



T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

**HİPOFİZ ADENOMLARINDA BECLİN-1 PROTEİN EKSPRESYONUNUN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sadık TOKAR

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Erdiñç ÖZEK

04/2023



T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

HİPOFİZ ADENOMLARINDA BECLİN-1 PROTEİN EKSPRESYONUNUN
PROGNOSTİK ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sadık TOKAR

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Erdinç ÖZEK

İSTANBUL

04/2023

Tez çalışmamız 2022/330 proje numaralı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Etik Kurulu'nun 15/11/2022 Tarih ve 24 Sayılı Kararıyla Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Toplantısında Onaylanmıştır.

TEŞEKKÜR

Nöroşirürji eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemedi doktorluk sanatının inceliklerini bana öğreten, başta tez danışmanım Doç.Dr. Erdinç Özek olmak üzere, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mustafa Aziz Hatiboğlu, Doç. Dr. Mehmet Hakan Seyithanoğlu, Doç. Dr. Mustafa Namık Öztanır, Öğretim Görevlisi Op.Dr. Meliha Gündag Papaker, Doç. Dr. Serkan Kitiş, Doç. Dr. Tolga Turan Dünder'a teşekkürü bir borç bilir, şükranlarımı sunarım. Çalışmanın yapılması sırasında yardımlarını esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Ganime Çoban'a, istatistiksel değerlendirilmeleri yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Özlem Tokluk'a ve radyolojik değerlendirmelerde katkısı olan Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Serdar Balsak'a teşekkür ederim. Her zaman desteklerini hissettiğim aileme, asistan arkadaşlarım Dr. Abdurrahim Tekin, Dr. Engin Can, Dr. Selçuk Yapar, Dr. Güven Gönen, Dr. Esma Cemre Eren, Dr. Mehmet Ege Erden, Dr. Kıvanç Taş, Dr. Yunus Emre Sağlam'a; tüm klinik hemşireleri ve personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sadık TOKAR

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLOLAR DİZİNİ.....	vii
HİPOFİZ ADENOMLARINDA BECLİN 1 PROTEİN EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ	ix
ÖZET.....	ix
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HİPOFİZ ANATOMİSİ, EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ	3
2.1.1. <i>Hipofiz anatomisi</i>	3
2.1.2. <i>Embriyolojisi ve histolojisi</i>	3
2.1.2.1. Adrenokortikotropik hormon (ACTH).....	5
2.1.2.2. Prolaktin (PRL)	5
2.1.2.3. Luteinizan hormon/Folikül uyarıcı hormon (LH/FSH)	5
2.1.2.4. Büyüme hormonu (GH)/Somatotropin	6
2.1.2.5. Tiroid uyarıcı hormon (TSH).....	6
2.2. HİPOFİZ TÜMÖRLERİ	6
2.2.1. <i>Tanım</i>	6
2.2.2. <i>Epidemiyoloji</i>	11
2.2.3. <i>Hipofiz nöroendokrin tümörleri</i>	11
2.2.3.1 Sınıflama	11
Akromegali	12
Hiperprolaktinemi.....	14
Tiroid uyarıcı hormon fazlalığı	14
Cushing hastalığı.....	15
Gonadotropin fazlalığı.....	16
Klinik olarak fonksiyonel olmayan PitNET'ler	17
2.2.4. <i>Çeşitli PitNET tümör tiplerinin klinikopatolojik riskleri</i>	18
2.2.5. <i>Cerrahi yaklaşımlar</i>	19
2.2.5.1. Transkraniyal yaklaşım.....	19
2.2.5.2. Transsfenoidal yaklaşım.....	20
2.2.6. <i>Radyolojik sınıflandırmalar</i>	21
2.3. OTOFAJİ VE BECLİN 1	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. OLGULARIN SEÇİLMESİ	29
3.2. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ	29
3.3. PATOLOJİ.....	30
3.4. RADYOLOJİK KNOSP VE HARDY-WILSON SINIFLANDIRMALARI VE TÜMÖR HACMİ	31
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	32
4. BULGULAR	33
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER	33
4.2. BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ	33
4.3. TÜMÖR HACMİ VE BECLİN 1 EKSPRESYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ	34
4.4. HİPOFİZ ADENOMU FONKSİYONU VE BECLİN 1 EKSPRESYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ	35
4.5. KNOPS RADYOLOJİ SINIFLAMA VE BECLİN 1 EKSPRESYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ	37
4.6. HARDY-WILSON MODİFİYE RADYOLOJİK SINIFLAMASI VE BECLİN 1 EKSPRESYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ	42
4.7. PRİMER/NÜKS HİPOFİZ ADENOMLARI VE BECLİN 1 EKSPRESYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	46

4.8. Ki67 PROLİFERASYON İNDEKSİ VE BECLİN 1 EKSPRESYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ	48
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ	64



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	:Adrenokortikotropik Hormon
Ac-CoA	:Asetil-koenzim A
AMPK	:AMP ile aktive olan protein kinaz
AP	:Anterior Posterior
ATG	:Otofaji ile ilgili
ATG2	: Otofaji ilişkili protein 2
αSU	: α -alt birimini
CMA	:Şaperon aracılı otofaji
CRH	:Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DMAS	:Düşük Molekül Ağırlıklı Sitokeratin
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
ER	:Endoplazmik retikulum
ESCRT	:Taşıma için gerekli endozomal sıralama kompleksleri
FSH	:Folikül Uyarıcı Hormon
GABARAP	:Gama-aminobütirik-asit-reseptör ilişkili protein
GH	:Büyüme Hormonu
GHRH	:Büyüme Hormonu Salgılayan Hormon
GNAS	:Guanin Nükleotit Bağlayıcı Protein, Alfa Uyarıcı
GnRH	:Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
H ve E	:Hemotoksin ve Eozin
HSC70	:Isı şoku kökenli 71-kDa protein
HT	:Yükseklik
eMI	:Endozomal mikrootofaji
ICA	:İnternal Karotid Arter
IGF-1	:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
LAT	:Lateral Genişlik
LAP	: LC3 ile ilişkili fagositoz
LAMP-2A	:Lizozomla ilişkili zar proteini tip 2A
LC3	:Light chain 3
LE/MVB	:Geç endozomlara/multivesiküler cisim
LH	:Luteinizan Hormon
M.S.	:Milattan sonra

MAM	:Mitokondri temas bölgeleri
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSH	:Melanosit Uyarıcı Hormon
mTORC1	:Mammalian target of rapamycin complex 1
NET	:Nöroendokrin Tümör
NEK	:Nöroendokrin Karsinomlar
PAS	:Periyodik Asit-Schiff
PIT1	:Hipofize özgü pozitif transkripsiyon faktörü 1
PI3k	:Fosfatidilinositol 3-kinaz
PitNET	:Hipofiz Nöroendokrin Tümörü
POMC	:Proopiomelanokortinin
PRL	:Prolaktin
SF-1	:Steroidojenik faktör 1
TFEB	:Transcription factor EB
TSH	:Tiroid Uyarıcı Hormon
TPIT	:T-box transkripsiyon faktörü
TRH	:Tirotropin salgılatıcı hormon
TSC	:Tuberoskleroz kompleksi

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
TABLO 1 : HİPOFİZ BEZİ TÜMÖRLERİ (2022).....	8
TABLO 2 : HİPOFİZ BEZİ TÜMÖRLERİ (2017).....	10
TABLO 3 : BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ VE TÜMÖR HACMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	34
TABLO 4 : BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ VE TÜMÖR HACMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	35
TABLO 5 : BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ VE HİPOFİZ ADENOMU FONKSİYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ	36
TABLO 6 : GRUPLANDIRILMIŞ BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ VE HİPOFİZ ADENOMU FONKSİYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	37
TABLO 7 : BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ VE KNOPS HİPOFİZ ADENOMU RADYOLOJİK SINIFLAMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	39
TABLO 8 : BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ VE GRUPLANDIRILMIŞ KNOPS HİPOFİZ ADENOMU RADYOLOJİK SINIFLAMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	41
TABLO 9 : GRUPLANDIRILMIŞ BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ VE GRUPLANDIRILMIŞ KNOPS HİPOFİZ ADENOMU RADYOLOJİK SINIFLAMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ	42
TABLO 10 : BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ VE HARDY-WILSON HİPOFİZ ADENOMU RADYOLOJİK SINIFLAMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ	44
TABLO 11 : BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ VE GRUPLANDIRILMIŞ HARDY-WILSON HİPOFİZ ADENOMU RADYOLOJİK SINIFLAMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ	45
TABLO 12 : GRUPLANDIRILMIŞ BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ VE GRUPLANDIRILMIŞ HARDY-WILSON HİPOFİZ ADENOMU RADYOLOJİK SINIFLAMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ	46
TABLO 13 : BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ VE PRİMER/NÜKS HİPOFİZ ADENOMU ARASINDAKİ İLİŞKİ	47
TABLO 14 : GRUPLANDIRILMIŞ BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ VE PRİMER/NÜKS HİPOFİZ ADENOMU ARASINDAKİ İLİŞKİ	48
TABLO 15 : BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ VE Kİ67 PROLİFERASYON İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİ ..	48
TABLO 16 : GRUPLANDIRILMIŞ BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ VE GRUPLANDIRILMIŞ Kİ-67 PROLİFERASYON İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	49

GRAFİK DİZİNİ

Sayfa

GRAFİK 1: CİNSİYET DAĞILIMI	33
GRAFİK 2 : BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ	33
GRAFİK 3: HİPOFİZ ADENOMU FONKSİYONU VE BECLİN 1 EKSPRESYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ	36
GRAFİK 4 : HİPOFİZ ADENOMU FONKSİYONU VE GRUPLANDIRILMIŞ BECLİN 1 EKSPRESYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	37
GRAFİK 5 : KNOPS RADYOLOJİ SINIFLAMA HASTA DAĞILIMI	38
GRAFİK 6 : KNOPS RADYOLOJİ SINIFLAMASI VE BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ ARASINDAKİ HASTA DAĞILIMI.....	39
GRAFİK 7 : KNOPS RADYOLOJİK SINIFLAMASININ İNVAZYON DURUMUNA GÖRE İKİ GRUPTA İNCELENMESİ	40
GRAFİK-8: GRUPLANDIRILMIŞ KNOPS RADYOLOJİ SINIFLAMASI VE BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ ARASINDAKİ HASTA DAĞILIMI	41
GRAFİK 9 : HARDY-WILSON RADYOLOJİK SINIFLANDIRMASI HASTA DAĞILIMI	42
GRAFİK 10 : HARDY-WILSON SINIFLAMASI VE BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ ARASINDAKİ HASTA DAĞILIMI.....	43
GRAFİK 11 : GRUPLANDIRILMIŞ HARDY-WILSON SINIFLAMASI VE BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ ARASINDAKİ HASTA DAĞILIMI	45
GRAFİK 12 : PRİMER/NÜKS HİPOFİZ ADENOMLARI VE BECLİN 1 EKSPRESYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	47

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Hardy-Wilson ve Knosp-Steiner sınıflandırmaları.....	24
Şekil 2. Beclin 1 ile yaygın pozitif boyanma (X200).....	30

HIPOFİZ ADENOMLARINDA BECLİN 1 PROTEİN EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hipofiz adenomları tüm kafa içi tümörlerin yaklaşık %15'ini oluştururlar. Glioma ve menenjiomdan sonra en yaygın üçüncü kafa içi tümörüdür. Beclin 1, tümör baskılayıcı rolü olan ve son zamanlarda birkaç çalışmayla birlikte tanınan bir otofaji genidir. Bu çalışmanın amacı, hipofiz adenomlu hastalarda otofaji belirteci olan Beclin 1 protein ekspresyonu ile klinik ve patolojik parametreler arasındaki ilişkiyi aydınlatmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Mart 2016 – Ekim 2022 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinde ameliyat olmuş, hastanemiz sisteminde ameliyat öncesi manyetik rezonans görüntülemesi mevcut olan ve Patoloji Anabilim Dalı'nda DSÖ 2017 kriterlerine göre hipofiz adenomu tanısı almış vakalar dahil edildi. Yaş, cinsiyet, hipofiz adenomu boyutu, primer ve nüks ayrımı, hipofiz hormonal değerleri, radyolojik sınıflandırma bulguları, patoloji değerlendirme sonuçları ve immünohistokimyasal boyanma özellikleri verilerine hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı. Bu değerler ile Beclin 1 ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 78 hastadan 75'i makroadenom ve 3'ü mikroadenomdu. Hipofiz makroadenomlu olguların 34'ü (%45,3) kadın ve 41'i (%54,7) erkek olguları. Beclin 1 ekspresyonu 13 hastada gözlenmedi. Hafif derecede boyanma 10, orta derece boyanma 25, yoğun derecede boyanma 30 hastada gözlemlendi. Beclin 1 ekspresyon durumu boyanma durumuna göre 4 (0,1,2,3) ve 2 (0-1, 2-3) farklı derecede gruplandırılarak karşılaştırmalar yapıldı. Tümör hacmi ve 4 derecede incelenmiş Beclin 1 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p=0,214$) Fakat tümör hacmi ve 2 derecede (0-1, 2-3) incelenmiş Beclin 1 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. ($p=0,044$) Tümör hacmi daha yüksek olan adenomlarda, tümör hacmi daha az olanlara göre anlamlı ölçüde daha fazla Beclin 1 ekspresyonu gözlenmiştir.

Çalışmaya dahil ettiğimiz 78 hastadan 49 tanesi fonksiyonel olmayan hipofiz adenomuna sahipken, 29 tanesi fonksiyonel (hormonal ve klinik aktif) hipofiz adenomuna sahipti. Tümör fonksiyonu ve 4 derecede incelenmiş Beclin 1 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p=0,051$) Fakat

tümör fonksiyonu ve 2 derecede incelenmiş Beclin 1 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. ($p=0,022$) Fonksiyonel olmayan tümörlerde, fonksiyonel olan tümörlere göre ekspresyon düzeyi daha fazla gözlenmiştir. Knops hipofiz adenomu radyolojik sınıflandırması ve 4 derecede incelenmiş Beclin 1 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p=0,315$) İnvazyon durumuna göre gruplandırılmış Knops hipofiz adenomu radyolojik sınıflandırmasıyla 4 derecede ($p=0,411$) ve 2 derecede ($p=0,170$) incelenmiş Beclin 1 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Hardy-Wilson modifiye hipofiz adenomu radyolojik sınıflandırması ve 4 derecede incelenmiş Beclin 1 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p=0,579$) Suprasellar uzantının simetrik-asimetrik olma durumuna göre gruplandırılmış Hardy-Wilson modifiye hipofiz adenomu radyolojik sınıflandırmasıyla 4 derecede ($p=0,885$) ve 2 derecede ($p=0,456$) incelenmiş Beclin 1 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Primer/nüks hipofiz adenomu olma durumu ve 4 derecede ($p=0,233$) ve 2 derecede ($p=0,723$) incelenmiş Beclin 1 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ki-67 proliferasyon indeksi ve 4 derecede incelenmiş Beclin 1 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p=0,413$) Ki-67 proliferasyon indeksi %3'ün altı ve üst olacak şekilde 2 gruba ayırıp, 2 derecede incelenmiş Beclin 1 ekspresyon düzeyi ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p=0,412$)

Sonuç: Hipofiz adenomu hacmi arttıkça ve fonksiyonel olmayan hipofiz adenomlarında fonksiyonel olanlara göre Beclin 1 ekspresyon düzeyindeki artış durumu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hipofiz adenomu Ki-67 proliferasyon indeksi, Knops ve Hardy-Wilson radyolojik sınıflandırması ve primer-nüks tümör durumu ile Beclin 1 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Hipofiz adenomu, Beclin 1, Knops ve Hardy-Wilson radyolojik sınıflandırması, Ki-67

THE PROGNOSTIC ROLE OF BECLIN 1 PROTEIN EXPRESSION IN PITUITARY ADENOMAS

SUMMARY

Introduction and Aim: Pituitary adenomas constitute approximately 15% of all intracranial tumors. It is the third most common intracranial neoplasm after glioma and meningioma. Beclin 1 is an autophagy gene with a tumor suppressor role and has been recently recognized with several studies. The aim of this study is to elucidate the relationship between autophagy marker Beclin 1 and clinical and pathological parameters in patients with pituitary adenoma.

Materials and Methods: Patients who underwent surgery at Bezmialem Vakıf University Neurosurgery Department between March 2016 – October 2022, had preoperative magnetic resonance imaging in our hospital's system and were diagnosed with pituitary adenoma in the Pathology Department according to WHO 2017 criteria were included in our study. Data on age, gender, pituitary adenoma size, primary and recurrence discrimination, hormonal values, radiological classification findings, pathology evaluation results and immunohistochemical staining characteristics were obtained from the hospital automation system. The relationship between these values and Beclin 1 expression level was evaluated using statistical methods.

Results: Out of a total of 78 patients, 75 were macroadenomas and 3 were microadenomas. Thirty-four (45.3%) of the patients with pituitary macroadenoma were female and 41 (54.7%) were male. Beclin 1 expression was not observed in 13 patients. Mild staining was observed in 10 patients, moderate staining in 25 patients, and intense staining in 30 patients. Comparisons were made by grouping Beclin 1 expression status in 4 (0,1,2,3) and 2 (0-1, 2-3) different degrees according to staining status. There was no statistically significant correlation between tumor volume and 4 degrees of Beclin 1 expression level. ($p=0.214$) However, a statistically significant correlation was found between the tumor volume and the level of Beclin 1 expression examined at 2 degrees (0-1, 2-3). ($p=0.044$) A significantly higher expression of Beclin 1 was observed in adenomas with a larger tumor volume than in those with a smaller tumor volume. Of the 78 patients we included in the study, 49 had nonfunctional pituitary adenomas, while 29 had functional (hormonal and clinically active) pituitary adenomas. No statistically

significant correlation was found between tumor function and the level of Beclin 1 expression, which was examined at 4 degrees. ($p=0.051$) However, a statistically significant correlation was found between tumor function and Beclin 1 expression level, which was examined at 2 degrees. ($p=0.022$) The expression level was higher in non-functional tumors than in functional tumors. No statistically significant correlation was found between the radiological classification of Knops pituitary adenoma and the expression level of Beclin 1 examined in 4 degrees. ($p=0.315$) No statistically significant correlation was found between the radiological classification of Knops pituitary adenoma grouped according to invasion status and the Beclin 1 expression level examined at 4 degrees ($p=0.411$) and 2 degrees ($p=0.170$). No statistically significant correlation was found between the Hardy-Wilson modified pituitary adenoma radiological classification and the level of 4 degrees Beclin 1 expression. ($p=0.579$) No statistically significant correlation was found between the radiological classification of Hardy-Wilson modified pituitary adenoma grouped according to the symmetric-asymmetric suprasellar extension, and the Beclin 1 expression level examined at 4 degrees ($p=0.885$) and 2 degrees ($p=0.456$). There was no statistically significant correlation between the presence of primary/recurrent pituitary adenoma and the level of Beclin 1 expression examined at 4 degrees ($p=0.233$) and 2 degrees ($p=0.723$). There was no statistically significant correlation between Ki67 proliferation index and 4 degrees of Beclin 1 expression level. ($p=0.413$) When we divided them into 2 groups with Ki-67 proliferation index below and above 3%, and compared with the Beclin 1 expression level, which was examined at 2 degrees, no statistically significant relationship was found. ($p=0.412$)

Conclusion: As the pituitary adenoma volume increased, the increase in Beclin 1 expression level was found to be statistically significant and in non-functional pituitary adenomas compared to functional ones, the increase in Beclin 1 expression level was found to be statistically significant. There was no statistically significant difference in pituitary adenoma Ki-67 proliferation index, Knops and Hardy-Wilson radiological classification, primary-recurrence tumor status and Beclin 1 expression level.

Keywords: Pituitary adenoma, Beclin 1, Knops and Hardy-Wilson radiological classification, Ki-67

1. GİRİŞ

Hipofiz adenomları tüm kafa içi tümörlerin yaklaşık %15'ini oluştururlar. Glioma ve menenjiomdan sonra en yaygın üçüncü kafa içi tümörleridir. [1] Hipofiz adenomlarının çoğu iyi huylu, yavaş büyüyen tümörlerdir ve cerrahi tedaviden yıllar sonra çok yavaş bir nüks oranı gösterebilirler. Doğru tümör alt tiplemesine ek olarak, klinik olarak agresif adenomların değerlendirilmesi için bireysel vakalarda tümör proliferatif potansiyelinin (mitotik ve/veya Ki-67 indeksi) ve tümör invazyonu gibi diğer klinik parametrelerin değerlendirilmesi tavsiye edilir. [2]

Beclin 1, hem apoptoz hem de otofajide rol oynadığı düşünülen ve muhtemelen bu iki süreç arasında bağlantı oluşturan bir tümör baskılayıcı gendir. Makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılı otofaji olmak üzere üç ana otofaji türü vardır. Beclin 1 geni, makrotofajiyi indükler. Otofaji, temel hücre fonksiyonlarının sürdürülmesi için ihtiyaç duyulan amino asitleri ve diğer küçük molekülleri elde etmek için nitrojen açlığı veya stres koşulları altında normal memeli hücresinin hayatta kalmasına olanak sağlar. Aşırı stres durumları ve/veya dış etkenler otofajik hücre ölümüne de yol açabilir. Otofaji mekanizmasının bozulması kardiyomyopati, nörodejeneratif hastalık ve kanser gibi çeşitli patolojik süreçlerde ortaya çıkar. Otofaji, hücre büyümesinin kontrolünde ve tümör baskılanmasında yeni bir mekanizma gibi görünmektedir. Bu nedenle kanserdeki düzenleyici etkisi ve bunların olası terapötik etkilerine ilgi artmaktadır. Otofaji, 'otofaji genleri' olarak adlandırılan birçok gen tarafından düzenlenir. Ayrıca, çok çeşitli uyaranlar, normal ve/veya patolojik koşullar altında otofajiyi modüle edebilir. Beclin 1'in bir otofajik gen olarak önemi, hem deneysel çalışmalar hem de insan kanseri gözlemleri tarafından kanıtlanmıştır. Genellikle kanser hücrelerinde sağlıklı hücrelere göre otofaji azalır. İnsanlarda, Beclin 1 geni meme, over ve prostat kanseri vakalarının %40-75'inde monoalelik olarak ya silinir ya da az eksprese edilir. Mide kanserinde de ekspresyonu azalmış olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, Beclin 1 ekspresyonunun insan beyin tümörlerindeki rolü henüz kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır. [3]

Çalışmamıza Mart 2016 – Ekim 2022 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda hipofiz adenomu tanısı alan olgular dahil edildi. Otofajik programlanmış hücre ölümünde rol oynayan tümörögenez ve nörodejenerasyonda önemli bir rol oynayan Beclin 1 proteininin, hipofiz

adenomlarında immunohistokimyasal olarak değerlendirilmesi yapıldı. Beclin 1 ekspresyon durumunu tümörün hormonal ve klinik olarak fonksiyonel olma durumuyla ve Ki-67 proliferasyon belirteciyle olan ilişkisini karşılaştırdık. Hipofiz tümörlerinin radyolojik sınıflandırmasında Hardy-Wilson ve Knosp-Steiner sınıflandırmaları kabul görmüş, yaygın kullanılan iki derecelendirme ölçütüdür. Hardy-Wilson sınıflandırması, sellar yıkım derecesini (derece) ve ekstrasellar uzantıyı (aşama) değerlendirir. Knosp-Steiner sınıflandırması ise koronal T1 ağırlıklı kontrastlı görüntülemeye dayalı kavernöz sinüs invazyonunu değerlendirir. [4] Beclin 1 ekspresyon durumunu tümör hacmine, Hardy-Wilson ve Knosp-Steiner hipofiz sınıflandırmalarına göre ilişkisini değerlendirdik. Bu araştırmamızda hipofiz adenomlarında Beclin 1 ekspresyon durumunun rolünü ve ilişkilerini açıklığa kavuşturmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipofiz Anatomisi, Embriyolojisi, Histolojisi

2.1.1. Hipofiz anatomisi

Hipofiz bezinin boyutu yaklaşık enine 12 mm ve ön-arka 8 mm çapındadır. Bez ovaldir ve 500 mg ağırlığındadır. Hipofiz bezi hipofiz fossada, sfenoid kemiğin sella tursika adı verilen kemik yuvasında bulunur. Sella tursika, bezin alt, ön ve arka yüzlerini çevreler. Hipofiz endokrin bezini çevreleyen çeşitli yapılar vardır. Optik kiazma önde yer alır ve Mamiller cisim arkada uzanır. Hipofiz bezinin üstünde diyaframa sella, aşağısında sfenoidal hava sinüsleri ve yan tarafında kavernöz sinüsler bulunur. [5]

Klasik anatomik terminolojiye göre, hipofiz bezi bir ön (veya adenohipofiz), bir arka (veya nörohipofiz) ve bir ara lob olarak ayrılır. Adenohipofiz ön lob, pars intermedia ve pars tuberalisi kapsarken, nörohipofiz arka lob, infundibular sap ve median eminensi kapsar. [6] Pars distalis (ön lob) hormon üretiminin çoğunun gerçekleştiği kısımdır. Hipofizin distal kısmıdır ve adenohipofizin çoğunluğunu oluşturur. Pars tuberalis, pars distalis'ten uzanan ve hipofiz sapının etrafına dolanan boru şeklinde bir kılıftır. Kordonlar halinde düzenlenmiş epitel hücreleri ve hipofiz portal damarları bu boşlukta bulunur. Pars intermedia, arka hipofiz ile pars distalis arasında bulunan bir doku bölümüdür. Adenohipofizin bu bölümü büyük soluk hücrelerden oluşur. Pars intermedia'nın bu hücreleri, kolloidal bir matris içeren folikülleri kapsar. [5]

2.1.2. Embriyolojisi ve histolojisi

Embriyolojik olarak hipofiz bezi birbirine komşu iki dokudan oluşur: Stomodeumu kaplayıp santral sinir sistemine doğru yayılan ektoderm (adenohipofiz) ve diensefalonun tabanından türeyen nöroektoderm (nörohipofiz). Eksenî faringeal bağırsak ile aynı hizada olan rostral bir ektodermal çöküntü olan stomodeum, kısa süre sonra tamamen ektoderm ile kaplanacak olan birincil ağız boşluğuna dönüşür. Stomodeum üstte prosensefalon, her iki yanda Meckel kıkırdağının (1. brankial ark) çift maksiller çıkıntısı ve altta septum transversumdaki kardiyojenik alanın çıkıntısı ile sınırlanır. [6]

Oral-faringeal ektoderm, özellikle bukkofaringeal membranın önünde bulunan faringeal kubbe seviyesinde, nöral kökenli birkaç hücre elemanı içerir. Burada ön hipofizin primordiumu olan Rathke kesesini oluşturur. Yeni veriler, kesenin hipofiz hücrelerinin aslında ilkel nöral plakanın daha ön ve medyan kısmından kaynaklandığını ve bunların oral-faringeal ektodermden kese oluşumunu indüklediklerini göstermektedir. Kafa tabanına (sfenoidin gövdesi) dönüşecek olan mezenşimde dorsal yönde ilerleyen Rathke kesesi infundibulumla, yani nörohipofizin primordiumuyla temas eder. [6, 7]

İki primordia yaklaşır ve temasa geçer. Böyle bir temas, Rathke kesesinin daha da gelişmesi için çok önemlidir. Kesenin daha fazla farklılaşmasını indükleyen nörohipofiz primordiyumunun hücreleri gibi görünmektedir. Nörohipofiz primordiyumuna bitişik olan keseyi kaplayan epitel ara lobu (pars intermedia) meydana getirirken, kesenin geri kalan çoğunluğu pars tuberalis'i kapsayan pars distalis (adenohipofiz) tarafından işgal edilen ön hipofizi oluşturur. Ventral diensefalon ile faringeal kubbenin nöral krest ektodermi arasındaki indüksiyon sinyalleriyle rathke kesesi, infundibulum, adenohipofiz ve nörohipofiz primordiyumlarının oluşumu indüklenir. İndüksiyon süreci sıkı bir şekilde temasa bağlıdır ve mezenkim varlığını gerektirir. İlerleyen zamanda, Rathke kesesinin son hali faringeal ektodermden ayrılarak oluşur ve sfenoidin gövdesindeki sella tursikada yuvalanır. Ön hipofiz primordiyumunun oluşumu ventral diensefalon, infundibulum ve Rathke kesesinden gelen sinyaller tarafından yönetilir. [6, 8]

Adenohipofiz, iyi sınırlı asinüslerle karakterizedir. Bu asinüsler, farklı hormon üreten hücrelerin karışımından oluşur. Farklı hücreler, hemotoksin ve eozin (H ve E) boya ile ayırt edilebilir. Bu boyamaya göre asidofiller, bazofiller ve kromofoblar olmak üzere üç farklı hücre tipi görülür. Asidofillerin hücre sitoplazması kırmızı veya turuncu renkte boyanır. Asidofiller genellikle polipeptit hormonları içerir. Asidofil olan hücreler somatotroflar ve laktotroflardır. Bu hücreler en büyük boyutlu granüllere sahiptir. Bazofilik hücreler mavimsi veya mor renkte boyanan sitoplazmaya sahiptir. Bazofiller, glikoprotein hormonları içerir. Glikoprotein hormonları salgılayan bazofiller, tirotroplar, gonadotroplar ve kortikotroplardır. Kromofob hücreler hormonal içeriğe sahip olmadıkları için veya çok az hormonal içeriğe sahip oldukları için boyanma yapmazlar. Kromofobların çoğunluğunu,

degranüle olmuş ve hormonlarını salmış asidofiller ve bazofiller oluşturuyor olabilir. Bazı kromofobların, hormon üreten hücelere farklılaşmamış kök hüceler olduğu da düşünülmektedir. [5]

2.1.2.1. Adrenokortikotropik hormon (ACTH)

ACTH, hipotalamus bezinden kortikotropin salgılatıcı hormona yanıt olarak hipofiz bezinden salgılanır. Kortikotropin salgılatıcı hormon adenohipofize ulaştıktan sonra, proopiomelanokortinin (POMC) birkaç moleküle bölünmesini uyarır. Üç ana molekül ACTH, melanosit uyarıcı hormon (MSH) ve beta-endorfinlerdir. ACTH, kortizol üretimini uyarmaya yardımcı olmak için adrenal korteksi uyarmak için kan dolaşımına salınır. Kortizol ayrıca CRH ve ACTH salınımını engellemek için negatif geri bildirim uygular. [9]

2.1.2.2. Prolaktin (PRL)

Prolaktinin kontrolü öncelikli olarak hipotalamusun kontrolü altındadır. Dopamin, prolaktin salgılanmasını engelleyen bir hormondur. Hipotalamus, emziren kadınların meme ucunun uyarılmasından afferent duysal sinir hücresi girişi aldığıında, prolaktin inhibisyonunun geri bildirim döngüsünün tersine dönmesine neden olur. Emzirme nedeniyle, dopamin salınımının inhibisyonu olacaktır. Bu, karşı konulmaz bir prolaktin salınımına izin verecektir. Prolaktin, memelerin büyümesine ve gelişmesine ve kadınlarda emzirmenin korunmasına yardımcı olur. [10]

2.1.2.3. Luteinizan hormon/Folikül uyarıcı hormon (LH/FSH)

Bu iki hormon, adenohipofizdeki gonadotropin hüceleri tarafından üretilir. Kadınlarda LH, steroid hormon üretimini uyarmak için yumurtalıklara etki eder. FSH, kadınlarda yumurtalığın foliküler gelişimini ve özellikle granüloza hücelerini uyarır. Erkeklerde LH, testisleri uyarak Leydig hücelerinden testosteron salgılamasına etki eder. FSH, erkeklerde spermatogenezi başlatmak için androjen bağlayıcı proteinler salgılaması için Sertoli hücelerini uyarır. Hem erkeklerde hem de kadınlarda, bu hormonlar ilkel germ hücelerinin olgunlaşmasını uyarmaya yardımcı olur. LH ve FSH'nin kontrolü, hipotalamus tarafından üretilen gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) kontrolü altındadır. Steroid seks hormonlarından LH ve FSH için negatif bir geri bildirim döngüsü vardır. [11, 12]

2.1.2.4. Büyüme hormonu (GH)/Somatotropin

Büyüme hormonu etkisini birçok dokuya etki ederek gösterir. Büyüme hormonu, protein sentezinin uyarılması ve amino asitlerin hücrelerden taşınmasının arttırılması yoluyla linear büyümeyi teşvik eder. GH, birçok dokuyu ve karaciğeri somatomedinler üretmesi için uyarır. Somatomedin, hücre bölünmesini ve hücre çoğalmasını uyarmaya yardımcı olur. Somatomedinler, T-hücre proliferasyonunu geliştirmesi, kalsiyumun bağırsaklardan emilimini arttırması ve idrarla atılımını azaltması, kandaki glikoz seviyelerini yükseltmek için hepatik glikojenolizi uyarması, kas tarafından esterleşmemiş yağ asitlerinin alımını arttırması, yumuşak ve iskelet dokularının büyümesini arttırması gibi etkilere sahiptir. Büyüme hormonu salgılayan hormon (GHRH) hipotalamus tarafından salınır. GH ve IGF-1'in dolaşımdaki konsantrasyonlarındaki artıştan, GH salınımı negatif geri bildirime uğrar. [13]

2.1.2.5. Tiroid uyarıcı hormon (TSH)

TSH'nin amacı, T3 ve T4'ün üretimine ve salınmasına yardımcı olması için tiroid bezini uyarmaktır. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipotalamus yoluyla adenohipofize salınır. TRH, tirotropik hücreleri TSH salgılaması için uyarır. [14]

2.2. Hipofiz Tümörleri

2.2.1. Tanım

Hipofiz, adenohipofizeal hormon salgılayan nöroendokrin hücreleri, modifiye glia olan arka lob hipofizi, hipotalamik nöronların aksonal uzantılarını, kan damarlarını, sinirleri, meninksleri, kemik ve diğer bağ dokusu elemanlarını içeren kompleks bir organdır. Tüm bu çeşitli hücre tiplerinden kaynaklanabilecek tümörler sella tursikaya yerleşebilir.

Akromegali, Cushing hastalığı, santral hipertiroidizm ve hiperprolaktinemi gibi hormon fazlalığı sendromlarına duyulan ilgi nedeniyle, hipofiz tümörü çalışmaları esas olarak hormon üretimine odaklanmıştır.

Bununla birlikte, hücre farklılaşmasından sorumlu mekanizmaların son 20 yılda önemli ölçüde ilerlemesi ve daha iyi anlaşılmasını kolaylaştıran moleküler araçların

geliştirilmesi ile bu alanda daha fazla netlik sağlamıştır. Artık son derece farklılaşmış belirli hücre gruplarının olduğu görülmüş, diğer hücre türlerinin ise daha akışkan olduğu ve fizyolojideki değişiklikler için gerekli olan transdiferansiyasyona uğrayabilmeye açıktır. Tümörler artık transkripsiyon faktörleri, hormonlar ve diğer biyobelirteçlerin ifadesiyle belirlenen hücre gruplarına göre sınıflandırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 yılı sınıflandırmasının önceki baskısından en önemli değişikliği terminolojide, “adenom”dan “hipofiz nöroendokrin tümörü”ne (PitNET) geçiştir. Adenohipofizin hormon salgılayan hücreleri nöroendokrin hücrelerdir ve bu nedenle tümörleri nöroendokrin tümörlerdir. Bu sınıflandırma, epitelial nöroendokrin tümörleri iyi diferansiye nöroendokrin tümörler (NET'ler) ve az diferansiye nöroendokrin karsinomlar (NEK'ler) olarak ayırır. PitNET'ler metastaz yapabildiğinden ve metastatik lezyonlar bile genel olarak zayıf bir şekilde farklılaşmadığından, "karsinom" terimini kullanmak için bir gerekçe görülmemiş; bunun yerine PitNET'ler artık birincil ve metastatik lezyonlar olarak sınıflandırılmıştır. Bazen, pankreas veya sindirim sistemi gibi hipofiz dışı bölgelerden gelen NET'ler, hipofize metastaz yapabilir ve PitNET histolojisini taklit edebilirler. Doğru tanı, PitNET'lerin diğer NET'lerden ayırt edilmesini sağlamak için hipofiz transkripsiyon faktörlerinin kullanılmasını gerektirir. [15]

Hipofiz nöroendokrin tümörlerinin yeni sınıflandırması Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu yeni sınıflama normal hücre farklılaşmasının özelliklerini göstermeyen tümörlerin yanı sıra çeşitli hücre tiplerine ve bunların alt tiplerine vurgu yapmaktadır. Adenohipofiz en az altı normal hücre tipinden oluşur: Somatotroflar, laktotroflar, mammosomatotroflar ve tirotroplar hipofize özgü pozitif transkripsiyon faktörü 1 (PIT1) grubunda, kortikotroplar T-box transkripsiyon faktörü (TPIT) grubunda ve gonadotroplar steroidojenik faktör 1 (SF-1) grubundadır. [1, 15, 16] (Tablo-1)

Tablo 1 : Hipofiz bezi tümörleri (2022)

PitNET Tipi	Alt tip	Transkripsiyon faktörleri	Hormonlar	DMAS
PIT1- kökenli PitNET'ler				
Somatotrof tümörler	Yoğun granüllü somatotrof tümör	PIT1	GH, α alt birimi	Perinükleer
	Seyrek granüllü somatotrof tümör	PIT1	GH	Fibröz cisimler (> %70)
Laktotrof tümörler	Seyrek granüllü somatotrof tümör	PIT1, ERa	PRL (paranükleer nokta benzeri)	Zayıf veya negatif
	Yoğun granüllü somatotrof tümör		PRL (diffüz sitoplazmik)	Zayıf veya negatif
Mammosomatotrof tümör		PIT1, ERa	GH (baskın), PRL α alt birimi	Perinükleer
Tirotrop tümör		PIT1, GATA3	α alt birimi, β TSH	Zayıf veya negatif
Olgun plurihormonal PIT1-kökenli tümörü		PIT1, ERa, GATA3	Baskın GH ekspresyonu ve değişken PRL, β TSH ve a-alt birimi olan monomorfik tümör hücreleri	Perinükleer
Olgunlaşmamış PIT1-soy tümörü		PIT1 (ERa, GATA3)	Hormon olmadığı için fokal/değişken boyamaya sahip monomorfik tümör hücreleri ve/veya bir veya daha fazla GH, PRL, β TSH ve/veya α alt birimi	Fokal/değişken
Asidofil kök hücre tümörü		PIT1, ERa	PRL (baskın) ve GH (fokal/değişken) içeren monomorfik tümör hücreleri	Dağınık Fibröz cisimler
Karışık somatotrof ve laktotrof tümör		PIT1, ERa	Somatotrof tümör bileşeni: tümör alt tipine bağlı olarak GH $\pm$ α -alt birimi tümör alt tipine bağlı olarak; laktotrof tümör bileşeni: PRL (alt tipe bağlı olarak yaygın veya paranükleer)	Tümör alt tipi özellikleri
TPIT kökenli PitNET'ler				
Kortikotrop tümörler	Yoğun granüllü kortikotrop tümör	TPIT	ACTH ve diğer POMC türevleri	Güçlü, her zaman yaygın
	Seyrek granüle kortikotrop tümör			Değişken (genellikle dağınık)
	Crooke hücreli tümör			Perinükleer halka benzeri sitoplazmik

PitNET Tipi	Alt tip	Transkripsiyon faktörleri	Hormonlar	DMAS
SF1 kökenli PitNET'ler				
Gonadotrop tümör		SF1, ERa, GATA3	α -alt birimi, β FSH, β LH veya hiçbiri	Değişken veya negatif
Belirgin bir hücre kökeni olmayan PitNET'ler				
Plurihormonal tümör		Çoklu kombinasyonlar	Monomorf bir tümör popülasyonunda çoklu kombinasyonlar	Değişken
Null cell tümör		Yok	Yok	Değişken

DMAS: düşük molekül ağırlıklı sitokeratin

Dünya Sağlık Örgütü'nün bir önceki hipofiz bezi tümörleri sınıflandırması 2017 yılında yapılmıştı. [16] (Tablo-2)

Tablo 2 : Hipofiz bezi tümörleri (2017)

Hipofiz adenomu	Gonadotrop adenomlar Null hücreli adenomlar Plurihormonal ve double adenomlar Somatotrop adenomlar Laktotrop adenomlar Tirotrop adenomlar Kortikotrop adenomlar
Hipofiz karsinomu	
Hipofiz blastomu	
Arka hipofiz tümörleri	Pituisitom Nörohipofizin granüler hücreli tümörü Spindle hücreli onkositoma Sellar ependimom
Nöronal ve paranöronal tümörler	Gangliositoma ve miks gangliositoma-hipofiz adenomu Nörositom Paraganglioma Nöroblastom
Kraniyofarenjiyom	Adamantinomatöz kraniyofarenjiyom Papiller kraniyofarenjiyom
Mezenkimal tümörler	Menenjiom Schwannoma Kordoma Soliter fibröz tümör/hemanjioperisitom Diğerleri
Germ hücreli tümörler	
Hematolojik tümörler	
İkincil tümörler	

2.2.2. Epidemiyoloji

Merkezi sinir sistemi tümörleri arasında, hipofiz lezyonları, her yıl teşhis edilen yeni tümörlerin önemli bir bölümünü oluşturur. Epidemiyolojik çalışmalar, hipofiz adenomlarının insidansının ve prevalansının arttığını göstermektedir. Hipofiz lezyonları yılda 100.000'de 4.07 vaka insidansına sahiptir. Histolojik olarak doğrulanmış hipofiz adenomlarının insidansı, erkeklerde yılda 100.000'de 3.23 iken kadınlarda yılda 100.000'de 3.84 vakadır. Beyazlara kıyasla siyahlarda hipofiz tümörlerinin (adenomlar dahil) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek insidansı vardır. Ayrıca hipofiz bölgesinin tümörleri çocuklar, ergenler ve genç erişkinlerde (15-39 yaş) görülen merkezi sinir sistemi tümörleri içerisinde en yüksek oranına sahiptir. Çeşitli hipofiz adenom alt tiplerinin ortalama sıralaması şu şekildedir: Prolaktinoma > fonksiyonel olmayan hipofiz adenomları > akromegali > Cushing hastalığı > tiroid uyarıcı hormon salgılayan adenom. Hipofiz adenomu insidansı verileri cinsiyet ve yaş olarak incelendiğinde, doğurganlık çağındaki kadınlarda prolaktinomların yüksek sıklığı nedeniyle hipofiz adenomlarının kadınlarda erkeklerden daha genç yaşta teşhis edildiğini göstermektedir. [17]

2.2.3. Hipofiz nöroendokrin tümörleri

2.2.3.1 Sınıflama

Adenohipofiz en az altı normal hücre tipinden oluşur: somatotroflar, laktotroflar, mamosomatotroflar ve tirotroplar PIT1 soyundandır, kortikotroplar TPIT soyundandır ve gonadotroplar SF1 soyundandır. İdeal şartlarda, tüm PitNET'ler en az üç ana transkripsiyon faktörü, PIT1, TPIT ve SF1 için boyanmalıdır. [18] İdeal olarak bu panel ayrıca ER α ve GATA3'ü de içermelidir. [19] Hormonlar için boyama ACTH, GH, PRL, β TSH, β FSH ve β LH'nin yanı sıra glikoprotein hormonlarının α -alt birimini (α SU) içermelidir. [20] Keratinlerin hücre tipini ve tümör alt tipini belirlemedeki önemi de vurgulanmıştır. [21] Diğer NET'lerde olduğu gibi Ki67 de değerlendirmenin bir parçasıdır ancak diğer NET'lerin aksine bu tümörler proliferasyon indekslerine göre derecelendirilmez. Tüm PitNET'ler, kökenine, hücre tipine ve hormon üretiminin yanı sıra alt tiplerin karakterizasyonuna izin veren diğer yardımcı özelliklere göre de sınıflandırılmalıdır. (Tablo 1).

Akromegali

Akromegali'nin tek bir hastalık olmadığı uzun zamandır bilinmektedir. Nadir de olsa hipofiz dışındaki tümörleri de içeren bir grup tümörle ilişkilidir. [22] Akromegali ile ilişkili en yaygın tümör, yoğun granüllü somatotrof tümördür. [20] Bu tümör yoğun granüllü ve kuvvetli asidofilik hücrelerden oluşur. Genellikle yüksek oranda hormonal olarak aktiftirler ve hastaların muayenesinde kolayca anlaşılabilecek tipik bir şekil bozukluğu ile başvururlar. Tümör hücreleri PIT1, GH ve α SU'yu eksprese eder ve karakteristik bir perinükleer keratin boyama modeline sahiptirler. Hormonal aktivitelerinden dolayı, genellikle daha genç yaşta teşhis edilirler. [1, 15] Seyrek granüllü somatotrof tümörler kromofobik hücrelerden oluşur. Bu tümörler birkaç salgı granülü içeren ve büyüme hormonu için negatif veya yalnızca fokal olarak zayıf pozitif olabilirler. H&E boyamasında görülebilen ve CAM5.2, CK18 ve AE1/AE3 gibi keratin boyalarıyla süslenmiş karakteristik bir sitoplazmik globül içerirler. [21] Bu PitNET'in ayırt edici özelliği olan fibröz madde, tümör hücrelerinin büyük çoğunluğunda bulunur. Yoğun granüle somatotrof tümörler, GNAS aktive edici mutasyona ve bu tümörün karakteristiği olan yüksek cAMP seviyelerine sahiptir. Yüksek cAMP seviyeleri ayrıca α SU'nun tutarlı ekspresyonunu ve bu tümörlerin somatostatin inhibisyonuna duyarlılığını açıklar. [23, 24] Bu tümör alt tipleri, klinik ve biyokimyasal özelliklerinin yanı sıra T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) seyrek granüllü tümörlerin hiperintensitesi dahil olmak üzere radyolojik özelliklerine dayalı olarak preoperatif olarak da ayırt edilebilirler. [22, 23] Diğer PitNET'ler de akromegaliye neden olabilir. Bunlar, yalnızca yoğun granüllü somatotrof tümörlere benzemekle kalmayıp, aynı zamanda birçok tümör hücresinde ER α ve PRL ifade eden mammosomatotrof tümörleri ve yalnızca benzer olmakla kalmayıp, aynı zamanda değişken GATA3 ve β TSH ifade eden olgun plurihormonal PIT1-kökenli tümörleri içerir. Bunların her ikisi de kuvvetli asidofilik tümörlerdir. Büyüme hormonu yüksekliğine bağlı tipik akromegali görünümüne sebebiyet verme dışında hiperprolaktinemi ve plurihormonal tümör durumunda hipertiroidizm dahil ek hormon hipersekresyonu ile ilişkilidirler. [15]

Olgunlaşmamış PIT1-kökenli tümör ve asidofil kök hücre tümörü, olgun normal bezde var olduğu bilinen terminal olarak farklılaşmış "matür" hücrelere benzemeyen daha az farklılaşmış hücreleri temsil eder. Bu olgunlaşmamış tümör tiplerinin her

ikisi de difüz veya fokal özellikte olabilen keratin profillerine ve dağınık fibröz cisimlere sahip olabilirler.

Olgunlaşmamış PIT1 kökeninden gelen tümörler, tirotroplara daha çok benzeyen poligonal veya iç şeklindeki kromofobik hücrelerden oluşur. Bu tümörler klinik olarak sessiz olabilir veya akromegaliye, hiperprolaktinemiye ve/veya merkezi hipertiroidizme neden olabilirler. Sürekli ve kararlı bir şekilde PIT1 boyanırlar. GH, PRL (ER α ile ilişkili) ve/veya β TSH (GATA3 ile ilişkili) dahil olmak üzere bir veya birden fazla PIT1 kökeninden gelen hormon için değişken boyanma veya fokal pozitif boyanabilirler. Tümör farkedildiği sırada tamamı rezeke edilemeyen büyük tümörlerle nispeten agresif olma eğilimindedirler. [15]

Asidofil kök hücre tümörleri de farkedildiği sırada büyük tümörlerdir ve genellikle hiperprolaktinemi ile ilişkilidir. Hiperprolaktinemi seviyesi tümörün boyutu için beklenenden daha azdır. [25] 2017 DSÖ sınıflandırmasından farklı olarak, asidofil kök hücre tümörü, laktotrof tümör ailesinden ayrılmıştır ve artık ayrı bir PIT1-soylu tümör olarak öne çıkmaktadır. Bu tümörler, H&E boyamasında sitoplazmik vakuoller olarak görülebilen masif genişlemiş "dev" mitokondri ile karakteristik onkositik sitolojiye sahiptir. PIT1 ve ER α ile boyanırlar, yoğun PRL immünreaktivitesine sahiptirler. Genellikle α SU ekspres etmezler ve yalnızca fokal GH immünreaktivitesine sahiptirler. [15]

Karışık somatotrof-laktotrof tümörler kategorisi, H&E'de genellikle ancak immünoprofillemeye kesinlikle tanınabilen iki farklı tümör hücresi popülasyonundan oluşan tümörleri tanımlamak için kullanılır. Çoğunlukla yoğun granüllü somatotroflardan ve seyrek granüllü laktotroflardan oluşurlar. [15]

Akromegali nadiren GH salgılayan hormonun (GHRH) ötopik veya ektopik üretiminden ve hatta daha az sıklıkla ektopik GH'den kaynaklanabilir. [26] Ektopik GH hipofiz büyümesine neden olmaz, bu nedenle hipofiz bezine genellikle biyopsi yapılmaz, ancak ektopik GH salgılayan hormon atlanabilir ve sonuçta ortaya çıkan somatotrof hiperplazi nedeniyle birincil hipofiz hastalığı olarak kabul edilebilir. Böyle bir durumda hiperplazi tanısını koyabilmek önemlidir. [18]

Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi, dopaminin adenohipofize iletilmesini engelleyen selladaki hemen hemen her kitle lezyonunun bir özelliğidir. 'Stalk etkisi' dediğimiz bu durum hipotalamustan gelen tonik inhibisyonla düzenlenen dolaşımdaki PRL'deki orta dereceli yükselmelerden sorumludur. Bu durum, prolaktin sentezlemeyen veya salgılamayan herhangi bir PitNET'te, selladaki adenohipofizleri tamamen yok etmeyen tümörlerde (örneğin: kraniofarenjiyomlar, menenjiomlar ve yumuşak doku tümörleri) ve ayrıca sella büyümesine neden olan inflamatuvar durumlarda görülebilir. Prolaktin salgılayan PitNET'e bağlı hiperprolaktinemi birçok farklı şekilde önümüze gelebilir. Histopatolojik tümör sınıflaması için "prolaktinoma" terimi bu sebeple anlamsız bulunmuştur. [15, 18] Bu tümörlerin büyük çoğunluğu, hemen hemen her epidemiyolojik serideki vakaların neredeyse yarısını oluşturan saf laktotrof tümörlerdir. [27] Bunlar, genellikle dopamin agonist tedavisine hormon seviyelerinin normalleşmesi ve tümör büyüklüğünün küçülmesi ile mükemmel yanıt veren seyrek granüle laktotrof tümörlerdir. Bu tümörler PIT1, ER α ve PRL'yi eksprese eden kromofobik tümör hücrelerinden oluşur. PRL boyama, oldukça karakteristik bir yan yana nükleer nokta benzeri boyanma modeline sahiptir. Bu tümörler GH, α SU, β TSH ve GATA3 dahil diğer hipofiz transkripsiyon faktörleri için negatiftir. CAM5.2 ekspresyonu genellikle değişkendir. İlginç bir şekilde, bu tümörler erkeklerde daha agresiftir. [28] Yoğun granüle laktotrof tümörler çok nadir görülen bir laktotrof tümör alt tipidir. Dopamin agonist tedavisine dirençli olabilen çok yüksek prolaktin seviyelerine sahip, çok büyük bir kitle olarak ortaya çıkma eğilimindedirler. Bu tümörler, yaygın sitoplazmik PRL ekspresyonunun varlığı ile seyrek granüle laktotrof tümörlerden ayırt edilir. Diğer PIT1-kökenli PitNET'ler de bazen diğer hormonlarla birlikte prolaktini sentezleyebilir ve salgılayabilir, ancak tümör boyutu ile korelasyon bu durumlarda net değildir. [1, 15]

Tiroid uyarıcı hormon fazlalığı

Yeni sınıflandırmadaki en önemli değişikliklerden biri, TSH salgılayabilen çeşitli PitNET türlerinin vurgulanmasıdır. Bunlar, tirotrof tümörleri, olgunlaşmamış PIT1-kökenli PitNET'leri, olgun plurihormonal PIT1-kökenli PitNET'leri, çoklu senkronize PitNET'ler bağlamında bu tümörlerin herhangi birini ve olağandışı plurihormonal PitNET'leri içerir. Literatürün çoğu, klinik olarak ilgili olabilecek

ancak biyolojik bir tümör sınıflandırması olarak anlamsız bir terim olan "TSHoma" vaka raporları ve vaka serileri ile doludur. [1, 15, 29] Bu seriler, saf tiotrop tümörlerin yanı sıra sıklıkla akromegali ve hipertiroidizme neden olan olgun plurihormonal PIT1-soylu tümörleri içerir. [30]

Olgunlaşmamış PIT1-soylu tümörler alışılmadık farklı şekillerde kendini gösterebilir. Bazen hipertiroidizme sebebiyet verebildiği gibi bazen klinik olarak sessiz olabilir bazen de stalk etkisine bağlı olarak hiperprolaktinemi görülebilir. [31] TSH üreten tümörlerin, geleneksel olarak, geniş fibrozis alanları içermeleri ve invaziv davranışları nedeniyle total cerrahi rezeksiyonu engellediği kabul edilmiştir. Çoğu olgun tiotrop tümör fibrotik olabilir ancak yüksek düzeyde invaziv değildirler. Agresif davranışın özelliklerine sahip olan olgunlaşmamış PIT1-soylu tümörlerin dahil edilmesi muhtemelen bu geleneksel görüş yanılgısından sorumludur. [15]

Klinik olarak sıklıkla görülen önemli bir ayırıcı tanı, hipotiroidizm ile birlikte primer tiroid yetmezliğine bağlı tiotrop hiperplazisidir. Bu, eksik bir biyokimyasal değerlendirmeden ve PitNET'lerin bir özelliği olarak görülen, normal dokuda kontrast oluşturan bir sınır olmaksızın tam sellar genişlemeyi fark edemeyen zayıf radyoloji yorumlamasından kaynaklanır. [18]

Cushing hastalığı

Cushing hastalığının klinik tanısı bazen ilk aşamada teşhis edilebilen tipik bir hastalık, bazen de çok sayıda karmaşık testin gerekli olduğu en zorlu senaryolardan birine kadar değişebilir. Akromegalide olduğu gibi, farklı klinik özelliklerle ilişkili ve farklı prognoza ve tedaviye yanıtlara sahip kortikotrop tümörlerin alt tipleri vardır. [18, 32] 2017 DSÖ sınıflandırmasında olduğu gibi, kortikotrop tümörler, salgı granüllerinin kapsamı ve dağılımının yanı sıra sitoplazmik keratin filamentlerinin dağılımına göre üç alt tipe ayrılır: (i) yoğun granüllü kortikotrop tümör, (ii) seyrek granüle kortikotrop tümör ve (iii) Crooke hücreli tümör.

Yoğun granüle kortikotrop tümörler çok küçük olma eğilimindedir ve kortizol fazlalığının tipik klinik belirtileriyle kendini gösterir. Bunlar, nükleer TPIT, sitoplazmik ACTH ve çok yoğun keratin reaktivitesi olan karakteristik bazofilik ve güçlü periyodik asit-Schiff (PAS)-pozitif tümörlerdir. Bu tümörlerle ilgili en büyük

zorluk, küçük boyutlarından dolayı MRG'de görünmeyebilirler. İnferior petrosal ven örnekleme bu tümörlerin lokalizasyonunu belirlemede önemlidir. [33]

Seyrek granüle kortikotrop tümörler genellikle daha büyüktür ve daha az belirgin Cushingoid özelliklerle ilişkilidir. Açık bir klinik özelliği olmadığı halde bazıları tarafından “sessiz” olarak sınıflandırılan bu lezyonlar hakkında literatürde bazı karışıklıklar vardır. Sessiz bir tümörün teşhisi için doğru bir tanım, kortizol fazlalığına dair hiçbir kanıt gerektirmezken bu tümörlerde kortizol fazlalığına dair biyokimyasal kanıtlar vardır.

Bu tümörler, güçlü nükleer TPIT boyanmasına sahiptir. Değişken, sıklıkla fokal ve zayıf PAS ve ACTH pozitifliği ve yoğun sitoplazmik keratin reaktivitesi olan kromofobik hücrelerden oluşurlar. İşlevsel olduklarında Crooke'un tümörsüz kortikotroplardaki hiyalin değişimiyle ilişkilidir, ancak sessiz olduklarında bu ilişki bulunmaz. İşlevsel bir tümörün gerçek sessiz olandan ayrımı, genellikle işlevsel tümörlerde kaybolan ancak sessiz tümörlerde bozulmamış nükleer boyanma gösteren biyobelirteç olan p27 kullanılarak da doğrulanabilir. [20]

Crooke hücreli tümör, kortikotrop tümörün nadir görülen bir alt tipidir. Crooke'un hiyalin değişikliğine sahip tümör hücrelerinden oluşur. Paradoksal olarak, bu tümörler en proliferatif, agresif, invaziv, tekrarlayan ve metastatik PitNET'ler arasındadır. Hücre periferinde veya çekirdeğin hemen yanında tutulan bazofilik, PAS ve ACTH-pozitif granüllere sahip büyük hücrelerden oluşurlar. Sitoplazma soluk hiyalin bir halka ile doldurulur. Bu hiyalin halkalar, CAM5.2, AE1/ AE3 veya CK18 için reaktiftir. [21] Akromegalide olduğu gibi, ACTH'ye bağlı kortizol fazlalığının nedeni hipofiz dışından da olabilir ve en yaygın durum hipofizde büyüme gözlemlenmediğimiz ektopik ACTH iken, nadiren hastalarda kortikotrop hiperplaziye neden olan ektopik CRH vardır. Primer kortikotrop hiperplazisi cushing hastalığının diğer bir nedenidir. Doğrulaması bazen çok zor olabilen yeni ancak nadir bir hastalıktır. Tümörsüz kortikotroplarda Crooke'un hiyalin değişiminin olmaması ile tanı desteklenir. [34]

Gonadotropin fazlalığı

Gonadotropin fazlalığı son derece nadirdir. Gonadotrop tümörler, PitNET tümörlerin yaklaşık %40'ını temsil eden en sık rezeke edilen PitNET'ler olsa da, genellikle

linik olarak sessizdirler. [20] Nadir fonksiyonel PitNET'ler, yüksek gonadal steroidlerle beraber yüksek gonadotropinler ile ilişkilidir. [35] En yaygın senaryo premenopozal kadınlarda, adet düzensizliği, kısırlılık, polikistik yumurtalıklar ve karın ağrısı, şişkinlik gibi yumurtalık hiperstimülasyonu semptomlarıdır. Çok nadir de olsa erken ergenlik vakaları da tanımlanmıştır. Bununla birlikte, gonadotropin fazlalığı ile ilişkili tümörlerin çoğunluğu paradoksal hipogonadizme neden olur. Bu tümörler, çok daha yaygın olan klinik sessiz gonadotrop tümörlerden morfolojik olarak farklı değildir. Kromofobik hücreler, katı veya yuvalanmış bir yapıya sahip olabilir, ancak birçoğu psödopapiller büyümeye sahiptir ve vasküler kanalların çevresinde karakteristik psödorozetler oluşturabilirler. Bu tümörler SF1, GATA3 ve ER α boyanırlar. β FSH, β LH ve α SU için boyanma durumları değişkendir. Bu tümörlerin yaklaşık %40'ında keratin ekspresyonu yoktur. [20, 21]

Klinik olarak fonksiyonel olmayan PitNET'ler

"Fonksiyonel olmama" klinik terimi bir tanı değil, birçok ayırıcı tanıya sahip bir klinik senaryoyu tanımlar. Bu tümörler genellikle tesadüfen saptanan veya baş ağrısı, görme alanı defektleri ve hipopitüitarizm gibi sellar kitle semptomları ile ortaya çıkan tümörlerdir. En yaygın klinik olarak fonksiyonel olmayan PitNET, gonadotrop tümördür. Bu grubun yaklaşık %70-75'ini oluştururlar. [36] Yetişkinlerde, klinik olarak en yaygın ikinci klinik olarak fonksiyonel olmayan PitNET, sessiz kortikotrop tümörlerdir. Bu tümörler yoğun veya seyrek granüle olabilir ve morfolojik olarak işlevsel tümörlerden yalnızca çevredeki tümörsüz dokuda Crooke'un hiyalin değişikliğinin olmaması ve korunmuş nükleer p27 ile ayrılırlar. [20] 25 yaşından küçük hastalarda klinik olarak fonksiyonel olmayan PitNET'lerin olgunlaşmamış PIT1-kökenli tümörler olması yaygın bir bulgudur. [37] PitNET'in morfolojik özelliklerine sahip, ancak kökenini biyobelirteçler ile belirlenemeyen tümörler 'null-cell tümörler' olarak sınıflandırılır. Bu tümörleri sınıflandırmak için kullanılan araçlar geliştikçe bunların insidansı azalacaktır. [36, 37]

Diğer tümörler de bu şekilde ortaya çıkabilir. Ayırıcı tanı çok geniştir ve orijin yerinin belirlenmesine yardımcı olan transkripsiyon faktörleri ve hormonlar uygulanmadan kolayca metastatik NET'ler ile karıştırılabilir. [27] Doğru tanının önemi kötü bir prognoza işaret edebilecek metastatik hastalığın dışlanması önemlidir. Aynı zamanda Pit-NET prognozunun sınıflandırılması, harici ışın

radasyonu, gama radyocerrahisi ve peptid reseptörü radyoterapisi gibi yardımcı tedavilere olan ihtiyaçların belirlenmesinde önem arz etmektedir. Bu tedaviler genellikle gonadotrop tümörler için endike değildir, ancak daha agresif sessiz kortikotrop tümörler ve olgunlaşmamış PIT1-soylu tümörler için gerekli olabilir. [24, 27, 38]

2.2.4. Çeşitli PitNET tümör tiplerinin klinikopatolojik riskleri

Diğer NET'lerin aksine, PitNET'ler Ki67 çoğalma indekslerine göre sınıflara ayrılmamıştır. Bunun nedeni, agresif davranışın çok daha iyi biyobelirteçlerinin olmasıdır. [39] Aslında büyük klinik öneme sahip olan, tümör tipi ve alt tipinin sınıflandırılmasıdır. [40] Örneğin, akromegali hastalarında seyrek granüllü somatotrof tümörlerin, yoğun granüllü olanlara göre daha agresif olduğu kabul edilmektedir. Cushing hastalığı olan hastalar arasında, seyrek granüle kortikotrop tümörler, yoğun granüllü kortikotrop tümörlerden daha agresiftir. Ayrıca yine Cushing hastalığında, Crooke hücreli tümörler son derece agresiftir. Hipofiz tümörüne bağlı hipertiroidizmi olan hastalar arasında en agresif neden olarak olgunlaşmamış PIT1-soylu tümörleri sınıflandırabiliriz. [15]

Hiperprolaktinemili hastalar arasında, tümör sınıflandırmasının modifiye edilmesinde rol oynayan hasta demografisi ile hikaye daha karmaşıktır. Seyrek granüle laktotrof tümörler çok yavaş olma ve tıbbi tedaviye yanıt verme eğilimindeyken, erkeklerde bu tümörler agresif olabilirler. Nadir yoğun granüllü alt tip ise genel olarak her zaman agresiftir.

Olgunlaşmamış PIT1 soyundan gelen tümörler, ister akromegali, ister hipertiroidizm, hiperprolaktinemi veya klinik olarak işlev görmeyen bir tümör olsun, klinik görünümünden bağımsız olarak agresif olma eğilimindedir. Klinik olarak fonksiyon görmeyen tümörler arasında sessiz kortikotrop ve sessiz PIT1-soylu tümörler daha yaygın olan sessiz gonadotrop tümörlerden daha agresif seyirlidir. [15]

Henüz PitNET'ler için bir aşamalandırma sistemi bulunmadığına dikkat edilmelidir. Bununla birlikte, tümörün boyutu prognozu belirlemede kritik bir faktördür. Tamamen cerrahi olarak rezeke edilebilen mikrotümörler, lateral kavernoöz sinüs gibi rezeke edilemeyecek yerlere uzanan bir tümörden çok daha iyi bir prognoza sahiptir.

2.2.5. Cerrahi yaklaşımlar

Cerrahi yaklaşım, lezyonun patolojik anatomisi ile ilgili özelliklere ve cerrahın deneyimine bağlı olarak değişiklik gösterir. Hipofiz tümörlerini esas olarak hipofiz adenomları oluşturur ve bunların yaklaşık %95'i transsfenoidal yoldan ameliyat edilir. [41-43] Kalan %5 ise kraniotomi ile tedavi edilir.

Cerrahi açıdan dikkate alınan birincil faktör, hipofiz bölgesinin anatomisinin detaylarıdır. Sella'nın boyutu, sella'nın mineralizasyonunu, hava sinüslerinin boyutu ve pnömatizasyonu bu detaylardan başlıcalarını içerir. Bu değerlendirmelerin ışığında suprasellar, parasellar uzantılar varsa veya alışılmadık intrakranial uzantılar varsa, cerrahi yaklaşım yeniden gözden geçirilebilir ve değiştirilebilir. [43]

2.2.5.1. Transkraniyal yaklaşım

Esas olarak büyük oranda sella dışında lokalize olan tümörler için veya lezyonun boyutuna göre sella tursika normalden farklı bir şekilde genişlemişse, transkraniyal yaklaşımlara ihtiyaç olabilir. [44] Daha spesifik olarak, şu durumlarda transkraniyal yol önerilir:

1. İntrasellar kısımdan dar bir boyun ile ayrılan esas olarak intrakraniyal uzantıya sahip bir tümör için,
2. Küçük intrasellar uzantıya sahip retrosellar, temporal veya subfrontal bölgeleri tutabilen büyük bir suprasellar lezyon için,
3. Transsfenoidal yoldan yaklaşılmış rezidüel sert kıvamdaki suprasellar tümörler için,
4. Eşlik eden belirgin bir vasküler cerrahi patoloji varlığında. [44]

Kraniyotominin en önemli faydalarından biri, cerraha hipofiz tümörünün optik sistem, damarlar ve okülomotor sinirler ile olan ilişkilerini ortaya koymada yeterli ve detaylı görünümünü vermesidir. Bu görüş açısı ile oldukça agresif lezyonlarda bile kritik yapılar korunabilir. Bu yaklaşımın ana sınırlaması tümörün intrasellar kısmının çıkarılmasının zor olmasıdır. Özellikle de önde fikse bir kiazma mevcut olduğunda tümörün intrasellar kısmının çıkarılması çok daha zor olabilir.

Tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak, hipofize farklı kraniyotomi teknikleri önerilmiştir. Horsley tarafından transtemporal yol tercih edilmişti. [45] Kiliani

tarafından ise subfrontal bilateral yaklaşım savunulmuştur. [46] Supraorbital çıkıntının rezeksiyonu ile beraber veya rezeksiyonu olmaksızın subfrontal tek taraflı yaklaşım, McArthur[47], Frazier, Krause ve Cushing tarafından benimsenmiştir. [43] Frontotemporal yaklaşım Heuer, Dandy ve Adson tarafından benimsenmiştir. Daha yakın zamanlarda ise Yaşargil'in tarif ettiği frontopterional mikrocerrahi yaklaşım yaygınlaştı. [48] Bazı seçilmiş vakalarda kombine transkraniyal ve transsfenoidal yaklaşım tercih edilebilir. Bu durumda genellikle öncelikle transsfenoidal, sonrasında transkraniyal bir yaklaşım yapılır.

2.2.5.2. Transsfenoidal yaklaşım

Cerrahi ve endokrin komplikasyon oranlarının düşük olması sebebiyle transsfenoidal yaklaşım hipofiz tümörlerinde ilk tercih edilen cerrahi tekniktir. [49, 50] Hipofiz tümörlerinde cerrahinin amacı tümör kitlesinin ortadan kaldırılması, normal hipofiz fonksiyonunun korunması, hormon salgılayan hipofiz adenomlarında hormonal hipersekresyonun normalleştirilmesi ve nüks olasılığının olabildiğince azaltılmasıdır.

Bu cerrahi yaklaşımda amaç burun, sfenoid sinüs ve sella yoluyla hipofize ulaşmaktır. Bu yaklaşımın direkt perinazal, sublabial ve nazal spekulum veya nazal mukozanın diseksiyonu kullanılarak veya kullanılmadan paraseptal koridorlar gibi birçok çeşidi vardır. Görüntü sağlama için iki seçenek vardır. Bunlardan ilki hemen hemen tüm beyin cerrahlarının aşına olduğu ameliyat mikroskobudur, ikincisi ise endoskoptur. Yaklaşım tamamen bir mikroskop veya endoskop ile tamamlanabilir, mikroskobik bir yaklaşımın görsel özelliğini artırmak için endoskop kullanılabilir ("endoskopik yardımcı mikroskobik yaklaşım"). [51]

Ekstrasellar ekspanse tümörleri tamamen rezeke edebilmek için klivus veya ön kafa tabanı rezeksiyonu gerekebilir. Endoskopun kullanıma girmesiyle birlikte, "genişletilmiş" transsfenoidal yaklaşımlar giderek daha fazla uygulanmaya başlandı. Özellikle beyin omurilik sıvısı sızıntısı varsa ve genişletilmiş transsfenoidal yaklaşımlarda sellar zemindeki kemiksel defektin kapatılması bu yaklaşımın bir dezavantajıdır. Kafa tabanının rekonstrüksiyonu için şimdiye kadar jel köpük, yağ, fasya veya kemik gibi otolog nakiller, fibrin yapıştırıcı, direkt dikiş, muko-periosteal flep kullanımı gibi çeşitli teknikler tanımlanmıştır. [51]

Uzman hipofiz cerrahlarının hipofiz adenomlarında remisyon başarı oranı mikroadenomlu hastalarda %80 ila %90'dır ve makroadenomlu hastalarda %40 ila %70'dir.[52]

Nüks oranı %10 ila %20 arasında değişir. Hormon salgılayan hipofiz adenomlarında nüks durumu, remisyondan sonra hormon hipersekresyonunun biyokimyasal olarak ortaya konmasıdır. Fonksiyonel olmayan hipofiz adenomlarında rekürrens tanısı, postoperatif MRG'de herhangi bir rezidüel tümörü olmayan hastalarda MRG'de yeni bir lezyon görüldüğünde konur.

2.2.6. Radyolojik sınıflandırmalar

Hipofiz adenomu boyutlarına göre mikroadenom, makroadenom ve dev tümörler olarak tanımlanabilir. Mikroadenom, 10 mm'den küçük, makroadenom 10 mm'den daha büyük bir tümörü tanımlar. Dev hipofiz tümörü tabiri 40 mm'den büyük hipofiz tümörleri için kullanılır.

Hipofiz cerrahisinde amaç olarak hipofiz fonksiyonunu ve çevre yapıların bütünlüğünü koruyarak, fonksiyonel hipofiz adenomlarında aşırı hormon üretimini ortadan kaldırmayı, tümör kitle etkilerini önlemeyi veya iyileştirmeyi ve gelecekteki nüks riskini ortadan kaldırmayı veya azaltmayı amaçlar. [53]

Hipofiz adenomlarının operatif yaklaşımını, tümörün boyutu, konumu ve çevre anatomik yapılarla ilişkisi yönlendirir. Kavernöz sinüsün invazyonu, tam cerrahi rezeksiyonun başarılmasında bilinen bir sınırlayıcı faktördür ve daha yüksek postoperatif cerrahi komplikasyon riskine yol açabilir. [54, 55] Cerrahi öncesi kavernöz sinüs invazyonunun durumu ve diğer parasellar yapıların invazyonu hakkında bilgi, cerrahiyi planlamada ve cerrahi kür şansının tahmininde anahtar faktördür.

Evrensel olarak kabul edilen en erken radyografik ve operatif lokal invazyonun sınıflandırması Hardy ve ark. tarafından 1976'da oluşturuldu. 1979'da Wilson tarafından farklı derecelerde ekstrasellar uzantı arasında ayırım yapmak için modifiye edildi. [56, 57]

1993 yılında Knosp ve ark. koronal manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) supraklinoid internal karotid arter (ICA) ve intra-kavernöz ICA arasındaki çizgi ile Hipofiz adenomlarının ilişkilerine dayanan kavernöz sinüs invazyonunun klasik radyolojik sınıflandırmasını tanımlamıştır. [58] Farklı çalışmalar, Knosp derecelendirmesinin cerrahi sonuçların iyi bir göstergesi olduğunu bulmuştur. [59-61] Revize edilmiş Knosp sınıflandırması derece 3A ve 3B'de üst veya alt kavernöz sinüs kompartmanı invazyonu arasındaki ayrımı içerir. Çalışmalar, revize Knosp sınıflamasının fonksiyonel hipofiz adenomlarında total rezeksiyon ve endokrin remisyon için daha iyi bir tahmin sağladığını bulmuştur. [55, 62]

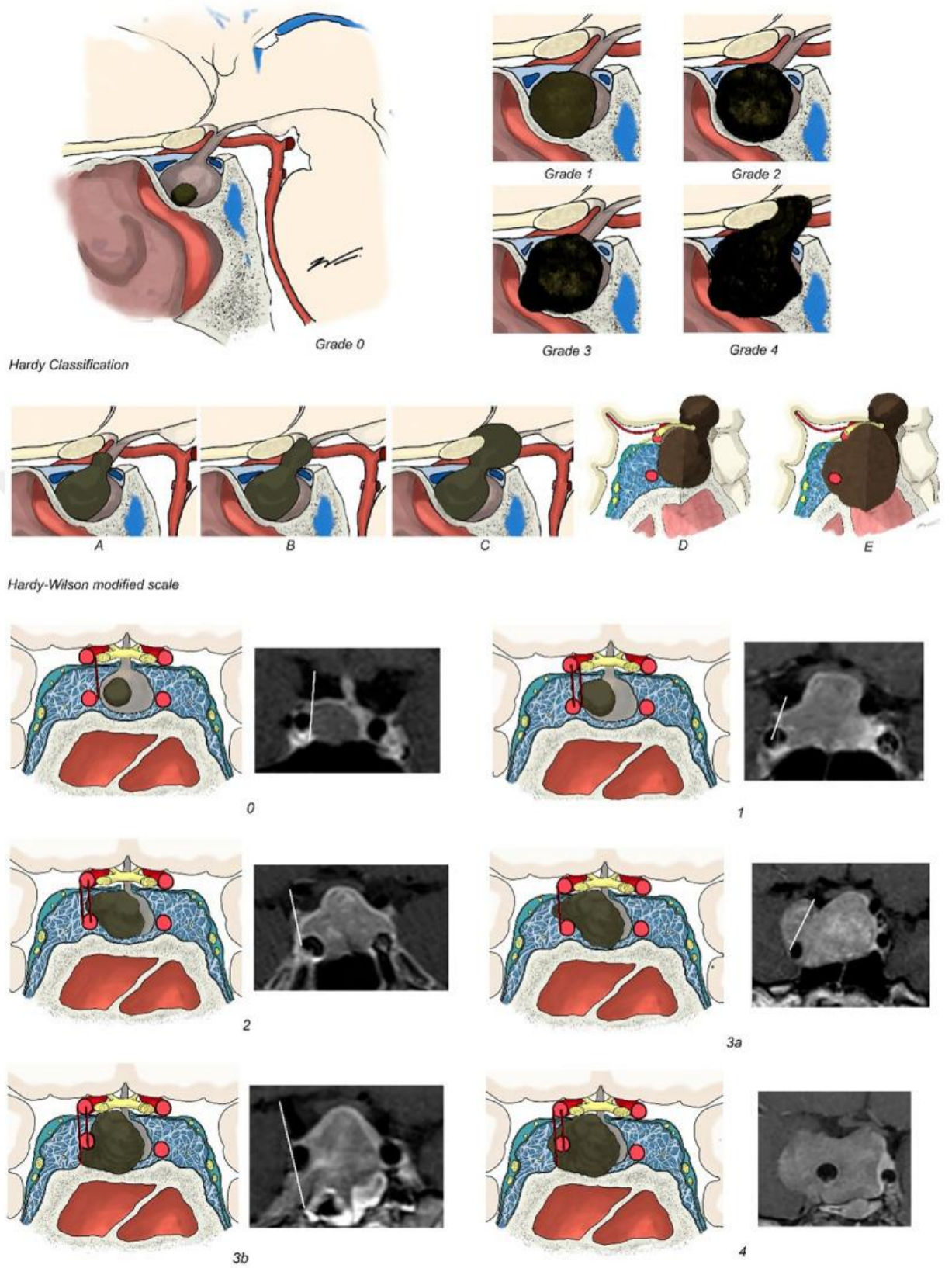
Hardy-Wilson sınıflandırması, sellar yıkım derecesini (derece) ve ekstrasellar uzantıyı (aşama) dikkate alır. [63] Sellar yıkımı beş derecede incelenir. Grade 0, sella tursika'nın osteoaponeural kılıfının anatomik sınırları içinde kalan bir tümör olarak tanımlanır. Grade 1, sella tursika normal sınırlar içinde veya fokal olarak genişlemiş ve tümör <10 mm'dir. Grade 2, tümör ≥ 10 mm ve sella tursika büyümüştür ancak zemin sağlamdır. Grade 3, zeminde yerel bir erozyon veya tahribat vardır. Grade 4, tüm sella tabanı yaygın olarak aşınmış veya tahrip olmuştur.

Hardy-Wilson modifiye skalasına göre ekstrasellar uzantı durumu altı evrede incelenir. Evre 0, suprasellar uzantı yoktur. Progresif suprasellar uzantı için evre A–C kullanılır. A: sisterni işgal ettiğinde, B: üçüncü ventrikül girintisi oblitere olduğunda ve C: üçüncü ventrikül büyük ölçüde yer değiştirmesiyle karakterizedir. Parasellar uzantı için evre D–E kullanılır. Evre D, intrakraniyal uzantıyı ve evre E, kavernöz sinüs uzantısını temsil eder. [4] (Şekil 1).

Kavernöz sinüs invazyonu, koronal T1 ağırlıklı kontrastlı görüntülemeye dayalı Knosp-Steiner sınıflandırması kullanılarak değerlendirilebilir. [64] Koronal MRG görüntülemeye supraklinoid ICA ile intrakavernöz ICA arasında üç çizgi çizilir. Bu çizgiler medial teğet, interkarotid çizgi ve lateral teğettir. Knosp 0, medial teğet çizginin medialinde kalan tümörler için kullanılır. Knosp 1, hipofiz adenomu medial teğet ile interkarotid çizgi arasındaki boşluğa kadar uzanıyorsa kullanılır. Knosp 2, hipofiz adenomu interkarotid çizgi ile lateral teğet arasındaki boşluğa uzandığında kullanılır. Knosp 3, hipofiz adenomu lateral teğetin latereline kadar uzanırsa kullanılır. Knosp 4, tam bir intrakavernöz ICA invazyonu olduğunda kullanılır. Knosp skoru 3 ve 4 invaziv hipofiz adenomu olarak kabul edilir. Revize edilmiş

Knosp sınıflandırması, Knosp 3'ün iki alt tipini içerir: hipofiz adenomu intrakavernöz ICA'nın üzerinde superior kavernöz sinüs bölmesine geldiğinde Knosp 3A ve hipofiz adenomu intrakavernöz ICA'nın altında olduğunda inferior kavernöz sinüs bölmesine geldiğinde Knosp 3B'dir. [55, 56] (Şekil 1: Hardy-Wilson ve Knosp-Steiner sınıflandırmaları)





Knosp Classification

Şekil 1 : Hardy-Wilson ve Knosp-Steiner sınıflandırmaları ([4] numaralı kaynaktan alınmıştır.)

2.3. Otofaji ve Beclin 1

Beclin 1, hem apoptoz hem de otofajide rol oynadığı düşünülen ve muhtemelen bu iki süreç arasında bağlantı oluşturan bir tümör baskılayıcı gendir. [65, 66] Makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılı otofaji olmak üzere üç ana otofaji türü vardır. Beclin 1 geni, makrotofajiyi indükler. Otofaji, temel hücre fonksiyonlarının sürdürülmesi için ihtiyaç duyulan amino asitleri ve diğer küçük molekülleri elde etmek için nitrojen açlığı veya stres koşulları altında normal memeli hücresinin hayatta kalmasına olanak sağlar. Daha ileri stres durumları ve/veya dış etkenler otofajik hücre ölümüne de yol açabilir. [67, 68]

Makrotofajideki morfolojik olarak ilk farklı yapı, kenarları bir otofagozom haline gelmek üzere genişleyen ve birleşen fincan şeklindeki, çift zarlı fagofordur. Otofagozom biyogenezi karmaşıktır ve endoplazmik retikulum (ER), ER/mitokondri temas bölgeleri (MAM), ER çıkış bölgeleri, geri dönüşüm endozomları, Golgi ve plazma zarı dahil olmak üzere çeşitli zar kaynaklarından çok sayıda protein ve lipid içerir. Makrotofajinin moleküler bileşenleri ilk olarak, genetik taramaların, farklı aşamalarında makrotofajiyi düzenleyen memeli ortologlarına sahip 40'tan fazla ATG (otofaji ile ilgili) proteini tanımladığı mayalarda tanımlanmıştır.

Fagofor oluşumundaki anahtar olay, LC3 ve GABARAP (gama-aminobütirik-asit-reseptör ilişkili protein) alt aileleri dahil olmak üzere ubikuitin benzeri ATG8 ailesinin üyelerinin öncü zarlarda fosfatidiletanolamin ile konjugasyonudur. Bu olay, birincil nöronlar da dahil olmak üzere çok çeşitli hücrelerde RAB11A-pozitif geri dönüşüm endozomlarında meydana gelir. Bundan sonra, otofagozomlar ESCRT makinesi tarafından kapatılır ve ardından DNM2'nin aracılık ettiği bir adımda salınır. ATG2-WIPI4 kompleksi yoluyla büyüyen otofagozomlara bir lipid transferi olması muhtemeldir ve membran genişlemesine yardımcı olan ATG9'un karıştırma fonksiyonunun aracılık ettiği yeni oluşan otofagozomlarda bir miktar lipid yeniden modellenmesi meydana gelir. Memeli otofajisinin hücre biyolojisi ve biyokimyasının çoğu, fibroblastlarda ve kanser hücre hatlarında incelenmiştir. Türler arasındaki yolun korunması, çekirdek biyolojinin tüm hücrelerde esasen benzer olacağını öne sürerken, nörona veya gliaya özgü uyarlamalar da olabilir. Makrotofaji, uzun ömürlü, kümelenmeye eğilimli proteinleri, protein komplekslerini ve işlevsiz veya hasarlı organelleri degrade eder. Bu seçici otofaji biçimleri arasında mitofaji

(mitokondri), peksizofaji (peroksizomlar), ribofaji (ribozomlar), ER-faji (ER) ve agrefaji (agrega eğilimli proteinler) yer alır. Makrootofaji, besin yetmezliği, büyüme faktörü yoksunluğu, oksidatif stres ve protein agregasyonu gibi streslerle uyarılabilir. Besin açlığı, yüksek oranda korunmuş bir otofaji negatif düzenleyicisi olan rapamisin kompleksi 1'in (mTORC1) mekanik hedefini inhibe eder. Besin açısından zengin koşullarda mTORC1, otofajiyi engellemek için ULK1 ile etkileşime girer ve onu fosforile eder. Aç kaldıktan sonra, ULK1'deki mTORC1 bölgeleri fosforillenir ve ULK1, mTORC1'den ayrışır, böylece ULK1 kinaz aktivitesini aktive eder. Memelilerde mTORC1 aktivitesi, tuberoskleroz kompleksi (TSC) 1 ve 2'nin inhibisyonu yoluyla büyüme faktörleri tarafından uyarılır. Amino asitler, TSC kompleksinden bağımsız olarak Rag GTPazlar aracılığıyla mTORC1'e sinyal verir. Son zamanlarda, lösinin, raptorun asetilasyonunu ve ardından mTORC1'in aktivasyonunu ve otofajinin inhibisyonunu uyaran metaboliti asetil-koenzim A (Ac-CoA) aracılığıyla nöronlar ve glia dahil olmak üzere çoğu hücrede mTORC1'e sinyal verdiği gösterilmiştir. Otofaji, AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) tarafından algılanan düşük hücresel enerji seviyeleri/düşük glukoz (artan AMP/ATP) ile de indüklenebilir. Otofaji ve lizozomal biyogenezin bir başka kilit düzenleyicisi, transkripsiyon faktörü EB'dir (TFEB). Bazı ATG'lerin otofajiden bağımsız işlevleri vardır. LC3 ile ilişkili fagositozda (LAP), ATG'ler, özellikle fagositik hücrelerde, immün regülasyona ve inflamatuvar yanıtlara katkıda bulunur. Kanonik olmayan makrootofaji olarak adlandırılan bazı anahtar ATG proteinlerinin yokluğunda makrootofaji benzeri süreçler de meydana gelebilir. Kanonik makrootofaji için gerekli olan Atg5 veya Atg7'den yoksun bazı hücre türleri, belirli stres faktörlerine yanıt olarak yine de makrootofaji gerçekleştirir. Bu durumda otofagozom oluşumu, ubikuitin benzeri protein sistemleri ATG5-ATG12, ATG7-ATG8, ATG16 ve ATG9'dan bağımsızdır, ancak ULK1 ve PI3K-Beclin 1-VPS34 komplekslerini gerektirir. ATG5-ATG7'den bağımsız otofagozomlar, RAB9'a bağımlı bir şekilde trans-Golgi zarından kaynaklanır. Kanonik olmayan makro-otofajinin, eritroid olgunlaşması veya iPSC hücre farklılaşması sırasında mitokondriyal temizliğe ve glikozdan yoksun B hücrelerinde proinsülin granüllerinin bozunmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Demir birikimini önlemek için seruloplazminin bozunması için nöronal kanonik olmayan otofaji gereklidir. [69]

Şaperon aracılı otofajide (CMA), substrat proteinleri, dizilerindeki KFERQ benzeri bir hedefleme motifinin ısı şoku kökenli 71-kDa proteini (HSC70) tarafından tanınmasının ardından hedeflendikleri lizozomal zar boyunca translokasyona uğrarlar. HSC70/substrat kompleksi, lizozomla ilişkili zar proteini tip 2A'nın (LAMP-2A) sitozolik kuyruğuna bağlanarak, bunun bir translokasyon kompleksine multimerizasyonunu tetikler. Açıldıktan sonra, substrat, bir lizozom yerleşik HSC70 tarafından desteklenen lizozomal lümene içselleştirilir ve LAMP-2A kompleksi demonte edilir. LAMP-2A seviyeleri ve bunun lizozomal zardaki montajı/demontajı, CMA için hız sınırlayıcıdır. [69]

Mikrotofaji, endolizozomal sistemin kompartımanlarında membran invajinasyonları yoluyla hücresel bileşenlerin lizozomal degradasyonunu içerir. Şimdiye kadar memeli sistemlerinde yalnızca mikro-ER-faji tanımlanmış olsa da maya çalışmalarında mikrotofaji, proteinlerin yanı sıra mitokondri, lipid damlacıkları, ER, peroksizomlar ve hatta nükleer parçalar gibi organelleri de degrede edebilir. Memeli mikrotofaji yollarının tümü, kargolarını geç endozomlara/multivesiküler cisimlere (LE/MVB'ler) hedefler. Endozomal mikrotofaji (eMI) terimi, LE/MVB'lerde sitosolik proteinlerin bozunmasını ifade eder ve yükün seçiciliğine ve dahil olan moleküler mekaniğe dayalı olarak daha fazla alt sınıflandırmaya tabi tutulabilir. [69]

Beclin 1, otofajik sekestrasyon işlemi sırasında otofagozom oluşumu için gerekli olan Atg14, Vps34/sınıf 3 fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3k) ve Vps15 ile multimerik bir kompleks oluşturur. Sınıf 3 PI3k-Beclin 1 kompleksi otofajinin düzenlenmesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. [70, 71]

Otofaji deregülasyonunun kardiyomiyopati, nörodejeneratif hastalık ve kanser gibi çeşitli patolojik süreçlerde ortaya çıktığı görülmüştür. [3, 72] Otofaji mekanizmasının daha iyi anlaşılmasıyla hücre büyümesi kontrolünde ve tümör baskılanmasındaki rolü daha iyi ortaya konmaktadır. Bu nedenle bu sürece, kanserdeki düzenleyicilerine ve bunların olası terapötik etkilerine ilgi giderek artmaktadır. [73, 74] Genellikle, normal hücrelere göre kanser hücrelerinde otofaji azalır. [75] Otofaji, 'otofaji genleri' olarak adlandırılan birçok gen tarafından düzenlenir. Ayrıca, çok çeşitli uyaranlar normal veya patolojik koşullar altında otofajiyi modüle edebilir. Beclin 1'in bir otofajik gen olarak önemi, hem deneysel çalışmalar hem de insan kanseri gözlemleri tarafından kanıtlanmıştır. [76, 77]

İnsanlarda, Beclin 1 geni meme, yumurtalık ve prostat kanseri vakalarının %40-75'inde monoalelik olarak silinir veya az ifade edilir. Ayrıca Beclin 1 ekspresyonu mide kanserinde de azalmış olarak bulunmuştur. [65, 78-80]



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçilmesi

Çalışmamıza Mart 2016 – Ekim 2022 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisinde ameliyat olmuş, hastanemiz sisteminde ameliyat öncesi manyetik rezonans görüntülemesi mevcut olan ve Patoloji Anabilim Dalı'nda DSÖ 2017 kriterlerine göre hipofiz adenomu tanısı almış vakalar dahil edildi. Çalışmamızın retrospektif olması sebebiyle 2017 sınıflamasına dayanarak hipofiz adenomu tanısı almış hastalar dahil edilmiştir. Sınıflamadaki değişiklikler ve yeni sınıflama hakkında bilgiler 'Hipofiz Tümörleri' başlığı altında verilmiştir. Hastaların klinik, laboratuvar, radyolojik ve patoloji sonucuna ait verilere hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı.

Uygun kalitede MR görüntülemesi bulunmayan ve hipofiz cerrahisi geçirmiş fakat patoloji raporu hipofiz adenomu hariç başka bir patoloji gelen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca çalışma listemizdeki 78 hastadan 2 tanesinde teknik nedenlerle Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilemedi. Bu sebeple sadece bu değerlendirme 76 hasta üzerinden yapılmıştır. Diğer karşılaştırmalar 78 hasta üzerinden yapılmıştır.

Tez çalışmamız 2022/330 proje numaralı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Etik Kurulu'nun 15/11/2022 Tarih ve 24 Sayılı Kararıyla Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul toplantısında onaylanmıştır.

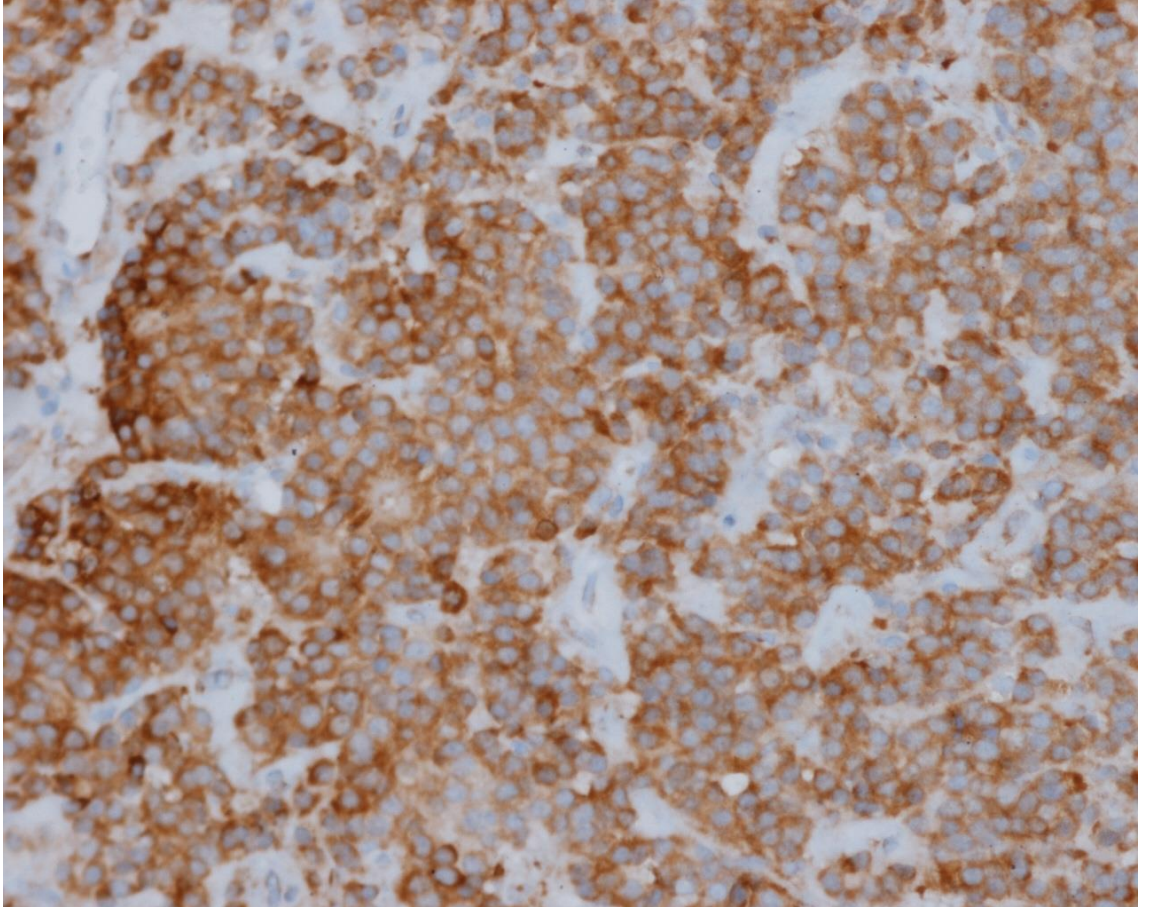
3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Tekniği

Çalışmadaki hastaların MRG tetkikleri Bezmialem Üniversitesi Radyoloji Kliniğinde maksimum gradyan kuvveti 43 mT/m olan 1.5T MRI sistemi (Siemens, Avanto, Erlangen, Almanya) kullanılarak incelendi. Cihazlarımızda tüm çekimlerde 18 kanallı bir baş sarmalı kullanıldı. 1.5T MRG sistemi (Siemens, Avanto, Erlangen, Almanya) cihazında alınan sekanslar ve kullanılan parametreler: 1 mm'lik izotropik voksel çözünürlüğüyle (TR/TE/TI, 12.5/5/450) 3 boyutlu manyetizasyonla hazırlanmış hızlı edinim gradyan-eko (eksenel 3D T1 MPRAGE) ms), aksiyal T2 ağırlıklı (TR/TE, 4.280/91 ms) ve T1 ağırlıklı (TR/TE, 500/87 ms), aksiyal sıvı zayıflatmalı ters çevirme-geri kazanım (FLAIR) (TR/TE/TI, 8.000) /118/23,687 ms), koronal FLAIR (TR/TE/TI, 8,000/118/23,695 ms) ve T2 ağırlıklı sagittal (TR/TE, 4,810/90) görüntüler. Aksiyel, sagittal ve koronal düzlemde kontrastlı T1 görüntüleri elde edildi (iv Gd-DTPA).

Hipofiz MRG'de ise T1 se sagittal 3mm (TR/TE 450/14), T2 tse koronal(TR/TE 2500/72), sonrası kontrast madde verildikten sonra T1 tse koronal 3mm dinamik görüntü ve T1 se sag 3mm görüntüler elde olundu.

3.3. Patoloji

Hastanemiz sisteminde kayıtlı, patoloji sonucuna ait verilere hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı. Patoloji sonucu hipofiz adenomu olarak raporlanmış 78 hastanın preperatları Patoloji Anabilim Dalı Arşivinden elde edildi. Yeterli miktarda tümör içeren bloklardan yapılan 2-3 mikronluk kesitlere immunohistokimyasal olarak Beclin 1 antikoru çalışıldı. Beclin 1 immunohistokimyası için sitoplazmik ve membranöz boyanma pozitif olarak yorumlandı. Değerlendirme, Remmele and Stegner tarafından tanımlanmış semikantitatif immunreaktif skoruna göre yapıldı. Bu skora göre yoğunluk boyanma skoru (0= boyanma yok, 1= hafif, 2= orta derece, 3= yoğun) ve yaygınlık skoru (0 :0, 1=<10%, 2 = 10–50%, 3 = 51–80%, 4 > 80%) alınarak 3-12 arasında puanlandırılarak (0=0, 2-3= hafif, 4-8= orta, 9-12: kuvvetli) immunreaktivite skoru verildi.



Şekil 2 : Beclin 1 ile yaygın pozitif boyanma (X200)

3.4. Radyolojik Knosp ve Hardy-Wilson Sınıflandırmaları ve Tümör Hacmi

Hardy – Wilson sınıflandırması: Derece 0 adenom: Sella tursica'nın osteoaponeural kılıfının anatomik sınırları içinde kaldığında; Derece I: sella tursika boyut olarak normal sınırlar içinde veya fokal olarak genişlemiş ve tümör <10 mm; Derece II: tümör ≥ 10 mm ve sella tursika genişlemiş ancak zemin sağlam kalmış; Derece III: zeminde yerel bir erozyon veya tahribat; Derece IV, tüm sella tabanı yaygın olarak aşınmış veya tahrip olmuşsa kullanılır.

Hardy-Wilson modifiye skalasına göre ekstrasellar uzantı durumu altı evrede incelenir. Evre 0, suprasellar uzantı yoktur. Progresif suprasellar uzantı için evre A–C kullanılır. A: sisterni işgal ettiğinde, B: üçüncü ventrikül girintisi oblitere olduğunda ve C: üçüncü ventrikül büyük ölçüde yer değiştirmesiyle karakterizedir. parasellar uzantı için evre D–E kullanılır. Evre D, intrakraniyal uzantıyı ve evre E, kavernöz sinüs uzantısını temsil eder.

Knosp sınıflandırması: Koronal MRG görüntülemeye supraklinoid ICA ile intrakavernöz ICA arasında üç çizgi çizilir. Bu çizgiler medial teğet, interkarotid çizgi ve lateral teğettir. Knosp 0, medial teğet çizginin medialinde kalan tümörler için kullanılır. Knosp 1, hipofiz adenomu medial teğet ile interkarotid çizgi arasındaki boşluğa kadar uzanıyorsa kullanılır. Knosp 2, hipofiz adenomu interkarotid çizgi ile lateral teğet arasındaki boşluğa uzandığında kullanılır. Knosp 3, hipofiz adenomu lateral teğetin lateraline kadar uzanırsa kullanılır. Knosp 4, tam bir intrakavernöz ICA invazyonu olduğunda kullanılır. Knosp skoru 3 ve 4 invaziv hipofiz adenomu olarak kabul edilir. Revize edilmiş Knosp sınıflandırması, Knosp 3'ün iki alt tipini içerir: Hipofiz adenomu intrakavernöz ICA'nın üzerinde superior kavernöz sinüs bölmesine geldiğinde Knosp 3A ve hipofiz adenomu intrakavernöz ICA'nın altında olduğunda inferior kavernöz sinüs bölmesine geldiğinde Knosp 3B'dir.

Tümör hacmi hesaplanırken, en geniş ön-arka, üst-alt ve sağ-sol yüzey uzantısı 2 boyutlu olarak ayrı ayrı not edildi ve bunların çarpımının ikiye bölünmesi kullanıldı.

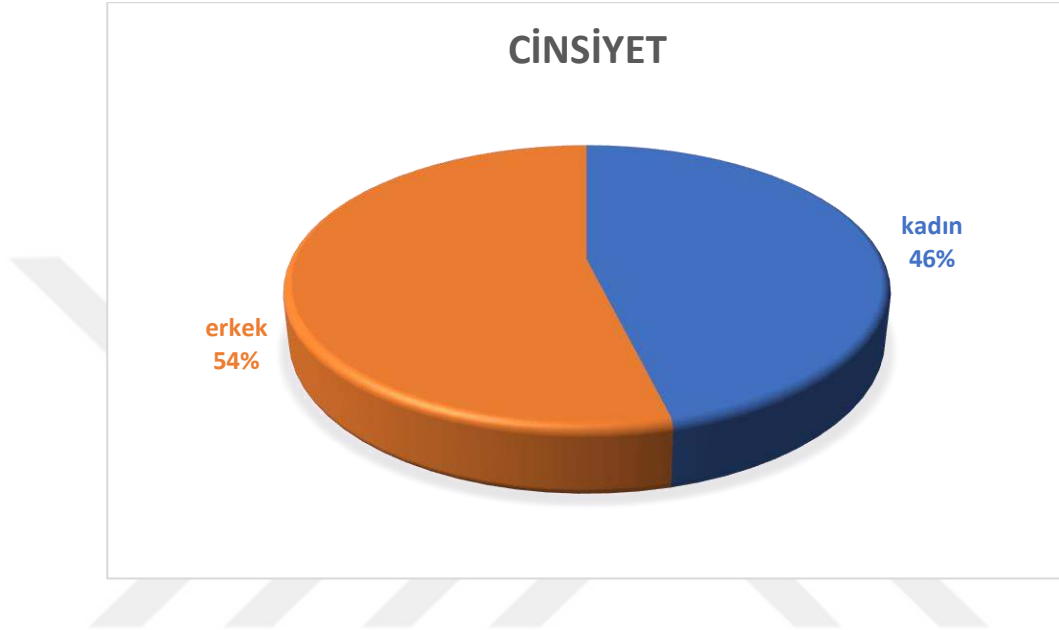
3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 28.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için medyan (minimum - maksimum) ve ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde, kategorik değişkenler ise frekans ve (%) şeklinde ifade edildi. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testiyle incelendi. Kategorik değişkenler Fisher'in kesin ki-kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Pearson Ki-kare testi ile incelendi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

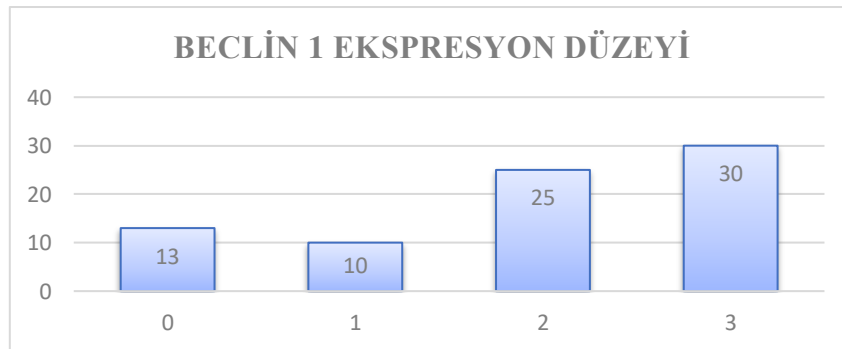
Toplamda 78 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanı yaşları 22-83 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $49,32 \pm 13,58$ olarak bulundu. Kadın hasta sayısı 36 (%46.2), erkek hasta sayısı 42(%53.8)'dir. (Grafik-1)



Grafik 1: Cinsiyet Dağılımı

4.2. Beclin 1 Ekspresyon Düzeyi

Beclin 1 ekspresyonu 13 hastada gözlenmedi. Hafif derecede boyanma 10 hastada gözlemlendi. Orta derece boyanma 25 hastada gözlemlendi. Yoğun derecede boyanma 30 hastada gözlemlendi. (Grafik 2)



Grafik 2 : Beclin 1 Ekspresyon Düzeyi

4.3. Tümör Hacmi ve Beclin 1 Ekspresyonu Arasındaki İlişki

Elipsoid hacim $\frac{4}{3} \pi a*b*c$ olarak hesaplanır. Bu eşitlikte yarıçaplar a,b,c ile nitelendirilmektedir. Biz de tümör volümünü hesaplarken yaklaşık olarak elipsoid bir şeklin volümünü hesapladığımız için 3 düzlemde en geniş uzanımı bulup birbirleriyle çarpıp 2'ye bölerek olası en yakın volümü hesap etmeye çalıştık. Bu eşitliği şu şekilde ifade edebiliriz: $AP*LAT*HT/2$. Her kenar mm uzunluk ölçüsüyle hesaplandı. Hacim mm^3 uzunluk cinsinden bulundu.

Beclin '0' için maksimum ve minimum tümör hacmi sırasıyla $87.5 mm^3$ ve $16875 mm^3$ olarak bulundu. Medyan tümör hacmi $2448 mm^3$ olarak bulundu.

Beclin '1' için maksimum ve minimum tümör hacmi sırasıyla $780 mm^3$ ve $16240 mm^3$ olarak bulundu. Medyan tümör hacmi $2167.5 mm^3$ olarak bulundu.

Beclin '2' için maksimum ve minimum tümör hacmi sırasıyla $384 mm^3$ ve $19740 mm^3$ olarak bulundu. Medyan tümör hacmi $4080 mm^3$ olarak bulundu.

Beclin '3' için maksimum ve minimum tümör hacmi sırasıyla $780 mm^3$ ve $48195 mm^3$ olarak bulundu. Medyan tümör hacmi $3780 mm^3$ olarak bulundu.

Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve tümör hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p=0,214$) (Tablo:3)

Tablo 3 : Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve tümör hacmi arasındaki ilişki

		Tümör Hacmi			p
		Hasta Sayısı	M	SD	
Beclin 1 Ekspresyon Düzeyi	0	13	4814,5	5404,8	0,214
	1	10	4610,4	5947,4	
	2	25	5140,4	4464,1	
	3	30	8057,7	10311,3	

%95 Güven Aralığı

Beclin 1 ekspresyon düzeyini; hafif derecede boyanma gözlenen ve boyanma gözlenmeyen için bir grup, orta ve yoğun derecede boyanma gözlenen için bir grup olacak şekilde 2 farklı kategoride inceledik. 1. grupta 23 hasta, 2.grupta 55 hasta gözlemlendi. 1. grup için maksimum ve minimum tümör hacmi sırasıyla $16875 mm^3$ ve $87.5 mm^3$ olarak bulundu. Medyan tümör hacmi $2295 mm^3$ olarak bulundu.

Maksimum ve minimum tümör hacmi 2. grup için sırasıyla 384 mm³ ve 48195 mm³ olarak bulundu. Medyan tümör hacmi 3780 mm³ olarak bulundu.

Gruplandırılmış Beclin 1 ekspresyon düzeyi ile hipofiz adenomu hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Tümör hacmi daha yüksek olan adenomlarda, tümör hacmi daha az olanlara göre anlamlı ölçüde daha fazla Beclin 1 ekspresyonu gözlenmiştir. (p=0,044) (Tablo 4)

Tablo 4 : Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve tümör hacmi arasındaki ilişki

		Tümör Hacmi			p
		Hasta Sayısı	M	SD	
Gruplandırılmış Beclin 1 Ekspresyon Düzeyi	1.GRUP	23	4725,76	5515,03	0,044
	2.GRUP	55	6731,69	8252,62	

%95 Güven Aralığı

4.4. Hipofiz Adenomu Fonksiyonu ve Beclin 1 Ekspresyonu Arasındaki İlişki

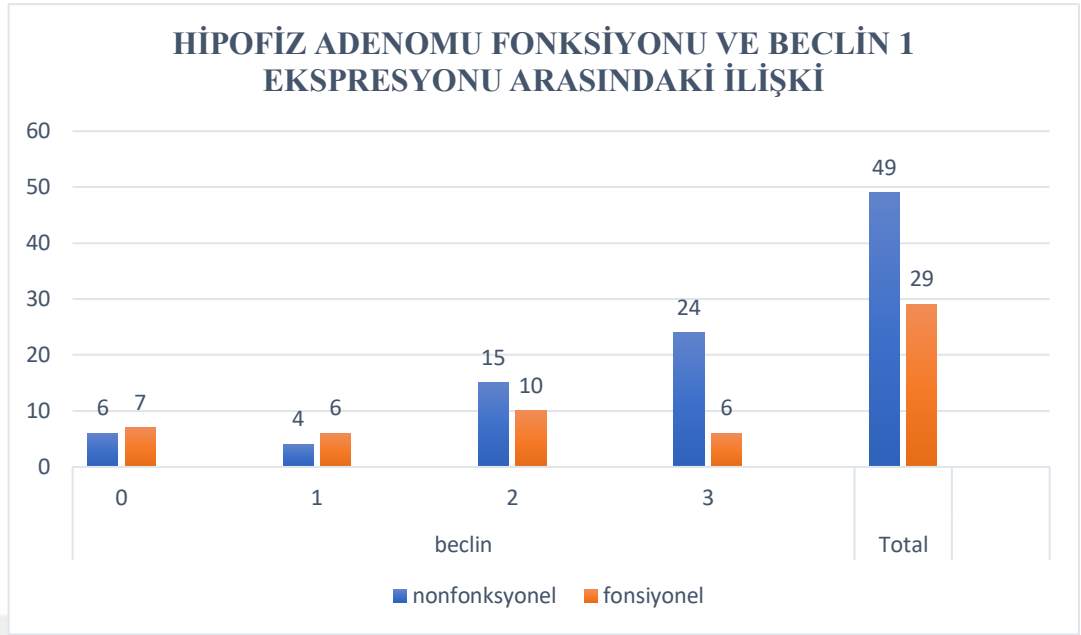
Çalışmaya dahil ettiğimiz 78 hastadan 49 tanesi fonksiyonel olmayan hipofiz adenomuna sahipken, 29 tanesi fonksiyonel hipofiz adenomuna sahiptir.

Beclin ‘0’ için 6 hasta fonksiyonel olmayan hipofiz adenomu, 7 hasta fonksiyonel hipofiz adenomu olarak gözlendi.

Beclin ‘1’ için 4 hasta fonksiyonel olmayan hipofiz adenomu, 6 hasta fonksiyonel hipofiz adenomu olarak gözlendi.

Beclin ‘2’ için 15 hasta fonksiyonel olmayan hipofiz adenomu, 10 hasta fonksiyonel hipofiz adenomu olarak gözlendi.

Beclin ‘3’ için 24 hasta fonksiyonel olmayan hipofiz adenomu, 6 hasta fonksiyonel hipofiz adenomu olarak gözlendi.



Grafik 3: Hipofiz adenomu fonksiyonu ve Beclin 1 ekspresyonu arasındaki ilişki

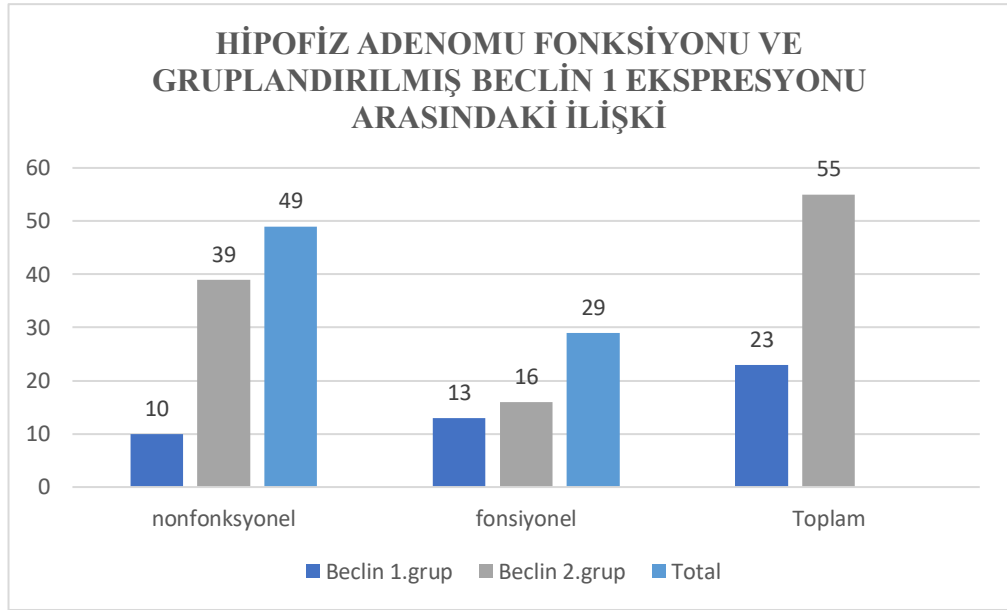
Beclin 1 ekspresyon düzeyi ile hipofiz adenomu fonksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p=0,051$) (Tablo:5)

Tablo 5 : Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve hipofiz adenomu fonksiyonu arasındaki ilişki

		Beclin 1 Ekspresyon Düzeyi								TOTAL		
		0		1		2		3				
Tümörün Fonksiyonel Olma Durumu		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	P
	Non-Fonksiyonel	6	46,2%	4	40%	15	60%	24	80%	49	62,8%	
	Fonksiyonel	7	53,8%	6	60%	10	40%	6	20%	29	37,2%	
TOTAL		13	100%	10	100%	25	100%	30	100%	78	100%	0,051

%95 güven aralığı

Beclin 1 ekspresyon düzeyini; hafif derecede boyanma gözlenen ve boyanma gözlenmeyen için bir grup, orta ve yoğun derecede boyanma gözlenen için bir grup olacak şekilde 2 farklı kategoride inceledik. 1. grupta 23 hasta, 2.grupta 55 hasta gözlemlendi.



Grafik 4 : Hipofiz adenomu fonksiyonu ve gruplandırılmış Beclin 1 ekspresyonu arasındaki ilişki

Gruplandırılmış Beclin 1 ekspresyon düzeyi ile hipofiz adenomu fonksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Fonksiyonel olmayan tümörlerde, fonksiyonel olan tümörlere göre ekspresyon düzeyi daha fazla gözlenmiştir. (p=0,022) (Tablo 6)

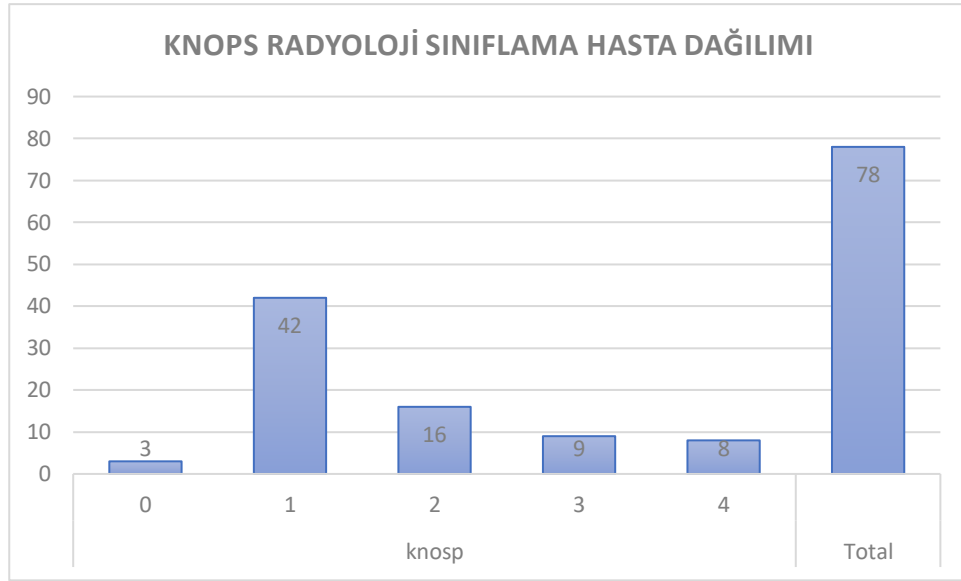
Tablo 6 : Gruplandırılmış Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve hipofiz adenomu fonksiyonu arasındaki ilişki

		Gruplandırılmış Beclin 1 Ekspresyon Düzeyi				TOTAL		
		1. Grup (0-1)		2. Grup (2-3)				
Tümörün Fonksiyonel Olma Durumu		N	%	N	%	N	%	P
	Non-Fonksiyonel	10	43,5%	39	70,9%	49	62,8%	
	Fonksiyonel	13	56,5%	16	29,1%	29	37,2%	
TOTAL		23	100%		100%		100%	

%95 güven aralığı

4.5. Knops Radyoloji Sınıflama ve Beclin 1 Ekspresyonu Arasındaki İlişki

Knops radyolojik sınıflandırmasına göre 78 hastanın 3 tanesi Knops 0, 42 tanesi Knops 1, 16 tanesi Knops 2, 9 tanesi Knops 3, 8 tanesi Knops 4 olduğu gözlemlendi.



Grafik 5 : Knops radyoloji sınıflama hasta dağılımı

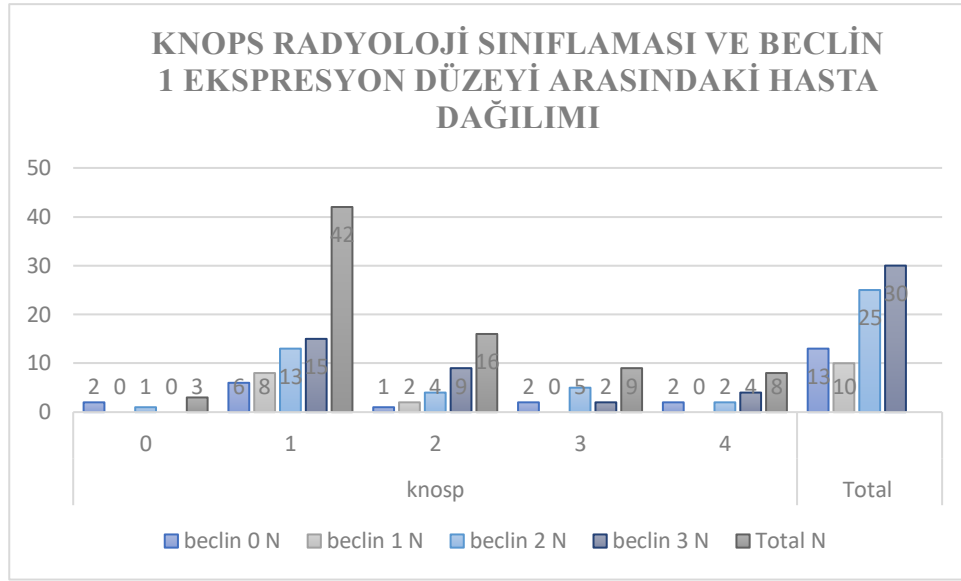
Knops ‘0’ olup; Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘0’ olan 2 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘2’ olan 1 hasta gözlemlendi. Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘1’ ve ‘3’ için hasta gözlemlenmedi.

Knops ‘1’ olup; Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘0’ olan 6 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘1’ olan 8 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘2’ olan 13 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘3’ olan 15 hasta gözlemlendi.

Knops ‘2’ olup; Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘0’ olan 1 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘1’ olan 2 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘2’ olan 4 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘3’ olan 9 hasta gözlemlendi.

Knops ‘3’ olup; Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘0’ olan 2 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘2’ olan 5 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘3’ olan 2 hasta gözlemlendi. Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘1’, Knops-3 hasta grubumuzda gözlemlenmedi.

Knops ‘4’ olup; Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘0’ olan 2 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘2’ olan 2 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘3’ olan 4 hasta gözlemlendi. Knops-4 hasta grubumuzda Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘1’ gözlemlenmedi.



Grafik 6 : Knops radyoloji sınıflaması ve Beclin 1 ekspresyon düzeyi arasındaki hasta dağılımı

Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve Knops hipofiz adenomu radyolojik sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p=0,315$) (Tablo 7)

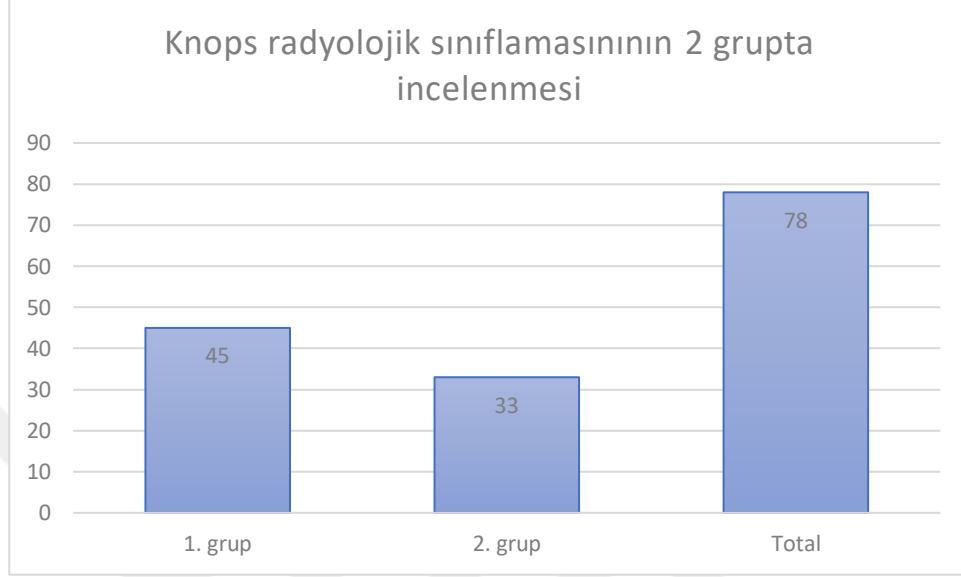
Tablo 7 : Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve Knops hipofiz adenomu radyolojik sınıflaması arasındaki ilişki

		Beclin 1 Ekspresyon Düzeyi								TOTAL		P
		0		1		2		3				
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Knops – Steiner Sınıflaması	0	2	15,4%	0	0%	1	4%	0	0%	3	3,8%	0,315
	1	6	46,2%	8	80%	13	52%	15	50%	42	53,8%	
	2	1	7,7%	2	20%	4	16%	9	30%	16	20,5%	
	3	2	15,4%	0	0%	5	20%	2	6,7%	9	11,5%	
	4	2	15,4%	0	0%	2	8%	4	13,3%	8	10,3%	
Total		13	100%	10	100%	25	100%	30	100%	78	100%	

%95 güven aralığı

Knops radyolojik sınıflaması 5 grupta incelenmektedir ve bu grupta 78 hasta içerisinde homojen dağılmamaktadır. Knops radyolojik sınıflamasının, Beclin 1 ekspresyonu ile ilişkisine daha homojen ve invaziv olma durumu dikkate alınarak gruplandırma ile bakabilmek için radyolojik sınıflandırma iki gruba ayrıldı. Birinci grupta Knops 0-1 (Non-invaziv) beraber değerlendirildi, ikinci grupta ise Knops 2-3-

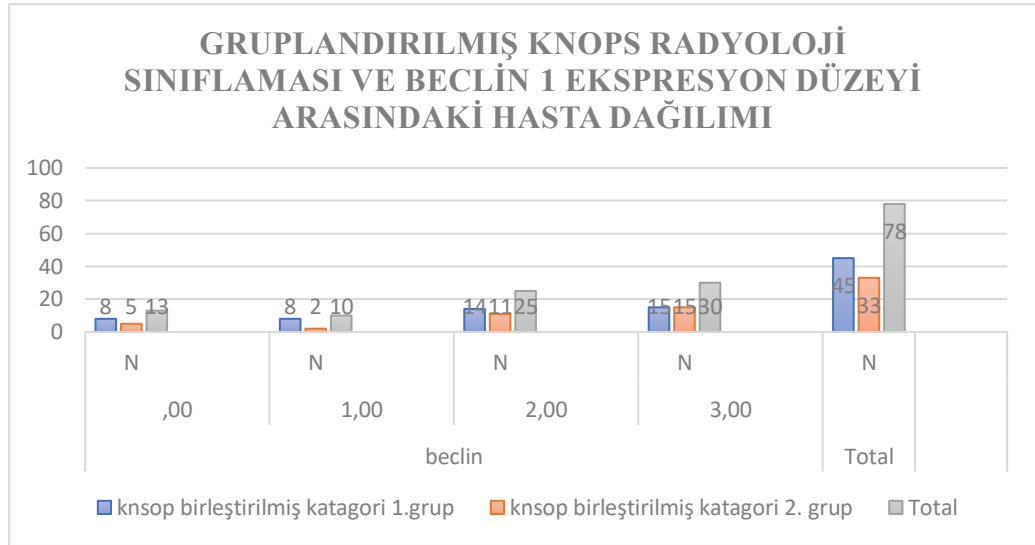
4 (İnvaziv) beraber değerlendirildi. Birinci grupta 45 hasta, ikinci grupta 33 hasta vardı.



Grafik 7 : Knops radyolojik sınıflamasının invazyon durumuna göre iki grupta incelenmesi

Knops 1. grupta; Beclin 1 ekspresyon düzeyi '0' olan 8 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi '1' olan 8 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi '2' olan 14 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi '3' olan 15 hasta gözlemlendi.

Knops 1. grupta; Beclin 1 ekspresyon düzeyi '0' olan 5 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi '1' olan 2 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi '2' olan 11 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi '3' olan 15 hasta gözlemlendi.



Grafik-8: Gruplandırılmış knops radyoloji sınıflaması ve Beclin 1 ekspresyon düzeyi arasındaki hasta dağılımı

Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve gruplandırılmış Knops hipofiz adenomu radyolojik sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p=0,411$) (Tablo 8)

Tablo 8 : Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve gruplandırılmış Knops hipofiz adenomu radyolojik sınıflaması arasındaki ilişki

		Beclin 1 Ekspresyon Düzeyi								TOTAL		
		0		1		2		3				
Gruplandırılmış Knops – Steiner Sınıflaması		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	P
	1. GRUP	8	61,5%	8	80%	14	56%	15	50%	45	57,7%	0,411
	2. GRUP	5	38,5%	2	20%	11	44%	15	50%	33	42,3%	
	TOTAL	13	100%	10	100%	25	100%	30	100%	78	100%	

%95 güven aralığı

Beclin 1 ekspresyon düzeyini; hafif derecede boyanma gözlenen ve boyanma gözlenmeyen için bir grup, orta ve yoğun derecede boyanma gözlenen için bir grup olacak şekilde 2 farklı kategoride inceledik. 1. grupta 23 hasta, 2.grupta 55 hasta gözlemlendi.

Gruplandırılmış Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve gruplandırılmış Knops hipofiz adenomu radyolojik sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. (p=0,170) (Tablo 9)

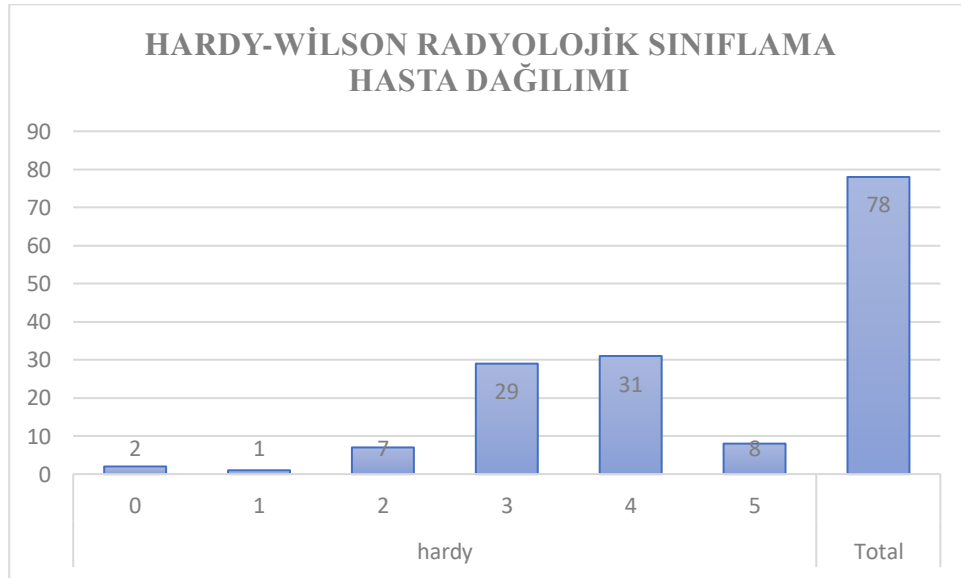
Tablo 9 : Gruplandırılmış Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve gruplandırılmış Knops hipofiz adenomu radyolojik sınıflaması arasındaki ilişki

		Gruplandırılmış Beclin 1 Ekspresyon Düzeyi				TOTAL		
		1. Grup (0-1)		2. Grup (2-3)				
Gruplandırılmış Knops – Steiner Sınıflaması		N	%	N	%	N	%	P
	1.GRUP	16	69,6%	29	52,7%	45	57,7%	
	2.GRUP	7	30,4%	26	47,3%	33	42,3%	
TOTAL		23	100%	55	100%	78	100%	

%95 güven aralığı

4.6. Hardy-Wilson Modifiye Radyolojik Sınıflaması ve Beclin 1 Ekspresyonu Arasındaki İlişki

Hardy-Wilson modifiye skalasına göre ekstrasellar uzantı durumu 78 hastamız için incelendi. Hardy-Wilson sınıflamasında evre A-E, sayısal verileri elde etmek için 1-5 arası numaralandırıldı.



Grafik 9 : Hardy-Wilson radyolojik sınıflandırması hasta dağılımı

Ekstrasellar uzantısı olmayan 2 hasta Hardy-Wilson ‘0’ olarak nitelendirildi.

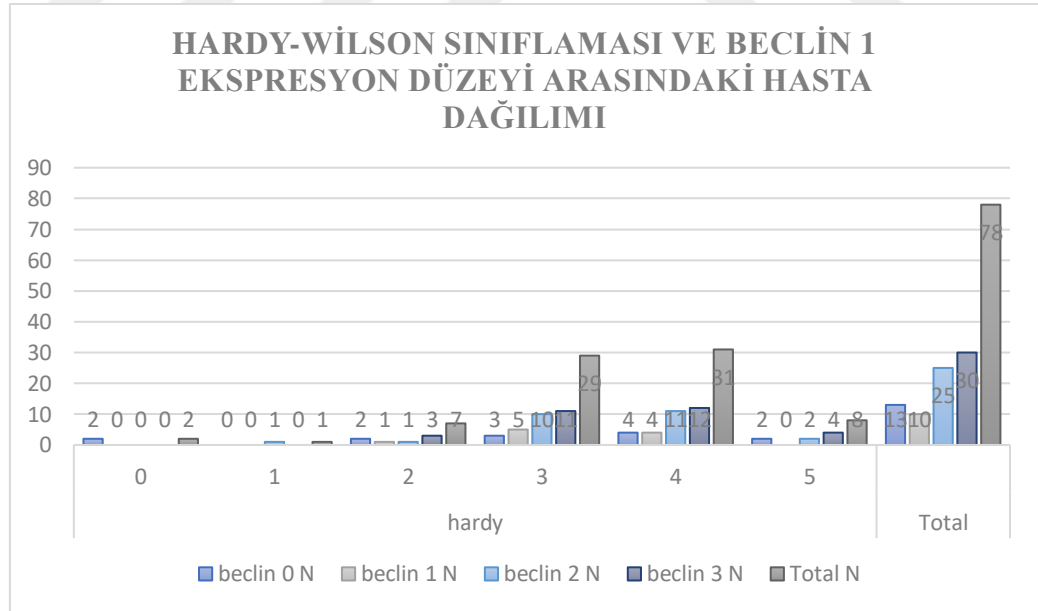
Hardy-Wilson '1' olup; Beclin 1 ekspresyon düzeyi '2' olan 1 hasta gözlemlendi. Beclin 1 ekspresyon düzeyi '0', '1' ve '3' için hasta gözlenmedi.

Hardy-Wilson '2' olup; Beclin 1 ekspresyon düzeyi '0' olan 2 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi '1' olan 1 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi '2' olan 1 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi '3' olan 3 hasta gözlemlendi.

Hardy-Wilson '3' olup; Beclin 1 ekspresyon düzeyi '0' olan 3 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi '1' olan 5 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi '2' olan 10 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi '3' olan 11 hasta gözlemlendi.

Hardy-Wilson '4' olup; Beclin 1 ekspresyon düzeyi '0' olan 4 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi '1' olan 4 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi '2' olan 11 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi '3' olan 12 hasta gözlemlendi.

Hardy-Wilson '5' olup; Beclin 1 ekspresyon düzeyi '0' olan 2 hasta, , Beclin 1 ekspresyon düzeyi '2' olan 2 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi '3' olan 4 hasta gözlemlendi. Beclin 1 ekspresyon düzeyi '1' için hasta gözlenmedi.



Grafik 10 : Hardy-Wilson sınıflaması ve Beclin 1 ekspresyon düzeyi arasındaki hasta dağılımı

Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve Hardy-Wilson hipofiz adenomu modifiye radyolojik sınıflaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p=0,579$) (Tablo 10)

Tablo 10 : Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve Hardy-Wilson hipofiz adenomu radyolojik sınıflaması arasındaki ilişki

		Beclin 1 Ekspresyon Düzeyi								TOTAL		P
		0		1		2		3				
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Hardy – Wilson Sınıflaması	0	2	15,4%	0	0%	0	0%	0	0%	2	2,6%	0,579
	1	0	0%	0	0%	1	4%	0	0%	1	1,3%	
	2	2	15,4%	1	10%	1	4%	3	10%	7	9%	
	3	3	23,1%	5	50%	10	40%	11	36,7%	29	37,2%	
	4	4	30,8%	4	40%	11	44%	12	40%	31	39,7%	
	5	2	15,4%	0	0%	2	8%	4	13,3%	8	10,3	
Total		13	100%	10	100%	25	100%	30	100%	78	100%	

%95 güven aralığı

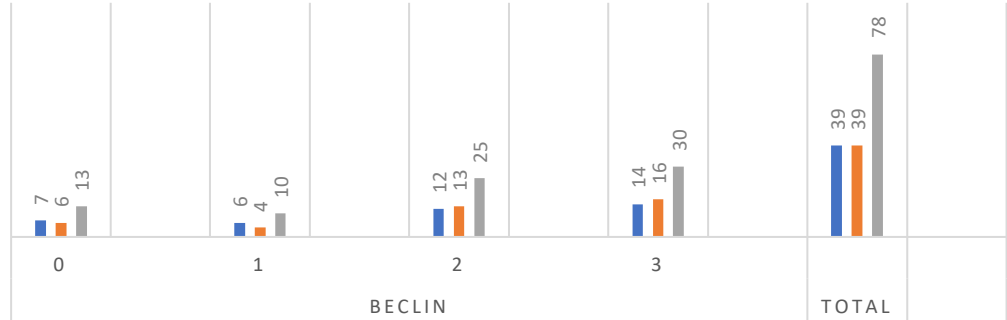
Çalışmamızda Hardy-Wilson ekstrasellar uzantı durumu 6 grupta incelenmiştir. Bu grupta 78 hasta içerisinde homojen dağılmamaktadır. Hardy-Wilson radyolojik sınıflamasının, Beclin 1 ekspresyonu ile ilişkisine daha homojen grupta ve suprasellar uzantının asimetrik-simetrik olma durumu ile bakabilmek için radyolojik sınıflandırma iki gruba ayrıldı. Birinci grupta Hardy-Wilson 0-1-2-3 beraber değerlendirildi, ikinci grupta ise Hardy-Wilson 4-5 beraber değerlendirildi. Her iki grupta da 39 hasta vardı.

Hardy-Wilson 1. grupta; Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘0’ olan 7 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘1’ olan 6 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘2’ olan 12 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘3’ olan 14 hasta gözlendi.

Hardy-Wilson 2. grupta; Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘0’ olan 6 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘1’ olan 4 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘2’ olan 13 hasta, Beclin 1 ekspresyon düzeyi ‘3’ olan 16 hasta gözlendi.

GRUPLANDIRILMIŞ HARDY-WILSON RADYOLOJİ SINIFLAMASI VE BECLİN 1 EKSPRESYON DÜZEYİ ARASINDAKİ HASTA DAĞILIMI

■ Hardy-Wilson birleştirilmiş katagori 1. Grup ■ Hardy-Wilson birleştirilmiş katagori 2. Grup
■ Total



Grafik 11 : Gruplandırılmış Hardy-Wilson sınıflaması ve Beclin 1 ekspresyon düzeyi arasındaki hasta dağılımı

Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve gruplandırılmış Hardy-Wilson hipofiz adenomu radyolojik sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. (p=0,885) (Tablo 11)

Tablo 11 : Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve gruplandırılmış Hardy-Wilson hipofiz adenomu radyolojik sınıflaması arasındaki ilişki

		Beclin 1 Ekspresyon Düzeyi								TOTAL		
		0		1		2		3				
Gruplandırılmış Hardy – Wilson Sınıflaması		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	P
	1. GRUP	7	53,8%	6	60%	12	48%	14	46,7%	39	50%	0,885
	2. GRUP	6	46,2%	4	40%	13	52%	16	53,3%	39	50%	
	TOTAL	13	100%	10	100%	25	100%	30	100%	78	100%	

%95 güven aralığı

Beclin 1 ekspresyon düzeyini; hafif derecede boyanma gözlenen ve boyanma gözlenmeyen için bir grup, orta ve yoğun derecede boyanma gözlenen için bir grup olacak şekilde 2 farklı kategoride inceledik. 1. grupta 23 hasta, 2.grupta 55 hasta gözlemlendi.

Gruplandırılmış Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve gruplandırılmış Hardy-Wilson hipofiz adenomu radyolojik sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. (p=0,456) (Tablo12)

Tablo 12 : Gruplandırılmış Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve gruplandırılmış Hardy-Wilson hipofiz adenomu radyolojik sınıflaması arasındaki ilişki

		Gruplandırılmış Beclin 1 Ekspresyon Düzeyi				TOTAL		
		1. Grup (0-1)		2. Grup (2-3)				
Gruplandırılmış Hardy – Wilson Sınıflaması		N	%	N	%	N	%	P
	1.GRUP	13	56,5%	26	47,3%	39	50%	
	2.GRUP	10	43,5%	29	52,7%	39	50%	
TOTAL		23	100%	55	100%	78	100%	

%95 güven aralığı

4.7. Primer/Nüks Hipofiz Adenomları ve Beclin 1 Ekspresyonu Arasındaki İlişki

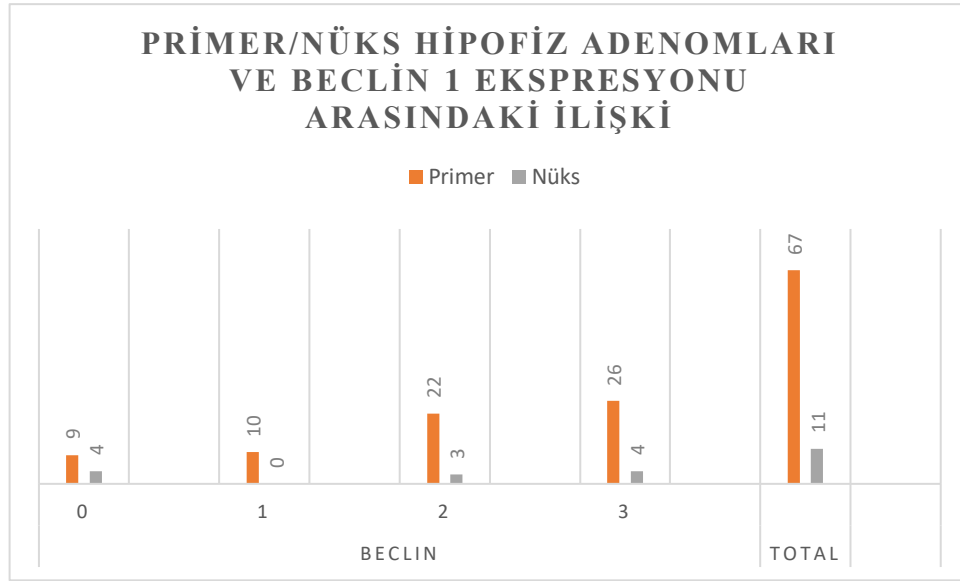
Çalışma listemizdeki 78 hastadan 67 tanesi primer, 11 tanesi nüks adenom olarak opere edilmiştir.

Beclin ‘0’ için 9 hasta primer hipofiz adenomu, 4 hasta nüks hipofiz adenomu olduğu gözlemlendi.

Beclin ‘1’ için 10 hasta primer hipofiz adenomu olduğu gözlemlendi. Nüks hipofiz adenomu grubundan hasta gözlenmedi.

Beclin ‘2’ için 22 hasta primer hipofiz adenomu, 3 hasta nüks hipofiz adenomu olduğu gözlemlendi.

Beclin ‘3’ için 26 hasta primer hipofiz adenomu, 4 hasta nüks hipofiz adenomu olduğu gözlemlendi.



Grafik 12 : Primer/nüks hipofiz adenomları ve Beclin 1 ekspresyonu arasındaki ilişki

Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve primer/nüks hipofiz adenomu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p=0,233$) (Tablo 13)

Tablo 13 : Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve primer/nüks hipofiz adenomu arasındaki ilişki

		Beclin 1 Ekspresyon Düzeyi								TOTAL		
		0		1		2		3				
Tümörün Primer – Nüks Olma Durumu		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	P
	Primer	9	69,2%	10	100%	22	88%	26	86,7%	67	85,9%	0,233
	Nüks	4	30,8%	0	0%	3	12%	4	13,3%	11	14,1%	
	TOTAL	13	100%	10	100%	25	100%	30	100%	78	100%	

%95 güven aralığı

Beclin 1 ekspresyon düzeyini; hafif derecede boyanma gözlenen ve boyanma gözlenmeyen için bir grup, orta ve yoğun derecede boyanma gözlenen için bir grup olacak şekilde 2 farklı kategoride inceledik. 1. grupta 23 hasta, 2. grupta 55 hasta gözlemlendi. Gruplandırılmış Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve primer/nüks hipofiz

adenomu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. (p=0,723) (Tablo 14)

Tablo 14 : Gruplandırılmış Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve primer/nüks hipofiz adenomu arasındaki ilişki

		Gruplandırılmış Beclin 1 Ekspresyon Düzeyi				TOTAL		
		1.Grup (0-1)		2.Grup (2-3)				
Tümörün Primer – Nüks Olma Durumu		N	%	N	%	N	%	0,723
	Primer	19	82,6%	48	87,3%	67	85,9%	
	Nüks	4	17,4%	7	12,7%	11	14,1%	
TOTAL		23	100%	55	100%	78	100%	

%95 güven aralığı

4.8. Ki67 Proliferasyon İndeksi ve Beclin 1 Ekspresyonu Arasındaki İlişki

Çalışma listemizdeki 78 hastadan 2 tanesinde teknik nedenlerle Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilemedi. Bu sebeple bu değerlendirme 76 hasta üzerinden yapılmıştır. Beclin ‘0’ için 12 hasta, Beclin ‘1’ için 10 hasta, Beclin ‘2’ için 25 hasta ve Beclin ‘3’ için 29 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve Ki67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. (p=0,413) (Tablo 15)

Tablo 15 : Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve Ki67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki

		Ki-67 Proliferasyon İndeksi			p
		Hasta Sayısı	M	SD	
Beclin 1 Ekspresyon Düzeyi	0	12	0,0195	0,0149	0,413
	1	10	0,0315	0,0269	
	2	25	0,0364	0,0494	
	3	29	0,0237	0,0134	

%95 Güven Aralığı

Beclin 1 ekspresyon düzeyini; hafif derecede boyanma gözlenen ve boyanma gözlenmeyen için bir grup, orta ve yoğun derecede boyanma gözlenen için bir grup olacak şekilde 2 farklı kategoride inceledik. Ayrıca ki67 proliferasyon indeksi %3’ün altı ve üst olacak şekilde ki67 proliferasyon indeksini de 2 kategoriye ayırdık. Ki67

proliferasyon indeksi %3'ün altında olan 22 hasta, %3'ün üzerinde olan 54 hasta gözlemlendi.

Gruplandırılmış Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve gruplandırılmış Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. (p=0,412) (Tablo 16)

Tablo 16 : Gruplandırılmış Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve gruplandırılmış Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki

		Ki-67 Proliferasyon İndeksi			p
		Hasta Sayısı	M	SD	
Gruplandırılmış Beclin 1 Ekspresyon Düzeyi	1.GRUP	22	0,025	0,021	0,412
	2.GRUP	54	0,029	0,035	

%95 Güven Aralığı

5. TARTIŞMA

Hipotalamus ve hipofiz bezi M.S. 2. yüzyılda Pergamonlu Galen tarafından ilk kez tanımlandığından bu yana bilim adamlarının ve sanatçıların ilgisini çekmektedir. Galen, 'De Usu Partium' isimli kitabında beyin ventriküler yapılarından (öncelikle üçüncü ventrikül) nazofarenkse geçen mukus yolu olduğunu bu sebeple hipotalamik infundibulum ve hipofiz bezini sırasıyla boşaltma yolu ve hazne olarak tanımladı. Hipofiz bezini çevreleyen kılcal damar ağına 'rete mirabilis' (mükemmel ağ) adını verdi. Günümüzde kullanılan glandula pituitaria terimi, phlegma salgılayan bez anlamını taşımaktadır. [81] 'Türk Eyeri' anlamına gelen ve 'Sella Tursika' adı verilen kemik kompleksin içine yerleşen ve hipofiz bezinden gelişen hipofiz adenomları, gliomlar ve menenjiomlardan sonra en sık görülen primer beyin tümörüdür. Tüm primer beyin tümörlerinin % 10- 15'ini oluştururlar. [16] Klinik, patolojik ve endokrinolojik olarak hipofiz adenomları diğer intrakranial tümörlerden farklılık gösterir. Hipofiz bezi çeşitli salgı hücreleri içermektedir. Bu salgı hücrelerinin tümörleri farklı klinik özellikler göstermektedir. Hipofiz adenomu denildiği zaman tek bir homojen tümör tipi olarak değerlendirilmemelidir. Salgıladıkları hormona göre farklı biyolojik davranış özellikleri, etyolojileri ve patogenezi olabilir. Hipofiz adenomları yavaş büyüyen benign tümörler olmakla birlikte, bir kısmı sellayı aşır optik kiazmaya, kavernoöz sinüse, sfenoid sinüse ve komşu bölgelere invazyon yapma eğilimi taşırlar. Karotid sinüs invazyonu olan adenomların kemiğe ve çok daha nadir olarak beyine infiltrasyonu da mümkündür. Hangi hipofiz adenomunun agresif davranış gösterebileceği veya nüks edebileceğini önceden belirleyebilecek uygun bir parametre henüz yoktur. Hipofiz adenomlarında kavernoöz sinüs yayılımının kavernoöz sinüs medial duvar defekti veya tümör biyolojisine bağlı olabileceği yönünde tartışmalar devam etmektedir. Literatürde hipofiz adenomlarının çevre dokulara invazyon ve nüks etme eğiliminin hangi faktörlere bağlı olduğu, yapılan çalışmalarda henüz netlik kazanmamıştır. Ön planda tümörün biyolojik davranışının önemli olduğu düşüncesi şu an için hakimdir. [1] Morfolojik olarak hepsi adenom olarak tanımlanan birçok tümör farklı davranışlar göstermekte, prognozları ve tedavileri farklı olmaktadır. Hipofiz adenomlarının bu farklılıklarını anlamak ve prognozu belirleyici parametreleri tanımlayabilmek, bu tümörleri sınıflayabilmek ve böylece hipofiz adenomlarını daha etkin bir şekilde tedavi edebilmek için tümör etyopatogenezini anlamak çok önemlidir. Hipofiz

adenomlu hasta tek başına ya da kombine olarak üç tablo ile müracaat edebilir. Bunlardan ilki hipofiz bezinin hiperfonksiyonudur. Bu durumda adet düzensizliği, akromegali, gigantizm, Cushing hastalığı ve nadiren de sekonder hipertiroidizm gibi bir takım hipersekretuar bulgular görülür. Bunların tersine büyük nonfonksiyone hipofiz adenomunda ve nadir olarak da hipofiz apopleksisi sonucunda normal hipofiz bezinin ya da stalkın kompresyonu sonucu hipofizde hipofonksiyon gelişir. Son olarak da hipofiz adenomlu hasta nörolojik semptom ve görme bozuklukları ile başvurabilir. Tümörün büyüklüğü, klinik ve laboratuvar tümör fonksiyon durumu, semptomların başlangıcı ve hızı tedaviyi dolayısıyla da prognozu etkileyen faktörlerdir. Hipofiz adenomlarının tedavisi medikal tedavi, cerrahi tedavi veya radyoterapiyle, ya tek başına ya da kombine olarak yapılır. İnvazyon ve rekürens gibi agresif davranışın saptanmasının yarattığı zorluklar nedeniyle biyolojik davranışın belirlenmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Beclin 1, hem apoptoz hem de otofajide rol oynadığı düşünülen ve muhtemelen bu iki süreç arasında bağlantı oluşturan bir tümör baskılayıcı genidir. Beclin 1 ekspresyon durumu ile hipofiz adenomunun çeşitli özellikleri arasındaki ilişkiyi inceleyerek bugüne kadar gelmiş bilgi birikimine katkı sağlamayı amaçladık ve bulduğumuz sonuçları literatür ile karşılaştırdık.

Hücrelerin kendi kendini yok etme süreçlerindeki kusurlar, neoplastik hücrelerin ayırt edici özellikleridir. Programlanmış hücre ölümünün bugüne kadar bilinen beş türü arasında [82, 83] tip I veya apoptoz, tümörlerde birçok kusurlu mekanizmanın keşfedilmesine yol açan sayısız çalışmanın onlarca yıldır ana odak noktası olmuştur. Bununla birlikte, tip II programlanmış hücre ölümü veya otofaji, insan kanserine ilgisi olan araştırmacıların dikkatini son zamanlarda daha da çekmeye başlamıştır. Çoğunlukla harici ölüm sinyalleri ile başlayan apoptoz ve otofaji arasında moleküler geçiş noktaları oluşabildiği için bu iki programlanmış hücre ölümü arasında net bir ayırım yoktur.[84-87] Ayrıca, aynı hücrede otofajik ve apoptotik hücre ölümünün morfolojik özellikleri gözlenebilir. [88] Otofajinin uyarılmasına genellikle Beclin 1 ve mikrotübül ile ilişkili protein I hafif zincir 3 hücrel içeriğinin artması eşlik eder. Mikrotübül ile ilişkili protein I hafif zincir 3 düzeyi otofagozom oluşumunun bir ölçüsü olarak kabul edilir. [89] Beclin 1, hem apoptoz hem de otofajide rol oynadığı düşünülen ve muhtemelen bu iki süreç arasında bağlantı oluşturan bir tümör baskılayıcı genidir. Bu genin ürünü olan 60 kDa'lık bir protein, prototipik apoptoz

inhibitörü Bcl2 ile etkileşime girerek otofajide ana bir rol oynadığına dair çok sayıda kanıt var. [3, 65]

En sık primer beyin malignitesi glioblastoma'nın da dahil olduğu bazı tümörlerde, apoptoz yerine otofajik ölümün indüklenmesi ve/veya apoptoza dirençli tümör hücrelerinin otofajiye bağlı ölüm potansiyelinin arttırılmasının, tümörlerin tedaviye dirençlerini azaltmak için yeni bir yaklaşım olacağı giderek aşık hale gelmektedir. [74, 90] Otofajinin normal beyin fizyolojisinde meydana geldiği bilinmektedir. [72] Otofaji düzenleyicilerinden biri olan Beclin 1 geni ilk olarak normalize edilmiş bir insan bebek beyni cDNA kütüphanesinden klonlandı ve ardından Northern blot analiziyle çeşitli insan dokularında yaygınlığı gösterildi. [78, 91] Glioblastomanın da dahil olduğu birkaç çalışmada insan kanser hücre hatlarında da Beclin 1 geni araştırılmıştır. [65, 79]

Menenjiomların yanı sıra glial tümörlerde artan tümör derecesi ile genellikle Beclin 1 mRNA ve sitoplazmik protein ekspresyonunda bir azalma eğilimi gözlenmiştir. Yüksek dereceli tümörlerde yaygın olarak nükleer ifadenin azalmış bir sitoplazmik ifade ile ilişkisi, gen işlevinde bir kayıp olduğunu düşündürür. [3] Beclin 1, günümüzde bir tümör baskılayıcı gen olarak kabul edilmektedir, ancak tümör baskılamadaki rolü, hücre ölümü indüksiyonundan ziyade hücre proliferasyonunun inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. [66, 92, 93] Beclin 1 pozitif olan glial ve meningeal tümörlerde, mitotik hücrelerin nükleer veya sitoplazmik protein ekspresyonunu sürdürdüğü gözlenmiş fakat programlanmış hücre ölümü özelliklerini gösteren çoğu hücrenin Beclin 1 negatif olduğu fark edilmiştir. Medulloblastomalarda ise programlanmış hücre ölümü ve mitotik hücrelerin nükleer veya sitoplazmik protein ekspresyonunu sürdürdüğü gözlenmiştir. Çalışmamızda, normalde benign tümörler olarak bilinen ve apoptoz ve otofaji gibi mekanizmaların ileri derecede etkilenmesini beklemediğimiz hipofiz adenomlarında farklı ekspresyon düzeyleri gözlemlendi.

İlginç bir şekilde, literatüre baktığımızda menenjiomlar glial tümörlerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek mRNA Beclin 1 ekspresyon seviyesi bulunmuştur, bu da farklı beyin tümörü histotiplerinde gen tutulumunun farklılıklarını düşündürür. Bu gözlemler, gen ekspresyonu ile tümör hücresi ölümü ve farklı tümör türlerinin doku kesitlerinde proliferasyon derecesi arasındaki olası

korelasyona odaklanan daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyar. Beclin 1'in sitoplazmik protein ekspresyonunun fazlalığı, belki de o tümör tipi için sağ kalımda ve/veya ölümda daha fazla olası bir rol oynadığını varsaymaya sevk etmektedir.

Toplam 78 hastadan 75'i makroadenom ve 3 mikroadenomdu. Hipofiz makroadenomlu olguların 34'ü (%45,3) kadın ve 41'i (%54,7) erkek olgularıdır. Makroadenom olgularında erkek/kadın oranı 1,2:1 dir. Farooq ve arkadaşlarının yaptığı 100 olguluk bir çalışmada erkek/kadın oranını 1,4:1 olduğunu gözlemlemişlerdir. [94] Yine Poon ve arkadaşlarının makroadenomlarda görme kaybını araştırdıkları 29 olguluk bir çalışmada makroadenomlu erkeklerin kadınlara oranı 1,4:1 olarak bulunmuştur. [95] Her iki makroadenom serisinde, serimizdeki gibi erkek olguların oranı daha fazladır.

Thapar ve arkadaşları 127 vakalık bir çalışmada, Wolfsberger ve arkadaşları da 260 vakalık bir seride Ki-67 proliferasyon belirtecinin hormonal olarak aktif tümörlerde nonfonksiyonel tümörlere göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. ($p<0,05$) ($p=0.034$) [96, 97] Pizzaro ve arkadaşları ise 159 hipofiz adenomunda yaptıkları çalışmada fonksiyonel ve nonfonksiyonel tümörler arasında Ki-67 proliferasyon belirteci açısından bir fark saptamamışlardır. ($p=0.71$) [98] Ghadir ve arkadaşları 2020 yılında yaptığı çalışmada fonksiyonel olmayan hipofiz adenomlarının Hardy-Wilson ve Knosp sınıflandırması ile invazyonunu değerlendirip, hücre proliferasyonu, apoptoz ve anjiyogenezin invazyon üzerindeki etkisini anlamaya çalışmışlardır. Sonuç olarak anlamlı ilişki bulamamışlardır. [99] Biz de çalışmamızda Beclin 1 ekspresyon düzeyi ile adenomların fonksiyonel ya da nonfonksiyonel olma durumunu karşılaştırdık. Labaratuvar değerleriyle klinik olarak tümör fonksiyonu değerlendirmesi yapıldı. Hastaların 49 tanesi fonksiyonel olmayan, 29 tanesi fonksiyonel olan (hormonal aktif) hipofiz adenomuydu. Fonksiyonel grupta 6 hasta prolaktinoma, 16 hasta akromegali, 1 hasta tiroid uyarıcı hormon fazlalığı, 8 hasta cushing hastasıydı. Öncelikle Beclin ekspresyon düzeyini 4 gruba ayırarak (0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta boyanma 3=yoğun boyanma) inceledik. Beclin 1 ekspresyon düzeyi ile adenomların fonksiyon durumu ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. Beclin 1 ekspresyon düzeyini 2 grupta incelediğimizde (1. Grup: 0-1, 2. Grup 2-3) adenomların fonksiyon durumu ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk.

Dagistanli ve arkadaşları 2018 yılında yaptığı çalışmada preeoperatif somatostatin analog tedavisinin akromegali hastalarının tümör dokularında apoptozu ve otofajiyi tetiklediğini göstermişlerdir. Bu çalışmada tedaviye yanıt olarak Beclin 1 immünopozitivitesinde ve Ki-67 indeksinde önemli ölçüde azalma gözlenmiştir. Bu çalışmada direkt Beclin 1 ekspresyonu ve Ki-67 indeksi arasında bir karşılaştırma yapılmamıştır. [100] Literatür bilginiz dahilinde beyin tümörlerinde şimdiye kadar Ki-67 indeksi ve Beclin 1 ekspresyon düzeyi ile ilgili kapsamlı araştırma yapılmamıştır. Diğer organ malignitelerinde karşılaştırmalar mevcuttur. Örneğin overyan şeffaf hücreli karsinomlarda prognoz değerlendirmesi ve meme kanserinde neoadjuvan tedavi yanıtı değerlendirmede Beclin 1 ekspresyon düzeyi ile Ki-67 korele bulunmamıştır. [101, 102] Lendvai ve arkadaşlarının kolanjiokarsinomlar üzerinde yaptığı çalışmada ise düşük Beclin 1 seviyesi ve yüksek Ki-67 seviyesini kötü prognozla birlikte sağ kalımda azalma ile ilişkilendirmişlerdir. [103] Çalışmamızda, Beclin 1 ekspresyon düzeyini Ki-67 proliferasyon belirteci ile karşılaştırdık. Öncelikle, Beclin 1 ekspresyon düzeyini 4 grupta inceledik ve Ki-67 proliferasyon belirtecini gruplandırmadık. Beclin 1 ekspresyon düzeyi ve Ki67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık. Sonrasında, Beclin 1 ekspresyon düzeyini 2 grupta ve Ki-67 proliferasyon belirtecinin %3 ve üzeri, %3'ün altı olmasına göre 2 gruba ayırarak karşılaştırdığımızda yine istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık.

Miracco ve arkadaşları yaptığı çalışmada 5 glioblastoma nüks vakasından 4'ünde, Beclin 1 nükleer ekspresyon düzeyi değişmeksizin sitoplazmik protein ekspresyonu primer tümörlerden daha yüksek bulmuşlardı. Sınırlı sayıda vaka herhangi bir güvenilir sonuç çıkarmamıza izin vermese de, radyasyonun bu vakalarda Beclin 1 sitoplazmik protein ekspresyonunun artışına doğrudan veya ikincil faktörlerin etkisiyle katkıda bulunmuş olabileceğini varsaymışlardır. [3] Biz çalışmamızda 11 nüks hastası ve 67 primer hipofiz adenomu üzerinde yaptığımız Beclin 1 ekspresyon düzeyi ölçümünde her iki grup arasında anlamlı fark bulmadık. Beyin tümörlerinde nüks vaka üzerinde Beclin 1 ekspresyon düzeyi üzerinde sınırlı çalışma olması ve sınırlı sayıda vaka olması ileri yorum yapmamızı güvenli kılmıyor.

Hipofiz adenomu radyolojik sınıflamasında Hardy-Wilson sınıflandırması birçok çalışmada alıntılanmaya ve açıklanmaya devam etse de, Knosp sınıflandırması en

yaygın olarak kabul edilen ve kullanılan sınıflandırmadır. Her iki sınıflamaya göre tümörün kavernoöz sinüs invazyonu göstermesi cerrahi komplikasyon riskini yükseltir ve cerrahi tedavi şansını düşürür. Literatürde hipofiz adenomlarında invazyon özelliği ile Ki-67 proliferasyon belirteci üzerinde hipofiz adenomu tipik-atipik özelliği arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. İlk çalışma Landolt ve arkadaşları tarafından 1987’de yapılmıştır. İnvaziv adenomlarda Ki-67 proliferasyon belirteçleri anlamlı şekilde daha yüksek iken (ort %1,15), noninvaziv adenomlarda daha düşük bulunmuştur. (ort %0,60) [104] Adenom invazyonunun radyolojik, cerrahi ve makroskopik olarak kemiğe veya duraya infiltrasyonu olarak değerlendirildiği Thapar ve arkadaşları çalışmalarında hipofiz adenomu atipisinin invaziv ve noninvaziv adenomları ayırmada %97 oranında spesifik, %73 oranında sensitiv olduğunu ortaya koymuşlardır. ($p<0.005$) [96] Pizzaro ve arkadaşları 159 vakayı kapsayan araştırmalarında radyolojik olarak invaziv adenomlarda Ki-67 proliferasyon belirtecini noninvaziv makroadenomlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlar. ($p<0.05$) [98] Wolfsberger ve arkadaşları da 260 vakalık serilerinde radyolojik ve cerrahi olarak invaziv adenom olarak değerlendirilen tümörlerin Ki-67 proliferasyon belirtecini noninvaziv tümör ile karşılaştırdıklarında anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. ($p=0,030$) [97] Yukarıda da bahsettiğimiz gibi Ghadir ve arkadaşları yaptığı çalışmada fonksiyonel olmayan hipofiz adenomlarının Hardy-Wilson ve Knosp sınıflandırması ile invazyonunu değerlendirip, hücre proliferasyonu, apoptoz ve anjiyogenezin invazyon üzerindeki etkisini araştırdığı çalışmada anlamlı ilişki bulamamışlardır. [99] Tümör boyutları ile Ki-67 proliferasyon belirteçlerini karşılaştırdığımızda literatürde artmış Ki-67 proliferasyon belirteçleri olan tümörlerin daha hızlı büyüdüklerini ve daha geniş olduklarını gösteren birkaç çalışma vardır. Jaffrain ve arkadaşları 132 vakalık çalışmalarında tümör hacmi arttıkça Ki-67 proliferasyon belirtecini de arttığını göstermişlerdir. Makroadenomlarda (Ki-67 ort, 1,53+/- 1,79) mikroadenomlara göre (Ki-67 ort, 0,60+/-0,70) Ki-67 proliferasyon belirtecini anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu bulunan bu çalışmaya karşın Delgrange ve arkadaşları prolaktin salgılayan makroadenomlarla mikroadenomlar arasında Ki-67 proliferasyon belirteçleri arasında anlamlı bir fark gösterememişlerdir. [28, 105] Çalışmamızda artmış tümör boyutu ile Beclin 1 ekspresyon düzeyi dereceleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. Fakat Beclin 1 ekspresyon düzeyini 2 grupta incelediğimizde (1. Grup: 0-1, 2. Grup 2-3) tümör

boyutu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. Tümör boyutu arttıkça Beclin 1 ekspresyon düzeyinin de arttığını gözlemledik. Bu durum benign tümör olarak bilinen hipofiz tümörlerinde boyut arttıkça ilişkili olarak Beclin 1 ekspresyon düzeyindeki artışı gösterebilir veya olası invazyonun artması ile vücut tarafından daha sistemik bir uyarılma ile artmış hücrel apoptozu gösterebilir. Tümör invazyonunu radyolojik olarak değerlendirip Hardy-Wilson ve Knosp sınıflandırmasına göre sınıflara ayırdık. Beclin 1 ekspresyon düzeyi ile dereceler arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. Hardy-Wilson ve Knosp sınıflandırmasında invazyon içeren ve içermeyen olarak 2 gruba ayırıp. Beclin 1 ekspresyon düzeyini de 2 grupta incelediğimizde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. Bu durum belki de şimdiye kadar yapılan bir çok çalışmanın Ki-67 proliferasyon belirteci üzerinden yapılması ve altta yatabilecek diğer biyolojik markerlerin ortaya konmaması sonucu olabilir. Dünya Sağlık Örgütü 2022 sınıflamasında Ki-67 proliferasyon belirtecini tipik-atipik ayırımında kullanılmayacağını ve prognoz için bir belirteç olmadığını bunun yerine biyolojik belirteçlerin daha önemli olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca biz bu sınıflamaları oluştururken ameliyat esnasında gözlenen invazyonu değil, preop radyolojik görüntülemeleri kullandık. Bu sebeple sınıflamadaki yerlerin doğruluğunda farklılıklar olabilir. Intraoperatif değerlendirme ile beraber kaydedilen sonuçlar ile daha doğru sonuçlar elde edilebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hipofiz adenomlarında Beclin 1 ekspresyon düzeyi ile tümör hacmi, tümör fonksiyonu, primer-nüks tümör, Ki-67 proliferasyon indeksi, Knops ve Hardy-Wilson radyolojik sınıflandırması durumu karşılaştırıldı.

Hipofiz adenomu hacmi arttıkça ve fonksiyonel olmayan hipofiz adenomlarında fonksiyonel olanlara göre Beclin 1 ekspresyon düzeyinde artış durumu istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Hipofiz adenomu Ki-67 proliferasyon indeksi, Knops ve Hardy-Wilson radyolojik sınıflandırması ve primer-nüks tümör durumu ile Beclin 1 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Primer tümörler ve nüksler arasındaki karşılaştırma dahil olmak üzere tümör hücresi döngüsü, vaskülarizasyon ve hasta durumu gibi diğer biyolojik parametrelerle korelasyon, bu genin beyin tümörlerindeki rolü hakkındaki bilgilere katkıda bulunabilir. Bu konuda daha iyi standardize edilmiş bulgular ve skorlamalar ile yapılacak prospektif çalışmalar önemli katkılar sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Wan, X.-y., et al., *Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Adenomas/Pituitary Neuroendocrine Tumors: Clinical Practices, Controversies, and Perspectives*. Current Medical Science, 2022: p. 1-8.
2. Lopes, M.B.S., *World Health Organization 2017 classification of pituitary tumors*. Endocrinology and Metabolism Clinics, 2020. **49**(3): p. 375-386.
3. Miracco, C., et al., *Protein and mRNA expression of autophagy gene Beclin 1 in human brain tumours*. International journal of oncology, 2007. **30**(2): p. 429-436.
4. Araujo-Castro, M., et al., *Radiological Knosp, Revised-Knosp, and Hardy–Wilson Classifications for the Prediction of Surgical Outcomes in the Endoscopic Endonasal Surgery of Pituitary Adenomas: Study of 228 Cases*. Frontiers in Oncology, 2022. **11**: p. 5535.
5. Ilahi, S. and T.B. Ilahi, *Anatomy, Adenohypophysis (Pars Anterior, Anterior Pituitary)*, in *StatPearls [Internet]*. 2020, StatPearls Publishing.
6. Musumeci, G., et al., *A journey through the pituitary gland: Development, structure and function, with emphasis on embryo-foetal and later development*. Acta histochemica, 2015. **117**(4-5): p. 355-366.
7. Bhattacharyya, S. and M.E. Bronner, *Clonal analyses in the anterior pre-placodal region: implications for the early lineage bias of placodal progenitors*. International Journal of Developmental Biology, 2013. **57**(9-10): p. 753-757.
8. IuN, G., *Hypophysis: a new scheme of ontogenetic development*. Zhurnal Obshchei Biologii, 2003. **64**(4): p. 318-327.
9. Allen, M.J. and S. Sharma, *Physiology, adrenocorticotrophic hormone (ACTH)*. 2018.
10. Al-Chalabi, M., A.N. Bass, and I. Als Salman, *Physiology, prolactin*. 2018.
11. Nedresky, D. and G. Singh, *Physiology, luteinizing hormone*, in *StatPearls [Internet]*. 2021, StatPearls Publishing.
12. Orłowski, M. and M.S. Sarao, *Physiology, follicle stimulating hormone*. Follicle Stimulating Horm, 2018. **6**.
13. Rawindraraj, A.D., H. Basit, and I. Jialal, *Physiology, anterior pituitary*. 2018.
14. Pirahanchi, Y., F. Toro, and I. Jialal, *Physiology, thyroid stimulating hormone*. 2018.
15. Asa, S.L., et al., *Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors*. Endocr Pathol, 2022. **33**(1): p. 6-26.
16. Mete, O. and M.B. Lopes, *Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors*. Endocrine Pathology, 2017. **28**(3): p. 228-243.
17. Daly, A.F. and A. Beckers, *The epidemiology of pituitary adenomas*. Endocrinology and Metabolism Clinics, 2020. **49**(3): p. 347-355.
18. Asa, S. and A. Perry, *Tumors of the pituitary gland. AFIP atlas of tumor and non-tumor pathology, series 5, fascicle 1*. 2020.
19. Mete, O., et al., *GATA3 immunoreactivity expands the transcription factor profile of pituitary neuroendocrine tumors*. Modern Pathology, 2019. **32**(4): p. 484-489.
20. Mete, O., et al., *Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophysial tumors*. Modern Pathology, 2018. **31**(6): p. 900-909.

21. Asa, S.L. and O. Mete, *Cytokeratin profiles in pituitary neuroendocrine tumors*. Human Pathology, 2021. **107**: p. 87-95.
22. Asa, S.L., W. Kucharczyk, and S. Ezzat, *Pituitary acromegaly: not one disease*. Endocrine-related cancer, 2017. **24**(3): p. C1-C4.
23. Asa, S.L. and S. Ezzat, *An update on pituitary neuroendocrine tumors leading to acromegaly and gigantism*. Journal of Clinical Medicine, 2021. **10**(11): p. 2254.
24. Asa, S.L., O. Mete, and S. Ezzat, *Genomics and epigenomics of pituitary tumors: what do pathologists need to know?* Endocrine Pathology, 2021. **32**(1): p. 3-16.
25. Horvath, E., et al., *A novel type of pituitary adenoma: morphological features and clinical correlations*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1988. **66**(6): p. 1111-1118.
26. Othman, N.H., et al., *Growth hormone-releasing hormone (GHRH) and GHRH receptor (GHRH-R) isoform expression in ectopic acromegaly*. Clinical endocrinology, 2001. **55**(1): p. 135-140.
27. Asa, S.L., et al., *Pituitary neuroendocrine tumors: a model for neuroendocrine tumor classification*. Modern Pathology, 2021. **34**(9): p. 1634-1650.
28. Delgrange, E., et al., *Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1997. **82**(7): p. 2102-2107.
29. Luo, P., et al., *Progress in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of TSH-secreting pituitary neuroendocrine tumor*. Frontiers in Endocrinology, 2020. **11**: p. 580264.
30. Manojlovic-Gacic, E., J. Bollerslev, and O. Casar-Borota, *Invited Review: Pathology of pituitary neuroendocrine tumours: present status, modern diagnostic approach, controversies and future perspectives from a neuropathological and clinical standpoint*. Neuropathology and applied neurobiology, 2020. **46**(2): p. 89-110.
31. Mete, O., et al., *Silent subtype 3 pituitary adenomas are not always silent and represent poorly differentiated monomorphous plurihormonal Pit-1 lineage adenomas*. Modern Pathology, 2016. **29**(2): p. 131-142.
32. Rak, B., et al., *Clinical, Biological, Radiological Pathological and Immediate Post-Operative Remission of Sparsely and Densely Granulated Corticotroph Pituitary Tumors: A Retrospective Study of a Cohort of 277 Patients With Cushing's Disease*. Frontiers in endocrinology, 2021: p. 564.
33. Booth, G.L., et al., *Improved diagnostic accuracy of inferior petrosal sinus sampling over imaging for localizing pituitary pathology in patients with Cushing's disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(7): p. 2291-2295.
34. Akirov, A., et al., *Significance of Crooke's hyaline change in nontumorous corticotrophs of patients with Cushing disease*. Frontiers in Endocrinology, 2021. **12**: p. 620005.
35. Graillon, T., et al. *Functioning gonadotroph adenoma with severe ovarian hyperstimulation syndrome: a new emergency in pituitary adenoma surgery? Surgical considerations and literature review*. in *Annales d'endocrinologie*. 2019. Elsevier.

36. Nishioka, H., et al., *The complementary role of transcription factors in the accurate diagnosis of clinically nonfunctioning pituitary adenomas*. Endocrine pathology, 2015. **26**(4): p. 349-355.
37. Yamaguchi-Okada, M., et al., *Clinicopathological analysis of nonfunctioning pituitary adenomas in patients younger than 25 years of age*. Journal of Neurosurgery: Pediatrics, 2012. **9**(5): p. 511-516.
38. Asa, S.L., *Challenges in the diagnosis of pituitary neuroendocrine tumors*. Endocrine Pathology, 2021. **32**(2): p. 222-227.
39. Asa, S.L. and S. Ezzat, *Aggressive pituitary tumors or localized pituitary carcinomas: defining pituitary tumors*. Expert Review of Endocrinology & Metabolism, 2016. **11**(2): p. 149-162.
40. Mete, O. and S.L. Asa, *Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation*. Modern Pathology, 2011. **24**(12): p. 1545-1552.
41. Laws Jr, E.R. and K. Thapar, *Surgical management of pituitary adenomas*. Bailliere's clinical endocrinology and metabolism, 1995. **9**(2): p. 391-405.
42. Mortini, P., et al., *Microsurgical therapy of pituitary adenomas*. Endocrine, 2018. **59**: p. 72-81.
43. Mortini, P., et al., *Pituitary surgery*. La Presse Médicale, 2021. **50**(4): p. 104079.
44. Mortini, P. and M. Giovanelli, *Transcranial approaches to pituitary tumors*. Operative Techniques in Neurosurgery, 2002. **5**(4): p. 239-251.
45. Horsley, V., *Address in Surgery*. DELIVERED AT THE SEVENTY-FOURTH ANNUAL MEETING OF THE BRITISH MEDICAL ASSOCIATION, 1906. **2**(2382): p. 411-423.
46. KILIANI, O.G.T., *SOME REMARKS ON TUMORS OF THE CHIASM, WITH A PROPOSAL HOW TO REACH THE SAME BY OPERATION*. Annals of Surgery, 1904. **40**(1): p. 35-43.
47. McARTHUR, L.L., *AN ASEPTIC SURGICAL ACCESS TO THE PITUITARY BODY AND ITS NEIGHBORHOOD*. Journal of the American Medical Association, 1912. **LVIII**(26): p. 2009-2011.
48. Yasargil, M., *Microneurosurgery, B. AVM of the brain, clinical consideration, general special operative techniques, surgical results, nonoperated cases, cavernous and venous angiomas, neuroanesthesia*. Microneurosurgery, 1988: p. 3-28.
49. Mortini, P., et al., *Microsurgical therapy of pituitary adenomas*. Endocrine, 2018. **59**(1): p. 72-81.
50. Mortini, P., et al., *Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma*. Neurosurgery, 2005. **56**(6): p. 1222-1233.
51. Buchfelder, M., S. Schlaffer, and Y. Zhao, *The optimal surgical techniques for pituitary tumors*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2019. **33**(2): p. 101299.
52. Molitch, M.E., *Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review*. JAMA, 2017. **317**(5): p. 516-524.
53. Araujo-Castro, M., et al., *Postoperative management of patients with pituitary tumors submitted to pituitary surgery. Experience of a Spanish Pituitary Tumor Center of Excellence*. Endocrine, 2020. **69**(1): p. 5-17.

54. Juraschka, K., et al., *Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to large and giant pituitary adenomas: institutional experience and predictors of extent of resection*. Journal of neurosurgery, 2014. **121**(1): p. 75-83.
55. Micko, A.S., et al., *Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification*. Journal of neurosurgery, 2015. **122**(4): p. 803-811.
56. Mohr, G., et al., *Surgical management of giant pituitary adenomas*. Canadian Journal of Neurological Sciences, 1990. **17**(1): p. 62-66.
57. Wilson, C., J. Tyrell, and P. Fitzgerald, *Clinical management of pituitary disorders*. Neurosurgical management of large and invasive pituitary tumors. Tindall GT, Collins WF (ed): Raven Press, New York, 1979: p. 335-342.
58. Knosp, E., et al., *Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings*. Neurosurgery, 1993. **33**(4): p. 610-618.
59. Araujo-Castro, M., et al., *Predictive model of surgical remission in acromegaly: age, presurgical GH levels and Knosp grade as the best predictors of surgical remission*. Journal of Endocrinological Investigation, 2021. **44**(1): p. 183-193.
60. Zoli, M., et al., *Cavernous sinus invasion by pituitary adenomas: role of endoscopic endonasal surgery*. Journal of neurosurgical sciences, 2016. **60**(4): p. 485-494.
61. Braileanu, M., et al., *Pre-operative MRI predictors of hormonal remission status post pituitary adenoma resection*. Clinical Imaging, 2019. **55**: p. 29-34.
62. Buchy, M., et al., *Predicting early post-operative remission in pituitary adenomas: evaluation of the modified knosp classification*. Pituitary, 2019. **22**(5): p. 467-475.
63. Wilson, C.B., *A decade of pituitary microsurgery: The Herbert Olivecrona lecture*. Journal of neurosurgery, 1984. **61**(5): p. 814-833.
64. Patel, S.K., et al., *Norman Dott, Gerard Guiot, and Jules Hardy: key players in the resurrection and preservation of transsphenoidal surgery*. Neurosurgical focus, 2012. **33**(2): p. E6.
65. Liang, X.H., et al., *Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1*. Nature, 1999. **402**(6762): p. 672-676.
66. Yue, Z., et al., *Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003. **100**(25): p. 15077-15082.
67. Cuervo, A.M., *Autophagy: in sickness and in health*. Trends in cell biology, 2004. **14**(2): p. 70-77.
68. Shintani, T. and D.J. Klionsky, *Autophagy in health and disease: a double-edged sword*. Science, 2004. **306**(5698): p. 990-995.
69. Fleming, A., et al., *The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration*. Neuron, 2022.
70. Kihara, A., et al., *Beclin-phosphatidylinositol 3-kinase complex functions at the trans-Golgi network*. EMBO reports, 2001. **2**(4): p. 330-335.
71. Tanida, I., T. Ueno, and E. Kominami, *LC3 conjugation system in mammalian autophagy*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2004. **36**(12): p. 2503-2518.

72. Larsen, K.E. and D. Sulzer, *Autophagy in neurons a review*. Histology and histopathology, 2002.
73. Yao, K.C., et al., *Molecular response of human glioblastoma multiforme cells to ionizing radiation: cell cycle arrest, modulation of cyclin-dependent kinase inhibitors, and autophagy*. Journal of neurosurgery, 2003. **98**(2): p. 378-384.
74. Lefranc, F. and R. Kiss, *Autophagy, the Trojan horse to combat glioblastomas*. Neurosurgical focus, 2006. **20**(4): p. E7.
75. Ogier-Denis, E. and P. Codogno, *Autophagy: a barrier or an adaptive response to cancer*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 2003. **1603**(2): p. 113-128.
76. Klionsky, D.J., et al., *A unified nomenclature for yeast autophagy-related genes*. Developmental cell, 2003. **5**(4): p. 539-545.
77. Klionsky, D.J., *The molecular machinery of autophagy: unanswered questions*. Journal of cell science, 2005. **118**(1): p. 7-18.
78. Aita, V.M., et al., *Cloning and genomic organization of beclin 1, a candidate tumor suppressor gene on chromosome 17q21*. Genomics, 1999. **59**(1): p. 59-65.
79. Paglin, S., et al., *A novel response of cancer cells to radiation involves autophagy and formation of acidic vesicles*. Cancer research, 2001. **61**(2): p. 439-444.
80. Furuya, D., et al., *Beclin 1 augmented cis-diamminedichloroplatinum induced apoptosis via enhancing caspase-9 activity*. Experimental cell research, 2005. **307**(1): p. 26-40.
81. Lechan RM, T.R., *Functional Anatomy of the Hypothalamus and Pituitary*. Updated 2016 Nov 28: Endotext [Internet].
82. Lockshin, R., B. Osborne, and Z. Zakeri, *Cell death in the third millennium*. Cell Death & Differentiation, 2000. **7**(1): p. 2-7.
83. Edinger, A.L. and C.B. Thompson, *Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy*. Current opinion in cell biology, 2004. **16**(6): p. 663-669.
84. Saeki, K., et al., *Bcl-2 down-regulation causes autophagy in a caspase-independent manner in human leukemic HL60 cells*. Cell Death & Differentiation, 2000. **7**(12): p. 1263-1269.
85. Yanagisawa, H., et al., *HSpin1, a transmembrane protein interacting with Bcl-2/Bcl-xL, induces a caspase-independent autophagic cell death*. Cell Death & Differentiation, 2003. **10**(7): p. 798-807.
86. Lamparska-Przybysz, M., B. Gajkowska, and T. Motyl, *Cathepsins and BID are involved in the molecular switch between apoptosis and autophagy in breast cancer MCF-7 cells exposed to camptothecin*. Journal of physiology and pharmacology, 2005. **56**: p. 159.
87. Thorburn, J., et al., *Selective inactivation of a Fas-associated death domain protein (FADD)-dependent apoptosis and autophagy pathway in immortal epithelial cells*. Molecular biology of the cell, 2005. **16**(3): p. 1189-1199.
88. Vande Velde, C., et al., *BNIP3 and genetic control of necrosis-like cell death through the mitochondrial permeability transition pore*. Molecular and cellular biology, 2000. **20**(15): p. 5454-5468.
89. Mizushima, N., *Methods for monitoring autophagy*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2004. **36**(12): p. 2491-2502.

90. Takeuchi, H., et al., *Synergistic augmentation of rapamycin-induced autophagy in malignant glioma cells by phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B inhibitors*. Cancer research, 2005. **65**(8): p. 3336-3346.
91. Liang, X.H., et al., *Beclin 1 contains a leucine-rich nuclear export signal that is required for its autophagy and tumor suppressor function*. Cancer research, 2001. **61**(8): p. 3443-3449.
92. Qu, X., et al., *Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene*. The Journal of clinical investigation, 2003. **112**(12): p. 1809-1820.
93. Levine, B. and J. Yuan, *Autophagy in cell death: an innocent convict?* The Journal of clinical investigation, 2005. **115**(10): p. 2679-2688.
94. Farooq, K., T.G. Malik, and A. Rashid, *PITUITARY MACROADENOMAS: DEMOGRAPHIC, VISUAL, AND NEURO-RADIOLOGICAL PATTERNS*. The Professional Medical Journal, 2010. **17**(04): p. 623-627.
95. Poon, A., et al., *Patterns of visual loss associated with pituitary macroadenomas*. Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology, 1995. **23**(2): p. 107-115.
96. Thapar, K., et al., *Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody*. Neurosurgery, 1996. **38**(1): p. 99-106; discussion 106-7.
97. Wolfsberger, S., et al., *Expression of cell proliferation markers in pituitary adenomas—correlation and clinical relevance of MIB-1 and anti-topoisomerase-II α* . Acta Neurochirurgica, 2004. **146**: p. 831-839.
98. Pizarro, C., et al., *Measurement of Ki-67 antigen in 159 pituitary adenomas using the MIB-1 monoclonal antibody*. Brazilian journal of medical and biological research, 2004. **37**: p. 235-243.
99. Ghadir, M., et al., *Cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis in non-functional pituitary adenoma: association with tumor invasiveness*. Endocrine, 2020. **69**(3): p. 596-603.
100. Dagistanli, F.K., et al., *Preoperative Somatostatin Analogue Treatment Might Trigger Apoptosis and Autophagy in Tumor Tissues of Patients with Acromegaly: A Pilot Study*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2018. **126**(3): p. 168-175.
101. Katagiri, H., et al., *Loss of autophagy-related protein Beclin 1 may define poor prognosis in ovarian clear cell carcinomas*. Int J Oncol, 2015. **47**(6): p. 2037-44.
102. Ueno, T., et al., *Clinical significance of the expression of autophagy-associated marker, beclin 1, in breast cancer patients who received neoadjuvant endocrine therapy*. BMC Cancer, 2016. **16**: p. 230.
103. Lendvai, G., et al., *Autophagy activity in cholangiocarcinoma is associated with anatomical localization of the tumor*. PLoS One, 2021. **16**(6): p. e0253065.
104. Landolt, A.M., T. Shibata, and P. Kleihues, *Growth rate of human pituitary adenomas*. Journal of Neurosurgery, 1987. **67**(6): p. 803-806.
105. Jaffrain-Rea, M., et al., *A critical reappraisal of MIB-1 labelling index significance in a large series of pituitary tumours: secreting versus non-secreting adenomas*. Endocrine-Related Cancer, 2002. **9**(2): p. 103-113.