

بررسی مارکرهای ایمنوهیستوشیمی در نمونه پاتولوژی بیماران مبتلا به تومورهای نوراندوکرین هیپوفیز

چکیده

دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۲۴ ویرایش: ۱۴۰۳/۱۰/۰۱ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۳/۱۱/۰۱

زمینه و هدف: این مطالعه با هدف بررسی مارکرهای ACTH، KI67، CAM5.2، GH، PRL، FSH، LH، TSH در نمونه پاتولوژی بیماران مبتلا به تومور نوراندوکرین هیپوفیز با رنگ آمیزی IHC انجام شد.

روش بررسی: کلیه بیماران مبتلا به PitNETs که از سال ۱۳۹۹ تا سال ۱۴۰۱ در بیمارستان لقمان مورد جراحی قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. لام های تهیه شده، با رنگ آمیزی IHC آماده و مارکرهای ACTH، KI67، CAM5.2، GH، PRL، FSH، LH، TSH مورد ارزیابی قرار گرفت. برای ۱۶ بیمار با مارکرهای اولیه بررسی شده منفی رنگ آمیزی IHC برای transcription factor های SF1-PIT1-TPit گذاشته شد.

یافته‌ها: ۴۲٪ بیمار در این مطالعه شرکت کردند. میانگین و انحراف معیار سن بیماران مورد بررسی به ترتیب ۴۳/۷ و ۱۳/۷ سال بود. مارکرهای LH و FSH دارای بیشترین و مارکر TSH دارای کمترین نسبت موارد مثبت بوده‌اند. امکان مثبت شدن مارکرهای LH و FSH در مردان به صورت معناداری از زنان بیشتر و برعکس، امکان مثبت شدن مارکرهای GH و ACTH در زنان به طور معناداری از مردان بیشتر است. امکان مثبت شدن مارکرهای LH و FSH در بیماران بالای ۴۰ سال به صورت معناداری از بیماران ۴۰ سال و کمتر بیشتر و برعکس امکان مثبت شدن مارکرهای GH و PRL در بیماران ۴۰ سال و کمتر به طور معناداری از بیماران بالای ۴۰ سال بیشتر است. اکثر موارد (۶۶٪) در طول دوره پیگیری درمان شده‌اند.

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان می‌دهند که شناخت پاتولوژیک دقیق تومورها نقش مهمی در انتخاب روش درمانی، به ویژه درمان دارویی و جراحی، دارد و می‌تواند به بهبود مدیریت بیماران منجر شود.

کلمات کلیدی: مارکرهای ایمنوهیستوشیمی، تومورهای نوراندوکرین هیپوفیز.

فرحناز بیداری زره‌پوش^۱، مهدیه صفاری^{۱*}، شهرام ثابتی^۱، کاوه ابراهیم‌زاده^۲، محبوبه طاهری^۳

۱- بخش پاتولوژی بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات قاعده جمجمه، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم، بخش پاتولوژی.

تلفن: ۰۲۱-۵۵۴۱۹۰۰۵

E-mail: Mahdie90hp@gmail.com

مقدمه

سلار هستند. با این حال، انواع مختلفی از تومورها ممکن است ناحیه سلار را درگیر کنند که منعکس کننده آناتومی پیچیده آن است.^۱ با وجود ویژگی‌های غیرمتاستاتیک، PitNET ها می‌توانند ترشح یک یا چند هورمون هیپوفیز را افزایش یا کاهش دهند که منجر به افزایش عوارض و مرگ‌ومیر می‌شود.^{۳-۸} PitNET های ترشح کننده هورمون‌های بیش از حد، می‌توانند هورمون رشد (GH)، هورمون

تومورهای نوراندوکرین هیپوفیز PitNETs نئوپلاسم‌های غددی هیپوفیز قدامی هستند.^۱ تومورهای غده هیپوفیز و ناحیه سلار تقریباً ۱۵٪ از کل تومورهای مغزی را تشکیل می‌دهند. شایع‌ترین تومورها آدنوم هیپوفیز، نئوپلاسم‌های خوش خیم نوراندوکرین محدود به

آندوسکوپی، تعداد فزاینده‌ای از جراحی‌های آندوسکوپی ترانس آسفنوئیدال انجام شده است که می‌تواند روندی برای توسعه در آینده باشد. با این حال اغلب این تومورها پس از مداخله عود می‌کنند. نرخ بهبودی جراحی تا ۶۰٪ گزارش شده است.^{۲۱-۲۳}

همچنین رادیوتراپی می‌تواند گزینه‌ی برای درمان بیمارانی باشد که پس از جراحی در حال بهبودی نیستند اما نمی‌توانند داروی طولانی مدت دریافت کنند. داروهای اصلی برای TSH PitNET ها آنالوگ‌های سوماتوستاتین (SSAs) و آگونیست‌های گیرنده دوپامین (DA) هستند. اما اثر ترکیب SST و DA نامشخص است.^{۲۴،۲۵}

در سال‌های اخیر، درک ما از زیست‌شناسی سلولی و مولکولی تومورهای غده هیپوفیز به‌طور قابل توجهی تغییر کرده است. مشخص شده که فاکتورهای رونویسی (TFs) تمایز سلول‌های پیش‌ساز هیپوفیز را به سلول‌های ترشحی بالغ در طول embryogenesis تنظیم می‌کنند. این مطالعات بیشتر بر روی حیوانات انجام شد.^{۲۶،۲۷}

امروزه، تجزیه و تحلیل هیستوپاتولوژیک با استفاده از ایمنو هیستوشیمی امکان تمایز چندین زیرگروه و گونه (مانند PRL، GH، LH، FSH، TSH، ACTH، آدنوم سلول‌های تپی، تومورهای متراکم و پراکنده) را فراهم می‌کند.^{۲۸،۲۹} گفته می‌شود که رنگ‌آمیزی به روش IHC مارکرهای ACTH، KI67، CAM5.2، GH، PRL، FSH، LH و TSH در نمونه‌های پاتولوژی بیماران مبتلا به تومور نوراندوکراین هیپوفیز دارای سطوح متفاوتی است اما اینکه دقیقاً وضعیت این مارکرها چگونه است، همچنان مورد سوال می‌باشد.^{۳۰،۳۱} باتوجه به اهمیت این موضوع، بر آن شدیم تا در این مطالعه به بررسی مارکرهای LH، TSH، ACTH، KI67، CAM5.2، GH، PRL، FSH در نمونه پاتولوژی بیماران مبتلا به تومور نوراندوکراین هیپوفیز با رنگ‌آمیزی IHC بپردازیم.

روش بررسی

در این مطالعه گذشته‌نگر که در بیمارستان لقمان انجام شد، کلیه بیماران مبتلا به PitNETs که از سال ۱۳۹۹ تا سال ۱۴۰۱ در بیمارستان لقمان مورد جراحی قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به تومور نوراندوکراین هیپوفیز و انجام جراحی آن بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل سابقه دریافت

آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH)، پرولاکتین (PRL) و یا به ندرت هورمون‌هایی از جمله محرک فولیکول (FSH)، لوتئینیزه کننده (LH) یا هورمون محرک تیروئید (TSH) را تولید کنند که منجر به اختلالات سیستمیک غدد درون‌ریز، مانند آکرومگالی، بیماری کوشینگ می‌گردند. PitNET های درمان نشده، به دلیل اندازه غیرمعمول خود، ممکن است باعث ایجاد سردرد، سرگیجه و نقص میدان بینایی (فشرده سازی کیاسما) شوند.^{۳۲}

اگرچه پاتونز PitNET ها به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است و انکوژن‌های خاص، سرکوب کننده‌های تومور و تنظیم کننده‌های چرخه سلولی شناسایی شده‌اند.^{۱۰-۱۳} اما عوامل مولکولی زمینه ساز تومورزایی، بهبودی و پاسخ‌های درمانی نامشخص هستند.^{۱۴-۱۶} بنابراین، درمان‌های موفق به رویکردهای مولکولی پیشرفته نیاز دارند تا امکان طبقه‌بندی دقیق زیرگروه تومور، شناسایی اهداف دارویی جدید و نشانگرهای نظارتی برای تسهیل درمان‌های موثر فراهم شود.

علیرغم طبقه‌بندی تومورهای غدد درون‌ریز هیپوفیز به‌عنوان خوش‌خیم، تومور نوراندوکراین هیپوفیز می‌تواند از نظر بالینی جدی باشد و اغلب عوارض قابل توجهی را نشان می‌دهد. تومورهای غدد درون‌ریز هیپوفیز به‌طور سنتی براساس فعالیت هورمونی به‌عنوان غیرعملکردی یا عملکردی طبقه‌بندی می‌شوند، اما آخرین طبقه‌بندی سازمان جهانی بهداشت بر اهمیت طبقه‌بندی مبتنی بر تبار سلولی تاکید می‌کند.^{۱۷} طبقه‌بندی PitNET ها در طول سال‌ها با پیشرفت‌های مداوم براساس فناوری‌های جدید تکامل یافته است. متخصصان یک رویکرد چند مرحله‌ای را در این تومورها پیشنهاد می‌کنند که باید شامل موارد زیر باشد: داده‌های بالینی، ویژگی‌های رادیولوژیکی براساس MRI، ارزیابی رادیومیک که می‌تواند ارزش پیش‌آگهی داشته باشد، گزارش‌های بافت‌شناسی، آنالیز ایمنو هیستوشیمی برای هورمون‌ها، الگوهای کراتین با وزن مولکولی کم سیتوکراتین (LMWK)، شاخص ki-67، گیرنده‌های سوماتوستاتین (SSTRs) علاوه بر این، یادگیری ماشین (ML) و هوش مصنوعی (AI) درحال پیشرفت هستند و به روش‌های جدیدی برای پیش‌بینی دقیق‌تر تکامل و پیش‌آگهی این تومورها منجر شده‌اند.^{۱۸-۲۰}

درحال حاضر روش اصلی درمان تومور جراحی ترانس آسفنوئیدال (TSS) است. در سال‌های اخیر، با توسعه مداوم

شد. برای تعیین اختلاف متغیرهای کمی در گروه‌های مورد مقایسه از T-test و حدود اطمینان آن استفاده شد. برای بررسی ارتباط پیامد PitNETs در بیماران با متغیرهای زمینه‌ای آنها و مارکرهای مورد مطالعه با حذف اثر متغیرهای مخدوش‌کننده از Logistic regression model به روش Backward Stepwise (LR) استفاده شد.

یافته‌ها

۴۲۴ نفر در این مطالعه شرکت کردند. ۲۳۲ نفر (۵۴/۷٪) مرد و ۱۹۲ نفر (۴۵/۳٪) زن بودند. میانگین و انحراف معیار سن بیماران مورد بررسی به ترتیب ۴۳/۷ و ۱۳/۷ سال بود. جدول ۱ فراوانی مطلق و نسبی بیماران مبتلابه PitNETs از نظر مارکرهای ایمنو هیستوشیمی GH، PRL، FSH، LH، TSH و ACTH مثبت و منفی در نمونه پاتولوژی آنها را نشان می‌دهد. این جدول بیانگر آن است که مارکرهای LH و FSH دارای بیشترین نسبت موارد مثبت و مارکر TSH دارای کمترین نسبت موارد مثبت بوده‌اند.

درمان غیرجراحی، عدم تکمیل اطلاعات بیماران و عدم وجود لام نمونه هیپوفیز در آرشیو بخش پاتولوژی بود.

پس از انتخاب نمونه‌ها، پرونده بیماران بررسی شد و اطلاعات مورد نیاز شامل سن، جنس و نوع PitNETs، از پرونده بیماران استخراج گردید. لام‌های تهیه شده از نمونه‌ها با رنگ‌آمیزی IHC آماده و مارکرهای ACTH، KI67، CAM5.2، GH، PRL، FSH، LH، TSH مورد ارزیابی قرار گرفت. برای ۱۶ بیمار با مارکرهای اولیه بررسی شده منفی رنگ‌آمیزی IHC برای transcription factor های SF1-PIT1-TP1 انجام شد.

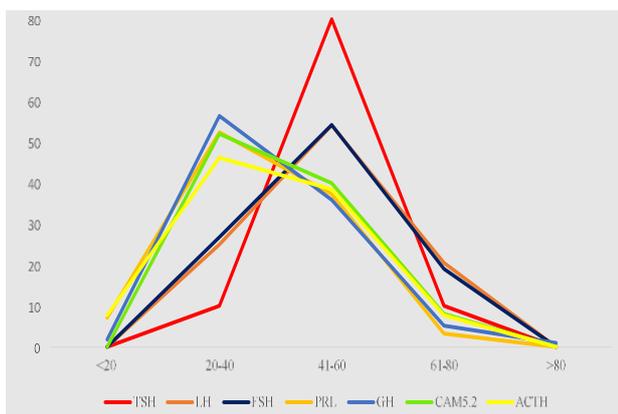
اطلاعات بیماران در SPSS software, version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ثبت و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آنالیز در دو بخش توصیفی و تحلیلی انجام شد. آنالیز توصیفی برای متغیرهای کمی با استفاده از شاخص‌های میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد بررسی و برای داده‌های رتبه‌ای و طبقه‌ای با استفاده از فراوانی مطلق و نسبی صورت گرفت. در آنالیز تحلیلی برای تعیین ارتباط بین متغیرهای کیفی از Chi-square test و Fisher's exact test استفاده

جدول ۱: فراوانی مطلق و نسبی بیماران مبتلابه PitNETs از نظر مارکرهای ایمنو هیستوشیمی

نوع مارکر	تعداد موارد کل	تعداد موارد مثبت	درصد موارد مثبت
TSH	۴۲۴	۱۰	۲/۴
LH	۴۲۴	۱۴۲	۳۳/۷
FSH	۴۲۴	۱۴۲	۳۳/۷
PRL	۴۲۴	۱۲۶	۲۹/۷
GH	۴۲۴	۱۱۷	۲۷/۶
ACTH	۴۲۴	۵۲	۱۲/۳

نسبت این مارکر را به خود اختصاص داده‌اند. نمودار ۲ فراوانی نسبی بیماران مبتلابه PitNETs را از نظر نوع تومور براساس مارکر ایمنو هیستوشیمی آنها نشان می‌دهد. این نمودار بیانگر آن است که تومور LH-FSH با نسبت ۳۳٪ و تومورهای ترکیب ACTH & PRL، TSH

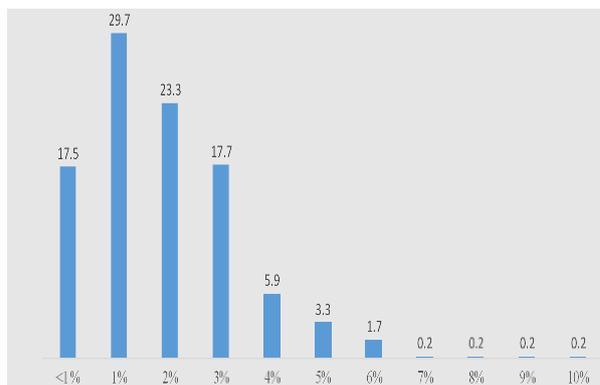
نمودار ۱ فراوانی نسبی بیماران مبتلابه PitNETs را از نظر درصد مارکر ایمنو هیستوشیمی KI67 در نمونه پاتولوژی آنها نشان می‌دهد. این نمودار بیانگر آن است که موارد دارای یک درصد مارکر KI67 با ۲۹/۷٪ بیشترین نسبت و موارد دارای ۱۰٪-۷ هرکدام با ۰/۲٪ کمترین



نمودار ۳ فراواني نسبي بيماران مبتلا به PitNETs را از نظر مارکر ايمونوھيستوشيمي مثبت شده در طيف گروه هاي سني.

PRL و GH & TSH با نسبت ۲/۰٪ به ترتيب داراي بيشترين و کمترين ميزان شيوع در بين بيماران مورد مطالعه بوده‌اند. نمودار ۳ فراواني نسبي بيماران مبتلا به PitNETs را از نمونه پاتولوژي آنها از نظر مارکرهاي ايمونوھيستوشيمي مثبت شده در طيف گروه‌هاي سني نشان مي‌دهد. اين نمودار بيانگر آن است که بيماران داراي مارکرهاي GH, CAM5.2, ACTH و PRL داراي طيف سني مشابه هستند و بيشترين نسبت اين بيماران در گروه سني ۲۰-۴۰ سال و کمترين نسبت اين بيماران در گروه سني ۸۰ سال قرار دارند. تنها يک بيمار با GH مثبت در گروه بالاي ۸۰ سال قرار دارد. همچنين بيشترين موارد بيماران داراي FSH, TSH و LH مثبت در گروه سني ۶۰-۴۰ سال قرار دارند.

جدول ۲ ارتباط جنس و بيان مارکرهاي ايمونوھيستوشيمي GH, PRL, FSH, LH, TSH و ACTH در بيماران مورد مطالعه را نشان مي‌دهد. اين جدول بيانگر آن است که اختلاف بيماران مرد و زن از نظر مارکرهاي GH, FSH, LH و ACTH مثبت از نظر آماری معنادار است. براساس مقادير OR امکان مثبت شدن مارکرهاي LH و FSH در مردان به‌صورت معناداري از زنان بيشتر و برعکس امکان مثبت شدن مارکرهاي GH و ACTH در زنان بطور معناداري از مردان بيشتر است. جدول ۳ ارتباط سن و بيان مارکرهاي ايمونوھيستوشيمي GH, PRL, FSH, LH, TSH و ACTH در بيماران مورد مطالعه را نشان مي‌دهد. اين جدول بيانگر آن است که اختلاف بيماران ۴۰ سال و بالاي ۴۰ سال از نظر مارکرهاي LH, FSH, TSH, PRL و GH مثبت از نظر آماری معنادار است. براساس مقادير OR امکان مثبت شدن مارکرهاي LH و FSH در بيماران بالاي ۴۰ سال به‌صورت معناداري از بيماران ۴۰ سال و کمتر بيشتر و برعکس امکان مثبت شدن مارکرهاي GH و PRL در بيماران ۴۰ سال و کمتر به‌طور معناداري از بيماران بالاي ۴۰ سال بيشتر است. اختلاف گروه‌هاي جنسي و سني از نظر مارکرهاي CAM5.2 و Ki67 از نظر آماری معنادار نبود. نمودار ۴ فراواني نسبي بيماران مبتلا به PitNETs را از نظر پيامد بيماري در آنها نشان مي‌دهد. اين نمودار بيانگر آن است که اکثر موارد (۶۶/۳٪) در طول دوره پيگيري ۳۰ ماهه درمان شده‌اند و ۳/۳٪ از موارد فوت شده‌اند.



نمودار ۱: فراواني نسبي بيماران مبتلا به PitNETs از نظر درصد مارکر ايمونوھيستوشيمي Ki67



نمودار ۲: فراواني نسبي بيماران مبتلا به PitNETs را از نظر نوع تومور بر اساس مارکر ايمونوھيستوشيمي

جدول ۲: ارتباط جنس و بیان مارکرهای ایمونو هیستوشیمی در بیماران مبتلا به PitNETs

P	95% CIOR	OR	کل		زن		مرد		موارد مثبت نوع مارکر
			درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۰/۰۹	۰/۷۱-۱۵/۴۰	۳/۳۱	۱۰۰	۱۰	۲۰	۲	۸۰	۸	TSH
۰/۰۰۱	۱/۴۹-۲/۹۳	۲/۰۹	۱۰۰	۱۲۲	۲۷/۹	۳۴	۷۲/۱	۸۸	LH
۰/۰۰۱	۱/۵۹-۲/۹۹	۲/۱۸	۱۰۰	۱۴۲	۲۷/۵	۳۹	۷۲/۵	۱۰۳	FSH
۰/۸۴	۰/۷۲-۱/۳۰	۰/۹۷	۱۰۰	۱۲۶	۴/۶	۵۸	۵۴	۶۸	PRL
۰/۰۰۱	۰/۴۰-۰/۷۶	۰/۵۵	۱۰۰	۱۱۷	۵۹/۸	۷۰	۴۰/۲	۴۷	GH
۰/۰۰۵	۰/۲۸-۰/۸۱	۰/۴۷	۱۰۰	۵۲	۶۳/۵	۳۳	۳۶/۵	۱۹	ACTH

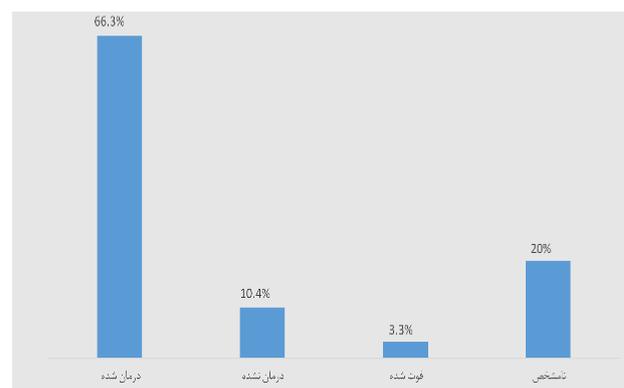
جدول ۳: ارتباط سن و بیان مارکرهای ایمونو هیستوشیمی در بیماران مبتلا به PitNETs

P	95% CIOR	OR	کل		بیش از ۴۰ سال		۴۰ سال و کمتر		موارد مثبت نوع مارکر
			درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۰/۰۲	۰/۱-۱/۰۱	۰/۱۲	۱۰۰	۱۰	۹۰	۹	۱۰	۱	TSH
۰/۰۰۱	۰/۲۹-۰/۵۹	۰/۴۱	۱۰۰	۱۲۲	۷۴/۶	۹۱	۲۵/۴	۳۱	LH
۰/۰۰۱	۰/۳۰-۰/۵۸	۰/۴۲	۱۰۰	۱۴۲	۷۳/۲	۱۰۴	۲۶/۸	۳۸	FSH
۰/۰۰۱	۱/۲۶-۲/۳۱	۱/۷۱	۱۰۰	۱۲۶	۴۰/۵	۵۱	۵۹/۵	۷۵	PRL
۰/۰۰۲	۱/۱۸-۲/۲۰	۱/۶۱	۱۰۰	۱۱۷	۴۱/۹	۴۹	۵۸/۱	۶۸	GH
۰/۲۳	۰/۸۱-۲/۲۶	۱/۳۵	۱۰۰	۵۲	۴۶/۲	۲۴	۵۳/۸	۲۸	ACTH

Somatotroph PitNETs را از نظر مارکر ایمونو هیستوشیمی CAM5.2 نشان می‌دهد. این نمودار بیانگر آن است که موارد parsely Granulated با ۸۳/۸٪ نسبت بیشتری را به خود اختصاص داده‌اند. در این میان ۱۰۶ نفر از موارد درمان شده از نظر مارکر ایمونو هیستوشیمی CAM5.2 مثبت بودند که ۸۸ نفر (۸۳٪) Sparsely Granulated و ۱۸ نفر (۱۷٪) Granulated Densely بودند.

در نهایت برای ۱۶ بیمار هورمون منفی Transcription factor های SF1-Tpit-PIT1 گذاشته شد که یک مورد Tpit مثبت (immaturePIT1- lineage) و یک مورد PIT1 مثبت (corticotroph) (PitNETs) و هفت مورد SF1 مثبت (gonadotroph adenoma) گزارش شد.

سایر موارد بیماران هورمون منفی در دسته‌ی null cell PitNET قرار می‌گیرند (۱/۶۵٪).



نمودار ۴ فراوانی نسبی بیماران مبتلا به PitNETs را از نظر پیامد بیماری

در مجموع ۱۵۴ نفر از بیماران از نظر مارکر ایمونو هیستوشیمی CAM5.2 مثبت بودند. نمودار ۵ فراوانی نسبی بیماران مبتلابه

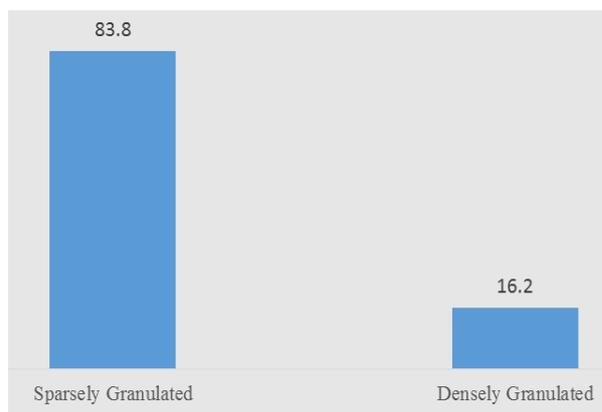
معرفی می‌کند. علاوه بر این، در نسخه جدید، تومورهای هیپوفیز قدامی و درجه‌بندی بافتی آنها به رده‌های سلولی آدنوهیپوفیز مجدداً طبقه‌بندی می‌شوند که می‌توانند توسط هورمون‌های هیپوفیز، فاکتورهای رونویسی خاص هیپوفیز و استاندارد IHC، بدون آنالیز فراساختاری پیچیده یا گران قیمت، تشخیص داده شوند.

در طبقه‌بندی جدید تومورهای دیگری که در سلا مشاهده می‌شوند شامل تومورهای مزانشیمی و استرومایی، ضایعات هماتولنفوئید غیرمعمول، تومورهای Germ Cell ای که می‌توانند گنادوتروپین اضافی تولید کنند و متاستازهایی که در این ناحیه رخ می‌دهند را مورد بحث قرار می‌دهد.

این تحولات عمده فرصتی را برای تهیه گزارش ساختاری از این تومورها و در نظر گرفتن توسعه یک سیستم مرحله‌بندی قوی برای تومورهای هیپوفیز ایجاد می‌کند.^{۳۶،۳۷} با وجودی که پاتولوژیست‌ها، بر روی بررسی جنبه‌های آسیب‌شناسی هیپوفیز برای بهبود مراقبت از بیماران ادامه می‌دهند، ممکن است، چالش شناخت دقیق پاتوژن‌ها، این ضایعات، با وجود سال‌ها مطالعه همچنان مبهم باقی بماند.^{۳۷}

در مطالعه حاضر به صورت گذشته نگر داده‌های بالینی و پاتولوژیک ۴۲۴ بیمار مبتلا به آدنوم هیپوفیز با استفاده از سیستم طبقه‌بندی سال ۲۰۲۲ سازمان جهانی بهداشت مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. براساس نتایج اکثر بیماران مورد مطالعه (۸۷٪) در طبقات اصلی این نظام طبقه‌بندی قرار گرفتند. آدنوم‌های گنادوتروف و لاکتوتروف بیشترین موارد را شامل شدند و به ترتیب ۳۳٪ و ۱۶/۷٪ از بیماران مبتلا به تومورهای نوراندوکرین هیپوفیز را به خود اختصاص دادند. آدنوم TSH با نسبت ۰/۵٪ از موارد کمترین درصد بیماران طبقات اصلی را به خود اختصاص داد. در میان طبقات فرعی آدنوم Mixed GH-PRL اکثر بیماران قرار گرفته در این طبقات را شامل شد و ۱۰/۶٪ از مجموع ۱۳٪ از بیماران طبقات فرعی را به خود اختصاص داد. در مقایسه با مطالعه حاضر، مطالعه Luo و همکاران نشان داد که نسبت بیماران مبتلا به آدنوم گنادوتروف بالاترین میزان در بین هر زیرگروه و به دنبال آن آدنوم کورتیکوتروف بوده و آدنوم تیروتروف کمترین نسبت را به خود اختصاص داده است.^{۳۳}

مطالعه حاضر نشان داد که آدنوم‌های سوماتوتروف و کوتیکوتروف به‌طور معناداری در زنان از مردان بیشتر است. از طرفی



نمودار ۵: فراوانی نسبی بیماران مبتلا به Somatotroph PitNETs از نظر مارکر ایمنو هیستوشیمی CAM5.2.

بحث

علاوه بر علائم بالینی، سطح هورمون سرم و بررسی‌های تصویربرداری، تشخیص پاتولوژیک تومورهای هیپوفیز پس از عمل جراحی نیز بسیار مهم است. در سال ۱۹۸۲، با توجه به رنگ‌آمیزی H&E، آدنوم‌های هیپوفیز را به آدنوم‌های کروموفوب، ائوزینوفیلیک، بازوفیلیک و mixed pituitary adenomas تقسیم می‌کردند.^{۳۱} در میان آنها، شایع‌ترین آدنوم سلولی کروموفوب بود که ۷۵-۸۰٪ از کل تشخیص‌ها را تشکیل می‌دهد. امروزه این طبقه‌بندی‌های پاتولوژیک نمی‌توانند به‌طور دقیق عملکرد تومور را منعکس کنند. چون به‌عنوان مثال، برخی از تومورهای سلول ائوزینوفیلیک GH و برخی PRL ترشح می‌کنند.^{۳۲}

سازمان جهانی بهداشت در نسخه ۲۰۰۴ تومورهای غدد درون‌ریز هیپوفیز را تنها به سه دسته شامل: آدنوم معمولی، آدنوم آتیپیک و آدنوم هیپوفیز طبقه‌بندی کرد. آدنوم‌های تولیدکننده هورمون براساس واکنش‌های ایمنی پاتولوژیک برای هورمون‌های قدامی به زیرگروه‌های TSH، PRL، GH، ACTH و FSH/LH طبقه‌بندی شدند.^{۳۳-۳۵}

ویرایش چهارم طبقه‌بندی تومورهای غده هیپوفیز در سال ۲۰۱۷ توسط سازمان جهانی بهداشت منتشر شد. در این نسخه تغییرات زیادی در طبقه‌بندی تومورهای غده هیپوفیز قدامی ایجاد شد. این طبقه‌بندی معیارهای دقیق‌تری مبتنی بر اصل و نسب سلولی با استفاده از IHC براساس فاکتورهای رونویسی و هورمون‌های تولید شده

سن و جنس بیمار مرتبط است. به‌طور کلی، تومورهای هیپوفیز که رفتار تهاجمی دارند، شاخص‌های برجسته‌گذاری Ki-67 را افزایش داده‌اند.^{۴۴} با این وجود، همپوشانی قابل‌توجهی در برجسته‌گذاری Ki-67 بین آدنوم‌های غیرتهاجمی و مهاجم هیپوفیز وجود دارد. نه تنها توافق کلی در مورد رابطه شاخص برجسته‌گذاری Ki-67 و تهاجم تومور وجود ندارد، بلکه همین امر در مورد ارتباط با اندازه تومور هیپوفیز، کسر رشد و عود نیز صادق است.^{۴۵}

اگرچه درمان جراحی اولین انتخاب برای اکثر تومورهای هیپوفیز است، تعدادی از داروهایی که می‌توانند برای درمان تومورهای هیپوفیز استفاده شوند، در دستورالعمل اروپایی سال ۲۰۱۸ منتشر شده است.^{۴۶} برای درمان دارویی ترجیحی برای آدنوم‌های لاکتوتروف توافق نظر حاصل شده است: داروهای خط اول آگونیست‌های گیرنده دوپامین، عمدتاً بروموکریپتین و کابرگولین هستند.

دارو درمانی همچنین برای سه نوع دیگر تومورهای عملکردی هیپوفیز و برای مواردی که بیماران قادر به انجام درمان جراحی نیستند، تمایلی به انجام درمان جراحی ندارند یا نمی‌توانند پس از جراحی به بهبودی کامل برسند نیز مهم است. برای آدنوم‌های سوماتوتروف، آنالوگ‌های سوماتواستاتین از جمله اکتروتید و لندراپیتید ترجیح داده می‌شوند.^{۳۳} برای آدنوم کورتیکوتروف، مطالعات بالینی نشان داده است که استفاده از پاراپیتید در بیماران مبتلابه بیماری کوشینگ که تحت عمل جراحی قرار نمی‌گیرند، می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی سطح کورتیزول آزاد ادراری را کاهش دهد و به‌طور موثر علائم هیپرکورتیزولیسم را بهبود بخشد.^{۴۷} آنالوگ‌های سوماتواستاتین نیز ممکن است برای بیماران مبتلابه آدنوم تیروتروف ترجیح داده شوند.^{۴۸} بنابراین، روشن شدن خواص پاتولوژیک تومورهای هیپوفیز برای درمان دارویی بیماران مبتلابه تومورهای هیپوفیز مهم است.

مطالعه حاضر نشان داد، اکثر موارد (۶۶/۳٪) در طول دوره پیگیری ۳۰ ماهه درمان شده‌اند، ۳/۳٪ از بیماران فوت شده و ۱۰/۴٪ از آنها در طول دوره پیگیری درمان نشده بودند. در مقایسه با نتایج مطالعه حاضر بارکر و همکاران نشان داد، میزان مرگ‌ومیر بیماران مبتلابه تومور هیپوفیز ترانس اسفنونیدی پس از جراحی در بیمارستان ۰/۶٪ بوده و ۳/۲٪ دیگر از بیماران مستقیماً به خانه ترخیص نشدند. همچنین ۲۶/۸٪ درصد از بیماران دچار عوارض شدند.^{۴۹}

آدنوم‌های گنادوتروف در مردان به‌طور معناداری از زنان بیشتر است. در مطالعه Luo و همکاران نیز چنین نتایجی مشاهده شد.^{۳۳} همچنین این یافته‌ها با نتایج مطالعه‌ی که با استفاده از سیستم‌های قبلی طبقه‌بندی سازمان جهانی بهداشت انجام شده، سازگار است.^{۳۸} این تفاوت‌ها در بین زنان و مردان بیانگر آن است که برخی از انواع آدنوم‌های هیپوفیز به‌طور قابل‌توجهی با جنسیت مرتبط هستند.

مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که تومورهای تشخیص داده شده در مردان نسبت به زنان به‌طور متوسط بزرگتر است.^{۴۰،۴۹} بنابراین تشخیص تومورهای هیپوفیز به‌ویژه پرولاکتینوما ممکن است برای مردان به تعویق بیفتد.^{۴۱} مهمترین دلیل اختلاف زمان تشخیص بین مردان و زنان این است که: علائم بالینی (تغییرات قاعدگی و گالاکتوره) ناشی از تغییرات هورمونی ممکن است در زنان آشکارتر باشد و بیشتر آنها را می‌توان فوراً تشخیص داد و درمان کرد. اما در مردان اغلب علائم بالینی واضحی وجود ندارد، و تومور تشخیص داده نمی‌شود.^{۳۳}

مطالعه حاضر نشان داد، بیشترین میزان شیوع تومورهای هیپوفیز در گروه‌های سنی ۴۰-۶۰ سال و ۶۰-۷۰ سال دیده می‌شود. این نتایج با نتایج مطالعه Luo و همکاران که نشان داد، میزان شیوع این تومورها در گروه‌های سنی ۲۱ تا ۶۰ سال بیشتر است و میزان بروز آنها در گروه سنی ۴۱ تا ۶۰ سال بالاتر از سایر گروه‌های سنی است سازگار است. Agustsson و همکاران نیز گزارش دادند که شیوع آدنوم‌های هیپوفیز با افزایش سن افزایش می‌یابد و اوج سن تشخیص ۳۰ تا ۶۰ سال است.^{۴۲}

McDowell و همکاران نیز نشان دادند که میزان بروز آدنوم هیپوفیز به‌طور کلی با افزایش سن، حداقل تا سن ۸۰ سالگی افزایش می‌یابد. اما، این میزان در زنان جوان و مردان مسن بیشتر بود. یافته‌های مشابهی توسط هلمینکی و همکاران براساس تحلیل داده‌های ثبت سرطان سوئد گزارش شده است.^{۴۳}

براساس نتایج مطالعه حاضر موارد دارای یک درصد مارکر KI67 با ۲۹/۷٪ بیشترین نسبت و موارد دارای ۱۰-۷٪ هرکدام با ۰/۲٪ کمترین نسبت این مارکر را به خود اختصاص داده‌اند.

KI-67 به‌عنوان نشانگر تکثیر سلولی، به‌طور گسترده در نئوپلازی هیپوفیز مورد مطالعه قرار گرفته است. با پارامترهای بالینی پاتولوژیک مختلف، از جمله نوع تومور، اندازه، شدت تهاجم، عود و همچنین

موارد پایین بود، ولی تفسیر آن همچنان چالش برانگیز است. یافته‌ها نشان می‌دهند که شناخت پاتولوژیک دقیق تومورها نقش مهمی در انتخاب روش درمانی، به‌ویژه درمان دارویی و جراحی، دارد و می‌تواند به بهبود مدیریت بیماران منجر شود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل از پایان نامه تحت عنوان " بررسی مارکرهای ایمنو هیستوشیمی در نمونه پاتولوژی بیماران مبتلا به تومورهای نوراندوکرین هیپوفیز" در مقطع دستیاری در سال ۱۴۰۳-۱۴۰۲ با کد ۴۳۰۰۵۴۱۷ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اجرا شده است.

اکثر بیمارانی از نظر مارکر ایمونو هیستوشیمی CAM5.2 مثبت بودند. پس از درمان نیز از نظر این مارکر مثبت بوده و در گروه Sparsely Granulated قرار گرفتند. بنابراین در نظر گرفتن میزان‌های بروز پیامدهای بیماران مبتلا به تومورهای هیپوفیز و تاثیر مداخله‌های درمانی به ویژه جراحی برای پزشکان و مراکز درمانی، به منظور اجرای برنامه‌های مداخله‌ای موثر و با کیفیت بالا اهمیت زیادی دارد. نتیجه گیری، در این مطالعه مشخص شد که آدنوم‌های گنادوتروف و لاکتوتروف بیشترین شیوع را دارند. همچنین تفاوت جنسیتی در نوع آدنوم‌ها مشاهده شد. شاخص تکثیر KI-67 در اکثر

References

- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4769-75.
- Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors. *Endocrine Pathology*. 2017;28:228-43.
- Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21:111-8.
- Afforei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *Journal of neuro-oncology*. 2014;117:379-94.
- Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2009;23(5):543-54.
- Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2009;4:97-126.
- Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumours. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(11):83649.
- Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klubanski A, Casanueva FF, Wass JA, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(9):552-61.
- Drummond JB, Ribeiro-Oliveira Jr A, Soares BS. Non-functioning pituitary adenomas. *Endotext* [internet]. 2022 Oct 12. Caimari F, Korbonits M. Novel genetic causes of pituitary adenomas. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(20):5030-42.
- Caimari F, Korbonits M. Novel genetic causes of pituitary adenomas. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(20):5030-42.
- Vandeva S, Daly AF, Petrossians P, Zacharieva S, Beckers A. Somatic and germline mutations in the pathogenesis of pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology*. 2019;181(6):R235-R54.
- Gruppetta M, Formosa R, Falzon S, Ariff Scicluna S, Falzon E, Degeatano J, et al. Expression of cell cycle regulators and biomarkers of proliferation and regrowth in human pituitary adenomas. *Pituitary*. 2017;20:358-71.
- Wang D-W, Wang Y-Q, Shu H-S. MiR-16 inhibits pituitary adenoma cell proliferation via the suppression of ERK/MAPK signal pathway. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2018;22(5).
- Paragliola RM, Corsello SM, Salvatori R. Somatostatin receptor ligands in acromegaly: clinical response and factors predicting resistance. *Pituitary*. 2017;20:109-51.
- Colao A, Auriemma RS, Pivonello R. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2016;19:210-12.
- Gadella MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Feron D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20:100-8.
- Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors. *Endocrine pathology*. 2022;33(1):6-62.
- Dumitriu-Stan R-I, Burcea I-F, Salmen T, Poiana C. Prognostic Models in Growth-Hormone-and Prolactin-Secreting Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review. *Diagnostics*. 2021;11(12):2131-2021.
- Villa C, Vasiljevic A, Jaffrain-Rea M, Ansorge O, Asioli S, Barresi V, et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. *Virchows Archiv*. 2019;475:687-29.
- Trouillas J, Jaffrain-Rea M, Vasiljevic A, Raverot G, Roncaroli F, Villa C. How to classify the pituitary neuroendocrine tumors (PitNET) s in 2020. *Cancers (Basel)*. 2020; 12: 514.
- Starke RM, Raper DM, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane Jr JA. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(8):3190-8.
- Shin SS, Tormenti MJ, Paluzzi A, Rothfus WE, Chang Y-F, Zainah H, et al. Endoscopic endonasal approach for growth hormone secreting pituitary adenomas: outcomes in 53 patients using 2010 consensus criteria for remission. *Pituitary*. 2013;16:435-44.
- Luo P, Zhang L, Yang L, An Z, Tan H. Progress in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of TSH-secreting pituitary neuroendocrine tumor. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:580264.
- Gatto F, Grasso LF, Nazzari E, Cuny T, Anania P, Di Somma C, et al. Clinical outcome and evidence of high rate post-surgical anterior hypopituitarism in a cohort of TSH-secreting adenoma patients: Might somatostatin analogs have a role as first-line therapy? *Pituitary*. 2015;18:583-91.
- Suhardja A, Kovacs K, Rutka J. Role of transcription factors in the pathogenesis of pituitary adenomas: a review. *Journal of neuro-oncology*. 2001;55:185-93.
- Asa S. Tumors of the pituitary gland. *AFIP Atlas of Tumor Pathology. American Registry of Pathology*. 2011;15.
- DeLellis RA. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs: *IARC*; 2004.
- Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe H-Jr, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary

- tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *European journal of endocrinology*. 2007;156(2):203-16.
29. Tatsi C, Stratakis CA. The genetics of pituitary adenomas. *Journal of clinical medicine*. 2019;9(1):30.
 30. Shaid M, Korbonits M. Genetics of pituitary adenomas. *Neurology India*. 2017.
 31. Tapar K, Kovach K, Khorvat E. Classification, pathology and molecular biology of pituitary adenoma. *Arkhiv Patologii*. 1997;59(3):7-17.
 32. Klimstra DS, editor Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Seminars in oncology*; 2013: Elsevier.
 33. Inoshita N, Nishioka H. The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: overview and comments. *Brain tumor pathology*. 2018;35:51-6.
 34. Fukuhara N, Iwata T, Inoshita N, Yoshimoto K, Kitagawa M, Fukuhara H, et al. Immunohistochemistry or Molecular Analysis: Which Method Is Better for Subtyping Craniopharyngioma? *Endocrine Pathology*. 2021;32:262-8.
 35. Brastianos PK, Shankar GM, Gill CM, Taylor-Weiner A, Nayyar N, Panka DJ, et al. Dramatic response of BRAF V600E mutant papillary craniopharyngioma to targeted therapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(2):djv310.
 36. Nosé V, Ezzat S, Horvath E, Kovacs K, Laws ER, Lloyd R, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary pituitary tumors. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011;135(5):640-6.
 37. Asa SL, Mete O, Ezzat S. Genomics and epigenomics of pituitary tumors: what do pathologists need to know? *Endocrine pathology*. 2021;32:3-61.
 38. Arafah B, Nasrallah M. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocrine-related cancer*. 2001;8(4):287-503.
 39. McDowell BD, Wallace RB, Carnahan RM, Chrischilles EA, Lynch CF, Schlechte JA. Demographic differences in incidence for pituitary adenoma. *Pituitary*. 2011;14:23-03.
 40. Nabarro J. Pituitary prolactinomas. *Clinical Endocrinology*. 1982;17(2):129-55.
 41. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*. 2005;8:3-6.
 42. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinhorsdottir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. *European Journal of Endocrinology*. 2015;173(5):655-46.
 43. Hemminki K, Forsti A, Ji J. Incidence and familial risks in pituitary adenoma and associated tumors. *Endocrine-Related Cancer*. 2007;14(1):103-9.
 44. Marques P, Mafra M, Calado C, Martins A, Monteiro J, Leite V. Aggressive pituitary lesion with a remarkably high Ki-67. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58:656-60.
 45. Salehi F, Agur A, Scheithauer BW, Kovacs K, Lloyd RV, Cusimano M. Ki-67 in pituitary neoplasms: a review—part I. *Neurosurgery*. 2009;65(3):429-37.
 46. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *European journal of endocrinology*. 2018;178(1):G1-G24.
 47. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(10):914-24.
 48. Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, Yamaguchi-Okada M, Nishioka H, Takeshita A, et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. *Journal of Neurosurgery*. 2014;121(6):1462-73.
 49. Barker FG, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(10):4709-91.

Investigation of immunohistochemical markers in pathological samples of patients with pituitary neuroendocrine tumors

Farahnaz Bidari Zerehpooch M.D.¹
Mahdieh Saffari M.D.^{1*}
Shahram Sabeti M.D.¹
Kaveh Ebrahimzadeh M.D.²
Mahbobeh Taheri M.D.^{2,3}

1- Department of Pathology, Loghman Hakim Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Skull Base Research Center, Loghman Hakim Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Community Medicine, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of Pathology, Loghman Hakim Hospital, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-55419005
E-mail: Mahdie90hp@gmail.com

Abstract

Received: 14 Dec. 2024 Revised: 21 Dec. 2024 Accepted: 12 Jan. 2025 Available online: 20 Jan. 2025

Background: This study aimed to investigate the markers ACTH, KI67, CAM5.2, GH, PRL, FSH, LH, TSH in pathological samples of patients with pituitary neuroendocrine tumors by IHC staining.

Methods: In this retrospective study, all patients with PitNETs who had undergone surgery at Loghman Hospital from 2020 to 2022 were included in the study. The slides were prepared by IHC staining and with the markers ACTH, KI67, CAM5.2, GH, PRL, FSH, LH, TSH were evaluated. IHC staining for SF1-PIT1-TPit transcription factors was performed for 16 patients with negative initial markers.

Results: 424 patients participated in this study. The mean and standard deviation of the age of the patients studied were 43.7 and 13.7 years, respectively. LH and FSH markers had the highest and TSH marker had the lowest proportion of positive cases. The possibility of LH and FSH markers being positive in men was significantly higher than in women, and conversely, the possibility of GH and ACTH markers being positive in women was significantly higher than in men. The possibility of LH and FSH markers being positive in patients over 40 years of age was significantly higher than in patients 40 years of age and younger, and conversely, the possibility of GH and PRL markers being positive in patients 40 years of age and younger was significantly higher than in patients over 40 years of age. Most cases (66.3%) were treated during the follow-up period.

Conclusion: The findings indicate that accurate pathological identification of tumors plays an important role in the selection of treatment methods, especially drug and surgical treatment, and can lead to improved patient management.

Keywords: immunohistochemical markers, pituitary neuroendocrine tumors.

