

İnvaziv Hipofiz Adenomlarının Klinik Davranışında p53 Proteininin Gösterilmesi

Expression of p53 Protein in the Clinical Behavior of Invasive Pituitary Adenomas

ÖZ

AMAÇ: p53 gen mutasyonları insan kanserlerinde en sık genetik değişikliktir. Hipofiz adenomları popülasyonun %10'undan fazlasında görülmesine rağmen bu lezyonların patofizyolojisi iyi anlaşılamamıştır. Bu çalışmada, amacımız immünohistokimyasal olarak p53 mutant proteininin varlığının adenomun hormonal fonksiyonu, nüksü, invazyon derecesi ve Ki-67 ile ilişkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇ: 28 hipofiz adenomu incelendi. İmmünohistokimyasal olarak hormon profili, p53 ve Ki-67 değerlendirildi. Olgular radyolojik olarak Knosp sınıflaması ile derecelendirildi.

BULGULAR: İmmünohistokimyasal olarak olguların 9'unda (%32,14) p53 immünopozitivitesi saptanmış olup, p53 bağlanma indeksi %0,01-0,50 arasında değişmektedir. P53 immünopozitif olgular immünohistokimyasal olarak 5/10 (50%) plurihormonal, 2/4(50%) GH/PRL salgılayan ve 2/5 (40%) PRL salgılayan adenomdur. p53 pozitif adenomların tümü prolaktin immünopozitivitesi göstermektedir. 7 nonfonksiyonel adenomun 2'si (%28,5) p53 pozitifdir. Bununla birlikte daha düşük dereceli invaziv adenomlara göre grade 4 olgularda (%50) p53'ün varlığı ve ortalama değeri çok daha yüksek bulunmuştur.

SONUÇ: p53 mutasyonu ile invaziv hipofiz adenomlarının hormonal tipi, invazyon derecesi ve Ki-67 bağlanma indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte mutasyon, nüks eden ve invazyonu fazla olan adenomlarda daha fazla izlenmiştir. İmmünohistokimyasal prolaktin ekspresyonu tüm p53 pozitif adenomlarda gösterilmiştir. P53 mutasyonu, hipofiz adenomlarının progresyonunda rol alan mekanizmalardan biri olarak düşünülebilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hipofiz adenomu, İnvaziv adenom, p53, Ki-67, İmmünohistokimya

ABSTRACT

AIM: p53 mutations are the commonest genetic changes in human cancers. Although pituitary adenomas (PAs) may be present up to 10% of population, the pathophysiology of these lesions is not well characterized. The aim was using by immunohistochemistry, understand to determine whether p53 accumulation is a correlations with invasiveness, recurrence, Ki-67 and hormonal function of adenomas.

MATERIAL and METHODS: 28 invasive PAs were examined. p53, Ki-67 and the hormone receptors were detected with immunohistochemistry. The adenomas were graded radiologically by Knosp's classification.

RESULTS: P53 was detected in 9 patients. The p53 LI ranged from 0,01%-0,5%. Immunohistochemically, the distribution of p53 immunopositive PAs were 5/10 plurihormonal, 2/4 GH/PRL secreting and 2/5 PRL secreting adenoma. All of p53 positive adenomas expressed PRL. Two of the 7 nonfunctional adenomas were positive for p53. The LIs and presence of p53 were found more in grade 4 tumors than lower grade.

CONCLUSION: The p53 mutation was demonstrate no statistical correlation with hormonal type, invasiveness and Ki-67 LI of adenomas. However, mutations of p53 were identified in higher proportions of recurrent and more invasive adenomas and all of p53 positive adenomas expressed PRL. p53 mutation seem to be at least one mechanism by which pituitary adenoma progress.

KEY WORDS: Pituitary adenoma, Invasive adenoma, p53, Ki-67, Immunohistochemistry

Hakan KARABAĞLI¹

Pınar KARABAĞLI²

¹ Konya Numune Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, Konya

² Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Konya

Geliş Tarihi : 29.01.2008

Kabul Tarihi : 11.02.2008

Yazışma adresi:

Hakan KARABAĞLI

E-posta: hakankarabagli@yahoo.com

GİRİŞ

Tümör supresor bir gen olan p53, 17. kromozomun kısa kolunda lokalize ve 17p13b1 pozisyonundadır. 393 aminoasit içeren nükleer bir fosfoproteindir. DNA hasarı gösteren hücrelerin, siklusun G1 fazında tutularak replikasyon öncesi DNA tamirine izin verirler. DNA tamirinin tamamlanmadığı durumlarda hücre ölümünü apoptozise doğru başlatarak, mutasyonların birikimine karşı koruyucu bir rol oynarlar (6,13,14).

p53 mutasyonları insan kanserlerinde en sık genetik değişikliktir. Bu mutasyonlar anüs, beyin, meme, kolon, ösefagus, mide, karaciğer, akciğer, lenfoid sistem, over ve prostat tümörlerinde sıklıkla gösterilmiştir. Normal dokuda p53 proteini hızlı turn-over ve kısa yarılanma süresi nedeniyle immunohistokimyasal olarak belirlenemez. Bununla birlikte mutasyona uğramış, stabilize p53 proteini saptanabilir.

Hipofiz adenomları yavaş büyüyen benign tümörler olmakla birlikte, sellayı aşip optik kiazmaya baskı oluşturarak kavernoöz sinüse, hatta sfenoid sinüse invazyon gösterme eğilimi taşırlar. İnvaziv adenomların kemiğe ve çok daha nadir olarak beyine infiltrasyonu da mümkündür (2). Agresif davranış gösterebilen ve nüks edebilen hipofiz adenomlarının bu eğilimlerinin önceden belirlenebilmesi ve tedavi seçeneklerinin kullanılabilmesi için uygun bir parametre henüz belirlenememiştir.

p53 mutasyonları insan kanserlerinde en sık görülen genetik değişiklik olmasına rağmen hipofiz adenomlarında seyrek olarak bildirilmiştir (2,3,7,15). Bazı araştırmacılar hipofiz adenomlarında p53 ekspresyonu görülmediğini bildirirken; PRL, GH salgılayan, invaziv, nonfonksiyonel ve agresif davranış gösteren adenomlarda p53 mutasyonun izlendiğini bildiren çalışmalar da vardır (1,2,3,8,12,14,15). Bu konuya açıklık getirmek ve p53'ün tümörün invaziv ve agresif tavrı ile ilgili bir parametre olarak kullanılıp kullanılmayacağını da belirleyebilmek amacıyla çalışmamızda, hipofiz adenomlarında immunohistokimyasal olarak p53 mutant proteini varlığının adenomun hormon profili, fonksiyonel durumu, nüksü, radyolojik olarak invazyon derecesi ve proliferasyon indeksi (MIB 1) ile ilişkisi araştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇ

20-70 yaşları arasında 16'si erkek, 12'i kadın 28 adet invaziv hipofiz adenomu olgusu prospektif olarak çalışma kapsamına alındı. Olgulara ait klinik, radyolojik ve biyokimyasal (hormon düzeyleri) veriler hasta dosyalarından elde edilerek, fonksiyonel ve nonfonksiyonel olgular belirlendi. Olguların biyokimyasal hormon düzeyleri laboratuvarın bildirdiği standart değerlere göre değerlendirildi. Bununla birlikte kan PRL (prolaktin) düzeyi normal sınırların üzerinde ancak 200 ng/ml'nin altında olan olgularda öncelikle prolaktinomadan ziyade, hipofiz sapına bası nedeniyle (stalk etkisi) dopamin salınımını engelleyerek hiperprolaktinemiye neden olan diğer adenomların varlığı düşünüldü.

Çalışmamızda, hipofiz adenomlarının tamamı immunohistokimyasal veriler kullanılarak sınıflandırıldı (Tablo I).

İmmünohistokimyasal yöntem: Olgular Ameliyat materyalleri, AFA (alkol-formalin-asetik asit) solusyonunda 18 saat fikse edildikten sonra %70'lik alkolde bir gece bekletildi. Rutin yöntemlerle takip edilen örneklerin tamamı paraplasta gömüldü. 5-8 mikron kalınlığında kesitler immunohistokimyasal işleme tabi tutuldu. Suya getirilen kesitler %1'lik methanol-H₂O₂'de 3 dakika endojen peroksidi giderildikten sonra immunohistokimyasal işleme tabi tutuldu. Bu amaçla ticari kit [Histostain Plus Kit (amplifiye edilmiş biotin-streptovidin yöntemi) Zymed, San Fransisco CA USA] kullanıldı. Primer antikorlar, insana karşı geliştirilmiş fare kaynaklı anti-FSH (klon, ZMFS1; izotip IgG2a), anti-LH (klon ZSL11; izotip IgG1, kappa), anti-TSH (klon ZMTS; izotip IgG1), anti-P53 (anti human cellular

Tablo I. Olguların immunohistokimyasal sınıflaması ve görülme oranları.

| Adenom Tipi | Olgu Sayısı | % Değeri |
|----------------|-------------|----------|
| PRL | 5 | 17,8 |
| GH | 3 | 10,7 |
| GH-PRL | 4 | 14,3 |
| GH-PRL-TSH | 2 | 7,2 |
| FSH | 1 | 3,6 |
| Hormon negatif | 3 | 10,7 |
| Plurihormonal | 10 | 35,7 |

phosphoprotein) (klon BP53.12; izotip IgG2a-kappa), anti-Ki67 (klon 7B11; izotip IgG1) ile tavşan kaynaklı, poliklonal anti-PRL, anti-GH, anti-ACTH (Zymed, San Fransisco CA USA) dır. Anti-Ki67 antijen ve anti-P53 uygulamalarında immünohistokimyasal işlemler öncesinde, doku kesitlerine 10 mM sitrat tamponlu çözelti içinde 10 dakika süre ile 500 W mikrodalga ışınlama uygulandı.

Kromojen olarak diaminobenzidin (DAB) kullanıldı. Takiben DAB Enhancer ile boyama kalitesi artırıldı. Zıt boya olarak Mayer Hematoksileni 1 dakika süreyle uygulandı. Balsam ile kapatılan kesitler ışık mikroskobu (Olympus, BX40F4, Japan) ile değerlendirildi.

Hormon immünohistokimyasında dana hipofizi, Ki-67 için Burkitt lenfoması ve p53 için p53 immünopozitivitesi bilinen meme karsinomu olgusu kontrol amacıyla kullanılmıştır.

İmmünohistokimyasal olarak Ki-67 ve p53 immünopozitivitelerinin değerlendirilmesinde 400'lük büyük büyütme alanında işaretli (immünopozitif) hücre sayısının, alandaki tüm hücrelere oranı sayılarak yüzde olarak ifade edildi. Bu sayım her preparatta ortalama 10 büyük büyütme alanda gerçekleştirilmiştir.

Hipofiz adenomlarında immünohistokimyasal olarak hormon reseptör immünopozitivitesi;

İmmünopozitif hücreler tümör hücrelerinin %10'undan az ise, (+)

İmmünopozitif hücreler tümör hücrelerinin %11-50'si ise, (++)

İmmünopozitif hücreler tümör hücrelerinin %51'inden fazla ise, (+++)

şeklinde değerlendirilerek sınıflandırılmıştır (Tablo II) (1,2,16).

İnvazyonun değerlendirilmesi: Mikroskopik olarak invazyonun varlığı, dural doku içeren 17 olguda değerlendirilebilmiş, diğer 11 olguya ait örneklerde dura görülmemiştir. Ayrıca 28 olgu radyolojik olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile de değerlendirilmiştir. Olgular radyolojik olarak büyük oranda kavernöz sinüse invazyon gösterdiğinden, kavernöz sinüse invazyonun esas alındığı Knosp'un radyolojik sınıflaması ile derecelendirilmiştir (10).

Radyolojik derecelendirme, hastaların MRG'leri ile değerlendirildi. Buna göre (10);

Tablo II. p53 immünopozitif adenomlarda immünohistokimyasal hormon profili ile p53 ve Ki-67 boyanma indeksi değerlerinin karşılaştırılması.

| Adenom Tipi | p53 % | Ki-67 % |
|--|-------|---------|
| GH/PRL(+ /++) | 0,10 | 0,09 |
| GH/PRL(++ /+) | 0,10 | 0,18 |
| Plurihormonal (PRL / ACTH)(++ /+) | 0,50 | 0,36 |
| Plurihormonal (FSH / LH / TSH / ACTH / PRL) (++ /+ /+ /+ /+) | 0,04 | 0,29 |
| Plurihormonal (FSH / ACTH / PRL) (+++ /+ /+ /+) | 0,01 | 0,30 |
| Plurihormonal (GH / ACTH / PRL)(++ /++ /+) | 0,10 | 0,08 |
| Plurihormonal (GH / PRL / ACTH / TSH) (++ /+ /+ /+) | 0,03 | 0,03 |
| PRL (+++) | 0,10 | 0,10 |
| PRL (++) | 0,10 | 0,78 |

Grade 0 : Adenom, A. karotis internanın supra ve intrakavernöz kısımlarının medial yüzünden geçen planı taşmaz. Kavernöz sinüs normal durumdadır.

Grade 1: Tümör, internal karotis arterin supra ve intrakavernöz kısımlarının merkezinden geçen hatta dayanmış ancak geçmemiştir.

Grade 2: Tümör, orta hattı geçmiş ve lateralindeki çizgiye dayanmıştır. Venöz pleksus'un kontrast tutulumu daha da azalmıştır.

Grade 3: Lateral hatta tamamen geçilmiştir. Ancak venöz pleksus kısmen kontrast almaktadır.

Grade 4 : İntrakavernöz karotid arterler tamamen tümör tarafından sarılmıştır. Kontrast tutulumu hiç yoktur.

Bu sınıflamaya göre grade 0 ve grade 1 de kavernöz sinüs invazyonu mevcut değildir.

İzleme: 28 olgunun 2'si 2,5 yıl, 14'ü ortalama 1,5 yıl, 12'si ise 13-4 ay izlenmiş, olup nüks eden olgular çalışmada belirtilmiştir.

Değerlendirme: İstatistiksel analizler SPSS paket programında anlamlılık derecesi 0,05 esas alınarak yapılmıştır. Değişkenler arası ilişkileri incelemek için Spearman korrelasyon analizi yapılmıştır.

SONUÇLAR

Toplam 28 olgu, immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilen hormon immunopozitivitesine göre sınıflandırılmıştır (Tablo I).

p53 proteini varlığı 28 olgunun sadece 9'unda (%32,14) mevcut olup, bağlanma indeksi %0,01–%0,50 arasında değişmektedir (Şekil 1). 28 olgu için ortalama değer %0,038 dir. Toplam 9 adet p53 immünopozitif adenom olgusunun 5'i plurihormonal olup, serimizde bulunan tüm plurihormonal adenomların %55,5'ini oluşturmaktadır. Ayrıca 4 GH-PRL adenomunun 2'sinde (%50) ve yine 5 PRL salgılayan adenomun 2'sinde (%40) p53 immünopozitivitesi saptanmıştır. 9 adenomun tamamında PRL immünopozitivitesinin varlığı dikkati çekmektedir. p53 immünopozitif olgular, hormon reseptör immünopozitiviteleri ve Ki-67 bağlanma indeksleri ile birlikte gösterilmiştir (Tablo II).

Serimizde klinik ve biyokimyasal olarak hormon fazlalığı bulgusu göstermeyen 7 nonfonksiyonel adenom olgusundan yalnız 2'sinde p53 immünopozitifliği saptanmıştır.

4 nüks invaziv adenom olgusunun 2 tanesinde (%50) p53 birikimi görülmüştür.

Mikroskopik olarak 14 olguda dura invazyonu, 2 olguda kemik ve 1 olguda ise sfenoid sinüse invazyon izlenmiştir. Bu vakalar histolojik kriterler temelinde "invaziv" olarak değerlendirilmiştir. Radyolojik olarak sellada erozyon oluşturmayan (noninvaziv) 2 adenom olgusunda histolojik olarak dura invazyonu (mikroinvazyon) izlenmiştir. 28 olgunun 20 tanesinde (%71,4) MRG ile kavernoöz sinüs invazyonu saptanmıştır. Knosp'un radyolojik derecelendirme sistemine göre; 4 grade 0 (%14,28), 4 grade 1 (%14,28), 5 grade 2, 5 grade 3 (%17,85) ve 10 grade 4 (%35,71) hipofiz adenomu saptanmıştır.

Bununla birlikte 10 adet grade 4 olgunun 5'inde (%50) p53'ün varlığı ve ortalama değerinin diğer olgulardan yüksek oluşu dikkati çekmektedir. Bu derecelendirme sistemine göre olguların p53 immünopozitivitesi ile ortalama yüzde değerleri gösterilmiştir (Tablo III).

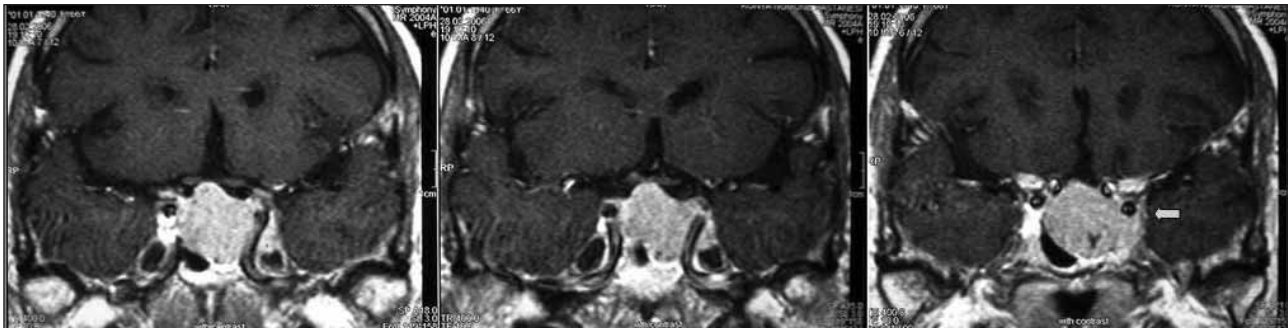
İstatistiksel olarak, p53 mutasyonu varlığı ile adenomun tipi, radyolojik grade'i ve Ki-67 immünopozitivitesi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo III. Hipofiz adenomlarında radyolojik derecelendirme ve p53 immünopozitif olguların dağılımı.

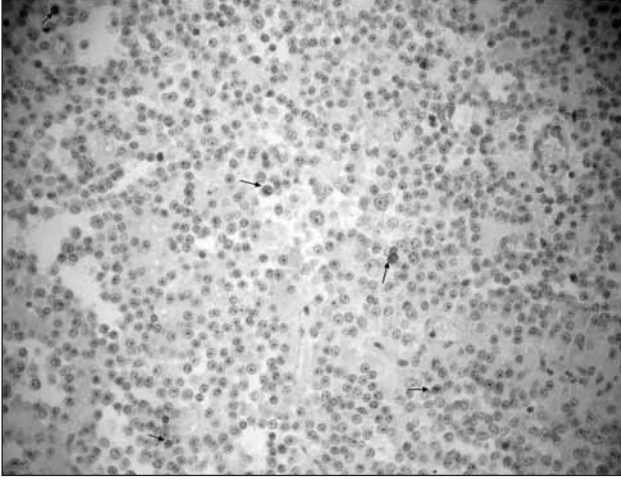
| Tümör Grade'i | Olgu Sayısı | p53 + olgular | % p53 |
|---------------|-------------|---------------|-------------|
| Grade 0 | 4 | 1 | 0,01 |
| Grade 1 | 4 | 0 | – |
| Grade 2 | 5 | 1 | 0,10 |
| Grade 3 | 5 | 2 | 0,10 |
| Grade 4 | 10 | 5 | 0,01 –0, 50 |

TARTIŞMA

Hipofiz adenomlarında p53 gen mutasyonunun varlığı ve anlamını PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile ya da immünohistokimyasal olarak araştırmış çalışmalar vardır (2,3,5,8,9,13,14). Bazı araştırmacılar PRL, GH salgılayan invaziv ve noninvaziv hipofiz adenom olgularında immünohistokimyasal olarak p53 birikimi olmadığını bildirmişlerdir (3). Herman da benzer şekilde 22 akromegali olgusunda PCR ile p53 gen anomalisi saptamıştır (8). 148 adet PRL, GH ve /veya ACTH salgılayan adenom olgusunda Oliveira ve ark. sadece PRL ve GH salgılayan 2 (%1,3) olguda p53 immünopozitivitesi saptamışlar ve p53'ün bu



Şekil 1: Koronal MRG kesitlerinde kavernoöz sinüse invaze, sol karotid arteri saran grade 4 hipofiz adenomu



Şekil 2: Hipofiz adenomunda p53 immünopozitivitesi (x400)



Şekil 3: p53 pozitif, plurihormonal (FSH/LH/TSH/ACTH/PRL) hipofiz adenomunda kromofob-kromofil alanlar (HEXX100)

tümör grubunun biyolojik davranışının belirlenmesinde yetersiz bir belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (13). Bu bulguların aksine, GH ve /veya prolaktin salgılayan adenomlarda yapılan bir başka çalışmada p53 immüno pozitivitesi GH/PRL salgılayan mikst adenomlarda %26,9 oranında iken bu oran sadece GH veya PRL salgılayan adenomlarda %33,3 olarak bildirilmiştir (2). Destekleyici olarak Facchetti ve ark. insan prolaktinoma hücre kültürlerinde yaptığı bir çalışmada ise, p53 mutasyonu farklı genomik mekanizmalar ile gösterilmiştir(5).

Bizim çalışmamızda yer alan 3 GH salgılayan adenomda da p53 birikimi olmaması Buckley, Herman ve Oliveria'nın çalışmaları ile uyumludur. Serimizde istatistiksel olarak PRL ve p53 varlığı

arasında anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte, 5 PRL salgılayan adenomun 2'sinde (%40) p53 immunopozitivitesi görülmesi ve p53 immunopozitif diğer 7 adenomda da PRL salgılayan hücre komponentinin varlığı dikkat çekicidir (Tablo II). Bu nedenle PRL ile p53 arasındaki ilişki araştırılmaya değer görülmektedir.

Bucley, klinik olarak nonfonksiyonel 26 hipofiz adenomunun 6'sında (%23) p53 birikimi olmasına karşın noninvaziv 33 olguda p53 varlığına rastlanmadığını bildirmişlerdir (3). Benzer olarak Herman, invazyon durumunu belirtmediği 22 nonfonksiyonel hipofiz adenomunda PCR ile p53 gen anomalisi bulunmadığını ifade etmiştir (8). Bir başka çalışmada ise, 213 nonfonksiyonel adenomda kavernoöz sinüse invazyon gösteren ve göstermeyen gruplar arasında p53 ve Ki-67 değerlerinde belirgin farklılık olmadığı bildirilmiştir (17). Serimizde 7 nonfonksiyonel adenom olgusunun sadece 2'sinde (%28,57) p53 immünopozitivitesi vardır. Kısıtlı sayıdaki olgularımızda bu oran istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte p53 gen mutasyonunun düşük oranlarda da olsa, invaziv nonfonksiyonel tümörlerin progresyonunda rol oynayabileceği düşünülebilir.

Pei, 5 hipofiz karsinomu ve 6 rekürren invaziv adenomunda PCR ile p53 gen mutasyonu olmadığını tesbit etmiş ve p53'ün hipofiz tümörögenezinde rol almadığı yönünde destekleyici bir bulgu olarak rapor etmiştir (14). Hardy sınıflaması ile derecelendirilen invaziv hipofiz adenomları ile yapılan bir başka çalışmada da p53 mutasyonu izlenmediği bildirilmiştir (12). Bir diğer yayında, tekrarlayan ve tekrarlamayan hipofiz adenomlarında p53 immünopozitivitesinin istatistiksel bir farklılık göstermediği ileri sürülmüştür (7). Suhardja ve ark. çalışmasında ise p53 mutasyonunun agresif gidişli, invaziv hipofiz tümörlerinde daha sık izlenmesinin, tümör progresyonuna neden olan mekanizmalardan biri olabileceği yorumu getirilmiştir(15). Ayrıca 2004 WHO sınıflamasında da %3'ün üzerinde Ki-67 bağlanma indeksi ve yaygın p53 immünoaktivitesi gösteren hipofiz adenomları agresiflik ya da malign transformasyon potansiyeli olduğu düşünülen "Atipik Adenom" olarak isimlendirilmiştir (11). Serimizde de bu tanımlama ile kısmen uyumlu olarak 4 nüks invaziv adenomun 2'sinde (%50) p53 birikimi saptanmıştır.

28 invaziv hipofiz adenomu olgusundan yalnızca 9'unda (%32) p53 varlığı saptanmakla birlikte, invazivlik dereceleri göz önüne alındığında 10 adet grade 4 olgunun 5'inde (%50) p53'ün varlığı ve ortalama değerinin diğer olgulara göre yüksek oluşu Suhardja'nın bulguları ile paralellik göstermektedir (15). Dokularda p53 boyanma indeksi %0,5 ve altındadır (Tablo II). Ancak p53 gen mutasyonunun düşük oranlarda rastlandığı bu adenom grubunda, dikkate değer bir sıklıkta varlığı gösterilmiştir (%32,14). Serimizin invaziv adenomlardan oluşması, seri içindeki p53 immünopozitivitesinin sıklığını açıklayabilir. Bununla birlikte p53 birikimi ile tümör radyolojik grade'i arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Genel olarak artan proliferasyon oranı ile p53 gen anomalileri arasında pozitif ilişki bulunduğu bildirilmekle birlikte, serimizde p53 ile Ki-67 arasında ilişki yoktur (4). Ancak her iki faktörün de boyanma indeksinin düşük olması birbirine paralellik göstermektedir. Bu küçük değerler, tümörlerin invazyon yapmasına rağmen yavaş geliştiklerini göstermektedir. Vakaların 3., 5. ve 6. dekadlarda yoğunlaşması da adenomların uzun süreden beri varlığını desteklemektedir.

Özet olarak; çalışmamızda p53 pozitif adenomların tümünde prolaktin immünopozitivitesi vardır. p53 mutasyonu, nüks eden ve invazyonu fazla olan yani agresif olarak kabul edebileceğimiz adenomlarda daha yüksek oranda izlenmiştir. İstatistiksel olarak, p53 mutasyonu varlığı ile adenomun hormonal durumu, invazyon derecesi ve Ki-67 bağlanma indeksi arasında ilişki anlamlı bulunmasa da, mutant p53 proteininin adenomların bir kısmında ve hücrelerin çok küçük bir oranında varlığı bile, p53 mutasyonunun tümör hücre havuzunda ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Bu verilerle p53 mutasyonunun hipofiz adenomlarının progresyonunda rol alan mekanizmalardan biri olabileceği kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Asa SL: Tumors of the Pituitary Gland; Atlas of Tumor Pathology, cilt 22, 3.baskı, Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1997:52-54
2. Botelho CH, Magalhaes AV, Mello PA, Schmitt FC, Casulari LA: Expression of p53, Ki-67 and c-erb B2 in growth hormone- and/or prolactin-secreting pituitary adenomas. Arq Neuropsiquiatr 64(1):60-66, 2006
3. Buckley N, Bates AS, Broome JC, Strange RC, Perrett CW, Burke CW, Clayton RN: p53 protein accumulates in Cushing's adenomas and invasive non-functional adenomas. J Clin Endocrinol Metab 79 (5): 1513-1516, 1994
4. Damjanov I, Linder J: Anderson's Pathology, 1.cilt, 10. baskı, St Louis: Mosby, 1996:43-48
5. Facchetti M, Uberti D, Memo M, Misalse C: Nevre growth factor restores p53 function in pituitary tumor cell lines via trkA-mediated activation of phosphatidylinositol 3-kinase. Mol Endocrinol 18(1):162-172, 2004
6. Halling KC, Scheithauer BW, Halling AC, Nascimento AG, Ziesmer SC, Roche PC, Wollan PC: p53 expression in neurofibroma and malignant peripheral nerve sheath tumor. Am J Clin Pathol 106(3): 282-288,1996
7. Hentschel SJ, McCutcheon E, Moore W, Durity FA: p53 and MIB-1 immunohistochemistry as predictors of the clinical behavior of nonfunctioning pituitary adenomas. Can J Neurol Sci 30(3):215-219, 2003
8. Herman V, Drazin NZ, Gonsky R, Melmed S: Molecular screening of pituitary adenomas for gene mutations and rearrangements. J Clin Endocrinol Metab 77(1): 50-55,1993
9. Karl M, Wichert G, Kempfer E, Katz DA, Reincke M, Mönig H, Ali IU, Stratakis CS, Oldfield EH, Chrousos GP: Nelson's syndrome associated with a somatic frame shift mutation in the glucocorticoid receptor gene. J Clin Endocrinol Metab 81(1): 124-129, 1996
10. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C: Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space; magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. Neurosurgery 33 (4): 610-618, 1993
11. Kontogeorgos G: Classification and pathology of pituitary tumors. Endocrine 28(1):27-35, 2005
12. Nam DH, Song SY, Park K, Kim MH, Suh YL, Lee JL, Kim JS, Hong SC, Shin HJ, Park K, Eoh W, Kim JH: Clinical significance of molecular genetic changes in sporadic invasive pituitary adenomas. Exp Mol Med 33(3):111-116, 2001
13. Oliveria MC, Marroni CP, Pizarro CB, Pereira-Lima JF, Barbosa-Countinho LM, Ferreira NP: Expression of p53 protein in pituitary adenomas. Braz J Med Biol Res 35(5):561-565, 2002
14. Pei L, Melmed S, Scheithauer B, Kovacs K, Prager D: H -ras mutations in human pituitary carcinoma metastases. J. Clin. Endocrinol Metab 78(4): 842-846,1994
15. Suhardja A, Kovacs K, Rutka J: Genetic basis of pituitary adenoma invasiveness: a review. J Neurooncol 52(3):195-204, 2001
16. Thapar K, Kovacs K, Horvart E, Asa SL: Classification and Pathology of Pituitary Tumors. In: Wilkins RH, Rengachary SS (eds), Neurosurgery, cilt 1B, 2. baskı, N.Y.: Mc Graw Hill,1996: 1273-1289
17. Yamada S, Ohyama K, Taguchi M, Takeshita A, Morita K, Takano K, Sano T: A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. Neurosurgery 61(3):580-584, 2007