



Results of immunohistochemical studies in groups of patients with macro- and giant non-functioning pituitary adenomas after transnasal selective adenectomy

Yulduz URMANOVA¹

Alfraganus university

ARTICLE INFO

Article history:

Received October 2025

Received in revised form

5 October 2025

Accepted 10 November 2025

Available online

25 November 2025

Keywords:

NFPA,

IHC,

proliferation markers.

ABSTRACT

Aim. To perform a comparative analysis of immunohistochemical data in patients with macro- and giant non-functional pituitary adenomas (NFPA).

Materials and methods. Twenty patients with NFPA were studied: group 1 included 10 pituitary macroadenomas and group 2 included 10 giant pituitary adenomas. All patients underwent transnasal pituitary adenectomy and a standardized diagnostic protocol that included fundus examination, visual-field testing every 3 months, and laboratory assays (STH, IGF-1, LH, FSH, ACTH, TSH, prolactin, free thyroxine, cortisol). Resected specimens were examined immunohistochemically with determination of Ki-67 and p53 expression.

Results. The odds of an aggressive NFPA phenotype were 8.2 times higher ($p < 0.001$) when invasive growth was present (sensitivity 86%, specificity 53%, Youden index 0.45, accuracy 66%). Per-percentage-point increases in marker expression were strongly associated with aggressiveness: a coefficient of 5.2 per percentage point for the Ki-67-positive tumor-cell nuclei ($p < 0.001$) and 3.1 per percentage point for p53-immunopositive nuclei ($p < 0.001$).

Conclusions. Significant threshold values were identified: $p53 \geq 2\%$ (reported CI: 0.94) and a Ki-67 labelling index $\geq 4\%$ (reported CI: 0.98), the latter being the most reliable individual marker for differentiating macro NFPA from giant NFPA. Tumors with immunoexpression of at least two markers were observed in 54% of the cohort and were classified as aggressive adenomas. By marker counts: p53-positive cases – 4 in group 1 and 5 in group 2; Ki-67 $\geq 4\%$ – 5 in group 1 and 6 in group 2. Overall, 11 of 20 IHC-examined patients were assessed as having a risk of growth recurrence.

¹ Department of Internal Medicine, Alfraganus university. E-mail: yulduz.urmanova@mail.ru

2181-1415/© 2025 in Science LLC.

DOI: <https://doi.org/10.47689/2181-1415-vol6-iss11/S-pp1-9>

This is an open access article under the Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>)

Transnazal selektiv adenomektomiyadan keyin makro va gigant nafaol gipofiz adenomalari mavjud bo'lgan bemorlar guruhlarida o'tkazilgan immunogistokimyoviy tekshiruvlar natijalari

ANNOTATSIYA

Kalit so'zlar:

NFGA,
IHC,
proliferatsiya belgilari.

Tadqiqot maqsadi makro va gigant nafaol gipofiz adenomasi (NFGA) bo'lgan bemorlar guruhlarida immunotsitokimyoviy ma'lumotlarning qiyosiy tahlilini o'tkazish edi.

Tadqiqot materiallari va usullari. Biz transnazal gipofiz adenomektomiyasi qilingan NFGA (1-guruh – 10 gipofiz makroadenomasi va 2-guruh – 10 gigant gipofiz adenomasi) bo'lgan 20 nafar bemorni o'rgandik. Barcha bemorlar tekshiruvdan o'tkazildi, shu jumladan fundus tekshiruvi, har 3 oyda ko'rish maydonini o'lchash, STH, IGF-1, LH, FSH, ACTH, TSH, prolaktin, erkin tiroksin, kortizol darajasini o'rganish, shuningdek Ki67, p53 ifodasini aniqlash bilan operatsiya qilingan bemorlarning immunohistokimyoviy tadqiqotlari. O'rganish natijalari. O'sishning invaziv tabiati mavjud bo'lganda (sezuvchanlik 86%, o'ziga xoslik 53%, Youden indeksi 0,45, aniqlik 66%) agressiv NFGA mavjudligi 8,2 marta ($p < 0,001$) ortishi aniqlandi. Koeffitsiyent Ki67-musbat o'simta hujayralari yadrolarining foiz punkti uchun 5,2 ($p < 0,001$), p53-immunopozitiv yadrolarning har bir foiz nuqtasi uchun 3,1 ($p < 0,001$).

Xulosa. 1. Biz p53 uchun muhim chegara qiymatlarini aniqladik ($\geq 2\%$; CI: 0,94). MakroNAG ni giantNAG dan farqlash uchun eng ishonchli individual marker Ki-67 yorliqlash indeksi $\geq 4\%$ (CI: 0,98) edi. 2. MacroNFGA va giant NFGAni farqlash uchun eng ishonchli individual marker Ki-67 markalash indeksi $\geq 4\%$ (CI: 0,98) edi. Kohortning 54% da kamida 2 marker immunoekspressiyasi bo'lgan o'smalar kuzatildi va agressiv adenomalar sifatida baholandi: p53 uchun – 1-guruhda 4 bemor va 2-guruhda 5 bemor, Ki 67 uchun – 1-guruhda 5 bemor va 2-guruhda 6 bemor, jami 20-dan 11 bemorda IH o'sish xavfi bor edi.

Результаты иммуногистохимических исследований в группах пациентов с макро- и гигантскими неактивными аденомами гипофиза после трансназальной селективной аденомэктомии

АННОТАЦИЯ

Ключевые слова:

НАГ,
ИГХ,
маркеры пролиферации.

Цель исследования – выполнить сравнительную характеристику данных иммуноцитохимии групп пациентов с макро- и гигантскими неактивными аденомами гипофиза.

Материал и методы исследования. Нами изучено 20 пациентов с НАГ (1 группа – 10 – макроаденом гипофиза и 2 группа – 10 – гигантских аденом гипофиза), подвергнутых трансназальной аденомэктомии гипофиза.

Всем пациентам были выполнены исследования, включающие осмотр глазного дна, измерение полей зрения каждые 3 мес., исследования уровней СТГ, ИФР-1, ЛГ ФСГ, АКТГ, ТТГ, пролактина, свободного тироксина, кортизола, а также иммуногистохимические исследования оперированных больных с определением уровней экспрессии Ki67, p53.

Результаты исследования. Установлено, что наличие агрессивной НАГ увеличивается в 8,2 раза ($p < 0,001$), когда присутствует инвазивный характер роста (чувствительность 86 %, специфичность 53 %, индекс Юдена 0,45, точность 66 %). коэффициент 5,2 ($p < 0,001$) на процентный пункт Ki67-положительных ядер опухолевых клеток, в 3,1 ($p < 0,001$) на каждый процентный пункт p53-иммунопозитивных ядер.

Выводы. 1. Нами были определены значимые пороговые значения для p53 (≥ 2 %; ДИ: 0,94). Наиболее надежным индивидуальным маркером для дифференциации макроНАГ и гигантНАГ был индекс мечения Ki-67 ≥ 4 % (ДИ: 0,98). 2. Наиболее надежным индивидуальным маркером для дифференциации макроНАГ и гигантНАГ был индекс мечения Ki-67 ≥ 4 % (ДИ: 0,98). Опухоли с иммуноэкспрессией не менее 2 маркеров наблюдались в 54% когорты и расценивались как агрессивные аденомы: для p53 – 4 пациента 1 группы и 5 пациентов для 2 группы, для Ki 67 – 5 пациентов 1 группы и 6 пациентов для 2 группы, в целом 11 пациентов из 20 ИГХ обследованных имели риск рецидива роста.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неактивные аденомы гипофиза (НАГ) являются доброкачественными опухолями гипофиза, возникающими из аденогипофизарных клеток, и составляют одну треть всех аденом гипофиза у пациентов с НАГ меньше шансов на ремиссию,

чем у пациентов с функционирующими аденомами гипофиза [1]. НАГ могут прогрессировать после хирургического лечения с частотой повторного роста 15–66% у пациентов с НАГ, получавших только хирургическое вмешательство, и 2–28% у пациентов, получавших хирургическое вмешательство и лучевую терапию [6–8]. Поэтому рекомендуется длительное рентгенологическое наблюдение после лечения НАГ. Частота рецидивов НАГ достигает пика между 1 и 5 годами после операции и снижается через 10 лет. Поэтому показано 10 или более лет послеоперационной визуализации, а в некоторых исследованиях предлагается пожизненный мониторинг, в частности, у пациентов с остатками опухоли [2].

Убедительных прогностических факторов рецидива НАГ до сих пор не обнаружено. Было показано, что клинические факторы, такие как возраст, пол, размер опухоли и инвазия опухоли, имеют ограниченную прогностическую ценность для прогрессирования опухоли. С другой стороны, Ki-67 был описан как независимый клеточный маркер прогрессии и рецидива опухоли [2]. Недавно Raverot G. et al. [3] предложили классифицировать опухоли гипофиза на пять степеней, которые могут использоваться клиницистами для прогнозирования поведения опухоли после операции. Эта система классификации основана на предикторных факторах, таких как инвазия опухоли на МРТ, иммуногистохимический профиль, митотический индекс, Ki-67 и позитивность p53, которые можно использовать для выявления пациентов с высоким риском рецидива или прогрессирования опухоли [3].

Согласно недавней классификации ВОЗ, бессимптомные кортикотрофные опухоли (например, примерно 15 % всех НАГ) и редкогогранулированные соматотрофные опухоли (например, около 2% всех НАГ) обычно более агрессивны, поскольку имеют тенденцию к инвазивному росту и высокой частоте рецидивов. Кроме того, Ли и соавт. показали, что степень резекции и адъювантного лечения являются независимыми прогностическими факторами выживаемости без прогрессирования [4]. В другом исследовании было обнаружено, что комбинированное лечение с хирургическим вмешательством и лучевой терапией более эффективно, чем только хирургическое вмешательство, в предотвращении рецидива опухоли [5, 6, 8]. Однако существуют опасения по поводу долгосрочных осложнений лучевой терапии (например, гипопитуитаризма, радиационно-индуцированной оптической нейропатии, повышенного риска цереброваскулярных событий и вторичных опухолей головного мозга)

По данным Zakir J.C., Casulari L.A., Rosa J.W. и др. [7], хотя некоторые аденомы гипофиза могут быть агрессивными, большинство из них доброкачественные. До сих пор ведутся споры о факторах, предсказывающих биологическое поведение этих опухолей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнить сравнительную характеристику данных иммуноцитохимии групп пациентов с макро- и гигантскими неактивными аденомами гипофиза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами изучено 20 пациентов с НАГ (1 группа – 10 – макроаденом гипофиза и 2 группа – 10 – гигантских аденом гипофиза), подвергнутых трансназальной аденомэктомии гипофиза отделении нейрохирургии гипофиза Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра

эндокринологии, в период за 2020 – 2022 гг. Из них – мужчин – 12 (60%), женщин – 8 (40%). Средний возраст: мужчин составил 48,12 лет, женщин – 46, 15 лет. Группой контроля служили данные 10 здоровых лиц с нормальной тканью гипофиза.

Максимальный средний диаметр опухоли, определенный при МРТ диагностике, составил $44,7 \pm 13,6$ мм у 10 пациентов с гигантскими НАГ, а макроаденомы > 30 мм присутствовали у 10 пациентов.

Всем пациентам были выполнены исследования, включающие осмотр глазного дна, измерение полей зрения каждые 3 мес, исследования уровней СТГ, ИФР-1, ЛГ ФСГ, АКТГ, ТТГ, пролактина, свободного тироксина, кортизола, а также иммуногистохимические исследования оперированных больных с определением уровней экспрессии Ki67, p53.. Кроме того, внедрена впервые шкала AKU (2022 г) для прогноза степени удаления опухоли в предоперационном периоде.

Иммуногистохимические исследования (ИГХ) были выполнены согласно договора в патоморфологической лаборатории ООО IPSUM Pathology (г. Ташкент, ул. Богистон дом 1). Исследование выполнено согласно договора в лаборатории ИЦХ при городской онкологической клинике г Ташкента

Использованы готовые парафиновые блоки с подтвержденными диагнозами «аденома гипофиза». Серийные срезы толщиной 3 мкм подвергались депарафинизации, дегидратации, демаскировки и окраску антигенами производили при помощи специализированной автоматизированной системы Ventana Benchmark XT, Roche, Швейцария. Исследование проводили с антителами ki-67 (30-9), P53 (Bp53-11).

Ki67. ИГХ-оценка срезов: оценивали пролиферативную активность опухолевых клеток в ядерном компартменте.

P53. ИГХ-оценка срезов: для верификации аномальной (мутантной) экспрессии p53 было принято считать наличие экспрессии более чем в 75% клеток пораженной области. Отрицательная экспрессия или слабое окрашивание ядерного локуса до 70% интерпретировалось как естественный (дикий) тип.

Статистический анализ. Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA-6. Достоверность различий количественных показателей ($n > 12$) определялась по методу Вилкоксона для несвязанных диапазонов, для определения достоверности малых выборок ($n < 12$) использовался непараметрический критерий рандомизации компонент Фишера для независимых выборок, для качественных значений использовался точный критерий Фишера-Ирвина. Различия между группами считали статистически значимыми при $P < 0,05$, корреляционный анализ проведен с применением непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Следующим шагом наших исследований явился анализ полученных результатов ИЦХ исследований.

Мы стремились получить надежные пороговые значения как для p53, так и для митотического индекса. Кроме того, мы проанализировали влияние всех индивидуальных параметров (инвазивность, Ki67-индекс, p53) на селективность дифференциации подтипов аденомы.

В таблице 1 дана иммуногистохимическая характеристика исследуемых групп.

Таблица 1

Иммуногистохимическая характеристика исследуемых групп

Диагноз заболевания	1 группа – больные с макро НАГ – 10 лиц	2 группа – больные с гигантскими НАГ – 10 лиц.
Нулевая ячейка	8 (80%)	8 (80%)
P53		
>/3+	4 (40%)	5 (50%)
Ki 67		
>/2+	5 (50%)	6 (60%)
Клинико-патологическая классификация		
1A	1 (10%)	1 (10%)
1B	1 (10%)	1 (10%)
2A	3 (30%)	2 (20%)
2B	5 (50%)	6 (60%)

В таблице 2 даны статистические значения основных ИГХ показателей в 1 группе пациентов с макроаденомами.

Таблица 2

Статистические значения основных ИГХ показателей в 1 группе, n=10.

Показатели	ПЗ	Ч	Сп	Индекс Юдена	Точность ДИ в %	ОШ,	ДИ	р
Позитивные ядра Ki-67, %	≥ 4	0.91	0.95	0.89	95	4.8	3.7- 6.9	<0.001
Позитивные ядра p-53, %	≥ 2	0.87	0.92	0.87	93	3.9	1.8- 4.5	<0.001
инвазивность	есть	0.86	0.53	0.45	66	4.3	3.9- 6.2	<0.001

Примечание: ПЗ – пороговые значения, р – критерий достоверности, Ч – чувствительность, Сп – специфичность, R – корреляционная связь с инвазивностью, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ПЗ – пороговое значение

В таблице 3 даны статистические значения основных ИГХ показателей во 2 группе пациентов с гигантскими НАГ.

Таблица 3

Статистические значения основных ИГХ показателей во 2 группе, n=10.

Показатели	ПЗ	Ч	Сп	Индекс Юдена	Точность ДИ в %	ОШ,	ДИ	р
Позитивные ядра Ki-67, %	≥ 3	0.93	0.90	0.84	93	4.5	3.9-6.5	<0.001
Позитивные ядра p-53, %	≥ 2	0.89	0.88	0.92	96	3.7	1.9-4.8	<0.001
инвазивность	есть	0.88	0.56	0.50	68	4.8	3.6-5.9	<0.001

Примечание: ПЗ – пороговые значения, р – критерий достоверности, Ч – чувствительность, Сп – специфичность, R – корреляционная связь с инвазивностью, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал,

Как видно из таблиц 2 и 3. очень высокое значение специфичности (95%/93 %) доказывает, что экспрессия белка p53 ≥ 2 %/ ≥ 2 % (индекс Юдена 0,87/0.92) является чрезвычайно полезным и важным параметром. Вместе с тем, даже абсолютно отрицательный результат окрашивания не исключает возможности агрессивного/инвазивного роста опухоли, на что указывает относительно низкая чувствительность [1].

Далее нами был выполнен корреляционный анализ связи показателей МРТ и иммуногистохимии. Максимальный диаметр опухоли был связан с более сильным иммуноокрашиванием для Ki-67 ($p=0,009$), но не было обнаружено значимой связи для p53 ($p=0,062$). Параселлярная инвазия присутствовала в более 80% случаев; однако инвазия не была связана с пролиферативными маркерами.

Таким образом, полученные нами результаты показали, что у всех пациентов с гигантскими аденомами гипофиза отсутствие параселлярной инвазии ассоциировалось с более высокой частотой стабильности опухоли после лечения ($p=0,0389$; остаток по Пирсону = +3). Однако параселлярная инвазия не была связана с такими исходами, как повторный рост/рецидив опухоли и излечение/уменьшение. Инфраселлярная инвазия и супраселлярное распространение не считались хорошими прогностическими маркерами клинического исхода. Тем не менее, была тенденция связывать отсутствие распространения на третий желудочек с большей вероятностью стабильности опухоли после лечения. Проллиферативные опухоли, но в основном те, которые классифицируются как степень 2В (инвазивно-пролиферативные), показали значительную связь с частотой повторного роста/рецидива опухоли ($p = 0,0127$), подтверждая, что эти поражения следует рассматривать как очень подозрительные на неопластическую пролиферацию.

Таким образом, можно сказать, что наличие агрессивной НАГ увеличивается в 8,2 раза ($p<0,001$), когда присутствует инвазивный характер роста (чувствительность 86 %, специфичность 53 %, индекс Юдена 0,45, точность 66 %). коэффициент 5,2 ($p<0,001$) на процентный пункт Ki67-положительных ядер опухолевых клеток, в 3,1 ($p<0,001$) на каждый процентный пункт p53-иммунопозитивных ядер.

Обнаружено, что у всех пациентов с гигантскими аденомами гипофиза отсутствие параселлярной инвазии ассоциировалось с более высокой частотой стабильности опухоли после лечения ($p=0,0389$; остаток по Пирсону = +3). Установлено, что наибольшую ценность для прогноза рецидива роста опухоли при НАГ имеют индекс мечения Ki-67 $\geq 4\%$ (OR=3,67), инвазия в мозг (3,34), супраселлярная инвазия (OR=3,24), длительность заболевания (3,18). Немаловажное значение в развитии рецидива роста опухоли имеет генетическая предрасположенность. Частота фактора наследственности по НАГ составляет 78,78% (OR=2,51).

ВЫВОДЫ

1. Нами были определены значимые пороговые значения для p53 ($\geq 2\%$; ДИ: 0,94). Наиболее надежным индивидуальным маркером для дифференциации макроНАГ и гигантНАГ был индекс мечения Ki-67 $\geq 4\%$ (ДИ: 0,98).

2. Наиболее надежным индивидуальным маркером для дифференциации макроНАГ и гигантНАГ был индекс мечения Ki-67 $\geq 4\%$ (ДИ: 0,98). Опухоли с иммуноэкспрессией не менее 2 маркеров наблюдались в 54% когорты и расценивались как агрессивные аденомы: для p53 – 4 пациента 1 группы и 5 пациентов для 2 группы, для Ki 67 – 5 пациентов 1 группы и 6 пациентов для 2 группы, в целом 11 пациентов из 20 ИГХ обследованных имели риск рецидива роста.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ:

1. Reddy R, Cudlip S, Byrne JV, Karavitaki N, Wass JA. Can we ever stop imaging in surgically treated and radiotherapy-naïve patients with non-functioning pituitary adenoma? // Eur J Endocrinol. 2011 Nov;165(5):739-44. doi: 10.1530/EJE-11-0566.

2. Wass JA, Reddy R, Karavitaki N. The postoperative monitoring of nonfunctioning pituitary adenomas. // Nat Rev Endocrinol. 2011 Apr 5;7(7):431-4. doi: 10.1038/nrendo.2011.54

3. Raverot G, Dantony E, Beauvy J, Vasiljevic A, Mikolasek S, Borson-Chazot F, Jouanneau E, Roy P, Trouillas J. Risk of Recurrence in Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study Using a Five-Tiered Classification. // J Clin Endocrinol Metab. 2017 Sep 1;102(9):3368-3374. doi: 10.1210/jc.2017-00773.

4. Lee MH, Lee JH, Seol HJ, Lee JI, Kim JH, Kong DS, Nam DH. Clinical Concerns about Recurrence of Non-Functioning Pituitary Adenoma. // Brain Tumor Res Treat. 2016 Apr;4(1):1-7. doi: 10.14791/btrt.2016.4.1.1.

5. Murad MH, Fernández-Balsells MM, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, Lampropoulos JF, Natividad I, Perestelo-Pérez L, Ponce de León-Lovatón PG, Albuquerque FN, Carey J, Erwin PJ, Montori VM. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. // Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Dec;73(6):777-91. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03875.x.

6. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю., Урманова Ю.М., Алиева Д.А., Алимухамедова Г.О. «Состояние показателей, характеризующих состояние процессов апоптоза и ангиогенеза у больных с неотягощенным семейным анамнезом неактивных аденом гипофиза (НАГ)». // Международный Эндокринологический, Украина, №6, 70, 2015г, стр 28-31

7. Zakir JC, Casulari LA, Rosa JW, Rosa JW, de Mello PA, de Magalhães AV, Naves LA. Prognostic Value of Invasion, Markers of Proliferation, and Classification of Giant Pituitary Tumors, in a Georeferred Cohort in Brazil of 50 Patients, with a Long-Term Postoperative Follow-Up. // Int J Endocrinol. 2016;2016:7964523. doi: 10.1155/2016/7964523.

8. Zierhut D, Flentje M, Adolph J, Erdmann J, Raue F, Wannenmacher M. External radiotherapy of pituitary adenomas. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Sep 30;33(2):307-14. doi: 10.1016/0360-3016(95)00071-6.