



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2015, 6, 40-45
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

EPIDEMIOLOGIA, KLASYFIKACJA ORAZ DIAGNOSTYKA CZYNNYCH I NIECZYNNYCH HORMONALNIE GRUCZOLAKÓW PRZYSADKI

Karolina Nowakowska

Zakład Bioanalizy i Analizy Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Banacha 1, 02-097 Warszawa

Tel. +4822 5720 949, e-mail: karolina.nowakowska@wum.edu.pl

Otrzymany 7.08.2015, zaakceptowany 15.09.2015, zamieszczony 20.12.2015

STRESZCZENIE

Gruczolaki przysadki należą do najczęściej występujących nowotworów wewnątrzczaszkowych i zazwyczaj uważane są za zmiany łagodne. Według klasyfikacji WHO 2004 guzy przedniego płata przysadki dzieli się na gruczolaki, gruczolaki atypowe i raki. Jako atypowe określa się gruczolaki o podwyższonym (>3%) indeksie proliferacyjnym MIB1 (antygen Ki-67). Klinicznie guzy te są klasyfikowane na podstawie rozmiarów, cech radiologicznych oraz czynności hormonalnej. Pacjenci wykazują objawy m.in. hipertyreozę, choroby Cushinga, hiperprolaktynemii. Rutynowa diagnostyka histologiczna w przypadku gruczolaków przysadki ma pewne ograniczenia. Często brak jest korelacji między obrazem klinicznym i patomorfologicznym. W celu ich prawidłowego rozpoznania, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, 2004) zaleca wykonanie badań z użyciem metod immunohistochemicznych, które stały się „złotym standardem” nowoczesnej diagnostyki. Metoda ta jest przydatna zarówno w ocenie gruczolaków czynnych jak i nieczynnych hormonalnie. Szczególnie w diagnostyce guzów uznanych za klinicznie nieczynne hormonalnie za pomocą barwień immunohistochemicznych, możliwe jest wykazanie obecności hormonu w badanych skrawkach guza. Mikroskopia elektronowa także pozostaje niezbędną metodą pozwalającą na rozróżnienie poszczególnych podtypów, jak również ocenę trudnych przypadków. Szczególnie umożliwia ona rozpoznanie większości rzadkich podtypów gruczolaków o swoistej biologii i inwazyjności, agresywnym potencjale wzrostowym oraz skłonności do nawrotów.

SŁOWA KLUCZOWE: gruczolaki przysadki, indeks proliferacyjny MIB1, mikroskopia elektronowa

ABSTRACT

EPIDEMIOLOGY, CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS OF FUNCTIONING AND NONFUNCTIONING PITUITARY ADENOMAS

Pituitary adenomas are the most common intracranial tumors and usually are regarded as benign. According to the 2004 WHO classification, tumors of the anterior pituitary are divided into adenomas, atypical adenomas and cancers. Atypical pituitary adenomas are defined as pituitary adenomas with an elevated proliferative index (>3%). They are clinically classified mainly on the basis of their size, radiological features and hormonal secretion. Patients present with symptoms of, among others, hyperthyroidism, Cushing's disease, and hyperprolactinemia. The lack of correlation between clinical and pathological characteristics of these tumors limits the usefulness of routine histological diagnosis. To facilitate their correct diagnosis, the World Health Organization (WHO, 2004) recommends tests based on immunohistochemical methods, which have become the „gold standard” of modern diagnostics. This method is useful in the evaluation of both hormonally functional and nonfunctional adenomas. Especially for the diagnosis of clinically nonfunctional adenomas, immunohistochemistry makes it possible to demonstrate the presence of hormone in examined tumor sections. EM methods are capable of providing specific diagnosis in the majority of the rare adenoma subtypes with specific biological behavior, invasiveness, aggressive growth potential and recurrences.

KEYWORDS: pituitary adenomas, proliferative index, electron microscopy

1. Wstęp

1.1. Wprowadzenie

Guzy przysadki są nowotworami zlokalizowanymi w obszarze siodła tureckiego, stanowiącymi od 10% do 15% wszystkich nowotworów wewnątrzczaszkowych [1,2,3]. Większość z nich stanowią gruczolaki wywodzące się z komórek nabłonkowych przedniego płata przysadki [1,4]. Zazwyczaj są one dobrze odgraniczoną, miękką zmianą, która w przypadku mniejszych guzów może być ograniczona do obszaru siodła tureckiego [5]. Większe mogą naciekać struktury poza siodłem, m.in. mogą uciskać skrzyżowanie wzrokowe oraz sąsiednie struktury, powodować erozję sio-

dła tureckiego, wykazując przy tym znacznie bardziej agresywny przebieg kliniczny [1,6,7]. Pomimo że gruczolaki uważane są za zmiany łagodne, niemal 50% z nich nacieka sąsiednie tkanki [1,3]. Raki przysadki są bardzo rzadko występującymi nowotworami, które różnią się od gruczolaków zdolnością do tworzenia odległych przerzutów [2,4].

Gruczolaki przysadki są guzami o bardzo dużej zmienności biologicznej [1,3]. Wolno rosnące, małe nowotwory, które są nieczynne hormonalnie, zazwyczaj nie wywołują żadnych objawów klinicznych ani zmian biochemicznych, przez co są często wykrywane przypadkowo lub dopiero w badaniach autopsyjnych [6,8]. Guzy czynne hormonalnie dają szereg charakterystycznych objawów klinicznych,

dzięki czemu są zazwyczaj wcześniej wykrywane [6,7,9]. Duże guzy nieczynne hormonalnie są zwykle stwierdzane, gdy powodują tzw. „efekt masy” lub udar krwotoczny [10].

Do rozpoznania gruczolaka przysadki konieczne jest zastosowanie badań obrazowych oraz potwierdzenie metodami biochemicznymi [7].

W materiale pooperacyjnym gruczolaki są klasyfikowane przy użyciu metod histologicznych, immunohistochemicznych i badań ultrastrukturalnych, dlatego też ich diagnostyka wymaga zaangażowania całego zespołu specjalistów [4,6].

1.2. Epidemiologia gruczolaków przysadki

Ocenia się, że około 1/5 populacji ma nieprawidłowości w obrębie przysadki mózgowej, nie wywołujące żadnych objawów klinicznych [3,5,11]. Gruczolaki przysadki są wykrywane około dwa razy częściej u kobiet niż u mężczyzn i są zazwyczaj stwierdzane w grupie osób między 25. a 50. rokiem życia, zaś rzadko występują u pacjentów poniżej 20. roku życia [1,12]. Gruczolaki nieczynne hormonalnie zazwyczaj są późno wykrywane, ponieważ nie wywołują widocznych możliwych do stwierdzenia zaburzeń endokrynologicznych. Często są one na tyle duże, że doprowadzają do uszkodzenia zdrowej tkanki przedniego płata przysadki, powodując tym samym jej niedoczynność [4,13].

Do guzów charakteryzujących się szybkim tempem wzrostu zaliczamy gruczolaki laktotropowe oraz gruczolaki wydzielające ACTH, często występujące w grupie osób młodych [4]. Guzy te wykrywane są zwykle dość szybko dzięki charakterystycznym i wyraźnym objawom klinicznym [2].

Na podstawie danych klinicznych oraz biopsji chirurgicznych stwierdzono, że najczęściej występującymi gruczolakami przysadki są gruczolaki wydzielające prolaktynę, stanowiące około 30% wszystkich guzów przysadki [1]. Wśród gruczolaków laktotropowych dominuje podtyp skąpoziarnisty, zaś podtyp bogatoziarnisty występuje w mniej niż 1% przypadków [6].

Okolo 15% stanowią gruczolaki wydzielające hormon wzrostu. Występują także gruczolaki mieszane, złożone z populacji komórek wytwarzających GH (hormon wzrostu) i PRL (prolaktynę) oraz mammosomatotropowe, wytwarzające nadmiar hormonu wzrostu i prolaktyny [3,4].

Gruczolaki kortykotropowe stanowią od 10% do 15% wszystkich guzów przysadki i są związane z występowaniem choroby Cushinga [9,14]. Rzadko występują u dzieci, zaś najczęstsze są wśród osób w wieku 30-40 lat. Występują osiem razy częściej u kobiet niż u mężczyzn [1]. Większość z tych guzów jest guzami czynnymi hormonalnie wywołującymi objawy chorobowe, jednak stwierdza się też gruczolaki kortykotropowe klinicznie nieme, czyli tzw. *silent corticotropinoma* [4,8,9,12].

Gruczolaki wytwarzające hormony gonadotropowe lub ich podjednostki są częściej rozpoznawane u kobiet niż u mężczyzn [1]. Prawdopodobnie jest to związane ze wzrostem poziomu gonadotropin w okresie menopauzy [4,15]. Większość tych nowotworów występuje wśród osób w średnim i starszym wieku i stanowią one większość klinicznie nieczynnych hormonalnie gruczolaków przysadki [3]. Dokładne wskaźniki zapadalności na gruczolaki gonadotropowe są nieznane, gdyż epidemiologia tych gruczolaków opiera się głównie o patomorfologiczne rozpoznanie poopera-

cyjne, ze względu na brak istotnych objawów klinicznych umożliwiających wcześniejsze rozpoznanie [1].

Okolo 30% wszystkich gruczolaków stanowią guzy nieczynne hormonalnie [3,15]. Część z nich wykazuje zdolność syntetyzowania hormonów, jednak ich poziom we krwi nie daje wyraźnych objawów klinicznych ani biochemicznych, jak w przypadku gruczolaków gonadotropowych [1,4].

Okolo 30% guzów nieczynnych hormonalnie stanowią gruczolaki nie wykazujące w badaniach immunohistochemicznych obecności hormonów przysadki w komórkach nowotworowych; guzy te określa się jako tzw. *null cell adenoma* [6,9].

3. Zespoły chorobowe wywoływane przez gruczolaki przysadki

Najczęstszą przyczyną zaburzeń w obrębie przysadki jest występowanie gruczolaków przedniego płata [9] (Ryc. 1). Mogą one powodować zarówno zaburzenia neurologiczne jak i okulistyczne, zaś w ocenie klinicznej mogą być czynne lub nieczynne hormonalnie (Tabela 1) [3,7].

Tabela 1. Klasyfikacja gruczolaków czynnych hormonalnie w oparciu o cechy immunohistochemiczne i ultrastrukturalne.

Gruczolaki przysadki	Podtyp
Gruczolaki laktotropowe-wytwarzające prolaktynę (PRL)	Skąpoziarniste Bogatoziarniste
Gruczolaki somatotropowe-wytwarzające hormon wzrostu (GH)	Bogatoziarniste Skąpoziarniste
Gruczolaki wytwarzające GH i PRL	Mieszane (z komórek somatotropowych i laktotropowych) Mammosomatotropowe <i>Acidophil stem cell adenoma</i>
Gruczolaki kortykotropowe - wytwarzające ACTH	Bogatoziarniste Skąpoziarniste Wariant z komórek Crooke'a
Gruczolaki tyreotropowe-wytwarzające TSH	
Gruczolaki gonadotropowe-wytwarzające FSH i/lub LH i/lub podjednostkę alfa	Nieonkocytarne Onkocytarne
Gruczolaki wielohormonalne	
Gruczolaki nie wytwarzające żadnych znanych hormonów (<i>null cell adenoma</i>)	Nieonkocytarne Onkocytarne
Gruczolaki nieczynne hormonalnie, immunododatnie (nieme)	Nieme kortykotropowe, podtyp 1 Nieme kortykotropowe, podtyp 2 Nieme podtyp 3 Nieme: somatotropowe, laktotropowe, tyreotropowe, wielohormonalne

A. Gruczolaki czynne hormonalnie (Tabela 2)

a) Gruczolaki wytwarzające prolaktynę (*prolactinoma*)

Gruczolaki wytwarzające prolaktynę stanowią od 11% do 26 % wszystkich gruczolaków przysadki leczonych chirurgicznie [1]. Przed wprowadzeniem do praktyki klinicznej leczenia agonistami dopaminy były najczęściej usuwanymi guzami [1,9]. Obecnie chirurgicznie usuwane są guzy odporne na leczenie farmakologiczne, guzy duże oraz guzy w przypadkach, w których występują nagłe udary krwotoczne w obrębie gruczolaków przysadki [4].

W badaniu autopsyjnym *prolactinoma* stanowią najczęściej wykrywaną grupę nowotworów przysadki [9]. W momencie wykrycia są one często mikrogruczolakami, to znaczy guzami o średnicy nie przekraczającej 1 mm [4]. W populacji kobiet 76% guzów wytwarzających prolaktynę występuje między 21. a 40. rokiem życia, natomiast wśród mężczyzn w tej samej grupie wiekowej 40% gruczolaków przysadki stanowią guzy wytwarzające prolaktynę [3]. Odsetek nawrotów jest zazwyczaj niższy niż 20%. Śmiertelność jest bardzo niska, ponieważ leczenie agonistami dopaminy oraz zabiegi chirurgiczne zatrzymują dalszy wzrost nowotworu w większości przypadków [15]. Niekiedy gruczolaki wykazują naciekanie okolicznych struktur i ucisk rozrastającej się wewnątrz czaszki masy nowotworu na otaczające tkanki przez obrznięcie guzy, co w neurochirurgii określa się terminem „*efektu masy*” [2]. Etiologia *prolactinoma* nie jest do końca poznana. Istnieją doniesienia o wpływie estrogenów na rozwój tych guzów [3].

Hiperprolaktynemia powoduje zaburzenia płodności u obu płci, wtórny brak miesiączki, mlekotok i utratę libido u kobiet oraz ginekomastię u mężczyzn [16]. Ze względu na swoje charakterystyczne objawy, jak np. brak miesiączki, gruczolaki wywołujące hiperprolaktynemię są częściej wykrywane w grupie kobiet w wieku reprodukcyjnym [1]. Hiperprolaktynemia może być wywoływana także przez inne czynniki, niekoniecznie związane z występowaniem gruczolaka laktotropowego [16]. Mogą to być m.in. ciąża, pierwotna niedoczynność tarczycy, wysokie dawki leków estrogenowych lub leki modyfikujące wydzielanie dopaminy. Jedną z istotnych przyczyn hiperprolaktynemii może być ucisk masy nowotworu nie wytwarzającego prolaktyny na lejek (szypułkę) przysadki [4]. Powoduje to zahamowanie wytwarzania dopaminy przez przerwanie sprzężenia zwrotnego pomiędzy podwzgórzem a przysadką [2,4,9]. Leczeniem stosowanym w gruczolakach laktotropowych są leki zmniejszające wydzielanie prolaktyny, a w guzach lekoopornych leczenie neurochirurgiczne [1,2].

b) Gruczolaki wytwarzające hormon wzrostu (somatotropowe)

Kolejnymi co do częstości występowania gruczolakami czynnymi hormonalnie są guzy wytwarzające hormon wzrostu [3]. Wśród wszystkich gruczolaków przysadki leczonych chirurgicznie stanowią one około 25% [1]. Stosunkowo rzadko występują w grupie guzów diagnozowanych przypadkowo podczas autopsji [15]. Gruczolaki somatotropowe początkowo mogą nie dawać charakterystycznych i zbyt wyraźnych objawów. Należą one do guzów wolno rosnących i w momencie wykrycia mogą osiągać duże rozmiary [13]. Dość często występuje typ mieszany, składający się zarówno

no z komórek somatotropowych, jak i laktotropowych [1,4].

Długotrwałe wydzielanie hormonu wzrostu sprzyja wydzielaniu nadmiaru insulinopodobnego czynnika wzrostu I (IGF-1), dając przy tym charakterystyczne objawy kliniczne, które zależą w dużej mierze od wieku, w którym u pacjenta pojawił się guz [2,9]. Przed okresem pokwitania dochodzi do nadmiernego wzrostu kośćca na długość, co objawia się jako gigantyzm [6]. Charakteryzuje się on nieproporcjonalną budową ciała z bardzo wydłużonymi nogami i ramionami [17]. Gdy po zamknięciu nasad kości długich nadal utrzymuje się podwyższony poziom hormonu wzrostu lub do rozwoju guza dochodzi po okresie pokwitania, u pacjentów rozwija się akromegalia [1]. Polega ona m.in. na rozroście tkanek miękkich oraz przeroście i deformacji kości twarzy, rąk i stóp [1,18]. Dochodzi do charakterystycznego powiększenia rąk i stóp z szerokimi, kielbaskowatymi palcami, zaś powiększenie kości trzewioczaszki (zuchwy lub szczęki) powoduje poszerzenie dolnej części twarzy i rozsuniecie zębów [1]. W wielu gruczolakach somatotropowych stwierdza się dodatkowo obecność prolaktyny, która może być wydzielana w ilościach prowadzących do rozwoju hiperprolaktynemii [4].

Ponadto hormon wzrostu może także mieć związek z innymi zaburzeniami, jak np. zaburzona gospodarka węglowodanowa, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca i wiele innych [1,16].

c) Gruczolaki wytwarzające ACTH

Kortykotropowe gruczolaki przysadki mogą powodować hiperkortyzolemię, która ewentualnie objawia się klinicznie jako zespół Cushinga. Diagnozowane są także jako guzy klinicznie nieme [1,13].

Schorzeniem stwierdzanym jako skutek występowania gruczolaka kortykotropowego jest choroba Cushinga, opisana przez Harveya Cushinga w 1932 roku.

Choroba Cushinga nie jest tym samym co zespół Cushinga, który może mieć wiele innych przyczyn, niekoniecznie związanych z przysadką [19]. Zwiększone wydzielanie kortyzolu pod wpływem podwyższonego stężenia ACTH wytwarzanego przez guzy przysadki może do pewnego stopnia hamować na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego rozwój guza [2,9]. Chorzy z gruczolakami przysadki wywołującymi chorobę Cushinga prezentują charakterystyczny obraz kliniczny, jak np. odkładanie się tkanki tłuszczowej w okolicy brzucha, karku, okolic nadobojczykowych i twarzy [3]. Łącznie daje to szczególnie obraz kliniczny pacjenta z otyłością brzuszną, chudymi kończynami oraz charakterystycznymi rozstępami skórnymi związanymi z wiotczeniem skóry, zwłaszcza w okolicy brzucha i klatki piersiowej.

Nadmiar steroidów powoduje także rozwój osteoporozy [1,2]. Zwiększone stężenie glikokortykoidów prowadzi do rozwoju insulinooporności oraz cukrzycy [16]. Dochodzi także do tłumienia odpowiedzi immunologicznej i częstszego rozwoju zakażeń. Nadmiar steroidów może również prowadzić do zaburzeń neuropsychiatrycznych, m.in. depresji, labilności emocjonalnej, bezsenności oraz osłabienia pamięci [1,2]. W przypadku wysokiego stężenia ACTH, związanego z występowaniem gruczolaków kortykotropowych bądź ekotopowym wydzielaniem ACTH, często dochodzi do hiperpigmentacji skóry [2,9,20]. Wysokie stężenie ACTH prowadzi do nadprodukcji kortyzolu, powodując

zmniejszenie stężenia sodu, retencję płynów oraz hipokaliemię [1,2].

d) Gruczolaki wytwarzające tyreotropinę (TSH)

Gruczolaki wydzielające TSH wywołują objawy nadczynności tarczycy charakteryzujące się tachykardią, miopatią oraz zaburzeniami neuropsychiatrycznymi [1,12]. Z klinicznego punktu widzenia zespół objawów nie różni się znacząco od choroby Gravesa-Basedowa [1,2]. Zasadniczą różnicą jest brak występowania orbitopatii tarczycowej i obrzęku przedgoleniowego [1]. Część pacjentów może prezentować także objawy akromegalii, mlekotoku bądź też brak miesiączki ze względu na częste w guzach tyreotropowych współwystępowanie hormonu wzrostu i/lub prolaktyny gdyż znaczną część guzów tyreotropowych stanowią gruczolaki wielohormonalne [9]. Najczęściej guzy te są inwazyjnymi makrogruczolakami wykazującymi progresywny wzrost [3]. Niekiedy nieodpowiednio postawione rozpoznanie prowadzi do niepotrzebnego chirurgicznego wycięcia tarczycy lub terapii jodem [1].

B) Gruczolaki nieczynne hormonalnie (Tabela 2)

a) Gruczolaki gonadotropowe

Gruczolaki gonadotropowe mogą być związane ze wzrostem stężenia FSH, LH i/lub podjednostki alfa hormonów glikoproteinowych, jednak u większości pacjentów stwierdza się stężenie tych hormonów mieszczące się w granicach normy adekwatnie do przedziału wiekowego [3,9,21]. Nawet jeśli guz jest czynny hormonalnie, to nie zawsze nadmiar gonadotropiny powoduje wystąpienie objawów klinicznych [21]. Zazwyczaj gruczolaki te wykrywane są w momencie, kiedy dochodzi do pojawienia się objawów uciskowych związanych z „efektem masy”, takich jak zaburzenia widzenia czy niedoczynność przysadki [1,3,9].

Histologicznie gruczolaki gonadotropowe są zbudowane z komórek chromofobowych, układających się w charakterystyczne skupiska tworzące rozety, brodawki lub pasma [1,9]. Niektóre doniesienia wskazują na różnice w gruczolakach gonadotropowych związane z płcią pacjentów; różnice te dotyczą wytwarzania hormonów tropowych stwierdzanych metodami immunohistochemicznymi oraz budowy ultrastrukturalnej [4,3,9]. Istotne jest wykrycie cech różnicowania onkocytarnego, występującego w około 40% do 50% tych guzów [21]. Komórki gruczolaków onkocytarnych mają znaczną część cytoplazmy wypełnioną przez ciasno upakowane mitochondria, często o zaburzonej budowie [18]. Niektórzy autorzy wskazują na bardziej agresywny charakter gruczolaków onkocytarnych w stosunku do ich nieonkocytarnych odpowiedników [1].

b) Nieme gruczolaki somatotropowe

Występują rzadko, jednak najnowsze badania wskazują, że są one częstsze niż dotąd uważano [1,2]. Gruczolaki somatotropowe typu „*silent*” są guzami nieczynnymi hormonalnie. Nie powodują one klinicznych objawów nadmiernego wydzielania hormonu wzrostu [1,5]. Są to guzy nieme, nie wywołujące chorób związanych z hipersekrecją hormonu wzrostu, jak w przypadku gigantyzmu lub akromegalii. W badaniu immunohistochemicznym wykrywa się obecność hormonu wzrostu w utkaniu guza [4,5].

Klinicznie nieme gruczolaki somatotropowe należą do grupy gruczolaków o najbardziej agresywnym przebiegu (szybki wzrost guza, naciekanie okolicznych struktur, częste wznowy) [17].

c) Nieme gruczolaki kortykotropowe typu I i II

Guzy te w ocenie histologicznej i ultrastrukturalnej nie różnią się od klinicznie czynnych odpowiedników [13,21]. Komórki tych nowotworów wykazują dodatkową reakcję immunohistochemiczną na ACTH, ale nie towarzyszą im objawy kliniczne wynikające z hiperkortyzolemii [8,15].

Do prawidłowego rozpoznania tego typu gruczolaków niezbędna jest informacja kliniczna na temat braku podwyższonego stężenia hormonu adrenokortykotropowego we krwi i zmian klinicznych wywołanych wzrostem stężenia ACTH (choroba Cushinga, zespół Nelsona) [15,20,21].

W ocenie z zastosowaniem mikroskopii elektronowej, typ skąpoziarnisty jest określany jako niemy kortykotropowy gruczolak przysadki typu 2, natomiast bogatoziarnisty jako niemy kortykotropowy typu 1 [3,5]. Rozpoznanie tego typu nowotworów ma znaczenie prognostyczne oraz wymaga większej kontroli klinicznej, gdyż guzy te zwykle wykazują bardziej agresywny przebieg, a w rzadkich przypadkach może również nastąpić wznowa w postaci czynnej klinicznie, wywołująca objawy choroby Cushinga [3,10,22].

d) *Null cell adenoma*

Guzy te są wykrywane w późniejszym stadium zaawansowania, ze względu na brak występowania objawów endokrynologicznych [1,7]. Objawem, który pozwala wykryć te gruczolaki nieczynne hormonalnie jest zazwyczaj tzw. „*efekt masy*”, czyli występowanie zaburzeń widzenia i/lub bólów głowy spowodowanych uciskiem rozrastającej się wewnątrzczaszkowej masy nowotworu [1,3].

Tabela 2. Klasyfikacja czynnościowa gruczolaków przysadki wg WHO [1].

<p>Gruczolaki nieczynne klinicznie</p> <p>Brak objawów klinicznych wskazujących na nadmierne wydzielanie hormonu</p> <p>Wydzielane są hormony lub podjednostki hormonów niepowodujące objawów klinicznych - FSH, LH, podjednostka alfa</p>
<p>Gruczolaki nadczynne hormonalnie</p> <p>Akromegalia / gigantyzm - podwyższone stężenie GH/IGF1 w surowicy</p> <p>Hiperprolaktynemia (nadmiar PRL) i jej następstwa</p> <p>Choroba Cushinga przebiegająca z podwyższonym stężeniem hormonów: ACTH i kortyzolu</p> <p>Nadczynność tarczycy przebiegająca z nadmiernym wydzielaniem TSH</p> <p>Znacznie podwyższone stężenie FSH / LH i / lub podjednostki alfa</p> <p>Hipersekrecja kilku różnych hormonów z guzów mieszanych</p>
<p>Nieokreślony stan czynnościowy</p>

1.4. Patogeneza gruczolaków przysadki

Wraz z rozwojem metod biologii molekularnej uzyskano wgląd w nieprawidłowości genetyczne, mogące być przyczyną rozwoju gruczolaków przedniego płata przysadki.

Predyspozycje dziedziczne:

a) Mutacje w genach MEN1 oraz CDKN1B, którego produktem jest białko p27 odpowiadające m.in. za regulację cyklu komórkowego, prowadzą do powstania zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu I [3,4].

b) Mutacje germinalne genu kodującego białko AIP [3].

c) Mutacje genu PRKARIA.

d) Mutacje genu P53. Te mutacje mogą być wykorzystane do oceny inwazyjności i wykazywania skłonności gruczolaków do agresywnego zachowania (m.in. nawroty i naciekanie sąsiednich tkanek) [2].

e) Mutacje podjednostki alfa białka G, kodowanej przez gen GNAS1. Zakłóca ona aktywność GTP-azy. W efekcie dochodzi do ciągłego wytwarzania cAMP, co prowadzi do niekontrolowanej proliferacji komórek [3].

1.5. Ocena wartości indeksu proliferacyjnego

Antygen Ki-67 jest jądrowym białkiem niehistaminowym kodowanym przez gen na chromosomie 10. Występuje w jądrach komórek znajdujących się w cyklu mitotycznym [12,22]. Jest on miarą aktywności proliferacyjnej [2,5]. Szczyt występowania antygen Ki-67 osiąga w fazie G2 mitozy, nie występuje natomiast w fazie G0 [4].

Przeciwciała MIB-1 pozwala rozróżnić komórki znajdujące się w fazie proliferacji od tych znajdujących się w spoczynku [23]. Jest to możliwe dzięki temu, że to przeciwciała wiąże się z białkiem Ki-67, swoistym dla antygen Ki-67 komórek będących w trakcie podziału [21,24]. Dotychczas uważano, że badanie z użyciem przeciwciała MIB-1 pozwala ocenić tempo wzrostu guza, a pośrednio również umożliwia ocenę stopnia złośliwości histologicznej [8,13,21]. Reakcja immunohistochemiczna z zastosowaniem przeciwciała MIB-1 znalazła zastosowanie w ocenie aktywności proliferacyjnej, złośliwości, inwazyjności i prognozowaniu większości nowotworów, w tym dla guzów przysadki [25,26]. Pomimo że wiele gruczolaków przysadki charakteryzuje się powolnym tempem wzrostu, część z nich wykazuje cechy inwazyjne, naciekając sąsiednie struktury [11].

Nierzadko występują też wznovy usuniętych guzów [11,15]. Istnieje szereg badań potwierdzających korelację między inwazyjnością gruczolaków przysadki oraz wysokim indeksem proliferacyjnym MIB-1, jednak badania innych autorów wykazały, że ocena ta nie jest dobrym wskaźnikiem prognostycznym [3]. Zgodnie z aktualną klasyfikacją nowotworów przysadki Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, 2004), ocena indeksu proliferacyjnego jest wymagana w diagnostyce nowotworów przysadki [25]. Guzy wykazujące inwazyjny wzrost, podwyższony indeks proliferacyjny MIB-1 i jądrową reakcję na P53 określane są jako „atypowe” gruczolaki przysadki [13,8]. Niektóre doniesienia wskazywały, że gruczolaki o indeksie proliferacyjnym MIB-1 powyżej 3% charakteryzują się niekorzystnym przebiegiem klinicznym [15]. Immunohistochemiczna metoda znakowania antygen Ki-67 dostarcza informacji na temat stopnia proliferacji nowotworu, ma ona tym samym istotnie znaczenie kliniczne [8, 15,27].

Gruczolaki przysadki należą do nowotworów, dla których cechy histologiczne nie mają wartości prognostycznej [10,18]. Często guzy wykazujące cechy atypii jądrowej czy obecność figur podziału mitotycznego, w praktyce klinicznej nie są określane jako inwazyjne; przeciwnie - gruczolaki histologicznie wyglądające na łagodne, mogą charakteryzować się inwazyjnym wzrostem i tendencją do odrastania [10,26]. Istnieje potrzeba poszukiwania patomorfologicznych czynników prognostycznych dla tych guzów oraz oceny wartości czynników stosowanych dotychczas, takich jak ocena indeksu proliferacyjnego MIB-1 [23,26,27,28,29].

Wykaz skrótów

WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
ME	mikroskopia elektronowa (<i>electron microscopy</i>)
GH	hormon wzrostu (<i>growth hormone</i>)
PRL	prolaktyna (<i>prolactin</i>)
ACTH	hormon adrenokortykotropowy (<i>adrenocorticotropic hormone</i>)
TSH	tyreotropina (<i>thyrotropin</i>)
FSH	hormon folikulotropowy (<i>follicle-stimulating hormone</i>)
LH	hormon luteinizujący (<i>lutropin</i>)
DG	gruczolak bogatoziarnisty (<i>densely granulated</i>)
SG	gruczolak skąpoziarnisty (<i>sparsely granulated</i>)
IGF-1	insulinopodobny czynnik wzrostu (<i>insulin growth factor</i>)
cAMP	cykliczny adenozymonofosforan (<i>cyclic adenosine monophosphate</i>)
Ki67	białko jądra komórkowego (<i>antigen Ki67</i>)
MIB1	przeciwciała monoklonalne przeciwko białku Ki67 (<i>MIB1 antibody</i>)

Bibliografia

- Lloyd R.V., Kovacs K., Young Jr. W.F., Farell W.E., Asa S.L., Trouillas J. i wsp. Pituitary tumours. W: Pathobiology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. World Health Organization Classification of Tumour. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. (red.), IARD Press Lyon, 2004, 10-39.
- Scheithauer B.W., Gaffey T.A., Lloyd R.V, Sebo T.J., Kovacs K., Horvath E. i wsp. Pathobiology of Pituitary Adenomas and Carcinomas. Neurosurgery. 2006, 59(2), 341-353.
- Salehi F., Vidal S., Horvath E., Kovacs K., Scheithauer BW. Tumors in the Adenohypophysis. Chapter 3. LLC. 2010, 73-89.
- Saeger W. Pituitary tumors. Prognostic Indicators. Endocrine 2005, 28, 57-66.
- Daems T., Verhelst J., Michotte A., Abrams P., Ridder D., Abs R.. Modification of hormonal secretion in clinically silent pituitary adenomas. Pituitary 2009, 12, 80-86.
- Pizarro C.B., Oliveira M.C., Coutinho L.B., Ferreira N.P. Measurement of Ki-67 antigen in 159 pituitary adenomas using the MIB-1 monoclonal antibody. Braz J Med Biol Res. 2004, 37(2), 235-243.
- Righi A., Agati P., Sisto A., Frank G., Faustini M. i wsp. A classification tree approach for pituitary adenomas. Human Pathol. 2012, 43(10), 1627-1637.
- Hentschel S.J., McCutcheon I.E., Moore W., Durity FA. P53 and MIB-1 Immunohistochemistry as Predictors of the Clinical Behavior of Nonfunctioning Pituitary Adenomas. Can J Neurol Sci. 2003, 30(3), 215-219.
- Lloyd R.V., Scheithauer B.W., Horvath E., Kovacs K. Tumors of the Pituitary Gland. LLC. 2009, 27-35.

10. Maksymowicz M., Olszewski W.T., Przydatność mikroskopii elektronowej w diagnostyce gruczolaków przysadki. *Folia Medica Lodziena*, 2010, 37/1, 151-173.
11. Kontogergous G. Innovations and controversies in the WHO classification of pituitary adenomas. *Acta Neuropathol.* 2006, 111(1), 73-75.
12. Mastronardi L., Guiducci A., Puzzilli F., Maira G. Anterior pituitary adenomas in patients aged more than 65 years: analysis of growth fraction (using the MIB-1 monoclonal antibody) and of clinical features in comparison to younger patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002, 104(1), 44-48.
13. Rijn S.J., Grinwis G.C.M., Penning L.C., Meij B.P. Expression of Ki-67, PCNA, and p27kip1 in canine pituitary corticotroph adenomas. *Dom Anim Endocrinol.* 2010, 38(4), 244-252.
14. Andrioli M., Giraldo F., Losa M., Terreni M., Invitti C. i wsp. Cushing's disease due to double pituitary ACTH-secreting adenomas: the first case report. *Endocr J.* 2010, 57(9), 833-837.
15. Kleinschmidt-DeMasters B.K. Subtyping does matter in pituitary adenomas. *Acta Neuropathol.* 2006, 111(1), 84-85.
16. Dembińska-Kieć A., Naskalski J.W. (red.). Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Diagnostyka laboratoryjna chorób gruczołów wydzielania wewnętrznego. Elsevier, 2010, 769-792.
17. Pawlikowski M., Kuta J., Fuss- Chmielewska J., Winczyk K. „Silent” somatotropinoma. *Endokrynol Pol.* 2012, 63(2), 88-91.
18. Maksymowicz M. Ocena przydatności mikroskopii elektronowej i immunocytochemii na poziomie ultrastrukturalnym w diagnostyce i klasyfikacji gruczolaków przysadki. 2002. Praca doktorska. Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie.
19. Horvath E., Kovacs K., Smyth H.S., Cusimano M., Singer B. Silent Adenoma Subtype 3 of the Pituitary- Immunohistochemical and ultrastructural Classification: A Review of 29 Cases. *Ultrastruct Pathol.* 2005, 29(6), 511-524.
20. Cho H.Y., Cho S.W., Kim S.W., Park K.S., Kim S.Y. Sileni corticotroph adenomas have unique recurrence characteristics compared with other nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010, 72(5), 648-653.
21. Dubois S., Guyetant S., Menei P., Rodien P., Illouz F. i wsp. Relevance of Ki-67 and prognostic factors for recurrence/progression of gonadotropic adenomas after first surgery. *Eur. J. Endocrinol.* 2007, 157(2), 141-147.
22. Yamada S., Ohyama K., Taguchi M., Takeshita A., Morita K. i wsp. A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2007, 61(3), 580-584.
23. Schreiber S., Saeger W., Ludecke D.K. Proliferation markers in different types of clinically non-secreting pituitary adenomas. *Pituitary.* 1999, 1(3-4), 213-220.
24. Paek K., Kim S.H., Song S.H., Choi S.W. i wsp. Clinical Significance of Ki-67 Labelling Index in Pituitary Macroadenoma. *J Korean Med Sci.* 2005, 20(3), 489-494.
25. Yamada S., Ohyama K., Taguchi M., Takeshita A., Morita K., Takanoto K., Sano T. A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2007, 61(3), 580-584.
26. Mastronardi L., Guidicci A., Puzzilli F. Lack of correlation between Ki-67 labelling index and tumor size of anterior pituitary adenomas. *BMC Cancer.* 2001, 1, 12.
27. Mete O., Ezzat S., Asa S.L. Biomarkers of aggressive pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol* 2012, 49(2), R69-R78.
28. Rugerri M., Costa G., Simone A., Campenni A., Sindon A., Ieni A. i wsp. Cell proliferation parameters and apoptosis indices in pituitary macroadenomas. *J Endocrinol Invest.* 2012, 35(5), 473-478.
29. Ogawa Y., Ikeda H., Tominaga T. Clinicopathological study of prognostic factors in patients with pituitary adenomas and Ki-67 labelling of more than 3%. *J Endocrinol Invest.* 2009, 32(7), 581-584.