5. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, Kriterien zur Verbesserung der Beurteilung des Wachstumsverhaltens bei nicht-hormonsezernierenden Hypophysenadenomen (NSA) zu finden. Als wesentliche Methodik wurde dafür die anhand von MR-Bildserien berechnete Wachstumsgeschwindigkeiten mit immunhistochemisch nachweisbaren Markern (MIB1, PCNA, p53 und IGF1) korreliert. Mit einem hierzu entwickelten und leicht reproduzierbaren Verfahren mittels coronarer T1 gewichteter MR-Bilder wurde die Wachstumsgeschwindigkeit in mm/Jahr berechnet. Dies wurde mit Hilfe einer erstmals verfügbaren digitalen Kamera (Casio QV 10) dokumentiert und im Computer gespeichert. Die Berechnung der Wachstumsgeschwindigkeit erfolgte durch die Auswertung von 4 Parametern: 1. der breiteste Tumordurchmesser, 2. Höhe und 3. Breite des Tumors und 4. der im Vergleich am meisten zugenommene Durchmesser bei asymmetrischen Wachstum. Ausgehend von dem Meßwert, der am stärksten zugenommen hatte. Diese Differenz wurde durch die Anzahl der beobachteten Monate dividiert und mit 12 multipliziert, so daß man dann die Wachstumsgeschwindigkeit in mm/Jahr erhielt. Die langsamste meßbare Wachstumsrate lag bei 0,3 mm/Jahr bei einer Beobachtungszeit von 4 Jahren. Die schnellste gemessene Wachstumsgeschwindigkeit lag bei 9 mm/Jahr.

Bei insgesamt 32 Patienten wurden 45 Tumorpräparate (von der aktuellsten Operation und zum Teil aus Voroperationen stammend) immunhistochemisch klassifiziert und dann auf die vier Tumormarker PCNA, MIB1, p53, IGF1 untersucht. Die Unterteilung der NSA in immunhistologische Untergruppen ergab 16 Nullzelladenome, 12 gonadotrope Adenome, 3 onkozytäre Adenome und 1 α-Subunit-Adenom.

Zwei Drittel der NSA wiesen eine positive Kernfärbung für PCNA auf (von 0,013-bis 7,136/pro Gesichtsfeld, im Mittel 1,714). Unter Berücksichtigung des jeweils höchsten PCNA- Labelling-Index (LI) bei mehrfach untersuchtem Tumormaterial ergab sich für PCNA eine signifikante positive Korrelation mit der gemessenen Wachstumsgeschwindigkeit. Der PCNA-LI korrelierte ebenfalls mit dem MIB1-LI. Andererseits konnte jedoch keine Korrelation zwischen MIB1 und der klinischen Wachstumsgeschwindigkeit nachgewiesen werden. Mit diesem Ergebnis läßt sich belegen, daß PCNA bei nicht-hormonsezernierenden HA als Proliferationsmarker zu verwerten ist.

Der weitere Vergleich von PCNA und MIB1 mit klinischen Parametern ergab u.a. keine Korrelation mit der Invasivität, prae-operativen Tumorgröße und Geschlecht der Patienten.

Mit dem Ziel, aggressivere NSA zu identifizieren wurden die Tumorpräparate auf die Expression von p53 untersucht. Dabei konnte nachgewiesen werden, daß p53 nur bei invasiv wachsenden Tumoren auftritt, wenn auch insgesamt nur mit geringer Häufigkeit bei NSA nachweisbar. Nicht-invasive NSA zeigten in keinem einzigen Fall eine p53-Expression. Hinsichtlich der Zuverlässigkeit lag die Markierung von invasiven Tumoren bei 18 % (aktuellste Operation) bzw. 32 % (unter Berücksichtigung aller untersuchten Tumorpräparate). Dies spricht somit für eine hohe Spezifität von p53 bei geringer ausgeprägter Sensitivität. Spekulativ bleibt, ob die geringere Sensitivität als Ursache für die fehlende Korrelation von p53 und der gemessenen Wachstumsgeschwindigkeit gelten könnte. Des weiteren konnten wir eine statistisch signifikante Korrelation zwischen p53-Positivität und MIB1 und PCNA-Expression nachweisen. Andererseits konnte keine positive Korrelation von MIB1 und PCNA-Expression bezüglich Invasivität hergestellt werden, eine Erklärung hierfür könnte die geringe Häufigkeit der p53-Expression sein.

In diesem Untersuchungskollektiv zeigte sich durch eine fehlende Korrealtion des IGF1-Expressionsgrades und der Wachstumsgeschwindigkeit kein Hinweis auf eine mögliche Proliferationsfunktion von IGF1 bei NSA. Bei dem Antikörper PTHrP wurde der Versuch unternommen eine immunhistochemische Untersuchungsmethode zu etablieren. Als Positivkontrolle diente ein Hautpräparat. Bei der Untersuchung von 20 NSA-Präparaten fand sich kein positives Ergebnis für PTHrP, so daß von einer weiteren Untersuchung Abstand genommen wurde.

Die Auswertung der MR-Nachuntersuchungen postoperativer Tumorreste erbrachte einen sinnvollen Nachuntersuchungsplan in folgenden Schritten: erste Aufnahme 6 bis spätestens 12 Monate nach der Operation und Wiederholungen einmal järhlich für mindestens 5 Jahre, um festzustellen, ob ein Tumorrest vorhanden ist und wie schnell er wächst. Danach können die Zeitabstände bei fehlendem Wachstum fraglicher Adenomreste vergrößert werden. Eine Kontrollaufnahme nach 8-10 Jahren postoperativ ist ratsam, um äußerst selten beobachtete sehr langsam wachsende Tumoren zu erfassen.

Als praktisches Ergebnis dieser Studie konnte ein System zur Tumorwachstumsbestimmung und digitalen Archivierung erarbeitet werden. Die Untersuchungen ergaben eine statistisch signifikante Korrelation der Wachstumsgeschwindigkeit mit dem PCNA- Färbeindex und eine positive Korrelation der Invasivität mit der p53-Expression. Somit weisen die Ergebnisse daraufhin, daß durch die routinemäßige Anwendung von PCNA und p53 Informationen bezüglich des biologischen Verhaltens von NSA gewonnen werden können und diese für die weitere Betreuung der Patienten von Nutzen sein können.