

## بررسی تأثیر سطح فاکتورهای MIB-1 و Mutant P-53 بر فرجام انواع مختلف آدنوم‌های هیپوفیزی جراحی شده

دکتر محمد شیرانی بیدآبادی\*، دکتر عباس امیرجمشیدی\*\*، دکتر کوروش کریمی یارندی\*

دکتر هدیه مرادی تبریز\*\*\*، دکتر سیدمحمد حسینی\*\*\*\*، دکتر سیدشهاب قاضی میرسعید\*\*\*\*

### چکیده:

**زمینه و هدف:** تومورهای هیپوفیزی سومین تومور شایع اولیه اینتراکرانیا می‌باشند. آدنوم‌های هیپوفیزی Atypical به وسیله  $MIB-1 > 3\%$  و رنگ‌آمیزی هسته‌ای وسیع P-53 مشخص می‌شوند. هدف از این مطالعه مشخص کردن تأثیر سطح فاکتورهای MIB-1 و Mutant P-53 بر فرجام انواع مختلف آدنوم‌های هیپوفیزی جراحی شده می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به صورت همگروهی (کوهورت) و در دو فاز گذشته‌نگر و آینده‌نگر به صورت همزمان از فروردین ۹۲ تا مهر ۹۴ در ۸۳ بیماری که در تصویربرداری یا علایم بالینی شواهدی به نفع آدنوم هیپوفیز داشته و در بررسی هورمونال دارای شواهدی به نفع افزایش یک یا چند هورمون بوده و مورد جراحی ترانس اسفنوئید و یا کرانیوتومی قرار گرفتند، انجام شد. در مرحله گذشته‌نگر براساس محتویات پرونده‌ها و در مرحله آینده‌نگر براساس معاینه حضوری بعد از عمل جراحی، اطلاعات حاصل از خصوصیات دموگرافیک تومورهای فانکشنال و نان‌فانکشنال، MRI، V/A، (حدت بینایی) و V/F (میدان بینایی)، آزمایشات هورمونال و فاکتورهای MIB-1 و Mutant P-53 جمع‌آوری گردید و حداقل یک سال پیگیری صورت گرفت. داده‌های بدست آمده وارد نرم افزار SPSS ۱۹ گردید و سطح P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار فرض گردید.

**یافته‌ها:** در مطالعه حاضر تهاجم به سینوس کاورنوس در تومورهای فانکشنال (۳۸ بیمار) و نان‌فانکشنال (۴۵ بیمار) به ترتیب، ۲۱ بیمار (۵۵/۳٪) و ۳۷ بیمار (۸۲/۲٪) بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌دار داشتند ( $P=0.008$ ). در این مطالعه بیماران با فرجام بد (۴۶ مورد) و فرجام خوب (۳۷ مورد) به ترتیب دارای:

۱- MIB-1 (با میانگین  $\pm$  انحراف معیار)  $1/62 \pm 1/80$  و  $1/89 \pm 1/81$  ( $P=0.490$ ).

۲- Mutant P53 (با میانگین  $\pm$  انحراف معیار)  $0/07 \pm 0/25$  و  $0/05 \pm 0/22$  ( $P=0.834$ ) بوده‌اند.

ضمناً تهاجم در ۳۹ مورد (۸۴/۷٪) بیماران با فرجام بد و ۱۹ مورد (۵۱/۳٪) بیماران با فرجام خوب یافت شد که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بدست آمد ( $P=0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** از بین فاکتورهای تهاجم تومور، حجم تومور MIB-1، Mutant P53، تنها فاکتور پیش‌بینی‌کننده در فرجام تومور، تهاجم تومور می‌باشد و مابقی فاکتورها می‌توانند نقش محدود کننده داشته باشند.

### واژه‌های کلیدی: آدنوم هیپوفیزی، MIB-1 و Mutant P53

نویسنده پاسخگو: دکتر عباس امیرجمشیدی

تلفن: ۶۶۷۰۱۰۴۵

Email: abamirjamshidi@Yahoo.com

\* استادیار گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا، بخش جراحی مغز و اعصاب

\*\* استاد گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا، بخش جراحی مغز و اعصاب

\*\*\* دانشیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا

\*\*\*\* دستیار گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا، بخش جراحی مغز و اعصاب

تاریخ وصول: ۱۳۹۵/۰۱/۰۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۴/۰۱

## زمینه و هدف

تومورهای هیپوفیز ۱۵-۱۰٪ تومورهای اولیه مغزی و سومین تومور شایع اولیه اینتراکرانیال می‌باشند. بیشترین بروز بین دهه سوم و ششم زندگی می‌باشد. تومورهای هیپوفیزی فانکشنال در بالغین جوان‌تر شایع‌تر و نان فانکشنال با زیاد شدن سن بیشتر می‌شوند.

Grading (درجه‌بندی) آدنوم‌های هیپوفیزی به صورت آدنوم‌های تیپیکال، آتیپیکال و کارسینوم‌های هیپوفیزی می‌باشد که آدنوم‌های آتیپیکال به وسیله مورفولوژی آتیپیکال، شاخص میتوتیک افزایش یافته،  $MIB-1 > 3\%$  و رنگ‌آمیزی هسته‌ای وسیع Mutant P-53 مشخص می‌شود.<sup>۱</sup> شایع‌ترین آدنوم مترشحه هورمون، پرولاکتینوما می‌باشد و پس از آن آدنوم‌های مترشحه GH و آدنوم‌های مترشحه مخلوط GH و پرولاکتین، به ترتیب می‌باشند.<sup>۲</sup>

انسیدانس آکرومگالی پنج مورد در هر میلیون نفر در هر سال و شیوع آن ۶۰ مورد در هر میلیون نفر می‌باشد.<sup>۳</sup>

برحسب اجماع نورو پاتولوژیست‌ها، طبقه‌بندی WHO تومورها در ۲۰۰۴، آدنوم‌های با سطوح بالاتر Ki-67 و P-53 به عنوان آدنوم‌های آتیپیکال مورد توجه قرار گرفتند.<sup>۴-۸</sup> اما این طبقه‌بندی به طور وسیعی بر پایه نظر این متخصصین و همچنین بر پایه تعداد محدودی از مطالعات در آدنوم‌های نان فانکشنال بود و به انواع آدنوم‌های هیپوفیزی نمی‌تواند قابل تعمیم باشد.

P-53 دارای اثرات آنتی پرولیفراتیو از قبیل مهار رشد سلولی بوده و رونداپوپتوز را نیز القا می‌کند. P-53 در سلول‌های نرمال دارای مقادیر خیلی پایینی بوده که با ایمونوهیستوشیمی قابل شناسایی نیست اما فرم‌های موتان دارای نیمه عمر طولانی و پایداری بیشتری بوده و در هسته‌ها تجمع یافته و با ایمونوهیستوشیمی اندازه‌گیری می‌شود.<sup>۹</sup>

MIB-1 یک آنتی بادی می‌باشد که آنتی ژن Ki-67 موجود در سلول‌ها در فاز پرولیفراتیو را شناسایی می‌کند و به عنوان اندازه‌گیری فعالیت پرولیفراتیو استفاده می‌شود.<sup>۱۰</sup>

این مطالعه به منظور مشخص کردن ارتباط بین MIB-1 و Mutant P-53 با پیش‌آگهی انواع مختلف آدنوم‌های هیپوفیزی جراحی شده و پیش‌بینی رفتار تهاجمی یا عود در تومور صورت گرفته است.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت هم‌گروهی (Cohort) در دو فاز گذشته‌نگر (از ۸۳ تا فروردین ۹۲) و آینده‌نگر (از فروردین ۹۲ تا مهر ۹۴) به صورت همزمان، صورت گرفت. نمونه‌گیری به صورت غیراحتمالی و شامل کلیه بیماران بود که از طرف کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا دانشگاه تهران بستری و اندیکاسیون جراحی برای آنها گذاشته شد. در این مطالعه ۲۵۱ بیمار وارد مطالعه شدند که با توجه به معیارهای ورود و خروج به مطالعه، در نهایت داده‌های ۸۳ بیمار وارد مطالعه گردید.

جمع‌آوری داده‌ها در مرحله گذشته‌نگر براساس محتویات پرونده‌ها ۶ هفته، ۶ ماه و یک سال بعد از عمل جراحی و در مرحله آینده‌نگر براساس معاینه حضوری، ۶ هفته، ۶ ماه و یک سال بعد از عمل جراحی صورت گرفت. تفسیر MRI (۱/۵ تسلا) توسط نورورادیولوژیست با تجربه و انجام V/A (حدت بینایی) و V/F (میدان بینایی) توسط دکتر متخصص افتالمولوژیست مستندسازی شد.

همچنین آزمایشات هورمونال بیماران به همراه فاکتورهای MIB-1 و Mutant P-53 جمع‌آوری گردید.

عمل جراحی از طریق سینوس اسفنوئید با استفاده از میکروسکوپ و یا آندوسکوپ و توسط دو جراح با تجهیزات یکسان صورت گرفت (نوع وسایل در کلیه اعمال جراحی یکسان بوده). بیمارانی که دارای جمیع شرایط گسترش قابل توجه سوپراسلار، تهاجم، سفت بودن قوام و فاصله کم کاروتیدها از هم بودند کاندید کرانیوتومی شدند.

در آدنوم‌های هیپوفیزی مترشحه GH از جنبه غددی، سطح GH پایه  $> 5 \text{ ng/ml}$ ، در ساپرس تست IGF-1 لازم  $> 2 \text{ ng/ml}$  GH، O.G.T.T می‌باشد تعریف کاربردی کنونی که به Remission اندوکرینولوژیک (کنترل شدن از جنبه غددی) در آکرومگالی اشاره دارد ساپرس GH در طول O.G.T.T به  $< 1 \text{ ng/ml}$ ، نرمال شدن سطوح IGF-1 پلاسما که Age-Adjust نیز شده و GH پایه  $< 5 \text{ ng/ml}$  می‌باشد. اگر Remission (کنترل شدن) بر مبنای هر سطح کربتیکال GH نباشد، تنها کرایتریای قابل قضاوت برای پیشگویی یک سطح متوسط GH  $< 2.5 \text{ ng/ml}$  می‌باشد.

۳- نمونه کافی از تومور جهت بررسی MIB-1 و Mutant P-53 موجود باشد.

معیارهای خروج از این مطالعه شامل:

- ۱- انجام درمان‌های قبلی (جراحی یا رادیوتراپی)
- ۲- پاتولوژی Mixed (مخلوط شده)
- ۳- بیماری زمینه‌ای خطرناک (مثل MI وسیع)
- ۴- تشخیص مشکوک آدنوم هیپوفیزی، وجود آپوپلکسی و پرولاکتینوما

در این مطالعه بیماران دارای جمیع شرایط زیر به عنوان فرجام خوب تعریف شدند:

- ۱- فاقد باقیمانده
- ۲- عدم عود رادیولوژیک یا هورمونال (در موارد فانکشنال تومور)، بدیهی است که چنانچه تومور در Remission (کنترل) باقی بماند در این گروه قرار می‌گیرد.
- ۳- بیماران دارای تومورهای فانکشنال که در پیگیری هورمونی سطح هورمونی نرمال داشتند [هر چند به Remission (کنترل) نرفته بودند] و فاقد باقیمانده بوده و ظرف یک سال پیگیری دچار عود رادیولوژیک یا هورمونال نشده باشند.

بنابراین بیمارانی که فاقد یکی از این شرایط بودند به عنوان بیماران با فرجام بد تعریف شدند که این بیماران نیاز به مداخله دیگری مانند جراحی، دارو درمانی، رادیوتراپی، رادیوسرجری یا پیگیری دقیق داشتند.

در نهایت تمامی داده‌ها توسط SPSS نسخه ۱۹ تحلیل شد خطاهای نوع اول و نوع دوم به ترتیب ۰/۰۵ و ۰/۲ و قدرت مطالعه ۸۰٪ در نظر گرفته شد و سطح  $P$  کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار فرض گردید.

#### یافته‌ها

در این مطالعه ۸۳ بیمار در دو گروه تومورهای هیپوفیزی فانکشنال (۳۸ مورد) و نان فانکشنال (۴۵ مورد) از جهت متغیرهای دموگرافیک و مشخصات تومور، توزیع شاخص‌های تومورال و پیگیری‌های بیماران بررسی شدند (جدول ۱). از نظر سنی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه دارای میانگین سنی  $۱۳/۸۳ \pm ۴۵/۶۵$  سال بودند و در سنین ۷۹-۱۸ سال قرار داشتند (جدول ۲).

تشخیص آکرومگالی اغلب در طی حدود ۱۰ سال از بیماری فعال تشخیص داده نمی‌شود.<sup>۱۱</sup>

خیلی از آدنوم‌های مترشحه GH در موقع تشخیص  $>1$  سانتیمتر هستند و دارای اثر فشاری بر روی ساختارهای مجاور یا حتی تهاجم به آنها می‌باشند.<sup>۱۲ و ۱۳</sup> جراحی اغلب اولین انتخاب درمانی برای بیماران آکرومگالی هست هرچند که ممکن است برای بعضی از آنها Curative (علاج‌پذیر) نباشد.<sup>۱۴</sup>

آدنوم‌های کورتیکوتروف (بیماری کوشینگ) از جنبه غددی با افزایش سطوح کورتیزول آزاد ادراری، سایر نشدن کورتیزول با تست دگزامتازون با دز پایین، سایر نشدن کورتیزول با تست دگزامتازون با دز بالا و سطوح ACTH افزایش یافته به طور متوسط (80-200 pg/ml) مشخص می‌شوند. در پروسیجر علاج‌پذیر می‌بایست سطوح کورتیزول صبحگاهی  $<5 \mu\text{g/ml}$  و سطوح ACTH سرم غیرقابل اندازه‌گیری باشد.

در این مطالعه اندازه تومور به صورت ماکرو آدنوم ( $>1\text{cm}$ ) و میکرو آدنوم ( $<1\text{cm}$ ) و تهاجم تومور به صورت دور زدن سینوس کاورنوس مورد توجه قرار گرفت.

نمونه حاصل از جراحی بیماران جهت بررسی شاخص‌های MIB-1 و Mutant P-53 توسط سیستم آزمایشگاهی ارزیابی شد.

در همه نمونه‌ها یک متد بازیابی آنتی ژن به کار رفت، کنترل‌های مثبت و منفی انجام شد و به طور مقتضی واکنش نشان داد. Labeling. Index. (شاخص دارای علامت) به صورت نسبت سلول‌های دارای علامت به کل تعداد سلول‌های آنالیز شده در یک فیلد مشتمل بر ۱۰۰۰ سلول در منطقه‌ای که تراکم سلول‌های دارای علامت، بیشترین بود، تعریف شد.<sup>۱۵-۲۱</sup>

معیارهای ورود به این مطالعه عبارتند از:

۱- انواع مختلف آدنوم‌های هیپوفیزی جراحی شده به روش کرایوتومی یا از طریق ترانس اسفنوئید.

۲- دارای MRI در شش هفته اول پس از جراحی، V/A (حدت بینایی) و V/F (میدان بینایی) در شش ماه اول پس از جراحی و آزمایشات هورمونال در شش هفته اول پس از جراحی

جدول ۱- توزیع متغیرهای دموگرافیک و مشخصات تومور در بیماران شرکت کننده در مطالعه بر حسب فاکتشنال یا غیرفاکشنال بودن تومورها

مقدار احتمال	تومورهای نان فاکشنال (مورد ۴۵)	تومورهای فاکشنال (مورد ۳۸)	متغیرهای مورد بررسی
۰/۰۰۱	۵۰/۳۷±۱۳/۳۵	۳۹/۷۸±۱۲/۲۰	سن (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۷۶۲	۲۴ (۵۳/۳)	۱۹ (۵۰/۰)	جنس مرد (%)
۰/۵۸۱	۲۱ (۴۶/۷۰)	۱۹ (۵۰/۰)	زن (%)
۰/۱۸۸	۱۰/۷۰±۳/۴۵	۱۱/۱۱±۳/۲۱	اندازه تومور (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۰۵۵	۲ (۴/۴)	۰ (۰/۰)	نوع عمل جراحی کراتیوتومی (%)
۰/۰۰۸	۴۳ (۹۵/۶)	۳۸ (۱۰۰/۰)	TSS (%)
۰/۰۵۵	۰ (۰/۰)	۳ (۷/۹)	نوع تومور میکروآدنوم (%)
۰/۰۰۸	۴۵ (۱۰۰/۰)	۳۵ (۹۲/۱)	ماکروآدنوم (%)
۰/۰۰۸	۳۷ (۸۲/۲)	۲۱ (۵۵/۳)	مثبت (%)
۰/۰۰۸	۸ (۱۷/۸)	۱۷ (۴۴/۷)	تهاجم تومور منفی (%)

جدول ۲ - توزیع شاخص های تومورال و پیگیری های بیماران شرکت کننده در مطالعه بر حسب فاکشنال یا غیرفاکشنال بودن تومورها

مقدار احتمال	تومورهای نان فاکشنال (مورد ۴۵)	تومورهای فاکشنال (مورد ۳۸)	متغیرهای مورد بررسی
۰/۹۷۶	۱/۷۳±۱/۹۸	۱/۷۵±۱/۵۹	MIB1 (میانگین ± انحراف معیار) (%)
۰/۷۹۲	۰/۰۷±۰/۲۵	۰/۰۵±۰/۲۲	P53 (میانگین ± انحراف معیار) (%)
۰/۰۰۰	۰ (۰/۰)	۱۷ (۴۴/۷)	جراحی VAVF قبل از عمل نرمال (%)
۰/۰۰۳	۶ (۱۳/۳)	۲۱ (۵۵/۳)	جراحی VAVF پس از عمل نرمال (%)
۰/۹۴۹	۶ (۱۳/۳)	۴ (۱۰/۵)	جراحی بهتر شده (%)
۰/۹۸۷	۳۳ (۷۳/۴)	۱۶ (۴۲/۱)	جراحی مختل (%)
۰/۶۲۱	۲۱ (۴۶/۷)	۱۸ (۴۷/۴)	جراحی بهبود یافته (%)
۰/۶۲۱	۲۴ (۵۳/۳)	۲۰ (۵۲/۶)	جراحی مختل (%)
۰/۹۸۷	۲۱ (۴۶/۷)	۱۸ (۴۷/۴)	جراحی بهبود یافته (%)
۰/۹۸۷	۴ (۸/۹)	۳ (۷/۹)	جراحی مختل (%)
۰/۹۸۷	۲۰ (۴۴/۴)	۱۷ (۴۴/۷)	جراحی بهبود یافته (%)
۰/۶۲۱	۵ (۱۱/۱)	۳ (۷/۹)	جراحی مختل (%)
۰/۶۲۱	۴۰ (۸۸/۹)	۳۵ (۹۲/۱)	جراحی بهبود یافته (%)

از ۸۳ بیمار مورد مطالعه، ۳۸ بیمار دارای تومور فانکشنال بودند که پس از جراحی ۱۸ بیمار دارای باقیمانده شدند، ۱۴ بیمار که دارای باقیمانده در در سینوس کاورنوس بودند، جهت رادیوتراپی یا رادیوسرجری ارجاع شده و ۴ بیمار تحت درمان دارویی و پیگیری قرار گرفتند. ۲۰ بیمار دارای تومور فانکشنال پس از جراحی فاقد باقیمانده بودند که از اینها ۱۶ بیمار به Remission (کنترل) رفته بودند و ۴ بیمار دارای سطح نرمال هورمونی بودند که در بین این چهار نفر در طی پیگیری، سه بیمار دچار عود شدند که عمل جراحی مجدد برای آنها صورت گرفت (به صورت تأخیری جراحی صورت گرفت و نه در طی ۲۴-۴۸ ساعت) و یک بیمار دیگر در طی پیگیری دچار عود نشد و نیاز به درمان دیگری پیدا نکرد. درصد MIB-1 به طور میانگین ۱/۷۴ درصد با انحراف معیار ۱/۸۰ درصد بود. همچنین درصد P-53 به طور میانگین ۰/۰۶ درصد با انحراف معیار ۰/۲۳ درصد بود (یادآوری: آدنومهای آتیپیکال به صورت  $MIB-1 \leq 3\%$  و رنگ آمیزی هسته‌ای وسیع P-53 مشخص می‌شود).

میانگین حجم تومورهای مورد مطالعه  $10/89 \text{ cm}^3$  با انحراف معیار  $3/33$  بود که کمترین و بیشترین اندازه تومور به ترتیب  $3/7 \text{ cm}^3$  و  $14/50 \text{ cm}^3$  به دست آمد.

از نظر عملکردی ۴۵ مورد از تومورها ( $54/2\%$ ) نان فانکشنال و ۳۸ مورد ( $45/8\%$ ) فانکشنال بودند که از این تعداد ۳۱ مورد آن اکرومگالی و ۷ مورد آن کوشینگ بوده است.

از ۸۳ بیمار مورد مطالعه ۴۵ بیمار دارای تومور نان فانکشنال بودند که ۲۱ بیمار از آنها پس از جراحی دارای باقیمانده بودند بیمارانی که دارای باقیمانده در سینوس کاورنوس بودند جهت رادیوتراپی یا رادیوسرجری ارجاع شده و مابقی بیماران با MRI، V/A (حدت بینایی) و V/F (میدان بینایی) تحت پیگیری قرار گرفتند که در این بین یک بیمار در طی پیگیری با توجه به MRI و اختلال جدید در V/A (حدت بینایی) و V/F (میدان بینایی)، عمل جراحی مجدد شد (به صورت تأخیری جراحی صورت گرفت و نه در طی ۲۴-۴۸ ساعت) (جداول ۳-۷).

جدول ۳- توزیع شاخص‌های تومورال در بیماران شرکت کننده در مطالعه بر حسب جنس

مقدار احتمال	زن (۴۰ مورد)	مرد (۴۳ مورد)	شاخص‌های مورد بررسی
۰/۳۱۹	$1/53 \pm 1/48$	$1/93 \pm 2/05$	MIB1 (میانگین $\pm$ انحراف معیار) (%)
۰/۱۹۸	$0/03 \pm 0/158$	$0/09 \pm 0/294$	P53 (میانگین $\pm$ انحراف معیار) (%)

جدول ۴- توزیع شاخص‌های تومورال در بیماران شرکت کننده در مطالعه بر حسب تهاجم تومور

مقدار احتمال	مثبت (۵۸ مورد)	منفی (۲۵ مورد)	شاخص‌های مورد بررسی
۰/۵۹۲	$1/81 \pm 1/99$	$1/58 \pm 1/27$	MIB1 (میانگین $\pm$ انحراف معیار)
۰/۶۱۶	$0/07 \pm 0/25$	$0/04 \pm 0/20$	P53 (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

جدول ۵- توزیع شاخص‌های تومورال در بیماران شرکت کننده در مطالعه بر حسب نتایج MRI پس از عمل جراحی

مقدار احتمال	هیچکدام (۳۲ مورد)	عود (۷ مورد)	Remaining (۳۹ مورد)	شاخص‌های مورد بررسی
۰/۵۰۷	$2/89 \pm 1/81$	$2/21 \pm 2/88$	$1/51 \pm 1/57$	MIB1 (میانگین $\pm$ انحراف معیار)
۰/۶۳۹	$0/05 \pm 0/22$	$0/14 \pm 0/37$	$0/05 \pm 0/22$	P53 (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

جدول ۶- توزیع شاخص‌های تومورال در بیماران شرکت‌کننده در مطالعه بر حسب نیاز به عمل جراحی مجدد

عمل جراحی مجدد	منفی (۷۵ مورد)	مثبت (۸ مورد)	مقدار احتمال
MIB1 (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	$1/72 \pm 1/69$	$1/91 \pm 2/71$	۰/۷۵۱
P53 (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	$0/05 \pm 0/22$	$0/13 \pm 0/35$	۰/۴۲۴

جدول ۷- توزیع شاخص‌های تومورال در بیماران شرکت‌کننده در مطالعه بر حسب نتایج فرجام

شاخص‌های مورد بررسی	فرجام بد (۴۶ مورد)	فرجام خوب (۳۷ مورد)	مقدار احتمال
MIB1 (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	$1/62 \pm 1/80$	$1/89 \pm 1/81$	۰/۴۹۰
P53 (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	$0/07 \pm 0/25$	$0/05 \pm 0/22$	۰/۸۳۴
حجم تومور	$11/24 \pm 3/12$	$10/45 \pm 3/57$	۰/۲۸۸
تهاجم	۳۹	۱۹	۰/۰۰۱

## بحث

آسیب دیده یا نرمال شدند. این مقدار در تومورهای نان فاکشنال حدود ۸۶ درصد بود که با توجه به اینکه علایم بیمار در تومورهای نان فاکشنال، ناشی از علائم فشاری و در تومورهای فاکشنال مربوط به علائم هورمونال می‌باشد، این نتایج مورد انتظار بود که با ادبیات پزشکی نیز هماهنگی داشت.

در مورد تهاجم تومور اختلاف آماری معنی‌داری میان دو گروه وجود داشت به گونه‌ای که تومورهای نان فاکشنال از درصد تهاجم بالاتری برخوردار بودند (۸۲٪ در مقابل ۵۵٪).

در تومورهای مهاجم مقدار MIB1 و P53 از گروه‌های بدون تهاجم بیشتر بود که البته اختلاف آماری بدست آمده معنی‌دار نبود.

در مطالعه Thapar و همکارانش،<sup>۲۲</sup> ki-67 با ارزش ۳٪ دارای حساسیت ۷۳٪ و اختصاصیت ۹۷٪ در افتراق آدنوم‌های مهاجم از آدنوم‌های غیرمهاجم بود.

Suliman و همکارانش<sup>۲۵</sup> ki-67 با ارزش ۳/۵ درصد را برای افتراق تومورهای مهاجم ارائه کردند.

در مطالعه Fusco و همکارانش<sup>۱۸</sup> آدنوم‌های با تهاجم به سینوس کاورنوس، سطح ki-67 بالاتری داشتند. آنها نتیجه‌گیری کردند که سطح ki-67 در همه افرادی که برای

سن ابتلا به تومور در بیماران گروه فاکشنال به میزان معنی‌داری نسبت به گروه نان فاکشنال کمتر بود در حالی که حجم تومور در این بیماران بزرگتر بود. اما از نظر آماری این ارتباط معنی‌دار نبود و با یافته‌های دیگر مقالات مطابقت داشت.

در این مطالعه ۹۲٪ تومورهای فاکشنال و ۱۰۰٪ تومورهای نان فاکشنال ماکرو آدنوم بودند و سطوح MIB-1 و P-53 در دو گروه فاکشنال و نانفاکشنال معنی‌دار نبودند.

در مطالعه Jaffrain و همکارانش، سطح Ki-67 در آدنوم‌های بزرگتر، بیشتر است درحالی‌که در مطالعه Pinto و Bronstein، سطح Ki-67 مستقل از اندازه آدنوم‌هاست. Ferreira و همکارانش یک نوع ارتباط بین P-53 و حجم آدنوم‌های نان فاکشنال یافتند، اما بیان این مسئله برای Ki-67 امکان نداشت.<sup>۲۲-۲۴</sup>

در مطالعه حاضر اختلاف آماری معنی‌داری میان تومورهای فاکشنال و نان فاکشنال از نظر V/A (حدت بینایی) و V/F (میدان بینایی) قبل و پس از عمل جراحی وجود داشت. ۵۲ درصد تومورهای فاکشنال از نظر V/A (حدت بینایی) و V/F (میدان بینایی) پس از عمل جراحی،

Peak و همکارانش<sup>۳۳</sup> و Nakabayashi و همکارانش<sup>۳۴</sup> یک ارتباط بین ki-67 و عود بعد از جراحی آدنوم‌های هیپوفیزی گزارش کردند در حالی که دیگر مطالعات چنین ارتباطی را پیدا نکردند.<sup>۲۶، ۲۵ و ۲۶</sup>

برحسب مطالعه Ozer و همکارانش تومورهای با عود چندین باره، سطح بالاتری از P-53 را نشان می‌دهند.<sup>۲۵</sup> در مطالعه دکتر میثم علی محمدی و همکارانش<sup>۳۷</sup> که بر روی آدنوم‌های هیپوفیزی مترشحه GH انجام شد، سطوح ki-67 در بین بیماران با تومورهای باقیمانده پس از جراحی و در بیماران با عود هورمونی، بالاتر بود همچنین P-53 به طور مشخصی در بین بیماران با عود رادیولوژیک سطح بالاتری داشت. در تومورهای مهاجم به طور قابل توجهی ki-67 و P-53 سطح بالاتری داشتند.

به نظر می‌رسد براساس ادبیات پزشکی، هنوز بر سر اینکه MIB-1 و P-53 لزوماً با تهاجم تومور، عود و نیاز به عمل جراحی مجدد در آدنوم‌های هیپوفیز مرتبط باشد، اتفاق نظر وجود ندارد.

براساس نتایج مطالعه ما هر چند میانگین سطح MIB-1 و P-53 در موارد تهاجم، عود و نیاز به عمل جراحی مجدد به ترتیب نسبت به عدم تهاجم، نبود عود و عدم نیاز به عمل جراحی مجدد بیشتر بود، اما این اختلاف آماری، ارتباط معنی‌داری نداشت. انجام مطالعات با حجم نمونه بیشتر ممکن است در روشن‌تر نمودن مسأله مفید باشد و نشان دهد که آیا متغیرهای فوق عوامل مخدوش‌کننده هستند یا به عنوان متغیرهای مستقل می‌توان در بررسی‌های بالینی از آنها استفاده کرد.

تنها فاکتوری که به طرز قابل اعتمادی، قابلیت پیشگویی فرجام تومورها را دارد تهاجم تومور می‌باشد ( $P=0.001$ ).

با تعریف ارائه شده برای فرجام تومور (نیاز یا عدم نیاز به درمان مجدد) و براساس نتایج بدست آمده MIB-1 و P-53 نقش پروگنوستیک قابل توجهی در تعیین فرجام بیماران آدنوم هیپوفیز ندارند و نیاز به بررسی بیشتر دارند.

جراحی آدنوم‌های هیپوفیزی آماده می‌شوند، اندازه‌گیری شود.

برحسب مطالعه Yarman و همکارانش<sup>۲۶</sup> رفتار تهاجمی آدنوم‌های نان فانکشنال با سطوح مختلف ki-67 و P-53 هیچ ارتباطی نشان نداد.

Muller و همکارانش<sup>۲۷</sup> نتیجه‌گیری کردند که هیچ مارکر شناخته شده IHC قادر به تمایز بین آدنوم‌های مهاجم و غیرمهاجم نمی‌باشد.

در مطالعه‌ای که توسط Thapar و همکارانش انجام گردید مورد آدنوم غیرمهاجم، ۳۳ مورد آدنوم مهاجم و ۷ مورد کارسینوم اولیه هیپوفیز مورد بررسی قرار گرفت. میانگین Ki-67 در آدنوم غیرمهاجم  $1/37 \pm 0/15$  درصد، آدنوم مهاجم  $4/66 \pm 0/57$  درصد و کارسینوم هیپوفیز  $11/91 \pm 3/41$  درصد بود.<sup>۲۸</sup>

در مطالعه Gandour و همکارانش با عنوان شاخص‌های بیولوژیک آدنوم‌های مهاجم هیپوفیز با درگیری سینوس اسفنونئید، ۱۰ مورد آدنوم مهاجم هیپوفیز با ۱۰ مورد آدنوم غیرمهاجم هیپوفیز و ۵ مورد بافت هیپوفیز نرمال مقایسه شدند. ایندکس ki-67 بالاتر از حد طبیعی بود اما در هر دو گروه مشابه بود. در هیچ کدام از نمونه‌ها P53 شناسایی نگردید.<sup>۲۹</sup>

در مطالعه‌ای که توسط Thapar و همکارانش انجام گردید درصد موارد مثبت از نظر P53 در آدنوم غیرمهاجم صفر درصد، آدنوم مهاجم  $15/2\%$  و کارسینوم هیپوفیز  $100\%$  بود ( $P<0.001$ ).<sup>۳۰</sup>

در سایر موارد مانند جنس، نوع عمل جراحی، نوع تومور، باقیمانده تومور، نتایج MRI پس از عمل جراحی و همچنین عمل جراحی مجدد اختلاف آماری معنی‌داری میان تومورهای فانکشنال و نان فانکشنال وجود ندارد.

در بعضی مطالعات سطح ki-67 ارتباط قابل توجهی با جنس دارد. در بعضی مطالعات، سطح بالاتری در مردان در حالیکه در برخی مطالعات، سطح بالاتری در زنان گزارش شده است.<sup>۳۱، ۳۲ و ۳۳</sup>

### نتیجه‌گیری

در نهایت بر طبق نتایج مطالعات قبلی و تحقیق حاضر، از بین فاکتورهای مهاجم تومور، حجم تومور، MIB-1 و Mutant P-53 تنها فاکتور پیش‌بینی‌کننده در فرجام تومور، مهاجم تومور می‌باشد و مابقی فاکتورها می‌توانند نقش مخدوش‌کننده داشته باشند. در این مطالعه تومورهای نان‌فانکشنال از فانکشنال مهاجم‌تر بودند و ارتباطی میان فاکتورهای MIB-1 و Mutant P-53 با باقیمانده تومور یافت نشد.

### محدودیت‌ها

- ۱- ناکامل بودن تعدادی از پرونده‌های قبلی
- ۲- عدم مراجعه برخی از بیماران جهت پیگیری
- ۳- بررسی در کلیه انواع مختلف تومورهای هیپوفیز که منجر به کم بودن تعداد نمونه‌ها در هر زیر گروه گردیده و می‌تواند بررسی آماری را دچار خدشه نماید
- ۴- عدم در دسترس بودن بودجه کافی برای بررسی تعداد نمونه‌های بیشتر و مدت طولانی‌تر



**Abstract:****Prognostic Significance of Mutant P-53 & MIB-1 Level upon the Outcome of Patients Underwent Operation for Various Pituitary Adenomas**

*Shirani BidAbadi M. MD\**, *Amirjamshidi A. MD\*\**, *Karimi Yarandi K. MD\**

*Moradi Tabriz H. MD\*\*\**, *Hossaini S. M. MD\*\*\*\**, *Ghazi Mirsaeed S. Sh. MD\*\*\*\**

(Received: 28 March 2016 Accepted: 21 June 2016)

**Introduction & objective:** The third common primary intracranial tumors are pituitary adenomas. Atypical pituitary tumors are characterized by MIB-1>3% & significant P53 nuclear staining. The aim of this study is to evaluate the relationship of the mutant P-53 & MIB-1 level with the outcome of these tumors.

**Materials & Methods:** This Cohort study is conducted in both retrospective & prospective phases from April 2013 to October 2015, 83 patients were enrolled, and inclusion criteria were presence of radiological, clinical or endocrinologic evidence of functional or non-functional pituitary adenomas. Besides, all the patients underwent surgery, whether trans-sphenoidal or trans-cranial, for evacuation of adenomas. Follow-up radiologic and clinical evaluation were done 6 weeks, 6months, and one year after the surgery in all the cases.

**Results:** The non-functional tumors were significantly more aggressive (82.2% versus 55.3% in functional adenomas) ( $P=0.008$ ). No significant relationship was found between outcome MIB-1 & P53 levels ( $P=0.49$ ,  $P=0.834$  respectively). On the other hand, invasiveness was significantly related to outcome (39 patients (84.7%) with unaccepted outcome and 19 (51.3%) cases with accepted outcome were invasive,  $P=0.001$ ).

**Conclusions:** Among invasiveness & MIB-1 & P-53 level, the role reliable prognostic factors for anticipating the outcome seems to be invasiveness and the other factors can be just assumed as confounder factors.

**Key Words: Pituitary Adenoma, MIB-1, P-53**

\* *Assistant Professor of Neurosurgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Sina Hospital, Tehran, Iran*

\*\* *Professor of Neurosurgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Sina Hospital, Tehran, Iran*

\*\*\* *Associate Professor of Pathology, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Sina Hospital, Tehran, Iran*

\*\*\*\* *Resident of Neurosurgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Sina Hospital, Tehran, Iran*

## References:

1. Jane Jr, Thopar K, Laws Jr. ER: Pituitary tumors: functioning and non-functioning, In: winn HR (ed): Youmans. neurological surgery (6<sup>th</sup> edition). Vol 2 Philadelphia: saunders, 2011: 1476-1510.
2. Horn K, Erhardt F, Fahlbusch R, Pickardt CR, Werder KV, Scriba PC. Recurrent goiter, hyperthyroidism, galactorrhea and amenorrhea due to a thyrotropin and prolactin-producing pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976; 43: 137-43. [PubMed].
3. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol* 2012. 2012, 540398. [PMCfreearticle] [PubMed].
4. Jaffrain-Rea ML, Di Stefano D, Minniti G, Esposito V, Bultrini A, Ferretti E, et al. A critical reappraisal of MIB-1 labelling index significance in a large series of pituitary tumours: Secreting versus non-secreting adenomas. *Endocr Relat Cancer.* 2002; 9: 103-13. [PubMed].
5. Filippella M, Galland F, Kujas M, Young J, Faggiano A, Lombardi G, et al. Pituitary tumour transforming gene (PTTG) expression correlates with the proliferative activity and recurrence status of pituitary adenomas: A clinical and immunohistochemical study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 536-43. [PubMed].
6. Righi A, Agati P, Sisto A, Frank G, Faustini-Fustini M, Agati R, et al. A classification tree approach for pituitary adenomas. *Hum Pathol.* 2012; 43: 1627-37. [PubMed].
7. Lloyd RV, Kovacs K, Young WF, Farrel WE, Asa SL, Trouillas J, et al. Tumors of the pituitary. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics: Tumors of Endocrine Organs.* Lyon: IARC; 2004. pp. 10-47.
8. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156: 203-16. [PubMed].
9. M.C. Oliveira, C.P. Marroni, C.B. Pizarro, et al. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2002; 35: 561-565.
10. Stephen J, Hentschel, Ian E Mc, Cutcheon, Wayne Moore, et al. *Can J Neurol. Sci.* 2003; 30: 215-219.
11. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009; 119: 3189-202. [PMC freearticle] [PubMed].
12. DeGroot L. 4<sup>th</sup> ed. New York, Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. *Endocrinology*; pp. 167-377.
13. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand.* 1988; 223: 327-35. [PubMed].
14. Swearingen B, Barker FG, 2nd, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 3419-26. [PubMed].
15. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery.* 2006; 59: 341-53. [PubMed].
16. Turner HE, Nagy Z, Gatter KC, Esiri MM, Wass JA, Harris AL. Proliferation, bcl-2 expression and angiogenesis in pituitary adenomas: Relationship to tumour behaviour. *Br J Cancer.* 2000; 82: 1441-5. [PMC freearticle] [PubMed].
17. Gejman R, Swearingen B, Hedley-Whyte ET. Role of Ki-67 proliferation index and p53 expression in predicting progression of pituitary adenomas. *Hum Pathol.* 2008; 39: 758-66. [PubMed].
18. Fusco A, Zatelli MC, Bianchi A, Cimino V, Tilaro L, Veltri F, et al. Prognostic significance of the Ki-67 labeling index in growth hormone-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2746-50. [PubMed].
19. Knosp E, Kitz K, Perneczky A. Proliferation activity in pituitary adenomas: Measurement by monoclonal antibody Ki-67. *Neurosurgery.* 1989; 25: 927-30. [PubMed].
20. Hsu DW, Hakim F, Biller BM, de la Monte S, Zervas NT, Klibanski A, et al. Significance of proliferating cell nuclear antigen index in predicting pituitary adenoma recurrence. *J Neurosurg.* 1993; 78: 753-61. [PubMed].
21. Wolfsberger S, Wunderer J, Zachenhofer I, Czech T, Böcher-Schwarz HG, Hainfellner J, et al. Expression of cell proliferation markers in pituitary adenomas – correlation and clinical relevance of MIB-1 and anti-topoisomerase-IIalpha. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146: 831-9. [PubMed].
22. Thapar K, Scheithauer BW, Kovacs K, Pernicone PJ, Laws ER., Jr p53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: Correlation with invasiveness and tumor growth fractions. *Neurosurgery.* 1996; 38: 765-70. [PubMed].
23. Hentschel SJ, McCutcheon IE, 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: 215-9. [PubMed].
24. Oliveira MC, Marroni CP, Pizarro CB, Pereira-Lima JF, Barbosa-Coutinho LM, Ferreira NP. Expression of p53 protein in pituitary adenomas. *Braz J Med Biol Res.* 2002; 35: 561-5. [PubMed].
25. Suliman M, Royds J, Cullen D, Timperley W, Powell T, Battersby R, et al. Mdm2 and the p53 pathway in human pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 317-25. [PubMed].

26. Yarman S, Kurtulmus N, Canbolat A, Bayindir C, Bilgic B, Ince N. Expression of Ki-67, p53 and vascular endothelial growth factor (VEGF) concomitantly in growth hormone-secreting pituitary adenomas; which one has a role in tumor behavior? *Neuro Endocrinol Lett.* 2010; 31: 823-8. [PubMed].
27. Müller W, Saeger W, Wellhausen L, Derwahl KM, Hamacher C, Lüdecke DK. Markers of function and proliferation in non-invasive and invasive bi-and plurihormonal adenomas of patients with acromegaly: An immunohistochemical study. *Pathol Res Pract.* 1999; 195: 595-603. [PubMed].
28. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer B, et al. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas an analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurgery.* 1996; 38: 99-107.
29. Gandour-Edwards R, Kapadia SB, Janecka IP, et al. Biologic markers of invasive pituitary adenomas involving the sphenoid sinus. *Modern Pathology.* 1995; 8: 160-164.
30. Thapar K, Scheithauer BW, Kovacs K, et al. P-53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: correlation with invasiveness and tumor growth fractions. *Neurosurgery.* 1996; 38: 765-771.
31. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: A clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 2102-7. [PubMed].
32. Adams EF, Brockmeier S, Friedmann E, Roth M, Buchfelder M, Fahlbusch R. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients harboring gsp-positive and gsp-negative pituitary tumors. *Neurosurgery.* 1993; 33: 198-203. [PubMed].
33. Paek KI, Kim SH, Song SH, Choi SW, Koh HS, Youm JY, et al. Clinical significance of Ki-67 labeling index in pituitary macroadenoma. *J Korean Med Sci.* 2005; 20: 489-94. [PMCFreearticle] [PubMed].
34. Nakabayashi H, Sunada I, Hara M. Immunohistochemical analyses of cell cycle-related proteins, apoptosis, and proliferation in pituitary adenomas. *J Histochem Cytochem.* 2001; 49: 1193-4. [PubMed].
35. Ozer E, Canda MS, Ulukus C, Guray M, Erbayraktar S. Expression of Bcl-2, Bax and p53 proteins in pituitary adenomas: An immunohistochemical study. *Tumori.* 2003; 89: 54-9. [PubMed].
36. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Stefanescu L, Horvath E, Pernicone PJ, et al. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: An analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurgery.* 1996; 38: 99-106. [PubMed].
37. Alimohammadi M, Ownagh V, Mahouzi L, Ostovar A, Abbassioun K, Amirjamshidi A. The impact of immunohistochemical markers of Ki-67 and P-53 on the long-term outcome of growth hormone-secreting pituitary adenomas: A cohort study. *Asian J Neurosurg.* 2014 Jul- Sep; 9(3): 130-136.