

Агрессивные аденомы гипофиза (обзор литературы и клиническое наблюдение)

П.Л. Калинин, Ю.Ю. Трунин, Д.В. Фомичев, И.В. Чернов, М.В. Рыжова

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;
Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Контакты: Илья Валерьевич Чернов ichernov@nsi.ru

Введение. Аденомы гипофиза составляют 10–15 % от общего числа внутричерепных новообразований. Несмотря на то что они являются доброкачественными опухолями, 25–55 % от их числа обладают инвазивным характером роста, проникая в окружающие структуры (пазуха основной кости, кавернозный синус и др.). В литературе отсутствует общепринятое определение агрессивных аденом гипофиза, вследствие чего нет исследований, сообщающих о терапии выбора для этого заболевания, за исключением нескольких публикаций об использовании темозоломида в качестве «спасительного» лечения у пациентов, не ответивших на стандартные методы.

Представлен **клинический случай** «рефрактерной» аденомы гипофиза у пациента, который успешно перенес 4 оперативных вмешательства и 2 курса стереотаксической лучевой терапии в высокой дозе.

Результаты. Применение стереотаксического лучевого лечения в высокой (59,4 Гр) дозе, которая обычно используется для лечения больных со злокачественными опухолями, позволило добиться длительного безрецидивного периода в 5,5 года (65 мес). Наблюдение показало, что повторные курсы стереотаксического облучения могут быть достаточно эффективными и безопасными у пациентов с большими и гигантскими опухолями, в том числе с «рефрактерной» аденомой гипофиза.

Заключение. Для уточнения параметров «рефрактерных» аденом с возможностью их распознавания на ранних этапах диагностики необходимо проведение дальнейших исследований. При подтверждении диагноза следует применять более агрессивное хирургическое, лучевое и медикаментозное лечение.

Ключевые слова: агрессивные аденомы гипофиза, лучевая терапия агрессивных аденом гипофиза

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-4-74-80

Aggressive forms of pituitary adenomas (literature review and clinical observation)

P. L. Kalinin, Yu. Yu. Trunin, D. V. Fomichev, I. V. Chernov, M. V. Ryzhova

N. N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Introduction. Pituitary adenomas comprise 10–15 % of all intracranial tumors. Despite being benign tumors, 25–55 % of them exhibit invasive growth spreading into surrounding structures (sphenoid sinus, cavernous sinus, etc.). In literature, there isn't a generally accepted definition of aggressive pituitary adenomas. As a result, there aren't any studies reporting on the therapy of choice for this disease, except for several reports on using temozolomide as a "salvage" therapy in patients who didn't respond to standard treatment methods.

We present a **clinical observation** of a patient with "refractory" pituitary adenoma who successfully underwent 4 surgical interventions and 2 courses of high-dose stereotactic radiotherapy.

Results. Application of stereotactic radiotherapy at high (59.4 Gy) dose, which is usually used for treatment of patients with malignant tumors, allowed to achieve long recurrence-free period of 5.5 years (65 months). Observation has shown that repeated courses of stereotactic irradiation can be sufficiently effective and safe in patients with large and gigantic tumors including "refractory" pituitary adenoma.

Conclusion. Further studies are necessary for specification of parameters of "refractory" adenomas and their detection at the early stages of diagnosis. Confirmed diagnosis requires more aggressive surgical, radiological, and drug treatment.

Key words: aggressive pituitary adenomas, radiotherapy of aggressive pituitary adenomas

Введение

Аденомы гипофиза составляют 10–15 % от общего числа внутричерепных новообразований [1]. В классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2004 г.) выделяют аденомы гипофиза и аденокарциномы [2]. До введения новой классифи-

кации ВОЗ (2017 г.) выделяли атипичные аденомы гипофиза, которые обладают высокой митотической активностью, индексом пролиферации опухолевых клеток Ki-67 выше 3 % и/или иммунопозитивным транскрипционным фактором p53 [2]. При использовании этих критериев показатели заболеваемости

атипичными аденомами, по различным данным, варьируют от 2 до 15 %, а прогностическая ценность этой классификации еще не установлена, несмотря на 10-летний срок ее существования [3–5]. По этим причинам в новой классификации ВОЗ термин «атипичная аденома» больше не используется [6], вместо него предложен термин «аденома с повышенной пролиферативной активностью» [7]. В новой классификации также выделены некоторые подтипы нейроэндокринных опухолей гипофиза, например аденомы гипофиза высокого риска из-за их клинически агрессивного течения, о чем свидетельствуют данные нескольких исследований [8, 9]. К таким аденомам гипофиза относят соматотропиномы, пролактиномы у мужчин, аденомы из клеток Крукса (Crooke), скрытые кортикотропиномы и полигормональную Pit-1-позитивную аденому, ранее известную как аденома гипофиза III подтипа [6]. В отличие от них типичные аденомы гипофиза являются опухолями с мономорфными клетками и не имеют указанных признаков.

Карциномами, согласно действующей классификации ВОЗ, могут быть названы только те опухоли гипофиза, которые дают системные метастазы, включая один или несколько церебральных или менингеальных. Частота встречаемости карцином крайне низка и составляет лишь 0,2 % от числа всех опухолей гипофиза [10–12].

Несмотря на то что аденомы гипофиза являются доброкачественными новообразованиями, 25–55 % из них, по различным данным, обладают инвазивным характером роста, проникая в окружающие структуры (пазуха основной кости, кавернозный синус и др.) [13–17].

Характер роста (инвазивный, неинвазивный) не отображает агрессивности, поскольку агрессивные

аденомы гипофиза могут расти инвазивно и неинвазивно [18]. Так, некоторые инвазивные аденомы гипофиза являются относительно доброкачественными при индексе Ki-67 менее 3 % и не демонстрируют никакого другого агрессивного клинического течения, тогда как другие инвазивные аденомы гипофиза признаются атипичными с индексом Ki-67 выше 3 %, с агрессивным клиническим поведением, частым рецидивированием и устойчивостью к традиционным методам лечения, включая терапию темозоломидом [19].

В литературе отсутствует стандартное определение агрессивных аденом гипофиза, вследствие чего нет исследований, сообщающих о правильной терапии этого заболевания, за исключением нескольких сообщений об использовании темозоломида в качестве «спасительного» лечения у пациентов, не ответивших на традиционные методы [20–23].

Цель публикации — демонстрация клинического случая агрессивной аденомы гипофиза у пациента, который успешно перенес 4 оперативных вмешательства и 2 курса стереотаксической лучевой терапии в высокой дозе.

Клиническое наблюдение

Пациент Л., 16 лет, в апреле 2003 г. с жалобами на головные боли и снижение зрения поступил в ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (ныне ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена эндо-супра-латеро(L)селлярная аденома гипофиза (рис. 1). Опухоль гормонально неактивная. 04.04.2003 г. проведено трансназальное ее удаление. Гистологическое исследование показало хромофобную аденому гипофиза с единичными митозами (рис. 2).

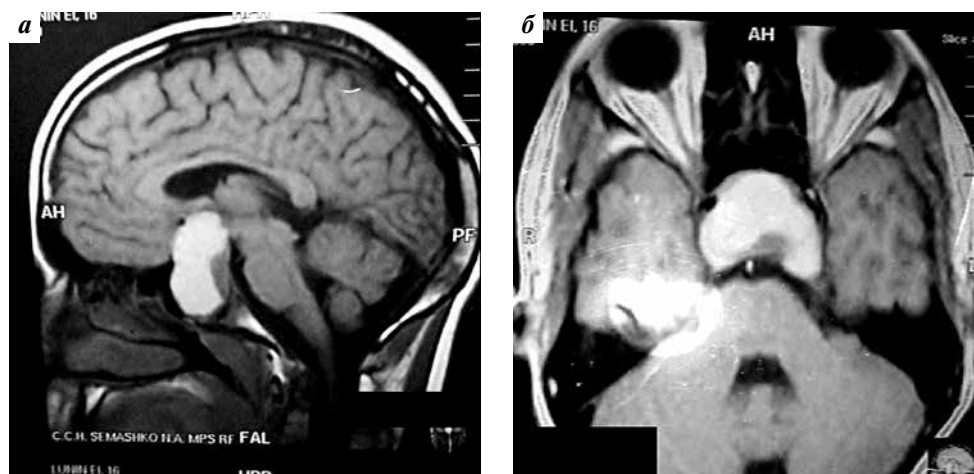


Рис. 1. Томограмма головного мозга пациента Л. в сагиттальной (а) и аксиальной (б) проекциях до 1-й операции: наличие эндо-супра-латеро(L)селлярной аденомы гипофиза

Fig. 1. Tomography image of the brain of the male patient L. in sagittal (a) and axial (b) planes prior to the 1st surgery: presence of endo-supra-latero(L)sellar pituitary adenoma

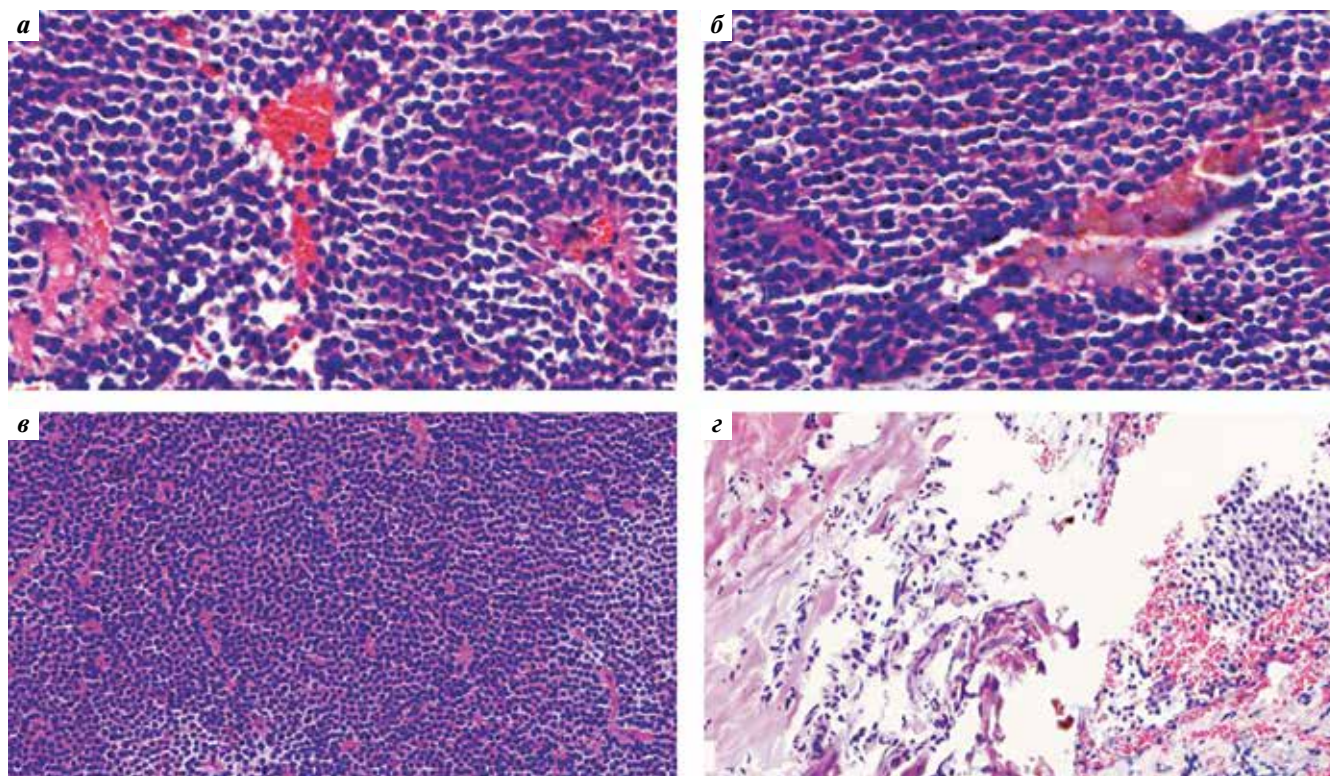


Рис. 2. Гистологическое исследование аденомы гипофиза пациента Л. (микрофото; окраска гематоксилином и эозином; $\times 300$): а — типичная картина аденомы (препарат 2003 г.), б, в — без динамики заболевания (2005 и 2006 гг. соответственно), г — строма с выраженным фиброзным компонентом (2013 г.)

Fig. 2. Histological examination of pituitary adenoma of the male patient L. (microphotograph; hematoxylin and eosin staining; $\times 300$): а — typical adenoma (specimen of 2003), б, в — without disease progression (2005 and 2006, respectively), г — stroma with prominent fibrous component (2013)

Осенью 2004 г. при очередном контрольном обследовании выявлен рецидив опухоли, в основном параселлярно, что совпало с повышением уровня пролактина (1500 мМЕ/мл). Лечение каберголином в возрастающих дозах привело к снижению уровня пролактина (300 мМЕ/мл), но при очередном контрольном МРТ-исследовании в апреле 2004 г. выявлено дальнейшее увеличение опухоли в размерах. 19.05.2005 г. в НИИ нейрохирургии проведено повторное трансназальное удаление опухоли гипофиза. Данные гистологического исследования: аденома гипофиза с единичными митозами (см. рис. 2). Отмечались нормальные показатели уровня пролактина. Пациенту планировалось проведение лучевой терапии, однако при МРТ-исследовании для лучевой терапии был выявлен достаточно крупный эндоинфраселлярный продолженный рост опухоли. 12.04.2006 г. проведено повторное трансназальное удаление опухоли гипофиза. Гистологический диагноз: аденома гипофиза с умеренным ядерным полиморфизмом (см. рис. 2). При МРТ-исследовании для лучевой терапии через 2 мес после операции выявлен продолженный рост опухоли (рис. 3).

Принято решение о проведении стереотаксической радиотерапии на установке «Новалис» (BrainLAB, Германия). Объемное планирование радиотерапевтического лечения осуществлено в системе BrainScan (BrainLAB, Германия) (рис. 4).

С 03.07.2006 по 16.08.2006 г. пациенту Л. на установке «Новалис» проведен курс стереотаксической радиотерапии (планируемый объем облучения составил 27,36 см³: к мишени подведено 33 сеанса $\times 1,8$ Гр в изокентр со статическими полями до суммарной очаговой дозы (СОД) 59,4 Гр, опухоль вписана в 90 % изодозу; доза на критические структуры — в пределах толерантности). Пациент перенес лечение удовлетворительно.

После курса лучевой терапии пациент 5,5 года (до весны 2012 г.) регулярно наблюдался в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Признаков рецидива опухоли не отмечалось (рис. 5).

При контрольном МРТ-исследовании 14.01.2013 г. выявлен продолженный рост опухоли, в основном за счет кистозного компонента. Клинически заболевание проявлялось признаками негрубого интракраниального воздействия на хиазму (гипопсия в височных половинах), а также пангипопитуитаризмом. Было принято решение о повторном хирургическом вмешательстве с последующим курсом лучевой терапии (рис. 6). 13.05.2013 г. проведено эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза, имеющей продолженный эндоинфраселлярный рост. Гистологическое исследование выявило аденому гипофиза с выраженным полиморфизмом ядер и клеток (см. рис. 2).



Рис. 3. Томограммы головного мозга пациента Л.: а — компьютерная (04.2006 г., сразу после 3-й операции) — видны остатки опухоли в области левого кавернозного синуса, б — магнитно-резонансная (06.2006 г., перед лучевой терапией) — отмечается быстрый рост опухоли

Fig. 3. Tomography images of the brain of the male patient L.: a — computed tomography (04.2006, immediately after the 3rd surgery) — remains of the tumor in the area of the left cavernous sinus are visible, б — magnetic resonance imaging (06.2006, prior to radiotherapy) — rapid tumor growth is observed



Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациента Л. перед лучевой терапией после 3-й операции: объемное планирование радиотерапевтического лечения

Fig. 4. Magnetic resonance image of the brain of the male patient L. before radiotherapy after the 3rd surgery: 3D planning of radiological treatment

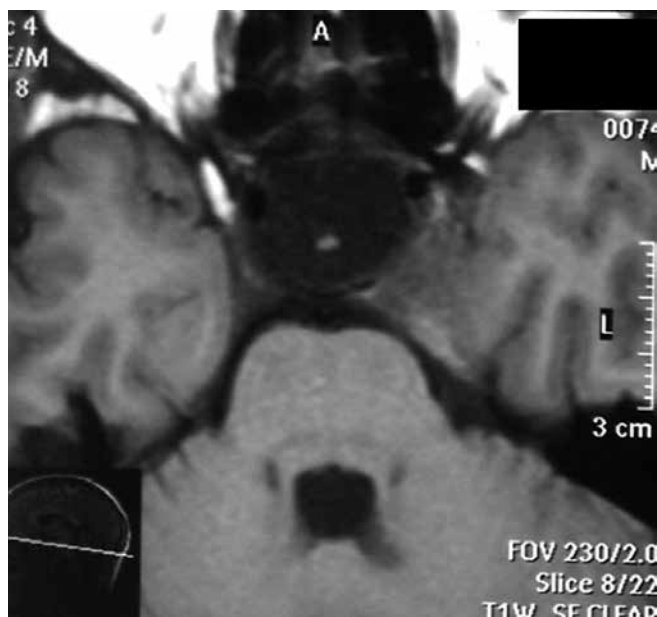


Рис. 5. Томограмма головного мозга (09.2011 г.) пациента Л.: минимальная остаточная опухоль в левом кавернозном синусе

Fig. 5. Tomography image of the brain (09.2011) of the male patient L.: minimal residual tumor in the left cavernous sinus

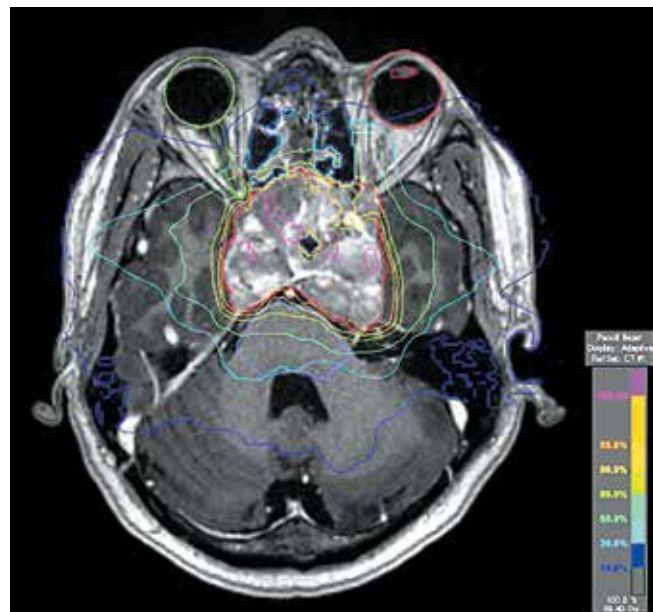


Рис. 6. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациента Л. (после 4-й операции): объемное планирование повторного радиотерапевтического лечения

Fig. 6. Magnetic resonance image of the brain of the male patient L. (after the 4th surgery) — 3D planning of repeat radiological treatment

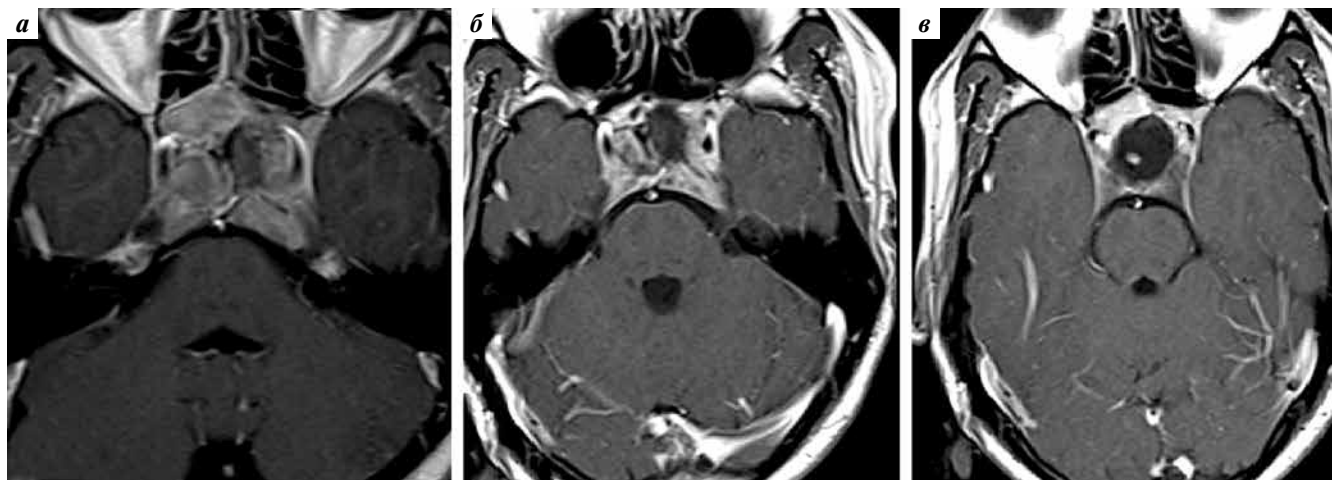


Рис. 7. Томограммы головного мозга пациента Л.: а — уменьшение объема опухоли через 6 мес после повторного курса лучевой терапии, б — небольшие остатки опухоли через 2,5 года после повторного курса лучевой терапии, в — практически полный ответ опухоли на лечение через 4 года после повторного курса лучевой терапии (обращает на себя внимание наличие «пустого» турецкого седла)

Fig. 7. Tomography images of the brain of the male patient L.: а — reduced tumor volume 6 months after a repeat course of radiotherapy, б — small residual tumor 2.5 years after the repeat course of radiotherapy, в — almost complete response to treatment 4 years after the repeat course of radiotherapy (the presence of an «empty» sella turcica is of note)

С 17.06.2013 по 01.08.2013 г. пациенту Л. проведено стереотаксическое облучение на установке Novalis (к мишени подведено 33 фракции \times 1,8 Гр до СОД 59,4 Гр, доза на критические структуры — в пределах толерантности). Пациент перенес лечение удовлетворительно.

Через полгода после облучения появились эпизоды двоения в глазах: 5–30 приступов в день продолжительностью несколько секунд. С мая 2017 г. пациент отметил эпизоды сужения полей зрения с 2 сторон длительностью около 30 мин.

Через 4 года после повторного облучения достигнут практически полный ответ опухоли на лечение (рис. 7).

Обсуждение

До сих пор отсутствует полная ясность в терминологическом определении агрессивной аденомы гипофиза, поскольку потенциальные биомаркеры для дифференцировки агрессивных аденом еще не подтверждены [18, 24] и их оценка происходит только по клиническим

данным, включающим инвазивный, быстрый характер роста, большой размер, частые рецидивы и устойчивость к традиционным методам лечения [13, 25]. «Агрессивность» аденомы гипофиза может быть связана с изменением иммунофенотипа, со скрытым продуцированием аденокортикотропного, соматотропного и тиреотропного гормонов и повышенным (>15 %) индексом пролиферации. Однако в ряде случаев опухоль не проявляется ни одним из вышеуказанных признаков, демонстрируя при этом агрессивный характер роста и рецидивирования [20].

Кроме того, агрессивный характер некоторых аденом гипофиза с локальной инвазией окружающих тканей зачастую и вовсе остается незамеченным из-за результатов гистологического исследования, указывающего на доброкачественный характер опухоли [26]. Инвазивный же рост на микроскопическом уровне (например, прорастание твердой мозговой оболочки) является частым явлением и поэтому не может считаться показателем агрессивности [14–16]. Из-за отсутствия четкой корреляции между иммуногистохимическими характеристиками и особенностями клинического течения термин «агрессивный» при оценке аденомы гипофиза используют наряду с терминами «инвазивный» и «атипичный», при этом по-разному его интерпретируя [2].

В результате, несмотря на разделение аденом на инвазивные или неинвазивные, типичные или атипичные, а также агрессивные или неагрессивные, остается открытым вопрос о том, к какой категории относить злокачественные опухоли без цереброспинальных и/или системных метастазов, которые обладают быстрыми темпами роста, имеют высокие значения индекса Ki-67, часто рецидивируют, устойчивы к традиционным методам лечения и в итоге приводят к смерти [27].

В связи с недостаточно точной классификацией аденом гипофиза С. Dai с соавт. в 2016 г. предложили использовать термин «рефрактерный» для определения аденом гипофиза с высоким индексом Ki-67, инвазивным и быстрым ростом, частыми рецидивами и устойчивостью к традиционным методам лечения, включая терапию темозоломидом [27]. Авторы рекомендовали следующие критерии диагностики «рефрактерных» аденом гипофиза: 1) опухоль проникает в окружающие

структуры в соответствии с радиологическими исследованиями или интраоперационной картиной; 2) индекс опухоли Ki-67 превышает 3 %, а скорость роста составляет более 2 % в месяц; 3) текущие методы лечения не контролируют рост опухоли и/или гормональную гиперсекрецию; 4) рецидив опухоли возникает в течение 6 мес после операции; 5) отсутствие метастазов.

В нашем наблюдении рецидивирующая опухоль пациента Л. во многом соответствует критерию «рефрактерной» аденомы гипофиза: мы видим инфильтративно растущее образование с быстрым его рецидивом и уменьшение безрецидивного промежутка от операции к операции: 15 мес между 1-й и 2-й операциями, 11 мес между 2-й и 3-й операциями. К началу лучевой терапии, через 3 мес после 3-й операции, проявились признаки дальнейшего продолженного роста опухоли.

Результаты

Применение стереотаксического лучевого лечения в высокой (59,4 Гр) дозе, которая обычно используется для лечения больных со злокачественными опухолями, позволило добиться длительного безрецидивного периода в 5,5 года (65 мес).

После удаления рецидива опухоли проведение повторной стереотаксической лучевой терапии также способствовало длительному контролю за ее ростом (в течение 4 лет, или 50 мес) с полным ответом опухоли на проводимое лечение и минимальными последствиями повторного курса лучевой терапии (преходящий парез III пары черепных нервов). На момент последнего контрольного обследования больного признаков рецидива заболевания не выявлено.

Данное наблюдение показало, что повторные курсы стереотаксического облучения могут быть достаточно эффективными и безопасными у пациентов с большими и гигантскими опухолями, в том числе с «рефрактерной» аденомой гипофиза.

Заключение

Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения параметров «рефрактерной» аденомы с возможностью их распознавания на ранних этапах диагностики. При подтверждении диагноза следует применять более агрессивное хирургическое, лучевое и медикаментозное лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Asa S.L., Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas [review]. *Endocr Rev* 1998;19(6):798–827. DOI:10.1210/edrv.19.6.0350.
2. Lloyd R.V., Kovacs K., Young W.F. Jr et al. Pituitary tumors: introduction. In: World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Eds: R.A. DeLellis, R.V. Lloyd, P.U. Heitz et al. Lyon (France): IARC Press; 2004. P. 9–13.
3. Zada G., Woodmansee W.W., Ramkissoon S. et al. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications. *J Neurosurg* 2011;114:336–44. DOI: 10.3171/2010.8.JNS10290. PMID: 20868211.
4. Zaidi H.A., Cote D.J., Dunn I.F., Laws E.R. Jr. Predictors of aggressive clinical phenotype among immunohistochemically confirmed atypical adenomas. *J Clin Neurosci* 2016;34:246–51. DOI: 10.1016/j.jocn.2016.09.014. PMID: 27765563.
5. Chiloiri S., Doglietto F., Trapasso B. et al. Typical and atypical pituitary adenomas: a single-center analysis of outcome and prognosis. *Neuroendocrinology* 2015;101(2):143–50. DOI: 10.1159/000375448.
6. Mete O., Lopes M.B. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol* 2017 Aug 1. DOI: 10.1007/s12022-017-9498-z. PMID: 28766057.
7. Lopes M.B. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol* 2017 Aug 18. DOI: 10.1007/s00401-017-1769-8. PMID: 28821944.
8. Alahmadi H., Lee D., Wilson J.R. et al. Clinical features of silent corticotroph adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154(8):1493–8. DOI: 10.1007/s00701-012-1378-1. PMID: 22619024.
9. Xu Z., Ellis S., Lee C.C. et al. Silent corticotroph adenomas after stereotactic radiosurgery: a case-control study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(4):903–10. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.013. PMID: 25216855.
10. Heaney A. Management of aggressive pituitary adenomas and pituitary carcinomas. *J Neurooncol* 2014;117:459–68. DOI: 10.1007/s11060-014-1413-6. PMID: 24584748.
11. Кадашев Б.А., Астафьева Л.И., Шишкина Л.В. и др. Современный взгляд на проблему карциномы гипофиза. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина PAMH 2010;21(4):52–8. [Kadashev B.A., Astafieva L.I., Shishkina L.V. et al. A contemporary view of pituitary carcinoma. Vestnik RNC im. Blokhina = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS 2010;21(4):52–8. (In Russ.)].
12. Астафьева Л.И., Коршунов А.Г., Кадашев Б.А. и др. Пролактинсекретирующая карцинома гипофиза. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2004;1:37–40. [Astafieva L.I., Korshunov A.G., Kadashev B.A. et al. Prolactin-secreting pituitary carcinoma. Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2004;1:37–40. (In Russ.)].
13. Kaltsas G.A., Nomikos P., Kontogeorgos G. et al. Clinical review: diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3089–99. DOI:10.1210/jc.2004–2231. PMID: 15741248.
14. Scheithauer B.W., Kovacs K.T., Laws E.R. Jr, Kovacs R.V. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J Neurosurg* 1986;65:733–44. DOI: 10.3171/jns.1986.65.6.0733. PMID: 3095506.
15. Thapar K., Kovacs K., Scheithauer B.W. et al. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurgery* 1996;38(1):99–106. DOI: 10.1097/00006123-199601000-00024. PMID: 874757.
16. Meij B.P., Lopes M.B., Ellegala D.B. et al. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2002;96(2):195–208. DOI: 10.3171/jns.2002.96.2.0195. PMID: 11838791.
17. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А. и др. Эндоскопическая эндоназальная хирургия аденом гипофиза (опыт 1700 операций). Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2012;3:26–33. [Kalinin P.L., Fomichev D.V., Kutin M.A. et al. Endoscopic endonasal surgery of pituitary adenomas (experience of 1700 operations). Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2012;3:26–33. (In Russ.)].
18. Sav A., Rotondo F., Syro L.V. et al. Invasive, atypical and aggressive pituitary adenomas and carcinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(1):99–104. DOI:10.1016/j.ecl.2014.10.008. PMID: 25732646.
19. Liu J.K., Patel J., Eloy J.A. The role of temozolomide in the treatment of aggressive pituitary tumors. *J Clin Neurosci* 2015;22(6):923–9. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.12.007. PMID: 25772801.
20. Priola S.M., Esposito F., Cannavò S. et al. Aggressive pituitary adenomas: the dark side of the moon. *World Neurosurg* 2017;97:140–55. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.09.092. PMID: 27713064.
21. Hagen C., Schroeder H.D., Hansen S. et al. Temozolomide treatment of a pituitary carcinoma and two pituitary macroadenomas resistant to conventional therapy. *Eur J Endocrinol* 2009;161(4):631–7. DOI: 10.1530/EJE-09-0389. PMID: 19654234.
22. McCormack A.I., McDonald K.L., Gill A.J. et al. Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(2):226–33. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03487.x. PMID: 19067722.
23. Dillard T.H., Gultekin S.H., Delashaw J.B. Jr. et al. Temozolomide for corticotroph pituitary adenomas refractory to standard therapy. *Pituitary* 2011;14(1):80–91. DOI: 10.1007/s11102-010-0264-1. PMID: 20972839.
24. Jaffrain-Rea M.L., Di Stefano D., Minniti G. et al. 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. DOI: 10.1677/erc.0.0090103. PMID: 12121834.
25. Saeger W., Lüddecke D.K., Buchfelder M. et al. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German pituitary tumor registry. *Eur J Endocrinol* 2007;156:203–16. DOI: 10.1530/eje.1.02326. PMID: 17287410.
26. Popescu M.N., Ionescu E., Iovanescu L.C. et al. Clinical aggression of prolactinomas: correlations with invasion and recurrence. *Rom J Morphol Embryol* 2013;54(4):1075–80. PMID: 24399004.
27. Dai C., Feng M., Liu X. et al. Refractory pituitary adenoma: a novel classification for pituitary tumors. *Oncotarget* 2016;7(50):83657–68. DOI: 10.18632/oncotarget.13274. PMID: 27845901.

Статья поступила: 23.10.2017. Принята в печать: 03.11.2017.

Article received: 23.10.2017. Accepted for publication: 03.11.2017.