

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ

**FACTORI DE BIOLOGIE MOLECULARĂ ȘI  
IMUNOHISTOCHEMIE PRIVIND  
AGRESIVITATEA TUMORILOR  
HIPOFIZARE**

*Rezumatul Tezei de Doctorat*

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. CĂTĂLINA POIANĂ**

**Student-doctorand:**

**VĂRGATU (căs. BURCEA) IULIA FLORENTINA**

**2021**

## CUPRINS

<b>PROBLEMA FUNDAMENTALĂ</b>	<b>3</b>
<b>CONTRIBUȚII PERSONALE</b>	<b>5</b>
1. Ipoteza de lucru și obiective	5
2. Materiale și metode	5
a. Cazuistică	5
b. Metode de explorare	6
3. Rezultate	7
4. Concluzii și contribuții personale	10
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	<b>13</b>
<b>LISTA DE LUCRĂRI</b>	<b>15</b>

## PROBLEMA FUNDAMENTALĂ

Deci sunt cunoscute a fi de origine monoclonală [1], sunt studii variate care evidențiază prezența a mai multor tipuri celulare în componența adenoamelor hipofizare (AH) [2]. Unele ipoteze susțin existența celulelor multipotente, care au capacitatea de a se diferenția în mai multe tipuri celulare și fiind, de asemenea, implicate în caracterul agresiv al acestor tumori [3].

Liniile celulare adenohipofizare sunt dependente în evoluția lor (fiziologică și tumorală) de expresia factorilor de transcripție PIT-1, TPIT, SF1 [4,5]. Detecția imunohistochimică a hormonilor adenohipofizari și a factorilor de transcripție corespunzători permite o clasificare corectă și mult mai precisă a tumorilor hipofizare, clasificare bazată pe caracteristicile lor structurale și funcționale [5,6].

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a publicat în total patru variante ale clasificării adenoamelor hipofizare, cea mai recentă fiind în 2017 și urmând celei din 2004. Inițial, pentru clasificare a fost utilizat conținutul hormonal celular (cuantificat imunohistochimic) și ultrastructura celulelor tumorale [7,8].

Cea mai recentă variantă a clasificării tumorilor glandei hipofize, variantă care a înlocuit-o pe cea publicată în 2004, vine pe fondul progreselor în identificarea tumorilor pituitare, fapt ce a permis câteva schimbări în cadrul clasificării. Bazată inițial pe imunodetecția expresiei hormonilor adenohipofizari, clasificarea utilizează actual determinarea factorilor de transcripție specifici hipofizari pentru (sub)clasificarea acestor tumori.

Această clasificare utilizează, de asemenea, factorii de transcripție implicați în diferențierea tumorală conform liniilor celulare corespunzătoare [9], acest principiu fiind un criteriu solid pentru diferențierea adenoamelor hipofizare [10]. Conform clasificării, dacă după efectuarea analizei imunohistochimice hormonale inițiale (care include GH, PRL, ACTH,  $\beta$ -TSH,  $\beta$ -FSH,  $\beta$ -LH,  $\alpha$ -SU) nu se poate efectua o încadrare precisă a AH într-un anumit tip, este necesară IHC pentru PIT-1, T-PIT și SF-1. De asemenea, dozarea imunohistochimică a factorilor de transcripție este necesară și pentru subclasificarea adenoamelor hipofizare, cât și în cazul adenoamelor hipofizare nule sau a celor plurihormonale [10].

Luând în considerare modificările aduse de ultima variantă a clasificării tumorilor hipofizare a OMS din 2017, un grup de cercetători (endocrinologi, neurochirurși, anatomopatologi) cu vastă experiență în patologia hipofizară au introdus, referindu-se la adenoamele hipofizare, noțiunea de tumori neuroendocrine hipofizare [11]. Astfel, EPPG ([eng] The European Pituitary Pathology Group) propune o reclasificare a AH care să fie în

concordanță cu celelalte tipuri de tumori neuroendocrine, având în vedere caracteristicile legate de dimensiunea și invazivitatea acestor tumori, care pot crește morbiditatea prin efectul de masă, la care se asociază sau nu hipersecreția hormonală tumorală [11,12].

Același grup științific menționat anterior (EPPG) propune un raport histopatologic standardizat pentru a determina un diagnostic țintit al adenoamelor hipofizare, ghidat de fenotipul clinic al pacientului [13]. Acest raport utilizează evaluarea imunohistochimică drept principiu de bază. Primul nivel al acestei abordări este evaluarea expresiei hormonilor adenohipofizari, a citokeratinei cu masă moleculară mică (în corticotropinoame și somatotropinoame) și a indicelui Ki-67. În cazul în care expresia hormonală este negativă/plurihormonală sau sunt asociate combinații hormonale neobișnuite, se evaluează cei 3 factori de transcripție.

Caracterul invaziv poate fi definit din punct de vedere imagistic, intraoperator sau histopatologic. Deși reprezintă un factor de prognostic important pentru agresivitate, OMS nu a inclus această caracteristică în ultima variantă a clasificării adenoamelor hipofizare, din cauza controverselor [14]. Din punct de vedere histologic, invazia este diagnosticată în 9% dintre cazuri [15], invazia microscopică a durei mater nefiind asociată riscului de recurență [16]. Histologic, se mai pot observa invazia sinusului sfenoid, a mucoasei respiratorii sau a osului sfenoid [17].

Definiția agresivității este oferită foarte specific într-un raport publicat în 2020 [18], care bazează această definiție, la fel ca și Ghidul European de management al adenoamelor hipofizare agresive [19], pe caracteristicile clinice și radiologice ale tumorilor. și anume pe ritmul de progresie dimensională și răspunsul la terapie.

Teza de doctorat „Markeri de biologie moleculară și imunohistochimie privind agresivitatea tumorilor hipofizare” își propune să analizeze caracteristicile clinico-patologice ale unei serii de adenoame hipofizare, corelând expresia imunohistochimică pentru hormonii adenohipofizari și pentru factorii de transcripție corespunzători de la nivelul țesutului tumoral hipofizar cu datele clinice, biologice și imagistice. De asemenea, încearcă să identifice rolul prognostic pe care îl au factorii de transcripție hipofizari menționați.

Corelațiile dintre caracteristicile clinice și clasificarea histo-patologică și imunohistochimică ale adenoamelor hipofizare este importantă [20], având în vedere că fiecare aspect particular sau divergență trebuie analizate atât de către clinicieni, cât și de către anatomopatologi. Scopul final este reprezentat de identificarea, pe baza profilului molecular al acestor tumori, a unor noi agenți terapeutici care pot fi utilizați în managementul farmacologic al adenoamelor hipofizare [21].

# CONTRIBUȚII PERSONALE

## 1. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE GENERALE

Principalul obiectiv practic al lucrării a fost caracterizarea tuturor tumorilor incluse în studiu utilizând evaluarea histologică și IHC pentru hormonii adenohipofizari și factorii de transcripție corespunzători (PIT-1, TPIT, SF-1), având în vedere noutatea reprezentată de evaluarea acestora din urmă în România.

Prezenta lucrare a avut următoarele obiective:

- ▶ Clasificarea adenoamelor hipofizare din lotul studiat, conform criteriilor OMS 2017
- ▶ Identificarea adenoamelor hipofizare cu potențial agresiv
- ▶ Corelațiile dintre valorile hormonale serice, evaluarea imagistică, expresia imunohistochimică a hormonilor adenohipofizari și a factorilor de transcripție
- ▶ Introducerea imunohistochimiei pentru factorii de transcripție în evaluarea de rutină a tumorilor hipofizare, pentru identificarea subtipurilor mai agresive
- ▶ Stabilirea rolului prognostic al factorilor de transcripție TPIT, PIT-1 și SF-1

## 2. MATERIALE ȘI METODE

### a. Cazuistica

În lucrarea de față au fost evaluate 71 de cazuri. Toți pacienții au fost evaluați clinic, biochimic și imagistic în cadrul Institutului Național de Endocrinologie “C. I. Parhon” București, atât pre, cât și postoperator. Fragmentele biopsice de tumori hipofizare au fost prelevate de la pacienți la care s-a intervenit neurochirurgical la Spitalul Clinic de Urgență Bagdasar-Arseni București, secția Neurochirurgie III, prin abord chirurgical transsfenoidal și/sau transfrontal. Evaluarea histopatologică și imunohistochimică s-a efectuat la Catedra de Histologie din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara.

Studiul s-a desfășurat cu acordul Comisiei de Etică a Institutului Național de Endocrinologie “C.I. Parhon” și al Comisiei de Etică a Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București. Pacienții au fost informați oral și scris despre natura și scopurile acestui studiu. De asemenea, ei au avut opțiunea de a adresa întrebări pentru a putea decide

dacă sunt de acord să participe la studiu, completând un formular de Consimțământ Informat datat și semnat.

Loturi studiate au cuprins:

- Adenoame hipofizare secretante de GH (n=30 pacienți)
- Adenoame hipofizare clinic nefuncționale (n=27 pacienți)
- Adenoame hipofizare secretante de ACTH (n=9 pacienți)
- Adenoame hipofizare secretante de prolactină (n=2 pacienți)
- Adenoame hipofizare secretante de GH și prolactină (n=3 pacienți)

Criteriile de includere în studiu au fost următoarele:

- evidența clinică și/sau morfologică de existență a unei tumori hipofizare
- evidența datelor clinice, biochimice (hormonale) și radiologice necesare încadrării tumorilor hipofizare în clasificarea clasică: nefuncționale (NFPA), secretant de GH (acromegalie, ACM), secretant de prolactină (prolactinom, PRM), cu secreție mixtă de GH și PRL și secretant de ACTH (boală Cushing, BC).

## **b. Metode de explorare**

**Parametrii urmăriți au fost următorii:**

- ▶ Date anamnestice
- ▶ Date antropometrice
- ▶ Dozări biochimice: glicemie, colesterol total, LDL-colesterol, HbA1c
- ▶ Dozări hormonale serice: GH profil/24 h și GH minim în TTGO, IGF-1, PRL, TSH, FT4, FSH, LH, estradiol, testosteron, ACTH, cortizol bazal și după teste de supresie cu dexametazonă
- ▶ Dozarea cortizolului salivar și/sau urinar/24 h
- ▶ Evaluarea imagistică: CT hipofizar cu substanță de contrast
- ▶ Evaluarea complicațiilor asociate hipersecreției hormonale/sindromului tumoral (DXA, cu evaluarea DMO coloană lombară, șold, treime distală radius, examen cardiologic, EKG, ecocardiografie, examen oftalmologic cu evaluarea câmpului vizual)
- ▶ Examen histopatologic și IHC al piesei operatorii

Procesarea primară a tesutului tumoral hipofizar obținut intraoperator a fost efectuată în Laboratorul de Anatomie Patologică din cadrul Spitalului de Urgență Bagdasar-Arseni, București. După obținerea secțiunilor, au fost efectuate analizele histopatologică și imunohistochimică la Catedra de Histologie din cadrul Universității de Medicină și Farmacie Victor Babeș, Timișoara. Diagnosticul histopatologic a fost stabilit în urma colorării secțiunilor cu hematoxilină eozină. Evaluarea preparatelor colorate morfologic a fost urmată de selecția cazurilor pentru colorațiile histochemice și imunohistochemice. Elaborarea profilului hormonal imunohistochimic a permis clasificarea AH în corelație cu acesta. Evaluarea IHC a inclus cei șase hormoni adenohipofizari: GH, PRL, ACTH, FSH, LH, TSH. De asemenea, a fost evaluată expresia factorilor de transcripție PIT-1, TPIT și SF-1, pentru primii doi la nivel nuclear, iar pentru cel de-al treilea atât la nivel nuclear, cât și citoplasmatic. Au fost evaluați, de asemenea, indicii de proliferare Ki-67 și vimentina.

### 3. REZULTATE

Studiul a inclus 71 de pacienți cu AH, distribuite în 2 categorii, funcționale (61,97%) și nefuncționale (38,02%), conform criteriilor de diagnostic clinic și biochimic anterior menționate. Dintre cele funcționale, 75% au fost cazuri de acromegalie, 30,45% cazuri de boala Cushing și 4,54% prolactinoame. Din punct de vedere demografic, 56,33% au fost de sex masculin (40 de pacienți), iar 43,66% au fost de feminin (31 de paciente). Mediana vârstei la diagnostic a fost de 47 ( $\pm 13,02$ ) de ani. În diagrama de mai jos se poate observa distribuția pe grupe de vârstă, cei mai mulți pacienți fiind între 41-55 ani (35,21%).

Dintre toate AH incluse în studiu, doar 5,63% au avut diametrul maxim la diagnostic sub 1 cm, majoritatea fiind macroadenoame, cu un procent de AH gigant de 16,9% din totalul cazurilor. Studiul nostru a identificat macroadenoame hipofizare într-un procent de 92,95%, cu prezența invaziei la nivelul sinusului cavernos în 59,15% dintre cazuri. Diametrul mediu la diagnostic a fost de 26,3 mm ( $\pm 13,48$ ). Vârsta la diagnostic nu s-a corelat cu dimensiunea tumorală la diagnostic atunci când a fost evaluat tot lotul de studiu ( $p=0,7$ ,  $r=0,045$ ), dar nici în cazul adenoamelor hipofizare secretante de GH ( $p=0,2$ ,  $r=-0,2$ ) sau a celor nefuncționale ( $p=0,6$ ,  $r=0,09$ ).

Din cele 71 de cazuri de AH, 33 au avut pattern de creștere solid (difuz), 21 au fost de tip alveolar, 14 de tip papilar și 3 de tip trabecular. Din numărul total de cazuri cu pattern de creștere solid, 90,9% au fost de tip acidofil, 9,09 de tip bazofil. În ceea ce privește patternul

papilar, 92,85% din cazuri au fost AH de tip acidofil, restul de 7,14% fiind de tip bazofil. Patternul trabecular s-a întâlnit în 4,22% din totalul cazurilor, fiind de tip acidofil. După evaluarea morfologică, a urmat evaluarea IHC pentru hormonii adenohipofizari. Peste jumătate din cazurile de AH (57,74%) au avut expresie pozitivă de GH, în grade variabile de intensitate, în timp ce 25,25% au exprimat PRL. Expresia de ACTH a fost întâlnită în 25,25% din totalul cazurilor de AH incluse în studii, pe când expresia TSH a fost evidențiată într-un procent mai mic de cazuri (5,63%).

Un alt pas în evaluarea imunohistochimică a fost reprezentat de expresia factorilor de transcripție PIT-1, TPIT și SF-1. Aproape jumătate din totalul AH au avut expresie pozitivă pentru PIT-1 (47,88%), iar dintre acestea, 8,82% au asociat intensitate slabă a expresiei. Expresia pozitivă nucleară pentru factorul de transcripție SF-1 a fost identificată în 28,16% dintre cazuri, iar cea a TPIT în 12,67% dintre cazuri. O situație particulară este reprezentată de expresia pentru SF-1 la nivel citoplasmatic, care a fost evidențiată în 21,12% dintre cazurile incluse în studiu.

După evaluarea IHC, a fost efectuată reclassificarea AH conform expresiei hormonilor adenohipofizari, asociat cu expresia factorilor de transcripție, conform criteriilor clasificării OMS 2017. Dintre cele 33 de cazuri de acromegalie incluse (inițial clasificate din punct de vedere clinic și biochimic ca fiind 29 de cazuri de AH secretante de GH și 4 cazuri cu secreție mixtă de GH și PRL), reclassificarea a evidențiat 29 de cazuri de mamosomatotropinoame, cu expresie de GH/PRL/TSH în diverse combinații (dar toate cu manifestare clinică acromegalia) și 4 cazuri de AH având combinații IHC neobișnuite. În lotul de AH funcționale au mai fost incluse 2 cazuri de prolactinoame și 9 cazuri de corticotropinoame funcționale. Cele 4 AH plurihormonale PIT-1 pozitive identificate în studiu au asociat din punct de vedere clinic acromegalie, certificată serologic, iar din punct de vedere HP, o bună diferențiere celulară și tinctorialitate puternic acidofilă, pledând pentru varianta tumorală matură.

În studiul actual, cuplarea imunohistochimiei hormonale cu cea a factorilor de transcripție PIT-1, TPIT și SF-1 a permis infirmarea diagnosticului de plurihormonalitate în anumite cazuri, dar și identificarea unor zone de reactivitate focală pentru multipli hormoni (de exemplu pentru linia PIT-1), care ar fi putut fi interpretată eronat ca fiind țesut non-tumoral. În urma evaluării IHC pentru hormonii adenohipofizari și pentru factorul de transcripție PIT-1 a lotului de pacienți cu acromegalie, numărul cazurilor de AH având combinații neobișnuite a fost de 7 din totalul de 33 de AH secretante de GH, ulterior, după evaluarea suplimentară a factorilor de transcripție TPIT și a SF-1, numărul acestora s-a redus cu 50%.



Interesantă a fost, în cazurile de boală Cushing, co-expresia IHC a ACTH cu hormonul de creștere, entități rare, de obicei cu manifestări tipice acromegaliei. Se pot asocia, cum s-a evidențiat în studiul de față, cu expresia pozitivă a PIT-1, expresie ce poate fi cauza modificărilor IHC identificate.

Deși în studiul actual procentul de AH nefuncționale a fost de 38%, după evaluarea IHC pentru hormonii adenohipofizari și pentru factorii de transcripție corespunzători, procentul de AH cu celule nule a fost de 5,63% din totalul cazurilor incluse. În studiu au fost identificate 3 AH corticotrope silențioase, atât prin expresia pozitivă pentru ACTH, cât și prin cea a factorului de transcripție corespunzător, TPIT. Acestea au fost macroadenoame hipofizare, asociind simptomele caracteristice compresiei tumorale.

În unele cazuri particulare de AH nefuncționale, localizarea intracitoplasmatică a factorului steroidogenic 1 în celulele tumorale rezidente spațiilor perivasculare s-a asociat cu creșterea intensității reacției imunohistochimice pentru GH și ACTH la nivelul ariilor respective, acest aspect sugerând un potențial rol de inductor al SF-1 în dezvoltarea/diferențierea adenoamelor hipofizare având combinații hormonale neobișnuite.

Într-un procent destul de ridicat de adenoame hipofizare, expresia factorului de transcripție SF-1 a fost de intensitate scăzută sau focală, chiar și în cazul adenoamelor hipofizare gonadotrope.

Evaluarea indicelui de proliferare Ki-67 a relevat majoritar o valoare sub 3% (86,11% din cazuri), valoarea de peste 3% fiind identificată în 10 cazuri de AH. Diametrul tumoral la diagnostic cu nu s-a corelat cu valoarea indicelui Ki-67 ( $p=0,18$ ,  $r=-0,15$ ). Tendința AH de infiltrare locală și invazie a țesuturilor adiacente pare a nu se corela mereu cu aspectele histologice ale tumorii, AH invazive neavând neapărat aspecte histologice precum activitatea mitotică crescută, atipiile nucleare sau pleiomorfismul celular. Adenoamele hipofizare prezintă, în general, o rată de creștere variabilă, cu un potențial de invazie și de recurență variabil. Rata recurenței este destul de greu de prezis fără o evaluarea imunohistochimică și chiar moleculară completă, unele AH care inițial păreau a avea rată de proliferare redusă pot achiziționa, de-a lungul evoluției, un ritm de creștere și proliferare mai rapid și pot determina recidive agresive.

#### 4. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Deși intervenția chirurgicală este prima linie terapeutică pentru majoritatea AH, există diverse linii terapeutice medicamentoase care pot fi utilizate cu succes pentru controlul hipersecreției hormonale, conform ghidurilor clinice în vigoare.

Abordarea diagnostică tradițională a tumorilor hipofizei anterioare, care include evaluarea expresiei imunohistochemice a hormonilor adenohipofizari trebuie completată cu identificarea factorilor de transcripție (PIT-1, TPIT, SF-1). Diagnosticul precis este critic pentru a avea o abordare corectă a cazurilor, mai ales pentru a ghida atitudinea terapeutică încă de la primele evaluări ale pacienților.

Pornind de la clasificarea adenoamelor hipofizare bazată pe tinctorialitate (acidofile/bazofile/cromofobe), în prezent aceste formațiuni proliferative adenohipofizare sunt grupate conform liniilor celulare din care provin, fiind în strânsă conexiune cu factorii de transcripție menționați anterior. Având în vedere și variabilitatea celulară de la nivel hipofizar (celule epiteliale neuroendocrine, stromale, neuroni sau celule gliale), progresul diagnosticului anatomopatologic și imunohistochemic este relevat de claritatea criteriilor de clasificare a adenoamelor hipofizare.

Singurul factor prognostic preoperator pentru evoluția postoperatorie a adenoamelor hipofizare este invazia la nivelul sinusului cavernos. Indicele Ki-67 nu s-a corelat cu caracterul invaziv sau cu riscul de recurență în studiul de față.

Adenoamele hipofizare cu celule nule sunt entități foarte rare, care au expresie negativă atât pentru hormonii adenohipofizari, cât și pentru cei trei factori de transcripție. Aceste criterii stricte necesare diagnosticului permit diferențierea acestui subtip tumoral considerat mai agresiv și individualizarea atitudinii terapeutice.

Peste 50% dintre adenoamelor hipofizare nefuncționale din punct de vedere clinic și biochimic sunt, de fapt, gonadotropinoame silențioase, unele dintre acestea având expresie imunohistochemică negativă a hormonilor FSH și LH. Factorul de transcripție SF-1 este un marker specific al liniei gonadotrope de diferențiere.

O dată identificate subtipurile de AH prin imunohistochimie, utilizarea informațiilor clinice și biochimice au permis definirea variantelor funcționale și a celor silențioase. Global, evaluarea imunohistochemică a permis identificarea corectă a subtipurilor de adenoame hipofizare funcționale.

Adenoamele hipofizare care asociază combinații hormonale neobișnuite nu reflectă, de obicei, specificitatea liniei celulare corespunzătoare.

Adenoamele hipofizare cu celule nule sunt cele cu imunoexpresie negativă atât pentru hormonii adenohipofizari, cât și pentru factorii de transcripție corespunzători.

Prolactinoamele la sexul masculin și corticotropinoamele silențioase se asociază cu un comportament mai agresiv, fiind necesară evaluarea IHC precoce pentru tratamentul țintit.

Adenoamele hipofizare gonadotrope au fost silențioase și au asociat, pe lângă expresia hormonilor gonadotropi, și expresia SF-1, acesta fiind un marker specific al liniei gonadotrope. Chiar dacă expresia IHC pentru gonadotropi este negativă, imunoexpresia SF-1 poate fi pozitivă, evidențiind diagnosticul de gonadotropinom silențios. Asocierea expresiei SF-1 la nivel nuclear sau citoplasmatic în cazul celorlalte tipuri de adenoame hipofizare poate determina un caracter mai agresiv.

Identificarea AH silențioase poate avea implicații terapeutice, mai ales în cazul celor cu potențial de recurență recunoscut (corticotropinoame silențioase), în vederea terapiilor specifice țintite și a controlului bolii.

Determinarea IHC a factorilor de transcripție specifici adenohipofizari poate îmbunătăți identificarea adenoamelor hipofizare cu celule nule, cât și a celor plurihormonale. Cu toate acestea, evaluarea imunohistochimică prezintă anumite limitări, fiind o tehnică semicantitativă și subiectivă, dependentă de observator. În plus, anticorpii necesari pentru detecția factorilor de transcripție nu sunt comercializați la scară largă, astfel restrângând posibilitatea utilizării lor la câteva centre de referință de la nivel mondial.

De asemenea, o perspectivă importantă pentru diagnosticul tumorilor hipofizare o reprezintă asocierea și corelarea caracteristicilor imunohistochimice cu cele genetice și moleculare, în vederea validării clasificării bazate pe imunodetekția hormonală coroborată cu cea a factorilor de transcripție.

Deși controversată, având în vedere rezultatele variabile și caracteristicile particulare ale anumitor tumori adenohipofizare, termenul de tumoră neuroendocrină hipofizare este, de multe ori, potrivit pentru a caracteriza comportament agresiv și imprevizibil al adenoamelor hipofizare.

Răspunsul la întrebarea: au factorii de transcripție rol prognostic în evoluția adenoamelor hipofizare? este afirmativ dacă ne raportăm la următoarele:

- stabilirea unui diagnostic histologic precis
- stabilirea atitudinii terapeutice individualizate și a intervalelor de monitorizare
- identificarea adenoamelor hipofizare silențioase și a celor plurihormonale
- identificarea adenoamelor hipofizare cu potențial agresiv.

## **Contribuția personală**

Până la această dată, acesta este primul studiu din România care abordează evaluarea modernă imunohistochimică a adenoamelor hipofizare, în sensul includerii expresiei factorilor de transcripție PIT-1, TPIT și SF-1 în bilanțul diagnostic de rutină și asocierea datelor clinice, serologice și imagistice. Acest lucru permite o clasificare corectă a tumorilor hipofizare și, de asemenea, evaluarea unor markeri de agresivitate și cu potențial prognostic.

Lucrarea de față a validat criteriile pentru diagnosticul și clasificarea adenoamelor hipofizare din cea mai recentă clasificare a acestora publicată de Organizația Mondială a Sănătății în 2017, aliniindu-ne astfel la marile centre de referință de la nivel mondial.

Impactul viitor va fi unul major, ținta fiind, de fapt, integrarea evaluării expresiei imunohistochimice a factorilor de transcripție în bilanțul uzual al pacienților cu tumori hipofizare.

Rezultatele obținute sunt în concordanță cu cele publicate în literatură, demonstrând astfel acuratețea tehnicii utilizate și claritatea datelor.

În concluzie, putem afirma că evaluarea imunohistochimică a factorilor de transcripție PIT-1, TPIT și SF-1 reprezintă un instrument util în evaluarea tumorilor hipofizare, cu implicații diagnostice (privind sistemul de clasificare și criteriile de agresivitate), dar și terapeutice, având în vedere versatilitatea clinică, biochimică și imunohistochimică a acestor tumori care au într-adevăr caracteristici neuroendocrine.

## BIBLIOGRAFIE

- [1] Dworakowska D, Grossman AB. The pathophysiology of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:525–41. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.004>.
- [2] Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:257–66. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.40>.
- [3] Megnis K, Mandrika I, Petrovska R, Stukens J, Rovite V, Balcere I, et al. Functional Characteristics of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells from Pituitary Adenomas. *Stem Cells Int* 2016;2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7103720>.
- [4] Asa SL, Ezzat S. The Cytogenesis and Pathogenesis of Pituitary Adenomas\*. *Endocr Rev* 1998;19:798–827. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.6.0350>.
- [5] Mete O, Asa SL. Structure, Function, and Morphology in the Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors: the Importance of Routine Analysis of Pituitary Transcription Factors. *Endocr Pathol* 2020;31:330–6. <https://doi.org/10.1007/s12022-020-09646-x>.
- [6] Gomez-Hernandez K, Ezzat S, Asa SL, Mete Ö. Clinical Implications of Accurate Subtyping of Pituitary Adenomas: Perspectives from the Treating Physician. *Turk Patoloji Derg* 2015;31 Suppl 1:4–17. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2015.01311>.
- [7] Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? *Acta Neuropathol* 2006;111:1–7. <https://doi.org/10.1007/s00401-005-1093-6>.
- [8] Nishioka H, Inoshita N, Mete O, Asa SL, Hayashi K, Takeshita A, et al. The Complementary Role of Transcription Factors in the Accurate Diagnosis of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol* 2015;26:349–55. <https://doi.org/10.1007/s12022-015-9398-z>.
- [9] Lopes MBS. World Health Organization 2017 Classification of Pituitary Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020;49. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.05.001>.
- [10] Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol* 2017;134:521–35. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1769-8>.
- [11] Villa C, Vasiljevic A, Jaffrain-Rea ML, Ansorge O, Asioli S, Barresi V, et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. *Virchows Arch* 2019;475:687–92. <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02655-0>.
- [12] Ho KKY, Fleseriu M, Wass J, van der Lely A, Barkan A, Giustina A, et al. A tale of pituitary adenomas: to NET or not to NET: Pituitary Society position statement. *Pituitary*

- 2019;22:569–73. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00988-2>.
- [13] Trouillas J, Jaffrain-Rea M-L, Vasiljevic A, Raverot G, Roncaroli F, Villa C. How to Classify the Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers (Basel)* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/cancers12020514>.
- [14] Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol* 2017;134:521–35. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1769-8>.
- [15] 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;126:123–35. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1084-y>.
- [16] Meij BP, Lopes MBS, Ellegala DB, Alden TD, Laws ER. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2002;96:195–208. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.2.0195>.
- [17] Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, Dekkers O, Popovic V, Wierinckx A, et al. Are aggressive pituitary tumors and carcinomas two sides of the same coin? Pathologists reply to clinician’s questions. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21:243–51. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09562-9>.
- [18] Kasuki L, Raverot G. Definition and diagnosis of aggressive pituitary tumors. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21:203–8. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09531-x>.
- [19] Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European society of endocrinology clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2018;178:G1–24. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0796>.
- [20] Burcea IF, Năstase VN, Cîmpean AM, Ceaușu AR, Baciu I, Căpățină C, et al. Clinicopathological Features of Growth Hormone-producing Pituitary Adenomas and Correlation With Preoperative Laboratory Findings. *Anticancer Res* 2021;41:2669–80. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15048>.
- [21] Manojlovic-Gacic E, Bollerslev J, Casar-Borota O. Invited Review: Pathology of pituitary neuroendocrine tumours: present status, modern diagnostic approach, controversies and future perspectives from a neuropathological and clinical standpoint. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2020;46:89–110. <https://doi.org/10.1111/nan.12568>.

## LISTA DE LUCRĂRI

### I. Articole publicate

1. **Burcea IF**, Năstase VN, Cîmpean AM, Ceașu AR, Baci I, Căpățînă C, Dușceac R, Găloiu S, Niculescu D, Radian Ș, Trifănescu R, Dumitrașcu A, Cocoșilă LC, Raica M, Poiană C. Clinicopathological Features of Growth Hormone-producing Pituitary Adenomas and Correlation With Preoperative Laboratory Findings. *Anticancer Res.* 2021 May;41(5):2669-2680. doi: 10.21873/anticancerres.15048. PMID: 33952498 (Factor de impact 1,994)
2. **Burcea IF**, Năstase VN, Poiană C. Pituitary transcription factors in the immunohistochemical and molecular diagnosis of pituitary tumours - a systematic review. *Endokrynol Pol.* 2021;72(1):53-63. doi: 10.5603/EP.a2020.0090. PMID: 33749818 (Factor de impact 1,582)
3. **Burcea IF**, Poiană C. Updates in aggressive pituitary tumors. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2020 Apr-Jun;16(2):267-273. doi: 10.4183/aeb.2020.267. PMID: 33029249; PMCID: PMC7535899 (Factor de impact 0,550)

### II. Lucrări prezentate la manifestări științifice naționale și internaționale

1. **Iulia Florentina Burcea**, Valeria Năstase, Anda Dumitrașcu, Cătălina Poiană, Acromegalia necontrolată, posibil factor de risc pentru patologia tumorală, Congresul Societății Române de Endocrinologie cu participare internațională, Iulie 2021, Manifestare desfășurată online
2. **Iulia Florentina Burcea**, Markerii imunohistochimici de agresivitate în adenoamele hipofizare, Curs de Endocrinologie Oncologică, Modul 2, Aprilie 2021, UMF “Carol Davila” București
3. Roxana Ioana Dumitriu, **Iulia Florentina Burcea**, Roxana Dușceac, Valeria Nicoleta Năstase, Cătălina Poiană, Prognostic Factors in Acromegaly: A Case Series,

Endocrine Practice, Volume 27, Issue 6, Supplement, 2021, Page S128, ISSN 1530-891X, <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.04.739>.

4. Roxana Dumitriu, **Iulia Florentina Burcea**, Roxana Dusceac, Cătălina Poiană, Managing pituitary disease during COVID-19 pandemic: A case report; Endocrine Abstracts (2021) 73 AEP568, DOI: 10.1530/endoabs.73.AEP568

5. **Iulia Florentina Burcea**, Cătălina Poiană, Boala Cushing: provocări diagnostice, terapeutice și corelații clinico-patologice, prezentare de caz, Comunicare orală, Webinar Raport de gardă între specialități, 26-27 martie 2021

6. **Iulia Florentina Burcea**, Roxana Dușceac, Ionela Baciuc, Cristina Căpățînă, Dan Niculescu, Cătălina Poiană, SAT-267 Pregnancy in Acromegaly: Report of Five Cases, Journal of the Endocrine Society, Volume 4, Issue Supplement 1, April-May 2020, SAT-267, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.1420>

7. Roxana Dumitriu, Roxana Dușceac, **Iulia Florentina Burcea**, Ionela Baciuc, Cristina Căpățînă, Anda Dumitrașcu & Cătălina Poiană, Pregnancy and pituitary adenomas: A case series, Endocrine Abstracts (2020) 70 AEP713 | DOI: 10.1530/endoabs.70.AEP713

8. **Iulia Florentina Burcea**, Cătălina Poiană, Residual hypercortisolism after complex therapy for ACTH-secreting pituitary macroadenoma, Oral communication, AACE-AME First Update in Endocrinology, April 8-10, 2019, Torino, Italia

9. **Iulia Burcea**, Cătălina Poiană, Cazuri clinice – Patologie Hipofizară, Comunicare orală, Curs Postuniversitar de Patologie Hipofizara, 17-18 ianuari, 2019 Timisoara, Romania

10. **Iulia Florentina Burcea**, Cristina Căpățînă, Cătălina Poiană, An immunohistochemical study on pituitary adenomas;; Endocrine Abstracts (2018) 56 P864 | DOI: 10.1530/endoabs.56.P864

11. **Iulia Florentina Burcea**, Simona Găloiu, Cătălina Poiană, Provocări terapeutice într-un caz de boală Cushing cauzat de un adenom hipofizar gigant – prezentare de



caz, Poster, Al XXV-lea Congres Național de Endocrinologie, 22-24 iunie 2017, Cluj-Napoca, Romania

12. Simona Găloiu, **Iulia Florentina Burcea**, Simona Silea, Oana Voicu, Ionela Baci, Anda Dumitrașcu, Andra Caragheorgheopol, Cătălina Poiană, Residual tumour diameter may influence reduced survival in females with nonfunctioning pituitary macroadenomas, *Endocrine Abstracts* (2017) 49 EP1007, DOI: 10.1530/endoabs.49.EP1007

13. **Iulia Florentina Vărgatu**, Simona Găloiu, Ionela Baci, Șerban Radian, Andra Caragheorgheopol, Anda Simona Dumitrașcu, Vasile Ciubotaru, Cătălina Poiană, Remisia bolii dupa terapie multimodală la un pacient cu acromegalie sporadică și mutație a genei AIP, Poster, Congresul Comun al Societății Române de Endocrinologie și al Societății Române de Psihoneuroendocrinologie, Iunie 2016, Brașov, Romania

14. **Iulia Florentina Vărgatu**, Andra Caragheorgheopol, Anda Simona Dumitrașcu, Monica Livia Gheorghiu, Răspuns rapid la terapia cu agoniști dopaminergici în două cazuri de prolactinom gigant, Poster, Congresul Comun al Societății Române de Endocrinologie și al Societății Române de Psihoneuroendocrinologie, Iunie 2016, Brașov, Romania

15. **Iulia Florentina Vărgatu**, Andra Caragheorgheopol, Anda Simona Dumitrașcu, Vasile Ciubotaru, Monica Livia Gheorghiu, Acromegalie persistentă postoperator sau valoare IGF-1 discordant crescută?, Poster, Al XX-lea simpozion RPNES, 19-21 Noiembrie 2015, Craiova, Romania

16. Monica Livia Gheorghiu, **Iulia Florentina Vărgatu**, Raluca Trifănescu, Anda Dumitrașcu, Andra Caragheorgheopol, Evoluția pacienților cu acromegalie cu valori discordante GH-IGF-1 în timpul tratamentului medicamentos, Poster, SfE BES, 2-4 Noiembrie 2015, Edinburgh, Marea Britanie, *Endocrine Abstracts* (2015) 38 P338, DOI: 10.1530/endoabs.38.P338