

Hipofiz Adenomlarında İmmunhistokimya: Klinikopatolojik Korelasyon

İmmunohistochemistry Of Pituitary Adenomas: Clinicopathologic Correlation

E. ÇAKIROĞLU, Ö. TULUNAY, K. BACACI, H.Z. GÖKALP, A. ATTAR

Ankara, Atatürk, Göğüs Hastalıkları Sanatoryum (E.Ç.)
Ankara Üniversitesi. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı (Ö.T.,K.B.)
Ankara üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroşirürji anabilim Dalı (H.Z.G., A.A.),Ankara

Özet: A.Ü.T.F. Nöroşirürji kliniğinde opere edilen 74 hipofiz adenomu değerlendirilerek klinik ve serolojik hormon çalışmaları ile tanı alan 27 vakada histopatoloji ve immuno- histokimyasal incelemeler yapılmıştır. İmmunohistokimyasal çalışmalar ile belirlenen hormon profilleri, serolojik hormon profiller ile karşılaştırılmıştır. Prolactin, growth hormon, ACTH doku profili araştırıldığında klinik bulgularla ve uygun olarak serolojikle hormon artımı bulunan 27 vakadan 26 vakada doku seviyesinde de paralel hormon varlığı izlenmiştir (%96.3). Her opere hipofiz adenomunda immunohistokimyasal çalışmalarla hormon reaktivitesinin tesbitinin inkomplet operasyonlar, yayılma riski yüksek tipler ve nükslerde önemli prognostik değer taşıdığı anlaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler : Asidofil stem cell, Hipofiz Adenomu, İmmunhistokimya, Kromafin hücre, Prolaktinom

Summary : 74 cases of pituitary adenomas operated at the department of neurosurgery, university of Ankara have been reviewed, and 27 of them whose clinical features and serological hormone tests were typically diagnostic, also underwent both histopathological and immunohistochemical studies. The hormone profiles revealed by the immunohistochemistry were compared with the serological hormone profiles. When the histological profiles of PRL, GH and ACTH have been investigated, it was found out than in the 26 of 27 (96.3%) cases the related hormone suggested by the clinical features and serological tests was also present in the histopathological material. It has been concluded that the identification of hormone reactivity by immunohistochemistry has an important prognostic value if an incomplet operation, highly infiltrating type of tumor or recurrence is considered.

Key Words : Acidophil stem cell, Chromaffin cell, Immunohistochemistry, pituitary adenoma, Prolactinoma.

GİRİŞ

İntrakranial tümörlerin %10 kadarını oluşturan hipofiz neoplazmalarının çoğu adenohipofizin endokrin hücrelerinden gelişir ve HİPOFİZ ADENOMU olarak bilinir. Çok büyük kısmı tabii olarak bekleneceği şekilde sella tursikada gelişirken, infundibulum, hipofiz sapı, 3. ventrikül tabanı, nazofarinks ve pituitar fossa arasındaki sfenoid kemik ve hatta nazal kavite tavanı olmak üzere nadir lokalizasyonları da söz konusudur (1,12,16). Az bir hasta grubunda Multipl Endokrin Adenomatosis Sendromunun bir komponentiyken, daha çok tümör tarafından aşırı salgılanan spesifik

bir hormona bağlı klinik tabloyla kendini gösterir. Ayrıca normal glandın tahribine bağlı sekonder Hipopituitarizm, komşu yapıların kompresyonuna bağlı bulgular da ortaya çıkabilir. Klasik bilgilere göre çok eskiden beri bilinen, üç farklı tipte hücrenin oluşturduğu asiner yapılara sahip organda histokimyasal özelliklerine göre Asidofil, Basofil, Kromofob Hücre bulunduğu gösterilmiştir (24), Hücre popülasyonunun %40'ını oluşturan Asidofil hücrelerin Growth Hormon (Somatotrop) ve Prolaktin salgıladığı, %10'unu oluşturan Basofillerin Luteinize Edici Hormon (LH), Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) ve Tireotrop Hormon (TSH) salgıladığı ve kromofob hücrelerin Adrenokortikotrop Hormon (ACTH) salgıladıkları gibi bilgiler

mevcuttur. Bu organ ve neoplazmalarının incelenmesinde, 1960'lı yıllardan itibaren çeşitli gelişmeler sağlanmış, kromofob hücrelerin sanıldığı gibi non-sekretuar olmadığı (14), asidofil hücrelerin çok heterojen özellik gösterdiği gibi sonuçlara ulaşılmış, Hipofiz Adenomlarının sınıflamasında artık bu üç hücre tipine dayanan sınıflamaların hatalı ve yetersiz olduğu anlaşılmıştır. İmmünhistokimya (IHK) yöntemleriyle hücrelerde hormonların spesifik lokalizasyonu gösterilerek, tek bir tip hücre tarafından salgılandığı anlaşılmıştır. Tümörlerinin de kendini teşkil eden hücrelerin hormonal fonksiyonuna dayanan isimlendirilmeleri gündeme gelmiştir. Somatotropik Hücreli (STH) Adenom, Luteotropik Hücreli (LTH) Adenom gibi.. Bu arada bir kısmının Asidofil Stem-Cell, bir kısmının Multihormonal tabiatlı olabildiği görülmüştür. İHK ile klinik non-fonksiyonel tümörlerin büyük kısmının fonksiyonel olduğu, aynı hücrenin birden fazla da hormon yapabildiği tespit edilmiştir (24). Bu gelişmeler ışığında biz de Fakültemizde opere edilen 74 Hipofiz Adenomunu materyelini inceleyerek, Histopatolojik, İmmünhisto-kimyasal özellikleriyle değerlendirerek, bulgularımızı sunmayı uygun gördük. Bu grup içinden seçilen klinik, serolojik ve patolojik çalışmaları tam olan 27 hastalık serinin sonuçlarını tartıştık.

MATERYAL VE METOD

AÜTF Nöroşirürji Kliniğinde opere edilen 74 Hipofiz Adenomunu değerlendirilerek, klinik ve serolojik hormon çalışmaları tam olan 27 vakanın hepsinde Histopatoloji ve İHK çalışmaları yapılmıştır. İHK ile ortaya konan hormon profilleri serolojik hormon profilleri ile karşılaştırılmıştır. İHK ile ortaya konan hormon profilleri serolojik hormon profilleri ile karşılaştırılmıştır. İHK, Peroksidaz Anti-Peroksidaz (PA) yöntemiyle parafin takibi yapılan doku kesitlerine uygulanmıştır. Prolaktin (PRL), Growth Hormon (GH), Adrenokortikotrop Hormon (ACTH) için tavşanda insana karşıhazırlanmış poliklonal antikorlar (DAKO) kullanılmıştır. Pozitif kontrol olarak otopsi hipofizleri, negatif kontrol olarak primer antikor kullanılmayan kesitler incelenmiştir. Bir seri dilüsyon çalışmasını takiben her serum için uygun dilüsyonlar oda ısısında uygulanmıştır. PRL için 1/500, GH için 1/750, ACTH için 1/750 lik dilüsyonlar hazırlanmıştır. Metodolojide enzim kullanılması gerektiği Tripsinizasyon çalışmaları sonucunda anlaşılmış, her vaka söz konusu antiserumlarla multihormonal incelemeye tabi tutulmuştur. Tüm preparatlar iki öğretim üyesi ve bir araştırma görevlisi ta-

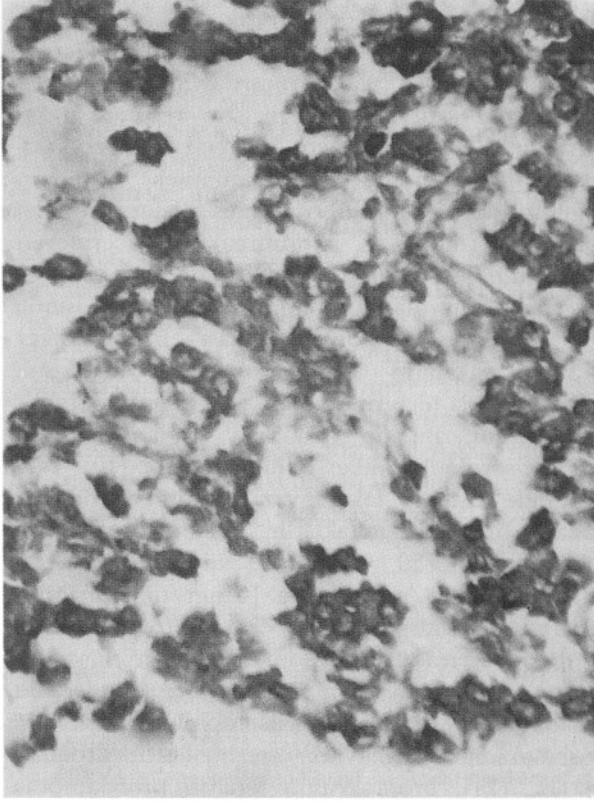
rafından ayrı ayrı incelenmiş, elde edilen preparatlar adenom hücre sitoplazmalarındaki hormon ekspresyon intensitelerine göre (+),(++),(+++), (++++ olarak gruplandırılmıştır.

BULGULAR

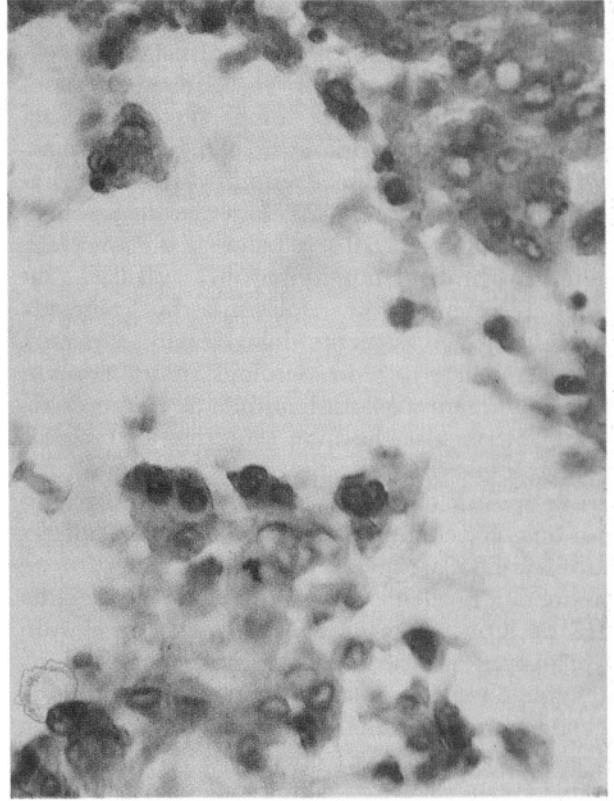
Klinik özellikler ve serolojik hormon profili tam olan 27 Hipofiz Adenomunda Prl, GH, ACTH doku profili araştırıldığında klinik bulgularla ve uygun olarak serolojiyle hormon artımı bulunan 27 vakadan 26 vakada doku seviyesinde de paralel hormon varlığı izlenmiştir. (%96.3). Farklı serolojik ve doku hormon yapımı tesbit edilmiş olan vakada, İHK incelemesi tümörün nüksüne uygulanmışken, hormon serolojisine ait değerler primer tümörün preoperatif bulgusudur. Adenom tipi en fazla yapıldığı tespit edilen hormonla isimlendirildiğinde, serimizde 10 Somatotropik Adenom, 15 Prolaktinom, 2 Kortikotropik adenom bulunduğu tespit edilmiştir. Vakaların Adenom Tipine göre seks dağılımı Tablo I de gösterilmiştir. En sık adenom tipini oluşturan prolaktinoma en fazla kadında tespit edilirken, diğerlerinde seks seçimi izlenmemiştir. Adenomların yaş ve seks dağılımı Tablo II de gösterilmiştir. Somatotropik adenomların tümü, serinin de büyük kısmı (%88.9) 3-5. dekada gelişmiştir. Serinin büyük kısmını ve Prolaktinomların tümünü kadınlar oluşturmuştur.

SOMATOTROPİK ADENOM

Kadın ve erkek hasta sayısı eşit olan 10 vakadan meydana gelmiştir. Bu 10 hastada serolojik yüksek GH seviyesi ve yüksek GH kliniği tespit edilmiştir. İHK 7 vakada yaygın ve şiddetli GH yapımı (6 +++, 1 +++)gösterilmiştir. (Şekil 1). İHK ++++ olan ve yüksek GH serum düzeyi gösteren bu vakada post-operatif hormon tayini GH düzeyinde normale dönüş (2.8 ngr/ml) göstermiştir. Tek hormon yapımı gösteren bu 7 vaka dışında 3 vaka da fokal ve düşük şiddette (++) prolaktin yapımı da tespit edilmiştir (Şekil 2). Dokuda bihormonal görüntü içeren bu 3 vakanın serolojik hormon profillerinde 1 vakada GH (20.4 ngr/ml), prolaktin (29.1 ngr/ml), ve ACTH (123.4 ngr/ml) Seviyesi tespit edilirken, 2 vakada GH (20 ngr/ml) piolaktin (52 ngr/ml) yüksekliği tespit edilmiştir. Serolojik GH seviyeleri bilinen bu 10 sematotropik adenomda seviyelerin 10-21 ngr/ml (6 vaka) ile 37-100 mIU olduğu görülmektedir. Klinik olarak vakalarda akromegali tespit edilmiştir. Birer vakada sırasıyla diabet ve amenore ile birlikte galaktore tespit edilmiştir.



Şekil 1 : GH ile diffüz ve şiddetli immünreaktivite gösteren bir Somatotrop adenom vakası. Adenom hücre sitoplazmalarında ++++ şiddetinde immünoreaktivite görülmekte, PAP. GH, (250X)



Şekil 2 : Bihormonal reaktivite gösteren bir Somatotrop Adenomda seyrek hücreler halinde Prl immün reaktivitesi sitoplazmada ++ şiddetinde izlenmekte. GH ile diffüz ve şiddetli immünreaktivite gösteren. PAP. Prl, (250X)

PROLAKTİNOMA

Prolaktinomaların çoğunlukla kadında geliştiği, 13 kadın, 2 erkek hasta bulunduğu tespit edilmiştir. Serum prolaktin düzeyleri 20-2810 ngr/ml ve 248-7400 mIU arasında bulunmuştur. Hormon seviyesinin 200 ngr/ml ve altında bulunduğu 7 vakada dokuda orta şiddette (++) hormon yapımı izlenirken, bromokriptin tedavisi görmüş bir vakada başta tespit edilen 1806 ngr/ml gibi bir hormon düzeyine karşılık çok zayıf (+) bir doku hormonu varlığı tespit edilebilmiştir. Prolaktin immünoreaktivitesi olan 2 vakada aynı zamanda fokal ve orta şiddette (++) GH aktivitesi de tespit edilmiştir. Vakalarda prolaktinemi seviyesiyle dokudaki boyanma şiddetinin paralellik göstermediği dikkati çekmiştir.

KORTİKOTROPİK ADENOMA

Bu grup adenom 2 nüks vakadan oluşmuştur. Bunlardan 1 vaka İHK ile çok net bir ACTH ekspresyonu göstermemiştir. ACTH salgısına ait klinik

tablo primer hastalık sırasında tarif edilmiştir. Cushing klinik tablosu izlenen diğer vakada doku ACTH reaktivitesi düşük (+) tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Hipofiz adenomlar intra ve suprasellar yerleşimli, sella tabanı ve diğer yapıları infiltrate edebilen, genellikle sınırlı, solid, yumuşak neoplazmlardır. Erişkinde gelişir ve erkekte biraz daha sıktır. En sık 30-50 yaş arasındadır (22). Serimiz hipofiz adenomları arasında seçilmiş bir grubu oluşturmaktadır. Bu nedenle yaş ve seks dağılımı bakımından bir değerlendirme tümör geneli içinde düşünüldüğünde bu özellik gözönünde tutulmalıdır. Serimizdeki kadın hasta sayısı daha fazladır. (19K/8E), sella tabanı ve diğer yapıları infiltrate edebilen, genellikle sınırlı, solid, yumuşak neoplazmlardır. Erişkinde gelişir ve erkekte biraz daha sıktır. En sık 30-50 yaş arasındadır (22). Serimiz hipofiz adenomları arasında seçilmiş bir grubu oluşturmaktadır. Bu nedenle yaş ve seks dağılımı bakımından bir değerlendirme tümör geneli içinde düşünüldüğünde bu özellik gözönünde tutulmalıdır. Serimizdeki kadın hasta sayısı daha fazladır. (19K/8E). Çok eski tarihlerden itibaren, daha çok sıçan hipofizlerindeki çalışmalara dayanarak üzere histokimya (4,24), elektron mikroskopisi (7) ve İHK (5,14,18) ile gösterildiği üzere Asidofil Hücreler GH ve prolaktin meydana getirmektedir. Çeşitli türlerde bu hormonların farklı asidofil hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir (8,23). Nakane, 1968'de peroksizadaz işaretli antikorları hipofizde kullanmak sure-

tiyle hücre tiplerinin anlaşılmasına olanak sağlamıştır (18). Bunu diğer araştırmalar takip etmiştir (6,9,15). Literatürün incelenmesinde non-fonksiyonel görünümdeki tümör dokularında da hormon sentezinin sözkonusu olduğu anlaşılmaktadır (25). Seçilen çalışma serimizdeki hastalar preoperatif hormon düzeyi yüksek vakalardır. Serolojik incelemesi bulunmayan veya patolojik olmayan vaka bulunmadığından non-fonksiyonel vakalara ait örnek içermemektedir. Dolayısıyla bu çalışmada non-fonksiyonel vakaların doku reaktivitesine ışık tutacak nitelikte değildir. Serolojik yüksek hormon düzeyi bulunan vakaların hepsinde de tümör dokularının bir veya iki hormon sentezine ait bulgular içerdiği tespit edilmiştir. Sistemik hormon ölçümleri ile spesifik bir hipofiz adenomu tanısı diğer uygun bulgular eşliğinde konabilirse de acil ve direkt nöroşirürji vakası olarak karşılaşılan, sistemik ve preoperatif inceleme olanağı bulunmayan vakalarda İHK hormon tipi tayini için ve komple rezeksiyon yapılamayan vakalarda daha sonraki tedavilere ışık tutmada önemli bir yere sahiptir. Ayrıca belirtildiği şekilde non-fonksiyonel vakalardaki doku hormon yapımını araştırmada da önemli bir yol olmaktadır. Serimize ait vakalarda klinik bulgular, amenoregalaktore (6 vaka), akromegali ve diabet (1 vaka), akromegali, ve galaktore (1 vaka) olarak tespit edilmiştir. Hormonlara ait immünreaktivitenin araştırılması sırasında 20 tümör dokusunda monohormonal reaktivite tespit edilmiştir. Bu 12 vakada Prl, 7 vakada GH, 1 vakada ACTH şeklindedir. Bihormonal reaktivite 6 vakada Prl ve GH, 1 vakada ACTH ve GH şeklinde tespit edilmiştir. Somatotropik adenomlu hastaların tümünde (10 vaka), İHK sonuçları klinik serolojik bulgularla paralel sonuç vermiştir. Ancak dokuların immünreaktivite şiddeti ile hormon serum seviyelerinin paralellik içermediği görülmektedir. Bu adenom grubundaki 3 vakada ayrıca prolaktin aktivitesi de bulunmaktadır. (%30). Trouillas ve ark.nın serisinde bu beraberlik %52 oranında saptanmıştır (25). Başka serilerde de yakın oranlar bildirilmektedir (2,15). Asidofil Stem Cell adenomaların aynı hücrede GH ve Prl yapımı gösterebildiği bildirilmektedir (10). Yapılan bir araştırmada 44 GH adenomada immünhistokimyasal çalışma ile GH, PRL ve Glikoprotein alfa subunit'in aynı hücrede lokalizasyonu gösterilmiştir. Normal hipofizde GH ve PRL, GH ve alfa subunit, veya PRL ve alfa subunitin nadir lokalizasyonu bilinirken, bu araştırmacılar GH üreteadenomun tek hücre seviyesinde plurihormonal olduklarını göstermişlerdir. GH ve alfa subunit kolokalizasyon ekspresyonunun normal anterior hipofiz

hücrelerine ait olabileceği, ancak daha sık görülen GH-PRL koekspresyonunun patolojik olabileceği belirtilmiştir (11). Vakalarımızda multihormonal uygulamalar aynı kesite değil, seri kesitlere uygulanmıştır. Bu nedenle aynı hücrede dual reaktivitenin durumundan söz edebilmek mümkün değildir. Mevcut multihormonal çalışmalar daha çok bir hormona ait immünreaktivite içermeyen alanların diğer hormonla reaktif olduğunu gösterecek şekilde uygulanmış olmakla birlikte bazısında dual reaktivite söz konusu olması olabilir. Diğer taraftan vakaların rutin yöntemle diagnostik çalışmalarında hiçbirinde Stem Cell adenomu tespit edilmemiştir. Bu tip vakalarda klinik patolojiye rağmen serolojik deliller bulunmayabilir (10). Yüksek grade gösteren, lokal invaziv bu tümörlerde İHK daha da önem kazanmaktadır. Somatotrop adenom vakalarında %20 oranında hiperprolaktinemi (Kadında 30ngr/ml, erkekte 10 ngr/ml üzerinde) saptandı. Hastaların birinde somatotrop adenom kliniğine ayrıca prolaktinom kliniği de ilave olmuştu. Preoperatif bromokriptin tedavisi olan bu vakada tümör Prl ile küçük topluluklar halinde hücresele immünreaktivite göstermekteydi. Trouillas ve ark. (24), bromokriptin tedavili prolaktinoma hastalarında Prl immünreaktivitesinin genellikle tedavisizden az ve düşük yoğunlukta, kümeler halinde tespit edildiğini ifade etmektedir. Serolojik saf Prl içeren 1 adenomda GH+Prl reaktivitesi tespit edilmiştir. Prl adenomlarında düşük orandaki vakada İHK'nın kliniği doğrulamadığı izlenmektedir. 1994'de 1 vaka bildiriminde prolaktinemi kliniği ve serolojik düzey yüksek PRL seviyesi (500 ng/ml) ile başvuran 32 yaşında bir kadın hastadan elde edilen transsfenoidal tümör rezeksiyon materyalinin histolojik incelemesinde tümörün kromofob adenom olduğu ve adenom hücrelerinin GH immün reaktivitesi gösterdiği, PRL ekspresyonunun bulunmadığı ortaya konmuştur (7). İncelenen seride klinik tablo tümünde doğrulanmıştır. Kovaks 200 ngr/ml altındaki hiperprolaktineminin "Stalk Effect" olarak gelişebileceğini belirtmektedir (13). Serimizde ise 200 ngr/ml seviyesinde düşük prolaktinemi gösteren 7 vakada +,+++ arasında değişen Prl immün reaktivitesi saptanmıştır. Seviyenin 200 ngr/ml üzerinde bulunduğu 1 vakada difüz, 3 vakada ise fokal reaktivite izlenmiştir. Fokal reaktivitedeki non-reaktif alanlar GH ile reaktif görülmüştür. Bunlardan birinde serolojik olarak da ortaya konan bihormonal sekresyon mevcuttu. Böylece görülmektedir ki, doku hormon profillerinin her hipofiz adenomunda ortaya konması başka yollarla hormon profili tayini yapılmamış vakalarda

fonksiyonel tabloyu ortaya koymanın tek yoludur. Mevcut olmadığı halde, ancak serideki sonuçların da non-fonksiyonel vakalarda da mevcut ise İHK uygulamaları tümörlerin fonksiyonel durumlarını, biyolojik özelliklerini daha iyi ortaya koymada önemli rol oynayabilecektir. Serolojik bulgulara göre primer tümörü kortikotrop adenom olan 1 vakamızda bu klinikle uyumsuz doku reaktivitesi gösterilmiştir. Bu durum vakanın muhtemelen primerde bihormonal olduğu, sekonder gelişmede ise, önceki serolojide gösterilemeyecek düzeydeki immünreaktivitesinin baskın hale geldiği şeklinde açıklanabilir. Böylece, her opere hipofiz adenomunda İHK ile hormon reaktivitesinin tespiti inkomplet operasyonlar, yayılma riski yüksek tipler ve nükslerde büyük tedavi değeri taşımaktadır. Böylece spesifik tedavi olanığı sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

- Baker, BL, Midgley Jr AR, Gersten BE, Yu Y-Y: Differentiation of growth hormone-and prolactin-containing acidophils with peroxidase labeled antibody. *Anat Res* 164:163-171, 1969.
- Basetti, M, Spada, A, Arosio, M, Brina, M, Giannattasio, G: GH and PRL: Hormone studies and Immunocytochemical correlates. In: *Advances in Pituitary Adenoma Research*. Landolt, AM, Heitz, PU, Zapf, J, Girard, J, Del Pozo, E. (Eds.). Vol 69, Pergamon Press, Oxford, 1988, Sf. 23-26.
- Borit, A, Blanshard, TP: Sphenoidal Pituitary Adenoma, *Hum Pathol*. 10:93-96, 1979.
- Dawson, AB, Freidgood, HB: Differentiation of two classes of acidophiles in the anterior pituitary of the female rabbit and cat. *Stain Tech* 13:17-21, 1938.
- Emmart, EW, Spicer, SS, Bates, RW: Localizations of prolactin with the pituitary by specific fluorescent antiprolactin globulin. *J. Histochem Cytochem* 11:365-373, 1963.
- Halmi NS: Immunostaining of growth hormone and prolactin in paraffin-embedded and stored or previously stained materials. *J Histochem Cytochem* 26:486-495, 1978.
- Hotoyama T, Iwabuchi T, Ishii M, Odo N, Ishii A: A pleurihormonal adenoma: a case report: *No Shinkei Geka*: 22(8), 755-60, 1994.
- Hedinger, CE, Farquhar, MG: Elektronenmikroskopische Untersuchungen von zwei Typen acidophiler Hypophysen vorderlappenzellen bei der Ratte. *Schweiz z Path Bakt* 20:766-768, 1957.
- Heitz, PU, Landolt, AM, Zenklusen, H-R, Kasper, M, Reubi, J-c, Oberholzer, M, Roth J: Immunohistochemistry of pituitary tumors. *J Histochem Cytochem* 35:1005-011, 1978.
- Horvath, E, Kovacs, K, Singer, W, Smyth, HS, Killinger, DW, Erzin, C, Weiss, MH: Acidophil stem cell adenoma of the human pituitary: Clinicopathologic analysis of 15 cases. *Cancer* 47: 761- 771, 1981.
- Inuda K, Oda K, Utsunomiya H, Itah J, Osomuna RY: Immunohistochemical analysis of GH producing adenoma with special emphasis on pleurihormonality of individual tumor cells by double staining. *Tokai J Exr Clin Med*: 17(5-6):213-22, 1992
- Kay, S, Lees, JK, tout, AP: Pituitary chromophobe tumors of the nasal cavity. *Cancer* 3:695-704, 1950.
- Kovacs, K, Horvath, H, Asa, SL: Classification and pathology of pituitary tumors. Wilkins, RH, Rengachary, SS. (Eds) Kovacs, K, Horvath, E, Corenblum, B, Sirek, AMT, Penz, G, Ezrin, C: Pituitary chromophobe adenomas consisting of prolactin cells. *Virchows Arch Pathol Anat Histol* 366:113-123, 1975.
- Kujas, M, Pleau-Varet J, Peillon, F, Derome, P: Correlations between immunocytochemical and clinical data in 675 cases of pituitary adenomas. In: *Advances in pituitary adenoma research*. Landolt, AM, Heitz, PU, Zapf, J, Girard, J, Del Pozo, E (Eds) Vol 69 Pergamon Press, Oxford, pp 21-22, 1988.
- Leznoff, A, Fishman, J, Goodfriend, L, McGarry, E, Beck, J, Rose, B: Localization of fluorescent antibodies to growth hormone in human anterior pituitary glands. *Proc Soc Exp Biol Med* 104:232-235, 1960.
- Lloyd, RV, Chandler, WF, Kovacs, K, Ryan, N: Ectopic pituitary adenomas with normal anterior pituitary glands. *Am J Surg Pathol* 10: 456-552, 1986.
- Nakane, PK: Simultaneous localization of multiple tissue antigens using the peroxidase labeled antibody method: a study on pituitary glands of the rat. *J Histochem Cytochem* 16:557-560, 1968.
- Nayak, R, McGarry, EE, Eck, JC: Site of prolactin in the pituitary gland, as studied by immunofluorescence. *Endocrinology* 83:731-736, 1968.
- Parker, ML, Jarret, L, Schalch, DS, Kipnis, DM: Rat growth hormone: immunofluorescent and radioimmunologic studies. *Endocrinology* 76:928-932, 1965.
- Rosai J: *Ackerman's surgical pathology*. Vol 2, CV Mosby Co., St. Louis, 1989, Sf: 1779-1788.
- Russell, DS, Rubinstein, Lj, Lumsden, CE: *Pathology of tumours of the nervous system*. Edward Arnold LTD, London, 1971, Sf: 223-240.
- Rümke, P, Ladiges, NCJJ: Comparative immunohistochemical studies with antisera to sheep prolactin and bovine growth hormone on anterior pituitary of ox, sheep, rats, and mice. *Z Zellforsch* 67:575-583, 1965.
- Sanders, AE, Rennels, EG: Evidence on the cellular source of luteotrophin derived from a study of rat pituitary autografts. *Z Zellforsch* 49:263-274, 1959.
- Trouillas J, Girod, C, Sassolas, G, Claustrat, B: Immunocytochemistry what does it add to clinical management? In: *Advances in pituitary adenoma search*. Landolt, AM, Heitz, PU, Zapf, J, Girard, J, Del Pozo, E. (Eds) Vol 69, Pergamon Press, Oxford, 1988, pp, 11-20.