

УДК 617.73-006.:723-03:618.17-085-006-432

DOI: 10.22141/2224-0721.16.5.2020.212746

 Урманова Ю.М. , Миртухтаева М.Б.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии МЗ РУз имени акад. Е.Х. Туракулова, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Маркеры агрессивности течения неактивных аденом гипофиза с инвазивным ростом. Обзор литературы

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2020;16(5):421-426. doi: 10.22141/2224-0721.16.5.2020.212746

Резюме. Гормонально неактивные аденомы гипофиза представляют собой морфологически гетерогенную группу и подразделяются на «немые» аденомы, которые обладают иммунореактивностью к тропным гормонам и похожи по строению на типичные аденоциты, но не приводят к развитию клинических признаков гормональной гиперсекреции, и опухоли, не имеющие специфических маркеров и сходства с аденогипофизарными клетками (ноль-клеточные опухоли и онкоцитомы). Согласно проводимым исследованиям, все типы «немых» аденом имеют различные биологическую активность, секреторный потенциал и исходы в послеоперационном периоде. Активное выявление «немых» аденом гипофиза при проведении иммуногистохимического анализа позволяет не только выявить пациентов из группы высокого риска рецидива заболевания, но и выработать оптимальную тактику лечения и дальнейшего наблюдения, определить показания и оценить целесообразность медикаментозной и лучевой терапии после проведенного нейрохирургического вмешательства. Обзорная статья посвящена вопросам поиска прогностических маркеров инвазивного роста неактивных аденом гипофиза. Высокий уровень Ki-67 может рассматриваться как независимый фактор и маркер неблагоприятного прогноза при аденомах гипофиза. У больных, аденомы которых имеют высокий уровень пролиферативной активности, чаще наблюдается инвазивный рост аденомы, а также ее злокачественное перерождение — развитие аденокарциномы. Этот маркер не зависит от других негативных прогностических признаков — возраста и пола пациента, размера аденомы. Кроме того, повышение уровня пролиферации чаще наблюдается в соматотропиномах и пролактиномах. В последние годы существенно изменилось представление о клеточной и молекулярной биологии опухолей гипофиза. Известно, что транскрипционные факторы регулируют трансформацию клеток-предшественников питуицитов в зрелые секреторные клетки во время эмбриогенеза. Поэтому продолжается поиск прогностических критериев для аденом.

Ключевые слова: неактивные аденомы гипофиза; инвазивный рост; маркеры агрессивности; обзор

Аденома гипофиза представляет собой опухоль эндокринной системы, проявлением которой служит гипер- или гипосекреция гормонов передней доли гипофиза, а также клинические симптомы, вызванные воздействием новообразования на окружающие sellarную область анатомические структуры [1]. Среди интракраниальных опухолей аденомы гипофиза занимают третье место, составляя от 7,3 до 18 % от всех ве-

рифцированных опухолей мозга и поражая лиц преимущественно работоспособного возраста, на которых приходится около 75 % всех случаев заболевания [2].

Аденомы гипофиза представляют собой доброкачественные новообразования передней доли гипофиза, на которые приходится 10–15 % от всех внутримозговых опухолей [3]. Они являются одними из наиболее распространенных первичных внутримозговых опухо-

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для корреспонденции: Урманова Юлдуз Махаммадова, доктор медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, детской эндокринологии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, ул. Богишамол, 223, г. Ташкент, 100140, Республика Узбекистан; e-mail: yulduz.urmanova@mail.ru

For correspondence: Yulduz Urmanova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of endocrinology, pediatrics endocrinology, Tashkent pediatric medical institute, Bagishamol st., 223, Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan; e-mail: yulduz.urmanova@mail.ru

Full list of author information is available at the end of the article.

лей [4]. Некоторые из этих новообразований являются локально инвазивными. Только очень небольшая часть (0,1–0,2 %) также показывает признаки злокачественности. Аденомы гипофиза чаще наблюдаются у женщин в возрасте до 30 лет, однако в более старшем возрасте заболевание чаще встречается у мужчин [3]. Возможным объяснением этого является то, что такие симптомы, как аменорея или галакторея, становятся причиной диагноза у молодых женщин.

Говоря об аденомах гипофиза, необходимо проводить различие между гормонпродуцирующими и гормонально неактивными опухолями. Кроме того, аденомы гипофиза подразделяются на макроаденомы (> 1 см) и микроаденомы (< 1 см). Характер роста этих опухолей может быть очень различным. По мере увеличения размера опухоли может происходить супраселлярное расширение с компрессией зрительного хиазма или параселлярной инвазией в кавернозный синус. Редко при пролактиномах из-за инвазивного роста вдоль основания черепа происходит разрыв в клиновидной пазухе. Иногда опухоли диагностируются очень поздно, размером более 4 см. В этих случаях говорят о гигантских аденомах. Это может быть локальное сдавление в области гипоталамуса, окклюзия спинномозговой жидкости в области III желудочка, что приводит к гидроцефалии [4].

По данным M. Gruppetta и J. Vassallo, распространенность макроаденом гипофиза составляет 40–67 на 100 000 населения при стандартном отклонении уровня (COU) в пределах 1–90/100 000 в год [3]. Гигантские гипофизарные аденомы (более 40 мм) определены у 4–8 % от всей когорты при COU в пределах 0–18/100 000 в год. Гигантские пролактиномы составили 4–7 % от всех пролактином (COU 0–07/100 000 в год), в то время как частота гигантских неактивных аденом гипофиза (НАГ) достигала 6 % от всех НАГ (COU 0–12/100 000 в год). При этом были выявлены значимые различия в степени супраселлярного и инфраселлярного расширения между различными подтипами макроаденомы и в вертикальных дополнительных индексах. Гипофизарные макроаденомы с инвазией в пещеристые синусы имели достоверно большие размеры, такие же — опухоли без инвазии [3].

Гигантские аденомы гипофиза составляют около 6–10 % от всех опухолей гипофиза. В основном это клинически нефункционирующие аденомы, встречающиеся преимущественно у мужчин. Вместе с тем в литературе нет однозначной классификации опухолей гипофиза по размерам. Так, отсутствуют классификации аденом гипофиза, отражающие в полной мере размеры опухоли, пути ее распространения, характер роста, гормональную активность, что представляет определенные трудности для формирования развернутого клинического диагноза, тактики хирургического лечения и коррекции гормональных нарушений [7].

Многими исследованиями было установлено, что размер опухоли оказывает значительное влияние на клиническое течение аденом гипофиза [8]. Это затрагивает и кратковременные факторы (начальные симптомы, неотложные хирургические вмешательства,

их объем, послеоперационные осложнения), а также долгосрочные параметры (рецидивы после операций, метаболические, эндокринные, офтальмологические результаты лечения).

По результатам аутопсий, среди лиц без указаний на эндокринную патологию встречаемость аденом гипофиза без клинических признаков эндокринных нарушений находится в пределах от 1,5 до 31 % [8]. Средняя частота выявления аденом составляет 10,7 %. Количество выявляемых аденом распределяется поровну между мужчинами и женщинами без достоверных различий в разных возрастных группах (диапазон — 16–86 лет). Практически все аденомы, за исключением 7 случаев, имели размер менее 1 см в диаметре. По результатам иммуногистохимического анализа материала, в 39,5 % случаев отмечалась иммуноэкспрессия в отношении пролактина, в 13,8 % — аденокортикотропного гормона, в 7,2 % — гонадотропинов [9, 10].

Принимая во внимание то, что поздняя диагностика НАГ обусловлена стертостью клинической картины, в настоящее время проводятся исследования, направленные на поиск новых чувствительных и специфичных маркеров заболевания. Отдельно среди них выделяют гранины. Они относятся к классу гликопротеинов, обладающих гормоноподобным действием. Гранины принимают непосредственное участие в регуляции синтеза, секреции пептидных гормонов и их предшественников, нейротрансмиттеров, разных факторов роста, а также влияют на регуляторные механизмы после высвобождения гормонов [11].

Учитывая влияние гранинов на синтез и секрецию биологически активных пептидов, в том числе гликопротеиновых гормонов гипофиза, актуальным представляется их изучение в качестве маркеров скрытого секреторного потенциала различных гистологических типов НАГ, а также возможных предикторов более агрессивного течения и рецидива заболевания. Разработка и внедрение новых маркеров могут стать основой оптимизации диагностики, лечения и послеоперационного наблюдения данной группы пациентов [12].

НАГ являются наиболее распространенными опухолями гипофиза и в основном проникают в кавернозный синус или твердую мозговую оболочку. Данные свидетельствуют о том, что Wnt inhibitory factor 1 (WIF1) может быть потенциальным биомаркером агрессивности НАГ. При этом miRNA-137 играет важную роль в сигнальном пути Wnt, влияя на метилирование промотора WIF1 [12, 13].

Изучение опухолевой ткани НАГ с помощью иммуноцитохимического метода, *in vitro* и *in situ* гибридизации исследований показали, что в 88,6 % случаев они способны синтезировать и секретировать гипофизарные гормоны, главным образом гонадотропины и общую α -субъединицу гликопротеиновых гормонов. Наиболее частое выявление α -субъединиц гликопротеиновых гормонов показывает, что опухоли происходят из общих клеток и являются, по сути, гонадотропинами с малой функциональной активностью. Сложность состоит в распознавании их клинически, так как отсутствуют типичные эндокринные симптомы [14].

В литературе нет однозначной классификации опухолей гипофиза по размерам. G. Raverot et al. [15] предложили новую прогностическую клинко-патологическую классификацию опухолей гипофиза по размеру опухоли (микро-, макро- и гигантская), типу (гиперпродукция пролактина, СТГ, ФСГ/ЛГ, АКТГ и ТТГ) и степени (степень 1a — неинвазивная опухоль; 1b — неинвазивная и пролиферативная; 2a — инвазивная; 2b — инвазивная и пролиферативная; 3 — метастатическая). В дополнение к этой классификации были идентифицированы многочисленные молекулярные прогностические маркеры, позволяющие улучшить клиническое течение. Классификация позволяет идентифицировать маркеры прогноза и помогает клиницисту предложить индивидуальные методы лечения для отдельных пациентов, у которых опухоли имеют высокий риск рецидива.

Хотя экспрессия нескольких биологических маркеров была исследована и коррелировала с инвазивностью и/или агрессивным поведением, не было найдено ни одного маркера, который мог бы предсказать поведение опухоли. Авторы [15] сосредоточились на биомаркерах, которые, по-видимому, коррелируют с инвазивным и агрессивным поведением опухолей гипофиза. Они предложили назвать такие агрессивные инвазивные опухоли класса 2b с высоким риском рецидива «опухоль, подозреваемая на злокачественность». Недавние исследования генома, идентифицирующие новые молекулярные маркеры, связанные с опухолью, могут помочь выявить целевые методы лечения. Среди этих маркеров идентификация специфических геномных изменений, изучаемых на фиксированной ткани, кажется многообещающей в плане лучшей классификации пациентов с высоким риском рецидива.

Факторы роста фибробластов (FGF) и их рецепторов (FGFR) регулируют рост, дифференцировку, миграцию и ангиогенез. FGF2 и FGF4 экспрессируются в гипофизе. В опухолях исчезают FGFR2, регулирующие MAGEA3, и усеченная изоформа FGFR4, происходящая из опухоли гипофиза (pdt-FGFR4). Экспрессия последних индуцирует инвазивный рост опухолевых клеток гипофиза *in vivo* с потерей мембранной экспрессии N-кадгерина. Более того, pdt-FGFR4 взаимодействует с полисиалированной формой NCAM, которая коррелирует с инвазивностью. Экспрессия эндокана, протеогликана, секретируемого эндотелиальными клетками, связана с размером и прогрессированием опухолей гипофиза [16]. Уровни экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) и гена, трансформирующего опухоль гипофиза (РТТГ), который относится к семейству секуринов, значительно выше при инвазивных аденомах гипофиза [17].

Гормонально неактивные аденомы гипофиза представляют собой морфологически гетерогенную группу и подразделяются на «немые» аденомы, обладающие иммунореактивностью к тропным гормонам и имеющие сходство по строению с типичными аденоцитами, но не приводящие к развитию клинических признаков гормональной гиперсекреции («немые» гонадо-, кортико-, сомато-, тирео- и маммотропиномы), и опухоли, не

имеющие специфических маркеров и сходства с адено-гипофизарными клетками (ноль-клеточные опухоли и онкоцитомы). Согласно проводимым исследованиям, все типы «немых» аденом имеют различные биологическую активность, секреторный потенциал и исходы в послеоперационном периоде. Активное обнаружение «немых» НАГ при проведении иммуногистохимического анализа позволяет не только выявить пациентов из группы высокого риска рецидива заболевания, но и выработать оптимальную тактику лечения и дальнейшего наблюдения, определить показания и оценить целесообразность медикаментозной и лучевой терапии после проведенного нейрохирургического вмешательства [1].

Выявлены биомаркеры, имеющие ключевое значение для инвазивности трех подтипов НАГ (ноль-клеточные аденомы, онкоцитомы и гонадотропные аденомы). Уровень экспрессии гена EZR выше с точки зрения инвазивности. Поэтому EZR является новым биомаркером с точки зрения инвазии среди трех подтипов НАГ [18].

Как видим, НАГ — неоднородная группа, состоящая преимущественно из опухолей, имеющих гонадотропное происхождение, реже — кортикотропное, пролактотропное или соматотропное с секреторным потенциалом, недостаточным для выявления увеличения в крови уровня соответствующих гормонов передней доли гипофиза и развития специфической клинической картины, что приводит к поздней диагностике опухоли на стадии макроаденомы, вызывающей симптомы объемного образования хиазмально-селлярной области [19]. Молекулярный дефект, приводящий к гипофизарному туморогенезу, остается неизвестным. Мутации генов CDK4 и KLF6 не играют ведущей роли в патогенезе спорадических опухолей гипофиза. Постепенно увеличивающийся объем опухоли (супра- и латероселлярное распространение) играет основную роль в возникновении первых симптомов НАГ, появляющихся в возрастной группе 31–50 лет и состоящих в основном из половых нарушений (олигоменорея/аменорея, галакторея у женщин, снижение либидо и потенции у мужчин), обусловленных гиперпролактинемическим или гипогонадотропным гипогонадизмом (результат соответственно супраселлярного распространения опухоли и сдавления опухолью нормального гипофиза). Диагностический подход включает исследование поля зрения, оценку целостности всех систем гормонов передней доли гипофиза и магнитно-резонансную томографию для определения размера и расширения опухоли.

Исследователи из Южной Кореи идентифицировали отличительные молекулярные сигнатуры инвазивных НАГ по сравнению с неинвазивными НАГ, используя профилирование экспрессии генов посредством секвенирования РНК. В общей сложности были дифференцированы 700 генов. Установлено, что инвазивные НАГ имеют различные профили экспрессии генов по сравнению с неинвазивными НАГ. Местное подавление иммунного ответа и передачи сигналов трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) может повысить склонность НАГ к инвазивности [20].

TGF- β является одним из наиболее важных тканевых факторов, секретируемых при развитии эпителиальных опухолей. Повышенная экспрессия TGF- β_1 в опухолях способствует ангиогенезу, супрессии иммунной системы, а также выживанию раковых клеток, увеличивая их рост, миграцию, инвазию.

В другом ретроспективном исследовании [16] под наблюдением находились 97 пациентов с аденомами гипофиза различной этиологии с оценкой прогностической ценности MCM7 и Ki-67 иммуногистохимическими методами, а также ядерной экспрессии p53 и митотического индекса. Установлено, что MCM7 является более надежным и информативным прогностическим маркером клинического исхода у пациентов с НАГ по сравнению с Ki-67 [16].

У подавляющего большинства НАГ наблюдается доброкачественное течение. В исследовании [21] проведена оценка потенциальных маркеров инвазии и пролиферации у 50 пациентов после операции по поводу опухоли размером более 30 мм в течение $15,2 \pm 4,8$ года. Авторами проанализированы три биомаркера ткани: p53, Ki-67 и c-erbB2. При этом не установлено достоверного отношения Ki-67 ($p = 0,23$) и c-erbB2 ($p = 0,71$) к развитию опухоли. Наличие маркера p53 ($p = 0,003$), параселлярная инвазия ($p = 0,03$) и стадия процесса 2В ($p = 0,01$) были связаны с худшим исходом болезни. Параселлярную инвазию можно рассматривать в качестве фактора прогноза рецидива опухоли. Выраженный супраселлярный рост следует оценивать как параметр инвазии с последующим влиянием на прогноз.

В последнем издании Международной гистологической классификации опухолей гипофиза эксперты Всемирной организации здравоохранения для характеристики потенциала злокачественности рекомендуют использовать иммуногистохимический маркер пролиферации клеток опухоли Ki-67. Пограничным уровнем экспрессии предложено считать 3 % клеток опухоли, превышение этого предела дает возможность классифицировать эту аденому как атипичную, то есть такую, которая занимает промежуточную позицию между типичной аденомой и карциномой [22].

Вместе с тем данные литературы о значении уровня пролиферации опухолевых клеток в отношении прогноза после лечения больных с опухолями гипофиза противоречивы. Так, в ряде исследований [23, 24] было показано, что уровень Ki-67 выше в инвазивных аденомах гипофиза, чем в неинвазивных, и рецидивирующих образованиях по сравнению с опухолями больных, достигших устойчивой ремиссии. Однако некоторые авторы [9] отрицают наличие такой связи. Известно [3, 19], что в отличие от опухолей других локализаций новообразования гипофиза характеризуются менее адекватным ангиогенезом, чем ткань нормального гипофиза. В некоторых работах [11] показана связь между инвазивными свойствами аденом гипофиза, результатом операции и особенностями ангиогенеза опухолей. В то же время другие авторы [18] не выявили таких закономерностей. Противоречия между данными литературы связаны с неоднородностью аденом гипофиза, кото-

рые изучались: в анализ авторы включали опухоли как с разной гормональной активностью, так и гормонально неактивные, прогноз которых может отличаться.

Длительное время опухоли передней доли гипофиза распределяли на аденомы с их вариантами и рак. На наличие последнего существовали различные точки зрения. Одни исследователи для постановки диагноза считали достаточным характерный для злокачественной эпителиальной опухоли набор гистологических признаков, другие же считали обязательным факт метастазирования опухоли. Сторонники первой точки зрения считали, что быстрый рост опухоли и гистологические признаки злокачественности позволяют диагностировать карциному [1], однако позже было доказано, что опухоли этой локализации, которые имеют морфологические признаки аденокарциномы, могут иметь клинически доброкачественное течение, и наоборот, гистологически доброкачественные могут протекать агрессивно, с выраженной инвазией, быстрым ростом и высокой склонностью к рецидивам [27]. Это и послужило толчком для исследования так называемых инвазивных аденом гипофиза, которые под названием «атипичные» вошли в последнюю классификацию опухолей эндокринной системы ВОЗ [27] со своим шифром ICD-O 8272/1, что указывает на их большую злокачественность, чем у обычных аденом (8272/0), но меньшую, чем у рака (8272/3).

К атипичным аденомам гипофиза принадлежат опухоли с высоким индексом антигена Ki-67 (более 3–4 %), выраженной ядерной экспрессией p53 и морфологическими особенностями (клеточная атипия, ядерный полиморфизм, митотическая активность, некрозы), что предполагает агрессивное поведение, в частности инвазивный рост [26].

Однако нельзя поставить знак равенства между терминами «инвазивный» и «атипичный». Оба понятия являются клинко-анатомическими, однако в практической деятельности инвазивный — более характерный по клинике (данные современных методов нейровизуализации, динамика роста опухоли с соответствующими клиническими проявлениями, особенности хирургической тактики), а атипичный — по патологической анатомии с обязательной в этом случае иммуногистохимией [23].

В отдельных исследованиях [10, 17] не выявлено достоверной корреляции между инвазивностью опухоли и иммуногистохимическими характеристиками аденом, тем самым отрицается знак равенства между понятиями «инвазивная аденома» и «атипичная аденома», то есть инвазивная аденома не обязательно должна быть атипичной, а атипичная, исходя из определения, — предусматривать инвазивный рост. Таким образом, морфологический анализ инвазивных аденом требует других подходов, чем диагностика атипичных аденом (по экспрессии p53, Ki-67).

По данным украинских авторов [28], высокий уровень Ki-67 может рассматриваться как независимый фактор и маркер неблагоприятного прогноза при аденомах гипофиза. У больных, аденомы которых имеют высокий уровень пролиферативной активности, чаще

наблюдается инвазивный рост аденомы, а также ее злокачественное перерождение — развитие аденокарциномы. Этот маркер не зависит от других негативных прогностических признаков — возраста и пола пациента, размера аденомы. Кроме того, повышение уровня пролиферации чаще наблюдается в соматотропиномах и пролактиномах, поэтому в таких случаях рекомендуется обязательное иммунохимическое исследование.

Таким образом, в последние годы существенно изменилось представление о клеточной и молекулярной биологии опухолей гипофиза. Известно, что транскрипционные факторы регулируют трансформацию клеток-предшественников питуцитов в зрелые секреторные клетки во время эмбриогенеза. Поэтому продолжается поиск прогностических критериев для аденом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

References

1. Sharif-Alhoseini M, Rahimi-Movaghar V. Pituitary adenomas: a review. *J Inj Violence Res.* 2012;4(3 Suppl 1):56.
2. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):257-266. doi:10.1038/nrendo.2011.40.
3. McDowell BD, Wallace RB, Carnahan RM, Chrischilles EA, Lynch CF, Schlechte JA. Demographic differences in incidence for pituitary adenoma. *Pituitary.* 2011;14(1):23-30. doi:10.1007/s11102-010-0253-4.
4. Beylerli OA, Shiguang Z, Gareev IF, Xin C. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. *Creative surgery and oncology.* 2019;9(4):311-316. doi:10.24060/2076-3093-2019-9-4-311-316. (in Russian).
5. Gruppetta M, Vassallo J. Epidemiology and radiological geometric assessment of pituitary macroadenomas: population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(2):223-231. doi:10.1111/cen.13064.
6. Urmanova YuM, Alimova KB. Giant pituitary adenomas: prevalence, features of diagnosis clinical course *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2018;14(5):539-542. doi:10.22141/2224-0721.14.5.2018.143018. (in Russian).
7. Joshi H, Vastrad B, Vastrad C. Identification of Important Invasion-Related Genes in Non-functional Pituitary Adenomas. *J Mol Neurosci.* 2019;68(4):565-589. doi:10.1007/s12031-019-01318-8.
8. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(4):519-526. doi:10.1530/EJE-14-0144.
9. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in post-mortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(5):753-758. doi:10.1530/eje.1.02107.
10. Askitis D, Tsitlakidis D, Müller N, et al. Complete evaluation of pituitary tumours in a single tertiary care institution. *Endocrine.* 2018;60(2):255-262. doi:10.1007/s12020-018-1570-z.
11. Helle KB. Chromogranins A and B and secretogranin II as prohormones for regulatory peptides from the diffuse neuroendocrine system. *Results Probl Cell Differ.* 2010;50:21-44. doi:10.1007/400_2009_26.
12. Hu H, Li B, Zhou C, et al. Diagnostic value of WIF1 methylation for colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2018;9(4):5378-5386. Published 2018 Jan 3. doi:10.18632/oncotarget.23870.
13. Song W, Qian L, Jing G, et al. Aberrant expression of the sFRP and WIF1 genes in invasive non-functioning pituitary adenomas. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;474:168-175. doi:10.1016/j.mce.2018.03.005.
14. Chohan MO, Levin AM, Singh R, et al. Three-dimensional volumetric measurements in defining endoscope-guided giant adenoma surgery outcomes. *Pituitary.* 2016;19(3):311-321. doi:10.1007/s11102-016-0709-2.
15. Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. Management of endocrine disease: clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(4):R121-R132. Published 2014 Mar 13. doi:10.1530/EJE-13-1031.
16. Coli A, Asa SL, Fadda G, et al. Minichromosome maintenance protein 7 as prognostic marker of tumor aggressiveness in pituitary adenoma patients. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(3):307-314. doi:10.1530/EJE-15-0586.
17. Zhenye L, Chuzhong L, Youtu W, et al. The expression of TGF- β 1, Smad3, phospho-Smad3 and Smad7 is correlated with the development and invasion of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Transl Med.* 2014;12:71. doi:10.1186/1479-5876-12-71.
18. Chen Y, Chuan HL, Yu SY, et al. A Novel Invasive-Related Biomarker in Three Subtypes of Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 2017;100:514-521. doi:10.1016/j.wneu.2017.01.010.
19. Das B, Batool S, Khoja A, Islam N. Presentation, Management, and Outcomes of Nonfunctioning Pituitary Adenomas: An Experience from a Developing Country. *Cureus.* 2019;11(9):e5759. doi:10.7759/cureus.5759.
20. Kim YH, Kim JH. Transcriptome Analysis Identifies an Attenuated Local Immune Response in Invasive Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019;34(3):314-322. doi:10.3803/EnM.2019.34.3.314.
21. Zakir JC, Casulari LA, Rosa JW, et al. Prognostic Value of Invasion, Markers of Proliferation, and Classification of Giant Pituitary Tumors, in a Georeferred Cohort in Brazil of 50 Patients, with a Long-Term Postoperative Follow-Up. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:7964523. doi:10.1155/2016/7964523.
22. Landeiro JA, Fonseca EO, Monnerat AL, Taboada GF, Cabral GA, Antunes F. Nonfunctioning giant pituitary adenomas: Invasiveness and recurrence. *Surg Neurol Int.* 2015;6:179. doi:10.4103/2152-7806.170536.
23. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(7):384-395. doi:10.1016/j.endinu.2017.05.009.
24. Nishioka H, Hara T, Nagata Y, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Yamada S. Inherent Tumor Characteristics That Limit Effective and Safe Resection of Giant Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 2017;106:645-652. doi:10.1016/j.wneu.2017.07.043.
25. Iglesias P, Rodríguez Berrocal V, Díez JJ. Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches. *Endocrine.* 2018;61(3):407-421. doi:10.1007/s12020-

018-1645-х.

26. Yosef L, Ekkehard KM, Shalom M. Giant craniopharyngiomas in children: short- and long-term implications. *Childs Nerv Syst.* 2016;32(1):79-88. doi:10.1007/s00381-015-2961-6.

27. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, eds. *WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs, 4th Edition.* IARC Press: Lyon; 2017. 355 p.

28. Kalensky O, Kalensky L, Bilohash S, Garden O. Prognos-

tic significance of Ki-67 expression in pituitary adenomas. *Actual issues of clinical and preventive medicine.* 2015;3(3-4):33-37 (in Ukrainian).

Получено/Received 14.04.2020

Рецензовано/Revised 19.05.2020

Принято в печать/Accepted 06.07.2020 ■

Information about authors

Urmanova Yulduz, MD, PhD, Associate Professor of the Department of endocrinology, pediatrics endocrinology, Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan; id: <https://orcid.org/0000-0001-9776-053X>.

Mirtukhtaeva Malika, endocrinologist, Department of neuroendocrinology with pituitary surgery, J. Turakulov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan.

Урманова Ю.М., Миртухтаева М.Б.

Ташкентський педіатричний медичний інститут, Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр ендокринології МОЗ РУз імені акад. Й.Х. Туракулова, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

Маркери агресивності перебігу неактивних аденом гіпофіза з інвазивним ростом. Огляд літератури

Резюме. Гормонально неактивні аденоми гіпофіза становлять морфологічно гетерогенну групу і поділяються на «німі» аденоми, які мають імунореактивність до тропних гормонів і подібні за будовою до типових аденоцитів, але не призводять до розвитку клінічних ознак гормональної гіперсекреції, і пухлини, що не мають специфічних маркерів і схожості з аденогіпофізарними клітинами (нуль-клітинні пухлини й онкоцитомі). Згідно з проведеними дослідженнями, всі типи «німих» аденом мають різні біологічну активність, секреторний потенціал і результати в післяопераційному періоді. Активне виявлення «німих» аденом гіпофіза при проведенні імуногістохімічного аналізу дозволяє не тільки виявити пацієнтів із групи високого ризику рецидиву захворювання, а й виробити оптимальну тактику лікування і подальшого спостереження, визначити показання та оцінити доцільність медикаментозної і променевої терапії після проведеного нейрохірургічного втручання. Оглядова стаття присвячена питанням пошуку прогностичних

маркерів інвазивного росту неактивних аденом гіпофіза. Високий рівень Ki-67 може розглядатися як незалежний фактор і маркер несприятливого прогнозу при аденомах гіпофіза. У хворих, аденоми яких мають високий рівень проліферативної активності, частіше спостерігається інвазивний ріст аденоми, а також її злоякісне переродження — розвиток аденокарциноми. Цей маркер не залежить від інших негативних прогностичних ознак — віку і статі пацієнта, розміру аденоми. Крім того, підвищення рівня проліферації частіше спостерігається в соматотропіномах і пролактиномах. Останнім часом істотно змінилося уявлення про клітинну та молекулярну біологію пухлин гіпофіза. Відомо, що транскрипційні фактори регулюють трансформацію клітин-попередників пітуїцитів у зрілі секреторні клітини під час ембріогенезу. Тому триває пошук прогностичних критеріїв для аденом.

Ключові слова: неактивні аденоми гіпофіза; інвазивний ріст; маркери агресивності; огляд

Yu.M. Urmanova, M.B. Mirtukhtaeva

Tashkent Pediatric Medical Institute, J. Turakulov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

Markers of aggressiveness of non-functional pituitary adenomas with invasive growth. Literature review

Abstract. Non-functional pituitary adenomas are a morphologically heterogeneous group and are subdivided into silent adenomas that have immunoreactivity to tropic hormones and are similar in structure to typical adenocytes but do not lead to the development of clinical signs of hormonal hypersecretion (silent gonadal, cortical-, thyroid and mammothropinomas), and tumors that do not have specific markers and are similar to adenohipophyseal cells (zero-cell tumors and oncocytomas). According to the studies conducted, all types of silent adenomas have different biological activity, secretory potential, and postoperative outcomes. Active detection of silent pituitary adenomas during immunohistochemical analysis not only allows identifying patients at high risk of disease recurrence but also developing optimal treatment and follow-up tactics, determining indications and evaluating the feasibility of drug and radiation therapy after a neurosurgical intervention. The review article is devoted to the search for prognostic markers of invasive

growth of inactive pituitary adenomas. A high level of Ki-67 can be considered as an independent factor and a marker of poor prognosis in pituitary adenomas. The patients with adenomas with high proliferative activity were more often found to develop invasive growth of the adenoma, as well as its malignant transformation — the development of adenocarcinoma. This marker does not depend on other negative prognostic signs — the age and sex of a patient, the adenoma size. Besides, an increase in the proliferation level is more often observed in somatotropinomas and prolactinomas. In recent years, the concept of the cellular and molecular biology of pituitary tumors has changed significantly. It is known that transcription factors regulate the transformation of progenitor cells into mature secretory cells during embryogenesis. Therefore, the search for prognostic criteria for adenomas continues.

Keywords: non-functional pituitary adenomas; invasive growth; markers of aggressiveness; review