

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Neuropathologie

Direktor Prof. Dr. Markus Glatzel

Rezidierte Hypophysenadenome - Morphologische Vergleiche zwischen Ersttumor und Rezidiv

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Maximilian Müller
aus Nürnberg

Hamburg 2016

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 23.05.2016**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Wolfgang Saeger

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Jörg Flitsch

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	4
1.1 Einführung	4
1.2 Die Hypophyse und ihre Hormone	5
1.3 Das Hypophysenadenom	6
1.4 Einteilung von Hypophysenadenomen	7
1.4.1 Funktionell	7
1.4.2 Radiologisch	7
1.4.3 Klassifikation von Hypophysenadenomen	7
1.4.4 Spezielle Klassifikation der Hypophysenadenome	8
1.5 Das Tumorsuppressorgen p53	9
1.6 Der Proliferationsmarker Ki-67	10
1.7 Ziel der vorliegenden Dissertation	10
2 Material und Methoden	11
2.1 Statistische Grundlagen	11
2.1.1 Der Korrelationskoeffizient nach Pearson	11
2.1.2 Der Spearman's Rho Test	12
2.1.3 Test auf Signifikanz	12
2.1.4 Der T-Test	13
2.1.5 Der Wilcoxon-Test	13
2.2 Das Patientenkollektiv	13
2.3 Adenotypen	16
2.4 Typen rezidivierter Adenome	17
3 Ergebnisse	18
3.1 Vergleich des Ki-67-Werts ohne Berücksichtigung eines Cut-Off-Werts	18
3.2 Vergleich des Ki-67-Werts mit Berücksichtigung eines Cut-Off-Werts	21
3.3 Vergleich des p53-Index	23
3.4 Änderung in der Differenzierung der Adenome	27
3.5 Änderungen im Hormongehalt	30
4 Diskussion	31
4.1 Vergleich von Ki-67 und p53 in Ersttumor und Rezidiv	31
4.2 Transdifferenzierungen	38
4.3 Änderungen im Hormongehalt	39
5 Zusammenfassung	40
6 Literatur	42
7 Danksagung	47
8 Eidesstattliche Erklärung	47
9 Anhang	47

Abkürzungsverzeichnis

r: Rezidiv
R: Residual
w: weiblich
m: männlich
N: Anzahl Fälle
ACTH: Adrenocorticotropes Hormon
CRH: Corticotropin releasing hormone
AVP: Arginine vasopressin
GH / STH: Growth-hormone / Somatotropes Hormon
GHRH: Growth-hormone releasing hormone
IGF1: Insulin-like growth factor 1
TSH: Thyreotropin
TRH: Thyreotropin releasing hormone
FSH: Follikelstimulierendes Hormon
LH: Luteinisierendes Hormon
GnRH: Gonadotropin releasing hormone
POMC: Proopiomelanocortin
MSH: Melanotropin
MIB-1: Mindbomb E3 Ubiquitin Protein Ligase 1
LI: Labeling index
z.B.: zum Beispiel
vgl.: vergleiche
Abb.: Abbildung
Tab.: Tabelle
bzw.: Beziehungsweise
etc.: et cetera
pos.: positiv
KK: Korrelation
Sig.: Signifikanz
TVDT: Tumor Volume Double Time
Pit-1: pituitary protein transcription factor 1

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die Hypophyse ist die wichtigste Hormondrüse des menschlichen Körpers, ohne die ein Leben nicht möglich wäre. Im Zeitalter von Vor- und Nachsorgeuntersuchungen ist es

hilfreich, Parameter messen zu können, die anzeigen ob es nach einer erfolgreichen Resektion eines Hypophysenadenoms zu einem Rezidiv kommen wird. Relevante Proliferationsmarker der Tumorprogression sind hierbei vor allem das Ki-67 Antigen und das Tumorsuppressorgen p53. Eine genaue Bestimmung dieser Marker ist wichtig für die Nachsorge. Laut einer Studie von Righi et al. (2012) herrscht die Auffassung, dass Adenome mit erhöhtem Ki-67 Index (>3%) häufiger als andere Adenome postoperativ rezidivieren[37]. Matsuyama et al. (2012) betonen in ihren Studien, dass der Vorhersagewert von solchen Markern im klinischen Alltag kritisch zu betrachten sei, da Hypophysenadenome mit Ki-67-Werten über 3% und massiver p53-Expression selten seien. Dies gelte auch für postoperative und aggressive Tumoren[26].

1.2 Die Hypophyse und ihre Hormone

Die weitere Einführung in die Thematik wird im Folgenden von Cohnen (2012) und Löffler et al. (2014) veranschaulicht:

Die Hypophyse liegt in der Sella turcica und besteht aus der ventral gelegenen Adenohypophyse (75% der Hypophyse), der beim Menschen sehr kleinen Pars media und der dorsal gelegenen Neurohypophyse, die über das Infundibulum mit dem Hypothalamus verbunden ist.[7]

Die Hypophyse teilt sich in die aus dem nicht-neuronalen Kopfektoderm gebildete Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) sowie in die Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen), die aus Neuronen des Hypothalamus entsteht. Die fünf endokrin aktiven Parenchymzelltypen der Adenohypophyse synthetisieren und sezernieren folgende sechs Proteohormone:

ACTH steigert die Glucocorticoidbiosynthese der Nebennierenrinde. Die Sekretion wird durch hypothalamisches CRH und AVP stimuliert und durch Glucocorticoide inhibiert.

GH stimuliert die hepatische IGF1-Sekretion. Die Sekretion wird durch hypothalamisches GHRH und gastrisches Ghrelin stimuliert sowie durch Somatostatin und IGF1 inhibiert.

Prolactin stimuliert die Milchproduktion. Die Sekretion wird durch hypothalamisches Dopamin inhibiert.

TSH steigert die Biosynthese und Sekretion von Schilddrüsenhormonen. Die Sekretion wird durch hypothalamisches TRH stimuliert und durch Schilddrüsenhormone inhibiert.

FSH und **LH** sind für die normale Funktion der Gonaden unerlässlich. Die Sekretion wird durch GnRH stimuliert und durch Sexualsteroiden, Inhibin und GnIH inhibiert.

Aus der Neurohypophyse werden Arginin-Vasopressin und Oxytocin sezerniert: Arginin-Vasopressin steigert die Reabsorption von Wasser in den Nieren und den Blutdruck. Oxytocin stimuliert die Kontraktion glatter Muskelzellen des Uterus und die Lactation.[22]

Des Weiteren sei von Jesko et al. (2007) erwähnt, dass in den kortikotropen Zellen der Adenohypophyse Pro-Opio-Melanocortin (POMC) gebildet wird. Hierbei handelt es sich um ein Pro-Hormon bei der Synthese der Hormone ACTH, MSH sowie der Mediatoren β -Lipotropin und β -Endorphin (Schmerzhemmer). Deshalb werden diese durch CRH stimulierten Zellen auch POMC-Zellen genannt[19].

1.3 Das Hypophysenadenom

Cohnen (2012) gibt in seinem Werk an, dass von allen intrakraniellen Neoplasien 10% Hypophysenadenome sind, die in der Adenohypophyse entstehen. Dabei handelt es sich bei etwa der Hälfte um Prolaktinome und ca. 75% von allen Hypophysenadenomen sind hormonaktiv[7].

Per definitionem handelt es sich laut Saeger (2015) bei Hypophysenadenomen um gutartige glanduläre Geschwülste, die sich von den adenohypophysären Parenchymzellen ableiten. Je nach Differenzierungsgrad sind sie diesen mehr oder weniger strukturell vergleichbar.

Untersuchungen haben ergeben, dass Hypophysenadenome nicht selten sind. Im unausgewählten Sektionsgut ergaben sich Häufigkeiten zwischen 8 und 22,5%.

Hypophysenadenome, die eine bedeutsame Klinik aufweisen, sind eher selten und finden sich bei 8-12% der Patienten mit intrakraniellen Tumoren. Sie kommen in jedem Lebensalter mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 45 und 50 Jahren vor, wobei ein Auftreten vor dem zehnten Lebensjahr sehr selten ist. Ebenso nimmt die Rate im höheren Lebensalter ab. Eine relevante Geschlechterverteilung ist nicht zu verzeichnen[2].

Außerdem werden seit 2004 Adenome, die ein invasives Wachstum sowie einen Ki-67-Proliferationsindex von $>3\%$, eine erhöhte Mitoserate und eine extensive p53-Immunreaktivität aufweisen, als „atypische“ Hypophysenadenome klassifiziert[9].

1.4 Einteilung von Hypophysenadenomen

1.4.1 Funktionell

Die funktionelle Einteilung erfolgt in endokrin inaktive und endokrin aktive Hypophysenadenome, wobei letztere einen Anteil von ca. 60% ausmachen[30].

1.4.2 Radiologisch

Unter radiologischen Gesichtspunkten werden Hypophysenadenome von Siewert et al. (2012) in Mikroadenome ($<1\text{cm}$ Durchmesser) und Makroadenome ($>1\text{cm}$ Durchmesser) eingeteilt. Mikroadenome können in 80-90% der Fälle mittels MRT identifiziert und lokalisiert werden. Da die Hypophyse eine starke Vaskularisierung aufweist, erscheinen sie nach Kontrastmittelanreicherung hypointens (wash-in-wash-out-Phänomen).

Bezüglich der Größe kann man sich auf folgende Einteilung einigen:

- Intraselläre Mikroadenome: Durchmesser $<1\text{cm}$
- Intraselläre Makroadenome: Durchmesser $>1\text{cm}$
- Adenom mit suprasellärer Ausdehnung
- Adenom mit parasellärer Ausdehnung
- Invasives Adenom[41].

1.4.3 Klassifikation von Hypophysenadenomen

Die folgende Tabelle zeigt die empfohlene Klassifikation von Hypophysenadenomen nach der WHO:

Classification of Pituitary Adenomas		
Tumor	Hormones	Transcription factor
Adenomas producing GH		
Somatotroph adenomas		
Densely granulated	GH, α -subunit	Pit-1
Sparsely granulated	GH (weak)	
Mammotroph adenomas	GH, PRL, α -subunit	
Mixed GH- PRL adenomas	GH,PRL, α -subunit	
Plurihormonal GH-producing adenomas	GH, PRL α -subunit, β -TSH	
Adenomas producing PRL		
Lactotroph adenomas		
Sparsely granulated	PRL, α -subunit	Pit-1
Densely granulated	PRL	
Acidophil stem cell adenomas	PRL, GH	
Adenomas producing TSH		
Thyrotroph adenomas	β -TSH, α -subunit	Pit-1, GATA-2
Adenomas producing ACTH		
Densely granulated	ACTH	Tpit
Sparsely granulated	ACTH	
Crooke´s cell adenoma	ACTH	
Adenomas producing FSH, LH		
Gonadotroph adenomas	β -FSH, β -LH, α -subunit	SF-1, ER- α , GATA-2
Plurihormonal adenomas		
Silent subtype 3	Multiple	Multiple
Hormone –negative adenomas		
Null cell adenomas	None	None

GH, growth hormone; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; PRL, prolactin; FSH, follicle stimulating hormone; LH, Luteinizing hormone; TSH, Thyroid-stimulating hormone; Pit-1, Pituitary-specific transcription factor 1; Tpit, T-box transcription factor TBX19; GATA-2, GATA binding protein 2; ER- α , Estrogen receptor alpha; SF1, steroidogenic factor 1.

Abb. 1 (Empfohlene Klassifikation von Hypophysenadenomen entsprechend der WHO) [43]

1.4.4 Spezielle Klassifikation der Hypophysenadenome

In puncto spezielle Klassifikation sagt Saeger (2015) dazu:

Die am weitesten entwickelte, d.h. subtypisierende Einteilung der Hypophysenadenome beruht auf einer detaillierten lichtmikroskopischen Analyse und dem Einsatz der Immunhistologie mit Antikörpern gegen alle bekannten Hypophysenhormone (STH, Prolaktin, ACTH, TSH, FSH und LH). Die Elektronenmikroskopie wird nur noch im Einzelfall benötigt, wenn besondere Adenomtypen (insbesondere das azidophile Stammzelladenom und bestimmte plurihormonale Adenome) von der Lichtmikroskopie zu erraten sind. Es wird ansosnten in der WHO-Klassifikation empfohlen, den Aufwand mindestens den klinischen Erfordernissen anzupassen. Eine Einteilung nur nach lichtmikroskopischen Kriterien ist heute als unzureichend abzulehnen. Eine

lediglich immunhistologische Einteilung führt nicht selten zu unerklärlichen Diskrepanzen mit der Struktur und klinischen Symptomatik. Die Klassifikation nach färberischen Eigenschaften (azidophil, basophil, chromophob) ist völlig überholt, die Einteilung nach dem Bautyp bzw. Wachstumsmuster ist unergiebig. Eine vom Adenomtyp unabhängige zusätzliche Einteilung ist nach proliferativen bzw. prognostischen Kriterien sinnvoll. Es sind dabei

- umschriebene, sowie nicht invasive,
- invasive
- invasive mit Zeichen der erhöhten Proliferation und
- atypische Adenome (siehe oben)

zu unterscheiden.[2]

1.5 Das Tumorsuppressorgen p53

Eines der am meisten untersuchten Tumorsuppressorgene kodiert für das p53-Protein. Nach heutigem Wissensstand ist davon auszugehen, dass Mutationen im Suppressorgen p53 einen entscheidenden Schritt für die Karzinogenese darstellen. Das p53-Gen kodiert für einen Transkriptionsfaktor, der an der Regulation von Zellzykluskontrolle, Apoptose und DNA-Reparatur beteiligt ist. Eine der am besten untersuchten Funktionen des p53-Proteins besteht in der Aktivierung des G1-Checkpoints des Zellzyklus, wodurch die Zelle vor dem Eintritt in die S-Phase wichtige Zeit zur DNA-Reparatur gewinnt. Ist der DNA-Schaden zu groß und kann nicht mehr vollständig repariert werden, leitet das p53-Protein proapoptotische Faktoren ein, was letztendlich zur Apoptose führt. Das p53-Gen ist auf dem Chromosom 17 lokalisiert[36]. Laut Oliveira et al. (2002) ist die Expression von p53 bisher in Zusammenhang mit Hypophysenadenomen selten untersucht worden und in den verfügbaren Studien konnten unterschiedliche Ergebnisse beobachtet werden. Einige Studien schlugen fehl p53 zu ermitteln, während andere ein mutiertes Protein entdeckten. Gründe für diese Diskrepanzen sind unklar aber unter anderem auf verschiedene Techniken der Immunhistochemie zurückzuführen[32].

1.6 Der Proliferationsmarker Ki-67

Beim Ki-67-Index handelt es sich um ein nukleäres Antigen (Protein), welches in proliferierenden Zellen während den G1-, S-, G2- und M-Phasen des Zellzyklus exprimiert wird. Zur Bestimmung des Ki-67-Antigens wird der Zellmarker MIB-1 verwendet[32].

Das Ki-67-Protein unterscheidet zwischen proliferierenden und ruhenden Zellen. Eine Auszählung der Ki-67 markierten Zellen ergibt schließlich den Proliferationsindex bzw. Ki-67-Labeling-Index[44].

1.7 Ziel der vorliegenden Dissertation

Ziele der vorliegenden Arbeit sind:

- Vergleich der Proliferationsindices zwischen Ersttumor und Rezidiv
- Veränderung der Adenomtypen zwischen Ersttumor und Rezidiv
- Veränderungen im Hormongehalt

Fragestellung:

- Steigert sich die Proliferation?
- Ändert sich die Morphologie?
- Ändert sich die Hormonexpression?

2 Material und Methoden

2.1 Statistische Grundlagen

Für die statistische Analyse und Auswertung der vorliegenden Arbeit wurde das Programm SPSS 21 für das Betriebssystem Windows verwendet. Zur Analyse wurden folgende Tests herangezogen:

- Korrelationsanalysen nach Pearson und Spearman
- T-Test
- Wilcoxon-Test (Rangkoeffizienten)

2.1.1 Der Korrelationskoeffizient nach Pearson

Um einen Zusammenhang zwischen Variablen in einer Maßzahl auszudrücken, kann man sich, wie Brosius (1999) sagt, Korrelationen zu Nutze machen. Dabei wird ein Koeffizient berechnet. Der am häufigsten verwendete Korrelationskoeffizient ist der Pearson'sche Korrelationskoeffizient, meist einfach abgekürzt mit dem Buchstaben "r".

Er lässt sich mittels folgender Formel berechnen[3]:

$$r = \frac{\frac{1}{N-1} \cdot \sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X}) \cdot (Y_i - \bar{Y})}{\sqrt{\frac{1}{N-1} \cdot \sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2} \cdot \sqrt{\frac{1}{N-1} \cdot \sum_{i=1}^N (Y_i - \bar{Y})^2}} = \frac{S_{XY}}{S_X \cdot S_Y}$$

Dabei bezeichnet N die Anzahl der Fälle in der Stichprobe, X und Y stehen für die beiden Variablen, deren Zusammenhang gemessen werden soll, S_X sowie S_Y sind die Standardabweichungen der beiden Variablen, und S_{XY} ist die Kovarianz zwischen X und Y . [3] Der Koeffizient nimmt Werte zwischen +1 und -1 an. Je größer der absolute Wert des Koeffizienten ist, desto stärker ist der lineare Zusammenhang zwischen den Variablen. Ein Wert von +1 zeigt an, daß zwischen den betrachteten Variablen ein perfekter positiver linearer Zusammenhang besteht. [3]

Ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von Null, bedeutet dies, daß kein linearer Zusammenhang zwischen den Variablen besteht (oder zumindest ein solcher Zusammenhang in der betrachteten Stichprobe nicht beobachtet werden konnte).[3] Ein Wert von -1 kennzeichnet entsprechend einen perfekten negativen linearen Zusammenhang.[3]

2.1.2 Der Spearman's Rho Test

Dieser Koeffizient wird ähnlich wie Pearsons Korrelationskoeffizient berechnet. Der Unterschied besteht lediglich darin, daß bei Spearmans Koeffizienten nicht die Variablenwerte, sondern deren Rangwerte betrachtet werden. Wie bei den beiden übrigen Korrelationskoeffizienten liegen auch hier die Werte in dem Bereich zwischen +1 und -1. Das Vorzeichen des Koeffizienten gibt die Richtung und der Betrag die Stärke des Zusammenhangs zwischen den beiden betrachteten Variablen an.[3]

2.1.3 Test auf Signifikanz

Um nun festzustellen ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den zu überprüfenden Variablen besteht muss das Signifikanzniveau berechnet werden[3]:

$$t = r \cdot \sqrt{\frac{N-2}{1-r^2}}$$

Dabei gibt N die Anzahl der Fälle in der Stichprobe an, und r ist der Pearson'sche Korrelationskoeffizient. SPSS berechnet mithilfe des Signifikanzniveaus die Irrtumswahrscheinlichkeit "p". Für den p-Wert wird von der Nullhypothese (maximale Irrtumswahrscheinlichkeit) ausgegangen. Die Signifikanz ist eine Sicherheitswahrscheinlichkeit. Der Wert gibt an wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass mit dem Ergebnis ein Irrtum vorliegt. Bei dieser Art der Berechnung wird in der Regel, wie auch hier mit einem Signifikanzniveau von 5% gearbeitet.

Das heißt, alle Ergebnisse die mit einer Signifikanz von unter 5 % behaftet sind gelten als glaubwürdig. Ist die Wahrscheinlichkeit höher als 5%, sollte das Ergebnis verworfen werden. SPSS kennzeichnet in den Ergebnistabellen Werte mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ mit einem * und Werte von $p < 0,01$ mit **.

2.1.4 Der T-Test

Mit Hilfe der T-TEST-Prozeduren werden Aussagen über Mittelwerte getroffen. Dabei wird versucht, aus den Beobachtungen einer Stichprobe Rückschlüsse auf die Grundgesamtheit zu ziehen.[3] Um anhand von Stichprobenbeobachtungen Rückschlüsse über Mittelwerte auf die Grundgesamtheit ziehen zu können, wird oftmals der Wert t als Prüfmaß herangezogen. Dieser Wert folgt einer bekannten Verteilung, der t -Verteilung, so daß durch Vergleich eines für eine konkrete Stichprobe berechneten t -Wertes mit den Werten, die nach der t -Verteilung zu erwarten gewesen wären, Rückschlüsse von der Stichprobe auf die Grundgesamtheit möglich sind.[3]

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{S_1^2}{N_1} + \frac{S_2^2}{N_2}}}$$

X_1 und X_2 sind die Stichprobenmittelwerte der beiden miteinander zu vergleichenden Gruppen, S_1^2 und S_2^2 bezeichnen die empirischen Varianzen, und N_1 und N_2 geben die Anzahl der Fälle in den beiden Gruppen an.[3]

2.1.5 Der Wilcoxon-Test

Dieser Test wurde hier nur am Rande verwendet, um eventuell vorhandene Tendenzen abzuschätzen. Für die Ergebnisse spielte er allerdings keine Rolle.

2.2 Das Patientenkollektiv

In die vorliegende Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen es möglich war Vergleiche zwischen Ersttumor und Rezidiv/-en anzustellen. Dabei wurden ausschließlich Patienten mit „echten“ Rezidiven beachtet. Patienten mit Residualtumoren wurden nicht mit eingeschlossen. Als Grundlage diente das Hypophysentumorregister der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie am Institut für Pathologie am Marienkrankenhaus Hamburg (Alfredstraße 9, 22087 Hamburg), welches einen Umfang von mehr als 11,000 Fällen hat. Für die Studie konnten aus diesem Kollektiv 312 Fälle im Zeitraum zwischen April 1975 und Dezember 2012 verglichen werden. Bei den Fällen handelte es sich um 145 weibliche und

167 männliche Patienten im Alter zwischen 9 und 74 Jahren. Die Daten wurden aus dem Programm NEXUS extrahiert, in einer Excel-Tabelle aufgelistet und statistisch ausgewertet. Damit ein Fall in die Liste aufgenommen wurde, musste in der Patientenakte mindestens ein Rezidiv dokumentiert sein. Fälle, in denen ein Rezidiv zu verzeichnen war, die aber zu wenig bis keine weiteren Informationen enthielten, wurden verworfen.

Die Excel-Tabelle enthielt folgende Parameter:

- N-Nr. (Die Nummer/Code unter der der Fall in NEXUS wiederzufinden ist)
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Eingangsdatum (Aufnahmetag in der Klinik)
- Alter (zum Zeitpunkt des Klinikaufenthalts)
- Klinik (Inaktiv, Cushing, Nelson, Akromegalie, LH/FSH, TSH, Hyperprolaktinämie, Hyperthyreose)
- Intervall (Dauer zwischen den einzelnen Aufenthalten)
- Adenomtyp
- Ki67 (in %)
- p53 (in %)
- STH (schwach – mäßig – stark)
- Prolaktin (schwach – mäßig – stark)
- ACTH (schwach – mäßig – stark)
- TSH (schwach – mäßig – stark)
- FSH (schwach – mäßig – stark)
- LH (schwach – mäßig – stark)
- α – Untereinheit (schwach – mäßig – stark)
- Stützzellen S100 (schwach – mäßig – stark)
- ACTH (polyklonal) (schwach – mäßig – stark)
- ACTH (monoklonal) (schwach – mäßig – stark)
- STH (polyklonal) (schwach – mäßig – stark)
- MSH (schwach – mäßig – stark)
- Prolaktin (polyklonal) (schwach – mäßig – stark)

Für den Adenomtyp wurde die Tabelle „Kurzd Diagnosen für Hypophysen ab 01.01.2005“ verwendet (siehe Anhang bzw. Tabelle 27).

Die Liste mit der Anzahl aller diagnostizierten Adenome und Rezidive findet sich im Anhang bzw. Tabelle 28.

Für Ki67 konnten verglichen werden:

- Ersttumor mit erstem Rezidiv in 162 Fällen
- Erstes Rezidiv mit zweitem Rezidiv in 37 Fällen
- Zweites Rezidiv mit drittem Rezidiv in 5 Fällen

Anzahl der Fälle für Ki67

	Vergleich Ersttumor / Erstes Rezidiv	Vergleich erstes Rezidiv/ Zweites Rezidiv	Vergleich zweites Rezidiv / Drittes Rezidiv
Anzahl Fälle	162	37	5

Tab. 1 (Anzahl der Fälle für Ki67)

Für p53 konnten verglichen werden:

- Ersttumor mit erstem Rezidiv in 9 Fällen
- Erstes Rezidiv mit zweitem Rezidiv in 4 Fällen
- Zweites Rezidiv mit drittem Rezidiv in 3 Fällen

Anzahl der Fälle für p53

	Vergleich Ersttumor / Erstes Rezidiv	Vergleich erstes Rezidiv / Zweites Rezidiv	Vergleich zweites Rezidiv / Drittes Rezidiv
Anzahl Fälle	9	4	3

Tab. 2 (Anzahl der Fälle für p53)

Die histologische und immunzytochemische Klassifikation der untersuchten Präparate erfolgte entsprechend der WHO.

2.3 Adenotypen

Ohne im Einzelnen auf jeden Adenotyp einzugehen spielten für die Studie folgende Typen eine Rolle:

- dicht granuliertes STH-Zelladenom
- gering granuliertes STH-Zelladenom
- dicht granuliertes Prolaktin-Zelladenom
- gering granuliertes Prolaktin-Zelladenom
- dicht granuliertes ACTH-Zelladenom
- gering granuliertes ACTH-Zelladenom
- Crooke-Zell-Adenom
- TSH-Zell-Adenom
- FSH/LH-Zell-Adenom
- alpha-subunit-only-Adenom
- gemischt STH/Prolaktin-Zelladenom
- mammosomatotropes Adenom
- azidophiles Stammzelladenom
- plurihormonales Adenom, Typ I
- plurihormonales Adenom, Typ II
- Nullzelladenom
- Nullzelladenom, onkozytär
- nicht klassifizierbares Adenom
- Hypophysenkarzinom

2.4 Typen rezidivierter Adenome

Die Entstehung von rezidierten Hypophysenadenomen ist vielfältig. Man unterscheidet

- Rezidive aus postoperativem Residualtumorgewebe
- Rezidive durch Überstimulation (z.B. Morbus Cushing)
- De-novo Bildung eines (zweit-) Adenoms
- Entdeckung eines zweiten Adenoms, das während der Operation des Ersttumors nicht gefunden wurde

Studien von Zhao et al. (2014) zeigten mithilfe von PET-CT-Untersuchungen den Grad der Aufnahme von Gallium-68-Dotatate und Fluordesoxyglucose in verbliebenem Hypophysengewebe und einem Rezidiv bzw. Residualtumor. Hierbei konnte die kombinierte Analyse einen Hinweis auf eine Möglichkeit zur Differenzierung von Rezidiv/Residualtumor und verbliebenem Gewebe nach einer Nachresektion liefern[51]. Im Fall einer 41-jährigen Patientin mit Symptomen eines Cushing-Syndroms, konnten Timmers et al. (2006) zeigen, dass eine langanhaltende ACTH-Stimulation, ausgelöst von einem Hypophysenadenom, zu einer unilateralen makronodulären Nebennierenhyperplasie mit autonomer Kortisolproduktion führen kann[45].

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich des Ki-67-Werts ohne Berücksichtigung eines Cut-Off-Werts

Bei einer ersten Analyse der Daten konnten keine signifikanten Ergebnisse bezüglich einer Korrelation zwischen Ersttumor und Rezidiv ermittelt werden. Die Auswertung zeigte bei der Untersuchung der Daten ohne Rücksichtnahme auf einen Cut-Off-Wert für Ki-67 folgende Ergebnisse (in den folgenden Tabellen bedeutet Ki67_1 = 1. Messzeitpunkt bzw. Ersttumor, 2 = Erstes Rezidiv, 3 = Zweites Rezidiv etc.):

Statistik bei gepaarten Stichproben					
		Mittelwert	N	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1	Ki67_1	1,78	162	1,808	,142
	Ki67_2	2,24	162	3,409	,268

Tab. 3 (Statistik bei gepaarten Stichproben)

Korrelationen bei gepaarten Stichproben				
		N	Korrelation	Signifikanz
Paaren 1	Ki67_1 & Ki67_2	162	,077	,331

Tab. 4 (Korrelationen bei gepaarten Stichproben)

Test bei gepaarten Stichproben									
		Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere	Obere			
Paaren 1	Ki67_1 - Ki67_2	-,466	3,733	,293	-1,045	,113	-1,589	161	,114

Tab. 5 (Test bei gepaarten Stichproben)

162 Fälle wiesen keine Korrelation auf (0,077) und das Signifikanzniveau betrug 0,331. Daraus folgt, dass die Ergebnisse für $p < 0,05$ nicht angenommen werden können. Es wurden zudem Berechnungen durchgeführt, die zwar nicht auf die ursprüngliche Fragestellung abzielten, allerdings zeigten sich hierbei in 37 Fällen eine hoch signifikante positive Korrelation ($p < 0,001$) zwischen einem Rezidiv und einem Zweitrezidiv.

Statistik bei gepaarten Stichproben					
		Mittelwert	N	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 3	Ki67_1	2,68	34	2,579	,442
	Ki67_3	5,85	34	12,239	2,099
Paaren 4	Ki67_2	3,36	37	4,549	,748
	Ki67_3	3,57	37	4,552	,748

Tab. 6 (Statistik bei gepaarten Stichproben)

Korrelationen bei gepaarten Stichproben				
		N	Korrelation	Signifikanz
Paaren 3	Ki67_1 & Ki67_3	34	-,118	,507
Paaren 4	Ki67_2 & Ki67_3	37	,746	,000

Tab. 7 (Korrelationen bei gepaarten Stichproben)

Test bei gepaarten Stichproben									
		Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere	Obere			
Paaren 3	Ki67_1 - Ki67_3	-3,176	12,801	2,195	-7,643	1,290	-1,447	33	,157
Paaren 4	Ki67_2 - Ki67_3	-,203	3,246	,534	-1,285	,879	-,380	36	,706

Tab. 8 (Test bei gepaarten Stichproben)

Um eventuell vorhandene Tendenzen zwischen Ersttumor und Rezidiv abzuschätzen, wurde außerdem ein Wilcoxon-Test durchgeführt. Dieser bildet sog. Rangkoeffizienten und gilt als

Nichtparametrischer Test um Gruppen vor und nach einer Behandlung bezüglich eines Parameters zu untersuchen.

Allerdings zeigten sich bei Vergleich des Ersttumors mit dem Erstrezidiv keine statistisch signifikanten Ergebnisse ($p < 0,174$).

		Ränge		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Ki67_2 - Ki67_1	Negative Ränge	50 ^a	61,21	3060,50
	Positive Ränge	69 ^b	59,12	4079,50
	Bindungen	43 ^c		
	Gesamt	162		
Ki67_3 - Ki67_1	Negative Ränge	11 ^d	12,91	142,00
	Positive Ränge	16 ^e	14,75	236,00
	Bindungen	7 ^f		
	Gesamt	34		
Ki67_3 - Ki67_2	Negative Ränge	14 ^g	15,50	217,00
	Positive Ränge	15 ^h	14,53	218,00
	Bindungen	8 ⁱ		
	Gesamt	37		

Tab. 9 (Test auf Ränge)

- a. Ki67_2 < Ki67_1
- b. Ki67_2 > Ki67_1
- c. Ki67_2 = Ki67_1
- d. Ki67_3 < Ki67_1
- e. Ki67_3 > Ki67_1
- f. Ki67_3 = Ki67_1
- g. Ki67_3 < Ki67_2
- h. Ki67_3 > Ki67_2
- i. Ki67_3 = Ki67_2

Statistik für Test ^a			
	Ki67_2 - Ki67_1	Ki67_3 - Ki67_1	Ki67_3 - Ki67_2
Z	-1,358 ^b	-1,130 ^b	-,011 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,174	,258	,991

Tab. 10 (Statistik)

- a. Wilcoxon-Test
- b. Basiert auf negativen Rängen

3.2 Vergleich des Ki-67-Werts mit Berücksichtigung eines Cut-Off-Werts

Die folgenden Ergebnisse zeigten sich für den Zeitraum von 1970 bis 2012:

Verglichene Ki67-Werte

Ki-67	Ersttumor / Rezidiv	Erstrezidiv / Zweitrezidiv	Zweitrezidiv / Drittrezidiv
Unverändert	N = 43 (26,5%)	N = 8 (21,6%)	N = 1 (20%)
Angestiegen	N = 69 (42,6%)	N = 15 (40,5%)	N = 2 (40%)
Gesunken	N = 50 (30,9%)	N = 14 (37,9%)	N = 2 (40%)

Tab. 11 (Ki67-Werte die miteinander verglichen werden konnten)

Für einen möglichen Zusammenhang zwischen Ersttumor und Rezidiv, bzw. Rezidiv und Zweitrezidiv sowie Zweitrezidiv/Drittrezidiv konnten insgesamt 168 Fälle untersucht werden. Davon waren 70 Personen weiblich und 98 männlich. Bei 6 Fällen konnte auf Grund fehlender Daten kein Vergleich zwischen Ersttumor und Rezidiv durchgeführt werden, dafür aber in der Gruppe von Erstrezidiv und Zweitrezidiv (siehe auch Tabelle 29 im Anhang). In der ersten Gruppe, die den Ersttumor mit dem Erstrezidiv verglich, zeigte sich bei 43 Fällen ein unveränderter Ki-67-Wert, bei 69 Fällen stieg der Wert an, aber bei 50 Fällen ist er auch gesunken. In der zweiten Gruppe, in der noch 37 Fälle verglichen werden konnten, zeigten sich 8 Werte unverändert, 15 wiesen einen Anstieg auf und 14 sind gesunken. Als letztes konnte ein Zweitrezidiv mit einem Drittrezidiv verglichen werden und von 5 Patienten war der Wert in einem Fall unverändert, in 2 Fällen stieg er an und in 2 Fällen sank er. In den Ergebnissen konnte sogar 2 Fälle beobachtet werden in denen ein Drittrezidiv mit einem Viertrezidiv und in einem Fall ein Viertrezidiv mit einem Fünftrezidiv verglichen werden konnte. Wegen der Seltenheit und Ungewöhnlichkeit wurden diese Ausreißer verworfen. Dabei sei trotzdem erwähnt, dass sich bei Ersterem ein gesunkener und ein unveränderter Wert zeigte und in der letzten Gruppe ein unveränderter Wert.

Im Vergleich zur Datenlage davor (ohne Cut-Off-Werte für Ki-67) wurden die Daten neu analysiert und die Werte für Ki-67 dieses Mal in Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1 0 – < 1
- Gruppe 2 1 – 3
- Gruppe 3 4 – 10
- Gruppe 4 > 10

Ki67-Werte in Gruppen

	Ki 67 - 1 (N)	Ki 67 - 2 (N)	Ki 67 - 3 (N)	Ki 67 - 4 (N)	Ki 67 - 5 (N)	Ki 67 - 6 (N)
Gruppe 1	49	52	10	0	0	0
Gruppe 2	122	133	19	1	1	0
Gruppe 3	22	28	10	3	1	1
Gruppe 4	0	3	4	3	0	0
Gesamt	193	216	43	7	2	1

Tab. 12 (Alle ermittelten Ki67-Werte in Gruppen 1970 – 2012)

Wie in den vorherigen Tabellen, werden die Messzeitpunkte von 1-6 angegeben, wobei Ki 67-1 der Primärtumor ist und Ki-67-2 bis 6 das Erst- bzw. Zweitrezidiv etc. sind.

Der Spearman's Rho Test zeigte folgende Ergebnisse:

Spearman's Rho Test

			Ki67 1	Ki67 2	Ki67 3	Ki67 4	Ki67 5	Ki67 6
Spearman's Rho	Ki67_1	Korrelationskoeffizient	1,000	,238**	,118	,029	.	.
		Sig. (2-seitig)	.	,002	,508	,956	.	.
		N	193	162	34	6	2	1
	Ki67_2	Korrelationskoeffizient	,238**	1,000	,517**	,205	-1,000	.
		Sig. (2-seitig)	,002	.	,001	,741	.	.
		N	162	217	37	5	2	1
	Ki67_3	Korrelationskoeffizient	,118	,517**	1,000	,667	-1,000	.
		Sig. (2-seitig)	,508	,001	.	,219	.	.
		N	34	37	43	5	2	1

	Ki67_4	Korrelationskoeffizient	,029	,205	,667	1,000	1,000	.
		Sig. (2-seitig)	,956	,741	,219	.	.	.
		N	6	5	5	7	2	1
	Ki67_5	Korrelationskoeffizient	.	-1,000**	-1,000**	1,000**	1,000	.
		Sig. (2-seitig)
		N	2	2	2	2	2	1
	Ki67_6	Korrelationskoeffizient
		Sig. (2-seitig)
		N	1	1	1	1	1	1

Tab. 13 (Ergebnisse des Spearman's Rho Tests für Ki-67)

Im Spearman's Rho Test konnte in 162 Fällen eine signifikante positive Korrelation ($p < 0,002$) zwischen Ersttumor und Erstrezidiv gezeigt werden. Zwischen Erstrezidiv und Zweitrezidiv konnte in 37 Fällen eine signifikante positive Korrelation ($p < 0,001$) ermittelt werden. Aufgrund der geringen Fallzahl konnten keine Vergleiche zwischen einem Zweitrezidiv und einem Drittrezidiv durchgeführt werden.

3.3 Vergleich des p53-Index

Die folgenden Ergebnisse zeigten sich für den Zeitraum von 1970 bis 2012:

Verglichene p53-Werte

	Ersttumor / Rezidiv	Erstrezidiv / Zweitrezidiv	Zweitrezidiv / Drittrezidiv
Unverändert	N = 4 (44,4%)	N = 1 (25%)	N = 1 (33,3%)
Angestiegen	N = 3 (33,3%)	N = 2 (50%)	N = 1 (33,3%)
Gesunken	N = 2 (22,2%)	N = 1 (25%)	N = 1 (33,3%)

Tab. 14 (p53-Werte die miteinander verglichen werden konnten)

Für einen möglichen Zusammenhang zwischen Ersttumor und Rezidiv, bzw. Rezidiv und Zweitrezidiv sowie Zweitrezidiv/Drittrezidiv konnten insgesamt 14 Fälle untersucht werden. Davon waren 3 Personen weiblich und 11 männlich. Bei 5 Fällen konnte auf Grund fehlender Daten kein Vergleich zwischen Ersttumor und Rezidiv durchgeführt werden, dafür aber in der Gruppe von Erstrezidiv und Zweitrezidiv (siehe auch Tabelle 30 im Anhang).

In der ersten Gruppe, die den Ersttumor mit dem Erstrezidiv verglich, zeigte sich bei 4 Fällen ein unveränderter p53-Wert, bei 3 Fällen stieg der Wert an, aber bei 2 Fällen ist er auch gesunken. In der zweiten Gruppe, in der noch 4 Fälle verglichen werden konnten zeigte sich 1 Wert unverändert, 2 wiesen einen Anstieg auf und 1 ist gesunken. Als letztes konnte ein Zweitrezidiv mit einem Drittrezidiv verglichen werden und von 3 Patienten war der Wert in einem Fall unverändert, in einem Fall stieg er an und in einem Fall sank er. In den Ergebnissen konnte auch ein Fall beobachtet werden in dem ein Drittrezidiv mit einem Viertrezidiv und in einem Fall ein Viertrezidiv mit einem Fünftrezidiv verglichen werden konnte. Wegen der Seltenheit und Ungewöhnlichkeit wurden diese Ausreißer verworfen. Dabei sei trotzdem erwähnt, dass sich bei ersterem ein unveränderter und in der letzten Gruppe ein gesteigerter Wert zeigte.

Alle ermittelten p53-Werte

	P53 - 1 (N)	P53 - 2 (N)	P53- 3 (N)	P53- 4 (N)	P53- 5 (N)	P53 - 6 (N)
Gruppe 1	10	19	6	0	0	0
Gruppe 2	10	26	5	0	1	0
Gruppe 3	3	10	5	2	1	1
Gruppe 4	1	0	0	1	0	0
Gesamt	24	55	16	3	1	1

Tab. 15 (Alle ermittelten p53-Werte in Gruppen von 2000 – 2011)

Auch hier wurden die Werte für p53 in Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1 0 – < 1
- Gruppe 2 1 – 3
- Gruppe 3 4 – 10
- Gruppe 4 > 10

Spearman's Rho Test

		p53_1	p53_2	p53_3	p53_4	p53_5	p53_6	
Spearman's Rho	p53_1	Korrelationskoeffizient	1,000	,553	-1,000	.	.	.
		Sig. (2-seitig)	.	,123
		N	24	9	2	1	0	0
	p53_2	Korrelationskoeffizient	,553	1,000	,333	.	.	.
		Sig. (2-seitig)	,123	.	,667	.	.	.
		N	9	55	4	1	0	0
	p53_3	Korrelationskoeffizient	-1,000**	,333	1,000	,866	.	.
		Sig. (2-seitig)	.	,667	.	,333	.	.
		N	2	4	16	3	1	1
	p53_4	Korrelationskoeffizient	.	.	,866	1,000	.	.
		Sig. (2-seitig)	.	.	,333	.	.	.
		N	1	1	3	3	1	1
	p53_5	Korrelationskoeffizient
		Sig. (2-seitig)
		N	0	0	1	1	1	1
	p53_6	Korrelationskoeffizient
		Sig. (2-seitig)
		N	0	0	1	1	1	1

Tab. 16 (Ergebnisse des Spearman's Rho Tests für p53)

Statistik bei gepaarten Stichproben					
		Mittelwert	N	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 2	p53_1	3,28	9	6,457	2,152
	p53_2	2,11	9	1,900	,633

Tab. 17 (Statistik bei gepaarten Stichproben)

Korrelationen bei gepaarten Stichproben				
		N	Korrelation	Signifikanz
Paaren 2	p53_1 & p53_2	9	,608	,082

Tab. 18 (Korrelationen bei gepaarten Stichproben)

Test bei gepaarten Stichproben									
		Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere	Obere			
Paaren 2	p53_1 - p53_2	1,167	5,511	1,837	-3,070	5,403	,635	8	,543

Tab. 19 (Test bei gepaarten Stichproben)

In Bezug auf p53 konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen gefunden werden. Weitere Berechnungen zeigten zwar positive signifikante Korrelationen, allerdings wurden diese Ergebnisse aufgrund einer zu geringen Fallzahl verworfen. Auch hier wurde zum Abschätzen von Tendenzen der Wilcoxon-Test durchgeführt, der sich ebenfalls als nicht signifikant herausstellte ($p < 0,893$ / $p < 0,655$ / $p < 0,276$).

Ränge				
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
p53_2 - p53_1	Negative Ränge	2 ^a	4,00	8,00
	Positive Ränge	3 ^b	2,33	7,00
	Bindungen	4 ^c		
	Gesamt	9		
p53_3 - p53_1	Negative Ränge	1 ^d	2,00	2,00
	Positive Ränge	1 ^e	1,00	1,00
	Bindungen	0 ^f		
	Gesamt	2		
p53_3 - p53_2	Negative Ränge	1 ^g	1,00	1,00
	Positive Ränge	2 ^h	2,50	5,00
	Bindungen	1 ⁱ		
	Gesamt	4		

Tab. 20 (Ränge)

a. $p53_2 < p53_1$

- b. $p53_2 > p53_1$
- c. $p53_2 = p53_1$
- d. $p53_3 < p53_1$
- e. $p53_3 > p53_1$
- f. $p53_3 = p53_1$
- g. $p53_3 < p53_2$
- h. $p53_3 > p53_2$
- i. $p53_3 = p53_2$

Statistik für Test^a

	p53_2 - p53_1	p53_3 - p53_1	p53_3 - p53_2
Z	-,135 ^b	-,447 ^b	-1,089 ^c
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,893	,655	,276

Tab. 21 (Statistik)

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

c. Basiert auf negativen Rängen.

3.4 Änderung in der Differenzierung der Adenome

Veränderungen des Adenomtyps (1970 – 2012) konnten in folgenden Fällen gefunden werden:

Anzahl der Differenzierungen

Adenomtyp	Anzahl (N)
Gering granuliertes STH-Zelladenom	3
Gemischt STH/Prolaktin-Zelladenom	1
Gering granuliertes Prolaktin-Zelladenom	4
Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom	16
Gering granuliertes ACTH-Zelladenom	12
Crooke-Zelladenom	4
TSH-Zelladenom	1
FSH/LH-Zelladenom	15
Nullzelladenom	32
Plurihormonales Adenom	4
Summe	92

Tab. 22 (Anzahl der Differenzierungen/Veränderung von Adenomen)

Differenzierungen der Adenome

Adenomtyp	Erste Differenzierung	Zweite Differenzierung	Dritte Differenzierung	Vierte Differenzierung
Gering granuliertes STH-Zelladenom (N=3)	Atypisches gering granuliertes STH-Zelladenom (N=2)	Gemischt STH-Prolaktin-Zelladenom (N=1)		
Gemischt STH-Prolaktin-Zelladenom (N=1)	Plurihormonales Adenom (N=1)			
Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom (N=16)	Gering granuliertes ACTH-Zelladenom (N=9)	Crooke-Zelladenom (N=4)	Atypisches dicht granuliertes ACTH-Zelladenom (N=2)	Gemischt STH-Prolaktin-Zelladenom (N=1)

Tab. 23 (Differenzierung/Veränderung der Adenome)

Differenzierungen der Adenome

Adenomtyp	Erste Differenzierung	Zweite Differenzierung	Dritte Differenzierung	Vierte Differenzierung
Gering granuliertes ACTH-Zelladenom (N=12)	Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom (N=7)	Crooke-Zelladenom (N=1)	Atypisches dicht granuliertes ACTH-Zelladenom (N=3)	Nullzelladenom (N=1)
Crooke-Zelladenom (N=4)	Dicht granuliertes ACTH-Zelladenom (N=2)	Gering granuliertes ACTH-Zelladenom (N=2)		
TSH-Zelladenom (N=1)	Nullzelladenom (N=1)			

Tab. 24 (Differenzierung/Veränderung der Adenome)

Differenzierungen der Adenome

Adenomtyp	Erste Diff.	Zweite Diff.	Dritte Diff.	Vierte Diff.	Fünfte Diff.
FSH/LH-Zelladenom (N=15)	Nullzelladenom (N=14)	Atypisches gering granuliertes Prolaktin-Zelladenom (N=1)			
Nullzelladenom (N=32)	FSH/LH-Zelladenom (N=25)	Atypisches Nullzelladenom (N=1)	Gering granuliertes ACTH-Zelladenom (N=3)	TSH-Zelladenom (N=2)	Gering granuliertes STH-Zelladenom (N=1)
Plurihormonales Adenom (N=4)	Gemischt STH/Prolaktin-Zelladenom (N=3)	TSH-Zelladenom (N=1)			
Gering granuliertes Prolaktin-Zelladenom (N=4)	Atypisches geringe granuliertes Prolaktin-Zelladenom (N=4)				

Tab. 25 (Differenzierung/Veränderung der Adenome)

Im Zeitraum zwischen 1970 und 2012 konnten insgesamt 92 geänderte Differenzierungen beobachtet werden. De-novo klassifizierte Differenzierungen, ausgehend von sekundären Adenomen, sind hingegen mit 6 aus 312 selten. Ein Wechsel des Tumortyps (sog. Transdifferenzierung) trat bei den folgenden Adenomen in Erscheinung: Gering granuliertes STH-Zell-Adenom in ein gemischtes STH-Zell-Adenom (n=1), gemischt STH/Prolaktin-Zell-Adenom in ein plurihormonales Adenom (n=1), dicht granuliertes ACTH-Zell-Adenom in ein Crooke-Zell-Adenom (n=4) und in ein gemischt STH/Prolaktin-Zelladenom (n=1), gering granuliertes ACTH-Zelladenom in ein Crooke-Zelleadenom (n=1) und in ein Nullzelladenom (n=1), TSH-Zell-Adenom in ein Nullzelladenom (n=1), FSH/LH-Zell-Adenom in ein Nullzelladenom (n=14), Nullzelladenom (einschließlich okkozytäres oder alpha-subunit-Subtypen in ein FSH/LH-Zell-Adenom (n=25), in ein gering granuliertes ACTH-Zell-Adenom (n=3), in ein gering granuliertes STH-Zell-Adenom (n=1) und ein TSH-Zell-Adenom (n=2), plurihormonales Adenom in ein gemischt STH/Prolaktin-Zell-Adenom (n=3) und in ein TSH-Zell-Adenom (n=1). Da Nullzelladenome und FSH/LH-Zell-Adenome nicht besonders unterschiedliche Typen darstellen bzw. nur zu einem gemeinsamen Typen gehören

ist ein Klassenwechsel zwischen diesen beiden Adenomen keine echte Transdifferenzierung. Der Wechsel von dicht granulierten zu gering granulierten ACTH-Zell-Adenomen und andersrum, wurde in neun bzw. sieben Fällen beobachtet, was keine Transdifferenzierung darstellt. Unter sämtlichen diagnostizierten Adenomen (neben den Transdifferenzierungen), entwickelten sich die Adenome für das erste Rezidiv in 10 Fällen in atypische Adenome, in sieben Fällen für das zweite und in drei Fällen für das dritte Rezidiv (siehe hierzu auch „Liste aller diagnostizierten Adenome und Rezidive“ im Anhang – Tabelle 28).

3.5 Änderungen im Hormongehalt

Für die Berechnungen wurden die Hormone in Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1 <10% positive Zellen
- Gruppe 2 10 - 40% pos. Zellen (dabei auch mäßig stark oder 40 - 80% schwach)
- Gruppe 3 40 - 80% positiv Zellen (dabei auch mäßig stark oder >80% schwach)
- Gruppe 4 >80% positive Zellen (dabei auch mäßig stark)

Die Korrelationsberechnungen zeigten folgende Ergebnisse:

Änderungen im Hormongehalt			
Verglichene Hormone	N	Korrelation	Signifikanz
FSH 1 mäßig & FSH 2 stark	41	0,382	,014
FSH 2 mäßig & FSH 3 stark	13	0,843	,000
FSH 2 stark & FSH 3 stark	13	0,640	,019
STH 1 schwach & STH 2 mäßig	38	0,414	,010
STH 1 schwach & STH 2 stark	38	0,413	,010
STH 1 mäßig & STH 2 mäßig	39	0,605	,000
STH 1 mäßig & STH 2 stark	39	0,672	,000
STH 1 mäßig & STH 3 stark	10	0,816	,004
STH 1 stark & STH 2 stark	38	0,661	,000
STH 1 stark & STH 3 stark	9	0,800	,010
STH 2 schwach & STH 3 stark	11	0,957	,000

STH 2 mäßig & STH 3 stark	11	0,957	,000
STH 2 stark & STH 3 stark	11	0,957	,000
LH 1 schwach & LH 2 schwach	26	0,529	,005

Tab. 26 (Ergebnisse für Änderungen im Hormongehalt)

Signifikant positive Korrelationen bei der Änderung im Hormongehalt, konnten bei FSH, STH und LH beobachtet werden. Beispielsweise konnte im Primärtumor in 41 Fällen ein mäßiger Hormongehalt an FSH gemessen werden. Im Rezidiv zeigte sich eine Steigerung von mäßig zu stark. Es ist eine Zunahme des Hormongehalts zwischen Ersttumor und Rezidiv, bzw. zwischen Rezidiv und Zweitrezidiv zu erkennen (auch bei dieser Tabelle bedeutet die Zahl nach dem Hormon den Messzeitpunkt, wobei 1 = Primärtumor, 2 = Rezidiv und 3 = Zweitrezidiv). In einigen Fällen blieb der Hormongehalt weitestgehend konstant. In diesen Fällen wurde z.B. bei einem Rezidiv ein starker Gehalt an STH gemessen, der ebenfalls im Zweitrezidiv stark ausgeprägt war.

4 Diskussion

4.1 Vergleich von Ki-67 und p53 in Ersttumor und Rezidiv

Studien haben bereits in der Vergangenheit versucht, Zusammenhänge zwischen der Expression von Tumormarkern und der Aggressivität sowie der Vorhersage des Verhaltens eines Hypophysenadenoms festzustellen. Oliveira et. al. (2002) wiesen nach, dass sich p53 nicht als Routineparameter dafür eignet. In der Studie waren nur 2 von 148 (1,3%) Patienten positiv getestet worden. Beide Patienten die positiv auf p53 waren zeigten ebenfalls geringe Aktivität bei Ki-67 (0,2 und 0,36). Aber auf Grund der geringen Fallzahl musste eine Korrelation zwischen p53 und Ki-67 verworfen werden[32]. Eine der zentralen Fragen der vorliegenden Arbeit war, ob sich bei einer hohen Proliferationsrate (Ki-67) die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv vorhersagen lässt. Als einleitender Beitrag sei zu dieser

Arbeit der folgenden Abschnitt über Tumorstadiumsraten von Zimmermann (2009) genannt:

Einige wenige Studien haben sich bisher mit der Korrelation der Wachstumsrate und dem Ki-67 LI befasst (Ekramullah et al. (1996), Honegger et al. (2003), Saeger et al. (2008)). Ekramullah et al. (1996) gingen von exponentiellem Wachstum aus und korrelierten bei Rezidiven die TVDT mit dem Ki-67 LI. Es zeigte sich eine statistisch signifikante negative Korrelation. Honegger et al. (2003) fanden eine statistisch signifikante Korrelation des Ki-67 LI und der Wachstumsrate. Alle schnell wachsenden Adenome mit einem täglichen Volumenzuwachs von $> 0,07\%$ wiesen einen Ki-67 LI von $> 1,5\%$ auf. Langsam wachsende Adenome mit einem täglichen Volumenzuwachs $< 0,7\%$ zeigten einen Ki-67 LI $< 1,5\%$. Saeger et al. (2008) bestimmten die Wachstumsgeschwindigkeit bei inaktiven Hypophysenadenomen mittels Zunahme des größten Tumordurchmessers pro Jahr. Die Ergebnisse bezüglich des Ki-67 LI und des Zuwachses waren jedoch statistisch nicht signifikant.[52]

Mete et al. (2012) stellten fest, dass die Vorhersage über aggressives bzw. malignes Verhalten von Hypophysenadenomen nach wie vor eine Herausforderung bleibt und sich der Nutzen für den Einsatz von Biomarkern schnell entwickelt. Die detaillierte histologische Subtypisierung sei in den meisten Fällen nach wie vor die beste Möglichkeit um aggressives Verhalten vorherzusagen. Eine zusätzliche Analyse von Parametern wie Ki-67 oder p53 steuern aber immer noch ihren Beitrag zum Management von aggressiven Hypophysenadenomen dazu[27]. Turner et al. (1999) stellten fest, dass auch inaktive Adenome zu Rezidiven neigen, unabhängig ob davon ausgegangen wurde, dass bei der Operation der komplette Tumor entfernt werden konnte[47]. Der Zusammenhang zwischen hohen Werten für Ki-67 und Invasivität konnte ebenfalls von Mastronardi et al. (2000) bei der Untersuchung von adrenocorticotropen Adenomen nachgewiesen werden[25].

Bei einer Analyse von sekretorisch aktiven und sekretorisch inaktiven Adenomen konnte von Jaffrain-Rea et al. (2002) eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Ki-67 und dem Auftreten von Invasivität und Rezidiven bei aktiven Adenomen gezeigt werden. Die Ergebnisse für inaktive Adenome waren nicht signifikant[17]. Pizarro et al. (2004) bestätigten ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation zwischen invasiven Adenomen und Ki-67 Werten im Bereich $2,01 \pm 3,15$. Ein Unterschied, ob die Invasion in den Sinus Cavernosus oder in andere Strukturen erfolgte, war hierbei nicht signifikant bzw. spielte für das Auftreten hoher Ki-Werte keine Rolle[34]. Scheitauer et al. (2006) stellten fest, dass Patienten mit Rezidiven dazu neigten, invasive Tumoren aufzuweisen[40]. Prettin et al. (2006) konnten

einen Zusammenhang zwischen der Expression von Ki-67 und der Wachstumsgeschwindigkeit von Adenomen nachweisen, jedoch nicht von Ki-67 und deren Invasivität[35]. Kurz darauf haben Saeger et al. (2007) herausgefunden, dass invasive Hypophysenadenome einen statistisch höheren Ki-67 Index aufwiesen als nicht-invasive Adenome[39]. Die Invasion des Sinus cavernosus als ein wichtiger prognostischer Faktor für Rezidive in der Nachsorge von inaktiven Hypophysenadenomen konnte von Chang et al. (2008) nachgewiesen werden[5].

Hansen et al. (2014) fanden ebenfalls heraus, dass sich zur Einschätzung von Invasivität und Prognose von invasiven Adenomen der Ki-67 Wert am besten eignet. Vor allem für Werte über 10% besteht ein hohes Risiko für eine maligne Entartung, wobei dies auch in Zusammenschau mit p53 beobachtet werden sollte[14]. Knosp et al. (1989) konnten in 62 Proben Ki-67-Werte zwischen 0,1 und 2,8 nachweisen, wobei sich aber kein Unterschied zwischen Proliferation und Hormonstatus zeigte. Im Gegensatz dazu konnte bereits 1989 ein statistisch signifikanter Nachweis für hohe Ki-Werte und Invasivität erbracht werden[20]. Yonezawa et al. (1997) konnten keine signifikante Beziehung zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und Ki-67 feststellen. Bei den 85 inaktiven untersuchten Adenomen von denen 14 rezidierten hatte nur ein Patient einen erhöhten Wert und selbst bei den Patienten mit Ki-67 Werten über 2 kam es nicht generell zu einem Rezidiv. Es konnte allerdings festgestellt werden, dass die Wachstumsrate bei Patienten unter 30 Jahren höher war als bei Patienten über 40 Jahren[50]. Die Studien von Losa et al. (2000) bei der 48 weibliche und 53 männliche Patienten mit inaktiven Hypophysenadenomen beobachtet wurden, kam es zu 23 Rezidiven. Es zeigte sich, dass Invasivität der stärkste Faktor für ein Rezidiv sei. Ki-67 hatte keinen unabhängigen prognostischen Wert um Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv zu identifizieren[23].

Fukui et al. (2002) die bei 61 operierten Patienten neben Ki-67 auch noch weitere Zellmarker bestimmt hatten konnte für keinen der untersuchten Marker Beziehungen für ein Rezidiv nachweisen[12]. Hentschel et al. (2003) versuchten einen Zusammenhang zwischen p53, Ki-67 und Rezidiven nachzuweisen. Dazu wurden 51 inaktive Adenome untersucht von denen 19 Rezidive waren. Für p53 zeigten sich bei den Rezidiven Werte bis 3,65% und für Ki-67 konnte bei den nicht-rezidierten Adenomen sogar höhere Werte beobachtet werden (9,36% im Vergleich zu 7,76 bei den Rezidiven). In der Studie konnte weder für p53 noch für Ki-67 eine klinisch prognostische Relevanz nachgewiesen werden[15]. Baldeweg et al. (2005)

untersuchten 22 inaktive kortikotrope Adenome und fanden heraus, dass Rezidive häufiger auftraten wenn die Patienten eine adjuvante Radiotherapie erhalten hatten. Anhand von Ki-67 konnte in ihrer Studie keine Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs ermittelt werden[2]. Dubois et al. (2007) konnten Ki-67 in einer Studie mit 32 gonadotropen Adenomen nicht als unabhängigen Marker bestätigen. Das untersuchte Material stammte aber von Residualtumoren[10]. Widhalm et. al (2009) konnten für Ki-67 in Residualtumoren im Vergleich zur tumorfreien Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied feststellen[49]. Chacko et al. (2010) führten bezüglich Ki-67 Studien mit 159 Fällen durch.

Ein Zusammenhang zwischen Alter oder Geschlecht konnte nicht gefunden werden. Für Adenome, die größer als 4 cm waren und einen Ki-67 über $\geq 2\%$ aufwiesen, konnten statistisch signifikante Unterschiede gezeigt werden. Die Ergebnisse waren aber ab einem Ki-Wert von >3 nicht mehr signifikant[4]. Die Studien von Madsen et al. (2011) untersuchten Riesenhypophysenadenome und deren Korrelationen und Grenzen von p53 und Ki-67 wobei jede potentielle Rolle dieser Parameter im Vordergrund stand. In Anlehnung an ein Werk von Asa (2008) vertreten sie ebenfalls den Standpunkt, dass die Subtypisierung von Adenomen durch Immunhistochemie, zur Bestimmung des Hormongehalts wichtiger ist um Vorhersagen über die Tumorbiologie zu treffen, als die Betrachtung von Ki-67 und p53. In diesem Zusammenhang wurde auch über die kontroversen Diskussionen der Sinnhaftigkeit von Ki-67 und p53 berichtet, da viele Studien den prognostischen Wert entweder verteidigen oder ablehnen. Es konnte gezeigt werden, dass sich zumindest bei aggressiven Riesenadenomen im Vergleich zu kleinen nicht aggressiven Adenomen, (in diesem Fall gonadotrope und Nullzelladenome) keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Expression von Ki-67 und p53 bestimmen ließen. Zu erwähnen sei noch, dass in der Studie von Madsen et al. (2011) über eine Arbeit von Suliman et al. (2001), in der es um eine Korrelation zwischen Ki-67 und p53 selbst ging, berichtet wurde, dass keiner der beiden Werte mit Aggressivität zu vereinen war[24]. Aktuelle Studien von Lee et al. (2014) erwähnen, dass für die Assoziation zu Ki-67 und p53 kein signifikantes Risiko für die Entwicklung einer Tumorprogression zu erwarten sei[21].

Hsu et al. (1993) wollten herausfinden, ob hohe Proliferationswerte Informationen für zukünftiges Tumorwachstum liefern. Es zeigte sich, dass bei hohen Werten die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv steigt. Eine am Schluss der Studie aufgeworfene Frage über das Outcome einer generellen postoperativen Radiotherapie konnte von Chang et al.

(2008) mit dem Ergebnis, dass sich dadurch die Rezidivrate nicht ändert, wohl aber das Mortalitätsrisiko, beantwortet werden[16]. Bei 45 untersuchten Hypophysenadenomen von Abe et al. (1997) konnten für Ki-67 Werte zwischen 0,05 und 4,8 bestimmt werden. Es gab keine signifikante Korrelation zwischen Proliferation und Hormonstatus und im Gegensatz zu den Studien von Knosp et al. (1989) auch keinen Nachweis für Invasivität. Allerdings konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Rezidiven und Ki-Werten beobachtet werden. In 50% der Fälle wuchs der Tumor bei Werten $\geq 1,5$ wieder. Bei Werten unter 1,5 betrug die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv 16% [1]. In einer Studie von Miyagami et al. (1998) gab es bei 103 behandelten Patienten 22 Rezidive (21%). Beim Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich, dass sowohl p53 als auch Ki-67 wichtige Faktoren für die Vorhersage von Rezidiven sind[28].

Paek et al. (2005) untersuchten in einem Zeitraum von 5 Jahren 44 Hypophysenadenome auf klinische Eigenschaften und Rezidivraten. Ihre Studien zeigten, dass Rezidive mit hohen Ki-67 Werten korrelieren. Für andere Parameter, wie Geschlecht, Alter oder Tumorklassifikation- und Größe, ergab sich kein Anhalt auf einen Zusammenhang[33]. Fusco et al. (2008) lieferten Ergebnisse von 68 Patienten, die aufgrund eines STH-sezernierenden Adenoms an Akromegalie litten. In 25 von 68 Fällen zeigte sich Residualgewebe/ein Rezidiv. Für Ki-67 konnten keine Korrelationen für Alter, Tumorgöße oder Plasmahormonspiegel von STH nachgewiesen werden. Bezüglich Invasivität lieferte die Studie positive Ergebnisse. Ebenso zeigten sich signifikant höhere Werte für Ki-67 bei Patienten, die nicht durch eine Operation geheilt werden konnten[13]. Noh et al. (2009) zeigten, dass Rezidive von inaktiven Adenomen mit erhöhten Ki-67-Werten assoziiert sind[31]. Righi et al. (2012) postulieren, dass die Evaluation von Rezidiven und der potentiellen Progression schwierig sei. In ihrer Studie wird auch auf die Klassifikation der WHO für endokrine Tumoren hingewiesen. Indikatoren für aggressives Verhalten seien demnach:

- Invasion in umliegende Strukturen
- Tumorgöße
- gesteigerte Mitoseaktivität
- Ki-67 höher als 3%
- ausgeprägte p53 Expression

Die Studie über einen prognostischen Wert von Ki-67 und p53 in einem Follow-up von 6 Jahren mit 166 Patienten zeigte bei einem Schwellenwert für Ki-67 von 3% eine hohe Spezifität (89.5%) aber eine niedrige Sensitivität (53.8%). Im Gegensatz dazu waren die Ergebnisse für p53 unbefriedigend. Überraschend und besonders hervorzuheben war, dass jeder Hypophysenadenom-Subtyp einen spezifischen prognostischen Faktor aufwies. Vor allem für Ki-67 konnte ein Nutzen für Inaktive Adenome, ACTH-positive Adenome und Prolaktinome gezeigt werden[37]. Espay et al. (2001) zeigten in ihren Studien einen nicht zu vernachlässigenden Unterschied zwischen den Ki-67- und p53-Werten in der Kindheit und in der Adoleszenz[11]. Diesbezüglich postulieren auch Matsuyama et al. (2012) mehr Progress sowie einen höheren Ki-67 Wert bei jüngeren Patienten (<60 Jahre)[26].

Trouillas et al. (2013) stellten einen neuen Vorschlag zur Klassifikation von Hypophysenadenomen vor, da es bis heute an Prognosefaktoren mangelt. Ihre Einteilung erfolgte in Schweregrade basierend auf Invasivität und Proliferation. Neben den üblichen Kriterien der Histologie und Immunzytochemie fehlen in der alten Klassifikation eindeutige prognostische Korrelationen. Es konnte ein hoher Vorhersagewert für die Wahrscheinlichkeit von postoperativer Remission bzw. Tumorprogression gezeigt werden. Die Ergebnisse der Studie rechneten der Invasivität einen hohen Stellenwert zu. Weitere Parameter waren Größe, Typ, Ki-67, p53 und Grad der Invasivität des Tumors. Es konnte allerdings für den Ersttumor als auch für Rezidive keine Beziehung zwischen Invasivität und Proliferation gezeigt werden. Es kommt scheinbar weniger auf die Proliferation als auf die Invasivität an. Da aber zahlreiche Studien zeigen, dass ein hoher Proliferationswert mit Invasivität einhergeht, ist dies kritisch zu betrachten. Desweiteren zeigten ihre Studien keine Wechselwirkung zwischen Proliferation und Tumortyp. Die Invasivität hingegen zeigte vor allem für Prolaktinome und ACTH-Tumoren einen großen Effekt[46].

Matsuyama et al. (2012) stellten eine Progression mit hoher Spezifität dar, wenn Ki-67 größer 2 war. Außerdem konnte eine erhöhte Rate für invasive, funktionelle und Riesen- Adenome beobachtet werden. Eine Korrelation zwischen Tumorgröße bzw. Invasion und Progression war nicht signifikant. Der Ki-67 Wert eignet sich laut den Ergebnissen gut für Residualtumoren. Auch in deren Studie wurde die Kontroverse zwischen einem Nutzen von Ki-67 aufgeworfen da in der Literatur Uneinigkeit herrscht. Einen Zusammenhang zwischen einem Fortschreiten des Tumors und Invasivität war nicht zu belegen. Die Tatsache, dass die Gruppe mit weniger Residualgewebe auch weniger Progression zeigte, deutet darauf hin wie

wichtig es ist eine komplette Resektion anzustreben[26]. Šteňo et al. (2014) untersuchten über einen Zeitraum von 8 Jahren das Tumorwachstum von nicht-funktionellen Residualtumoren in Zusammenhang mit Ki-67. Es konnte signifikant belegt werden, ab einem Schwellenwert von 2,2 mit Tumorwachstum zu rechnen. Im Gegensatz dazu konnte kein Nachweis über einen Zusammenhang zwischen Ki-67 und Invasivität erbracht werden. Studien über Ki-67 und Invasivität sind ebenso widersprüchlich wie über Ki-67 und Tumorwachstum. Mögliche Erklärungen könnten unterschiedlichen Methoden zur Ermittlung von Ki-67 sowie zur Bestimmung von Proben und Invasivität sein. In ihrem Patientenkollektiv von 127 Patienten konnten nur 3 Rezidive ermittelt werden, wodurch eine Analyse für die Beziehung zwischen Ki-67 und Rezidiven nicht durchführbar war. Rezidive seien generell selten und in einigen Tumoren war Ki-67 sogar höher als 2,2 ohne dass es zu einem Rezidiv kam. Auch hier sei erwähnt, dass der Subtyp möglicherweise eine Rolle spielt, da in dieser Studie nur nicht-funktionelle Adenome (inaktive) untersucht wurden[42].

In einer Studie von Chiloiro et al. (2014) mit 191 Fällen von denen 49 Rezidive zu verzeichnen waren, wurde auf den prognostischen Nutzen von Ki-67 für Werte über 1,5 hingewiesen. Eine signifikante Korrelation zwischen Tumorfreiheit und den einzelnen Subtypen der Adenome konnte nicht gezeigt werden[6].

Wie in vielen Studien gezeigt wurde, konnte man durch hohe Ki-67-Werte und auch entsprechend hohe Werte für p53 einen Hinweis auf Invasivität und Proliferation erwarten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit haben bestätigt, dass sich diese Parameter für eine Vorhersage von Rezidiven gut eignen. Eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen hohen Werten für Ki-67 und Rezidiven von Hypophysenadenomen konnte somit in dieser Studie belegt werden.

Wichtig war dabei die Einteilung in Gruppen für die entsprechenden Cut-Off-Werte für Ki-67. Ein möglicher Grund für die allgemeine Diskrepanz in Bezug auf die kontroversen Ergebnisse anderer Studien kann die Definition eines Rezidivs sein. Für die Ergebnisse spielt es sicherlich eine Rolle, ob Rezidive und Residualtumoren einzeln betrachtet werden oder sie zusammengefasst und gemeinsam betrachtet wurden. Für das hier gewählte Studiendesign wurden ausschließlich "echte" Rezidive nach kompletter Tumorentfernung im Sinne einer R0-Resektion eingeschlossen. Desweiteren sind die Schwellenwerte für Ki-67 studienabhängig.

Ein definitiver Wert wurde bis jetzt nicht festgelegt. Weitere Faktoren wie beispielsweise die Fallzahlen, Invasivität und nicht zuletzt die Art der Bestimmung von Ki-67 sind letztendlich wahrscheinlich für die unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich. Für die Vorhersage zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs werden auf Molekularebene wohl auch weiterhin neben Ki-67 andere Biomarker das Interesse der Pathologen erwecken.

Die Feststellung, dass sich die verschiedenen Subtypen der Adenome unterschiedlich verhalten, wird Gegenstand der weiteren Forschung sein. In der vorliegenden Studie wurden sämtliche Subtypen eingeschlossen und unabhängig von Differenzierung eine Korrelation zwischen Ki-67/p53 und dem Auftreten von Rezidiven untersucht. Eine Arbeit über das Verhalten von einzelnen Adenomsotypen und dem Auftreten von Ki-67/p53 wäre vermutlich weiterführend. Nichts desto trotz lässt sich ein Vorteil der Bestimmung von Ki-67 und p53 nicht abstreiten und auf Patienten mit steigen Werten für Ki-67 sollte auch nach wie vor ein besonderes Augenmerk gelegt werden. Für die Gewährleistung einer erfolgreichen Therapieplanung sowie eine dementsprechend adäquate Nachsorge in der Verlaufskontrolle von Ersttumoren sowie Rezidiven, besteht nach wie vor großer Handlungsbedarf. Eine eindeutige Vorgehensweise in Zusammenschau mit MRT-Bildern wäre wünschenswert. Ein möglicher limitierender Faktor dieser und auch anderer Studien ist, dass sich möglicherweise das Wachstumsverhalten und somit auch die Proliferationsfaktoren durch adjuvante Therapien geändert haben.

4.2 Transdifferenzierungen

In den Daten zwischen 1970 und 2012 konnten insgesamt 92 Differenzierungen beobachtet werden. In diesem Zeitraum haben sich die Methoden der Immunhistochemie und Klassifizierung entscheidend weiterentwickelt. Im Gegensatz dazu trat eine de-novo-Entwicklung aus sekundären Adenomen nur vereinzelt auf (in 6 von 312 Fällen). Vidal et al. (2001) konnten in Ihren Studien im Rahmen einer somatotropen Hyperplasie, eine Umwandlung von lactotropen in mammosomatotrope Zellen nachweisen[48]. Mukdsi et al. (2004) untersuchten die Rolle des Transkriptionsfaktors Pit-1 bei der Transdifferenzierung von gonadotropen zu laktotropen Zellen, in Prolaktinomen, die durch Östrogen entstanden sind. Pit-1 reguliert die Differenzierung und Proliferation von somatotropen, laktotropen und thyreotropen Zellen. Ihre Ergebnisse legen nahe, dass die Anwesenheit von immunoreaktivem Pit-1, in Kernen von gonadotropen Zellen, dazu beiträgt, dass dieser Transkriptionsfaktor

Gene aktiviert, die an der Transdifferenzierung beteiligt sind. Der Nachweis von Pit-1 in gonadotropen Zellen, unterstützt ein Vorkommen von zellulären Transdifferenzierungsmechanismen, die bei der Entstehung von Hypophysenadenomen beteiligt sind[29].

In einer Studie von de Oliveira et al. (2005) wurden 664 inaktive Hypophysenadenome untersucht, um herauszufinden ob es sich bei deren Expression von LH/FSH aber klinischer Unauffälligkeit, um "Gonadotropinome" handelt oder die Hormonsekretion durch Transdifferenzierung hervorgerufen wurde. Von der Bezeichnung "Gonadotropinom", zur Beschreibung inaktiver Hypophysenadenome, die mit LH- und/oder FSH-Sekretion assoziiert sind, wurde Abstand genommen, da sich bei in-vitro-Untersuchungen nur vereinzelt Zellen fanden. Es wurde vorgeschlagen, dass sich primäre Hypophysentumorzellen in einen sekretorischen Typ differenzieren (Transdifferenzierung). Dafür konnten veränderte Serumhormonlevel wie beispielsweise ein gesunkener Steroidspiegel verantwortlich sein. Um die Triggerfaktoren zu identifizieren seien allerdings weitere Studien erforderlich[8].

Die Arbeit von Jentoft et al. (2012) beschäftigte sich mit einer Hyperplasie der Adenohypophyse, ausgelöst durch primäre Hypothyreose und dadurch vermehrter Ausschüttung von hypothalamischem TRH. Kürzlich konnte bei klinischer und experimenteller primärer Hypothyreose gezeigt werden, dass eine Transformation von STH-Zellen in TSH-Zellen stattfindet. Solche Wechsel von einem Zelltyp in einen anderen, mit begleitender Veränderung der Hormonproduktion, werden Transdifferenzierung genannt, in diesem Fall somatothyreotrop. In einem Casereport wurde über eine 40-jährige Frau mit primärer Hypothyreose berichtet, bei der die gesteigerte TSH-Produktion durch Prolaktin-Zellen unterhalten wurde. Die entstandenen lactothyreotropen Zellen unterlagen der TSH-Zellmorphologie, waren aber immunoreaktiv für beide Hormone. Eine Co-Expression von STH war nicht zu verzeichnen[18].

4.3 Änderungen im Hormongehalt

Was den Hormongehalt in Rezidiven betrifft, mag dieser im Vergleich zum Ersttumor stärker sein. Die statistisch signifikant positiven Ergebnisse sind allerdings kritisch zu betrachten, da die Datenlage für weitere Berechnungen dafür nicht ausreichend war. Statistische Analysen

von immunzytochemischem Hormongehalt zwischen Ersttumor und Rezidiv zeigten zwar in vielen Fällen eine Zunahme (von schwach zu mäßig bzw. stark). Ein limitierender Faktor ist allerdings, dass sich die immunzytochemischen Methoden über den langen Zeitraum zwischen Ersttumor und Rezidiv geändert haben. Der Hormongehalt in Rezidiven ist wahrscheinlich stärker als im Ersttumor, allerdings war die Datenlage wie gesagt unergiebig. Außerdem trat das Rezidiv später auf und wurde daher teils mit sensitiveren Antikörpern untersucht.

5 Zusammenfassung

Rezidierte Hypophysenadenome sind nicht selten. Sie sind abhängig von Tumorgröße, Ausmaß der Invasivität und Proliferationsgrad. Anhand des auszuwertenden Materials, das über 11.000 Präparate enthielt, konnten für die Studie 312 Tumore aus den Jahren 1967 bis 2012 verwendet werden, wobei letztendlich 162 rezidierte Adenome mit dem ursprünglichen Ersttumor und 37 Zweitrezidive mit dem Erstrezidiv verglichen werden konnten.

Dicht granulierte STH-Zell-Adenome (n=6, Rezidive (r) n=7), gering granulierte STH-Zell-Adenome (n=24, r n=33), gemischt STH-Prolaktin-Zell-Adenome (n=13, r n=15), mammosomatotrope Adenome (n=2, r n=1), dicht granulierte ACTH-Zell-Adenome (n=41, r n=38), gering granulierte ACTH-Zell-Adenome (n=48, r n=46), Crooke-Zell-Adenome (n=5, r n=3), TSH-Zell-Adenome (n=8, r n=10), FSH/LH-Zell-Adenome (n=61, r n=91), Nullzelladenome (n=78, r n=89), plurihormonales Adenom (n=2, r n=2).

Bei dem Vergleich des Proliferationsindex (Ki-67) des Ersttumors mit dem ersten Rezidiv konnte in 43 Fällen (26%) ein unveränderter Index, ein Abfall in 50 Fällen (31%) und ein Anstieg in 69 Fällen (43%) festgestellt werden. Die Untersuchung zwischen erstem und zweitem Rezidiv ergab einen unveränderten Wert in acht Fällen (22%), einen Abfall in 14 Fällen (38%) und einen Anstieg in 15 Fällen (40%). Für das dritte Rezidiv ergab sich in einem Fall (20%) ein unveränderter Index, ein Abfall in zwei Fällen (40%) und ein Anstieg in zwei Fällen (40%). Insgesamt wurde in 162 Fällen ein signifikanter Anstieg ($p < 0,002$) (Spearman's Rho Test) zwischen dem Ersttumor und erstem Rezidiv gemessen. Bei

Betrachtung zwischen erstem und zweitem Rezidiv ergab sich in 37 Fällen ($p < 0,001$) ein signifikanter Anstieg. Aufgrund der geringen Fallzahl konnten zwischen zweitem und drittem Rezidiv keine Unterschiede festgestellt werden.

Ein Wechsel des Tumortyps (sog. Transdifferenzierung) trat bei den folgenden Adenomen in Erscheinung:

Gering granuliertes STH-Zell-Adenom (n=3), gemischt STH/Prolaktin-Zell-Adenom (n=1), dicht granuliertes ACTH-Zell-Adenom (n=16), gering granuliertes ACTH-Zell-Adenom (n=12), Crooke-Zell-Adenom (n=4), TSH-Zell-Adenom (n=1), FSH/LH-Zell-Adenom (n=15), Nullzelladenom (einschließlich okkozytäres oder alpha-subunit-Subtypen) (n=32), plurihormonales Adenom (n=4), gering granuliertes Prolaktin-Zell-Adenom. Da Nullzelladenome und FSH/LH-Zell-Adenome nicht besonders unterschiedliche Typen darstellen bzw. nur zu einem gemeinsamen Typen gehören, ist ein Klassenwechsel zwischen diesen beiden Adenomen keine echte Transdifferenzierung. Der Wechsel von dicht granulierten zu gering granulierten ACTH-Zell-Adenomen und andersrum, wurde in neun bzw. sieben Fällen beobachtet, was keine Transdifferenzierung darstellt. Insgesamt wurden bei 92 Adenomen Differenzierungen beobachtet. In 6 von 312 Fällen trat eine de-novo-Entwicklungen aus sekundären Adenomen auf. In 10 Fällen entwickelten sich die Adenome für das erste Rezidiv in atypische Adenome, in sieben Fälle für das zweite und in drei Fälle für das dritte Rezidiv.

Der Hormongehalt in Rezidiven ist wahrscheinlich stärker als im Ersttumor, allerdings haben sich die immunzytochemischen Methoden über den langen Zeitraum zwischen Ersttumor und Rezidiv geändert. Die Ergebnisse sind somit kritisch zu betrachten.

Durch diese Studien kann man annehmen, dass 1) Rezidierte Hypophysenadenome mit steigender Proliferation häufig und 2) echte Transdifferenzierungen selten sind. Für den Nachweis einer Änderung des Hormongehalts bei Rezidiven sind weitere Studien erforderlich. Im Bezug auf Ki-67 und p53 ist bei den Fällen mit gesunkener Proliferation des Rezidivs anzunehmen, dass die postoperative Therapie (Medikamente, Bestrahlung) dafür verantwortlich ist.

6 Literatur

1. Abe T, Sanno N, Osamura YR, Matsumoto K (1997) Proliferative potential in pituitary adenomas: measurement by monoclonal antibody MIB-1. *Acta Neurochirurgica* 139(7):613–618.
2. Baldeweg SE, Pollock JR, Powell M, Ahlquist J (2005) A spectrum of behaviour in silent corticotroph pituitary adenomas. *British Journal of Neurosurgery* 19(1):38–42.
3. Brosius F (1999) SPSS 8.0. Professionelle Statistik unter Windows. 1. Auflage, MITP-Verlag, Bonn.
4. Chacko G, Chacko AG, Kovacs K, Scheithauer BW, Mani S, Muliylil JP, Seshadri MS (2010) The clinical significance of MIB-1 labeling index in pituitary adenomas. *Pituitary* 13(4):337–344.
5. Chang EF, Zada G, Kim S, Lamborn KR, Quinones-Hinojosa A, Tyrrell JB, Wilson CB, Kunwar S (2008) Long-term recurrence and mortality after surgery and adjuvant radiotherapy for nonfunctional pituitary adenomas. *Journal of Neurosurgery* 108(4):736–745.
6. Chiloiro S, Bianchi A, Doglietto F, Waure Cd, Giampietro A, Fusco A, Iacovazzo D, Tartaglione L, Di Nardo F, Signorelli F, Lauriola L, Anile C, Rindi G, Maira G, Pontecorvi A, Marinis L de (2014) Radically resected pituitary adenomas: prognostic role of Ki 67 labeling index in a monocentric retrospective series and literature review. *Pituitary* 17(3):267–276.
7. Cohnen M (2012) *Kopf-Hals-Radiologie*. Thieme, Stuttgart.
8. de Oliveira Machado, A L, Adams EF, Schott W, Nomikos P, Fahlbusch R, Buchfelder M (2005) Analysis of secretory, immunostaining and clinical characteristics of human "functionless" pituitary adenomas: transdifferentiation or gonadotropinomas? *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 113(6):344–349.
9. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (2004) Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. World Health Organization classification of tumours, Band 8. IARC Press, Lyon.

10. Dubois S, Guyétant S, Menei P, Rodien P, Illouz F, Vielle B, Rohmer V (2007) Relevance of Ki-67 and prognostic factors for recurrence/progression of gonadotropic adenomas after first surgery. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 157(2):141–147.
11. Espay AJ, Azzarelli B, Williams LS, Bodensteiner JB (2001) Recurrence in pituitary adenomas in childhood and adolescence. *Journal of child neurology* 16(5):364–367.
12. Fukui S, Otani N, Nawashiro H, Yano A, Nomura N, Miyazawa T, Ohnuki A, Tsuzuki N, Katoh H, Ishihara S, Shima K (2002) Subcellular localization of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptor 1 in pituitary adenomas. *Brain tumor pathology* 19(1):23–29.
13. Fusco A, Zatelli MC, Bianchi A, Cimino V, Tilaro L, Veltri F, Angelini F, Lauriola L, Vellone V, Doglietto F, Ambrosio MR, Maira G, Giustina A, Degli Uberti EC, Pontecorvi A, Marinis L de (2008) Prognostic significance of the Ki-67 labeling index in growth hormone-secreting pituitary adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93(7):2746–2750.
14. Hansen TM, Batra S, Lim M, Gallia GL, Burger PC, Salvatori R, Wand G, Quinones-Hinojosa A, Kleinberg L, Redmond KJ (2014) Invasive adenoma and pituitary carcinoma: a SEER database analysis. *Neurosurgical Review* 37(2):279-286.
15. Hentschel SJ, McCutcheon IE, Moore W, Durity FA (2003) P53 and MIB-1 immunohistochemistry as predictors of the clinical behavior of nonfunctioning pituitary adenomas. *The Canadian journal of neurological sciences / Le journal canadien des sciences neurologiques* 30(3):215–219.
16. Hsu DW, Hakim F, Biller BM, de la Monte, S, Zervas NT, Klibanski A, Hedley-Whyte ET (1993) Significance of proliferating cell nuclear antigen index in predicting pituitary adenoma recurrence. *Journal of neurosurgery* 78(5):753–761.
17. Jaffrain-Rea ML, Di Stefano D, Minniti G, Esposito V, Bultrini A, Ferretti E, Santoro A, Faticanti Scucchi L, Gulino A, Cantore G (2002) A critical reappraisal of MIB-1 labelling index significance in a large series of pituitary tumours: secreting versus non-secreting adenomas. *Endocrine-related cancer* 9(2):103–113.
18. Jentoft ME, Osamura RY, Kovacs K, Lloyd RV, Scheithauer BW (2012) Transdifferentiation of pituitary thyrotrophs to lactothyrotrophs in primary hypothyroidism: case report. *Virchows Archiv: an international journal of pathology* 461(2):221–225.
19. Jesko P, Daniel T (2007) *Das Erste*. Springer London, Limited.
20. Knosp E, Kitz K, Perneczky A (1989) Proliferation activity in pituitary adenomas: measurement by monoclonal antibody Ki-67. *Neurosurgery* 25(6):927–930.
21. Lee SW, Lee JE, Yoo CY, Ko MS, Park CS, Yang S (2014) NRP-1 expression is strongly associated with the progression of pituitary adenomas. *Oncology reports* 32(4):1537–1542.

22. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC, Müller M, Graeve L (2014) *Biochemie und Pathobiochemie*. 9. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg.
23. Losa M, Franzin A, Mangili F, Terreni MR, Barzaghi R, Veglia F, Mortini P, Giovanelli M (2000) Proliferation index of nonfunctioning pituitary adenomas: correlations with clinical characteristics and long-term follow-up results. *Neurosurgery* 47(6):1313-8; discussion 1318-9.
24. Madsen H, Borges TM, Knox AJ, Michaelis KA, Xu M, Lillehei KO, Wierman ME, Kleinschmidt-DeMasters BK (2011) Giant pituitary adenomas: pathologic-radiographic correlations and lack of role for p53 and MIB-1 labeling. *The American journal of surgical pathology* 35(8):1204–1213.
25. Mastronardi L, Guiducci A, Spera C, Puzzilli F, Liberati F, Ruggeri A, Peciarolo A (2000) Adrenocorticotrophic hormone secreting pituitary adenomas: analysis of growth fraction using the MIB-1 antibody. *Tumori* 86(3):229–232.
26. Matsuyama J (2012) Ki-67 expression for predicting progression of postoperative residual pituitary adenomas: correlations with clinical variables. *Neurologia medico-chirurgica* 52(8):563–569.
27. Mete O, Ezzat S, Asa SL (2012) Biomarkers of aggressive pituitary adenomas. *Journal of molecular endocrinology* 49(2):R69-78.
28. Miyagami M, Nakamura S (1998) Significance of p53 protein expression and proliferative potential with MIB-1 on tumor recurrence of pituitary adenomas. *Nō to shinkei = Brain and nerve* 50(1):27–32.
29. Mukdsi JH, De Paul, A. L., Muñoz S., Aoki A, Torres AI (2004) Immunolocalization of Pit-1 in gonadotroph nuclei is indicative of the transdifferentiation of gonadotroph to lactotroph cells in prolactinomas induced by estrogen. *Histochemistry and cell biology* 121(6):453–462.
30. Müller S, Kluge H, Wieczorek V, Linke E, Zimmerman K, Witte OW (2005) *Atlas der praktischen Liquorzytologie*. Thieme, Stuttgart.
31. Noh T, Jeong HJ, Lee M, Kim TS, Kim SH, Lee EJ (2009) Predicting recurrence of nonfunctioning pituitary adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 94(11):4406–4413.
32. Oliveira MC, Marroni CP, Pizarro CB, Pereira-Lima JF, Barbosa-Coutinho LM, Ferreira NP (2002) Expression of p53 protein in pituitary adenomas. *Brazilian journal of medical and biological research* 35(5):561-565.
33. Paek K, Kim S, Song S, Choi S, Koh H, Youm J, Kim Y (2005) Clinical Significance of Ki-67 Labeling Index in Pituitary Macroadenoma. *Journal of Korean Medical Science* 20(3):489.

34. Pizarro CB, Oliveira MC, Coutinho LB, Ferreira NP (2004) Measurement of Ki-67 antigen in 159 pituitary adenomas using the MIB-1 monoclonal antibody. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica ... [et al.]* 37(2):235–243.
35. Prettin CG (2006) Expression des Ki-67 Antigen in Nullzelladenomen der Hypophyse. Korrelation mit Wachstumsgeschwindigkeit und Invasivität.
36. Reinhold U, Breitbart E. (Hrsg) (2007) *Hautkrebsprävention. Früherkennung und Vorbeugung.* Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover.
37. Righi A, Agati P, Sisto A, Frank G, Faustini-Fustini M, Agati R, Mazzatenta D, Farnedi A, Menetti F, Marucci G, Foschini MP (2012) A classification tree approach for pituitary adenomas. *Human pathology* 43(10):1627–1637.
38. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe H, Petersenn S (2007) Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 156(2):203–216.
39. Saeger W (2015) Hypophyse. In: Edited by Amann K, Kain R, Klöppel G: *Urogenitale und endokrine Organe, Gelenke und Skelett, Ed.3. Auflage:587-630.* Springer, Heidelberg.
40. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Yapicier O, Young WF, Meyer FB, Kuroki T, Riehle DL, Laws ER (2006) Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery* 59(2):341-53; discussion 341-53.
41. Siewert JR, Stein HJ, Allgöwer M (2012) *Chirurgie.* Springer, Stuttgart.
42. Šteňo A, Bocko J, Rychlý B, Chorváth M, Celec P, Fabian M, Belan V, Šteňo J (2014) Nonfunctioning pituitary adenomas: association of Ki-67 and HMGA-1 labeling indices with residual tumor growth. *Acta Neurochirurgica* 156(3):451-461.
43. Syro LV, Rotondo F, Ramirez A, Di Ieva A, Sav MA, Restrepo LM, Serna CA, Kovacs K (2015) Progress in the Diagnosis and Classification of Pituitary Adenomas. *Frontiers in endocrinology* 6:97.
44. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Stefanescu L, Horvath E, Pernicone PJ, Murray D, Laws ER (1996) Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurgery* 38(1):99-106; discussion 106-7.
45. Timmers, H. J. L. M., van Ginneken, E. M., Wesseling P, Sweep, C. G. J., Hermus, A. R. M. M. (2006) A patient with recurrent hypercortisolism after removal of an ACTH-secreting pituitary adenoma due to an adrenal macronodule. *Journal of endocrinological investigation* 29(10):934–939.
46. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, Bonneville J, Assaker R, Auger C, Brue T, Cornelius A, Dufour H, Jouanneau E, François P, Galland F,

- Mougel F, Chapuis F, Villeneuve L, Mauraige C, Figarella-Branger D, Raverot G (2013) A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case–control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathologica* 126(1):123-135.
47. Turner HE, Stratton IM, Byrne JV, Adams CB, Wass JA (1999) Audit of selected patients with nonfunctioning pituitary adenomas treated without irradiation - a follow-up study. *Clinical endocrinology* 51(3):281–284.
 48. Vidal S, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Smyth HS (2001) Reversible transdifferentiation: interconversion of somatotrophs and lactotrophs in pituitary hyperplasia. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 14(1):20–28.
 49. Widhalm G, Wolfsberger S, Preusser M, Fischer I, Woehrer A, Wunderer J, Hainfellner JA, Knosp E (2009) Residual nonfunctioning pituitary adenomas: prognostic value of MIB-1 labeling index for tumor progression. *Journal of neurosurgery* 111(3):563–571.
 50. Yonezawa K, Tamaki N, Kokunai T (1997) Clinical features and growth fractions of pituitary adenomas. *Surgical neurology* 48(5):494–500.
 51. Zhao X, Xiao J, Xing B, Wang R, Zhu Z, Li F (2014) Comparison of (68)Ga DOTATATE to 18F-FDG uptake is useful in the differentiation of residual or recurrent pituitary adenoma from the remaining pituitary tissue after transsphenoidal adenectomy. *Clinical nuclear medicine* 39(7):605–608.
 52. Zimmermann LS (2009) Etablierung eines Wachstumsmodells und Analyse pathobiologischer Einflussfaktoren zur Optimierung der Versorgung von Patienten mit hormoninaktivem Hypophysenadenom.

7 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wolfgang Saeger für die gute Betreuung und meinem Nachhilfelehrer Lukas Holzmeier für die Hilfe bei der statistischen Auswertung. Ebenfalls danke ich meinen Eltern und meiner Frau, die mich während des gesamten Studiums unterstützt haben.

8 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

9 Anhang

Kurzdiagnosen für Hypophysen ab 01.01.2005

Diagnose	Kurzdiagnose
dicht granuliertes STH-Zelladenom	M-8272/0,11
dicht granuliertes STH-Zelladenom, Rezidiv	M-8272/0,11r
dicht granuliertes STH-Zelladenom, Residualtumor	M-8272/0,11R

dicht granuliertes STH-Zelladenom, atypisches Adenom	M-8272/1,11
gering granuliertes STH-Zelladenom	M-8272/0,12
gering granuliertes STH-Zelladenom, Rezidiv	M-8272/0,12r
gering granuliertes STH-Zelladenom, Residualtumor	M-8272/0,12R
gering granuliertes STH-Zelladenom, atypisches Adenom	M-8272/1,12
dicht granuliertes Prolaktin-Zelladenom	M-8272/0,21
dicht granuliertes Prolaktin-Zelladenom, Rezidiv	M-8272/0,21r
dicht granuliertes Prolaktin-Zelladenom, Residualtumor	M-8272/0,21R
dicht granuliertes Prolaktin-Zelladenom, atypisches Adenom	M-8272/1,21
gering granuliertes Prolaktin-Zelladenom	M-8272/0,22
gering granuliertes Prolaktin-Zelladenom, Rezidiv	M-8272/0,22r
gering granuliertes Prolaktin-Zelladenom, Residualtumor	M-8272/0,22R
gering granuliertes Prolaktin-Zelladenom, atypisches Adenom	M-8272/1,22
dicht granuliertes ACTH-Zelladenom	M-8272/0,31
dicht granuliertes ACTH-Zelladenom, Rezidiv	M-8272/0,31r
dicht granuliertes ACTH-Zelladenom, Residualtumor	M-8272/0,31R
dicht granuliertes ACTH-Zelladenom, atypisches Adenom	M-8272/1,31
gering granuliertes ACTH-Zelladenom	M-8272/0,32
gering granuliertes ACTH-Zelladenom, Rezidiv	M-8272/0,32r
gering granuliertes ACTH-Zelladenom, Residualtumor	M-8272/0,32R
gering granuliertes ACTH-Zelladenom, atypisches Adenom	M-8272/1,32
Crooke-Zell-Adenom	M-8272/0,33
Crooke-Zell-Adenom, Rezidiv	M-8272/0,33r
Crooke-Zell-Adenom, Residualtumor	M-8272/0,33R
Crooke-Zell-Adenom, atypisches Adenom	M-8272/1,33
TSH-Zell-Adenom	M-8272/0,4
TSH-Zell-Adenom, Rezidiv	M-8272/0,4r
TSH-Zell-Adenom, Residualtumor	M-8272/0,4R
TSH-Zell-Adenom, atypisches Adenom	M-8272/1,4
FSH/LH-Zell-Adenom	M-8272/0,5
FSH/LH-Zell-Adenom, Rezidiv	M-8272/0,5r

FSH/LH-Zell-Adenom, Residualtumor	M-8272/0,5R
FSH/LH-Zell-Adenom, atypisches Adenom	M-8272/1,5
alpha-subunit-only-Adenom	M-8272/0,6
alpha-subunit-only-Adenom, Rezidiv	M-8272/0,6r
alpha-subunit-only-Adenom, Residualtumor	M-8272/0,6R
alpha-subunit-only-Adenom, atypisches Adenom	M-8272/1,6
gemischt STH/Prolaktin-Zelladenom	M-8272/0,13
gemischt STH/Prolaktin-Zelladenom, Rezidiv	M-8272/0,13r
gemischt STH/Prolaktin-Zelladenom, Residualtumor	M-8272/0,13R
gemischt STH/Prolaktin-Zelladenom, atypisches Adenom	M-8272/1,13
mammosomatotropes Adenom	M-8272/0,14
mammosomatotropes Adenom, Rezidiv	M-8272/0,14r
mammosomatotropes Adenom, Residualtumor	M-8272/0,14R
mammosomatotropes Adenom, atypisches Adenom	M-8272/1,14
azidophiles Stammzelladenom	M-8272/0,15
azidophiles Stammzelladenom, Rezidiv	M-8272/0,15r
azidophiles Stammzelladenom, Residualtumor	M-8272/0,15R
azidophiles Stammzelladenom, atypisches Adenom	M-8272/1,15
plurihormonales Adenom, Typ I	M-8272/0,91
plurihormonales Adenom, Typ I, Rezidiv	M-8272/0,91r
plurihormonales Adenom, Typ I, Residualtumor	M-8272/0,91R
plurihormonales Adenom, Typ I, atypisches Adenom	M-8272/1,91
plurihormonales Adenom, Typ II	M-8272/0,92
plurihormonales Adenom, Typ II, Rezidiv	M-8272/0,92r
plurihormonales Adenom, Typ II, Residualtumor	M-8272/0,92R
plurihormonales Adenom, Typ II, atypisches Adenom	M-8272/1,92
Nullzelladenom	M-8272/0,7
Nullzelladenom, Rezidiv	M-8272/0,7r
Nullzelladenom , Residualtumor	M-8272/0,7R
Nullzelladenom, atypisches Adenom	M-8272/1,7
onkozytäres Adenom	M-8272/0,8

onkozytäres Adenom, Rezidiv	M-8272/0,8r
onkozytäres Adenom, Residualtumor	M-8272/0,8R
onkozytäres Adenom, atypisches Adenom	M-8272/1,8
nicht klassifizierbares Adenom, strukturell/immunhistologisch	M-8272/0, nk 1
nicht klassifizierbares Adenom, methodische Gründe	M-8272/0, nk 2
Hypophysenkarzinom	M-8272/3
Hypophysenkarzinom, Rezidiv	M-8272/3, r
Hypophysenkarzinom, Residualtumor	M-8272/3, R
Metastase eines Hypophysenkarzinoms	M-8272/6

Tab. 27 (Kurzdiagnosen für Hypophysen ab 01.01.2005)

Anzahl aller Adenome und Rezidive

Diagnose / Primärtumor	N	Primär-tumor	N Rezidiv 1	N Rezidiv 2	N Rezidiv 3	N Rezidiv 4	N Rezidiv 5
dicht granuliertes ACTH - Zelladenom	41	39	2	0	0	0	0
dicht granuliertes ACTH - Zelladenom, Rezidiv	38	0	35	3	0	0	0
dicht granuliertes ACTH - Zelladenom, atypisches Adenom	2	0	2	0	0	0	0
gering granuliertes ACTH - Zelladenom	48	37	10	1	0	0	0
gering granuliertes ACTH - Zelladenom, Rezidiv	46	1	32	9	3	1	0
gering granuliertes ACTH - Zelladenom, atypisches Adenom	9	2	1	3	2	1	0
Crooke - Zelladenom	5	3	1	1	0	0	0
Crooke - Zelladenom, Rezidiv	3	2	1	0	0	0	0
Nullzelladenom	58	55	2	1	0	0	0
Nullzelladenom, Rezidiv	68	7	55	6	0	0	0
Nullzelladenom, atypisches Adenom	2	0	1	1	0	0	0
gemischt STH/Prolaktin Zelladenom	13	11	2	0	0	0	0
gemischt STH/Prolaktin Zelladenom, Rezidiv	15	1	12	2	0	0	0
plurihormonales Adenom Typ I	2	2	0	0	0	0	0
plurihormonales Adenom Typ I, Rezidiv	2	1	1	0	0	0	0

plurihormonales Adenom Typ II	1	1	0	0	0	0	0
plurihormonales Adenom Typ II, atypisches Adenom	1	0	1	0	0	0	0
TSH - Zelladenom	8	8	0	0	0	0	0
TSH - Zelladenom, Rezidiv	10	7	3	0	0	0	0
FSH/LH - Zelladenom	61	57	4	0	0	0	0
FSH/LH - Zelladenom, Rezidiv	91	10	68	13	0	0	0
Onkozytäres Adenom	17	0	0	0	0	0	0
Onkozytäres Adenom, Rezidiv	20	3	15	2	0	0	0
gering granuliertes STH - Zelladenom	24	23	1	0	0	0	0
gering granuliertes STH - Zelladenom, Rezidiv	33	4	22	7	0	0	0
gering granuliertes STH - Zelladenom, atypisches Adenom	2	0	2	0	0	0	0
dicht granuliertes STH - Zelladenom	6	6	0	0	0	0	0
dicht granuliertes STH - Zelladenom, Rezidiv	7	0	5	2	0	0	0
gering granuliertes Prolaktin - Zelladenom	12	11	1	0	0	0	0
gering granuliertes Prolaktin - Zelladenom, Rezidiv	10	0	9	1	0	0	0
gering granuliertes Prolaktin - Zelladenom, atypisches Adenom	5	0	2	3	0	0	0
mammomatotropes Adenom	2	1	1	0	0	0	0
mammomatotropes Adenom, Rezidiv	1	0	0	1	0	0	0
Hypophysenkarzinom	2	0	0	1	1	0	0
Metastase eines Hypophysenkarzinoms	3	1	1	0	0	0	1
alpha-subunit-only - Adenom	3	3	0	0	0	0	0
alpha-subunit-only - Adenom, Rezidiv	1	0	1	0	0	0	0
alpha-subunit-only - Adenom, atypisches Adenom	1	0	0	0	1	0	0

Tab. 28 (Anzahl aller diagnostizierten Adenome / Rezidive 1967 bis 2012)

Änderungen des Ki67-Wertes

N - Nr.	Ge-schlecht	Ki 67 Primär-tumor	Ki 67 1. Rezidiv	Ki 67 1. Rezidiv	Ki 67 2. Rezidiv	Ki 67 2. Rezidiv	Ki 67 3. Rezidiv	Ki 67 3. Rezidiv	Ki 67 4. Rezidiv
N.1994.0 00583	w	gesunken							
N.1997.0 00672	w	unverändert							
N.1998.0	m	unverändert							

00583								
N.1998.0 00633	w	gesunken						
N.1997.0 00689	w	unverändert						
N.1999.0 00622	m	unverändert						
N.1980.0 00008	w	angestiegen						
N.1999.0 00484	m	gesunken						
N.1978.0 00093	m				gesunken			
N.2000.0 00542	m	gesunken	angestiegen		angestiegen			
N.1998.0 00528	w	angestiegen	angestiegen					
N.2000.0 00781	m		unverändert					
N.2000.0 00721	w	angestiegen						
N.2001.0 00476	m	gesunken	angestiegen					
N.2001.0 00483	m	angestiegen						
N.1999.0 00735	w	angestiegen						
N.2001.0 00409	w	gesunken						
N.1998.0 00746	m	gesunken						
N.2000.0 00811	m	angestiegen						
N.2002.0 00420	m	angestiegen	gesunken					
N.1998.0 00725	m	angestiegen						
N.1998.0 00483	m	angestiegen						
N.2001.0 00476	m	gesunken	angestiegen					
N.2002.0 00617	w	unverändert	gesunken					
N.2002.0 00818	w		gesunken					
N.2000.0 00812	m	angestiegen						

N.2002.0 00636	w	gesunken						
N.1998.0 00407	w	unverändert						
N.2001.0 00661	w	angestiegen						
N.2003.0 00698	w	angestiegen						
N.2002.0 00862	w	unverändert	gesunken					
N.2000.0 00483	w	angestiegen	angestiegen					
N.1998.0 00464	w	gesunken						
N.2000.0 00795	m	gesunken	gesunken					
N.2000.0 00515	w	gesunken	gesunken					
N.2003.0 00664	w	unverändert						
N.1996.0 00562	w	angestiegen						
N.2001.0 00732	w	gesunken						
N.2003.0 00581	m	unverändert						
N.2004.0 00686	m	gesunken						
N.2002.0 00415	m	unverändert						
N.2001.0 00495	m	angestiegen	angestiegen		unverändert			
N.2003.0 00624	m		gesunken					
N.1998.0 00625	w	unverändert						
N.2005.0 00415	w	angestiegen						
N.2000.0 00430	m	gesunken						
N.2004.0 00823	w	angestiegen						
N.2003.0 00681	m	unverändert	unverändert					
N.2003.0 00582	m	unverändert	unverändert					
N.2003.0 00890	m	angestiegen	unverändert		angestiegen		unverändert	

N.2001.0 00694	w	unverändert						
N.2004.0 00851	m	angestiegen						
N.2003.0 00491	m	angestiegen	gesunken					
N.2006.0 00580	m	unverändert						
N.2001.0 00837	m	gesunken						
N.2006.0 00653	w	angestiegen						
N.2003.0 00904	w	angestiegen						
N.2003.0 00681	m	unverändert	unverändert					
N.2006.0 00636	m	gesunken	angestiegen					
N.2003.0 00588	w	unverändert	angestiegen					
N.2003.0 00636	w	gesunken	unverändert					
N.2007.0 00839	m		unverändert					
N.1997.0 00483	m	angestiegen						
N.2006.0 01100	w	angestiegen						
N.2006.0 01103	w	angestiegen						
N.2003.0 00861	w	angestiegen						
N.2006.0 00653	w	angestiegen						
N.2007.0 00559	m	unverändert						
N.2003.0 00814	w	angestiegen						
N.2004.0 01058	w	angestiegen						
N.1998.0 00450	m	unverändert						
N.2004.0 00420	w	unverändert						
N.2007.0 00674	w	gesunken						
N.2004.0 00866	m	unverändert						

N.2007.0 00720	m	gesunken	angestiegen					
N.2000.0 00624	m	angestiegen						
N.1999.0 00523	w	gesunken	angestiegen					
N.2003.0 00524	m	angestiegen						
N.1998.0 00591	m	angestiegen						
N.2006.0 01084	m	gesunken						
N.2006.0 00602	m	gesunken						
N.2000.0 00458	m	angestiegen						
N.2007.0 01041	w	gesunken						
N.2007.0 00720	m	gesunken	angestiegen					
N.2008.0 00430	m	angestiegen						
N.2001.0 00643	w	angestiegen						
N.2000.0 00402	w	unverändert						
N.2004.0 00906	m	angestiegen						
N.2008.0 00618	w	gesunken						
N.2000.0 00721	w	angestiegen						
N.2004.0 00534	m	gesunken						
N.2006.0 00636	m	gesunken	angestiegen					
N.1998.0 00462	w	angestiegen						
N.1999.0 00605	w	gesunken						
N.2001.0 00538	m	gesunken						
N.2008.0 00872	m	unverändert						
N.2003.0 00880	m	gesunken						
N.2003.0 00582	m	unverändert	unverändert					

N.1999.0 00412	m	gesunken						
N.1999.0 00446	w	angestiegen						
N.2008.0 01006	m	angestiegen						
N.2006.0 00846	m	angestiegen	gesunken					
N.1999.0 00710	w		gesunken					
N.2007.0 00978	m	gesunken						
N.2007.0 00559	m	unverändert						
N.2007.0 00591	m	gesunken						
N.2004.0 00731	m	angestiegen						
N.2009.0 00617	m	unverändert						
N.2001.0 00598	m	angestiegen						
N.2001.0 00597	m	gesunken						
N.2004.0 00686	m	gesunken						
N.2000.0 00523	w	gesunken						
N.1998.0 00590	m	angestiegen						
N.2009.0 00762	m	gesunken	angestiegen					
N.2004.0 00533	m	unverändert	gesunken					
N.2008.0 00962	m	gesunken						
N.1999.0 00617	m	unverändert						
N.2009.0 00865	w	unverändert						
N.2009.0 00942	w	angestiegen						
N.2008.0 01025	w	angestiegen	angestiegen		gesunken		gesunken	
N.2006.0 01078	w	angestiegen						
N.2005.0 00927	w	gesunken						

N.2010.0 00572	m	angestiegen	gesunken					
N.2004.0 00850	m	angestiegen						
N.2002.0 00820	w	angestiegen						
N.1999.0 00622	m	unverändert						
N.2008.0 00560	m	gesunken						
N.2010.0 00731	w	angestiegen						
N.2002.0 00445	m	unverändert						
N.2009.0 00864	m	gesunken						
N.2003.0 00932	m	angestiegen						
N.2006.0 00580	m	unverändert						
N.2010.0 00960	m	angestiegen	gesunken					
N.2009.0 00681	w	unverändert						
N.2010.0 00996	m	angestiegen						
N.2007.0 01023	m	gesunken						
N.2005.0 00881	w	angestiegen						
N.1999.0 00557	m	gesunken						
N.2005.0 00737	w	angestiegen						
N.2008.0 00683	m	gesunken						
N.2009.0 01026	m	gesunken						
N.2003.0 00496	w	gesunken						
N.2010.0 00603	m	angestiegen						
N.2008.0 00569	m	unverändert						
N.2007.0 01032	w	unverändert						
N.2011.0 00808	m	angestiegen						

N.2004.0 00540	w	gesunken						
N.2009.0 00765	m	unverändert						
N.2006.0 00837	m	gesunken						
N.2001.0 00420	w	angestiegen						
N.2004.0 00963	w	angestiegen						
N.2009.0 00484	m	unverändert						
N.2010.0 00731	w	angestiegen						
N.2006.0 00435	w	unverändert						
N.2005.0 00643	w	angestiegen						
N.2008.0 00548	m	angestiegen						
N.2009.0 00481	m	unverändert						
N.2012.0 00218	m	angestiegen	angestiegen					
N.2001.0 00420	w	angestiegen						
N.2006.0 00846	m	angestiegen	gesunken					
N.2011.0 00833	m	unverändert						
N.2004.0 00963	w	angestiegen						
N.2009.0 00484	m	unverändert						
N.2010.0 00731	w	angestiegen						
N.2005.0 00717	m	unverändert						
N.2008.0 00834	m	unverändert						
N.2011.0 00521	m	angestiegen						
N.2006.0 00892	m	gesunken						
	N (w) = 70	N (angestiegen) = 69	N (angestiegen) = 15		N (angestiegen) = 2		N (angestiegen) = 0	

	N (m)= 98	N (gesunken) = 50	N (gesunken) = 14	N (gesunken) = 2	N (gesunken) = 1
	N (gesamt) = 168	N (unverändert) = 43	N (unverändert) = 8	N (unverändert) = 1	N (unverändert) = 1
		N (gesamt) = 162	N (gesamt) = 37	N (gesamt) = 5	N (gesamt) = 2

Tab. 29 (Änderungen des Ki67-Wertes 1978 – 2012)

Änderungen des p53-Wertes

N - Nr.	Geschlecht	p53 Primär	p53 1.Rezi div	p53 1.Rezi div	p53 2.Rezi div	p53 2.Rezi div	p53 3.Rez idiv	p53 3.Rezi div	p53 4.Rezi div	p53 4.Rezi div	p53 5.Re zidiv
N.2000.000542	m	gesunken		unverändert		unverändert					
N.2001.000495	m					angestiegen					
N.2003.000890	m					gesunken		unverändert		angestiegen	
N.2007.000674	w	unverändert									
N.2008.001006	m	angestiegen									
N.2006.000846	m			angestiegen							
N.2007.000591	m	unverändert									
N.2009.000617	m	unverändert									
N.2009.000762	m	unverändert									
N.2004.000533	m			gesunken							
N.2009.000681	w	angestiegen									
N.2009.001026	m	gesunken									
N.2007.001032	w	angestiegen									
N.2006.000846	m			angestiegen							

	N (w) = 3	N(angestiegen) = 3	N (angestiegen) = 2	N (angestiegen) = 1	N (angestiegen) = 0	N (angestiegen) = 1
	N (m) = 11	N (gesunken) = 2	N (gesunken) = 1	N (gesunken) = 1	N (gesunken) = 0	N (gesunken) = 0
	N (gesamt) = 14	N (unverändert) = 4	N (unverändert) = 1	N (unverändert) = 1	N (unverändert) = 1	N (unverändert) = 0
		N (gesamt) = 9	N (gesamt) = 4	N (gesamt) = 3	N (gesamt) = 1	N (gesamt) = 1

Tab. 30 (Änderungen des p53-Wertes 2000 - 2009)