

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Der Wert von Proliferationsmarkern bei der Behandlung von Hypophysenadenomen

Widhalm G, Wolfsberger S, Knosp E

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2012; 13 (4), 177-181

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Der Wert von Proliferationsmarkern bei der Behandlung von Hypophysenadenomen

G. Widhalm, S. Wolfsberger, E. Knosp

Kurzfassung: In der vorliegenden Publikation wird der Stellenwert von Proliferationsmarkern bei Hypophysenadenomen analysiert. Es wurden zahlreiche Proliferationsmarker untersucht, als wichtigster hat sich dabei Ki-67 bzw. MIB-1 in der klinischen Routine bei Hirntumoren und im Speziellen bei Hypophysenadenomen als Goldstandard etabliert. Bei Hypophysenadenomen besteht eine signifikante Korrelation des Ki-67/MIB-1 mit der Wachstumsrate, der Invasivität und des Auftretens eines postoperativen Rezidivs bzw. der Progression eines bekannten Resttumors. Der Proliferationsindex mittels Ki-67/MIB-1 stellt somit einen wichtigen Zusatzpara-

meter beim postoperativen Patientenmanagement von Hypophysenadenomen dar.

Schlüsselwörter: Hypophysenadenom, Proliferationsmarker, Ki-67, MIB-1, postoperatives Patientenmanagement

Abstract: Value of Proliferation Markers in the Treatment of Pituitary Adenomas. This paper analyses the value of proliferation markers in pituitary adenomas. Several proliferation markers have been assessed and Ki-67/MIB-1 has turned out to be the most important marker in clinical routine for brain tumors and the gold

standard of proliferation markers in pituitary adenomas. In pituitary adenomas, Ki-67/MIB-1 has shown a significant correlation with growth rate, invasiveness, and the occurrence of either a recurrent adenoma or progression of a known residual adenoma. The proliferation index assessed by Ki-67/MIB-1 is therefore an important additional parameter in the postoperative management of patients with pituitary adenomas. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2012; 13 (4): 177–81.**

Key words: pituitary adenomas, proliferation index, Ki-67, MIB-1, postoperative patient management

■ Einleitung

Hypophysenadenome stellen die häufigsten Tumoren der Sellaregion dar und machen 10–15 % aller intrakraniellen Neoplasien aus [1]. Sie werden anhand der endokrinologischen Aktivität bzw. des Färbeverhaltens in der Immunhistologie eingeteilt. Die gängige immunhistologische Klassifizierung der WHO geht auf die Arbeiten von Kovacs zurück [2, 3]. Aufgrund der neuen histologischen Erkenntnisse sowie der zunehmenden Erfahrung wurde eine präzisere Beurteilung der Dignität von Tumoren möglich. Vor knapp 30 Jahren gelang durch die Entwicklung von Proliferationsmarkern eine entscheidende Verbesserung in der Beurteilung der Wachstumsrate von Tumoren. In den Einsatz von Proliferationsmarkern wurde speziell bei Hypophysenadenomen große Hoffnung gesetzt.

Nach Entwicklung des monoklonalen Antikörpers Ki-67 im Jahre 1983 wurde diese Technologie früh auch von uns bei Hypophysenadenomen eingesetzt [4, 5]. Das erklärte Ziel in der Behandlung von Hypophysenadenomen ist, die Endokrinopathie zu heilen, neurologische Defizite wie z. B. Sehstörungen zu beheben und die Funktion der Normaldrüse zu normalisieren, falls diese gestört ist. Dieses Ziel kann medikamentös, chirurgisch oder radiochirurgisch erreicht werden, gelegentlich ist eine Kombination der Methoden notwendig.

Ein wesentlicher Faktor in Bezug auf postoperative Remissionsraten ist die Größe des Adenoms, sodass eine Unterscheidung zwischen Mikroadenomen (≤ 1 cm) und Makroadenomen (> 1 cm) üblich ist. Ein weiterer entscheidender

Faktor bezüglich der Remissionsraten ist der Umstand, ob das Hypophysenadenom invasiv wächst oder nicht. Studien konnten eine Korrelation zwischen Invasivität und Tumorgroße nachweisen [6, 7]. Eine Infiltration des Sinus cavernosus ist aufgrund der Nahebeziehung zur Arteria carotis interna ein weiterer wesentlicher Faktor für inkomplette Tumorresektionen.

Durch eine endoskopisch-transsphenoidale Operation hat sich die Beurteilbarkeit der Sella und vor allem des parasellären Raumes wesentlich verbessert (Abb. 1). Daraus resultieren bessere Ergebnisse bei geringeren Komplikationsraten.

Rezidivraten bzw. Resttumor nach transsphenoidaler Operation werden in Abhängigkeit von der Tumorgroße und des Tumorwachstums mit 12–41 % angegeben [8, 9].

■ Problematik der Hypophysenadenome

Invasivität

Hypophysenadenome können sowohl makroskopisch als auch histologisch in paraselläre Gewebestrukturen (Dura mater, Sinus cavernosus, Knochen) invasiv einwachsen, wodurch die vollständige Entfernung des Adenoms erschwert bzw. unmöglich wird. Eine intraoperative makroskopische Invasivität in den Sinus cavernosus wurde in der Literatur in 10 % [10] und in die Dura mater bzw. den Knochen in 35 % [11] der Fälle beschrieben. Die histologische Invasivität wurde in 46–85 % der Adenome beobachtet [12, 13]. In eigenen Untersuchungen war die histologische Invasivität in 66 % der Fälle vorhanden [5]. Von erfahrenen Chirurgen wurde eine intraoperative Invasivität bei 39 % der Patienten detektiert [7].

Wachstumsrate

Das Wachstum von Hypophysenadenomen ist sehr unterschiedlich: Es werden Adenome beobachtet, die über einen langen Zeitraum stabil bleiben bzw. nur langsam wachsen, andere Adenome zeigen hingegen eine extrem rasche Wachstumstendenz.

Eingelangt am 29. Februar 2012; angenommen nach Revision am 30. März 2012; Pre-Publishing Online am 19. Juni 2012

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Georg Widhalm, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: georg.widhalm@meduniwien.ac.at

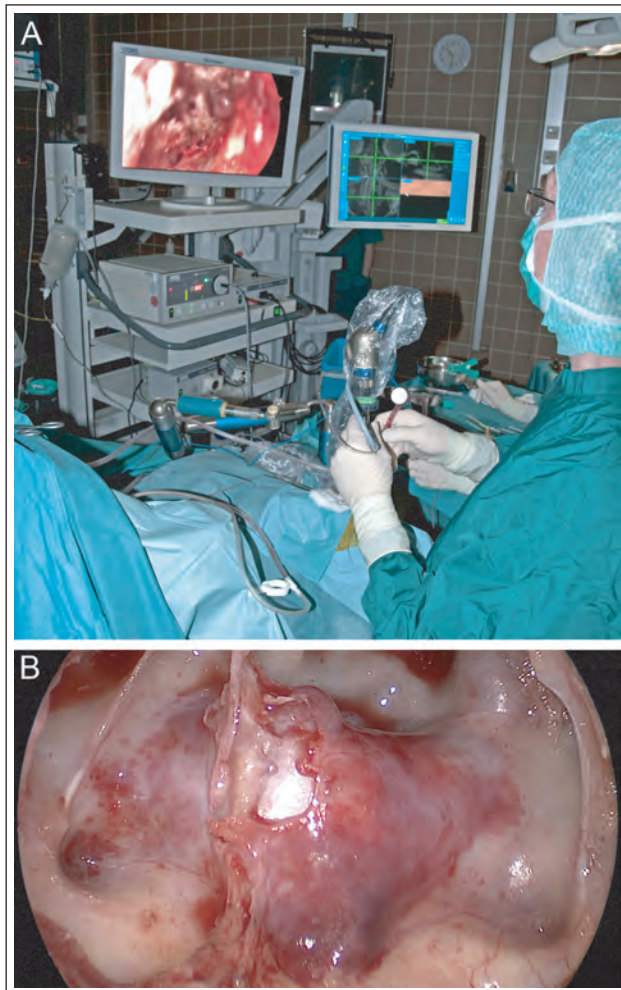


Abbildung 1: (A) Einsatz der endoskopisch-transsphenoidalen Operationstechnik bei Hypophysenadenomen. (B) Durch die endoskopische Technik wird die Beurteilbarkeit der Sella und vor allem des parasellären Raumes deutlich verbessert.

Auftreten von Rezidiven bzw. Progression eines postoperativen Resttumors

Trotz kompletter Entfernung des Adenoms können Rezidive im postoperativen Follow-up auftreten. Zusätzlich kann ein inkomplett entfernter Tumor eine Progression zeigen.

Prognostische Parameter zur Abschätzung der Invasivität und der Wachstumsrate von Hypophysenadenomen sowie des Auftretens von Rezidiven bzw. der Progression eines bekannten Resttumors sind somit von großer Bedeutung für die Planung des postoperativen Managements.

■ Proliferationsindex mittels Ki-67/MIB-1

Das im Zellkern lokalisierte Ki-67-Antigen ist ein Nicht-Histon-Protein, das nur in proliferierenden Zellen, jedoch nicht in ruhenden Zellen exprimiert wird: Detaillierte Zellzyklusanalysen zeigten eine Ki-67-Antigenexpression ausschließlich in der G1-, S-, G2-Phase und Mitose, jedoch nicht in der G0-Phase [14].

Gerdes et al. konnten 1983 einen Ki-67-Antikörper identifizieren, der direkt gegen das Ki-67-Antigen gerichtet ist. Dabei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper der

IgG1-Subklasse, der jedoch nur für Gefrierschnitte und Smear-Präparationen verwendet werden kann [4].

Gerdes et al. entwickelten 1992 den MIB-1-Antikörper, der auch bei der routinemäßig durchgeführten Paraffinfixierung angewendet werden kann [15].

Der MIB-1-Antikörper wird heutzutage routinemäßig zur Beurteilung der Proliferationsrate von verschiedenen Tumorentitäten verwendet. Bereits 1987 konnten Landolt et al. eine Immunreaktivität des Ki-67-Antikörpers erstmals in Hypophysenadenomen nachweisen [16]. Auch an unserer Klinik wurde der Stellenwert des Ki-67-Antikörpers bei Hypophysenadenomen frühzeitig analysiert [5].

Homogene Verteilung des Ki-67-Proliferationsindex bei Hypophysenadenomen

Anhand der histologischen Analyse von mehreren Tumorproben aus demselben Hypophysenadenom konnte 2004 durch Wolfsberger et al. gezeigt werden, dass der Ki-67-Proliferationsindex intratumoral homogen verteilt ist [17]. Somit ist eine einzelne Tumorprobe repräsentativ für den Proliferationsindex des gesamten Adenoms.

Korrelation des Proliferationsindex Ki-67/MIB-1 bei Hypophysenadenomen mit klinischen Parametern

Der Proliferationsindex bei Hypophysenadenomen wurde mittlerweile in zahlreichen Studien untersucht und mit verschiedenen klinischen Parametern korreliert.

Geschlecht

Es konnte nachgewiesen werden, dass der Proliferationsindex geschlechtsspezifische Unterschiede aufweist: Das weibliche im Vergleich zum männlichen Geschlecht zeigt einen signifikant höheren MIB-1-Proliferationsindex [7].

Alter

Weiters zeigte sich in der Literatur ein signifikant erhöhter Proliferationsindex bei jungen Patienten, besonders in der Altersgruppe von 21–40 Jahren im Vergleich zu den älteren Patientengruppen [7, 18].

Größe des Hypophysenadenoms

Obwohl in den meisten Studien kein signifikanter Unterschied im Proliferationsindex zwischen Mikro- und Makroadenomen nachgewiesen werden konnte, konnten wir einen signifikant höheren MIB-1-Proliferationsindex bei Adenomen mit einer Größe von ≥ 3 cm als bei kleineren Adenomen mit einer Größe < 3 cm beobachten [7].

Der Proliferationsindex Ki-67/MIB-1 ist bei hormonaktiven Hypophysenadenomen erhöht

In der Studie von Landolt et al. aus dem Jahre 1987 wurde der Proliferationsindex mittels Ki-67-Antikörper bei 31 Hypophysenadenomen analysiert [16]. Es zeigte sich dabei ein höherer Proliferationsindex bei hormonaktiven im Vergleich zu hormoninaktiven Adenomen. Dies konnte in mehreren Studien bestätigt werden [7, 19]. In unserem Krankengut beobachteten wir dabei den höchsten MIB-1-Proliferationsindex bei ACTH- und prolaktinproduzierenden Adenomen [7].

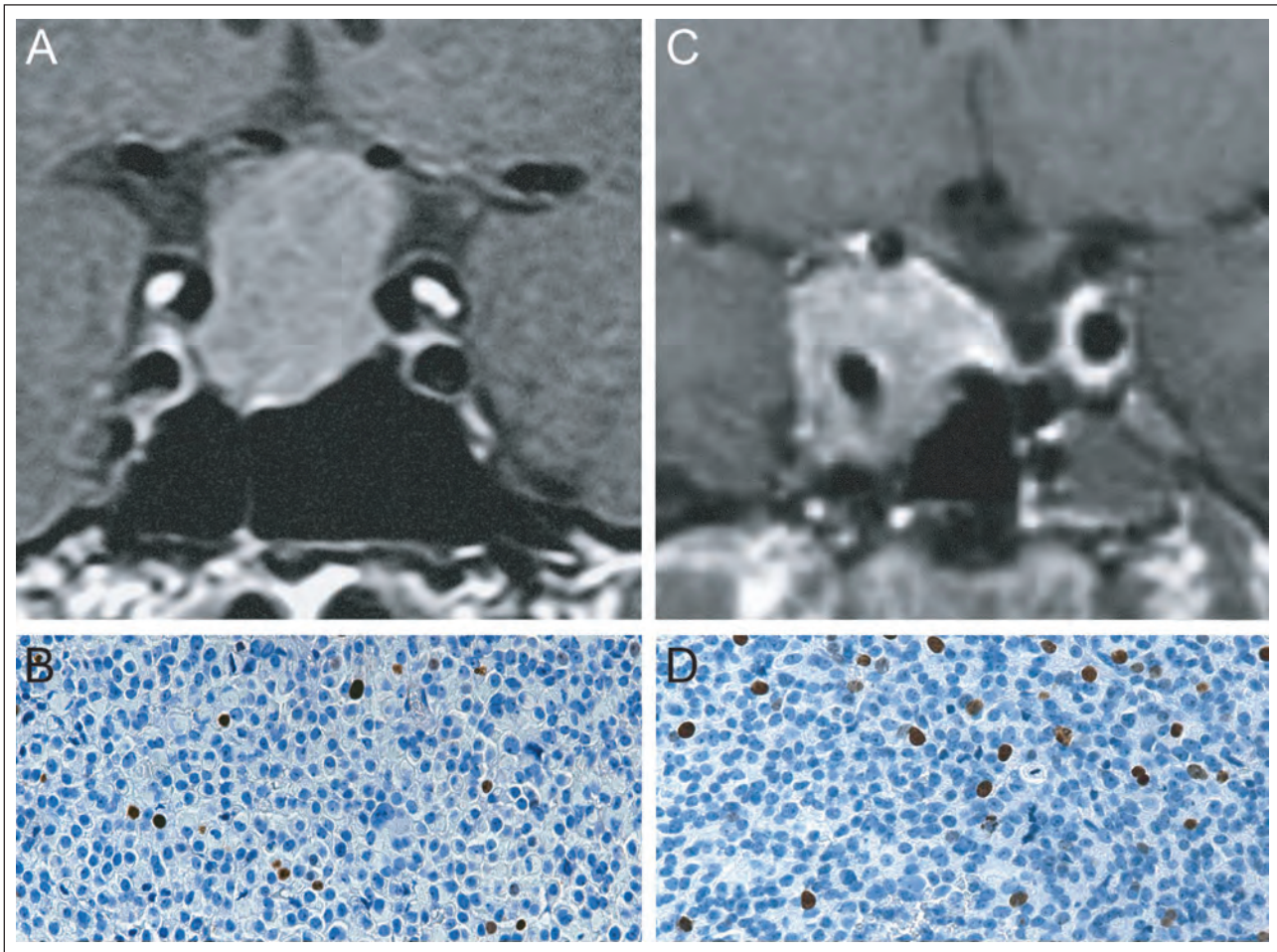


Abbildung 2: Korrelation von Invasivität und Proliferationsindex MIB-1: (A) Im MRT zeigt sich ein nicht-invasives Hypophysenadenom. (B) Der korrespondierende Proliferationsindex mittels MIB-1 beträgt $< 2\%$. (C) Im MRT zeigt sich ein invasives Hypophysenadenom. (D) Der korrespondierende Proliferationsindex mittels MIB-1 beträgt $> 6\%$.

Der Proliferationsindex Ki-67/MIB-1 korreliert mit der Invasivität (Abb. 2)

1987 konnte erstmals beobachtet werden, dass der Ki-67-Proliferationsindex signifikant höher in invasiv wachsenden im Vergleich zu nicht invasiv wachsenden Hypophysenadenomen ist [16]. Knosp et al. konnten 1991 nachweisen, dass Adenome, die den Sinus cavernosus infiltrieren, einen signifikant höheren Ki-67-Proliferationsindex als nicht-invasive Adenome aufweisen [6]. Dieser Zusammenhang zwischen Invasivität und erhöhtem Proliferationsindex konnte mittlerweile in zahlreichen Studien bestätigt werden [5–7, 16, 20–29]. Thapar et al. haben 1996 einen MIB-1-Cut-off-Wert von 3 % vorgeschlagen, um zwischen nicht-invasiven und invasiven Hypophysenadenomen mit einer Sensitivität von 73 % und Spezifität von 97 % zu unterscheiden [28].

Die Invasivität und der damit assoziierte erhöhte Proliferationsindex spiegeln sich mittlerweile auch in der aktuellen WHO-Klassifikation 2004 wider: Adenome mit einem invasiven Wachstum, einem Ki-67-Proliferationsindex $> 3\%$, einer erhöhten Mitoserate und einer extensiven p53-Immunreaktivität werden seit 2004 als „atypische“ Hypophysenadenome klassifiziert [1].

Proliferationsindex Ki-67/MIB-1 als prognostischer Faktor bei hormoninaktiven Adenomen (Abb. 3)

Das postoperative Management (Intervalle der MRT-Verlaufskontrollen, Planung einer Re-Operation, Strahlentherapie oder Radiochirurgie) von hormoninaktiven Adenomen stellt für den behandelnden Arzt eine große Herausforderung dar. Im Gegensatz zu den hormonaktiven Adenomen gab es bisher keinen verlässlichen prognostischen Marker für die Heilung sowie das Progressionsverhalten von hormoninaktiven Adenomen. Widhalm et al. konnten in einer Studie 2009 erstmals aufzeigen, dass Patienten mit einem postoperativen Resttumor und einer anschließenden Tumorprogression einen signifikant höheren Proliferationsindex aufweisen im Vergleich zu Patienten mit einem Resttumor ohne Progression (MIB-1: 3,4 % vs. 1,1 %) [30]. Zusätzlich war die Zeitspanne bis zur Re-Operation signifikant kürzer bei Patienten mit einem bekannten Resttumor und hohem MIB-1 ($> 3\%$). Zusammenfassend konnte die Studie somit den MIB-1-Proliferationsindex bei hormoninaktiven Adenomen mit einem postoperativen Resttumor als einen vielversprechenden prognostischen Faktor für das postoperative Management identifizieren.

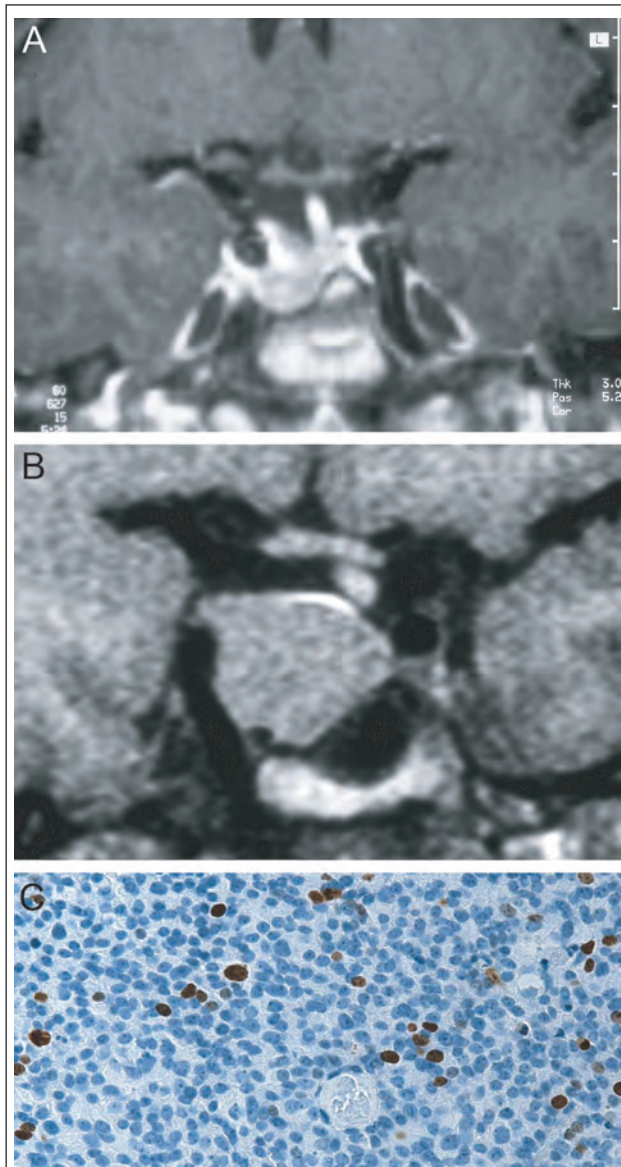


Abbildung 3: Proliferationsindex MIB-1 bei Patienten mit bekanntem Resttumor nach Hypophysenadenomoperation: (A) Es zeigt sich nach transspenoidaler Resektion im postoperativen MRT ein kleiner Resttumor. (B) In der MRT-Verlaufskontrolle zeigt sich innerhalb von 5 Jahren eine deutliche Progression des bekannten Resttumors. (C) Der Proliferationsindex mittels MIB-1 beträgt $> 5\%$.

■ Der Proliferationsindex Ki-67/MIB-1 korreliert mit der Wachstumsrate von Hypophysenadenomen

Auch die Wachstumsrate von Hypophysenadenomen wurde mit dem Proliferationsindex korreliert. Dabei zeigte sich in einer Arbeit von Honegger et al. ein MIB-1 $> 1,5\%$ bei schnell wachsenden Adenomen, während bei langsam wachsenden Adenomen ein MIB-1 von $< 1,5\%$ beobachtet wurde [31].

■ Weitere Proliferationsmarker bei Hypophysenadenomen

Neben dem Ki-67/MIB-1 wurden zahlreiche weitere Proliferationsmarker bei Hypophysenadenomen untersucht, jedoch nur wenige der folgenden Marker schafften es in die klinische Routine:

- Das p53-Protein wurde vor allem auf eine Korrelation mit der Tumoraggressivität untersucht. Thapar et al. beobachteten in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen Tumorbiologie und p53-Expression: Es zeigte sich dabei eine fehlende p53-Expression bei nicht-invasiven Adenomen, eine p53-Expression von 15 % bei invasiven Adenomen und 100 % bei Hypophysenkarzinomen [32]. Aufgrund der prognostischen Bedeutung der p53-Expression wurde dieser Marker in der aktuellen WHO-Klassifikation 2004 berücksichtigt.
- Die Anti-Topoisomerase II α wird in proliferierenden Zellen in der G2- und M-Phase des Zellzyklus exprimiert. Wolfsberger et al. beobachteten eine starke Korrelation von MIB-1 mit der Anti-Topoisomerase II α . Es konnten jedoch nur signifikant höhere Werte des MIB-1-Proliferationsmarkers bei invasiv wachsenden Adenomen, aber nicht von der Anti-Topoisomerase II α nachgewiesen werden [7].
- Das p27-kip1 ist ein cyclinabhängiger Kinase-Inhibitor, welcher in die Regulation des Zellzyklus involviert ist [33–35]. Lloyd et al. beobachteten eine verminderte Expression von p27-kip1 bei Hypophysentumoren im Vergleich zur gesunden Drüse. Eine weitere Studie untersuchte die Expression von p27-kip1 bei Hypophysenkarzinomen vs. -adenomen: Es zeigten sich dabei niedrigere Werte von p27-kip1 bei Hypophysenkarzinomen im Vergleich zu Adenomen [36]. Zusätzlich konnte eine Studie eine verminderte Expression von p27-kip1 bei Adenomrezidiven im Vergleich zu nicht rezidivierenden Adenomen nachweisen [37].

■ Zusammenfassung

Der Proliferationsindex Ki-67/MIB-1 stellt einen wichtigen prognostischen Parameter bei Hypophysenadenomen dar. Es besteht eine starke Korrelation des Ki-67/MIB-1 mit der im MRT beobachteten Wachstumsrate der Adenome und der Invasivität. Darüber hinaus korreliert der Proliferationsindex Ki-67/MIB-1 mit dem Auftreten eines postoperativen Rezidivs bzw. einer Progression eines bekannten Resttumors. Der Proliferationsindex Ki-67/MIB-1 stellt somit einen wichtigen Zusatzparameter für das postoperative Patientenmanagement von Hypophysenadenomen dar: Zur (1) Abschätzung der Frequenz der postoperativen MRT-Verlaufskontrollen, (2) Planung einer Re-Operation, Strahlentherapie oder Radiochirurgie und (3) eventuell Einleitung einer Chemotherapie (mit Temozolomid) [38].

Diese zusätzlichen neuropathologischen Untersuchungen sind ein starkes Argument für eine Behandlung von Hypophysenadenomen in einem kompetenten endokrinologischen, neurochirurgischen und neuropathologischen Umfeld.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

Bei Hypophysenadenomen hat sich als Goldstandard bei den Proliferationsmarkern der Ki-67 bzw. MIB-1 in der klinischen Routine etabliert. In mehreren Studien konnte eine eindeutige Korrelation des Ki-67 bzw. MIB-1 mit der Wachstumsrate, der Invasivität und dem Auftreten eines postoperativen Rezidivs bzw. der Progression eines bekannten Resttumors nachgewiesen werden. Beim Ki-67- bzw. MIB-1-Proliferationsindex handelt es sich somit um einen wichtigen Zusatzparameter beim postoperativen Management von Patienten mit einem Hypophysenadenom.

Literatur:

- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. Pathology and genetics of tumours of endocrine Organs. IARC Press, Lyon, 2004.
- Kovacs K, Horvath E. Pathology of pituitary adenomas. Bull Los Angeles Neurol Soc 1977; 42: 92–110.
- Ryan N, Kovacs K, Ezrin C. Staining of human pituitary glands with lead hematoxylin in comparison with other histochemical procedures, including the immunoenzyme technique. Acta Histochem 1977; 59: 96–105.
- Gerdes J, Schwab U, Lemke H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. Int J Cancer 1983; 31: 13–20.
- Knosp E, Kitz K, Perneczky A. Proliferation activity in pituitary adenomas: measurement by monoclonal antibody Ki-67. Neurosurgery 1989; 25: 927–30.
- Knosp E, Kitz K, Steiner E. Pituitary adenomas with parasellar invasion. Acta Neurochir Suppl 1991; 53: 65–71.
- Wolfsberger S, Wunderer J, Zachenhofer I. Expression of cell proliferation markers in pituitary adenomas – correlation and clinical relevance of MIB-1 and anti-topoisomerase-IIalpha. Acta Neurochir 2004; 146: 831–9.
- Frank G, Pasquini E, Farneti G. The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery. Neuroendocrinology 2006; 83: 240–8.
- Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K. Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series. Neurosurgery 2008; 62: 1006–15.
- Fahlbusch R, Buchfelder M. Transsphenoidal surgery of parasellar pituitary adenomas. Acta Neurochir 1988; 92: 93–9.
- Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws ER Jr. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. J Neurosurg 1986; 65: 733–44.
- Meij BP, Lopes MB, Ellegala DB. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. J Neurosurg 2002; 96: 195–208.
- Selman WR, Laws ER Jr, Scheithauer BW. The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas. J Neurosurg 1986; 64: 402–7.
- Gerdes J, Li L, Schlueter C. Immunohistochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. Am J Pathol 1991; 138: 867–73.
- Gerdes J, Becker MH, Key G. Immunohistological detection of tumour growth fraction (Ki-67 antigen) in formalin-fixed and routinely processed tissues. J Pathol 1992; 168: 85–6.
- Landolt AM, Shibata T, Kleihues P. Growth rate of human pituitary adenomas. J Neurosurg 1987; 67: 803–6.
- Wolfsberger S, Kitz K, Wunderer J. Multi-regional sampling reveals a homogenous distribution of Ki-67 proliferation rate in pituitary adenomas. Acta Neurochir 2004; 146: 1323–7.
- Devaprasath A, Chacko G. Diagnostic validity of the Ki-67 labeling index using the MIB-1 monoclonal antibody in the grading of meningiomas. Neurol India 2003; 51: 336–40.
- Paek KI, Kim SH, Song SH. Clinical significance of Ki-67 labeling index in pituitary macroadenoma. J Korean Med Sci 2005; 20: 489–94.
- Knosp E, Steiner E, Kitz K. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. Neurosurgery 1993; 33: 610–7.
- Gandour-Edwards R, Kapadia SB, Janecka LP. Biologic markers of invasive pituitary adenomas involving the sphenoid sinus. Mod Pathol 1995; 8: 160–4.
- Jaffrain-Rea ML, Di Stefano D, Minniti G. A critical reappraisal of MIB-1 labelling index significance in a large series of pituitary tumours: secreting versus non-secreting adenomas. Endocr Relat Cancer 2002; 9: 103–13.
- Losa M, Franzin A, Mangili F. Proliferation index of nonfunctioning pituitary adenomas: correlations with clinical characteristics and long-term follow-up results. Neurosurgery 2000; 47: 1313–8.
- Mastroradi L, Guiducci A, Spera C. Ki-67 labelling index and invasiveness among anterior pituitary adenomas: analysis of 103 cases using the MIB-1 monoclonal antibody. J Clin Pathol 1999; 52: 107–11.
- Pegolo G, Buckwalter JG, Weiss MH. Pituitary adenomas. Correlation of the cytologic appearance with biologic behavior. Acta Cytol 1995; 39: 887–92.
- Yonezawa K, Tamaki N, Kokunai T. Clinical features and growth fractions of pituitary adenomas. Surg Neurol 1997; 48: 494–500.
- Zhao D, Tomono Y, Nose T. Expression of P27kip1 and Ki-67 in pituitary adenomas: an investigation of marker of adenoma invasiveness. Acta Neurochir 1999; 141: 187–92.
- Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody. Neurosurgery 1996; 38: 99–106.
- Kawamoto H, Uozumi T, Kawamoto K. Analysis of the growth rate and cavernous sinus invasion of pituitary adenomas. Acta Neurochir 1995; 136: 37–43.
- Widhalm G, Wolfsberger S, Preusser M. Residual nonfunctioning pituitary adenomas: prognostic value of MIB-1 labeling index for tumor progression. J Neurosurg 2009; 111: 563–71.
- Honegger J, Pretin C, Feuerhake F. Expression of Ki-67 antigen in nonfunctioning pituitary adenomas: correlation with growth velocity and invasiveness. J Neurosurg 2003; 99: 674–9.
- Thapar K, Scheithauer BW, Kovacs K. p53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: correlation with invasiveness and tumor growth fractions. Neurosurgery 1996; 38: 765–70.
- Lloyd RV, Jin L, Qian X. Aberrant p27kip1 expression in endocrine and other tumors. Am J Pathol 1997; 150: 401–7.
- Lloyd RV, Erickson LA, Jin L. p27kip1: a multifunctional cyclin-dependent kinase inhibitor with prognostic significance in human cancers. Am J Pathol 1999; 154: 313–23.
- Bamberger CM, Fehn M, Bamberger AM. Reduced expression levels of the cell-cycle inhibitor p27Kip1 in human pituitary adenomas. Eur J Endocrinol 1999; 140: 250–5.
- Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. Neurosurgery 2006; 59: 341–53.
- Nakabayashi H, Sunada I, Hara M. Immunohistochemical analyses of cell cycle-related proteins, apoptosis, and proliferation in pituitary adenomas. J Histochem Cytochem 2001; 49: 1193–4.
- Widhalm G, Wolfsberger S, Preusser M. O(6)-methylguanine DNA methyltransferase immunorexpression in nonfunctioning pituitary adenomas: are progressive tumors potential candidates for temozolomide treatment? Cancer 2009; 115: 1070–80.

PD Dr. med. Georg Widhalm

Geboren 1976. 1994–2001 Medizinstudium in Wien. Seit 2002 Assistenzarzt an der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien. Seit 2009 Facharzt für Neurochirurgie.

Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte: onkologische Neurochirurgie, intraoperative Bildgebung und Navigation, fluoreszenzgeführte Operationen, intraoperative Neurophysiologie.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)