

## 下垂体腺腫のMRI所見と病理組織学的所見による 再増大予測因子の検討

伊藤美以子\*, 佐藤慎哉\*\*, 山川光徳\*\*\*, 嘉山孝正\*\*\*\*, 園田順彦\*

\*山形大学医学部脳神経外科学講座

\*\*山形大学医学部総合医学教育センター

\*\*\*山形大学医学部病理診断学講座

\*\*\*\*山形大学医学部がんセンター

(平成28年5月20日受理)

### 抄 録

**【背景】**下垂体腺腫は、部分摘出による減圧のみでも再増大までの期間が長いこと、機能予後は比較的保たれると考えられ、低侵襲な手術が行われて来た。一方、神経内視鏡や手術機器の開発により、操作の幅が広がるにつれ、拡大手術が行われるようになって来ている。しかし、海綿静脈洞内の腫瘍摘出に際しては、血管や神経の損傷により致命的合併症やquality of life (QOL) の低下を生じる危険性はむしろ高くなっており、腫瘍をどこまで摘出するか未だ一致した見解は得られていない。この問題を考えるため、これまでは行われていない病理組織学およびMRIのT2強調像の所見から、下垂体腺腫の再増大の予測因子を検討したので報告する。

**【対象と方法】**2008年7月から2014年3月までの下垂体腺腫の手術症例のうち、MRI及び病理組織像の評価が可能な79例を対象とした。MRIにてT2強調像の所見を特徴的な4 pattern (salt & pepper pattern, rain drops pattern, homogeneous pattern, heterogeneous pattern) に分類し、79例及び残存29例における臨床経過、MRI所見、病理組織学的所見について検討した。

**【結果】**homogeneous patternはsalt & pepper pattern・heterogeneous patternより病理組織学的に間質量が有意に少なく、salt & pepper patternよりMIB-1 labeling index (LI) が有意に高かった。また、臨床経過で再増大を示した群でMIB-1 LIが高い傾向にあり、間質量が有意に乏しかった。

**【考察】**病理組織学的に間質量の乏しい症例は再増大する可能性が高いことを初めて明らかにし、術前のT2強調画像所見及び術中迅速診断での間質量の評価により、再増大を予測することが可能であることが示唆された。術前・術中に再増大の危険性が評価されれば、海綿静脈洞を含む、鞍外に伸展した腫瘍を摘出する拡大蝶形骨洞手術の適応を決めることが出来ると考えられた。

キーワード : 下垂体腺腫、経蝶形骨洞手術、再増大、T2強調像のintensity pattern、間質

### I. 緒言

下垂体腺腫に対する手術は、巨大な腫瘍を除き、低侵襲手術として経蝶形骨洞的に行われる事が多い。また、残存しても再増大が遅いことが多く<sup>1)-4)</sup>、視神経圧迫に対する減圧が得られれば可及的な摘出でも機能予後は良好に保たれると考えられており、従来より海綿静脈洞への浸潤については無理な摘出は行われてこ

なかつた。しかし、残存した場合の再増大のリスクは高いことが知られており<sup>5)</sup>、近年神経内視鏡の導入により広汎な視野が得られるようになってきたこと、ナビゲーションシステムなどの手術支援画像の進歩、内視鏡下経鼻の手術に特化した機器の開発などにより術操作の幅が広がり、トルコ鞍外の前方や側方進展を認める下垂体腺腫に対し、より積極的な摘出が行われるようになって来た<sup>6),7)</sup>。側方進展の一つの形である海綿静脈洞内の腫瘍に対しても摘出術が行われるように

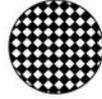
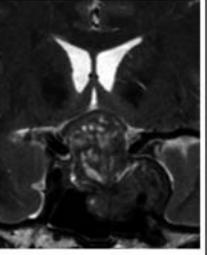
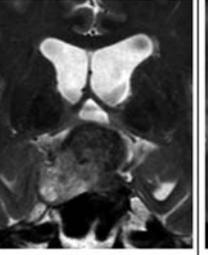
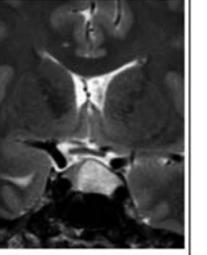
	1	2	3	4
	salt & pepper	rain drops	heterogeneous	homogeneous
image				
intensity	2種(低・高信号)	2種(低・高信号)	3種(低・中・高信号)	1種(信号の高低は不問)
T2WI				

Figure 1. T2強調像のintensity patternの分類

1. salt & pepper pattern : 高信号と低信号が細かい粒子で混在、
2. rain drops pattern : 高信号の成分がやや大きく周囲の低信号の中に水玉様に存在、
3. homogeneous pattern : 信号の高低を問わず均一、
4. heterogeneous pattern : 出血成分と考えられる低信号を含む異なる3種のintensityが不規則に混在。

なって来ているが、致死性的合併症やquality of life (QOL) の低下を生じる危険性がなくなった訳ではなく、従来よりも合併症の割合は高くなっている<sup>8)</sup>。つまり、静脈洞内の操作による大量の出血の危険のみならず、内部には内頸動脈及び外転神経が存在し、外側壁には動眼神経・滑車神経・三叉神経が走行しているため、致死的な出血の他、眼瞼下垂や複視、顔面の運動・知覚障害を生じる危険性がある。また、残存腫瘍が自然縮小する可能性があること<sup>9)</sup>や、海綿静脈洞浸潤に関しても、再増大の危険因子とするか否かについて評価は一定しておらず<sup>5), 9)</sup>、海綿静脈洞内に存在する腫瘍をどこまで摘出するか、未だ一致した見解は得られていない。この問題について考えるためには、残存腫瘍の再増大を予測する因子の検討が必要である。しかし、過去には内分泌学的な分類<sup>5), 10)</sup>やMIB-1 labeling index (LI)<sup>11)–14)</sup>による評価が行われて来たが、MIB-1 LI以外は一定の傾向が認められておらず、未だに有効な予測方法は確立していない。また、magnetic resonance imaging (MRI) 所見についての検討では、腫瘍の硬さとの関連を検討したものや<sup>15)–20)</sup>、growth hormone (GH) 産生腺腫においてT2強調像のintensity patternにより病理組織学的な違いを鑑別しようといった報告<sup>20)</sup>あるものの、再増大の予測に関する検討は行われていない。今回、私は、当科で経験した下垂体腺腫の術後残存症例について、病理組織学的特徴と新たに見出だしたT2強調像の描出パターンか

ら、再増大の予測因子を明らかにすべく検討した。

## II. 対象と方法

山形大学脳神経外科で、2008年7月から2014年3月までに経験した下垂体腺腫の手術症例89例のうち、内部が増強効果を受けない嚢胞性病変で充実部分が殆ど認められなかった症例や、標本量が乏しい、あるいは挫滅が著しく病理組織像の評価に耐えなかった症例を除いた79例を対象とした。

### 1) MRI所見と病理組織像

MRIのT2強調像の所見の違いを4型に分類して検討した。すなわち、①高信号と低信号が細かい粒子で混在するsalt & pepper pattern、②高信号の成分がやや大きく周囲の低信号の中に水玉様に存在するrain drops pattern、③信号の高低を問わず均一なhomogeneous pattern、④出血成分と考えられる低信号を含み異なる3種のintensityが不規則に混在するheterogeneous patternの4種類に分けて検討した(Fig. 1)。なお、T1強調像とGd-DTPA造影像については検討を行ったが、T1強調像は出血や嚢胞成分以外、全ての症例で皮質と等信号を示し、症例ごとの差異は認められなかった。また、Gd-DTPA造影像は症例ごとの差異が大きく、腫瘍サイズの大きいものは同一症例でもスライスにより異なる造影パターンを示し類型化は困難であった。このため、T1強調像と

下垂体腺腫の再増大予測因子の検討

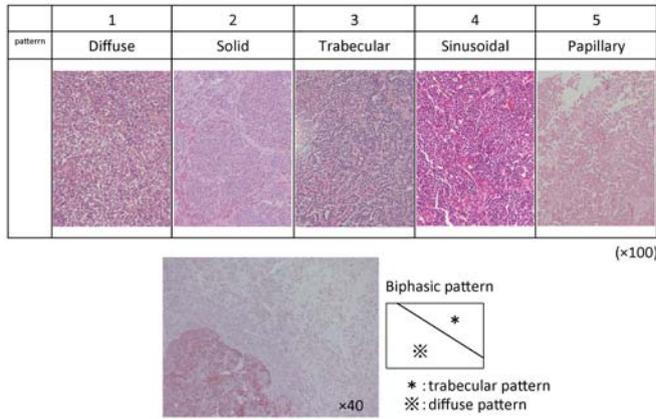


Figure 2. Hematoxylin & eosin染色標本による腫瘍の組織パターンの分類

(上段) 1. diffuse type: 隔壁がほとんど見られず腫瘍細胞がびまん性に均一、2. solid type: 粗な線維性の間質である隔壁が腫瘍細胞を分画、3. trabecular type: 豊富な間質が腫瘍細胞を小柱状に分画、4. sinusoidal type: 小血管が腫瘍細胞を類洞様に分画、5. papillary type: 腫瘍細胞が乳頭状増殖。  
(下段) 組織パターンが同一標本内に2種混在している。

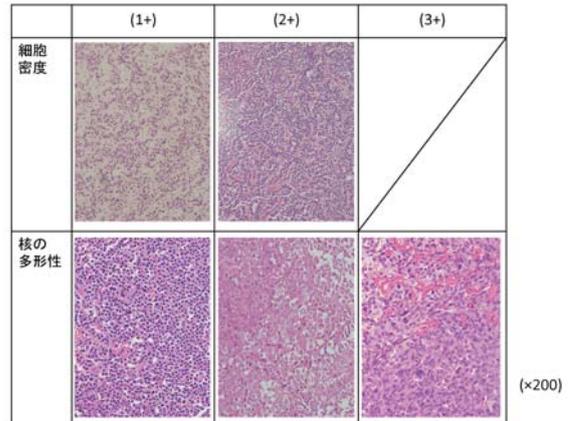


Figure 3. Hematoxylin & eosin染色標本による細胞密度・核の異型性の評価

細胞密度 (1+): 正常に近い、(2+): クロマチン優位で正常より明らかに高い。  
核分裂像 強拡大(×400) 10視野当たりの個数(個)。  
核の多形性 (1+): 多型性が見られず均一、(3+): 核の大小不同・核小体の明瞭化・核形不整と多核腫瘍細胞のうち3種以上存在、(2+): 1+と3+の間。

Gd-DTPA造影像については今回用いなかった。

2) 残存腫瘍の再増大に関する検討

全摘出に至らなかった29例を対象とし再増大に関する検討を行った。残存29例を、術後経過における直近の画像評価により縮小群・不変群・増大群に分類し検討した。

評価項目は年齢、性別、臨床病型、病理組織所見、MIB-1 LI、T2強調像の所見とした。なお、内分泌学的な免疫染色は行っていないため、臨床的にホルモン過剰症状の無い症例の中にゴナドトロピン産生性腺腫、silent adenoma、null cell adenomaが混在している可能性があるが、非機能性腺腫にまとめた。病理組織学には、hematoxylin & eosin染色標本を用いた組織パターンと細胞密度、及び核分裂像・多形性による核の異型性についての評価、elastica & Masson染色標本を用いた間質量及び血管構築の評価、MIB-1 LIによる細胞増殖能を評価した。腫瘍細胞の組織パターンとして、diffuse type, papillary type, sinusoidal typeの3型に分けたNurnbergerら<sup>21)</sup>と Kernohanら<sup>22)</sup>の分類と、細胞の形状のほか間質結合組織や血管も考慮に加えて6型に分類したBailey & Cushingの分類<sup>23)</sup>を参考にして以下の5型に分けて検討した。つまり、1) 隔壁がほとんど見られず腫瘍細胞がびまん性に均一に認められるdiffuse type、2) 腫瘍細胞が粗な線維性の間質である隔壁によって分画されたsolid type、3) 豊富な間質

により腫瘍細胞が小柱状に分画されたtrabecular type、4) 細胞間の小血管により類洞様に認められるsinusoidal type、5) 腫瘍細胞が乳頭状増殖を示すpapillary typeである (Fig.2)。腫瘍細胞の異型性については、細胞密度を正常に近いものは1+、正常より明らかに高いものは2+とした2段階評価、核分裂像は強拡大(×400) 10視野当たりの個数での評価、核の多形性については、核の大小不同、核小体の明瞭化、核形不整と多核の腫瘍細胞のうち3種以上認められるものを3+、所見が均一なものを1+、その中間を2+と3段階での評価を行った (Fig.3)。間質量・血管の構築については、間質量・血管数を弱拡大(×4)で標本全体を確認し、それらが視野当たりに占める面積が30%以上を3+、10%未満を1+、10~30%を2+とした3段階で、血管の拡張・網目状血管についてはその有無で評価した (Fig.4)。それぞれの所見は、熟練した病理診断医と脳神経外科医の2名で確認した。MIB-1 LIについては、免疫染色後の標本をGunma-LI<sup>24)</sup>を用いて計測した。統計学的な評価は、年齢・MIB-1 LI・核の多形性・間質量・血管数はBonferroni補正を加えたMann-Whitney U検定で、性別及びMRI・その他の病理組織所見の比較についてはYates補正を加えたm×n Chi二乗検定を用いて行い、いずれもtwo-tail testでp<0.05を有意とした。

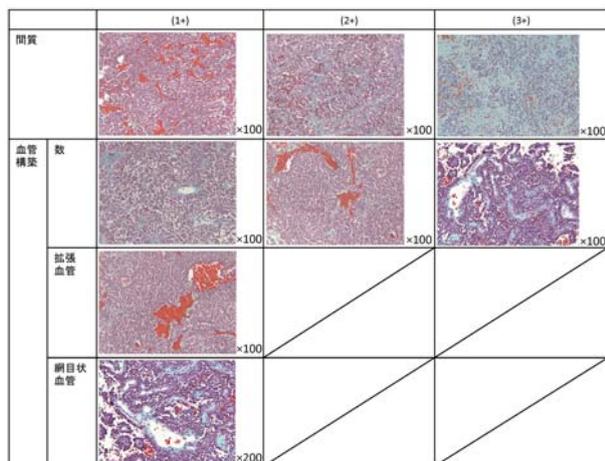


Figure 4. Elastica & Masson染色標本による間質と血管構築の評価

間質と血管が視野当たりに占める面積を求め、(3+) : 30%以上、(2+) : 10~30%、(1+) : 10%未満、と定義。血管の拡張・網目状血管はその有無で評価した。

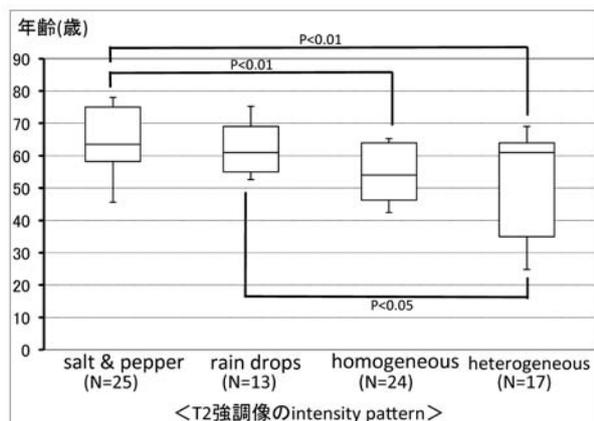


Figure 6. 79例におけるT2強調像のintensity pattern別年齢分布

heterogeneous patternはsalt & pepper pattern、rain drops patternよりも有意に年齢が低く ( $p<0.01$ 、 $p<0.05$ )、homogeneous patternはsalt & pepper patternよりも有意に低かった ( $p<0.01$ )。

### Ⅲ. 結果

#### 1) MRI所見と病理組織像の検討

79例の臨床病型の内訳は非機能性下垂体腺腫 (non-functioning pituitary adenoma: NPFA) 57例 (72%)、成長ホルモン産生腺腫 (GH producing adenoma: GHoma) 13例 (17%)、乳汁分泌ホルモン産生腺腫 (prolactin producing adenoma: PRLoma) 5例 (6%)、甲状腺刺激ホルモン産生腺腫 (thyroid

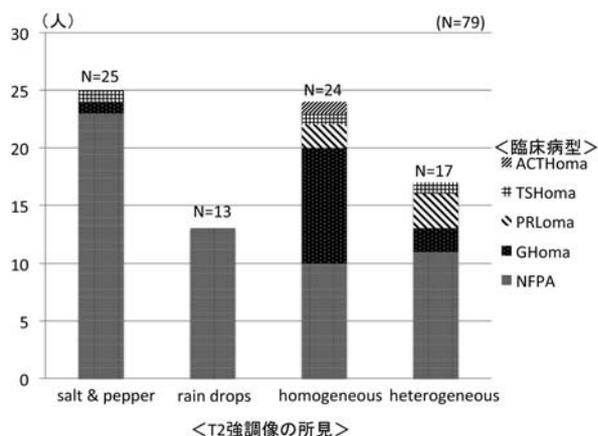


Figure 5. 79例におけるT2強調像のintensity pattern別臨床病型

各Patternで臨床病型の構成に有意な差は認められなかった。

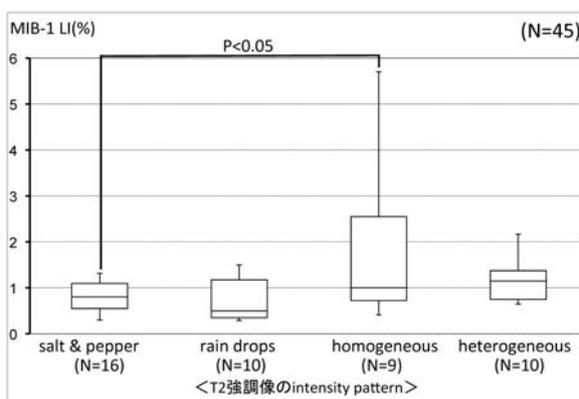


Figure 7. 79例におけるT2強調像のintensity pattern別MIB-1 LI

salt & pepper patternに比べhomogeneous patternは有意にMIB-1 LIが高かった ( $p<0.05$ )。

stimulating hormone producing adenoma: TSHoma) 3例 (4%)、副腎皮質刺激ホルモン産生腺腫 (adrenocorticotrophic hormone producing adenoma: ACTHoma) 1例 (1%) であった。

T2 強調像の所見で分類した結果はsalt & pepper pattern 25例、rain drops pattern 13例、homogeneous pattern 24例、heterogeneous pattern 17例であった (Fig.5)。内分泌学的な臨床病型の構成に有意な差は認められなかったが、homogeneous patternで機能性腺腫の割合が高い傾向にあった。各群の性別はsalt &

Table 1. 79例における病理組織学的検討

MRIのT2強調画像でのhomogeneous patternはsalt & pepper patternに比べてMIB-1 LIが有意に高く、salt & pepper pattern及びheterogeneous patternに比べ、間質量の少ない症例が有意に多い ( $p<0.05$ )。

T2強調像の所見 病理組織学的所見	salt & pepper (N=25)	rain drops (N=13) ( $p<0.05$ )	homogeneous (N=24)	heterogeneous (N=17)	p値
①MIB-1 LI(N=45)	[N=16] 平均0.83	[N=10] 平均0.74	[N=9] 平均2.49	[N=10] 平均1.24	0.040* ( $<0.05$ )
②H&E染色(N=79) 増殖パターン diffuse	[N=25] 9	[N=13] 3	[N=24] 9	[N=17] 2	0.74
solid	8	3	5	6	
trabecula	5	1	3	2	
sinusoid	0	1	4	1	
papillary	3	5	3	6	
増殖パターン 1相性	8	8	19	8	0.025* ( $<0.05$ )
2相性	17	5	5	9	
細胞密度 1+	11	9	16	7	0.38
2+	14	4	8	10	
異型性 (1)核分裂像 0	20	8	14	12	0.91
1	4	5	8	4	
2	1	0	2	1	
②核多形性 -	0	0	0	1	0.91
1+	16	8	10	10	
2+	6	5	10	4	
3+	3	0	4	2	
③E&M染色(N=74)	[N=24] ( $p<0.05$ )	[N=11] ( $p<0.05$ )	[N=22] ( $p<0.05$ )	[N=17]	0.033* ( $<0.05$ )
間質量 1+	13	6	16	9	
2+	10	4	5	2	
3+	1	1	1	6	
血管 (1)数 1+	16	8	13	8	0.63
2+	7	2	8	9	
3+	1	1	1	0	
②拡張血管	あり:なし=3:21	あり:なし=0:11	あり:なし=4:18	あり:なし=5:12	0.48
③網目状血管	あり:なし=10:14	あり:なし=3:8	あり:なし=3:19	あり:なし=4:13	0.33

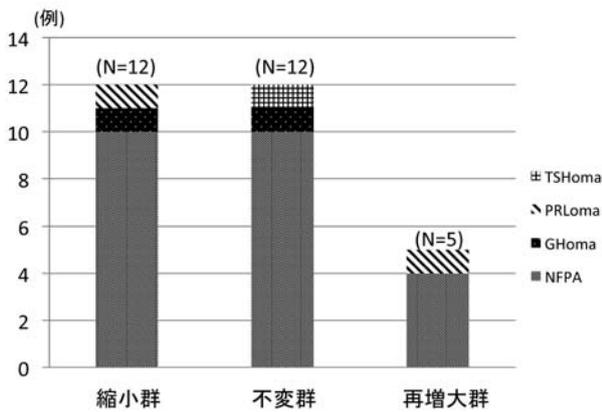


Figure 8. 残存29例における臨床経過別の臨床病型各群で有意な差は認められなかった。

pepper patternは男性11人、女性14人、rain drops pattern男性9人、女性4人、homogeneous pattern男性12人、女性12人、heterogeneous pattern男性12人、女性5人で有意差は認められなかった ( $p=0.46$ )。年齢はsalt & pepper patternがheterogeneous patternに比べ有意に高かった (Fig.6)。

T2強調像でhomogeneous patternはsalt & pepper patternに比べMIB-1 LIが有意に高かった (Fig.7)。腫瘍細胞の組織パターンには有意差が認められ、salt & pepper patternでは2種が混在し、homogeneous patternは単一の組織パターンを示した。間質量はsalt & pepper pattern、heterogeneous patternに比べ

Table 2. 残存29例における臨床像・病理組織学的検討

臨床経過を見ると、再増大群は間質量の少ない症例が有意に多い ( $p<0.01$ )。

	縮小群(N=12)	不変群(N=12)	増大群(N=5)	p値
年齢	26~78歳(平均57.4歳)	42~78歳(平均60.0歳)	23~62歳(45.2歳)	0.16
性別	男:女=7:5	男:女=7:5	男:女=1:4	0.61
病理組織学的所見				
①MIB-1 LI	平均1.46	平均0.89	平均1.73	0.053
②H&E染色				
増殖パターン diffuse	1	4	2	0.94
solid	4	3	1	
trabecula	2	4	0	
sinusoid	1	0	1	
papillary	4	1	1	
増殖パターン 1相性	4	5	3	0.86
2相性	8	7	2	
異型性 (1)細胞密度 +	8	5	2	0.69
2+	4	7	3	
②核分裂像 0	11	6	3	0.39
1	1	6	1	
2	0	0	1	
③核多形性 +	8	7	3	0.37
2+	4	4	2	
3+	0	4	0	
③E&M染色				
間質量 +	8	1	5	0.038* ( $<0.05$ )
2+	1	8	0	
3+	3	3	0	
血管 (1)数 ±	1	1	2	0.850
+	4	6	1	
2+	7	5	2	
②拡張血管	あり:なし=3:9	あり:なし=2:10	あり:なし=1:4	0.876
③網目状血管	あり:なし=4:8	あり:なし=4:8	あり:なし=1:4	0.98

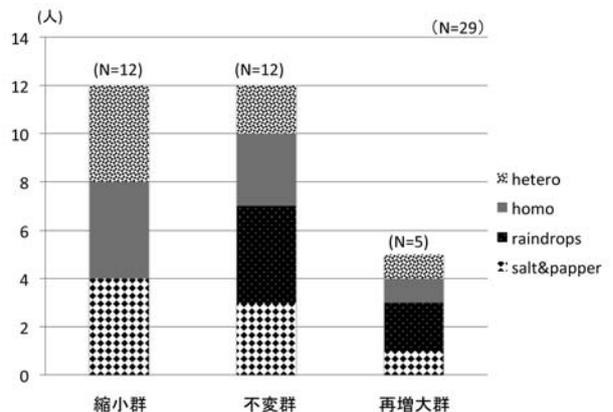


Figure 9. 残存29例における臨床経過別T2強調像のintensity pattern各群で有意な差は認められなかった。

homogeneous patternは有意に少ない症例が多かった。網目状血管はsalt & pepper patternで多い傾向にあったが有意差はなく、その他、細胞の異型性・血管構築で有意差は認められなかった (Table 1)。

2) 残存症例29例における検討

残存症例29例の臨床病型の内訳は非機能性腺腫24例、GH産生腺腫2例、PRL産生腺腫2例、TSH産生腺腫1例であった。術後経過による分類は、縮小群12例、不変群12例、増大群5例で、術後から平均1050日経過した時点での評価となった。縮小群、不変群、増大群の平均年齢はそれぞれ57.4歳、60.0歳、45.2歳と増大群で年齢が若い傾向が見られたが、有意差は無

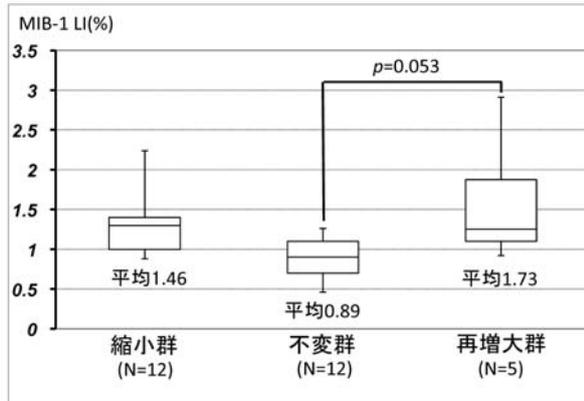


Figure 10. 残存29例における臨床経過別のMIB-1 LI  
再増大群は不変群と比べ、MIB-1 LIが高値である傾向が見られた。

かった。また、各群の性別および臨床病型の構成に差は認められず (Fig.8)、T2強調像の所見の内訳に有意差は認められなかった (Fig.9)。

縮小群、不変群、増大群において、病理組織学的に有意差を認めたものは間質量のみであり、有意に増大群で少ない症例が多く、不変群で多い症例が多かった。組織パターン・細胞の異型性・血管構築での差異は認められず、MIB-1 LIの平均は縮小群1.46、不変群0.88、増大群1.73で、有意差は認められなかったが、不変群で低く増大群で高い傾向を示した (Fig.10)。腫瘍の増殖に関連すると考えられる血管の形態異常である網目状血管は、縮小・不変群で見られる頻度が高いように見られたが有意差は認められなかった (Table 2)。

#### IV. 考察

残存した下垂体腺腫の再増大の予測因子としてMIB-1 LI<sup>11-14)</sup>や血管増生<sup>12)</sup>等の病理学的検討はこれまで存在したが、今回明らかになった間質量に関する報告はこれまでに無く、初めての発見である。

間質量が乏しい事と増大傾向との関連、不変群で間質量が豊富である事について参考となる報告は無く、間質量と再増大との関係性は不明である。一般に胃癌や大腸癌などの消化器系腺癌においては、スキルス胃癌に代表されるように、悪性度が高くなるほど間質量が増えるとされている。しかし、今回の検討では逆の結果となっており、消化器系腺癌とは異なる、細胞増加による相対的な間質量の減少を表しているのかもしれない。推察ではあるが、間質量が豊富であれば、腫

瘍細胞が増殖する空間が狭くなり、また、周囲への浸潤の障害壁となり腫瘍を封じ込めることが出来るかもしれない。

下垂体腺腫の一部は他の頭蓋内腫瘍に比べMRIのT2強調像で比較的特徴的な所見を示し、特にsalt & pepper patternの画像は他の頭蓋内腫瘍や内分泌腫瘍と比べても、特徴的であると思われる。この所見の意義は不明とされて来たが、salt & pepper patternは病理組織像において2種の組織パターンが混在することが示された。Rain drops patternはsalt & pepper patternの移行型と予測したが、最大の特徴である組織パターンは、必ずしも2種が混在する症例が多い訳ではなく、所見の相違は全く異なる病理所見に起因する可能性がある。Heterogeneous patternはいずれの所見にせよ出血成分が加われば生じうる所見であると考えられた。また、残存29例の検討では有意差が認められず、傾向が認められるにとどまるが、79例の検討ではhomogeneous patternがsalt & pepper patternに比べMIB-1 LIが有意に高かった。再増大群ではMIB-1 LIが高値となることは既に報告があり<sup>11-14)</sup>、今後、症例数を重ねることでhomogeneous patternと再増大の関係が明らかになり、MRIによる初めての再増大の予測因子となりうる可能性はあると考えられた。なお、縮小群は不変群よりもMIB-1 LIは高値を示したが、縮小に至るメカニズムについては腫瘍の病理組織学的な性質のみではなく、手術操作による血流動態の変化など別の因子が関与している可能性があると考えられる。また、今回、組織的に間質量が再増大の予測因子となる事が示された事から、今後、間質量を評価できる撮像法が開発できれば、T2強調像と共にもう一つの増大予測所見となる可能性も示唆された。腫瘍細胞の異型性は予後との関連性は認められず、術中の迅速診断で間質量を評価し、再増大の危険性が高いと判断されれば、鞍外に伸展した腫瘍まで摘出範囲を広げる術式である拡大蝶形骨洞手術の適応を決めることが出来ると考えられた。

#### V. 結語

今回、下垂体腺腫術後の増大・縮小に関わる因子を検討した。その結果、MRIの所見についてはT2強調像のhomogeneous patternが再増大に関係している可能性があり、また、病理組織学的に間質量の乏しい症例は、残存腫瘍が再増大する可能性が高いことを初めて明らかにした。間質量を評価できる撮像法が開発できれば、T2強調像と共に再増大の評価に用いることがで

きる可能性も示唆された。

## VI. 謝辞

本研究及び学位論文の作成にあたり、嘉山孝正教授、佐藤慎哉教授、山川光徳教授、園田順彦教授、および御指導下さいました諸先生方に感謝の気持ちと御礼を申し上げたく、謝辞にかえさせていただきます。

## 参考文献

1. Ciric I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L, Garces R: Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. *J Neurosurg* 59: 395-401, 1983
2. Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JH, Neelis KJ, Schroyen MA, et al.: Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1796-1801, 2006
3. Greenman Y, Ouaknine G, Veshchev I, Reider-Groswasser II, Segev Y, Stern N: Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth. *Clin Endocrinol(Oxf)* 58: 763-769, 2003
4. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM: Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary* 15: 71-83, 2012
5. Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C, et al.: Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *Eur J Endocrinol* 163: 193-200, 2010
6. Kitano M, Taneda M, Shimono T, Nakao Y: Extended transsphenoidal approach for surgical management of pituitary adenomas invading the cavernous sinus. *J Neurosurg* 108: 26-36, 2008
7. Woodworth GF, Patel KS, Shin B, Burkhardt JK, Tsiouris AJ, McCoul ED, et al.: Surgical outcomes using a medial-to-lateral endonasal endoscopic approach to pituitary adenomas invading the cavernous sinus. *J Neurosurg* 120: 1086-1094, 2014
8. Zhao B, Wei YK, Li GL, Li YN, Yao Y, Kang J, et al.: Extended transsphenoidal approach for pituitary adenomas invading the anterior cranial base, cavernous sinus, and clivus: a single-center experience with 126 consecutive cases. *J Neurosurg* 112: 108-117, 2010
9. Berkman S, Schlaffer S, Buchfelder M: Tumor shrinkage after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenoma. *J Neurosurg* 119: 1447-1452, 2013
10. Cho HJ, Kim H, Kwak YJ, Seo JW, Paek SH, Sohn CH, et al.: Clinicopathologic analysis of pituitary adenoma: a single institute experience. *J Korean Med Sci* 29: 405-410, 2014
11. Hsu CY, Guo WY, Chien CP, Ho DM: MIB-1 labeling index correlated with magnetic resonance imaging detected tumor volume doubling time in pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol* 162: 1027-1033, 2010
12. 程塚 明, 林 恵充, 田中達也: 当科における下垂体腺腫再発ないし再増大の検討. *日本内分泌学会雑誌* 83: 9-14, 2007
13. Ekramullah SM, Saitoh Y, Arita N, Ohnishi T, Hayakawa T: The correlation of Ki-67 staining indices with tumour doubling times in regrowing nonfunctioning pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 138: 1449-1455, 1996
14. Ogawa Y, Ikeda H, Tominaga T: Clinicopathological study of prognostic factors in patients with pituitary adenomas and Ki-67 labeling index of more than 3%. *J Endocrinol Invest* 32: 581-584, 2009
15. Hagiwara AI, Inoue Y, Wakasa K, Haba T, Tashiro T, Miyamoto T: Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormone-producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation. *Radiology* 228: 533-538, 2003
16. Chakraborty S1, Oi S, Yamaguchi M, Tamaki N, Matsumoto S: Growth hormone-producing pituitary adenomas: MR characteristics and pre- and postoperative evaluation. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 33: 81-85, 1993
17. Iuchi T1, Saeki N, Tanaka M, Sunami K, Yamaura A: MRI prediction of fibrous pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 140: 779-786, 1998
18. Naganuma H, Satoh E, Nukui H: Technical considerations of transsphenoidal removal of fibrous pituitary adenomas and evaluation of collagen content and subtype in the adenomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 42: 202-212, discussion 213, 2002
19. Mahmoud OM, Tominaga A, Amatya VJ, Ohtaki M, Sugiyama K, Sakoguchi T, et al.: Role of PROPELLER diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient in the evaluation of pituitary adenomas. *Eur J Radiol* 80: 412-417, 2011
20. Pierallini A, Caramia F, Falcone C, Tinelli E,

- Paonessa A, Ciddio AB, et al.: Pituitary macroadenomas: preoperative evaluation of consistency with diffusion-weighted MR imaging-initial experience. *Radiology* 239: 223-231, 2006
21. Nurnberger JI, Korey SR: Pituitary chromophobe adenoma. A clinical study of the sellar syndrome, metabolism, therapy. New York, Springer Publishing Co. 1953
22. Kernohan JW, Sayre GP: Tumors of the pituitary gland and infundibulum. Atlas of tumor pathology. section X-Fascicle 36, Armed Forces Inst. Path. Washington, D.C. 1956
23. Bailey P, Cushing H: Studies in acromegaly. VII. The microscopical structure of the adenomas in acromegalic dyspituitarism (fugitive acromegaly). *Am J Path* 4: 545, 1928
24. Gaku Tanaka, Yoichi Nakazato: Automatic quantification of the MIB-1 immunoreactivity in brain tumors. In: Watanabe K, et al. (Eds): *Developments in Neuroscience. Proceedings of the 3rd International Mt. Bandai Symposium for Neuroscience and the 4th Pan-Pacific Neurosurgery Congress. International Congress Series 1259: 15-19, 2004*

## **Research of predictive factors for regrowth with magnetic resonance imaging and pathological findings after endoscopic transsphenoidal surgery of pituitary adenoma**

**Miiko Ito\***, **Shinya Sato\*\***, **Mitsunori Yamakawa\*\*\***,  
**Takamasa Kayama\*\*\*\***, **Yukihiko Sonoda\***

*\*Department of Neurosurgery, Yamagata University Faculty of Medicine*

*\*\*General Medical education Center, Yamagata University Faculty of Medicine*

*\*\*\*Department of Pathological Diagnostics, Yamagata University Faculty of Medicine*

*\*\*\*\*Cancer Center, Yamagata University Faculty of Medicine*

### **ABSTRACT**

Surgery for pituitary adenoma has been performed as less invasive management. On the other hand, extended transsphenoidal surgery came to be spread with development of surgical instruments such as endoscope, neuronavigation system, and so on. But removal of tumor invaded into cavernous sinus is controversial. The purpose of this study was to investigate predictive factors for regrowth with magnetic resonance imaging (MRI) and pathological findings after endoscopic transsphenoidal surgery of pituitary adenoma.

79 consecutive patients operated for pituitary adenoma between 2008 and 2014 were included. We classified them in 4 patterns (salt & pepper pattern, rain drops pattern, homogenous pattern and heterogeneous pattern) by findings of T2 weighted imaging on MRI, and studied retrospectively by clinical course, preoperative MRI findings and pathological examination.

In patients showing homogenous pattern stromal elements were poor compared to salt & pepper pattern and heterogeneous pattern, MIB-1 labeling index was higher than salt & pepper pattern significantly. Most of patients suffering regrowth had not so much stroma.

These results indicate that patients with poor stromal components of pituitary adenoma have higher risk of regrowth. Stromal components study with preoperative MRI and intraoperative frozen-section diagnosis was found to be useful in prediction of regrowth.

**Key words** : pituitary adenoma, transsphenoidal surgery, regrowth, intensity patterns of T2 weighted imaging, stromal components