995, a long-

- actin somatostatin analog on the secretion and morphology of pituitary growth hormone cell adenoma. *Clin Endocrinol* 1987; 26:395-405
22. Ezzat S, Kontogeorgos G, Redelmeier DA, Horvath E, Harris AG, Kovacs K. In vivo responsiveness of morphologic variants of growth hormone- producing pituitary adenomas to octreotide. *Eur J Endocrinol* 1995; 133:686-690.
 23. Kontogeorgos G, Kovacs K. Surgical and non-surgical treatment of pituitary adenomas. *Surgery International Technology*, Szabó Z et al. (eds) Universal Medical Press, San Francisco, Volume VIII, 1999:295-304.
 24. Kontogeorgos G, Sambaziotis D, Piaditis G, Karameris A. Apoptosis in human pituitary adenomas: a morphologic and in situ end-labeling study. *Modern Pathol* 1997; 10:921-926.
 25. Thodou E, Kontogeorgos G, Theodosiou D, Pateraki M. Mapping of somatostatin receptor types in GH or/and PRL producing pituitary adenomas. *J Clin Pathol* 2006; 59:274-279.
 26. Stefaneanu L, Kovacs K, Thapar K, Horvath E, Melmed S, Greenman Y. Octreotide Effect on Growth Hormone and Somatostatin Subtype 2 Receptor mRNAs of the Human Pituitary Somatotroph Adenomas. *Endocr Pathol*. 2000; 11:41-48.
 27. Tindal GT, Kovacs K, Horvath E, Thorner MO. Human prolactin producing adenomas and bromocriptine: A histological, immunocytochemical, ultrastructural and morphometric study. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:1178-1183.
 28. Barrow DL, Tindall GT, Kovacs K, Thorner MO, Horvath E, Hoffman JC Jr. Clinical and pathological effects of bromocriptine on prolactin-secreting and other pituitary tumors. *J Neurosurg* 1984; 60:1-7
 29. Stefaneanu L, Tran A, Kovacs K, Scheithauer BW, Kontogeorgos G, Vidal S, Buchfelder M, Fahlbusch R. Effect of dopamine agonists on lactotroph adenomas of the human pituitary *Endocr Pathol* 2000; 11:341-352.
 30. Kontogeorgos G, Horvath E, Kovacs K, Coire C, Lloyd RV, Scheithauer BW, Smyth HS. Morphologic changes of prolactin-producing pituitary adenomas after short treatment with dopamine agonists. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006; 111:46-52.
 31. Robert F, Pelletier G, Serri O, Hardy J. Mixed growth hormone and prolactin- secreting human pituitary adenomas: A pathologic, immunocytochemical, ultrastructural, and immunoelectron microscopic study. *Hum Pathol* 1988; 19:1327-1334.
 32. Sarkar C, Dinda AK, Roy S, Kochupillai N, Kharbanda K, Tandon PN. Ultrastructural study of mixed growth hormone and prolactin secreting pituitary adenomas. *Indian J Med Res*. 1992; 96:209-214.
 33. Felix IA, Horvath E, Kovacs K, Smyth HS, Killinger DW, Vale J. Mammomatotroph adenoma of the pituitary associated with gigantism and hyperprolactinemia. A morphological study including immunoelectron microscopy. *Acta Neuropathol* 1986; 71:76-82.
 34. George DH, Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, Young WF Jr, Lloyd RV, Meyer FB. Crooke's cell adenoma of the pituitary: an aggressive variant of corticotroph adenoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:1330-1336.
 35. Salehi F, Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, Syro LV, Sharma S, Manoranjan B, Cusimano M. MGMT Immunohistochemical Expression in Pituitary Corticotroph Adenomas. *Neurosurgery* 2011, Aug 3 [Epub ahead of print]
 36. Stefaneanu L, Kovacs K, Horvath E, Lloyd RV. In situ hybridization study of proopiomelanocortin (POMC) gene expression in human pituitary corticotrophs and their adenomas. *Virchows Arch [A]* 1991; 419:107-113.
 37. Neumann PE, Horoupian DS, Goldman JE, Hess MA. Cytoplasmic filaments of Crooke's hyaline change belong to the cytokeratin class. *Am J Pathol* 1984; 116:214-222.
 38. Uei Y. Further immunohistochemical study of Crooke's hyaline. *Path Res Pract* 1991; 187:539-540.
 39. Halmi NS, McCormick WF, Decker DA. The natural history of hyalinization of ACTH-MSH cells

- in man. *Arch Pathol* 1971; 91:318-326.
40. Scheithauer BW, Jaap AJ, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Meyer FB, Laws ER Jr, Young WF Jr. Clinically silent corticotroph tumors of the pituitary gland. *Neurosurgery* 2000; 47:723-729.
 41. Stefaneanu L, Kovacs K, Horvath E, Lloyd RV. In situ hybridization study of pro-opiomelanocortin (POMC) gene expression in human pituitary corticotrophs and their adenomas. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991; 419:107-113.
 42. Thodou E, Argyrakos T, Kontogeorgos G. Galectin-3 as a marker distinguishing functioning from silent corticotroph adenomas. *Hormones* 2007; 6:227-232.
 43. Kovacs K, Horvath E, Ezrin C, Weiss MH. Adenoma of the human pituitary producing growth hormone and thyrotropin. Histologic, immunocytologic, and fine-structural study. *Virchows Arch [A]* 1982; 395:59-68.
 44. Trouillas J, Girod C, Sassolas G, Caustrat B. The human gonadotrophic adenoma: Pathologic diagnosis and hormonal correlations in 26 tumors. *Sem Diagn Pathol* 1986; 3:42-57.
 45. Kontogeorgos G, Horvath E, Kovacs K. Sex-linked ultrastructural dichotomy of gonadotroph adenomas of the human pituitary. An electron microscopic analysis of 145 tumors. *Ultrastruct Pathol* 1990; 14:475-482.
 46. Kovacs K, Ryan N, Horvath E, Ezrin C. Null cell adenoma of the human pituitary. *Virchows Arch [A]* 1980 ; 387:165-174.
 47. McCormick WF, Halmi NS. Absence of chromophobe adenomas from a large series of pituitary tumors. *Arch Pathol* 1971; 92:231-238.
 48. Horvath, E, Kovacs, K. Fine structural cytology of the adenohypophysis in rat and man. *J Electron Microsc Tech* 1988; 8:401-432.
 49. Black PMcL, Hsu DW, Klibanski A, Kliman B, Jameson JL, Ridgway EC, Heldey-Withe ET, Zervas NT. Production of glycoprotein hormone subunits in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* 1987; 66:244-250.
 50. Yamada S, Asa SL, Kovacs K, Muller P, Smyth HS. Analysis of hormone secretion by clinically non functioning human pituitary adenomas using the reverse hemolytic plaque assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 66:73-80.
 51. Sakurai T, Seo H, Yamamoto N, Nagaya T, Nakane T, Kuwayama A, Kagayama N, Matsui M. Detection of mRNA of prolactin and ACTH in clinically nonfunctioning adenomas. *J Neurosurg* 1988; 69:653-659.
 52. Jameson JL, Klibanski A, Black PMcL, Zervas NT, Lindell CM, Hsu DW, Ridgway EC, Habener JF. Glycoprotein hormone genes are expressed in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Invest* 1987; 80:1472-1478.
 53. Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Killinger DW, Smyth HS. Null cell adenoma of the pituitary with features of plurihormonality and plurimorphous differentiation. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115:61-64.
 54. Kontogeorgos G, Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E. Null cell adenomas, oncocytomas and gonadotroph adenomas of the human pituitary: An immunocytochemical and ultrastructural analysis of 300 cases. *Endocr Pathol* 1993; 4:20-29.
 55. Kontogeorgos G, Thodou E, Pateraki M. Null cell pituitary adenomas are gonadotroph adenomas in origin. *Endocr Pathol* 2007; 18:113-114.
 56. McComb DJ, Baylay TA, Horvath E, Kovacs K, Kourides IA. Monomorphous plurihormonal adenoma of the human pituitary. A histologic, immunocytologic and ultrastructural study. *Cancer* 1984; 53:1538-1544
 57. Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Scheithauer BW, Rologis D, Orphanidis G. Alpha-subunit immunoreactivity in plurihormonal pituitary adenomas of acromegalic patients. *Modern Pathol* 1991; 4:191-195.
 58. Horvath E, Lloyd RV, Kovacs K, Sano T, Kontogeorgos G, Trouillas J, Asa SL: Pituitary adenoma

- Plurihormonal. In: WHO Classification of Tumours of the Endocrine Organs: Pathology and Genetics of Endocrine Organs, DeLellis RA, Heitz P, Lloyd RV, Eng C (eds), IARC Press, Lyon, 35,2004.
59. Selman WR, Laws ER, Jr, Scheithauer BW, Carpenter SM. The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas. *J Neurosurg* 1986; 64:402-407.
 60. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Stefaneanu L, Horvath E, Pernicone PJ, Murray D, Laws ER Jr. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurgery* 1996; 38:99-106.
 61. Cross SS, Start RD, Smith JH. Does delay in fixation affect the number of mitotic figures in processed tissue? *J Clin Pathol*, 1990; 43:597-599.
 62. Kontogeorgos G. Predictive Markers of Tumor Behavior In: Kontogeorgos G, Tsagarakis S and Tolis G (eds). *Growth Hormone and Growth Factors in Acromegaly and beyond Neuroendocrinol* 83:179-188,2006.
 63. Lüdecke DK, Beck-Bornholdt HP, Saeger W, Schmidt W. Tumor ploidy in DNA histograms of pituitary adenomas. *Acta Neurochir* 1985; 76:18-22.
 64. Fitzgibbons PL, Appley A, Turner RR, Bishop P, Parker J, Breeze R, Weiss M, Apuzzo J. Flow Cytometric Analysis of pituitary tumors. *Cancer* 1988; 62:1556-1560.
 65. Stefaneanu L, Murray D, Kovacs K, Smyth HS. Comparative study of DNA content and interphase nucleolar organizer regions in human pituitary adenomas. *Endocr Pathol* 1990; 1:182-187.
 66. Kontogeorgos G, Kapranos N, Rologis D, Vamvassakis E, Papadopoulos N. DNA measurement in pituitary adenomas assessed on imprints by image analysis *Anal Quant Cytol Histol* 1996; 18:144-150.
 67. Nose-Alberti V, Mesquita MI, Martin LC, Kayath MJ. Adrenocorticotropin-Producing Pituitary Carcinoma with Expression of c-erbB-2 and High PCNA Index: A Comparative Study with Pituitary Adenomas and Normal Pituitary Tissues. *Endocr Pathol* 1998; 9:53-62.
 68. Münscher A, Schmid M, Saeger W, Schrbeiber S, Lüdecke DK. GH-, PRL-, POMC-, beta-TSH-, beta-LH-, beta-FSH-mRNA in gonadotroph adenomas of the pituitary by in situ hybridization in comparison with immunostaining and clinical data. *Endocr Pathol* 2001; 12:171-180.
 69. Zhao D, Tomono Y, Nose T. Expression of P27kip1 and Ki-67 in pituitary adenomas: an investigation of marker of adenoma invasiveness. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999; 141:187-192.
 70. Vidal S, Kovacs K, Horvath E, Rotondo F, Kuroki T, Lloyd RV, Scheithauer BW. Topoisomerase II alpha expression in pituitary adenomas and carcinomas: relationship to tumor behavior. *Mod Pathol* 2002; 15:1205-1212.
 71. Chesnokova V, Melmed S. Pituitary senescence: the evolving role of PTTG. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 15:326:55-59.
 72. Saeger W. Proliferation markers and cell cycle inhibitors in pituitary adenomas. In: *Molecular Pathology of the Pituitary*, Kontogeorgos G and Kovacs K (eds), *Front Horm Res*, Karger, Basel 32:110-126,2004.
 73. Thapar K, Scheithauer BW, Kovacs K, Pernicone PJ, Laws ER Jr. p53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: correlation with invasiveness and tumor growth fractions. *Neurosurgery*. 1996; 38:765-770.
 74. Tanizaki Y, Jin L, Scheithauer BW, Kovacs K, Roncaroli F, Lloyd RV. p53 gene mutations in pituitary carcinomas. *Endocr Pathol*. 2007; 18:217-222.
 75. Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB. Diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3089-3099.
 76. Vidal S, Horvath E, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV, Kontogeorgos G. Ultrastructural features of apoptosis in human pituitary adenomas. *Ultrastruct Pathol* 2001; 25:85-92.
 77. Kapranos N, Kontogeorgos G, Horvath E, Kovacs K. Morphology, significance and molecular regulation of apoptosis in pituitary adenomas. In: Kontogeorgos G and Kovacs K (eds), *Molecular*

- Pathology of the Pituitary. *Front Horm Res*, Karger, Basel 32: 217-234,2004.
78. Kontogeorgos G, Kapranos N, Orphanidis G, Rologis D, Kokka E. Molecular cytogenetics of chromosome 11 in pituitary adenomas: a comparison of fluorescence in situ hybridization and DNA ploidy study. *Hum Pathol* 1999; 30:1377-1382.
 79. Daniel M, Aviram A, Adams EF, Buchfelder M, Berkai G, Fahlbusch R, Goldman B, Friedman E. Comparative genomic hybridization analysis of nonfunctioning pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1801-1805.
 80. Harada K, Nishizaki T, Ozaki S, Kubota H, Harada K, Okamura T, Ito H, Sasaki K. Cytogenetic Alterations in Pituitary Adenomas Detected by Comparative Genomic Hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 1999; 112:38-41.
 81. Hui AB, Pang JC, Ko CW, Ng HK. Detection of chromosomal imbalances in growth hormone-secreting pituitary tumors by comparative genomic hybridization. *Hum Pathol* 1999; 30:1019-1023.
 82. Finelli P, Giardino D, Rizzi N, Buiatitotis S, Virduci T, Franzin A, Losa M, Larizza L. Non-random trisomies of chromosomes 5, 8 and 12 in the prolactinoma sub-type of pituitary adenomas: conventional cytogenetics and interphase FISH study. *Int J Cancer* 2000; 86:344-350.
 83. Rickert CH, Dockhorn-Dworniczak B, Busch G, Moskopp D, Albert FK, Rama B, Paulus W. Increased chromosomal imbalances in recurrent pituitary adenomas. *Acta Neuropathol* 2001; 102:615-620.
 84. Trautmann K, Thakker RV, Ellison DW, Ibrahim A, Lees PD, Harding B, Fischer C, Popp S, Bartram CR, Jauch A. Chromosomal aberrations in sporadic pituitary tumors. *Int J Cancer* 2001; 91:809-814.
 85. Pack SD, Kirschner LS, Pak E, Zhuang Z, Carney JA, Stratakis CA. Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3860-3865.
 86. Patel YC. Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes. *J Endocrinol Invest* 1997; 20:348-367.
 87. Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol* 1999; 20:157-198.
 88. Sheppard MC. Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:387-399.
 89. Shimon I. Somatostatin receptors in pituitary and development of somatostatin receptor subtype-selective analogs. *Endocrine* 2003; 20:265-270.
 90. Hofland LJ, Lamberts SV. Somatostatin receptors in pituitary function, diagnosis and therapy. In: *Molecular Pathology of the Pituitary*, Kontogeorgos G, Kovacs K (eds), *Front Horm Res*, Karger, Basel 32:235-252,2004
 91. Schultz S, Schultz S, Schmitt J, et al. Immunocytochemical detection of somatostatin receptors sst1, sst2A, sst2B and sst3 in paraffin-embedded breast cancer tissue using subtype-specific antibodies. *Clin Cancer Res* 1998; 4:2047-2052.
 92. McCormack AI, Wass JA, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status. *Eur J Clin Invest* 2011; 41:1133-1148.
 93. Syro LV, Ortiz LD, Scheithauer BW, Lloyd R, Lau Q, Gonzalez R, Uribe H, Cusimano M, Kovacs K, Horvath E. Treatment of pituitary neoplasms with temozolomide: a review. *Cancer* 2011; 117:454-462.
 94. Lau Q, Scheithauer B, Kovacs K, Horvath E, Syro LV, Lloyd R. MGMT immunoexpression in aggressive pituitary adenoma and carcinoma. *Pituitary* 2010; 13:367-379.
 95. Kontogeorgos G, Koutourousiou M, Thodou E, Ioakimidou C, Kaltsas G, Seretis A: Implication of MGMT immunohistochemistry in atypical pituitary adenomas for selection of patients to treat with temozolomide. *Endocr Pathol* 2010; 21:61.
 96. Kovacs K, Scheithauer BW, Lombardero M, McLendon RE, Syro LV, Uribe H, Ortiz LD, Penagos LC. MGMT immunoexpression predicts responsiveness of pituitary tumors to temozolomide therapy. *Acta Neuropathol* 2008; 115:261-262.