

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPOFİZ ADENOMLARININ HİSTOPATOLOJİK
KLASİFİKASYONU VE KI 67 EKSPRESYONUNUN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. EÇİNE YEŞİM ATAK**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYLAR POYRAZ**

**ANKARA
TEMMUZ 2013**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında tecrübesini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Aylar Poyraz başta olmak üzere, yetişmemde büyük katkıları bulunan diğer ana bilim dalı hocalarım Prof. Dr. Ömer Uluoğlu, Prof. Dr. Leyla Memiş, Prof. Dr. Ayşe Dursun, Prof. Dr. Gülen Akyol, Prof. Dr. Nalan Akyürek, Prof. Dr. Özlem Erdem, Doç. Dr. İpek Işık Gönül, Yrd. Doç. Dr. Özgür Ekinci, Yrd. Doç. Dr. Güldal Yılmaz ve Yrd. Doç. Dr. Pınar Uyar Göçün'e; birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım ve daima sevgi ve saygı çerçevesi içerisinde çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma; Gazi Patolojinin laboratuvarından sekreterliğine ve arşivine kadar diğer tüm çalışanlarına; tezimin çok önemli bir kısmını oluşturan istatistiksel çalışmalarımı yapan araştırma görevlisi arkadaşım, çok nazik ve sevecen Dr. Tuğba Özdemirkan'a; ayrıca, asistanlığım süresince beni hep yüreklendiren ve çocuklarıma hem annelik hem babalık yapan sevgili eşim Ali Atak'a, büyük bir sabır ve özveriyle bana hep destek olan canım çocuklarım Erdem ve Erдің'e en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar, GRAFİKLER VE RESİMLER	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hipofiz Anatomisi, Embriyolojisi, Histolojisi	2
2.1.1. Anatomisi	2
2.1.2 Embriyolojisi ve Histolojisi	2
2.2. Hipofiz Tümörleri	5
2.2.1. Tanım	5
2.2.2. Epidemiyoloji	7
2.3. Hipofiz Adenomları	7
2.3.1. Sınıflama	7
2.3.2. Patogenez	10
2.3.3. Derecelendirme	12
2.3.4. Hipofiz Adenomu Tipleri	12
2.3.4.1 Prolaktin Sekrete Eden Adenomlar	12
2.3.4.2. Growth Hormon Sekrete Eden Adenomlar	14
2.3.4.3. Mikst GH/PRL Sekrete Eden Adenomlar	17
2.3.4.4. ACTH sekrete eden adenomlar	19
2.3.4.5. Gonadotrop Sekrete Eden Adenomlar	21
2.3.4.6. Null cell adenom ve onkositom	23
2.3.4.7. TSH Sekrete Eden Adenomlar	25
2.3.4.8. Plurihormonal Adenomlar	25
2.3.4.9. Hipofiz apopleksisi	26
2.4. Hipofiz karsinomları	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Olguların Seçilmesi	28

3.2. Morfolojik parametreler	28
3.3. Doku mikroyarray hazırlanması	30
3.4. Gümüş boyası hazırlanması	31
3.5. Kullanılan istatıksel yöntemler	32
4. BULGULAR	34
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Tümör Karakteristikleri	34
4.2. Morfolojik ve Histolojik Olarak Olguların İncelenmesi	42
4.3. İmmünohistokimyasal ve Histokimyasal Olarak Olguların İncelenmesi	48
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	70
7. ÖZET	75
8. SUMMARY	77
9. KAYNAKLAR	79

TABLolar, GRAFİKLER VE RESİMLER

Tablolar

Tablo 1.	Hipofiz bezi ve sellar bölgenin tümörleri ve tümör benzeri lezyonları .	6
Tablo 2.	Hipofiz adenomlarının morfolojik ve fonksiyonel sınıflandırılması	9
Tablo 3.	Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı.....	35
Tablo 4.	Hipofiz adenomlarının subtiplere göre dağılımı.	38
Tablo 5.	Olguların Morfolojik Ve Histolojik Özelliklerinin Dağılımı.....	43
Tablo 6.	Ki 67 Proliferasyon Belirteçleri.	48
Tablo 7.	Tümör Boyutlarına Göre Ki 67 Proliferasyon Belirteci Gruplarının Dağılımı.	49
Tablo 8.	Vakaların Radyolojik İnvazyon Durumuna Göre Ki 67 Proliferasyon Belirteç Gruplarının Dağılımı.	49
Tablo 9.	Rekürrens Varlığına göre Ki 67 Proliferasyon Belirteç Gruplarının Dağılımı.	50
Tablo 10.	Adenom Subtiplerine Göre Atipik Adenomların Dağılımı.....	51
Tablo 11.	Adenom Subtiplerine Göre Rekürrens Varlığının Dağılımı.	52
Tablo 12.	Adenom Subtiplerine Göre Radyolojik İnvazyon Varlığının Dağılımı.	53
Tablo 13.	Mitoz Gruplarına Göre Rekürrens Dağılımı.	54
Tablo 14.	Mitoz Gruplarına Göre Tümör boyutlarının Dağılımı.	54
Tablo 15.	Mitoz Gruplarına Göre Radyolojik Olarak İnvazyon Varlığının Dağılımı.	55
Tablo 16.	Mitoz Gruplarına Göre Ki 67 Proliferasyon Belirteç Gruplarının Dağılımı.	56
Tablo 17.	Vakaların Radyolojik İnvazyon Durumuna Göre Rekürrens Varlığının Dağılımı.	56
Tablo 18.	Tümör Boyutlarına Göre Rekürrens Varlığının Dağılımı.....	57
Tablo 19.	Tümör Boyutlarına Göre Radyolojik İnvazyon Varlığının Dağılımı....	58
Tablo 20.	Vakaların Klinik Olarak Fonksiyonellik Durumuna Göre Radyolojik İnvazyon Varlığının Dağılımı.	58
Tablo 21.	Vakaların Klinik Olarak Fonksiyonellik Durumuna Göre Rekürrens Dağılımı.	59
Tablo 22.	Vakaların Klinik Olarak Fonksiyonellik Durumuna Göre Ki 67 Proliferasyon Belirteci Dağılımı.	60

Grafikler

Grafik 1. Adenom Subtiplerinin Dağılımı.....	38
Grafik 2. Ki 67 Belirteçlerinin %3'ün Altında Ve %3 ve Üzerinde Olması Göre Tümör Boyutları Ve Radyalojik İnvazyon Varlığının Dağılımı.....	50

Resimler

Resim 1. Hormonların hipofiz dokusu üzerinde yerleşimlerinin şematik gösterimi.....	5
Resim 2. Belirgin derecede atipi ve pleomorfizm gösteren hipofiz adenomu. (H&Ex200).....	36
Resim 3. Atipik hipofiz adenomu, Ki 67 %3'ün üstünde. (H&Ex200)	36
Resim 4. Kemik invazyonu gösteren hipofiz adenomu. (H&Ex100).....	37
Resim 5. İnvaziv adenom, sinüs submukozası invazyonu (H&Ex100)	37
Resim 6. Diffüz patternde, prolaktinoma (H&Ex100)	39
Resim 7. İmmünohistokimyasal olarak PRL ekspresyonu gösteren hipofiz adenomu (H&Ex100)	39
Resim 8. Diffüz patternde asidofilik somatotrop adenom. (H&Ex 200).....	40
Resim 9. İmmünohistokimyasal olarak GH ekspresyonu gösteren hipofiz adenomu. (H&Ex 40)	40
Resim 10. Diffüz papiller patternde, bazofilik ACTH hücreli adenom (H&Ex200).....	41
Resim 11. İmmünohistokimyasal olarak yoğun ACTH ekspresyonu gösteren kortikotrop. (H&Ex100).....	41
Resim 12. Bazofil görünümde hipofiz adenomu. (H&Ex400).....	44
Resim 13. Asidofil görünümde hipofiz adenomu. (H&Ex400)	44
Resim 14. Papiller pattern hipofiz adenomu (H&Ex40)	45
Resim 15. Papiller pattern (psödorozet) hipofiz adenomu. (H&Ex100).....	45
Resim 16. Atipik mitoz, atipik adenom (H&Ex400).....	46
Resim 17. Atipik hipofiz adenomunda geniş, coğrafik nekroz alanları. (H&Ex100).....	46
Resim 18. Yaygın nekroz alanı içinde kemik invazyonu. (H&Ex40).....	47
Resim 19. Retikülin çatının kaybolduğu hipofiz adenomu alanları ve üstte normal hipofiz dokusu. (H&Ex100).....	47

1. GİRİŞ

Hipofiz adenomları yavaş büyüyen benign tümörler olup, kafa içi neoplazilerinin %10-15'ini oluştururlar. Genel olarak tıbbi ya da cerrahi olarak tam tedavi edilirler. Adenomun tekrarlama veya büyümesi olguların çok az bir kısmında tanımlanmakta ve hastada, kemiğe, kavernoöz sinüse ve sellaya uzanımı ile ciddi hasar oluşturmaktadır. Bu nedenle tekrarlama riski olan olguları belirlemek amacıyla bir takım immünohistokimyasal parametreler önerilmiştir. Ki 67 proliferasyon belirteci, mitotik indeks, invaziv büyüme ve yaygın nükleer p53 pozitifliği adenomların prognostik özelliğini ortaya koyan belirteçlerdir. [1]

2004 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) endokrin tümörlerin histolojik klasifikasyonunda bu 4 parametreden Ki 67 proliferasyon belirtecinin %3 ve üzerinde olması, tekrarlama riski olan olguların ortaya konmasında diğer parametrelere göre önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir. [1]

Ki 67 ve p53'ü immünohistokimyasal boyamanın hipofiz adenomlarındaki yeri tartışmalıdır. Ki 67 proliferasyon belirtecinin %3 ve üzerinde olması ve yaygın nükleer p53 immünreaksiyonu noninvaziv adenomlarda görülmezken, hipofiz karsinomlarının tümünde saptanan özelliklerdir. [1]

Çalışmamızda 2006-2013 yılları arasında GÜTF Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalında hipofiz adenomu tanısı alan olguları dahil ederek, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2004 sınıflamasında önerilen ve tanısal ve prognostik anlamı olan Ki 67 proliferasyon belirtecinin histopatolojik subtiplerle ve prognozla ilişkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipofiz Anatomisi, Embriyolojisi, Histolojisi

2.1.1. Anatomisi

Hipofiz erişkinde yaklaşık 13x9x6mm boyutlarında, 0.4-0.9gr, ortalama 0.6gr ağırlığındadır. Kadınlarda ve laktasyon döneminde daha ağır olabilir. [2, 3]

Hipofiz beyin tabanında sfenoid kemikte orta hatta bulunan ‘’sella tursika’’ adı verilen, kemik bir yuvada bulunmaktadır. Hipotalamusa damarların çevrelediği ve nöral bağlantının bulunduğu infundibular sap ile asılı durmaktadır.

Hipofiz temel olarak ön hipofiz yani adenohipofiz ve arka hipofiz yani nörohipofiz olarak 2’ye ayrılır. Ön hipofiz %75-80’lik kısmını oluşturur. Ve Pars distalis, pars intermedia ve pars tuberalis olmak üzere 3 komponente ayrılır.

Hipofiz önemli anatomik yapılarla çevrilidir. Her 2 lateralinde kavernöz sinüsler mevcuttur. Kavernöz sinüsler içinde internal karotid arterler, venöz pleksus, III, IV, V ve VI. kranial sinirler bulunur. Üst kısmında optik sinir ve optik kiazma, alt kısmında sfenoid kemik ve sfenoid sinüs bulunmaktadır. Bezin üst tarafı dura materin uzantısı olan diyafragmatik sella ile örtülüdür. Diğer alanlarda ise ince bağ dokusu kapsülü ile sarılmıştır.

2.1.2 Embriyolojisi ve Histolojisi

Gebeliğin erken döneminde hipofizin bir bölümü olan adenohipofiz ya da anterior hipofiz oral ektodermden bir cep şeklinde yukarıya doğru büyüyen ve

Ratke kesesi olarak adlandırılan kalın doku kitlesinden meydana gelir. Gebeliğin 6. haftasında oral boşluğun tavanından ayrılır. Ve eş zamanlı olarak aşağıya doğru büyüyen ve nöral ektodermden kaynaklanan infundibular uzantının hemen önüne yerleşir. Ratke kesesinin ön duvarında hızlı hücre çoğalması sonucu anterior lobun önemli kısımlarından pars distalisi oluşturur. [4]

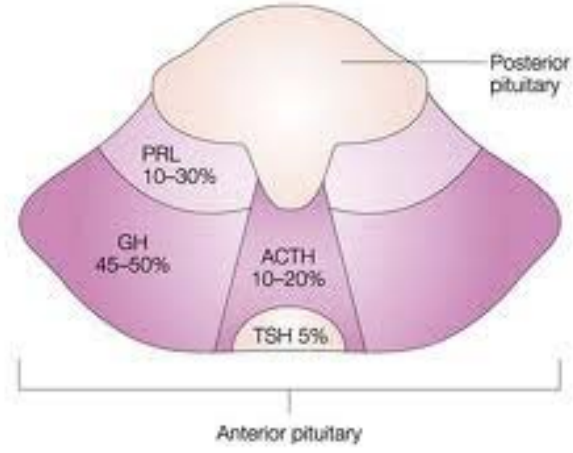
Nöral ektodermden gelişen ve aşağı doğru uzanan dokudaki hücreler, nörohipofizi yani pars nevrozayı (posterior, arka lob) oluşturur. Nörohipofiz, hipofizin beyin ile nöral bağlantısını sağlayan bölümüdür. Ratke kesesi, yarık ya da kolloid içeren kistik yapılar şeklinde nörohipofizin ön sınırında kalıcı olabilmektedir. Yarığın üst kısmındaki adenohipofiz ince bir hat şeklinde posterior lobla birleşerek pars intermedya'yı oluşturur. Adenohipofizin üst kısmı da infundibuler sapın etrafını çepeçevre sararak pars tuberalisi oluşturur. Gebeliğin 14. haftasında hipofizin gelişimi tamamlanır. Doğumdan sonra hızlıca büyür ve 3 yaş civarında plato çizer ve 10-13 yaşları arasında tekrar hızlı büyüme meydana gelir. [5]

Adenohipofiz gruplar halinde ya da asinüsler şeklinde uzanan glandüler epitel hücrelerinden meydana gelmiştir. H&E boyası ile 2 adet parankimal hücre tipi görülmektedir. Büyük, salgı granülleri içeren, yoğun boyanan **kromofil hücreler** ve küçük, salgı granülleri içermeyen ya da çok az içeren, soluk boyanan **kromofob hücrelerdir**.

Kromofiller, sitoplazmanın asidik veya bazik olmasına ve salgı granüllerinin içeriklerine göre **asidofil** hücreleri ve **bazofil** hücreleri olmak üzere

2'ye ayrılır. Asidofiller daha küçük olan hücrelerdir. Bazofiller ise daha büyük ve granüler görünümde hücrelerdir. Rutin boyalara bakıldığında bu glandüler hücrelerin bulunma sıklığı: %40 asidofil, %10 bazofil ve %50 kromofob şeklindedir. Anterior lobda 2 tip asidofil hücre bulunur: Somatotrop ve mamotrop hücreleri. Bu hücreler büyüme hormonu (GH) ve prolaktin hormonu (PRL) sentezlemektedirler. Bazofil hücreler ise 3 farklı tiptedir. Sentezledikleri hormona ve etkiledikleri hedef organa göre kortikotrop hücreler, adrenokortikotropik hormon (ACTH), gonadotrop hücreler, folikül stimüle edici hormon- lüteinize hormon (FSH-LH) ve tirotrop hücreler, tiroid stimüle edici hormon (TSH) salgırlar. Pars intermediyada bazofillerin bir tipi, *melanosit-uyarıcı hormon* (MSH) üretmektedir. [6]

Adenohipofizi oluşturan her asinüs sekretuar hücrelerin bir karışımından meydana gelmektedir. Buna rağmen hücreler bez içinde farklı oranlarda anatomik olarak dağılım gösterirler. GH üreten somatotrop hücreler ki glandın en bol bulunan hücreleridir; ortalama %50 civarındadırlar. PRL üreten mamotrop hücreler %10-30 oranındadırlar. Ve adenohipofizin yan kanadında bulunurlar. ACTH üreten kortikotrop hücreler (%15-10 oranında) daha çok önden arkaya doğru merkez yerleşimli olarak bulunurlar. FSH ve LH üreten gonadotroplar ise adenohipofizin her yerinde olabilirler. Belli bir kümülatif bölgeleri yoktur. TSH salgılayan tirotrop hücreler (%5'den az) adenohipofizin santral anteromedial bölgesinde bulunur. [2] (Resim-1)



Resim 1. Hormonların hipofiz dokusu üzerinde yerleşimlerinin şematik gösterimi.

2.2. Hipofiz Tümörleri

2.2.1. Tanım

Hipofiz tümörlerinin çoğunu adenohipofizde bulunan hücrelerden gelişen hipofiz adenomları, çok az bir kısmında hipofiz karsinomları oluşturmaktadır. Diğerleri mezenkimal, nöral veya epitelyal tümörler ve metastazlardır. [1]
(Tablo-1)

Tablo 1. Hipofiz bezi ve sellar bölgenin tümörleri ve tümör benzeri lezyonları

ÖN HİPOFİZ TÜMÖRLERİ	-Tipik adenom -Atipik adenom -Karsinom -İğsi hücreli onkositom
ARKA HİPOFİZ TÜMÖRLERİ	-Pitüisitom -Gangliositom -Granüler hücreli tümör
HİPOFİZ ORİJİNLİ OLMAYAN TÜMÖRLER	-Kraniofarenjiom -Meninjiom -Kordoma -Langerhans hücreli histiyositom -Metastazlar
KİSTİK LEZYONLAR	-Ratke kleft kisti -Araknoid kist -Epidermoid/Dermoid kist
İNFLAMATUAR LEZYONLAR	-Lenfositik hipofizit -Granümatöz hipofizit -Sarkoidoz

2.2.2. Epidemiyoloji

Hipofiz tümörleri, intrakraniyal neoplazilerin %10-15'ini oluşturur. Yapılan çalışmalarda otopsilerde %27'ye kadar varan oranlarda küçük adenomlara rastlanılmıştır.[1] [7] [8] [9]

Hipofiz adenomları ağırlıklı olarak olarak 3. ve 6. dekat arasında sıklıkla tanımlanmaktadır. Ancak pediatrik yaş grubunda da bildirilmiştir. [10] [11]

2.3. Hipofiz Adenomları

2.3.1. Sınıflama

Hipofiz adenomlarının ilk morfolojik sınıflaması 1912 yılında Cushing tarafından yapılmıştır. Son yıllarda tümör tanısında modern tekniklerin gelişmesiyle birlikte endokrin aktivite ve morfolojik özellikler arasında korelasyon, immünohistokimyasal profil ve ultrastrüktürel çalışmalarla birlikte adenohipofiz tümörlerinin patobiyolojisi hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir.

Endokrin bir sendromun eşlik edip etmemesine göre, klinik olarak **fonksiyonel adenomlar** ve **nonfonksiyonel adenomlar** olarak 2 temel gruba ayrılır. En sık görülen fonksiyonel adenomlar, sırasıyla prolaktin üreten adenomlar, GH üreten adenomlar ve ACTH üreten adenomlardır. [12]

Tüm hipofiz adenomlarının 1/3'ü klinik ve biyokimyasal olarak hormon üretimi yapmazlar. Bu gruba FSH ve LH salgılayan gonadotrop adenomlar, az diferansiye null cell adenomlar ve sessiz adenomlar da dahildir.

Nonfonksiyonel adenomlar klinik olarak baş ağrıları, kranial sinirlere basıya bağlı nörolojik defisitler, görme alanı bozuklukları ve hipofiz sapı kompresyonuna bağlı olarak hafif hiperprolaktinemi gibi lokal kitle etkisine bağlı belirtilerle kendilerini belli ederler. [13]

Radyolojik olarak tümör boyutu ve gross anatomik özelliklerine göre **mikroadenom** ve **makroadenom** olarak da ayrılırlar. Mikroadenom 1cm'den küçük, makroadenomlar 1cm'den büyük lezyonlardır. Ve dev adenomlar 4cm'den büyük nadir görülen lezyonlardır. Makroadenomlar suprasellar uzanım, gross invazyon ve rekürrens gösterme eğilimindedirler. Hardy isimli araştırmacı tarafından önerilen radyolojik sınıflama klinik pratikte en sık kullanılan sınıflamadır. [14]

Morfolojik olarak adenomlar patolog tarafından boyanma karakteristikleri göz önüne alınarak **asidofil**, **bazofil** ve **kromofob** olarak da sınıflandırılabilirler. Hipofiz adenomları, tümör hücrelerinin hormon içeriklerine göre **immünhistokimyasal** olarak da sınıflandırılabilirler. İmmünhistokimyasal olarak sınıflama anlamlı bir klinik bilgi sağlar. Bununla birlikte immünhistokimya tek başına adenomları prognostik açıdan önemli olan subtiplerine ayıramaz. Bu noktada adenomların ultrastrüktürel analizi gereklidir. [15]

Hipofiz adenomları büyüme patternine göre de çeşitlilik gösterirler. **Diffüz**, **papiller**, **trabeküler**, **iğsi hücreli** ve **alveoler** olarak. Ve bunlardan herhangi biri veya birden fazla çeşidi herhangi bir adenom tipinde olabilir.

Bunların prognostik önemleri olmamasına rağmen, hipofiz adenomlarının ayırıcı tanılarında faydalı olabilir.

Pek çok merkez, 2004 Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tavsiye ettiği; klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde, tümörün morfolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel özelliklerini de göz önünde bulundurarak sınıflandırılmasını önermiştir. (Tablo-2) [1]

Tablo 2. Hipofiz adenomlarının morfolojik ve fonksiyonel sınıflandırılması

KLİNİK PREZENTASYON	ADENOM SUBTİPLERİ
PRL-sekrete eden adenomlar	Seyrek granüllü laktotrop adenom Yoğun granüllü laktotrop adenom
GH-sekrete eden adenomlar	Yoğun granüllü somatotrop adenom Seyrek granüllü somatotrop adenom
GH- ve PRL-sekrete eden adenomlar	Mikst somatotrop-laktotrop adenom Mammosomatotrop adenom Asidofilik stem cell adenom
ACTH-sekrete eden adenomlar	Kortikotrop adenom
TSH-sekrete eden adenomlar	Tirotrop adenom
Gonadotropin-sekrete eden adenomlar	Gonadotrop adenom
Non-fonksiyonel adenomlar	Null cell adenom Onkositom
Sessiz adenomlar	Sessiz Kortikotrop adenom(subtip1-2) Sessiz adenom(subtip3)

2.3.2. Patogenez

Endokrin faktörler, kalıtsal genetik eğilimler ve özel somatik mutasyonlar hipofiz adenomu gelişimine katkıda bulunan faktörlerdir. X kromozomal inaktivasyon analizi çalışmaları, hipofiz adenomlarının çoğunun monoklonal orijini olduğunu göstermiştir. [16-18]

Bugüne kadar hipofiz adenomlarında 2 tane iyi bilinen genetik anormallik tanımlanmıştır. Birisi 11q13 bölgesindeki olası tümör süpresör gende alel kaybının olduğu multiple endokrin neoplazi tip 1'deki (MEN I) genetik defektir. Tüm hipofiz adenomlarının yalnızca %3'ünü MEN I kapsar. MEN I gen sporadik hipofiz adenomlarında majör rol oynamaz. Ancak 11p13 kromozomundaki heterozigotluk kaybı sporadik hipofiz adenomlarının %15-20'sinde gösterilmiştir. [19-24]

Hipofiz adenomlarında açıklanan ikinci gen mutasyonu G-proteininin alfa-subunitinin bir nokta mutasyonu olan *gsp* nokta gen mutasyonudur. G-proteini alfa-subuniti somatotropların hücre membranındaki GH salgılatıcı hormon (GHRH) reseptörüne bağlı olarak bulunan adenil siklaz proteininin uyarıcısıdır. GHRH, GH gen transkripsiyonu ile birlikte GH sekresyonu, üretimi ve somatotrop proliferasyonunu indükler. *GSP* mutasyonu, GH-sekrete eden adenomların %40'ında, nonfonksiyonel adenomların %10'unda ve kortikotrop adenomların %5'inde tanımlanmıştır. [22, 25-28]

Hipofiz tümörlerinde rol oynayan diğer onkogenler ve tümör süpresör genler de tanımlanmıştır. Pituitar tümör-transforming gen (*PTTG*) mitoz

kontrolünde rol alan multifonksiyonel proteinleri kopyalar, hücre transformasyonu, DNA tamiri ve gen regülasyonunda görev alır. İnsanlarda 3 homolog gen tanımlanmıştır. *PTTG1*, *PTTG2* ve *PTTG3*; sırasıyla 5q33, 4p12 ve 8q22 kromozomunda bulunmaktadır. [29]

PTTG proteini normalde insan dokularında eksprese edilir. Ancak hipofiz adenomlarını da kapsayan solid tümörlerde ekspresyonu artar. *PTTG* ekspresyonu klinik olarak fonksiyonel tüm adenom subtiplerinde ve nonfonksiyonel adenomlarda tanımlanmıştır. *PTTG* hücre bağımlı kinazları fosforilleyerek büyüme faktörlerini uyarırlar. Özellikle fibroblast büyüme faktörü-2 ve anjiogenez sitümülasyonuna neden olurlar. [30-33]

3 adet hipofiz karsinomunda ve bir adet agresif prolaktinomada *H-ras* proto-onkogeninde nokta mutasyonu bildirilmiştir.[34-36]

TP53 tümör süpresör gen mutasyonu, tümörlerde en sık görülen genetik defekt olmasına rağmen hipofiz tümörgenezinde majör bir rol oynamaz. Ne *TP53* gen mutasyonu, ne de 17p delesyonları fonksiyonel yada nonfonksiyonel hipofiz adenomlarında veya hipofiz karsinomları yada metastazlarında gösterilmemiştir. Bununla birlikte *TP53* genini göstermek için yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda p53 proteinin invaziv adenomlarda ve karsinomlarda yüksek ekspresyonu gözlenmiştir. Tekrarlayan ve invaziv adenomlarda p53 proteinin yüksek ekspresyonunun anlamı açık değildir. [35, 37, 38]

Çok sayıda hipofiz adenomlarında yapılan taramalarda bir tümör süpresör gen olan *RB* mutasyonu saptanmamıştır. Bununla birlikte hipofiz karsinomlarında ve bazı yüksek dereceli invaziv adenomlarda *RB* alel kaybı izlenmiştir.[39-41]

PTTG, *H-ras*, *RB* ve *TP53* genlerindeki nokta mutasyonları hipofiz tümorgenezi ile direkt olarak ilişkili olmasa bile, bu onkogenler ve tümör süpresör genleri, karsinoma ve metastazlara ilerlemede önemli rol olabilir.

2.3.3. Derecelendirme

2004 Dünya Sağlık Örgütü'ne göre (WHO) bu tümörler *tipik adenom*, *atipik adenom* ve *hipofiz karsinomu* olarak sınıflandırılmıştır. Hipofiz adenomlarının çoğu tipik adenomlardır ve bunlar hafif histolojik özellikler, seyrek mitoz ve %3'ten az ki 67 proliferasyon indeksine sahiptirler. [1]

Atipik adenomlar ise invaziv büyüme patterni, artmış mitotik indeks, ki 67 proliferasyon belirtecini %3'ten büyük olması ve immünohistokimyasal olarak yaygın nükleer p53 pozitifliği ile karakterizedir. Ve atipik adenomlu hastaların yakından takip edilmesi önerilir. [1]

2.3.4. Hipofiz Adenomu Tipleri

2.3.4.1 Prolaktin Sekrete Eden Adenomlar

Prolaktinomalar da denilen prolaktin sekrete eden adenomlar fonksiyonel hipofiz adenomlarının %80'ini, tüm hipofiz adenomlarının ise %40-50'sini oluştururlar. Prolaktinomaların çoğu üreme çağındaki kadınlarda görülen ve

kendini amenore, galaktore ve infertilite ile gösteren mikroadenomlardır. Makroadenomlar ise hiperprolaktinemisi olan kadınların %30'unda görülür. Erkeklerde ve yaşlı kadınlarda prolaktinomalar makroadenomdur ve başağrısı, nörolojik defisit ve görme kaybı ile klinik verir. Erkeklerde impotans ve libido kaybı da hiperprolaktinemi belirtisi olabilir. Tanının kanda prolaktin seviyesinin yüksek olması ve nöroradyolojik görüntüleme yöntemleri ile doğrulanmalıdır. [42, 43]

Işık mikroskopik olarak santral, oval nükleuslu, kromofobik veya hafif asidofilik sitoplazmalı, orta boyutlu hücrelerdir ve küçük nükleol olabilir. Vakaların %10-20'sinde mikrokalsifikasyonlar bildirilmiştir. Prolaktinomalar gene küçük hyalin cisimleri oluşturan amiloid benzeri bir madde üretebilir. Kalsifikasyonlar ve hyalin cisimler patognomonik olmamakla birlikte, prolaktinomalarda diğer adenomlara göre daha yüksek oranda bulunurlar. [44, 45]

İmmünohistokimyasal olarak PRL ile pozitiflik mevcuttur. Boyanma patterni çok karakteristiktir; nükleus yanında lokalize dot like patternindedir. Bazı araştırmacılar hormonun golgi kompleksinde lokalize olduğundan dolayı 'Golgi' patterni şeklinde olduğunu söylemişlerdir. [44]

Prolaktinomaların büyük çoğunluğu operasyondan önce dopamin agonistleri ile tedavi edildikleri için, tümörlerin morfolojik görünümü değişebilmektedir.

Laktoroplarda atrofi, küçülme, büzüşme ve nükleuslarda hiperkromazi meydana gelirken, uzun süreli ilaç kullanımlarında ise perivasküler ve intestisyel tümöral fibrozis oluşur. [46, 47]

Prolaktinomalar ultrastrüktürel olarak yoğun ve seyrek granüllü olmak üzere 2 ana varyanta ayrılır. *Seyrek granüllü prolaktinomalar* en sık görülen tümörlerdir. Ve normal hipofiz bezindeki aktif laktotrop hücrelere benzerler. Adenom hücreleri kaba endoplazmik retikülüm (RER) ağı, belirgin golgi kompleksi ve seyrek, küçük (150-300nm) sekretuar granüller içerir.

Bu tümörler diffüz bir büyüme patterni gösterirler. Nadiren papiller yapılar mevcuttur. Selüler ve nükleer pleomorfizm genellikle az orandadır. Hücreler geniş ve uzamış görünümündedir. Sitoplazma kromofobik veya az asidofiliktir.

Yoğun granüllü prolaktinomalar nadir görülürler. Seyrek granüllü prolaktinomalara benzerler. Fakat sitoplazmaları daha güçlü asidofiliktir.

İmmünohistokimyasal olarak PRL ile yaygın ve güçlü sitoplazmik immünreaktivite gösterirler. Ultrastrüktürel olarak çok sayıda irregüler sekretuar granülleri ve iyi gelişmiş golgi kompleksleri vardır. Prolaktinomalarda elektron mikroskopik incelemenin yararı tartışılır. Çünkü adenomların bu iki subtip ayrımının klinik değeri yoktur. [48]

2.3.4.2. Growth Hormon Sekrete Eden Adenomlar

Klinik veya immünohistokimyasal olarak growth hormon salgılayan adenomlar, hipofiz adenomlarının %20'sidir. Yüksek serum GH ve İnsülin-like

growth faktör I (IGF-I) düzeyleri mevcuttur. Klinik olarak akromegali ve gigantizm ile kendini gösterir. Akromegali kadın ve erkeklerde aynı insidansa sahiptir. Ve ortalama tanı 40-45 yaşları arasında verilir. Semptomlar yavaş ilerler, ortalama tanı gecikmesi yaklaşık 7-10 yıldır. Akromegalik hastaların çoğunda ilk tanı anında suprasellar genişleme gösteren ve parasellar invazyonu olan makroadenom tespit edilmiştir. Sonuç olarak kitle genişlemesine ikincil olarak başağrıları ve görme defektleri de klinik bulgulara eşlik edebilir. Hastaların %30-50'sinde tümör GH ile beraber PRL hormonunda salgılar ve bu kişiler hiperprolaktinemi semptomları da gösterir. [49] [50]

GH sekrete eden adenomlar, Hematoksilen&Eozin (H&E) boyası ile ya eozinofilik yada kromofobiktir. Ultrastrüktürel olarak eozinofilik adenomların hücre sitoplazmalarında daha yoğun sekretuar granüller bulunduğu gösterilmiştir. Hücre nükleusları santral yerleşimli, oval nükleolu ve belirgin nükleollüdür. Nükleer pleomorfizm ve multinükleasyon sıktır. Seyrek granüllü GH-sekrete eden adenomların sitoplazmaları daha kromofobik görünür ve nükleusları daha ekzantrik yerleşimlidir. Sitoplazmada, ‘**fibröz cisim**’ denilen paranükleer eozinofilik cisimler mevcuttur. Bu yapılar ultrastrüktürel olarak görülebilen intermediate filamanlar ve tübüler formasyonlardır.

İmmünohistokimyasal olarak GH farklı oranlarda boyanır. Eozinofilik adenomlarda GH pozitifliği daha yaygın ve yoğun iken, daha kromofobik adenomlarda, seyrek granüllü prolaktinomalarda olduğu gibi, boyanma patterni

lokal ve paranükleer golgi patternindedir. Seyrek granüllü adenomlarda bulunan fibröz cisimler ise sitokeratin ile güçlü pozitif boyanma gösterir. [51]

GH sekrete eden adenomların bir kısmı da diğer hipofiz hormonları ile sekonder reaksiyon verebilir. Klinik veya biyokimyasal olarak hiperprolaktinemisi olmayan hastalar da bile PRL hormonu ile immünohistokimyasal olarak fokal pozitiflik görülebilir. Benzer şekilde FSH, LH, alfa-SU ve daha seyrek olarak TSH ile de benzer pozitiflikler olabilir. [50, 52]

Ultrastrüktürel olarak GH sekrete eden adenomlar yoğun granüllü ve seyrek granüllü olarak 2 subtipte ayrılır. *Yoğun granüllü tip* normal hipofiz adenomundaki normal somatotrop hücrelere benzer. İyi gelişmiş RER ağı, golgi kompleksi ve çok sayıda geniş (300-600nm) sekretuar granüller mevcuttur. *Seyrek granüllü somatotrop adenomlar* normal somatotrop hücrelerinden farklıdır. Hücreler orta derecede RER, golgi membranı ve az sayıda küçük (100-250nm) sekretuar granüller içerirler.

GH sekrete eden adenomların subtiplerinin ayrılmasının klinik önemi tartışmalıdır. Ancak seyrek granüllü somatotrop adenomlar yoğun granüllü olanlara göre daha agresif biyolojik davranış sergilemektedir. Yapılan bir çalışmada takip edilen akromegalik 90 hastanın tedavi hızı ve surveyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamış. Ancak seyrek granüllü adenomların lokal invaziv olma olasılığı yoğun granüllü adenomlara göre daha yüksek bulunmuş. [50, 53, 54]

Akromegalinin tıbbi tedavisi için uzun etkili ilaçlar (somatostatin analogları) kullanılmaktadır. Bu ilaçlar GH sekrete eden adenomların morfolojisinde değişen derecelerde perivasküler ve interstisyel fibrozis yaparlar. [55]

2.3.4.3. Mikst GH/PRL Sekrete Eden Adenomlar

Bu tip adenomlar aynı anda GH ve PRL salgılayan 3 farklı morfolojik tipte tanımlanmışlardır. *Mikst somatotrop-laktotrop adenomlar*, *mammosomatotrop adenomlar* ve *asidofil stem cell adenomlar*dır. [50, 56-59]

Ultrastrüktürel ve immünhistokimyasal çalışmalar yaparak bu tümörleri kategorize etmek prognostik ve klinik öneme sahiptir. Mikst somatotrop-laktotrop ve mammosomatotrop adenomlar, asidofil stem cell adenomlara göre daha yavaş büyürler. Ve mikst tümörler pür GH sekrete eden tümörlere göre daha agresif davranış sergilerler. [50, 57, 59]

Mikst somatotrop-laktotrop adenomlar, bu tür adenomlarda baskın klinik özellik akromegalidir. Hiperprolaktineminin belirti ve bulguları her zaman görülmeyebilir. Morfoljik olarak GH sekrete eden adenomlara benzerler; eozinofilik/kromofobik görünimleri vardır. İmmünhistokimyasal PRL veya GH ile değişen derecelerde boyanma izlenir. Küçük gruplar halinde de bulunabilirler, dağınık da olabilirler. Ultrastrüktürel düzeyde bu adenomlar bimorfoz tümörlerdir.

2 ayrı hücre tipinden oluşmaktadır: Yoğun ya da seyrek granüllü somatotrop hücreler ve laktotrop hücreleri mevcuttur. [57, 58]

Mammosomatotrop hücreli adenom, nadir görülen GH/PRL salgılayan tümörler tüm hipofiz adenomlarının %2'sinden daha azını kapsar. Mikst somatotrop-laktotrop adenomlar gibi yüksek GH düzeyleri ve akromegali ile kendilerini gösterebilirler. Hiperprolaktinemi daha az oranda görülür. Morfolojik olarak H&E boyasında asidofilik görünürler. İmmünohistokimyasal olarak GH ve PRL aynı hücrelerde sitoplazmik pozitifdir. Ultrastrüktürel çalışmalarda GH ve PRL üreten hücrelerin özelliklerini gösteren monomorfoz hücre popülasyonu izlenmiştir. Hücrelerin çoğunluğu değişen boyutlarda (200-2000nm), irregüler sekretuar granüller içeren yoğun granüllü GH üreten hücelere benzerdir. Granül profilleri ve sekretuar materyalin ekstraselüler depozitleri karakteristik olarak PRL hücre diferansiasyonu ile uyumludur. [59, 60]

Asidofilik stem cell adenom, mikst adenomun bu tipi çok nadirdir. Yukarıda bahsedilen diğer 2 subtiplerin aksine hastaların çoğunda değişen derecelerde hiperprolaktinemi mevcuttur. Akromegali seyrek ve GH düzeyleri sıklıkla normaldir. Bu tümörlerin çoğu, invaziv özellikler gösteren, hızlı büyüyen makroadenomlardır. Işık mikroskopik olarak bu adenomlar sitoplazmalarında fokal onkositik değişiklik gösteren kromofobik görünümündedir. İmmünohistokimyasal olarak aynı hücrelerde PRL ile daha yoğun, GH ile daha az oranda sitoplazmik pozitif boyanma izlenir. Bu tip adenomun kesin tanısı için elektron mikroskobu gereklidir. Hücreler hem seyrek granüllü GH hücreleri hem de PRL hücrelerinin özelliklerini hatırlatan immatür tek bir hücre popülasyonundan oluşmaktadır. [57, 61]

2.3.4.4. ACTH Sekrete Eden Adenomlar

ACTH sekrete eden adenomlar 2 majör gruptan oluşur:

1. *Cushing hastalığı* veya *Nelson sendromu*'yla ilişkili endokrinolojik olarak aktif tümörler. [49, 62]

2. Sessiz kortikotrop adenom denilen, klinik olarak non-fonksiyonel tümörler. [63-65]

Cushing hastalığı ilişkili ACTH sekrete eden adenomlar, tüm adenomların % 10-15'i kadarını oluşturur. Cushing hastalığı 30-40 yaşları arasında pik yapar. Kadınlarda 8 kat daha fazla görülür. [66]

ACTH sekrete eden adenomların çoğu mikroadenomdur. Ve %15'i cerrahi olarak invazivdirler. [67] H&E ile genelde bazofilik görünürler. Sitoplazması oldukça granüler, nükleusu geniş köşeli, kromatin patterni kaba, nükleolü belirgindir. Çeşitli derecelerde nükleer pleomorfizm olabilir. Hücreler ayrı sitoplazmik sınırlara sahiptir. Kiremit gibi bir dizilim gösterirler. Papiller formasyonlar çok sıktır. Ve hücreler daha çok kromofobik ve daha az granüler sitoplazmalıdır. [68]

Genellikle sitoplazmaları çevreleyen hyalin demetler olur ve hücre sanki bir hedef hücre gibi görünür. Bu duruma **Crooke'nin hyalin değişikliği** denir. Bu hyalin cisimler hipofiz hücrelerindeki yüksek serum kortizol seviyesi ile ilişkili olan sitokeratin intermediate flamenlerin birikimine bağlıdır. Geniş hyalin

değişiklik gösteren kortikotrop adenomlar (**Crooke hücreli adenom**) daha sık lokal invaziv olma ve tekrarlama eğilimindedirler. [69, 70]

Nelson sendromundaki adenomlar, histolojik olarak Cushing hastalığı ile ilişkili adenomlara benzer görünümündedir. Intermediate filamenler ve Crooke hücrenin değişikliği yoktur. [12]

İmmünohistokimyasal çalışmalar ACTH ile değişen derecelerde pozitif boyanma gösterirler. Bunun yanı sıra, proopiomelanocortin (POMC), beta-lipotropin, beta-endorfin ve alfa-melanosit stimüle edici hormon ile de immünohistokimyasal olarak reaktivite gösterirler. Pratik uygulamada bu peptidler ACTH kadar önemli değildir. [71]

ACTH sekrete eden adenomların ultrastrüktürel özellikleri normal kortikotrop hücrelere benzer şekilde iyi diferansiyedir. İyi gelişmiş organelleri, RER ve çok sayıda sekretuar granül içeren golgi kompleksleri vardır. Cushing hastalığı ile ilişkili adenomlarda intrasitoplazmik intermediate filamen demetleri mevcuttur. Fonksiyonel adrenokortikotrop adenomların tanısında histolojik ve immünohistokimyasal çalışmalar yeterli olduğundan ultrastrüktürel çalışmalar çok gerekli görülmemiştir.

Sessiz kortikotrop adenomlar, immünohistokimyasal olarak ACTH ve diğer yukarıda sayılan ilişkili peptidlerle pozitif reaksiyon vermesine rağmen, hastalar ne Cushing hastalığı belirtileri gösterir, ne de serum ACTH seviyeleri yüksektir.

Dolayısıyla bu sessiz adenomları yeterli derecede değerlendirmek için tam bir morfolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel bir analiz gerekmektedir. Çünkü **sessiz adenomlar** klinik olarak non-fonksiyoneldirler.

Büyük çoğunluğu makroadenomdur. Ve kitle lezyonu etkisi ile belirti ve semptom oluşturlar. Karakteristik olarak bu adenomlar kanama ve apopleksiye büyük eğilim gösterirler. [72]

2 tip sessiz kortikotrop adenom açıklanmıştır. **Sessiz kortikotrop adenom subtip 1**; morfolojik olarak Cushing hastalığı ile ilişkili fonksiyonel kortikotrop adenomlardan ayrılamazlar. Daha yaşlı hastalarda görülme eğilimindedir. [73]

Sessiz kortikotrop adenom subtip 2; kortikotrop adenomlardan farklı morfolojik görünüme sahiptir. Histolojik olarak tümörler, amfofilik veya hafif bazofilik ve daha çok tipik non-fonksiyonel null cell adenomlara benzerler. İmmünohistokimyasal olarak ACTH ve POMC ilişkili peptidlerle reaktiftir. Ultrastrüktürel olarak tipik bir kortikotrop hücreli adenom veya sessiz kortikotrop subtip 1 adenomlardan daha az karakteristiktir. Bununla birlikte sekretuar granüllerin morfolojisi kortikotrop karakteristiktir.

2.3.4.5. Gonadotrop Sekrete Eden Adenomlar

FSH ve LH sekrete eden gonadotrop adenomlar nadir görülen adenomlardır. Diğer sekresyon gösteren adenomların aksine aşırı hormon üretimine bağlı bir klinik sendromu yoktur. Bu tümörlerin hormon üretimi

yetersiz ve hormon düzeylerinin belirlenmesi zordur. Laboratuvar tekniklerinin ilerlemesiyle birlikte daha önce non-fonksiyonel adenom olarak sınıflandırılan tümörlerin gonadotropin veya subunitlerini salgıladığı bulunmuştur. Bu çalışmalara göre gonadotrop adenomlar klinik olarak non-fonksiyone adenomların büyük kısmını kapsar ve tüm adenomların yaklaşık %20'sini oluşturur. [74-76]

Gonadotrop adenomlar daha çok 6. dekat veya daha yaşlı hastalarda ve erkeklerde biraz daha baskın görülür. Tipik olarak bu adenomlar hormonal olarak klinik belirti vermediğinden kitle etkisi semptomlarıyla kendini gösterirler. Suprasellar genişleme ve optik kiazmaya basıdan gelişen görme alanı defekti tahminen gonadotrop adenomlu hastaların %70'inde bulunmuştur. [76]

Işık mikroskopik olarak gonadotrop adenomların çoğu kromofobik sitoplazmalı, ince kromatin patternli nükleusludur. Tümör hücreleri diffüz pattern sergilerler. Ancak psödorozet şeklinde papiller dizilim de oldukça sık görülür.

İmmünohistokimyasal olarak değişen derecelerde beta-FSH, beta-LH, alfa-SU veya bu 3 hormonun kombinasyonları ile pozitiflik görülür. İmmünreaktif hücreler adenom boyunca dağılabilir ama sıklıkla kümeler halindedir. Beta FSH diğer glikoproteinlere göre daha sık, daha yaygın ve güçlü pozitiflik gösterirler. [75, 77]

Gonadotropin üreten adenomlar düşük mitotik indekse sahiptir. Ve Ki 67 proliferasyon belirteci genellikle %3'ten küçüktür. [1]

Ultrastrüktürel olarak, gonadotrop adenomlar sınırlı sayıda küçük sekretuar granüller içeren uzamış polar hücrelerle karakterizedir. Sekretuar granüller sitoplazmaya düzensiz olarak dağılmışlardır. Hatta sitoplazmik membran boyunca dizilmeye eğilimlidirler. Kadınlardaki adenomların çoğu golgi kompleksinde tipik vakuoler transformasyon sergiler. Golgi cisimciği bal peteği görünümü verir.

Gonadotrop adenomlarda immünhistokimya, klinik bulgular ve ultrastrüktürel diferansiasyonun derecesi arasındaki korelasyon oldukça zayıftır. Glikoprotein reaktif bir tümörü gonadotrop adenom olarak sınıflandırmak bilimsel olarak anlamlı olsa da hastalığın seyrini çok etkilememektedir. Hastaların çoğu klinik olarak non-fonksiyonel adenomlar kabul edilerek tedavi edilmektedir. [49]

2.3.4.6. Null Cell Adenom ve Onkositom

Adenomların %20'si ne klinik olarak, ne de immünhistokimyasal olarak hormon üretmezler. Null cell adenom tanısı ultrastrüktürel olarak spesifik diferansiasyonun olmaması ile konur. [78, 79]

Null cell adenomlar da gonadotrop adenomlar gibi kendilerini kitle lezyonu etkisiyle kendisini gösterir. [76]

En çok post menapozal kadınlarda ve yaşlı erkeklerde gelişir. Ve tanı anında çoğu makroadenomdur. Daha küçük tümörler magnetik rezonans görüntüleme yöntemleri sırasında tesadüfen görülürler.

Morfolojik olarak null cell adenomların çoğu kromofobik görünümündedir. Gonadotrop adenomlara benzer şekilde diffüz ve/veya papiller patternde dizilebilirler. Bazı olgularda onkositik dejenerasyon görülebilir. Dolayısıyla **onkositik null cell adenom** yani “**Onkositom**” tanımı bu adenomlar için kullanılır. Bu adenomlar beta-FSH, beta-LH ve/veya alfa-SU ile sıklıkla fokal yada zayıf pozitifler. Veya hiçbir hormonla boyanma göstermeyebilirler. Hücre kültür çalışmalarında ve glikoprotein hormon gen ekspresyon çalışmalarında bu hormonların varlığı gösterilmiştir. Ultrastrüktürel olarak seyrek, küçük sekretuar granüller içeren az gelişmiş organeller içerirler. [78, 80-82]

Null cell adenomlar yavaş büyüyen tümörlerdir. Ve Ki 67 proliferasyon belirteci %2’den daha azdır. [1]

Null cell adenomlarla gonadotrop adenomlar arasındaki ayrım hala tartışmalıdır. Ancak ultrastrüktürel olarak null cell adenomlarda sentetik organellerin olmaması matür, normal gonadotroplardan ayrımında yardımcıdır. Bu 2 ayrı tümör tipi tek bir progenitor hücreden gelişmiş olabilir. Daha iyi diferansiye olma kapasitesi olan gonadotrop hücre olmuş olabilir. [48, 83]

İğsi hücreli onkositom, son zamanlarda tanımlanan iğsi şekilli, mitokondriden zengin, immünohistokimyasal olarak S-100 ve EMA pozitif ve folikulo-stellat hücrelerden geliştiği tahmin edilen, nadir bir tümördür. [83]

2.3.4.7. TSH Sekrete Eden Adenomlar

Tirotrop hücreli adenomlar, hipofiz bezinin en az görülen adenomlarıdır. Kan TSH düzeyleri çok dengesiz olabilir. Hastalar klinik olarak hipertiroidi, hipotiroidi veya bazen ötiroidi olabilirler. Tümörlerin çoğu invaziv makroadenomdur. [84-87]

Tirotrop hücreli adenomlar sıklıkla kromofobiktir. Uzamış, köşeli, irregüler çıkıntıları olan sitoplazmaya sahip hücrelerdir. Hücre sınırları belirsizdir ve değişen derecelerde nükleer pleomorfizmi vardır. Yapısal olarak çoğu diffüz veya alveoler pattern sergiler. Stromal fibrozis ve psammom cisimcikleri olabilir. [85]

İmmünohistokimyasal olarak değişen derecelerde TSH pozitifliği mevcuttur. Yine alfa-SU'da pozitif olabilir. Elektron mikroskopik olarak hücreler orta derecede diferansiye olup, küçük sekretuar granüller içerirler. TSH sekrete eden adenomlar eğer klinik ve immünohistokimyasal olarak pozitiflik yoksa, tanıyı elektron mikroskopik olarak koymak daha uygun olabilir. [12]

2.3.4.8. Plurihormonal Adenomlar

Birden fazla hormonla immünreaktivite gösteren, nadir, sıradışı adenomlardır. Kliniği çok iyi bilinmemektedir. Çoğunlukla tanı anında büyük kitleler oluşturduğu için, kitle etkisi belirtileri ile tanı koydurucudur. Plurihormonal adenomlar morfolojik olarak ya monomorfoz yada plurimorfozdurlar. Monomorfoz plurihormonlar bir veya daha fazla hormon

üreten ayrı hücre tipinden oluşurlar. Plurimorfoz adenomlar ise morfolojik olarak 2 veya daha fazla ayrı hücre tiplerinden oluşur. [68]

Hormonların herhangi değişik kombinasyonları olabilir. Ancak GH, PRL, TSH veya FSH, LH şeklindeki kombinasyonlar GH ve gonadotrop sekrete edenler adenomlarda görülür. FSH ve GH'nun kombinasyonu veya PRL ve TSH kombinasyonları rapor edilmiştir. Nadir olarak plurihormonal adenomlar ACTH pozitiflerdir. [1]

2.3.4.9. Hipofiz Apopleksisi

Bir adenomun hızlı büyümesi sonucu gelişen tümöral enfarkt ve kanamasıdır. Akut bir olaydır ve acil müdahale edilmesi gereklidir. Adenomlarda hemorajik, nekrotik veya kistik odakların görülmesiyle subklinik olarak değerlendirme de yapılabilir. [1, 88-90]

Tüm adenom tipleri apopleksi'ye gidebilir. Bununla birlikte geniş non-fonksiyone adenomlar özellikle enfarkta yatkındırlar. Bu adenomlardan biri de sessiz kortikotrop adenomlardır. Adenomlar anormal retikülin patterni ve hipofiz hormonları ile fokal pozitiflik gösterebilirler. [88, 89, 91]

2.4. Hipofiz Karsinomları

Hipofiz karsinomları oldukça nadirdir. Tüm hipofiz tümörlerinin %1'inden daha azını kapsar. Hipofiz karsinomu tanımı ya *beyin omurilik sıvısı (BOS)* yayılımına ya da *sistemik metastazlara* bağlıdır. Vakaların çoğu klinik olarak fonksiyonel tümörlerdir; en çok PRL sekrete eden, 2. sırada ACTH sekrete

eden tümörlerdir. Nonfonksiyonel karsinomlar vakaların %15-20'sini oluşturur. Bunlar gonadotrop, sessiz kortikotrop ve nadir null cell karsinomlardır. [92-94]

Pek çok hipofiz karsinomunun başlangıç lezyonu benign hipofiz adenomundan ayrılmaz. Tümör genişlemesi önce multipl lokal rekürrensler ve sonrasında metastatik yayılım ile seyreder. Nadiren bazı karsinomlar *de nova* şeklinde başlar. Son çalışmalar göstermiştir ki, hemen tüm hipofiz karsinomları başlangıçta invaziv makroadenom ve morfolojik olarak, artmış mitotik aktivite ve yüksek proliferatif indeksi olan atipik adenomlar şeklindedir. Ve adenomların aksine p53 over ekspresyonu gösterirler. [93]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçilmesi

Çalışmamıza 2006-2013 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Hipofiz adenomu ve Atipik hipofiz adenomu tanısı almış 303 vaka dahil edildi. Vakalara ait 299 adet biyopsi materyalleri, 2 adet hazır parafin blok, 1 adet hazır parafin blok+H&E boyalı lam ve 1 adet boyasız preparat incelendi. WHO 2004 kriterlerine göre yeniden sınıflandırılıp subtiplerine ayrılarak vakalar değerlendirildi.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde 27 Haziran 2012 tarihli 300 nolu karar ile yerel etik kurul onayı alındı.

3.2. Morfolojik Parametreler

Vakalar pattern analizi, hücre morfojisi, atipi, pleomorfizm, nükleol belirginliği, mitoz, atipik mitoz, nekroz, çevre dokuya invazyon, vasküler invazyon, kalsifikasyon açısından morfolojik olarak yeniden değerlendirildi. Rutinde immünohistokimyasal olarak boyanmış olan hormona yönelik antikorlar ve mevcut Ki 67 proliferasyon belirteçleri incelendi. Ki 67'si eksik olan vakalar belirlenip, parafin bloklarından modifiye mikroyarray çalışması yapılarak Ki 67 uygulandı. Nükleer boyanmalar değerlendirmeye alındı. **Ki 67 proliferasyon belirteci %3 ve üstünde** olan vakalar **Atipik adenom** olarak adlandırıldı.

Adenomların subtiplendirmelerinin belirlenmesi vakaların immünohistokimyasal sonuçlarına göre yapıldı. Ancak rutin immünohistokimyasal

boyamanın tüm adenomlarda çalışılmamış olduğu dikkati çekti. Bu nedenle sağlıklı istatistiksel verilerin elde edilebilmesi için 2006-2013 yılları arasında bölümümüzde rutin olarak kullanılan GH, PRL ve ACTH'nın, 3'ünde çalışıldığı olgular subtiplerede göz önüne alındı. Ve 11 vaka değerlendirme dışı bırakıldı. Buna göre GH ile sitoplazmik boyanmalar **Somatotrop**, PRL ile paranükleer golgi paterninde boyanmalar **Laktotrop**, GH ve PRL ile aynı hücrelerde ve/veya farklı hücrelerde boyanmalar **Mikst Somatotrop-Laktotrop**, ACTH ile sitoplazmik boyanmalar **Kortikotrop adenom** olarak isimlendirildi. GH veya PRL hormonlarından birisi ile ACTH pozitif boyanan adenomlar **Bihormonal**, PRL, GH ve ACTH pozitif boyanan adenomlar **Plurihormonal adenomlar** olarak adlandırıldı. PRL, GH ve ACTH'nın üçünün de negatif olduğu adenomlar **Diğer** olarak adlandırıldı.

Histokimyasal olarak gümüş boyası eksik olan vakalar retikülin ile boyanıp değerlendirmeye alındı. Retikülin boyası ile adenom yapısının ortaya konması ve varsa rezidü hipofiz dokusunun varlığı araştırıldı. Retikülin yapısının korunduğu alanlar normal , rezidü hipofiz alanları olarak sayıldı.

Hastaların klinik, radyolojik, laboratuvar bilgilerine ve izlemlerine ait verilere hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı. Radyolojik değerlendirmelerde tümör boyutu, çevre dokuya invazyonu; laboratuvar bulgularından kan hormon düzeyleri; klinik olarak hastanın operasyon öncesi ilaç alım öyküsü ve tümörün nüks edip etmemesine göre veriler değerlendirildi.

1cm'den küçük tümörler **mikroadenom**, 1cm ve üzerindeki **makroadenom** olarak sınıflandırıldı. Kavernöz, sfenoid veya etmoidal sinüs, kemik ve 3. Ventrikül veya subfrontal büyüme invazyon olarak değerlendirildi. Suprasellar genişleme invazyon olarak alınmadı.

Laboratuar bulgularına ulaşabildiğimiz 298 hastanın kan hormon düzeylerini değerlendirerek klinik olarak vakalar **fonksiyonel** ve **nonfonksiyonel adenomlar** olarak 2'ye ayrıldı.

Histolojik olarak pattern analizi yapılırken vakalar **diffüz**, **papiller (psödorozet)**, **alveoler** ve **trabeküler** olarak 4 farklı gruba ayrıldı. Birden fazla pattern gösterenler belirlendi. Histolojik olarak çevre dokuya ve vasküler yapılara invazyon olup olmadığına bakıldı. Hücre morfolojisi açısından hücreler **asidofil**, **bazofil**, **kromofob** ve bunların **2'li birleşimleri** olarak sınıflandırıldı. Hücrelerdeki atipi, pleomorfizm ve nükleol belirginliği hafif, orta, belirgin olarak derecelendirildi. Mikrokalsifikasyon varlığı araştırıldı. Atipik mitoz olup olmadığına bakıldı. 10 büyük büyütme alanında mitoz sayısı değerlendirildi. **Mitoz** sayıları **2'nin altı** ve **2 ve üzeri** olarak gruplandırıldı.

3.3. Doku Mikroarray Hazırlanması

Mikroarray çalışmasında; Ki 67'si olmayan 72 vakada H&E camları taranarak, adenom alanları belirlenip daire içine alındı. Bu alanın iz düşümü, vakanın parafin bloğunda belirlenerek, 3mm çaplı punch aleti yardımı ile o bölgedeki doku çıkartıldı. Çıkartılan her doku sırasıyla uygun bir zemine konularak doku gömme makinesinde, el ile her blokta en fazla 16 adet doku ve 1

adet de kontrol plasenta dokusu olacak şekilde sırayla materyaller gömüldü. Hazırlanan kesitler 4 mikrometre kalınlıkta kesitler ile pozitif şarjlı lamalar üzerine alındı. Ve bölümümüzde kullanılan ‘‘Kİ67-MM1-CE-S.2’’ kullanılarak ‘‘VENTANA XT’’ makinesinde otomatik olarak kapalı sistemde boyandı.

3.4. Gümüş Boyası Hazırlanması

Retikülin boyası olmayan 178 vakanın parafin blokları arşivden çıkartılarak her biri 4 mikrometre kalınlığındaki polizinli lamlara alındı. Ve sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı:

1. Deparafinizasyon işlemi:

- 65 c derecede 30-45 dakika arası etüvde parafin eritildi.
- 20-30 dakika ksilende bekletildi.
- 10-15 dakika %95’lik alkolde tutuldu.

2. Boyama işlemi:

- Önce distile sudan geçirildi.
- Potasyum permanganatta 1 dakika bekletildi
- 2 dakika çeşme suyunda yıkandı.
- %2 sodyum metabisülfite 1 dakika bekletildi.
- Çeşme suyunda 2 dakika yıkandı.

- Ferrik amonyum sülfatta 2 dakika bekletildi.
- Çeşme suyunda 2 dakika yıkandı.
- Distile sudan geçirildi.(En az 1 dakika)
- Silver solüsyonunda 1 dakika bekletildi.
- Distile su ile 3 kez çalkalandı.
- Formalin solüsyonunda 3 dakika bekletildi.
- Çeşme suyunda 3 dakika yıkandı.
- Gold chloride solüsyonunda 10 dakika bekletildi.
- 2 kez distile sudan geçirildi.
- Sodyum metabisülfite 1 dakika bekletildi.
- Sodyum thiosülfat'ta 1 dakika bekletildi.
- Çeşme suyunda 2 dakika yıkandı.
- %95'lik alkolde 2 dakika bekletildi.
- Ksilende 2 dakika bekletildikten sonra entellanla kapama yapıldı.

3.5. Kullanılan İstatiksel Yöntemler

Araştırma verisi SPSS 15.0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama($\pm$)standart sapma, frekans

dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra Ki-kare, Fisher'in Kesin Testi, Yates Düzeltmeli Ki-kare Testi istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Tümör Karakteristikleri

Çalışma kapsamında incelenen 303 vakanın yaş ortalaması $46,56 \pm 14,009$ olarak tespit edilmiş olup yaş aralığı 14-81'dir. Vakaların 152'si (%50,2) kadın, 151'i (%49,8) erkekti. (Tablo-3)

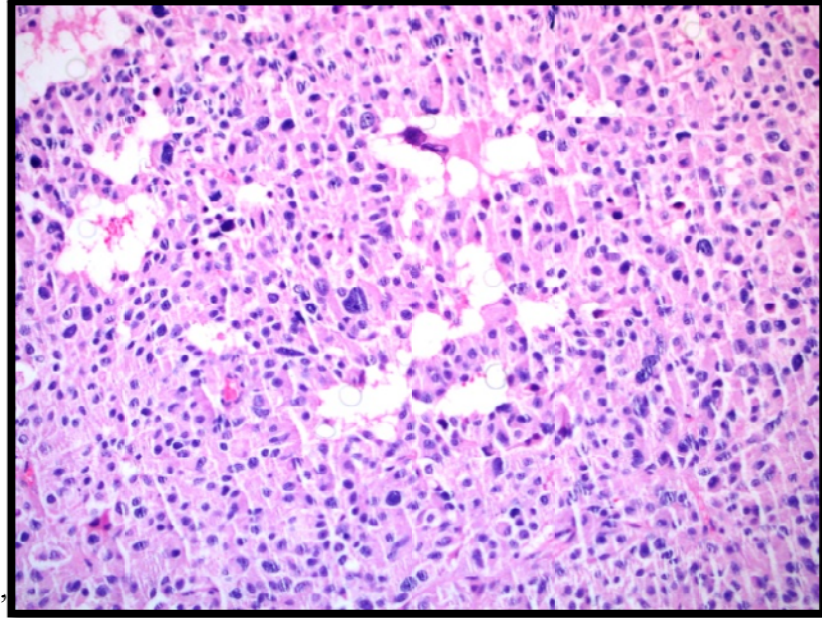
Çalışmaya alınan 303 vakanın **275'i (%90,8) makroadenomdu. 42 (%13,9) vaka atipik adenom** olarak tespit edildi. Radyolojik olarak **158 (%52,1) vaka invaziv adenomdu.** 145 (%47,9) vakada invazyon saptanmadı. (Tablo-3) (Resim 2-5)

Çalışma kapsamına alınan 303 vakanın **53'ünün (%17,5) rekürrens** gösterdiği izlendi. 47 vaka sadece 1 kez nüks etti. Bunların içerisinde 11 tanesi ilk 2 yılda, 8 tanesi ilk bir yılda, 7 tanesi ilk 3 yılda, 6 tanesi ilk 4 yılda, 3 tanesi ilk 5 yılda, 5 tanesi 5-10 yıl arasında, 5 tanesi 10-19 yıl arasında nüks etmiş vakalardı. 6 vakanın 1'den fazla nüks ettiği saptandı. Yalnızca 4 vakanın ilk ve nüks biyopsileri Gazi Üniversitesinde idi. 2 nüks vakasına gama knife yapıldığı saptandı.

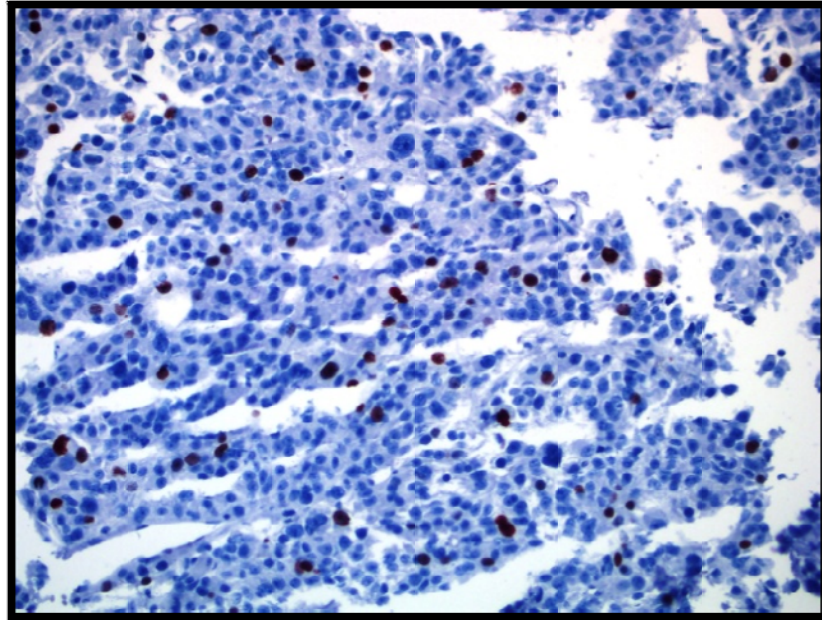
8 hastanın postoperatif dönemde kaybedildiği tespit edildi. 302 vakadan 68'inin (%22,5) tanı öncesi veya tanı anında klinik bulgularına yönelik ilaç kullandığı saptandı. (Tablo-3)

Tablo 3. Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı.

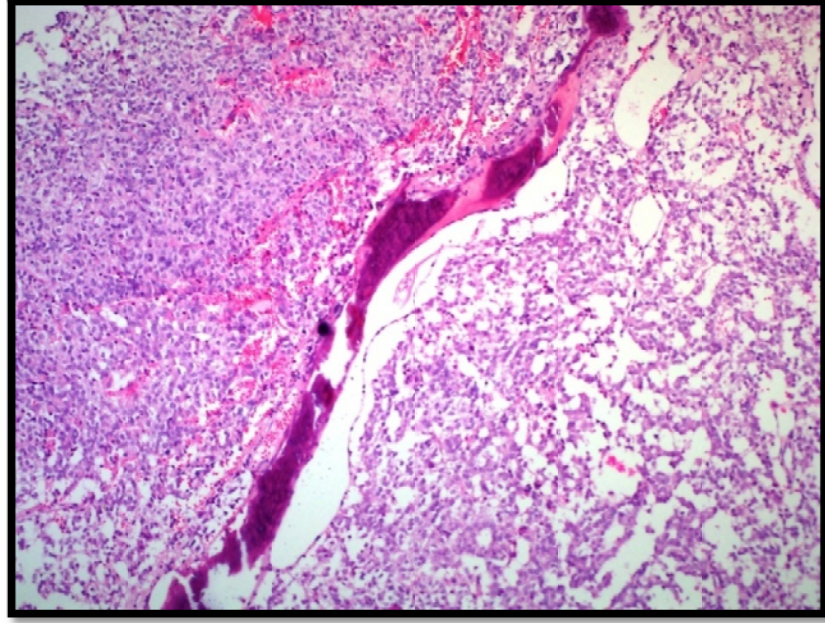
Yaş:	46,56 +/- 14,009 (14-81) (n: 303)
Cinsiyet: Kadın: Erkek:	(n: 303) 152 (%50,2) 151 (%49,8)
Tanı: Adenom: Atipik adenom:	(n: 303) 261 (%86,1) 42 (%13,9)
Tümör çapı: Makroadenom(1cm ve büyük): Mikroadenom(1cm'den küçük):	(n: 303) 275 (%90,8) 28 (%9,2)
Radyolojik invazyon: Var: Yok:	(n: 303) 158 (%52,1) 145 (%47,9)
Rekürrens: Var: Yok:	(n: 303) 53 (%17,5) 250 (%82,5)
Kan Hormon profili: Prolaktin Growth hormon Prolaktin+Growth hormon Adrenokortikotropik hormon Diğer: Normal:	(n:298) 88 (%29,5) 59 (%19,8) 16 (%5,4) 29 (%9,7) 17 (%5,7) 89 (%29,9)
İlaç öyküsü: Var Yok	(n: 302) 68(%22,5) 234(%77,5)
Exitus:	(n: 303) 8 (postoperatif dönem)



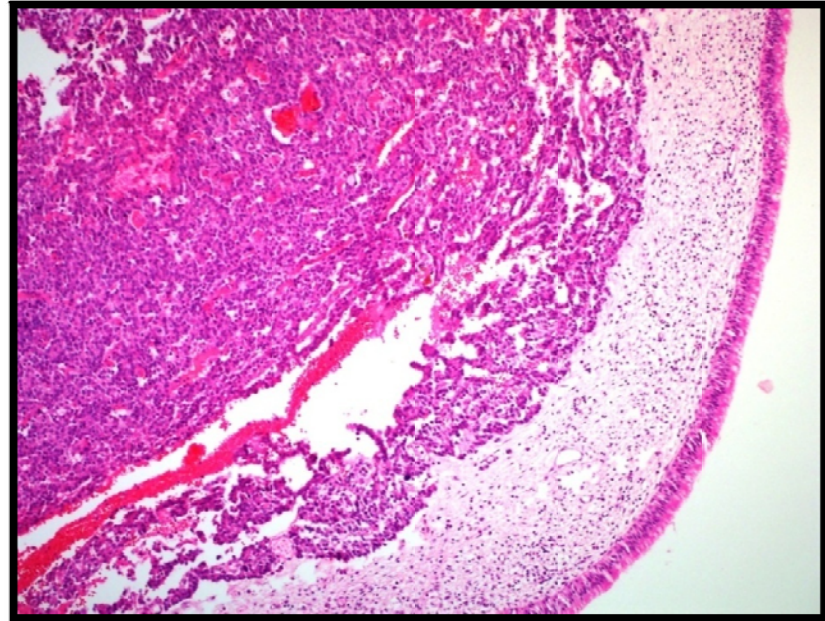
Resim 2. Belirgin derecede atipi ve pleomorfizm gösteren hipofiz adenomu. (H&Ex200)



Resim 3. Atipik hipofiz adenomu, Ki 67 %3'ün üstünde. (H&Ex200)



Resim 4. Kemik invazyonu gösteren hipofiz adenomu. (H&Ex100)



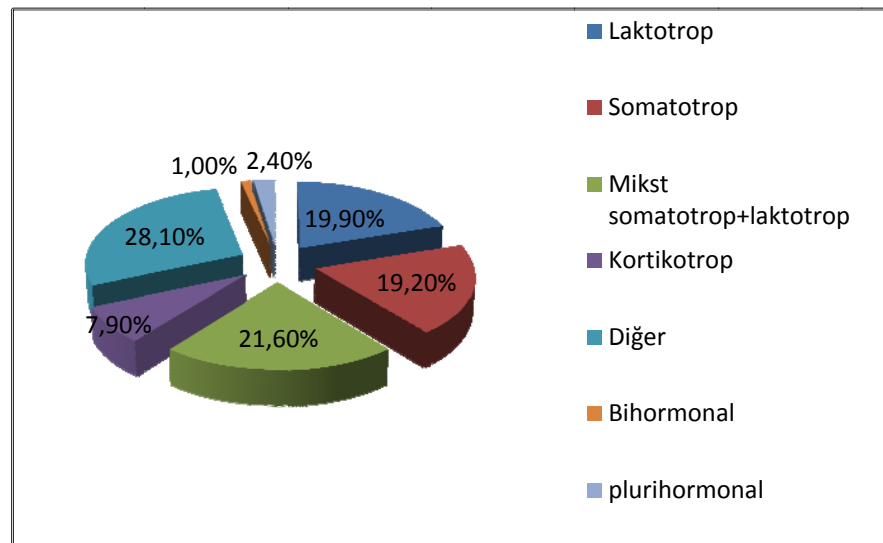
Resim 5. İnvaziv adenom, sinüs submukozası invazyonu (H&Ex100)

Araştırmaya dahil edilen 292 vakanın 58'i (%19,9) laktotrop, 56'sı (%19,2) somatotrop, 63'ü (%21,6) mikst somatotrop+laktotrop, 23'ü (%7,9) kortikotrop, 82'si (%28,1) "diğer" olarak adlandırdığımız; GH, PRL ve ACTH'nın negatif olduğu, 3'ü (%1,0) bihormonal, 7'si(%2,4) plurihormonal adenomlardır. (Tablo-4, Grafik-1,Resim 6-11)

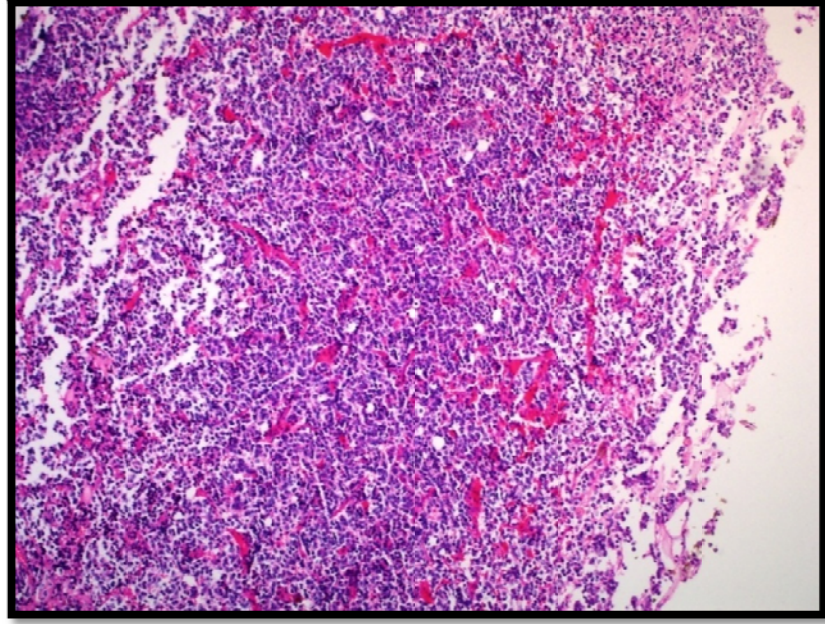
Tablo 4. Hipofiz adenomlarının subtiplere göre dağılımı.

Subtip	Olgu sayısı	Yüzde
Laktotrop	58	19,9
Somatotrop	56	19,2
Mikst somatotrop+laktotrop	63	21,6
Kortikotrop	23	7,9
Diğer*	82	28,1
Bihormonal	3	1,0
Plurihormonal	7	2,4
Toplam	292	100,0

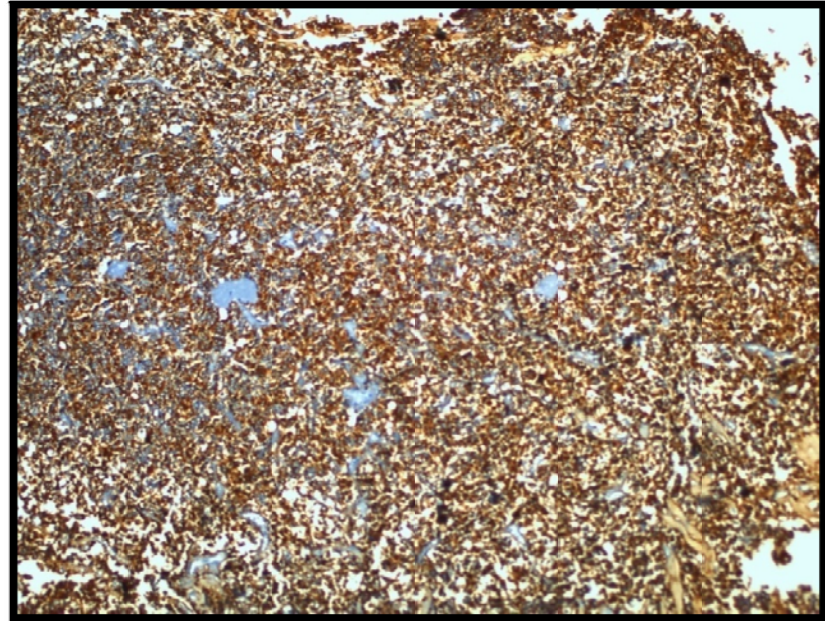
*: **Diğer:** İmmünohistokimyasal olarak GH, PRL ve ACTH'nın negatif olduğu adenomlar



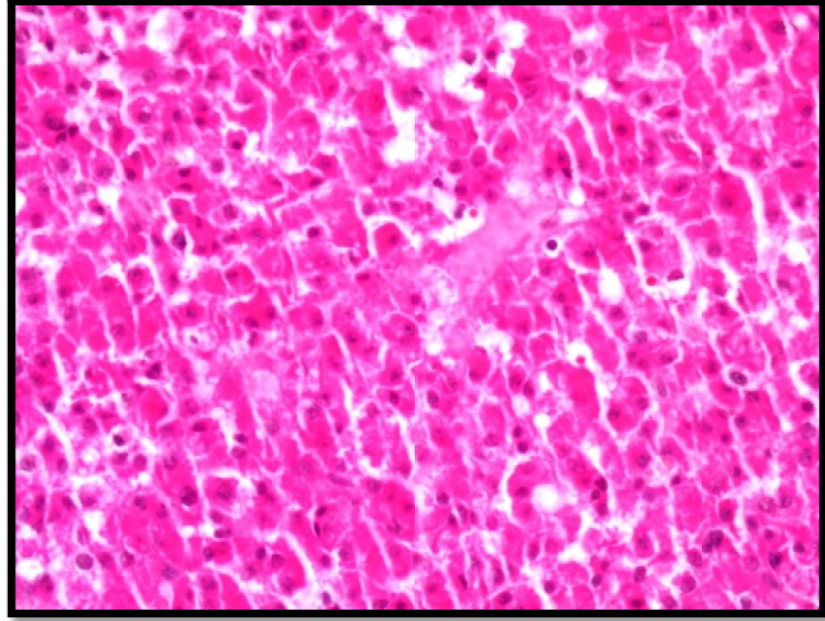
Grafik 1. Adenom Subtiplerinin Dağılımı



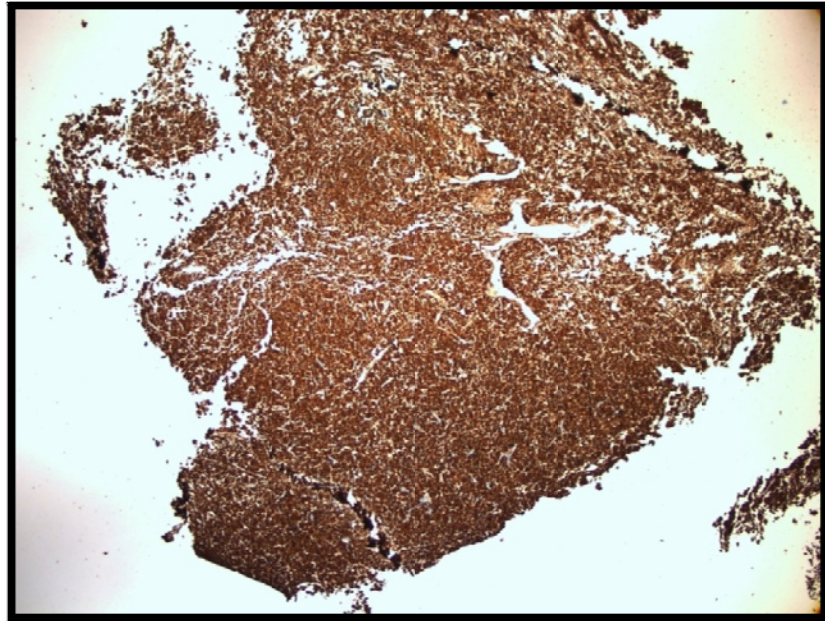
Resim 6. Diffüz patternde, prolaktinoma (H&Ex100)



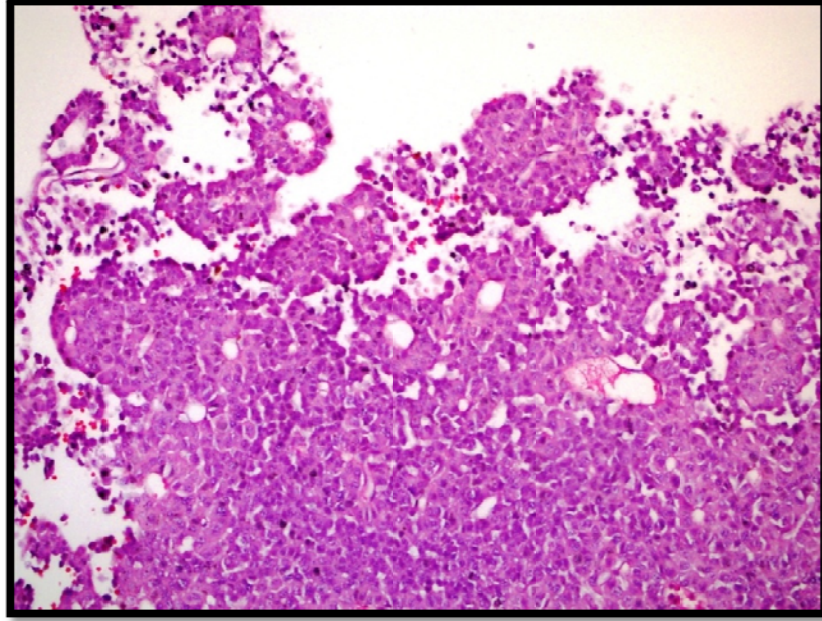
Resim 7. İmmünohistokimyasal olarak PRL ekspresyonu gösteren hipofiz adenomu (H&Ex100)



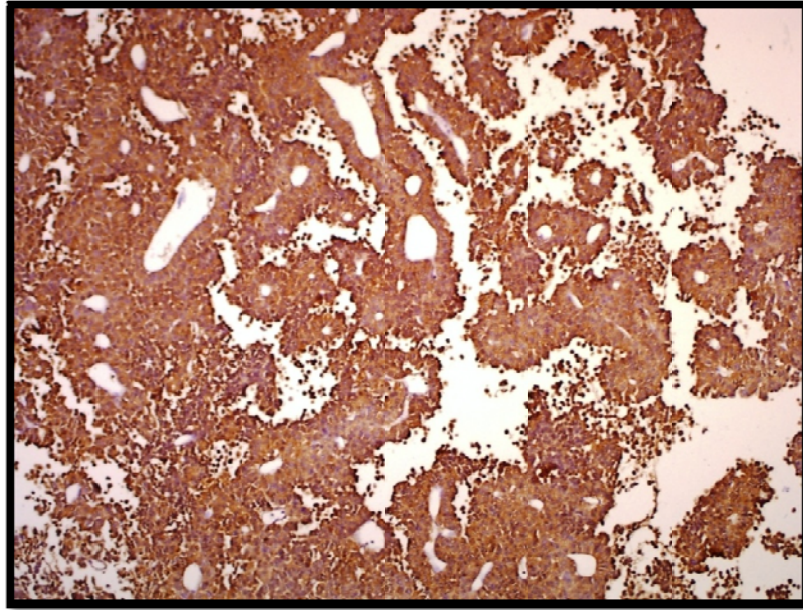
Resim 8. Diffüz patternde asidofilik somatotrop adenom. (H&Ex 200)



Resim 9. İmmünohistokimyasal olarak GH ekspresyonu gösteren hipofiz adenomu. (H&Ex 40)



Resim 10. Diffüz papiller patternde, bazofilik ACTH hücreli adenom (H&Ex200)



Resim 11. İmmünohistokimyasal olarak yoğun ACTH ekspresyonu gösteren kortikotrop. (H&Ex100)

4.2. Morfolojik ve Histolojik Olarak Olguların İncelenmesi

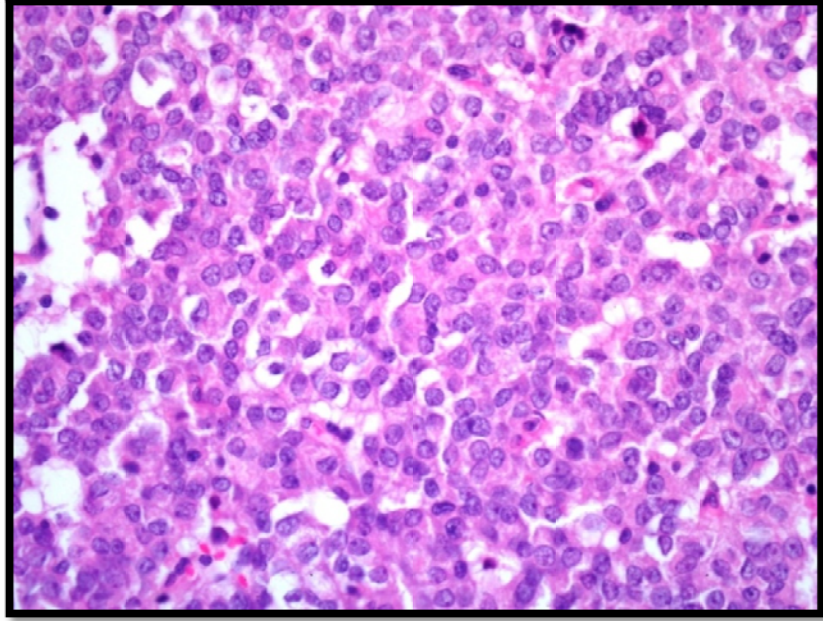
Çalışma kapsamına alınan 303 vakanın 131'inde (% 43,2) hafif, 66'sında (%21,8) orta ve 17'sinde (%5,6) belirgin derecede atipi ve pleomorfizm izlendi. 107 (%35,3) olguda fokal ya da hafif, 37 (%12,2) olguda diffüz ya da belirgin nükleol belirginliği saptandı.

35 (%11,6) olguda mikrokalsifikasyon mevcuttu. 10 (%3,3) vakada kemik dokuya 2 vakada sinüs submukozasına invazyon izlendi. Vakaların hiçbirinde vasküler invazyon saptanmadı. 5 (%1,7) olguda fokal nekroz odakları, 6 (%2,0) olguda yaygın nekroz (iskemik) alanı izlendi ve apopleksi olarak kabul edildi. 32 (%10,6) vakada mitoz sayısı 2 ve üzerindeydi. 32 (%10,6) vakada atipik mitoz saptandı.

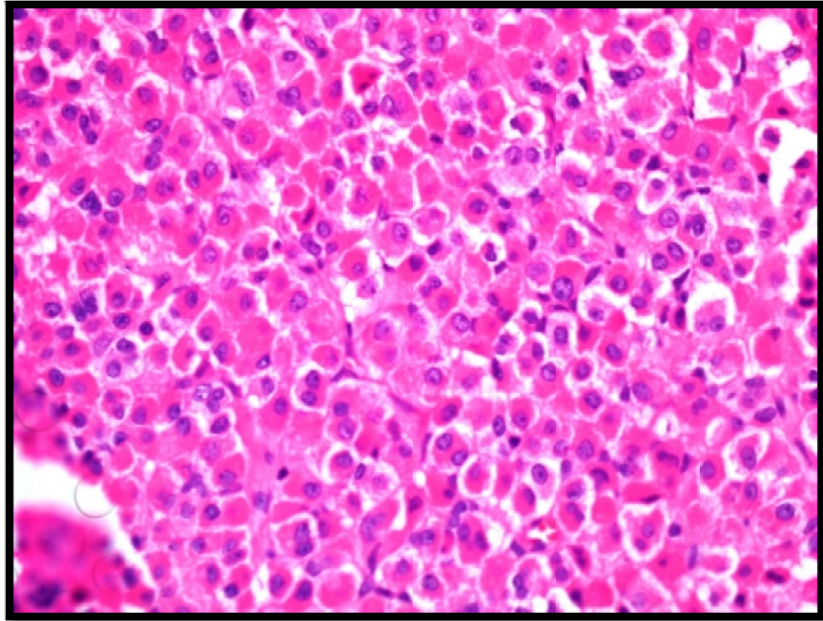
Histolojik olarak vakaların 170'i (%56,1) diffüz patterndi. Bunu sırasıyla diffüz+papiller pattern (%21,8) ve papiller pattern (%13,9) izledi. Hücre morfolojisi olarak en sık kromofob hücreli adenomlar (%33,3) görülürken bunu, bazofil adenomlar (%23,8) ve asidofil+kromofob hücreli adenomlar (%14,5) ve asidofil adenomların (%12,9) izlediği saptandı. (Tablo-5) (Resim 12-19)

Tablo 5. Olguların Morfolojik Ve Histolojik Özelliklerinin Dağılımı.

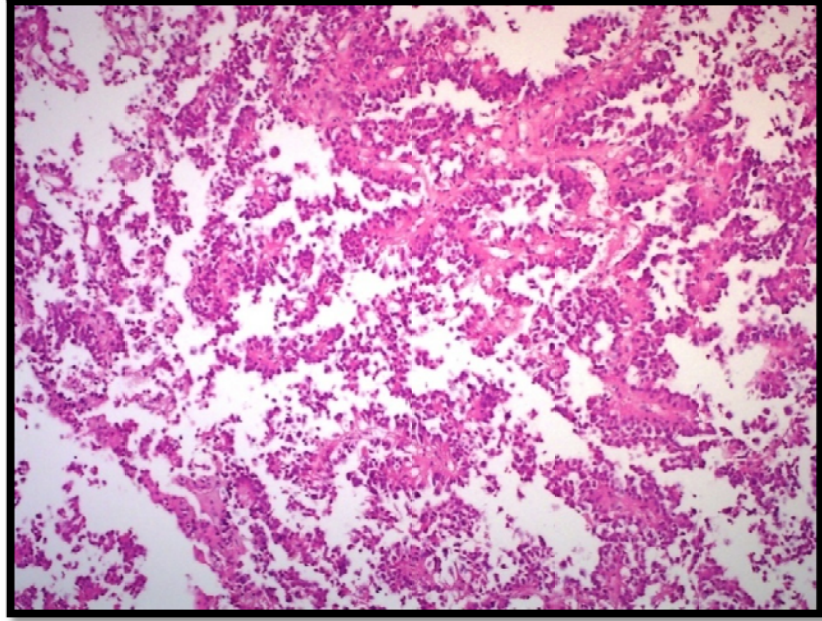
Atipi/Pleomorfizm: Hafif Orta Belirgin Yok	(n:303) 131 (%43,2) 66(%21,8) 17(%5,6) 89(%29,4)
Nükleol belirginliği: Hafif Belirgin Yok	(n:303) 107(%35,3) 37(%12,2) 159(%52,5)
Mikrokalsifikasyon: Var Yok	(n:303) 35(%11,6) 268(%88,4)
İnvazyon: Var Yok	(n:303) 10(%3,3) 293(%96,7)
Vasküler invazyon: Yok	(n:303) 303(%100)
Nekroz: Var (fokal/yaygın) Yok	(n:303) 11(%3,7)= 5(%1,7)/6(2,0) 292(%96,3)
Mitoz: 2'nin altı 2 ve 2'nin üstü	(n:303) 271(%89,4) 32(%10,6)
Atipik mitoz: Var Yok	(n:303) 32(%10,6) 271(%89,4)
Hücre morfolojisi: Asidofil Bazofil Kromofob Asidofil+bazofil Asidofil+kromofob Bazofil+kromofob	(n:303) 39(%12,9) 72(%23,8) 101(%33,3) 13(%4,3) 44(%14,5) 34(%11,2)
Histolojik patternler: Diffüz Papiller Alveoler Trabeküler Diffüz+papiller Diffüz+alveoler Diffüz+trabeküler	(n:303) 170(%56,1) 42(%13,9) 5(%1,7) 4(%1,3) 66(%21,8) 13(%4,2) 3(%1,0)
Hyalinizasyon: Var Yok	(n:303) 20(%6,6) 283(%93,4)



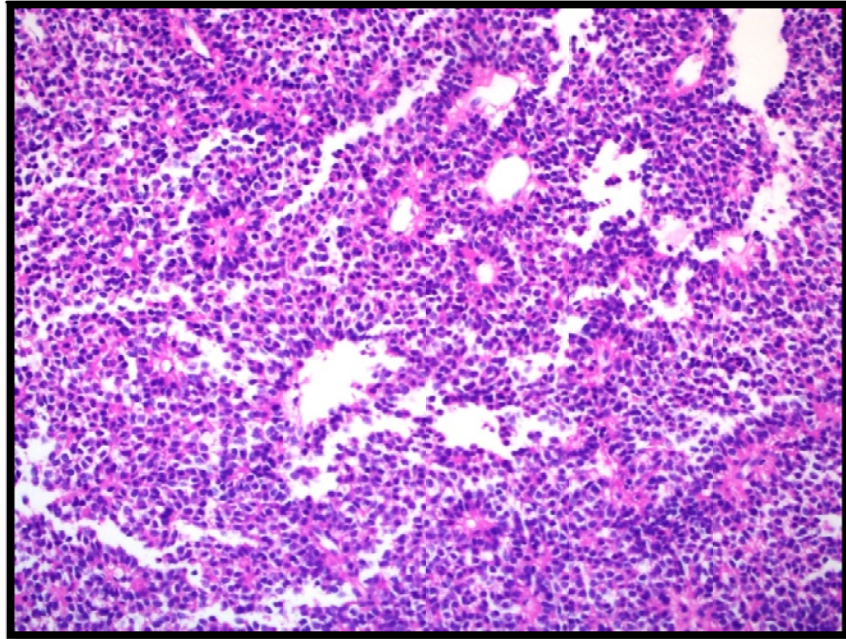
Resim 12. Bazofil görünümde hipofiz adenomu. (H&Ex400)



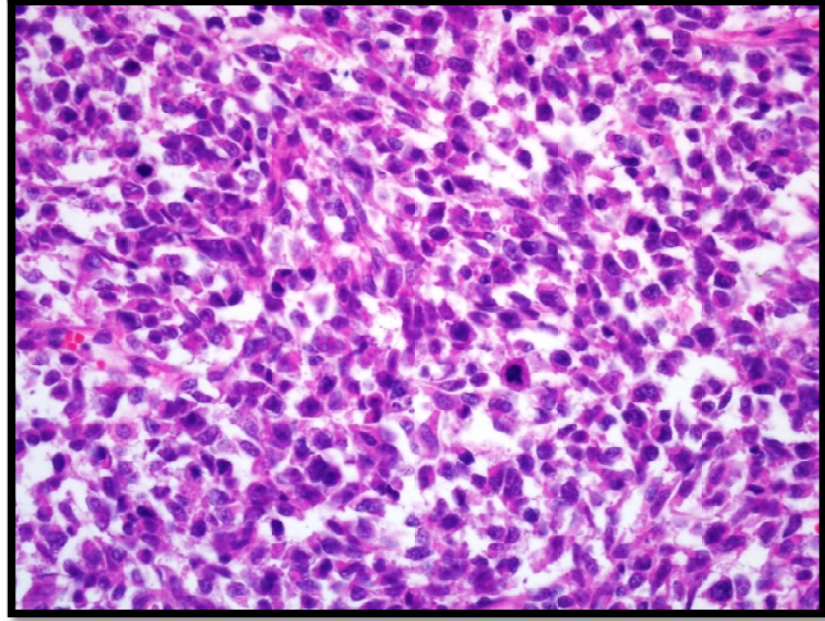
Resim 13. Asidofil görünümde hipofiz adenomu. (H&Ex400)



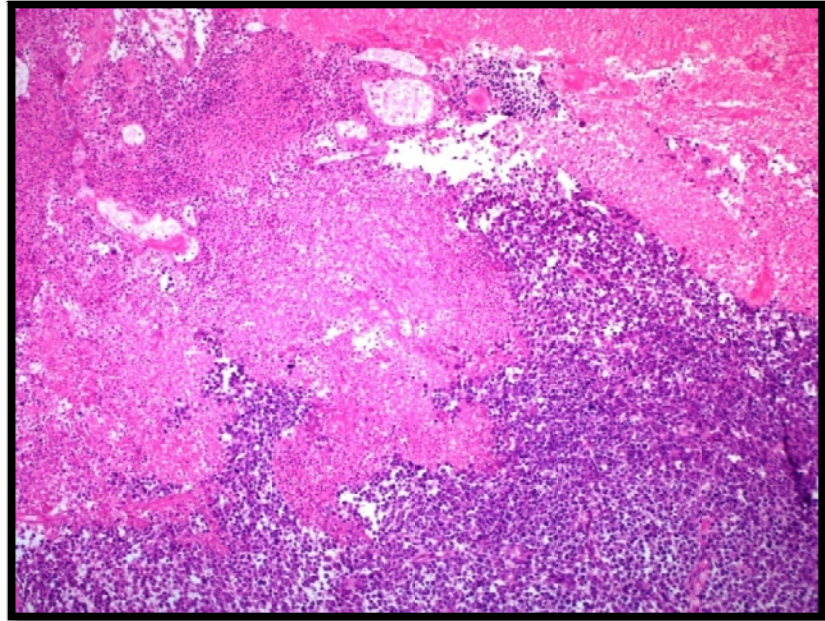
Resim 14. Papiller pattern hipofiz adenomu (H&Ex40)



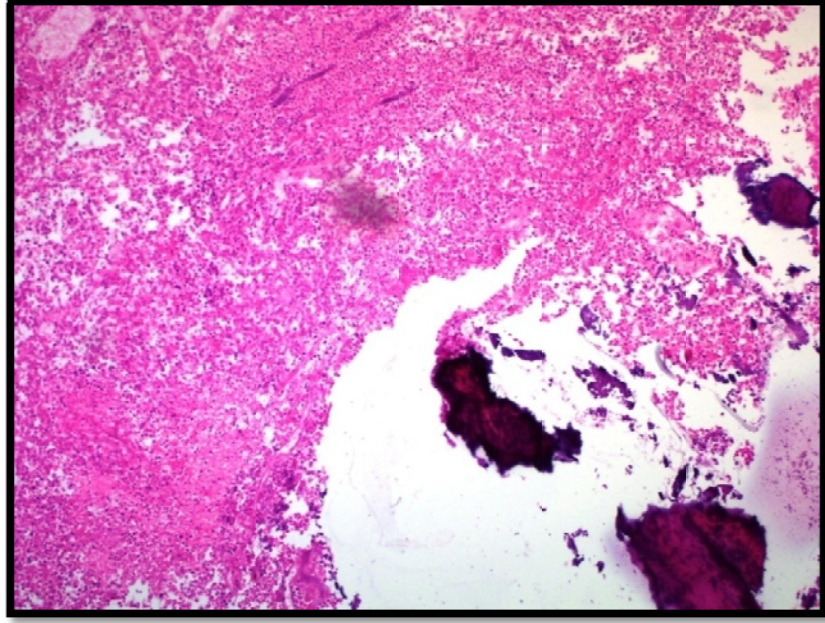
Resim 15. Papiller pattern (psödorozet) hipofiz adenomu. (H&Ex100)



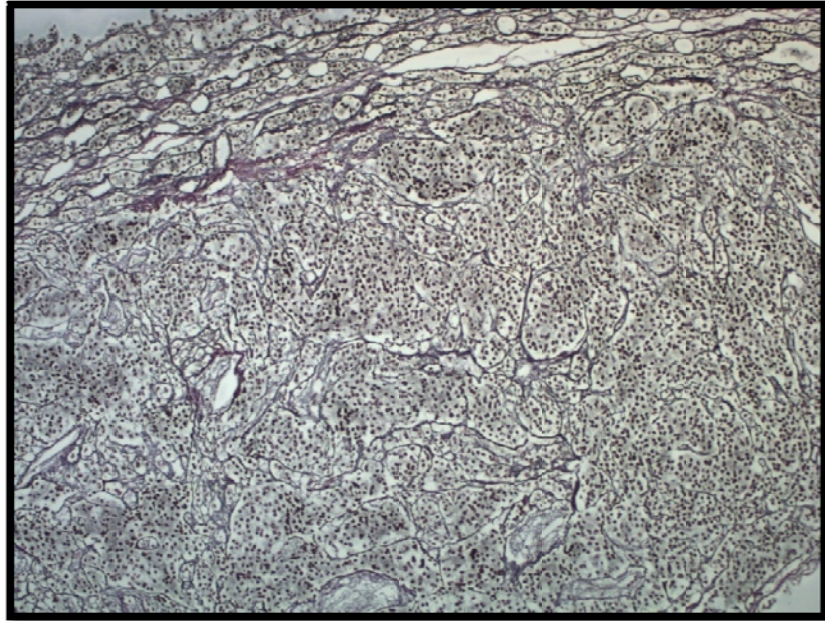
Resim 16. Atipik mitoz, atipik adenom (H&Ex400)



Resim 17. Atipik hipofiz adenomunda geniş, coğrafik nekroz alanları.
(H&Ex100)



Resim 18. Yaygın nekroz alanı içinde kemik invazyonu. (H&Ex40)



Resim 19. Retikülin çatının kaybolduğu hipofiz adenomu alanları ve üstte normal hipofiz dokusu. (H&Ex100)

4.3. İmmünohistokimyasal ve Histokimyasal Olarak Olguların İncelenmesi

Çalışma kapsamına alınan 303 vakanın Ki 67 immünohistokimyasal çalışmasında bir vaka suboptimal olup, geriye kalan 302 vakanın 42'sinde (%13,9) Ki 67 proliferasyon belirteci %3 ve üzeri olarak tespit edilmiştir. 260 (%86,1) vakanın %3'ün altında reaktivite gösterdiği saptanmıştır. (Tablo-6)

Tablo 6. Ki 67 Proliferasyon Belirteçleri.

		Olgu sayısı (n:302)	Yüzde
Ki 67	%3 ve üstü	42	13,9
	%3'ün altı	260	86,1
	Toplam	317	100,0

Ki 67 proliferasyon belirteci olan 302 vakadan makroadenom tanısı almış 235'inin (%85,8) Ki 67 proliferasyon belirteçleri %3'ün altında, 39'unun (%14,2) %3 ve üzeridir. Mikroadenom vakalarının ise 25'inin (%89,3) %3'ün altında olup, 3'ünün (%10,7) Ki 67 proliferasyon belirteçleri %3 ve üzerindedir. Bu sonuçlara göre, tümör boyutlarına göre Ki 67 proliferasyon belirteç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). (Tablo-7)

Tablo 7. Tümör Boyutlarına Göre Ki 67 Proliferasyon Belirteci Gruplarının Dağılımı.

	Ki 67 grupları		P
Tümör boyutları	%3'ün altı	%3 ve üzeri	$\chi^2=*$ p=0,779
Makroadenom	235(%85,8)	39(%14,2)	
Mikroadenom	25(%89,3)	3(%10,7)	
Toplam	260(%86,1)	42(%13,9)	

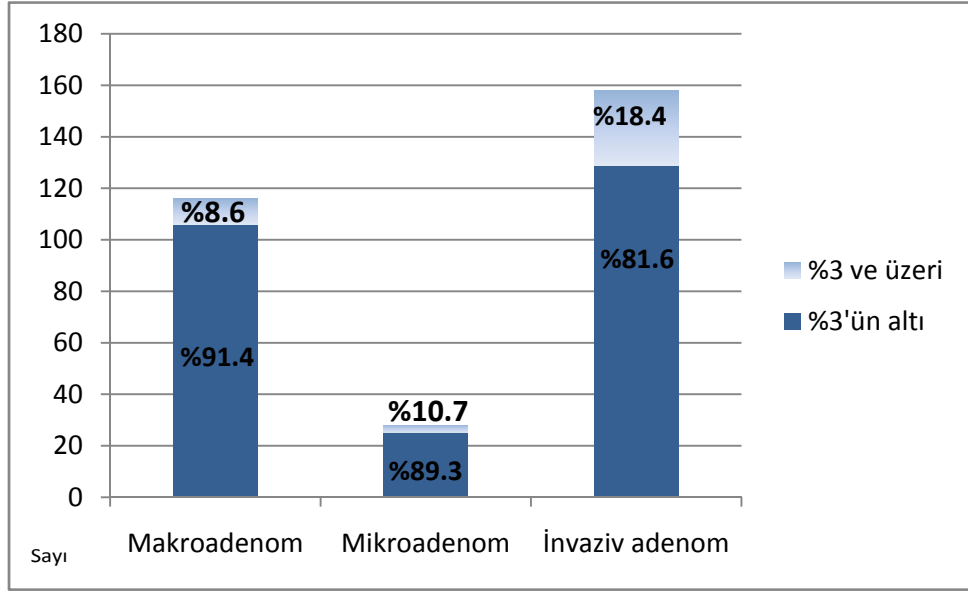
*: Fisher kesinlik testi

303 vakaya ait magnetik rezonans (MR) görüntüleme bulgularında invazyon gösteren 158 vakanın 129'unda (%81,6) Ki 67 proliferasyon belirteci %3'ün altında, 29'unda (%18,4) %3 ve üstündedir. Adenomların radyolojik olarak çevre dokuya invazyon durumu ile Ki 67 proliferasyon belirteçlerinin %3'ün altında ve %3 ve üstünde olmasına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.(p<0,05) (Tablo-8)

Tablo 8. Vakaların Radyolojik İnvazyon Durumuna Göre Ki 67 Proliferasyon Belirteç Gruplarının Dağılımı.

	Ki 67 grupları		P
Radyolojik invazyon	%3'ün altı	%3 ve üzeri	$\chi^2=*$ p= 0,030
Yok	131(%91,0)	13(%9,0)	
Var	129(%81,6)	29(%18,4)	
Toplam	260(%86,1)	42(%13,9)	

*: Yates düzeltilmeli ki-kare testi



Grafik 2. Ki 67 Belirteçlerinin %3'ün Altında Ve %3 ve Üzerinde Olması Göre Tümör Boyutları Ve Radyolojik İnvazyon Varlığının Dağılımı

Rekürrens gösteren 53 vakadan 39'unda (%73,6) Ki 67 belirteci %3'ün altında olup, 14 (%26,4) vakada %3 ve üzerindedir. Rekürrens göstermeyen 249 vakanın 28'inde (%11,2) Ki 67 proliferasyon belirteci %3 ve üzerindedir. Bu sonuçlara göre rekürrens varlığına göre Ki 67 proliferasyon belirteçlerinin %3'ün altında ve %3 ve üzerinde olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$). (Tablo-9)

Tablo 9. Rekürrens Varlığına göre Ki 67 Proliferasyon Belirteç Gruplarının Dağılımı.

	Ki 67 grupları		P
Rekürrens	%3'ün altı	%3 ve üzeri	$\chi^2=*$ p=0,007
Yok	221(%88,8)	28(%11,2)	
Var	39(%73,6)	14(%26,4)	
Toplam	260(%86,1)	42 (%13,9)	

*: Yates düzeltilmeli ki-kare testi

Adenom subtipleri, atipik adenom açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde, adenom subtipleri ile atipik adenom olan vakalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0,05$) (Tablo-10)

Tablo 10. Adenom Subtiplerine Göre Atipik Adenomların Dağılımı.

	Atipik adenom	Toplam	p
Laktotrop	11(%19)	58(%100,0)	$\chi^2=7,353$ p=0,289
Somatotrop	5(%8,9)	56(%100,0)	
Mikst somatotrop-laktotrop	10(%15,9)	63(%100,0)	
Kortikotrop	5(%21,7)	23(%100,0)	
Diğer*	8(%9,8)	82(%100,0)	
Bihormonal	1(%33,3)	3(%100,0)	
Plurihormonal	0	7(%100,0)	
Toplam	40(%13,7)	292(%100,0)	

*: **Diğer:** İmmünohistokimyasal olarak GH, PRL ve ACTH'nın negatif olduğu adenomlar

Çalışma kapsamına aldığımız 292 adet adenomdan bihormonal adenomların 1'i (%33,3), somatotropların 15'i (%26,8) ve immünohistokimyasal olarak PRL, GH ve ACTH ile reaksiyon göstermeyen adenomların (Diğer) 22'si (%26,8) en sık rekürrens gösteren adenomlardır. Bu sonuca göre adenom subtipleri ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. ($p<0,05$) (Tablo-11)

Tablo 11. Adenom Subtiplerine Göre Rekürrens Varlığının Dağılımı.

Adenom subtipleri	Rekürrens Var	Rekürrens Yok	Toplam
Laktotrop	7(%12,1)	51(%87,9)	58(%100,0)
Somatotrop	15(%26,8)	41(%73,2)	56(%100,0)
Mikst somatotrop-laktotrop	3(%4,8)	60(%95,2)	63(%100,0)
Kortikotrop	4(%17,4)	19(%82,6)	23(%100,0)
Diğer*	22(%26,8)	60(%73,2)	82(%100,0)
Bihormonal	1(%33,3)	2(%66,7)	3(%100,0)
Plurihormonal	1(%14,3)	6(%85,7)	7(%100,0)
Toplam	53(%18,2)	239(%81,8)	292(%100,0)
	$\chi^2=16,558$ p=0,011		

*: **Diğer:** İmmünohistokimyasal olarak GH, PRL ve ACTH'nın negatif olduğu adenomlar

Adenom subtipleri arasında immünohistokimyasal olarak bihormonal adenomların 2'si (%66,7), GH, PRL VE ACTH negatif adenomların (Diğer) 54'ü (%65,9) ve laktotropların 36'sı (%62,1) radyolojik olarak çevre dokuya en sık invazyon gösteren adenomlardır. Buna göre adenom subtipleri ile radyolojik olarak çevre dokuya invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. (p<0,05) (Tablo-12)

Tablo 12. Adenom Subtiplerine Göre Radyolojik İnvazyon Varlığının Dağılımı.

Adenom subtipleri	Radyolojik invazyon var	Radyolojik invazyon yok	
Laktotrop	36(%62,1)	22(%37,9)	58(%100,0)
Somatotrop	29(%51,8)	27(%48,2)	56(%100,0)
Mikst somatotrop-laktotrop	23(%36,5)	40(%63,5)	63(%100,0)
Kortikotrop	5(%21,7)	18(%78,3)	23(%100,0)
Diğer*	54(%65,9)	28(%34,1)	82(%100,0)
Bihormonal	2(%66,7)	1 (%33,3)	3(%100,0)
Plurihormonal	1(%14,3)	6(%85,7)	7(%100,0)
Toplam	150(%51,4)	142(%48,6)	292(%100,0)
	$\chi^2= 27,336$ p=0,0001		

*: Diğer: İmmünohistokimyasal olarak GH, PRL ve ACTH'nin negatif olduğu adenomlar

Çalışmamızda mitoz sayısı 2 ve üzeri olan 32 vakanın yalnızca 10'unda (%31,3) rekürrens saptanırken, mitoz sayısı 2'nin altı olan 271 vakanın 43'ünde (%15,9) rekürrens izlendi. Bu sonuca göre mitoz sayısı ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05) (Tablo-13)

Tablo 13. Mitoz Gruplarına Göre Rekürrens Dağılımı.

	Rekürrens		P
Mitoz grup	Yok	Var	$\chi^2=*$ p=0,055
2'nin altı	228(%84,1)	43(%15,9)	
2 ve üstü	22(%68,7)	10(%31,3)	
Toplam	250(%82,5)	53 (%17,5)	

*: Yates düzeltilmeli ki-kare testi

Çalışmamızda mitoz sayısı 2 ve üzeri olan 32 vakanın 30'u (%93,8), mitoz sayısı 2'nin altı olan 271 vakanın 245'i (%90,4) makroadenomdu. Buna göre mitoz sayısı ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05) (Tablo-14)

Tablo 14. Mitoz Gruplarına Göre Tümör boyutlarının Dağılımı.

	Tümör boyutları		P
Mitoz grup	Makroadenom	Mikroadenom	$\chi^2=*$ p=0,751
2'nin altı	245(%90,4)	26(%9,6)	
2 ve üstü	30(%93,8)	2(%6,2)	
Toplam	275(%90,8)	28 (%9,2)	

*: Fisher kesinlik testi

Çalışmamızda mitoz sayısı 2 ve üzeri olan 32 vakanın 24'ü (%75,0) radyolojik olarak çevre dokuya invazyon gösterirken, mitoz sayısı 2'nin altı olan 271 vakanın da 134'ü (%49,4) radyolojik olarak çevre dokuya invazyon göstermekteydi. Buna göre mitoz sayısı ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p<0,05$) (Tablo-15)

Tablo 15. Mitoz Gruplarına Göre Radyolojik Olarak İnvazyon Varlığının Dağılımı.

	Radyolojik invazyon		P
Mitoz grup	Radyolojik invazyon var	Radyolojik invazyon yok	$\chi^2=*$ p=0,011
2'nin altı	134(%49,4)	137(%50,6)	
2 ve üstü	24(%75,0)	8(%25,0)	
Toplam	158(%52,1)	145 (%47,9)	

*: Yates düzeltilmeli ki-kare testi

Mitoz sayısı 2 ve üstü olan 32 vakadan 15'inin (%46,9) Ki 67 proliferasyon belirteci %3'ün altıyken, 17'sinin (%53,1) %3 ve üzeridir. Mitoz sayısı 2'nin altında olan 270 vakanın 245'inin (%90,7) Ki 67 proliferasyon belirteci %3'ün altındayken, yalnızca 25 vakada (%9,3) %3 ve üzeridir. Bu sonuca göre mitoz grupları ile Ki 67 proliferasyon belirteci arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,05$) (Tablo-16)

Tablo 16. Mitoz Gruplarına Göre Ki 67 Proliferasyon Belirteç Gruplarının Dağılımı.

	Ki 67 grupları		P
Mitoz grupları	%3'ün altı	%3 ve üzeri	$\chi^2=*$ p=0,0001
2'nin altı	245(%90,7)	25(%9,3)	
2 ve üstü	15((%46,9)	17(%53,1)	
Toplam	260(%86,1)	42(%13,9)	

*: Fisher kesinlik testi

Radyolojik olarak invaziv adenomların 38'i (%89,7) rekürrens gösterirken, invaziv olmayan adenomların 15'i (%10,3) rekürrens göstermekteydi. Bu sonuca göre, radyolojik olarak çevre dokuya invazyon ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. (p<0,05) (Tablo-17)

Tablo 17. Vakaların Radyolojik İnvazyon Durumuna Göre Rekürrens Varlığının Dağılımı.

	Rekürrens		P
Radyolojik invazyon	Yok	Var	$\chi^2=*$ p=0,03
Yok	130(%89,7)	15(%10,3)	
Var	120(%79,5)	38(%24,1)	
Toplam	250(%82,5)	53 (%17,5)	

*: Yates düzeltilmeli ki-kare testi

Tümör boyutu ile rekürrens açısından vakaları değerlendirdiğimizde, çalışma kapsamına alınan vakalardan makroadenom olanların 50'si (%18,2)

rekürrens gösterirken, mikroadenomların 3'ü (%10,7) rekürrens göstermekte idi. Buna göre adenomların tümör boyutu ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$) (Tablo-18)

Tablo 18. Tümör Boyutlarına Göre Rekürrens Varlığının Dağılımı.

	Rekürrens		P
Tümör boyutları	Yok	Var	$\chi^2=*$ p=0,437
Makroadenom	225(%81,8)	50(%18,2)	
Mikroadenom	25((%89,3)	3(%10,7)	
Toplam	250(%82,5)	53(%17,5)	

*: Fisher kesinlik testi

Tümör boyutu ile radyolojik olarak çevre dokuya invazyon açısından vakaları değerlendirdiğimizde, makroadenomların 157'si (%57,1) radyolojik olarak invazyon gösterirken, mikroadenomların yalnızca 1'i (%3,6) çevre dokuya invaze idi. Bu sonuca göre çalışmamızda tümör boyutları ile adenomların radyolojik olarak çevre dokuya invazyon göstermelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p<0,05$) (Tablo-19)

Tablo 19. Tümör Boyutlarına Göre Radyolojik İnvazyon Varlığının Dağılımı.

	Radyolojik invazyon		P
Tümör boyutları	Yok	Var	$\chi^2=*$ p=0,0001
Makroadenom	118(%42,9)	157(%57,1)	
Mikroadenom	27((%96,4)	1(%3,6)	
Toplam	145(%47,9)	158(%52,1)	

*: Yates düzeltilmeli ki-kare testi

Klinik olarak fonksiyonel adenomların 102'si (%52,6) radyolojik olarak çevre dokuya invazyon gösterirken, nonfonksiyonel adenomların 53'ü (%51,0) radyolojik olarak invazivdi. Bu sonuca göre adenomların fonksiyonel veya nonfonksiyonel olmalarıyla radyolojik olarak çevre dokuya invazyon göstermeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05) (Tablo-20)

Tablo 20. Vakaların Klinik Olarak Fonksiyonellik Durumuna Göre Radyolojik İnvazyon Varlığının Dağılımı.

	Radyolojik invazyon		P
Fonksiyonellik	Yok	Var	$\chi^2=0,71$ p=0,790
Fonksiyonel	92(%47,4)	102(%52,6)	
Nonfonksiyonel	51((%49,0)	53(%51,0)	
Toplam	143(%48,0)	155(%52,0)	

Çalışmamızda nonfonksiyonel adenomların 19'u (%18,3) rekürrens gösterirken, fonksiyonel adenomların 33'ü (%17,0) rekürrens göstermekte idi. Bu sonuca göre adenomların fonksiyonel ve nonfonksiyonel olması ile rekürrens göstermeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$) (Tablo-21)

Tablo 21. Vakaların Klinik Olarak Fonksiyonellik Durumuna Göre Rekürrens Dağılımı.

	Rekürrens		P
Fonksiyonellik	Yok	Var	$\chi^2=0,71$ $p=0,91$
Fonksiyonel	161(%83,0)	33(%17,0)	
Nonfonksiyonel	85 ((%81,7)	19(%18,3)	
Toplam	246(%82,6)	52(%17,4)	

*: Yates düzeltilmeli ki-kare testi

Çalışmamızda klinik olarak fonksiyonel adenomların 29'unun (%14,9) Ki 67 proliferasyon belirteci %3 ve üstü iken, nonfonksiyonel olanların 13'ünün (%12,6) Ki 67 proliferasyon belirteci %3 ve üstüdür. Bu sonuçlara göre vakaların fonksiyonel olma durumlarına göre Ki 67 proliferasyon belirteç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0,05$) (Tablo-22)

Tablo 22. Vakaların Klinik Olarak Fonksiyonellik Durumuna Göre Ki 67 Proliferasyon Belirteci Dağılımı.

	Ki 67 grupları		P
Fonksiyonellik	%3'ün altı	%3 ve üzeri	$\chi^2=*$ p=0,709
Fonksiyonel	165(%85,1)	29(%14,9)	
Nonfonksiyonel	90 ((%87,4)	13(%12,6)	
Toplam	255(%85,9)	42(%14,1)	

*: Yates düzeltilmeli ki-kare test

5. TARTIŞMA

Hipofiz adenomlarının agresif seyirlerindeki progresyon mekanizmaları ve invazyon karakterleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Benign adenomdan invaziv adenoma ve karsinoma geçiş süreci tümörlerin çoğunda tanımlanmamıştır. Hipofiz adenomlarının lokal infiltrasyon ve çevre dokulara invazyon eğilimleri tümörün histolojik görünümünden bağımsızdır. İnvaziv adenomların mutlaka atipik adenomlarda bulunan pleomorfizm, nükleer atipi ve mitotik aktivite gibi tümör agresifliğini gösteren histolojik özellikler göstermeleri gerekmez. Klinik olarak hem fonksiyonel hem de nonfonksiyonel adenomlar invaziv olabilirler. [67] [95]. İnvazyon ve rekürens gibi agresif davranışın saptanmasının yarattığı zorluklar nedeniyle biyolojik davranışın belirlenmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Ki 67 ve p53 gibi moleküler belirteçler biyolojik davranışın belirlenmesinde en sık kullanılan belirteçlerdir.

Thapar ve arkadaşları 127 vakalık bir çalışmada, Wolfsberger ve arkadaşları da 260 vakalık bir seride Ki 67 proliferasyon belirtecinin hormonal olarak aktif tümörlerde nonfonksiyonel tümörlere göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. ($p<0,05$) ($p=0.034$) [96, 97]. Pizzaro ve arkadaşları ise 159 hipofiz adenomunda yaptıkları çalışmada fonksiyonel ve nonfonksiyonel tümörler arasında Ki 67 proliferasyon belirteci açısından bir fark saptamamışlardır. ($p=0.71$)

Biz de çalışmamızda adenomların fonksiyonel ya da nonfonksiyonel olması ile Ki 67 proliferasyon belirtecini %3 ve üzeri veya %3'ün altı olmasına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık ($p=0,709$, $p>,005$)

Aynı çalışmalarında Wolfsberger ve arkadaşları adenomları WHO sınıflamasına göre subtiplere ayırdıklarında, sessiz kortikotrop adenomlarda Ki 67 proliferasyon belirtecini anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Bunu laktotroplar ve somatotroplar izlemiştir. En düşük Ki 67 proliferasyon belirteci de gonadotroplar, null cell adenomlar, tirotroplar ve hormonal olarak aktif kortikotroplarda görülmüştür. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,070$) [97]. Pizzaro ve arkadaşları kortikotrop adenomlarda Ki 67 proliferasyon belirtecini diğerler tiplere göre daha yüksek olduğunu göstermekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p=0,87$) [98]

Bizim çalışmamızda ise bihormonal adenomların 1'inin (%33,3), kortikotropların 5'inin (%21,7), laktotropların 11'inin (%19) ve mikst somatotrop-laktotropların 10'unun (%15) Ki 67 proliferasyon belirteçleri %3 ve üzeri bulunmakla birlikte, adenom subtipleri ile Ki 67 proliferasyon belirteçleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,289$) ($p>0,05$)

Hipofiz adenomları ya ekspansil olarak büyür ya da çevre yakın dokuları invaze ederler. Birinci durumda tümör genellikle küçük, iyi sınırlı ve sella tursika içerisinde. Bazen suprasellar genişleme gösterip optik kiazmaya bası yapabilirler. İnvaziv adenomlar genellikle daha hızlı büyürler ve sfenoid sinüs,

kavernöz sinüs ve hatta bazen beyin dokusu gibi komşu organlara yayılabilirler.
[67] [95]

Litaratürde hipofiz adenomlarında invazyon ile Ki 67 proliferasyon belirtecinin anlamlı ilişkisi olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. İlk çalışma Landolt ve arkadaşları tarafından 1987’de yapılmıştır. İnvaziv adenomlarda Ki 67 proliferasyon belirteçleri anlamlı şekilde daha yüksek iken (ort %1,15), noninvaziv adenomlarda daha düşük bulunmuştur. (ort %0,60) [99] Adenom invazyonunun radyolojik, cerrahi ve makroskopik olarak kemiğe veya duraya infiltrasyonu olarak değerlendirildiği Thapar ve arkadaşları çalışmalarında Ki 67 proliferasyon belirtecinin %3 sınırının invaziv ve noninvaziv adenomları ayırmada %97 oranında spesifik, %73 oranında sensitiv olduğunu ortaya koymuşlardır. ($p<0.005$) [96] Pizzaro ve arkadaşları 159 vakayı kapsayan araştırmalarında radyolojik olarak invaziv adenomlarda Ki 67 proliferasyon belirtecinin noninvaziv makroadenomlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlar. ($p<0.05$) [98] Wolfsberger ve arkadaşları da 260 vakalık serilerinde radyolojik ve cerrahi olarak invaziv adenom olarak değerlendirilen tümörlerin Ki 67 proliferasyon belirtecinin noninvaziv tümör ile karşılaştırıldıklarında anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. ($p=0,030$) [97]

Biz çalışmamızda, hastaların (MR) görüntüleme bulgularından, invazyon gösteren 158 vakanın 129’unda (%81,6) Ki 67 proliferasyon belirtecinin %3’ün altında, 29’unda (%18,4) %3 ve üstünde olduğunu tespit ettik. Bu sonuca göre

adenomların radyolojik olarak çevre dokuya invazyon durumu ile Ki 67 proliferasyon belirteçlerinin %3'ün altında ve %3 ve üstünde olmasına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. (p=0,030)

Hipofiz adenomlarının nüks edip etmeyeceğini belirleyebilmek oldukça zordur. Pek çok çalışmada Ki-67 proliferasyon belirteci ile rekürrens arasında pozitif ilişki saptanmıştır. [100-102] Filipella ve arkadaşları 45 hipofiz adenomunu kapsayan çalışmalarında, Ki-67 proliferasyon belirtecini ve PTTG'nin (Pituitary Tumor Transforming Gen) adenomların tümör histolojik tip, agresiflik ve rekürrens/persistan durumuna göre immünohistokimyasal ekspresyonunu değerlendirdiler. Hem Ki 67 proliferasyon belirteci, hem de PTTG tümör skoru rekürrens göstermeyen hastalara göre anlamlı şekilde $> \%2,9$ olarak saptandı. (p<0,01) [101]. Çok değişkenli analiz ile de, hipofiz tümörlerinin cerrahi sonrası rekürrens/persistans durumlarını belirlemede en iyi belirleyicinin Ki 67 proliferasyon indeksinin $\%2,9$ 'dan büyük olduğu ölçümler olarak bulundu. ($\chi^2=8,2$) (p<0,01) [101]. Paek ve arkadaşlarının, 44 hipofiz adenomunun klinik karakteristikleri ve rekürrensleri ile proliferatif aktivitelerini karşılaştırdığı 44 vakanın 14'ünde ($\%31,4$) tümör rekürrens göstermiş ve rekürrens gösteren adenomların Ki 67 proliferasyon belirteçleri ortalama $\%1,27$ olarak tespit edilmiştir. Rekürrens göstermeyen 30 ($\%68,2$) vakanın Ki 67 proliferasyon belirteçleri ortalama $\%0,59$ olarak saptanmıştır. Bu çalışmada rekürrens gösteren adenomların Ki 67 proliferasyon belirteçleri rekürrens göstermeyenlere göre anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. (p=0,027) [102].

Buna karşın literatürde Ki 67 proliferasyon belirteçleriyle rekürrens arasında anlamlı bir ilişki olduğunu desteklemeyen çalışmalar da vardır. [98, 103-105] Scheithauer ve arkadaşları 176 vakalık bir seride yaptıkları çalışmada Ki 67 proliferasyon belirteci ile rekürrens arasında bir ilişki saptamamıştır. Bu çalışmada rekürrens gösteren 78 hastadan yalnızca 7'sinde Ki 67 proliferasyon belirteci %3'den daha yüksek bulunmuştur. [105].

Bizim çalışmamızda ise rekürrens gösteren 53 vakadan 39'unda (%73,6) Ki 67 proliferasyon belirteci %3'ün altında olup, 14 (%26,4) vakada %3 ve üzerindeydi. Bu sonuca göre rekürrens varlığına göre Ki-67 proliferasyon belirteçlerinin %3'ün altında ve %3 ve üzerinde olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p=0.007$)

Tümör boyutları ile Ki-67 proliferasyon belirteçlerini karşılaştırdığımızda literatürde artmış Ki 67 proliferasyon belirteçleri olan tümörlerin daha hızlı büyüdüklerini ve daha geniş olduklarını gösteren birkaç çalışma vardır. Jaffrain ve arkadaşları 132 vakalık çalışmalarında tümör hacmi arttıkça Ki 67 proliferasyon belirtecinin de arttığını göstermişlerdir. Makroadenomlarda (Ki 67 ort, 1,53 $\pm$ 1,79) mikroadenomlara göre (Ki 67 ort, 0,60 $\pm$ 0,70) Ki 67 proliferasyon belirtecinin anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu bulunan bu çalışmaya karşın [103] Delgrange ve arkadaşları prolaktin salgılayan makroadenomlarla mikroadenomlar arasında Ki 67 proliferasyon belirteçleri arasında anlamlı bir fark gösterememişlerdir. [106].

Bizim çalışmamızda ise makroadenomların 235'inin (%85,8) Ki 67 proliferasyon belirteçleri %3'ün altında, 39'unun (%14,2) %3 ve üzerindedir. Mikroadenom vakalarının ise 25'inin (%89,3) %3'ün altında olup, 3'ünün (%10,7) Ki 67 proliferasyon belirteçleri %3 ve üzerindedir. Bu sonuçlara göre, tümör boyutlarına göre Ki 67 proliferasyon belirteç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p=0,779$)

Wolfsberger ve arkadaşları 260 vakada tümör boyutları ile radyolojik ve cerrahi olarak invazyonu karşılaştırdıklarında makroadenomların, mikroadenomlara göre daha invaziv olduklarını tespit etmişlerdir. (%49'a karşı %5, $p<0,001$) [97].

Bizim çalışmamızda bunu destekler nitelikte olup, makroadenomların 157'si (%57,1) radyolojik olarak invazyon gösterirken, mikroadenomların yalnızca 1'i (%3,6) çevre dokuya invaze idi. Bu sonuca göre çalışmamızda tümör boyutları ile adenomların radyolojik olarak çevre dokuya invazyon göstermelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p=0,0001$)

Çalışmamızda tümör boyutu ile rekürrensi değerlendirdiğimizde çalışma kapsamına alınan vakalardan makroadenom olanların 50'si (%18,2) rekürrens gösterirken, mikroadenomların 3'ü (%10,7) rekürrens göstermekte idi. Buna göre adenomların tümör boyutuna göre rekürrens ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,437$)

Benzer şekilde Righi ve arkadaşları en az 6 yıl takibi bulunan 166 vakalık serilerinde, rekürrensi değerlendirdiklerinde, rekürrens gösteren 23 vakanın

19'unun (%82,6) makroadenom, buna karşın rekürrens göstermeyen 143 vakanın 104'ünün (%72,7) makroadenom olarak raporlandığı ve tümör boyutu ile rekürrens arasında anlamlı bir fark saptanmadığını belirtmişlerdir. (p=0,443) [107]. Aynı çalışmada invazyon tanımı olarak preoperatif radyolojik görüntüleme yöntemleri, intraoperatif bulgular ve histolojik invazyon bulguları kriter alınarak invazyon tanımlaması yapılmıştır. Buna göre rekürrens göstermeyen 143 adenomun 34'ü (%23,8) invaziv iken rekürrens gösteren 23 vakanın 13'ü (%56,5) invaziv adenomdur. İnvaziv adenomlarda rekürrens riski anlamlı olarak yüksektir. (p=0,02) [107].

Çalışmamızda ise invazyon değerlendirmesi radyolojik bulgular göz önüne alınarak değerlendirilmiş olup, invaziv adenomların 38'i (%89,7) rekürrens gösterirken, invaziv olmayan adenomların 15'i (%10,3) rekürrens göstermektedir. Sonuçlarımız, radyolojik olarak çevre dokuya invazyon ile rekürrens arasında anlamlı bir ilişkiyi desteklemektedir. (p=0,03) Ancak bu bulguyu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. [98, 103, 105, 108]

Klinik olarak fonksiyonel adenomlarda, nonfonksiyonel adenomlara göre daha büyük bir büyüme hızı saptanmıştır. [95, 103]. Nonfonksiyonel hipofiz adenomlarının fonksiyonel hipofiz adenomlarına oranla daha yüksek invaziv karakter gösterdiği bilinmektedir. [103] [98].

Fonksiyonel adenomlardan GH-PRL salgılayan (mikst tipte) adenomlarda invazyon oranı diğer fonksiyonel adenomlara göre daha yüksek tanımlanmıştır.

[98]. En düşük invazyon oranı mikroadenom baskınlığından dolayı kortikotroplarda (%13) tanımlanmaktadır. [97].

Çalışmamızda, fonksiyonel adenomların 102'si (%52,6) radyolojik olarak çevre dokuya invazyon gösterirken, nonfonksiyonel adenomların 53'ü (%51,0) radyolojik olarak invazivdi. Bu sonuca göre adenomların fonksiyonel veya nonfonksiyonel olmalarıyla radyolojik olarak çevre dokuya invazyon göstermeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,790$) Ayrıca adenom subtipleri arasında ise en sık radyolojik olarak invazyon gösteren bihormonal adenomlar (%66,7) iken immünhistokimyasal olarak boyanma göstermeyen (Diğer) adenomlar 2. Sıklıkta (%65,9) ve laktotroplar (%62,1) 3. sıklıkta tespit edildi. Bizim çalışmamızda adenom subtipleri ile radyolojik olarak çevre dokuya invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p=0,0001$).

Çalışma kapsamına aldığımız 292 adet adenomdan bihormonal adenomların 1'i (%33,3), somatotropların 15'i (%26,8) ve immünhistokimyasal olarak PRL, GH ve ACTH ile reaksiyon göstermeyen adenomların 22'si (%26,8) en sık rekürrens gösteren adenomlardır. Literatürdeki bu farklılıklar invazyon değerlendirmesinde farklı kriterlerin göz önüne alınması çalışmada adenom profilinin immünhistokimyasal olarak tam ortaya konmamış olması nedeniyle verilerin yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır.

Bu çalışmada nonfonksiyonel adenomların 19'u (%18,3) rekürrens gösterirken, fonksiyonel adenomların 33'ü (%17,0) rekürrens göstermekte idi. Bu

sonuca göre adenomların fonksiyonel ve nonfonksiyonel olması ile rekürrens göstermeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,91$)

Noninvaziv adenomlarda mitoz nadir tanımlanırken, karsinomlarda görülme oranı en yüksektir. Ancak invaziv adenomlarda da mitoz görülme sıklığı daha yüksektir. [109] [110]

Mitoz sayısı ile çevre dokuya invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0,011$), mitoz sayısı ile rekürrens ve tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,05$, $p=0,751$)

Hipofiz adenomlarının biyolojik davranışını belirlemede radyolojik, klinik ve histopatolojik bulgular göz önüne alınmalıdır. Tümör boyutunun büyük olduğu adenomlarda invazyon daha yüksek olarak saptanmakta ve invazyon gösteren bu adenomların Ki 67 proliferasyon indeksi yüksek olan atipik adenom grubunda olduğu görülmektedir. Histolojik olarak immünhistokimyasal adenom subtiplemesi rekürrens ve radyolojik invazyon ile ilgili prognostik bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca histolojik olarak atipik adenom tanısında mitozun Ki 67 ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak radyolojik invazyonun adenom olgularında rekürrensi gösteren önemli bir parametre olması yanı sıra histolojik değerlendirmede immünhistokimyasal olarak yapılan adenom subtiplemesi ve Ki 67 proliferasyon indeksi adenomun biyolojik davranışının belirlenmesinde diğer önemli parametrelerdir.

6. SONUÇLAR

1. 2006-2013 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Hipofiz adenomu ve Atipik hipofiz adenomu tanısı almış 303 olgu çalışmaya alındı. Olgulara ait 299 adet biyopsi materyalleri, 2 adet hazır parafin blok, 1 adet hazır parafin blok+H&E boyalı lam ve 1 adet boyasız preparat incelendi. Olgular WHO 2004 kriterlerine göre yeniden sınıflandırılıp subtiplerine ayrıldı.

2. Çalışma kapsamında incelenen 303 vakanın yaş ortalaması $46,56 \pm 14,009$ olarak tespit edilmiş olup yaş aralığı 14-81'dir. Vakaların 152'si (%50,2) kadın, 151'i (%49,8) erkektir.

3. Çalışma kapsamına alınan 303 vakanın 53'ünün (%17,5) rekürrens gösterdiği izlendi. 42 (%13,9) vaka atipik adenom olarak tespit edildi. Rekürrens gösteren adenomların 14'ü (%26,4) atipik adenomdu. Radyolojik olarak 158 (%52,1) vaka invaziv adenomdu. 8 hastanın postoperatif dönemde kaybedildiği saptandı.

4. Ki 67 proliferasyon belirteci olan 302 vakadan makroadenom tanısı almış 235'inin (%85,8) Ki 67 proliferasyon belirteçleri %3'ün altında, 39'unun (%14,2) %3 ve üzeridir. Mikroadenom vakalarının ise 25'inin (%89,3) %3'ün altında olup, 3'ünün (%10,7) Ki 67 proliferasyon belirteçleri %3 ve üzerindedir. Bu sonuçlara göre, tümör boyutlarına göre Ki 67 proliferasyon belirteç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ($p=0.779$)

5. 303 vakaya ait magnetik rezonans (MR) görüntüleme bulgularında invazyon gösteren 158 vakanın 129'unda (%81,6) Ki 67 proliferasyon belirteci %3'ün altında, 29'unda (%18,4) %3 ve üstündedir. Adenomların radyolojik olarak çevre dokuya invazyon durumu ile Ki 67 proliferasyon belirteçlerinin %3'ün altında ve %3 ve üstünde olmasına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.(p=0,030)

6. Rekürrens gösteren 53 vakadan 39'unda (%73,6) Ki 67 proliferasyon belirteci %3'ün altında olup, 14 (%26,4) vakada %3 ve üzerindedir. Rekürrens göstermeyen 249 vakanın 28'inde (%11,2) Ki 67 proliferasyon belirteci %3 ve üzerindedir. Bu sonuçlara göre rekürrens varlığına göre Ki 67 proliferasyon belirteçlerinin %3'ün altında ve %3 ve üzerinde olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0.007)

7. Adenom subtipleri, atipik adenom açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde, adenom subtipleri ile atipik adenom olan vakalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,289)

8. Çalışma kapsamına aldığımız 292 adet adenomdan bihormonal adenomların 1'i (%33,3), somatotropların 15'i (%26,8) ve immünohistokimyasal olarak PRL, GH ve ACTH ile reaksiyon göstermeyen adenomların (Diğer) 22'si (%26,8) en sık rekürrens gösteren adenomlardır. Adenom subtipleri ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. (p=0,011)

9. Adenom subtipleri arasında immünohistokimyasal olarak bihormonal adenomların 2'si (%66,7), GH, PRL VE ACTH negatif adenomların (Diğer) 54'ü

(%65,9) ve laktotropların 36'sı (%62,1) radyolojik olarak çevre dokuya en sık invazyon gösteren adenomlardır. Buna göre adenom subtipleri ile radyolojik olarak çevre dokuya invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (p=0,0001)

10. Çalışmamızda mitoz sayısı 2 ve üzeri olan 32 vakanın yalnızca 10'unda (%31,3) rekürrens saptanırken, mitoz sayısı 2'nin altı olan 271 vakanın 43'ünde (%15,9) rekürrens izlendi. Bu sonuca göre mitoz sayısı ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,055)

11. Çalışmamızda mitoz sayısı 2 ve üzeri olan 32 vakanın 30'u (%93,8), mitoz sayısı 2'nin altı olan 271 vakanın 245'i (%90,4) makroadenomdu. Buna göre mitoz sayısı ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,751)

12. Çalışmamızda mitoz sayısı 2 ve üzeri olan 32 vakanın 24'ü (%75,0) radyolojik olarak çevre dokuya invazyon gösterirken, mitoz sayısı 2'nin altı olan 271 vakanın da 134'ü (%49,4) radyolojik olarak çevre dokuya invazyon göstermekteydi. Buna göre mitoz sayısı ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (p=0,011)

13. Mitoz sayısı 2 ve üstü olan 32 vakadan 15'inin (%46,9) Ki 67 proliferasyon belirteci %3'ün altıyken, 17'sinin (%53,1) %3 ve üzeridir. Mitoz sayısı 2'nin altında olan 270 vakanın 245'inin (%90,7) Ki 67 proliferasyon belirteci %3'ün altındayken, yalnızca 25 vakada (%9,3) %3 ve üzeridir. Bu

sonuca göre mitoz grupları ile Ki 67 proliferasyon belirteci arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p=0,0001$)

14. Radyolojik olarak invaziv adenomların 38'i (%89,7) rekürrens gösterirken, invaziv olmayan adenomların 15'i (%10,3) rekürrens göstermekteydi. Radyolojik olarak çevre dokuya invazyon ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p=0,030$)

15. Tümör boyutu ile rekürrens açısından vakaları değerlendirdiğimizde, çalışma kapsamına alınan vakalardan makroadenom olanların 50'si (%18,2) rekürrens gösterirken, mikroadenomların 3'ü (%10,7) rekürrens göstermekte idi. Buna göre adenomların tümör boyutu ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,437$)

16. Tümör boyutu ile radyolojik olarak çevre dokuya invazyon açısından vakaları değerlendirdiğimizde, makroadenomların 157'si (%57,1) radyolojik olarak invazyon gösterirken, mikroadenomların yalnızca 1'i (%3,6) çevre dokuya invaze idi. Bu sonuca göre çalışmamızda tümör boyutları ile adenomların radyolojik olarak çevre dokuya invazyon göstermelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p=0,0001$)

17. Klinik olarak fonksiyonel adenomların 102'si (%52,6) radyolojik olarak çevre dokuya invazyon gösterirken, nonfonksiyonel adenomların 53'ü (%51,0) radyolojik olarak invazivdi. Bu sonuca göre adenomların fonksiyonel veya nonfonksiyonel olmalarıyla radyolojik olarak çevre dokuya invazyon göstermeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,790$)

18. Çalışmamızda nonfonksiyonel adenomların 19'u (%18,3) rekürrens gösterirken, fonksiyonel adenomların 33'ü (%17,0) rekürrens göstermekte idi. Bu sonuca göre adenomların fonksiyonel ve nonfonksiyonel olması ile rekürrens göstermeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,91)

19. Çalışmamızda klinik olarak fonksiyonel adenomların 29'unun (%14,9) Ki 67 proliferasyon belirteci %3 ve üzeri iken, nonfonksiyonel olanların 13'ünün (%12,6) Ki 67 proliferasyon belirteci %3 ve üzeridir. Bu sonuçlara göre vakaların fonksiyonel olma durumlarına göre Ki 67 proliferasyon belirteç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,709)

7. ÖZET

HİPOFİZ ADENOMLARININ HİSTOPATOLOJİK KLASİFİKASYONLARI VE Kİ 67 PROLİFERASYON BELİRTECİ EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Hipofiz adenomlarının rekürrens ve progresyon potansiyellerini belirlemek oldukça zordur. WHO endokrin tümörler sınıflamasında tavsiye edilen, çevre dokulara invazyon, tanı anındaki tümör boyutu, artmış mitoz, Ki 67 proliferasyonun %3 ve üzerinde olması ve yoğun p53 ekspresyonu agresif davranış belirleyicileridir. [1, 48, 107]

Ki 67 bir hücre proliferasyon belirtecidir. Ve hipofiz adenomlarında oldukça sık kullanılmaktadır. Tümör subtip, adenom boyutu, invazivlik, rekürrens, adenomun klinik olarak fonksiyonel/nonfonksiyonel olması gibi pek çok klinikopatolojik parametreler ile ilişkilidir. Genellikle agresif davranış gösteren adenomlarda Ki 67 proliferasyon belirteci artmıştır. [111]

Biz de çalışmamızda 2006-2013 yılları arasında GÜTF Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalında hipofiz adenomu tanısı alan 303 olguyu inceleyerek, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2004 sınıflamasında önerilen ve tanısal ve prognostik anlamı olan Ki 67 proliferasyon belirtecinin histopatolojik subtiplerle, prognozla ve yukarıda saydığımız klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini araştırarak literatür eşliğinde değerlendirdik.

Çalışmanın sonucunda, adenomların çevre dokuya invazyonu ve rekürrensi ile Ki 67 proliferasyon belirteci istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,030$ $p=0,007$) Mitoz sayısı ile çevre dokuya invazyon açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. ($p=0,011$)

Adenom subtipleri ile Ki 67 proliferasyon belirteci arasında anlamlılık saptanamamış olmasına rağmen ($p=0,289$), adenom subtipleri ile rekürrens ve radyolojik invazyon açısından anlamlı fark saptanmıştır. ($p=0,011$ ve $p=0,0001$)

Sonuç olarak radyolojik invazyonun adenom olgularında rekürrensi gösteren önemli bir parametre olması yanı sıra histolojik değerlendirmede immünohistokimyasal olarak yapılan adenom subtiplemesi ve Ki 67 proliferasyon belirteci adenomun biyolojik davranışının belirlenmesinde diğer önemli parametrelerdir.

Anahtar kelimeler: Hipofiz adenomu, Ki 67, immünohistokimya

8. SUMMARY

HISTHOPATHOLOGICAL CLASSIFICATION OF PITUITARY ADENOMAS AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF KI 67 LABELING INDEX

It is difficult to evaluate the recurrence and progression potential of pituitary adenomas at presentation. The WHO Organization classification of endocrine tumors suggests that invasion of the surrounding structures, size at presentation, an elevated mitotic index, a Ki 67 labeling index higher than %3 and extensive p53 expression are indicators of aggressive behavior. [1, 48, 107]

Ki 67, a marker of cellular proliferation, has been studied extensively in pituitary neoplasia. It is of relevance to various clinicopathological parameters, including tumor subtype, size, invasiveness and recurrence, as well as hormonally activity. Generally, pituitary tumors behaving aggressively have increased Ki 67 labeling indices. [111]

In our study, 303 cases which had been diagnosed as pituitary adenoma between 2006-2013 years at the Pathology Department of Gazi University Medical Faculty were examined. The World Health Organization (WHO) 2004 classification of endocrine tumors proposed that Ki 67 proliferation index, which means that the diagnostic and prognostic, investigated the relationship between prognosis, histopathological subtypes and clinicopathological parameters mentioned above in literature.

In the end of the study, a significant association of Ki 67 labeling index with radiological invasiveness surrounding structures and recurrence was found in pituitary adenomas ($p=0,030$ $p=0,007$) Statistically significant correlation was found in radiological invasion and mitosis. ($p=0,011$)

Although not detected in significant association between the subtypes of pituitary adenomas and Ki 67 labeling index ($p=0,289$), significant difference was found between the subtypes and radiological invasion and recurrence. ($p=0,011$ ve $p=0,0001$)

Consequently, as well as the radiological invasion is an important parameter which indicates recurrence, in histological evaluated, pituitary tumor subtyping and Ki 67 labeling index are the other important parameters that determining the biological behavior of the adenoma.

Key words: Pituitary adenoma, Ki 67, immunohistochemistry.

9. KAYNAKLAR

1. DeLellis R A, L.R.V., Heitz P U et al., World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon, 2004.
2. Lloyd, R.V., Surgical pathology of the pituitary gland. Major problems in pathology. 1993, Philadelphia: Saunders. xiv, 257 p.
3. Scheithauer B W, S.T., Kovacs K et al. , The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. Mayo Clin Proc 1990. 65(461–474).
4. Hori, A., D. Schmidt, and E. Rickels, Pharyngeal pituitary: development, malformation, and tumorigenesis. Acta Neuropathol, 1999. 98(3): p. 262-72.
5. Konishi, Y., et al., Growth patterns of the normal pituitary gland and in pituitary adenoma. Dev Med Child Neurol, 1990. 32(1): p. 69-73.
6. Asa, S.L., Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? Arch Pathol Lab Med, 2008. 132(8): p. 1231-40.
7. Tomita, T. and E. Gates, Pituitary adenomas and granular cell tumors - Incidence, cell type, and location of tumor in 100 pituitary glands at autopsy. American Journal of Clinical Pathology, 1999. 111(6): p. 817-825.
8. Costello, R.T., Subclinical Adenoma of the Pituitary Gland. Am J Pathol, 1936. 12(2): p. 205-216 1.
9. STATES, S.R.p.b.t.i.t.U., ed. CBRTUS 2012. 2004-2008.
10. The anterior pituitary. In: (eds) Williams textbook. 1998.
11. Webb, C. and R.A. Prayson, Pediatric pituitary adenomas. Arch Pathol Lab Med, 2008. 132(1): p. 77-80.
12. Horvath E, K.K.T.a.I.K.K., Asa S L, e.F.e. pathology., and Boston, The adenohypophysis. In: Functional endocrine pathology. Blackwell Scientific Publications,, 1991 p. p 245–281.
13. Snyder, P.J., Clinically nonfunctioning pituitary adenomas. Endocrinol Metab Clin North Am, 1993. 22(1): p. 163-75.
14. Hardy, J., Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. Clin Neurosurg, 1969. 16: p. 185-217.

15. Horvath, E. and K. Kovacs, Ultrastructural diagnosis of human pituitary adenomas. *Microsc Res Tech*, 1992. 20(2): p. 107-35.
16. Alexander, J.M., et al., Clinically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin. *J Clin Invest*, 1990. 86(1): p. 336-40.
17. Herman, V., et al., Clonal origin of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990. 71(6): p. 1427-33.
18. Clayton, R.N. and W.E. Farrell, Clonality of pituitary tumours: more complicated than initially envisaged? *Brain Pathol*, 2001. 11(3): p. 313-27.
19. Bystrom, C., et al., Localization of the MEN1 gene to a small region within chromosome 11q13 by deletion mapping in tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990. 87(5): p. 1968-72.
20. Bale, A.E., et al., Allelic loss on chromosome 11 in hereditary and sporadic tumors related to familial multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer Res*, 1991. 51(4): p. 1154-7.
21. Thakker, R.V., et al., Association of somatotrophinomas with loss of alleles on chromosome 11 and with gsp mutations. *J Clin Invest*, 1993. 91(6): p. 2815-21.
22. Boggild, M.D., et al., Molecular genetic studies of sporadic pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. 78(2): p. 387-92.
23. Bates, A.S., et al., Allelic deletion in pituitary adenomas reflects aggressive biological activity and has potential value as a prognostic marker. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(3): p. 818-24.
24. Prezant, T.R., J. Levine, and S. Melmed, Molecular characterization of the men1 tumor suppressor gene in sporadic pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(4): p. 1388-91.
25. Vallar, L., A. Spada, and G. Giannattasio, Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature*, 1987. 330(6148): p. 566-8.
26. Clementi, E., et al., A new constitutively activating mutation of the Gs protein alpha subunit-gsp oncogene is found in human pituitary tumours. *Oncogene*, 1990. 5(7): p. 1059-61.
27. Spada, A., et al., Clinical, biochemical, and morphological correlates in patients bearing growth hormone-secreting pituitary tumors with or without constitutively active adenylyl cyclase. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990. 71(6): p. 1421-6.

28. Lania, A., G. Mantovani, and A. Spada, Genetics of pituitary tumors: Focus on G-protein mutations. *Exp Biol Med* (Maywood), 2003. 228(9): p. 1004-17.
29. Pei, L. and S. Melmed, Isolation and characterization of a pituitary tumor-transforming gene (PTTG). *Mol Endocrinol*, 1997. 11(4): p. 433-41.
30. McCabe, C.J. and A.P. Heaney, Pituitary tumour transforming gene in endocrine cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003. 58(6): p. 673-82.
31. Saez, C., et al., hpttg is over-expressed in pituitary adenomas and other primary epithelial neoplasias. *Oncogene*, 1999. 18(39): p. 5473-6.
32. Zhang, X., et al., Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(2): p. 761-7.
33. Boelaert, K., et al., Pituitary tumor transforming gene and fibroblast growth factor-2 expression: potential prognostic indicators in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(5): p. 2341-7.
34. Weinstein, L.S., et al., Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev*, 2001. 22(5): p. 675-705.
35. Herman, V., et al., Molecular screening of pituitary adenomas for gene mutations and rearrangements. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993. 77(1): p. 50-5.
36. Karga, H.J., et al., Ras mutations in human pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992. 74(4): p. 914-9.
37. Levy, A., et al., p53 gene mutations in pituitary adenomas: rare events. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994. 41(6): p. 809-14.
38. Thapar, K., et al., p53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: correlation with invasiveness and tumor growth fractions. *Neurosurgery*, 1996. 38(4): p. 765-70; discussion 770-1.
39. Cryns, V.L., et al., The retinoblastoma gene in human pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993. 77(3): p. 644-6.
40. Pei, L., et al., Frequent loss of heterozygosity at the retinoblastoma susceptibility gene (RB) locus in aggressive pituitary tumors: evidence for a chromosome 13 tumor suppressor gene other than RB. *Cancer Res*, 1995. 55(8): p. 1613-6.

41. Zhu, J., et al., Human pituitary adenomas show no loss of heterozygosity at the retinoblastoma gene locus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. 78(4): p. 922-7.
42. Serri, O., et al., Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ*, 2003. 169(6): p. 575-81.
43. Randall, R.V., et al., Transsphenoidal microsurgical treatment of prolactin-producing pituitary adenomas. Results in 100 patients. *Mayo Clin Proc*, 1983. 58(2): p. 108-21.
44. Horvath, E. and K. Kovacs, Pathology of prolactin cell adenomas of the human pituitary. *Semin Diagn Pathol*, 1986. 3(1): p. 4-17.
45. Landolt, A.M., P. Kleihues, and P.U. Heitz, Amyloid deposits in pituitary adenomas. Differentiation of two types. *Arch Pathol Lab Med*, 1987. 111(5): p. 453-8.
46. Kovacs, K., et al., Effect of dopamine agonist medication on prolactin producing pituitary adenomas. A morphological study including immunocytochemistry, electron microscopy and in situ hybridization. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1991. 418(5): p. 439-46.
47. Tindall, G.T., et al., Human prolactin-producing adenomas and bromocriptine: a histological, immunocytochemical, ultrastructural, and morphometric study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982. 55(6): p. 1178-83.
48. Kovacs, K., et al., The World Health Organization classification of adenohypophysial neoplasms. A proposed five-tier scheme. *Cancer*, 1996. 78(3): p. 502-10.
49. Wilson J D, F.D.W., Kronenberg H M, Williams textbook of endocrinology. W B Saunders, Philadelphia,.
50. Kreutzer, J., et al., Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(9): p. 4072-7.
51. Neumann, P.E., et al., Fibrous bodies in growth hormone-secreting adenomas contain cytokeratin filaments. *Arch Pathol Lab Med*, 1985. 109(6): p. 505-8.
52. Scheithauer, B.W., et al., Pathology of excessive production of growth hormone. *Clin Endocrinol Metab*, 1986. 15(3): p. 655-81.
53. Kovacs, K. and E. Horvath, Pathology of growth hormone-producing tumors of the human pituitary. *Semin Diagn Pathol*, 1986. 3(1): p. 18-33.

54. Yamada, S., et al., Growth hormone-producing pituitary adenomas: correlations between clinical characteristics and morphology. *Neurosurgery*, 1993. 33(1): p. 20-7.
55. Ezzat, S., et al., Morphological effects of octreotide on growth hormone-producing pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. 79(1): p. 113-8.
56. Corenblum, B., et al., Human mixed somatotrophic and lactotrophic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 1976. 42(5): p. 857-63.
57. Horvath, E., et al., Acidophil stem cell adenoma of the human pituitary: clinicopathologic analysis of 15 cases. *Cancer*, 1981. 47(4): p. 761-71.
58. Lloyd, R.V., P.W. Gikas, and W.F. Chandler, Prolactin and growth hormone-producing pituitary adenomas. An immunohistochemical and ultrastructural study. *Am J Surg Pathol*, 1983. 7(3): p. 251-60.
59. Horvath, E., et al., Mammosomatotroph cell adenoma of the human pituitary: a morphologic entity. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1983. 398(3): p. 277-89.
60. Felix, I.A., et al., Mammosomatotroph adenoma of the pituitary associated with gigantism and hyperprolactinemia. A morphological study including immunoelectron microscopy. *Acta Neuropathol*, 1986. 71(1-2): p. 76-82.
61. Horvath, E., et al., A novel type of pituitary adenoma: morphological features and clinical correlations. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988. 66(6): p. 1111-8.
62. Kemink S A G, S.A.G.H., Hermus A R M M, Nelson's syndrome: a review. *Endocrinologist* 7: 5-9.
63. Lloyd, R.V., et al., Analysis of endocrine active and clinically silent corticotrophic adenomas by in situ hybridization. *Am J Pathol*, 1990. 137(2): p. 479-88.
64. Scheithauer, B.W., et al., Clinically silent corticotroph tumors of the pituitary gland. *Neurosurgery*, 2000. 47(3): p. 723-9; discussion 729-30.
65. Lopez, J.A., et al., Silent corticotroph adenomas: further clinical and pathological observations. *Hum Pathol*, 2004. 35(9): p. 1137-47.
66. Thorner M O, V.M.L., Laws E R Jr et al. 1998 The anterior pituitary., F.D.W. In: Wilson J D, Kronenberg H M et al. (eds) *Williams textbook, and P. of endocrinology*. W B Saunders, p 249-340f.

67. Scheithauer, B.W., et al., Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J Neurosurg*, 1986. 65(6): p. 733-44.
68. CDM., F., Diagnostic Histopathology of Tumors, in *Tumors of the Pituitary Gland*.
69. Neumann, P.E., et al., Cytoplasmic filaments of Crooke's hyaline change belong to the cytokeratin class. An immunocytochemical and ultrastructural study. *Am J Pathol*, 1984. 116(2): p. 214-22.
70. George, D.H., et al., Crooke's cell adenoma of the pituitary: an aggressive variant of corticotroph adenoma. *Am J Surg Pathol*, 2003. 27(10): p. 1330-6.
71. Stefaneanu, L., et al., 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(2): p. 107-13.
72. Webb, K.M., et al., Clinical characteristics of silent corticotrophic adenomas and creation of an internet-accessible database to facilitate their multi-institutional study. *Neurosurgery*, 2003. 53(5): p. 1076-84; discussion 1084-5.
73. Horvath, E., et al., Silent corticotrophic adenomas of the human pituitary gland: a histologic, immunocytologic, and ultrastructural study. *Am J Pathol*, 1980. 98(3): p. 617-38.
74. Jameson, J.L., et al., Glycoprotein hormone genes are expressed in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Invest*, 1987. 80(5): p. 1472-8.
75. Young, W.F., Jr., et al., Gonadotroph adenoma of the pituitary gland: a clinicopathologic analysis of 100 cases. *Mayo Clin Proc*, 1996. 71(7): p. 649-56.
76. Snyder, P.J., Gonadotroph and other clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Cancer Treat Res*, 1997. 89: p. 57-72.
77. Sano, T. and S. Yamada, Histologic and immunohistochemical study of clinically non-functioning pituitary adenomas: special reference to gonadotropin-positive adenomas. *Pathol Int*, 1994. 44(9): p. 697-703.
78. Kovacs, K., et al., Null cell adenoma of the human pituitary. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1980. 387(2): p. 165-74.
79. Asa, S.L. and K. Kovacs, Clinically non-functioning human pituitary adenomas. *Can J Neurol Sci*, 1992. 19(2): p. 228-35.

80. Yamada, S., S.L. Asa, and K. Kovacs, Oncocytomas and null cell adenomas of the human pituitary: morphometric and in vitro functional comparison. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1988. 413(4): p. 333-9.
81. Asa, S.L., et al., Gonadotropin secretion in vitro by human pituitary null cell adenomas and oncocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986. 62(5): p. 1011-9.
82. Saccomanno, K., et al., In vitro detection of glycoprotein production and secretion by human nonfunctioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest*, 1993. 16(2): p. 109-15.
83. Sano, T., et al., Endocrine surgical pathology: lesson from pituitary cases that are discordant between clinical and pathologic diagnoses. *Endocr Pathol*, 2003. 14(2): p. 151-7.
84. Greenman Y, M., Thyrotropin-secreting pituitary tumors. Blackwell Science, Cambridge, MA.
85. Girod, C., J. Trouillas, and B. Claustrat, The human thyrotropic adenoma: pathologic diagnosis in five cases and critical review of the literature. *Semin Diagn Pathol*, 1986. 3(1): p. 58-68.
86. Mindermann, T. and C.B. Wilson, Thyrotropin-producing pituitary adenomas. *J Neurosurg*, 1993. 79(4): p. 521-7.
87. Beck-Peccoz, P., et al., Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev*, 1996. 17(6): p. 610-38.
88. Randeva, H.S., et al., Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999. 51(2): p. 181-8.
89. Ahmed, M., et al., Classical pituitary apoplexy presentation and a follow-up of 13 patients. *Horm Res*, 1989. 31(3): p. 125-32.
90. Ebersold M J, L.E.R.J., Scheithauer B W, Pituitary apoplexy treated by transsphenoidal surgery: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *J Neurosurg* 58: 315–319.
91. Ebersold M J, L.E.R.J., Scheithauer B W et al. , Pituitary apoplexy treated by transsphenoidal surgery: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *J Neurosurg*, 1983. 58: p. 315–319.
92. Lubke, D. and W. Saeger, Carcinomas of the pituitary: definition and review of the literature. *Gen Diagn Pathol*, 1995. 141(2): p. 81-92.
93. Pernicone, P.J., et al., Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer*, 1997. 79(4): p. 804-12.

94. Roncaroli, F., et al., Silent corticotroph carcinoma of the adenohypophysis: a report of five cases. *Am J Surg Pathol*, 2003. 27(4): p. 477-86.
95. Meij, B.P., et al., The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*, 2002. 96(2): p. 195-208.
96. Thapar, K., et al., Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurgery*, 1996. 38(1): p. 99-106; discussion 106-7.
97. Wolfsberger, S., et al., Expression of cell proliferation markers in pituitary adenomas--correlation and clinical relevance of MIB-1 and anti-topoisomerase-IIalpha. *Acta Neurochir (Wien)*, 2004. 146(8): p. 831-9.
98. Pizarro, C.B., et al., Measurement of Ki-67 antigen in 159 pituitary adenomas using the MIB-1 monoclonal antibody. *Braz J Med Biol Res*, 2004. 37(2): p. 235-43.
99. Landolt, A.M., T. Shibata, and P. Kleihues, Growth rate of human pituitary adenomas. *J Neurosurg*, 1987. 67(6): p. 803-6.
100. Nakabayashi, H., I. Sunada, and M. Hara, Immunohistochemical analyses of cell cycle-related proteins, apoptosis, and proliferation in pituitary adenomas. *J Histochem Cytochem*, 2001. 49(9): p. 1193-4.
101. Filippella, M., et al., Pituitary tumour transforming gene (PTTG) expression correlates with the proliferative activity and recurrence status of pituitary adenomas: a clinical and immunohistochemical study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006. 65(4): p. 536-43.
102. Paek, K.I., et al., Clinical significance of Ki-67 labeling index in pituitary macroadenoma. *J Korean Med Sci*, 2005. 20(3): p. 489-94.
103. Jaffrain-Rea, M.L., et al., A critical reappraisal of MIB-1 labelling index significance in a large series of pituitary tumours: secreting versus non-secreting adenomas. *Endocr Relat Cancer*, 2002. 9(2): p. 103-13.
104. Hentschel, S.J., et al., P53 and MIB-1 immunohistochemistry as predictors of the clinical behavior of nonfunctioning pituitary adenomas. *Can J Neurol Sci*, 2003. 30(3): p. 215-9.
105. Scheithauer, B.W., et al., Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery*, 2006. 59(2): p. 341-53; discussion 341-53.
106. Delgrange, E., et al., Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(7): p. 2102-7.

107. Righi, A., et al., A classification tree approach for pituitary adenomas. *Hum Pathol*, 2012. 43(10): p. 1627-37.
108. Dubois, S., et al., Relevance of Ki-67 and prognostic factors for recurrence/progression of gonadotropic adenomas after first surgery. *Eur J Endocrinol*, 2007. 157(2): p. 141-7.
109. Saeger, W., et al., Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol*, 2007. 156(2): p. 203-16.
110. Pernicone, P.J., diagnosis and management pituitary tumors. 2001.
111. Salehi, F., et al., Ki-67 in pituitary neoplasms: a review--part I. *Neurosurgery*, 2009. 65(3): p. 429-37; discussion 437.