

Hipofiz adenomlarının histopatolojik alt tiplendirmesinde modern yaklaşımlar

Modern approaches to histopathological subtyping of pituitary adenomas

Özgür Mete

University Health Network, Department of Pathology, 200 Elizabeth Street, 11th floor, Toronto, Ontario, M5G 2C4, Kanada

Özet

Adenohipofizin embriyolojik gelişiminin ve moleküler hücre diferansiyasyon yollarında görevli transkripsiyon faktörlerinin aydınlatılması, hipofiz adenomlarına tanısal yaklaşımda yenilikleri de beraberinde getirmiştir. Hipofiz adenomlarının sadece hormon içeriğine bakılarak incelenmesi günümüz tıp uygulamaları açısından oldukça yetersiz bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Örneğin, somatostatin analogu okreotid yerine pegvisomant ile tedavi edilmesi gereken seyrek granüllü somatotrop adenomlu bir akromegali hastasının gerçek beklentisi büyüme hormonu salgılayan bir adenomu olduğunun teyidi olmamalıdır. Hipofiz adenomlarında halen en iyi prognostik parametre, adenomunun güncel yaklaşımlar dikkate alınarak doğru alt tiplendirilmesidir. İşte bu noktada, endokrin patolojisini iyi bilen bir uzmanın esas rolü ortaya çıkmaktadır. Bu uzmanın ikinci görevi hedefe yönelik tedavilerin gelişimine katkı sağlamak adına, farklı hipofiz adenom alt tiplerinin altındaki moleküler biyolojik değişiklikleri ve tümör gelişimi ile çeşitli büyüme faktörleri arasındaki ilişkileri aydınlatmaya çalışmak olmalıdır.

Anahtar sözcükler: hipofiz adenomu, immünohistokimya, endokrin patoloji, hedefe yönelik tedavi

Abstract

Along with the identification of the major steps in adenohypophyseal embryogenesis and molecular cytodifferentiation pathways and of the role of transcription factors in these processes, new concepts have emerged in the diagnostic approach to pituitary adenomas. The classification of pituitary adenomas based only on hormonal content is no longer considered a rational approach in clinical patient care. The diagnosis of an acromegalic patient with sparsely granulated somatotroph adenoma, who should be treated with pegvisomant instead of a somatostatin analogue, should no longer be based on the finding of a growth hormone producing pituitary adenoma. For this reason, the role of an endocrine pathologist who is knowledgeable in the correct subclassification of pituitary adenomas and current diagnostic approaches to pituitary adenomas is important. A second task which the endocrine pathologist needs to undertake is to get involved in the development of targeted therapies by analysing molecular biologic changes underlying several pituitary adenomas subtypes and also to illuminate the relationship of growth factors with pituitary tumorigenesis.

Keywords: pituitary adenoma, immunohistochemistry, endocrine pathology, targeted therapy

Not: Bu derlemenin içeriğinin bir bölümü Dr. Özgür Mete tarafından 20. Ulusal Patoloji Kongresi'nde Endokrin Paneli'nde sunulmuştur.

Yazışma Adresi | Correspondence: Dr. Özgür Mete
University Health Network, Department of Pathology, 200 Elizabeth Street,
11th floor, Toronto, Ontario, M5G 2C4, Kanada,
e-posta: ozgurmete77@gmail.com
Başvuru tarihi | Submitted on: 03.12.2010
Kabul tarihi | Accepted on: 23.04.2011

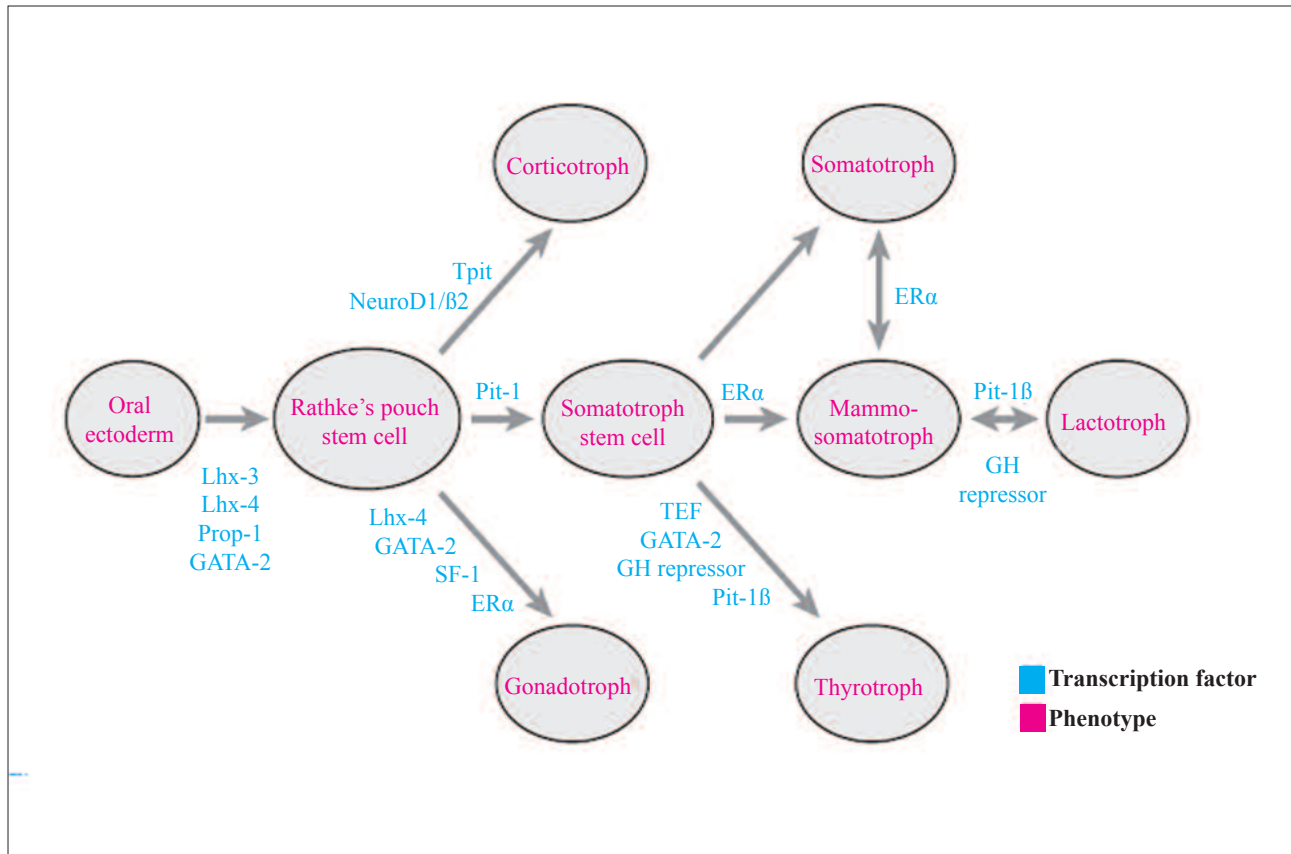
Neden hipofiz adenomlarını detaylı olarak alt tiplendirmeliyiz?

Hipofiz adenomları, sanılanın aksine oldukça sıktır ve normal popülasyonda yaklaşık %20 oranında görülür¹⁻⁸. Adenohipofizin embriyolojik gelişiminin ve moleküler hücre diferansiyasyon yollarında görevli transkripsiyon faktörlerinin aydınlatılması, hipofiz adenomlarına tanısal yaklaşımda yenilikleri de beraberinde getirmiştir. Bu amaçla da birçok farklı sınıflama modelleri geliştirilmiştir. Bunlar fonksiyonel, anatomik, radyolojik, histolojik, immünohistokimyasal, ultrastrüktürel ve klinikopatolojik sınıflandırmalar olarak özetlenebilir¹⁻⁷. Özellikle bazı hipofiz adenom alt tiplerinin agresif klinik (Tablo 1) özelliklerinin altında farklı moleküler genetik ve morfolojik değişikliklerin gösterilmesi, hipofiz adenomlarında hedefe yönelik tedavilerin de ortaya çıkmasına neden olmuştur¹⁻¹¹. Bu durum hipofiz adenomlarının doğru alt tiplendirmelerinin gerekliliğini de ortaya çıkarmaktadır. Diğer yandan birçok diğer sellar bölge lezyonu, hipofiz adenomlarının klinik, radyolojik ve morfolojik ayırıcı tanı spektrumu içinde yer almaktadır. Bu nedenle de, günümüzde hipofiz adenomlarının

Tablo 1: Agresif biyolojik özellikler içeren hipofiz adenom alt tipleri

• ACTH üreten adenomlar
- Sessiz (Silent) kortikotrop adenomlar
- Seyrek granüllü kortikotrop adenomlar
- "Crooke" hücreli adenomlar
• Prolaktin üreten adenomlar
- Yoğun granüllü laktotrop adenomlar
- Asidofil kök hücreli adenomlar
• TSH üreten adenomlar
- Tirotrop adenomlar
• Büyüme hormonu üreten adenomlar
- Seyrek granüllü somatotrop adenomlar
• Plurihormonal adenomlar
- Sessiz Subtip III (Silent Subtype III) adenomlar
• Atipik adenomlar
- İnvazif büyüme gösteren, p53 nükleer ekspresyonu, mitozu belirgin ve Ki-67 proliferasyon indeksi > %3 olan adenomlar

diğer sellar lezyonlardan ayırt edilmesi ve detaylı klinikopatolojik ve immünohistokimyasal alt tiplendirmelerinin yapılması hastanın klinik yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır.



Adenohipofizin embriyolojik gelişimi ve moleküler hücre diferansiyasyon yolakları

Adenohipofiz endodermal kökenli epitelyal bir gland yapısındadır. Retikülün lif çatısı ile birbirinden ayrılan asinüs yapıları, bunları çevreleyen folikülostellat destek hücreleri ve bağ dokusu öğelerinden meydana gelir¹⁻³. Asinüs yapıları hormon salgılayan altı farklı hücreden (kortikotrop, somatotrop, mammosomatotrop, laktotrop, gonadotrop ve tirotrop) meydana gelir. Hipofizin normal anatomisi içinde bu hücrelerin dağılımı da farklılıklar gösterir. Büyüme hormonu (GH) salgılayan somatotrop hücreler lateral adenohipofizde, prolaktin (PRL) salgılayanlar posterolateralde, ACTH salgılayan kortikotroplar santralde ve posterior hipofiz lobuna doğru doğal invazyon gösterirken, TSH salgılayan tirotroplar orta ön adenohipofizde, FSH ve LH salgılayan gonadotroplar ise adenohipofiz parenkimi içinde dağınık yerleşim gösterirler¹⁻³.

Hormon üreten bu hücrelerin gelişimleri ve kök hücreden farklılaşmaları ise hipofizer transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu ile mümkün olmaktadır^{1-3,7}. Adenohipofizin hormon salgılayan epitelyal hücrelerine farklılaşacak olan Rathke yarığına ait kök hücrelerin

oral ektodermden gelişimi başlıca Pax-6, Rpx/HesX-1, LIM homeobox genlerine ait transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu ile gerçekleşir^{1-3,7}. Kök hücreler, **1) Pit-1** ailesi diferansiyasyon yolağı, **2) Kortikotrop hücre diferansiyasyon yolağı** ve **3) Gonadotrop hücre diferansiyasyon yolağı** olmak üzere başlıca 3 farklı farklılaşma yolağına yönelir (Şekil 1).

Bu yolaklardan kök hücre gelişimini takiben ilk önce Tpit ve NeuroD1/ β 2 ekspresyonu ile ACTH salgılayan kortikotroplar gelişir^{1-3,7}. Pit-1 hücre diferansiyasyon yolağı ise somatotrop, mammosomatotrop, laktotrop ve tirotrop hücrelerin farklılaşmasında rol oynar. Bu yolak içinde ara farklılaşmalar Pit-1 transkripsiyon faktörüne eklenen diğer başka transkripsiyon faktörleri ile olur^{1-3,7}. Son yolak ise başlıca GATA-2 ve ER α (östrojen reseptörü alfa) ekspresyonu ile kök hücreden FSH ve LH salgılayan gonadotropların farklılaşmasıdır^{1-3,7}.

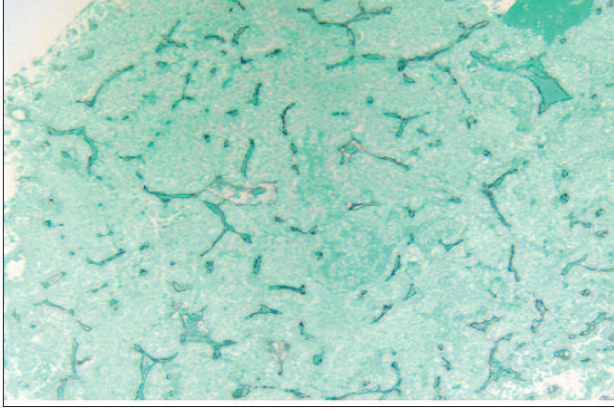
Hipofiz adenomlarının tanımlanması ve alt tiplendirmesinde kullanılan yöntemler

Hipofiz adenomlarının doğru ve kabul edilen sınıflandırması çoğu zaman klinikopatolojik ve immünohistokim-

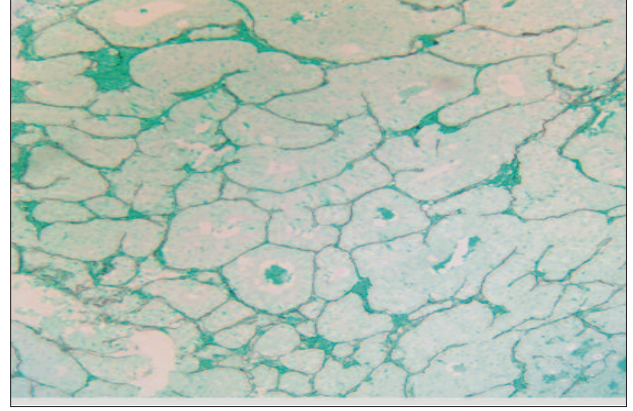
Tablo 2: Hipofiz adenomlarının immünohistokimyasal sınıflandırması

Adenom tipi	Transkripsiyon faktörü	Hormon	Keratin
GH içeren adenomlar			
Yoğun granüllü somatotrop adenom	Pit-1	GH, α -SU	Perinükleer
Seyrek granüllü somatotrop adenom	Pit-1	GH	Fibröz cisimcik
Mammosomatotrop adenom	Pit-1, ER	GH, PRL, α -SU	
Mikst somatotrop ve laktotrop adenom	Pit-1, ER	GH, PRL, α -SU	
Plurihormonal GH salgılayan adenom	Pit-1, ER	GH, PRL, α -SU, β -TSH	
PRL içeren adenomlar			
Seyrek granüllü laktotrop adenom	Pit-1, ER	PRL (Golgi tipi)	
Yoğun granüllü laktotrop adenom	Pit-1, ER	PRL (Diffüz tip)	
Asidofil kök hücre adenom	Pit-1, ER	PRL (Baskın), GH	Fibröz cisimcik
TSH içeren adenomlar			
Tirotrop adenom	Pit-1, TEF, GATA-2	β -TSH, α -SU	
ACTH içeren adenomlar			
Yoğun granüllü kortikotrop adenom	Tpit	ACTH	
Seyrek granüllü kortikotrop adenom	Tpit	ACTH	
Crooke hücreli adenom	Tpit	ACTH	Bantlaşma
Gonadotropin içeren adenom			
Gonadotrop adenom	SF-1, ER, GATA-2	β -LH, β -FSH, α -SU	
Plurihormonal adenomlar			
Sessiz Subtip III adenom	Pit-1, ER	Multipl	
Sıradışı plurihormonal adenom, NOS	Multipl	Multipl	
Hormon içermeyen adenomlar			
Null hücreli adenom	Yok	Yok	

α -SU: Alfa subunit, ER: Östrojen reseptörü, GH: Büyüme hormonu, PRL: Prolaktin, TSH: Tiroid stimulan hormon, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Lüteinizan hormon, SF-1: Steroidojenik faktör-1, Pit-1: Pituitary transcription factor (hipofiz transkripsiyon faktörü), TEF: Tirotrop embriyonik faktör.



Resim 1. Adenom dokusunda retikülün lif çatısında kayıp



Resim 2. Hiperplazide sağlam ancak genişlemiş retikülün lif çatısı

yasal özelliklere dayalı olarak yapılır. Özel durumlarda ise elektron mikroskopik incelemeler bu sınıflandırmaya ek katkıda bulunur¹⁻⁸. Genel bir yaklaşım ile hipofiz adenomları ön planda hormon içeriğine göre sınıflandırılır. Fonksiyonel durum ancak klinik tablo ile belirlenebilir. Ancak tek başına hormon içeriğinin (GH, PRL, β -TSH, β -FSH, β -LH, ACTH, alfa-subunit) belirlenmesine yönelik bir alt tiplendirme oldukça yetersiz ve güncel klinik talepleri karşılayabilecek bir uygulama değildir. Bu nedenle hipofiz adenom sınıflarının doğru alt tiplendirilmesinin, adenohipofiz hücre diferansiyasyon transkripsiyon faktörleri (Pit-1, Tpit, SF-1, ER, TEF, GATA-2 vb.) ve keratinlerin (düşük molekül ağırlıklı keratin, CAM5.2, sitokeratin 7, sitokeratin 8) de değerlendirilerek yapılması gereklidir (Tablo 2)¹⁻⁸. Bunlara ek olarak, biyolojik açıdan lezyonların rekürrens ve agresif davranış özelliklerini açıklamaya yönelik yeni belirteçler, proliferasyon belirteçleri (Ki-67, p27), fibroblast büyüme faktörü reseptörü-4 (FGFR-4) ve p53 immünohistokimyasal incelemelerinin de rutin adenom incelemeleri kapsamında yer alması gereklidir¹⁻⁸.

Elektron mikroskopik incelemeler ise özellikle plurihormonal adenom, asidofil kök hücre adenomu (acidophil stem cell adenoma) ve sessiz subtip III adenom (silent subtype III adenoma) gibi özel hipofiz adenomlarının tanısının doğrulanması, immünohistokimyasal olarak hipofiz hormonları ve hipofiz transkripsiyon faktörleri ile negatif sonuç alınan adenomlarda null hücreli adenom tanısının doğrulanması, mikst somatotrop ve laktotrop adenom ile mammosomatotrop adenomların ayırımı için ve sınıflandırılmayan adenomlarda immünohistokimyasal incelemelere ek olarak rutinde uygulanmalıdır¹⁻³.

Günümüzde hipofiz adenomlarının alt tiplendirmesinde moleküler biyolojik incelemelerin, rutin olarak kullanımının belirlenmiş bir yeri yoktur^{1,11-14}. Ancak, adenom alt tiplerinin moleküler biyolojik özelliklerinin

aydınlatılmasında ve akademik düzeyde bazı hedefe yönelik tedavilerin planlanmasına yönelik moleküler incelemeler yapılmaktadır.

Hipofiz adenomu morfolojik tanısı ve ayırıcı tanısına yaklaşım

Hipofiz cerrahi materyallerinin ilk değerlendirmesi hematoxilen ve eozin (HE) boyalı kesitlerin incelenmesi ile başlar. Bu sayede lezyonun primer bir adenohipofiz patolojisi olup olmadığı konusunda ilk yorumda bulunmak mümkün olmaktadır^{1-3,11}. Dermoid kist, epidermoid kist, Rathke yarık kisti, araknoid kist gibi kistik lezyonların ön tanısı preoperatif radyolojik ve klinik bulgular ile yapılabilir ve HE ile boyalı kesitlerde de rahatlıkla kesin tanı konulabilir. Hipofiz adenomunun ayırıcı tanısına giren lenfoma, germinom, paragangliom, adenohipofizin içi hücreli onkositomu, pituisitom, oligodendrogliom, ependimom ve metastatik karsinomlar gibi birçok sellar patoloji sayılabilir^{1,11}. Bu lezyonların ayırıcı tanılarının yapılabilmesi nöroendokrin belirteçler, hipofizer hormonlar ve hipofizer transkripsiyon faktörleri ile ayırıcı tanıda yer alan tümörlere yönelik belirteçleri içeren geniş immünohistokimyasal panellerin kullanımı ve klinik-radyolojik korelasyon ile mümkün olabilmektedir.

Aslında, hipofiz adenomunun ayırıcı tanı listesinde ilk sırada, normal adenohipofiz dokusundan ayırımı bulunur. Bu ayırım özellikle cerrahi biyopsi ile elde edilmiş, küçük ve ezilme artefaktı içeren fragmente dokularda oldukça zordur, bazen ise mümkün olmayabilir. Bu nedenle de cerrahi materyalin niteliği ve yeterliliği çok önem kazanmaktadır. Adenom dokusu oldukça selüler ve monoton bir yapıya sahiptir. Adenohipofizin lateralinden alınan bir örnekte, normal adenohipofizdeki hücrelerin topografik dağılımlarına bağlı olarak, somatotroplardan zengin ve monoton bir hücresel popülas-

yonun varlığı, HE ile boyalı kesitlerde bir somatotrop adenomunu veya hiperplazisini taklit edebilir. Dolayısıyla bu ayırmada hipofizin normal topografik özellikleri akılda tutularak, retikülün lif çatusının özellikleri değerlendirilmelidir. Normal adenohipofizde asinüsleri düzenli olarak saran bir retikülün lif çatusı izlenir. Hiperplazide retikülün lif çatusının sağlam kaldığının ve bu çatusun da genişlemiş olduğunun, adenomda ise retikülün lif çatusının parçalandığının görülmesi ile tanı konur¹⁻³. Halen, adenom (neoplazi) ile hiperplazi ayırımında kullanılacak tek güvenilir morfolojik kriter retikülün lif çatusının incelenmesidir (Resim 1 ve 2)^{1-3,10-12}.

Halen birçok patoloji laboratuvarında hipofiz adenomları tek başına hipofiz hormon antikörleri kullanılarak yapılan immünohistokimya incelemeleri ile sınıflandırılmaya çalışılmaktadır. Ancak bu yaklaşım çoğu zaman doğru bir alt sınıflandırmanın yapılabilmesine olanak vermemektedir. Poliklonal hipofiz hormon antikörleri tümör hücreleri arasında hormon içeriğine bağlı olarak çapraz reaksiyonlara ve hatalı yorumlara neden olabilmektedir. Söz konusu handikaplar nedeniyle hipofiz moleküler sitodiferansiyasyon transkripsiyon faktörleri ile eşzamanlı olarak monoklonal hipofiz hormon antikörlerinin kullanılması gereklidir.

Dolayısıyla, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren neoplastik bir epitelyal adenohipofiz lezyonunun neoplazi ve hiperplazi ayırımını takiben, hangi hücre popülasyonu ve hatta altgrupundan meydana geldiğinin belirlenmesi gereklidir. Bu süreç yukarıda belirtilen Pit-1, ER, SF-1, Tpit gibi nükleer hipofiz transkripsiyon faktörleri, monoklonal ACTH, GH, PRL, β -TSH, β -FSH, β -LH gibi hipofiz hormonları, glikoprotein hormonların α -subuniti ve düşük molekül ağırlıklı keratin (CAM5.2) içeren bir immünohistokimyasal panelle mümkün olmaktadır (Tablo 2). Son basamağı ise tümörün davranışı, prognozu ve seçilecek tedavinin belirlenmesine yardımcı olan belirteçlerin araştırılması oluşturur. Bunlar arasında Ki-67 (MİB-1), p27, MGMT (Metilguanin-DNA metiltransferaz), FGFR-4 gibi çeşitli büyüme faktör reseptörleri, HMGA1 ve p53 gibi immünohistokimyasal belirteçlerin kullanımı sayılabilir^{1-3,10,11,14,15}.

Sonuç

Hipofiz adenomlarının sadece hormon içeriği ve retikülün lif çatusına bakılarak incelenmesi günümüz tıp uygulamaları açısından oldukça yetersiz bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Örneğin, somatostatin analogu ok-

reotid yerine pegvisomant ile tedavi edilmesi gereken seyrek granüllü somatotrop adenomlu bir akromegali hastasının gerçek beklentisi büyüme hormonu salgılayan bir adenomu olduğunun teyidi olmalıdır¹⁻³. Diğer yandan hipofiz adenomlarında halen en iyi prognostik parametre, adenomunun güncel yaklaşımlar dikkate alınarak doğru alt tiplendirilmesidir. İşte bu noktada, endokrin patolojisini iyi bilen bir uzmanın esas rolü ortaya çıkmaktadır. Bu uzmanın ikinci görevi hedefe yönelik tedavilerin gelişimine katkı sağlamak adına, farklı hipofiz adenom alt tiplerinin altındaki moleküler biyolojik değişiklikleri ve tümör gelişimi ile çeşitli büyüme faktörleri arasındaki ilişkileri aydınlatmaya çalışmak olmalıdır.

Kaynaklar

1. Asa SL. Practical Pituitary Pathology. What Does the Pathologist Need to Know? Arch Pathol Lab Med 2008;132:1231-40.
2. Asa SL, Ezzat S. The Pathogenesis of Pituitary Tumors. Annu Rev Pathol Mech Dis 2009;4:97-126.
3. Asa SL. Tumors of the Pituitary Gland. Fascicle 22, Third Series, The Atlas of Tumor Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1998. (Fourth series in press).
4. Asa SL. Practical Procedures for Problematic Pituitaries and Parathyroids. USCAP Annual Meeting 2010, Washington.
5. Asa SL, Digiovanni R, Jiang J, et al. A growth hormone receptor mutation impairs growth hormone autofeedback signaling in pituitary tumors. Cancer Res 2007;67:7505-11.
6. Al-Brahim NY, Asa SL. My approach to pathology of the pituitary gland. J Clin Pathol 2006;59:1245-53.
7. Ezzat S, Asa SL. Mechanisms of disease: The pathogenesis of pituitary tumors. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006;2:220-30.
8. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. Cancer 2004;101:613-9.
9. Erickson D, Scheithauer B, Atkinson J, et al. Silent subtype 3 pituitary adenoma: A clinicopathologic analysis of the Mayo clinic experience. Clin Endocrinol 2009;71:92-9.
10. Fealey ME, Scheithauer BW, Horvath E, et al. MGMT immunoreactivity in silent subtype 3 pituitary adenomas: Possible therapeutic implications. Endocr Pathol 2010;21:161-5.
11. Scheithauer B. Pituitary and Sellar Lesions: Tackling the differential diagnosis. USCAP 2008 Annual Meeting 2008, Denver.
12. DeLellis RA, Lyod RV, Heitz PU, Eng C. World Health Organization Classification of Tumours, Tumours of Endocrine Organs. Lyon, France: IARC Press; 2004.
13. Hunt JL, ed. Molecular Pathology of Endocrine Diseases, Springer, New York, 2010.
14. Lyod RV, ed. Endocrine Pathology: Differential Diagnosis and Molecular Advances, Springer, New York, 2010.
15. Wang EL, Qian ZR, Rahman MM, et al. Increased expression of HMGA1 correlates with tumour invasiveness and proliferation in human pituitary adenomas. Histopathology 2010;56:501-9.