

Химиотерапия в лечении агрессивных аденом гипофиза

© Г.А. КОБЯКОВ, И.В. ЧЕРНОВ, Л.И. АСТАФЬЕВА, Ю.Ю. ТРУНИН, А.А. ПОДДУБСКИЙ, П.Л. КАЛИНИН

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Аденомы гипофиза составляют от 10 до 15% внутричерепных новообразований. Несмотря на то что аденомы гипофиза являются доброкачественными новообразованиями, в 25—55% случаев они характеризуются инвазивным ростом, прорастая в окружающие структуры (пазуха основной кости, кавернозный синус и др.). Отсутствие стандартного определения агрессивных аденом гипофиза связано с тем, что нет четких критериев этого заболевания. Вероятно поэтому в литературе нет исследований, сообщающих об оптимальной терапии этой группы пациентов, кроме нескольких публикаций, описывающих использование препарата темозоломид в качестве паллиативной терапии.

Цель обзора — уточнить понятие «агрессивная аденома гипофиза» на основании анализа существующих на сегодняшний день представлений, а также определить оптимальную тактику лечения этого заболевания и место химиотерапии в этом лечении.

Ключевые слова: агрессивная аденома гипофиза, темозоломид, химиотерапия аденом гипофиза.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кобяков Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>

Чернов И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9789-3452>

Астафьева Л.И. — <https://orcid.org/0000-0003-4480-1902>

Трунин Ю.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>

Поддубский А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1366-918X>

Калинин П.Л. — <https://orcid.org/0000-0001-9333-9473>

Автор, ответственный за переписку: Чернов И.В. — e-mail: ichernov@nsi.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Кобяков Г.А., Чернов И.В., Астафьева Л.И., Трунин Ю.Ю., Поддубский А.А., Калинин П.Л. Химиотерапия в лечении агрессивных аденом гипофиза. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2020;84(1):69-75. <https://doi.org/10.17116/neiro20208401169>

Use of chemotherapy in the treatment of aggressive pituitary adenomas

© G.L. Kobyakov, I.V. Chernov, L.I. Astafieva, Yu.Yu. Trunin, A.A. Poddubsky, P.L. Kalinin

Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

Aim of this study is to clarify the concept of «aggressive pituitary adenoma» using analysis of the current concepts, as well as to determine the optimal treatment algorithm for this disease and the place of chemotherapy in this treatment. Pituitary adenomas comprise from 10 to 15% of intracranial neoplasms. Despite the fact that pituitary adenomas are benign neoplasms, in 25—55% of cases they demonstrate invasive growth, growing into the surrounding structures (sphenoid sinus, cavernous sinus, etc.). Due to the lack of a standard definition of aggressive pituitary adenomas (due to the lack of clear criteria for this disease), there are no studies in the literature reporting optimal treatment for this group of patients, except for several publications describing the use of Temozolomide as palliative therapy.

Keywords: aggressive pituitary adenoma, temozolomide, chemotherapy for pituitary adenomas.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kobyakov G.L. — <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>

Chernov I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9789-3452>

Astafieva L.I. — <https://orcid.org/0000-0003-4480-1902>

Trunin Yu.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>

Poddubsky A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1366-918X>

Kalinin P.L. — <https://orcid.org/0000-0001-9333-9473>

Corresponding author: Chernov I.V. — e-mail: ichernov@nsi.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kobyakov GL, Chernov IV, Astafieva LI, Trunin YuYu, Poddubsky AA, Kalinin PL. Use of chemotherapy in the treatment of aggressive pituitary adenomas. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2020;84(1):69-75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro20208401169>

Список сокращений

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
АКТГ — адренкортикотропный гормон
ТМО — твердая мозговая оболочка
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

Аденомы гипофиза составляют от 10 до 15% внутричерепных новообразований [1]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2004 г.), аденомы гипофиза подразделяются на типичные, атипичные и аденокарциномы [2]. Типичные аденомы гипофиза являются опухолями с мономорфными клетками и отсутствием таких признаков, как высокая митотическая активность, индекс Ki-67 выше 3% и/или иммуноположительный p53. Согласно классификации ВОЗ, действовавшей до введения классификации 2017 г., выделялись атипичные аденомы гипофиза, обладающие вышеуказанными признаками [2]. При применении этих критериев заболеваемость атипичными аденомами составляет от 2 до 15%, при этом прогностическая ценность этой классификации за период 10-летнего существования так и не установлена [3—5]. По этим причинам в классификации ВОЗ 2017 г. термин атипичная аденома больше не используется [6]. Определенные подтипы нейроэндокринных опухолей гипофиза в новой классификации выделяются как high-risk аденомы гипофиза из-за клинически агрессивного течения, о чем свидетельствуют результаты нескольких исследований [7, 8]. К ним относятся соматотропиномы, пролактиномы у мужчин, кортикотропиномы, как, например, Crooke's cell adenoma, скрытые кортикотропиномы, при которых отмечается повышение уровня адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола без клинических признаков болезни Кушинга, и недавно введенная в классификацию полигормональная Pit-1-положительная аденома, ранее известная как аденома гипофиза третьего подтипа [6].

Аденокарциномами, согласно существующей классификации, являются опухоли гипофиза, которые способны метастазировать. Частота их выявления крайне низка и составляет 0,2% всех опухолей гипофиза [9].

По различным данным, 25—55% аденом гипофиза обладают инвазивным характером роста, прорастая в окружающие структуры (пазуха клиновидной кости, кавернозный синус и др.) [10—14]. При этом характер роста не отображает атипичность, поскольку атипичные аденомы гипофиза растут как инвазивно, так и неинвазивно [15]. Это показано в работе J. Liu и соавт., которые обнаружили, что некоторые инвазивно растущие аденомы гипофиза являются относительно доброкачественными, с индексом Ki-67 <3%, и не демонстрируют других признаков агрессивного течения. Другие же инвазивно растущие аденомы гипофиза признаются атипичными в связи с индексом Ki-67, превышающим 3%, устойчивостью к тра-

диционным методам лечения, включая темозоломид, и частым рецидивированием [16].

Агрессивность

Некоторые специфические типы функционирующих опухолей гипофиза могут иметь более агрессивное течение. Опухоли гипофиза, состоящие из клеток, способных секретировать АКТГ (Crooke's cells), а также гормон-продуцирующие аденомы гипофиза, могут демонстрировать агрессивное клиническое течение с точки зрения частоты рецидивов и инвазивности [3, 17—21]. Однако полной ясности в определении «агрессивной аденомы гипофиза» пока нет, поскольку не подтверждены потенциальные биомаркеры, включающие хромосомные изменения, изменения микроРНК, маркеры пролиферации, онкогены, гены-супрессоры опухолей, факторы роста и их рецепторы, а также факторы, связанные с ангиогенезом или адгезией клеток, определяющие агрессивность аденом гипофиза [15, 22]. В результате отнесение опухоли к агрессивным аденомам происходит только по таким характеристикам, как инвазивность и скорость роста, крупный размер, устойчивость к традиционным методам лечения и частые рецидивы [2, 10, 18].

По некоторым данным, агрессивность аденомы гипофиза может быть связана со скрытым продуцированием гормонов (АКТГ, соматотропного гормона, тиреотропного гормона), изменением иммунотипа и повышенным индексом пролиферации (>15%). Однако в ряде случаев опухоль имеет агрессивный характер роста и рецидивирования в отсутствие вышеуказанных признаков [23].

Более того, зачастую агрессивность некоторых аденом гипофиза, обладающих инвазивным ростом, и вовсе остается незамеченной из-за гистологического исследования, которое указывает на доброкачественный характер опухоли [24], а инвазия опухоли, например, в твердую мозговую оболочку на микроскопическом уровне, не может считаться показателем агрессивности из-за того, что это является достаточно частым явлением [12—14].

Несмотря на деление аденом на типичные и атипичные, инвазивные и неинвазивные, агрессивные и неагрессивные, остается не до конца ясным, в какую категорию включать злокачественные опухоли без цереброспинальных и/или системных метастазов, обладающих выраженными темпами роста, высокими индексами Ki-67, часто рецидивирующими, устойчивыми к традиционным методам лечения и, в конечном итоге, приводящими к смерти [25]. Для определения таких опухолей С. Dai и со-

авт. в 2016 г. предложили использовать термин «рефрактерная аденома гипофиза» [25]. Критериями их диагностики явились: 1) инвазивный характер роста, определяемый при радиологическом исследовании или интраоперационном анализе; 2) превышающий 3% индекс Ki-67 при скорости роста более 2% в месяц; 3) отсутствие контроля роста опухоли и/или гормональной гиперсекреции при применении современных методов лечения; 4) рецидив опухоли в течение 6 мес после операции; 5) отсутствие метастазов.

Молекулярные особенности

Изучение на молекулярном уровне свидетельствует о том, что опухоли гипофиза накапливают различные аномалии в химическом составе клеток с течением времени, что способствует их прогрессированию от «доброкачественной» аденомы до агрессивных рецидивирующих опухолей гипофиза и в исключительно редких случаях — до карциномы гипофиза [2, 26]. Выявление некоторых молекулярных маркеров коррелирует с агрессивным течением опухолей гипофиза. К ним относятся усеченная форма рецептора фактора роста фибробластов-4 (FGFR4), который индуцирует инвазию опухоли гипофиза в моделях животных *in vivo* в сочетании с уменьшенной экспрессией N-кадгерина мембраны [21]. Н. Kawamoto и соавт. показали, что содержание матричного белка металлопротеиназы 9-го типа (MMP-9) выше в инвазивных, чем в неинвазивных опухолях гипофиза [27].

По мере появления новых молекулярных маркеров пролиферации и инвазии, предположительно станет возможно более подробное гистологическое типирование опухолей гипофиза с учетом таких факторов, как Ki-67 и p53, с дополнительным включением в исследование факторов FGFR-4, MMP-9 с определением делеций в хромосоме 11p [28]. Тем не менее эта концепция пока еще не проверена, и будет ли внедрено расширенное диагностическое тестирование биопсийной ткани, которое позволит лучше прогнозировать агрессивное течение опухолей и тем самым оптимизировать подход к этой категории пациентов, пока не ясно [9].

Лечение

В случае подозрения на агрессивную аденому гипофиза лечение должно проводиться под контролем мультидисциплинарной команды, включающей нейрохирурга, радиолога, онколога, эндокринолога, офтальмолога [29]. Однако при отсутствии стандартного определения агрессивных аденом гипофиза в литературе нет исследований, сообщающих об оптимальной терапии этой группы пациентов, кроме нескольких публикаций, описывающих использование препарата темозоломид в качестве паллиативной терапии [30—32].

Хирургический этап лечения агрессивных аденом гипофиза позволяет произвести уменьшение опухоли, что приводит к снижению сдавления окружающих структур [33, 34]. Но даже частичное удаление опухоли может обеспечить декомпрессию чувствительных к лучевой терапии образований, например, хиазмы зрительных нервов, что позволит более безопасно проводить облучение этой области [9]. По сообщению L. Vroonen и соавт., хирургическое вмешательство иногда может даже повысить восприимчивость ранее резистентных опухолей к консервативной терапии [35].

Облучение

В случае продолженного роста или рецидивирования опухоли в кратчайшие сроки после операции, вопреки хирургическому и консервативному этапам лечения, в настоящее время следующим шагом лечения таких опухолей является лучевая терапия. Стереотаксическое облучение с подведением высоких доз, особенно в режиме радиохирургии, обеспечивает хорошую эффективность и является удобным для пациентов. В случае близкого расположения опухоли к чувствительным образованиям рекомендуется проведение облучения в режиме гипо- или стандартного фракционирования [36, 37].

Оценить эффективность лучевого лечения бывает трудно из-за использования различных разовых и очаговых суммарных доз облучения [38]. В различных исследованиях эффективность лучевой терапии варьирует от 67 до 100% [39].

Как стереотаксическое облучение, так и фракционированная лучевая терапия могут обеспечить цитостатический эффект, а в некоторых случаях могут привести и к уменьшению опухоли [38]. Лучше всего «отвечают» на лучевую терапию опухоли небольших размеров, при этом лечение сопровождается меньшим риском развития гипопитуитаризма. В отличие от количества оперативных вмешательств количество курсов лучевой терапии ограничено в связи с риском развития лучевого некроза окружающих структур, проявляющегося развитием пангипопитуитаризма, снижением зрения и повреждением височной и лобной долей [40, 41].

Химиотерапия

Несмотря на то что для лечения агрессивных аденом гипофиза протестированы различные протоколы химиотерапии, ни один из них не показал многообещающих результатов [42]. Отсутствие реакции на стандартные схемы химиотерапии может быть связано с тем, что агрессивные аденомы гипофиза имеют относительно низкие показатели пролиферации и, по-видимому, сохраняют определенные черты хорошо дифференцированных опухолей [43].

Единственным препаратом, который показал некоторые успехи в терапии агрессивных аденом гипо-

физа, является темозоломид [44]. Показана также эффективность комбинации капецитабина с темозоломидом в серии из 3 пациентов [45].

Темозоломид — алкилирующий агент второго поколения, оказывает цитотоксическое действие путем метилирования гуанина в положении О-6 в ДНК, что приводит к нарушению соединения его с тимином во время следующего цикла репликации ДНК. Противостоит действию темозоломида MGMT — восстановительный фермент ДНК, который меняет действие темозоломида путем удаления алкилирующих молекул [46]. Таким образом, теоретически экспрессия MGMT аденомами гипофиза может предсказать степень ответа на лечение. Однако поскольку эта гипотеза окончательно не подтверждена, темозоломид все еще используется независимо от экспрессии MGMT [9, 31, 47].

В настоящее время темозоломид используется для лечения различных аденом гипофиза, включая устойчивые к бромокриптину или каберголину пролактиномы, АКТГ-продуцирующие аденомы, особенно аденомы, состоящие из клеток Крука (Crooke's cells), рецидивирующие гормонально-неактивные аденомы гипофиза, которые продолжают расти после повторных хирургических вмешательств и лучевой терапии [48]. Отклик на терапию в этих случаях, возможно, обеспечивается низким уровнем MGMT, поскольку он потенцирует токсический эффект темозоломида [49].

Обычно используется стандартный режим химиотерапии темозоломидом: 150—200 мг/м² в течение 5 дней каждые 28 дней [50]. Эффект химиотерапии оценивают по клиническим, нейровизуализационным и морфологическим изменениям [50] (кровоизлияние в опухоль, некроз, фокальный фиброз, воспалительная инфильтрация, уменьшение количества митозов, более низкий индекс Ki-67) [51]. Результат проводимой терапии в виде уменьшения объема опухоли и снижения уровня гормональной гиперсекреции обычно наблюдается через 3 мес после начала терапии темозоломидом [44].

Следует также помнить, что при длительном введении алкилирующих агентов, таких как темозоломид, имеется повышенный риск развития вторичных злокачественных новообразований (особенно лейкемии и лимфомы). В настоящее время остается неясным, какая схема обеспечит наилучшую эффективность терапии, не повышая при этом риск развития вторичных злокачественных новообразований [52]. Остается также открытым вопрос, следует ли использовать темозоломид отдельно или в сочетании с другими препаратами, такими, как пасиреотид или капецитабин [45, 53].

Первое успешное лечение аденом гипофиза темозоломидом, ранее применявшимся только для терапии глиобластом, меланом и нейроэндокринных опухолей [54, 55], показано на примере терапии

пролактин-секретирующих карцином в 2006 г. [56]. За последние несколько лет в ряде ретроспективных исследований, включающих от 5 до 33 пациентов, показана низкая эффективность терапии темозоломидом, подчеркнуто отсутствие стандартов и протоколов назначения этого препарата [44, 57, 58]. Частота положительного ответа на проводимую терапию, по различным данным [57, 58], варьирует от 29 до 81%, в зависимости от критериев ответа.

Следует отметить, что сравнение опубликованных исследований затруднено из-за значительных различий в критериях ответа на проводимую терапию во всех исследованиях. Например, Н. Lasolle и соавт. рассматривают в качестве ответа на терапию значительное снижение продукции гормонов, уменьшение наибольшего диаметра опухоли, в то время как другие авторы [59—61] положительным ответом считают стабильность размеров опухоли [43].

По данным Н. Lasolle и соавт. (2017), выживаемость через 3 года после окончания терапии темозоломидом составила 50,3%. Однако у 50% пациентов, которые хорошо ответили на лечение, развился рецидив через 15 (0—57) мес после окончания терапии темозоломидом. Те, у кого не было рецидивов, наблюдались только 9,5 (0—27) мес; более длительное наблюдение могло бы выявить более высокий уровень рецидивирования [43]. Схожие данные, рассчитанные по аналогичным критериям ответа, предоставили Н. Bengtsson и соавт. (3-летняя выживаемость — 51,2%) [58]. Результаты лечения в различных сериях больных представлены в **таблице**.

Прогностическое значение экспрессии MGMT также остается спорным вопросом. Так, в исследовании Н. Lasolle (43 пациента) уровень MGMT не коррелировал с ответом на терапию, в то время как в исследовании Н. Bengtsson (17 наблюдений) обнаружен значительно более низкий уровень MGMT у пациентов, ответивших на лечение (медиана 9 (5—20)%), чем у тех, кто не ответил на проводимую терапию (медиана 93 (50—100)%) [43, 58].

Ввиду различий в критериях ответа и данных о выживаемости, М. Losa и соавт. оценили общую выживаемость, составившую 59,6% через 4 г. после начала терапии темозоломидом с медианой длительности наблюдения 41 мес [62].

Такие вопросы, как продолжительность лечения, лечение резистентных или невосприимчивых пациентов или же тех, у кого аденома гипофиза трансформируется в карциному после приема темозоломида, остаются до сих пор нерешенными [48].

Заключение

Таким образом, в настоящее время понятие «агрессивная аденома гипофиза» подразумевает сочетание следующих признаков:

Эффективность лечения аденом гипофиза темозоломидом

Автор, год, ссылка	Кол-во пациентов	Доза препарата	Эффективность, %
D. Bengtsson и соавт. (2015) [58]	13	150—200 мг/м ² в течение 5 сут, каждые 28 сут	53,8
M. Losa и соавт. (2015) [62]	31	150—200 мг/м ² в течение 5 сут, каждые 28 сут	35,5
O. Bruno и соавт. (2015) [59]	6	140—320 мг/сут в течение 5 сут, каждые 28 сут	33,3
F. Seccato и соавт. 2015, [60]	5	150—200 мг/м ² в течение 5 сут, каждые 28 сут	60
H. Lasolle и соавт., 2017, [43]	29	150—200 мг/м ² в течение 5 сут, каждые 28 сут	55,1
Z. Bush и соавт., 2010 [61]	5	75 мг/м ² 21 сут с перерывом на неделю	60

— морфологические (индекс Ki-67 выше 3%, выраженный ядерный полиморфизм, повышенная экспрессия p53);

— топографо-анатомические (внедрение в кавернозный синус, формирование вторичных супраселлярных узлов опухоли);

— клинические (быстрый характер роста, частое рецидивирование в короткие сроки после хирургического лечения, устойчивость к консервативной и лучевой терапии, отсутствие метастазов).

Комплексный подход к лечению агрессивных аденом гипофиза (хирургическое, лучевое и химиотерапевтическое), позволяет увеличить безрецидивный период, но не решает проблему рецидивов агрес-

сивных аденом гипофиза. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости и качества жизни пациентов с этой патологией.

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования Г.К., П.К., Л.А., Ю.Т.

Сбор и обработка материала И.Ч., А.П.

Написание текста И.Ч., А.П.

Редактирование Г.К., П.К. Л.А., Ю.Т.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Asa SL. The Cytogenesis and Pathogenesis of Pituitary Adenomas. *Endocrine Reviews*. 1998;19(6):798-827. <https://doi.org/10.1210/er.19.6.798>
- Lloyd RV, Kovacs K, Young WF Jr, Farrel WE, Asa SL, Truillas J, Kontogeorgos G, Sano T, Scheithauer BW, Horvath E, DeLellis RA, Heitz PU. Pituitary tumors: introduction. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs*. Lyon (France): IARC Press; 2004.
- Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, Amadio J, Nose V, Laws ER. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications. *Journal of Neurosurgery*. 2011;114(2):336-344. <https://doi.org/10.3171/2010.8.jns10290>
- Zaidi HA, Cote DJ, Dunn IF, Laws ER. Predictors of aggressive clinical phenotype among immunohistochemically confirmed atypical adenomas. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016;34:246-251. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.09.014>
- Chiloiro S, Doglietto F, Trapasso B, Iacovazzo D, Giampietro A, Di Nardo F, de Waure C, Lauriola L, Mangiola A, Anile C, Maira G, De Marinis L, Bianchi A. Typical and Atypical Pituitary Adenomas: A Single-Center Analysis of Outcome and Prognosis. *Neuroendocrinology*. 2015;101(2):143-150. <https://doi.org/10.1159/000375448>
- Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocrine Pathology*. 2017;28(3):228-243. <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>
- Alahmadi H, Lee D, Wilson JR, Hayhurst C, Mete O, Gentili F, Asa SL, Zadeh G. Clinical features of silent corticotroph adenomas. *Acta Neurochirurgica*. 2012;154(8):1493-1498. <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1378-1>
- Xu Z, Ellis S, Lee C-C, Starke RM, Schlesinger D, Lee Vance M, Lopes MB, Sheehan J. Silent Corticotroph Adenomas after Stereotactic Radiosurgery: A Case — Control Study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2014;90(4):903-910. <https://doi.org/10.1016/j>
- Heaney A. Management of aggressive pituitary adenomas and pituitary carcinomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 2014;117(3):459-468. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1413-6>. *ijrobp*.2014.07.013
- Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB. Diagnosis and Management of Pituitary Carcinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(5):3089-3099. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2231>
- Oruçkaptan HH, Senmevsim Ö, Özcan OE, Özgen T. Pituitary adenomas: results of 684 surgically treated patients and review of the literature. *Surgical Neurology*. 2000;53(3):211-219. [https://doi.org/10.1016/s0090-3019\(00\)00171-3](https://doi.org/10.1016/s0090-3019(00)00171-3)
- Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Stefanescu L, Horvath E, Pernicone PJ, Murray D, Laws ER Jr. Proliferative Activity and Invasiveness among Pituitary Adenomas and Carcinomas: An Analysis Using the MIB-1 Antibody. *Neurosurgery*. 1996;38(1):99-107. <https://doi.org/10.1097/00006123-199601000-00024>
- Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws ER, Randall RV. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *Journal of Neurosurgery*. 1986;65(6):733-744. <https://doi.org/10.3171/jns.1986.65.6.0733>
- Meij BP, Lopes M-BS, Ellegala DB, Alden TD, Laws ER. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *Journal of Neurosurgery*. 2002;96(2):195-208. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.2.0195>

15. Sav A, Rotondo F, Syro LV, Di Ieva A, Cusimano MD, Kovacs K. Invasive, Atypical and Aggressive Pituitary Adenomas and Carcinomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2015;44(1):99-104. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.10.008>
16. Liu JK, Patel J, Eloy JA. The role of temozolomide in the treatment of aggressive pituitary tumors. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015;22(6):923-929. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.12.007>
17. Salehi F, Agur A, Scheithauer BW, Kovacs K, Lloyd RV, Cusimano M. Biomarkers of Pituitary Neoplasms: A Review (Part II). *Neurosurgery*. 2010;67(6):1790-1798. <https://doi.org/10.1227/neu.0b013e3181faa680>
18. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe H-J, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *European Journal of Endocrinology*. 2007;156(2):203-216. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02326>
19. Mamelak AN, Carmichael JD, Park P, Bannykh S, Fan X, Bonert HV. Atypical pituitary adenoma with malignant features. *Pituitary*. 2008;14(1):92-97. <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0151-1>
20. Kovacs K, Diép CC, Horvath E, Cusimano M, Smyth H, Lombardero CC, Scheithauer BW, Lloyd RV. Prognostic indicators in an aggressive pituitary Crooke's cell adenoma. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2005;32(4):540-545. <https://doi.org/10.1017/s0317167100004583>
21. Ezzat S, Zheng L, Asa SL. Pituitary Tumor-Derived Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Isoform Disrupts Neural Cell-Adhesion Molecule/N-Cadherin Signaling to Diminish Cell Adhesiveness: A Mechanism Underlying Pituitary Neoplasia. *Molecular Endocrinology*. 2004;18(10):2543-2552. <https://doi.org/10.1210/me.2004-0182>
22. Jaffrain-Rea M. A critical reappraisal of MIB-1 labelling index significance in a large series of pituitary tumours: secreting versus non-secreting adenomas. *Endocrine Related Cancer*. 2002;9(2):103-113. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0090103>
23. Priola SM, Esposito F, Cannavò S, Conti A, Abbritti RV, Barresi V, Baldari S, Ferraiù F, Germanò A, Tomasello F, Angileri FF. Aggressive Pituitary Adenomas: The Dark Side of the Moon. *World Neurosurgery*. 2017;97:140-155. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.09.092>
24. Popescu AL, Ionescu RT, Popescu D. A spatial pyramid approach for texture classification. 4th International Symposium on Electrical and Electronics Engineering (ISEEE); 2013. <https://doi.org/10.1109/iseee.2013.6674351>
25. Dai C, Feng M, Liu X, Ma S, Sun B, Bao X, Yao Y, Deng K, Wang Y, Xing B, Lian W, Zhong D, Ma W, Wang R. Refractory pituitary adenoma: a novel classification for pituitary tumors. *Oncotarget*. 2016;7(50):83657-83668. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1327>
26. Buchfelder M. Management of aggressive pituitary adenomas: current treatment strategies. *Pituitary*. 2008;12(3):256-260. <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0153-z>
27. Kawamoto H, Kawamoto K, Mizoue T, Uozumi T, Arita K, Kurisu K. Matrix metalloproteinase-9 secretion by human pituitary adenomas detected by cell immunoblot analysis. *Acta Neurochirurgica*. 1996;138(12):1442-1448. <https://doi.org/10.1007/bf01411124>
28. Raverot G, Wierinckx A, Dantony E, Auger C, Chapas G, Ville-neuve L, Brue T, Figarella-Branger D, Roy P, Jouanneau E, Jan M, Lachuer J, Trouillas J; HYPOPRONOS. Prognostic Factors in Prolactin Pituitary Tumors: Clinical, Histological, and Molecular Data from a Series of 94 Patients with a Long Postoperative Follow-Up. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(4):1708-1716. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1191>
29. McLaughlin N, Laws ER, Oyesiku NM, Katznelson L, Kelly DF. Pituitary Centers of Excellence. *Neurosurgery*. 2012;71(5):916-926. <https://doi.org/10.1227/neu.0b013e31826d5d06>
30. Hagen C, Schroeder HD, Hansen S, Hagen C, Andersen M. Temozolomide treatment of a pituitary carcinoma and two pituitary macroadenomas resistant to conventional therapy. *European Journal of Endocrinology*. 2009;161(4):631-637. <https://doi.org/10.1530/eje-09-0389>
31. McCormack AI, McDonald KL, Gill AJ, Clark SJ, Burt MG, Campbell KA, Braund WJ, Little NS, Cook RJ, Grossman AB, Robinson BG, Clifton-Bligh RJ. Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours. *Clinical Endocrinology*. 2009;71(2):226-233. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03487.x>
32. Dillard TH, Gultekin SH, Delashaw JB, Yedinak CG, Neuwelt E. A, Fle-seriu M. Temozolomide for corticotroph pituitary adenomas refractory to standard therapy. *Pituitary*. 2010;14(1):80-91. <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0264-1>
33. Juraschka K, Khan OH, Godoy BL, Monsalves E, Kilian A, Krischek B, Ghare A, Vescan A, Gentili F, Zadeh G. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to large and giant pituitary adenomas: institutional experience and predictors of extent of resection. *Journal of Neurosurgery*. 2014;121(1):75-83. <https://doi.org/10.3171/2014.3.jns131679>
34. Cappabianca P, Cavallo LM, Solari D, de Divitiis O, Chiaramonte C, Esposito F. Size does not matter. The intrigue of giant adenomas: a true surgical challenge. *Acta Neurochirurgica*. 2014;156(12):2217-2220. <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2213-7>
35. Vroonen L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P, Tamagno G, Chanson P, Vilar L, Borson-Chazot F, Naves LA, Brue T, Gatta B, Delemer B, Ciccarelli E, Beck-Peccoz P, Caron P, Daly AF, Beckers A. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *European Journal of Endocrinology*. 2012;167(5):651-662. <https://doi.org/10.1530/eje-12-0236>
36. Swords FM, Allan CA, Plowman PN, Sibtain A, Evanson J, Chew SL, Grossman AB, Besser GM, Monson JP. Stereotactic Radiosurgery XVI: A Treatment for Previously Irradiated Pituitary Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(11):5334-5340. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020356>
37. Loeffler JS, Shih HA. Radiation Therapy in the Management of Pituitary Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(7):1992-2003. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0251>
38. Rowland NC, Aghi MK. Radiation treatment strategies for acromegaly. *Neurosurgical Focus*. 2010;29(4):E12. <https://doi.org/10.3171/2010.7.focus10124>
39. Prasad D. Clinical Results of Conformal Radiotherapy and Radiosurgery for Pituitary Adenoma. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2006;17(2):129-141. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2006.04.001>
40. Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Laws ER, Vance ML. Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. *Journal of Neurosurgery*. 2011;114(2):303-309. <https://doi.org/10.3171/2010.5.jns091635>
41. Castinetti F, Nagai M, Dufour H, Kuhn JM, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Regis J, Brue T. Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*. 2007;156(1):91-98. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02323>
42. Colao A, Grasso LF, Pivonello R, Lombardi G. Therapy of aggressive pituitary tumors. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2011;12(10):1561-1570. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.568478>
43. Lasolle H, Cortet C, Castinetti F, Cloix L, Caron P, Delemer B, Desail-loud R, Jublanc C, Lebrun-Frenay C, Sadoul JL, Taillandier L, Batisse-Lignier M, Bonnet F, Bourcigaux N, Bresson D, Chabre O, Chanson P, Garcia C, Haissaguerre M, Reznik Y, Borot S, Villa C, Vasiljevic A, Gaillard S, Jouanneau E, Assié G, Raverot G. Temozolomide treatment can improve overall survival in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(6):769-777. <https://doi.org/10.1530/eje-16-0979>
44. Losa M, Mazza E, Terreni MR, McCormack A, Gill AJ, Motta M, Cangi MG, Talarico A, Mortini P, Reni M. Salvage therapy with temozolomide in patients with aggressive or metastatic pituitary adenomas: experience in six cases. *European Journal of Endocrinology*. 2010;163(6):843-851.
45. Zacharia BE, Gulati AP, Bruce JN, Carminucci AS, Wardlaw SL, Siegelin M, Remotti H, Lignelli A, Fine RL. High Response Rates and Prolonged Survival in Patients with Corticotroph Pituitary Tumors and Refractory Cushing Disease From Capecitabine and Temozolomide (CAPTEM). *Neurosurgery*. 2014;74(4):447-455. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000000251>
46. Mrugala MM, Chamberlain MC. Mechanisms of Disease: temozolomide and glioblastoma — look to the future. *Nature Clinical Practice Oncology*. 2008;5(8):476-486. <https://doi.org/10.1038/neponc1155>
47. Raverot G, Castinetti F, Jouanneau E, Morange I, Figarella-Branger D, Dufour H, Trouillas J, Brue T. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment. *Clinical Endocrinology*. 2012;76(6):769-775. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04381.x>

48. Di Ieva A, Rotondo F, Syro LV, Cusimano MD, Kovacs K. Aggressive pituitary adenomas — diagnosis and emerging treatments. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(7):423-435. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.64>
49. Salehi F, Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, Syro LV, Sharma S, Manoranjan B, Cusimano M. O-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT) Immunohistochemical Expression in Pituitary Corticotroph Adenomas. *Neurosurgery*. 2012;70(2):491-496. <https://doi.org/10.1227/neu.0b013e318230ac63>
50. Mortini P, Barzaghi R, Losa M, Boari N, Giovannelli M. Surgical treatment of giant pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2007;60(6):993-1004. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000255459.14764.ba>
51. Syro LV, Ortiz LD, Scheithauer BW, Lloyd R, Lau Q, Gonzalez R, Uribe H, Cusimano M, Kovacs K, Horvath E. Treatment of pituitary neoplasms with temozolomide. *Cancer*. 2010;117(3):454-462. <https://doi.org/10.1002/cncr.25413>
52. Kovacs K, Horvath E. Effects of Medical Therapy on Pituitary Tumors. *Ultrastructural Pathology*. 2005;29(3-4):163-167. <https://doi.org/10.1080/01913120590951130>
53. McCormack AI, Wass JAH, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status. *European Journal of Clinical Investigation*. 2011;41(10):1133-1148. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02520.x>
54. Bode H, Seiz M, Lammert A, Brockmann MA, Back W, Hammes H-P, Thomé C. SOM230 (Pasireotide) and Temozolomide Achieve Sustained Control of Tumour Progression and ACTH Secretion in Pituitary Carcinoma with Widespread Metastases. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2010;118(10):760-763. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1253419>
55. O'Reilly SM, Newlands ES, Brampton M, Glaser MG, Rice-Edwards JM, Illingworth RD, Richards PG, Kennard C, Colquhoun IR, Lewis P, Stevens MFG. Temozolomide: A new oral cytotoxic chemotherapeutic agent with promising activity against primary brain tumours. *European Journal of Cancer*. 1993;29(7):940-942. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(05\)80198-4](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(05)80198-4)
56. Tatar Z, Thivat E, Planchat E, Gimbergues P, Gadea E, Abrial C, Durando X. Temozolomide and unusual indications: Review of literature. *Cancer Treatment Reviews*. 2013;39(2):125-135. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.06.002>
57. Lim S, Shahinian H, Maya MM, Yong W, Heaney AP. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. *The Lancet Oncology*. 2006;7(6):518-520. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(06\)70728-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(06)70728-8)
58. Bengtsson D, Schröder HD, Andersen M, Maiter D, Berinder K, Feldt Rasmussen U, Rasmussen ÅK, Johannsson G, Hoybye C, van der Lely AJ, Petersson M, Ragnarsson O, Burman P. Long-Term Outcome and MGMT as a Predictive Marker in 24 Patients With Atypical Pituitary Adenomas and Pituitary Carcinomas Given Treatment with Temozolomide. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(4):1689-1698. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4350>
59. Bruno OD, Juárez-Allen L, Christiansen SB, Manavela M, Danilowicz K, Vigovich C, Gómez RM. Temozolomide Therapy for Aggressive Pituitary Tumors: Results in a Small Series of Patients from Argentina. *International Journal of Endocrinology*. 2015;2015:587893. <https://doi.org/10.1155/2015/587893>
60. Ceccato F, Lombardi G, Manara R, Emanuelli E, Denaro L, Milanese L, Gardiman MP, Bertorelle R, Scanarini M, D'Avella D, Occhi G, Boscaro M, Zagonel V, Scaroni C. Temozolomide and pasireotide treatment for aggressive pituitary adenoma: expertise at a tertiary care center. *Journal of Neuro-Oncology*. 2015;122(1):189-196. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1702-0>
61. Bush ZM, Longtine JA, Cunningham T, Schiff D, Jane JA, Vance ML, Thormer MO, Laws ER Jr, Lopes MBS. Temozolomide Treatment for Aggressive Pituitary Tumors: Correlation of Clinical Outcome with O6-Methylguanine Methyltransferase (MGMT) Promoter Methylation and Expression. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(11):280-290. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0441>
62. Losa M, Bogazzi F, Cannavo S, Ceccato F, Curtò L, De Marinis L, Iacovazzo D, Lombardi G, Mantovani G, Mazza E, Minniti G, Nizzoli M, Reni M, Scaroni C. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 2015;126(3):519-525. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1991-y>

Поступила 26.02.19

Received 26.02.19

Принята к печати 18.11.19

Accepted 18.11.19

Комментарий

Благодаря активному развитию хирургических технологий, лучевых и консервативных методов лечение аденомы гипофиза на сегодняшний день все меньше и меньше представляет собой неразрешенную проблему. Новейшие технологические усовершенствования в области эндоскопии, применение стереотаксической радиохирургии и фракционной стереотаксической радиотерапии способствовали тому, что планка эффективности лечения поднялась до уровня 80—90% стойкой ремиссии заболевания. Тем не менее имеется определенная группа пациентов, у которых даже комбинирование основных методов лечения, а именно сочетание хирургического удаления с последующим облучением и применением аналогов соматостатина и агонистов дофамина, не является гарантией излечения. Эту группу составляют агрессивные аденомы гипофиза, лечению которых посвящена данная статья.

В статье авторы описывают основные классификационные понятия агрессивности аденом гипофиза, к кото-

рым относятся инвазивный рост, способность метастазировать, митотическая активность, высокий уровень p53 и Ki-67. Отдельная часть статьи посвящена молекулярным особенностям таких опухолей, показано, что выявление некоторых молекулярных маркеров коррелирует с агрессивным течением аденом гипофиза. Приведены основные методы лечения, их положительные и отрицательные стороны. Отдельный раздел посвящен химиотерапии темозоломидом, механизму его воздействия, эффективности и возможным осложнениям. Авторы приводят данные зарубежных исследований эффективности лечения. В заключение авторы указывают сочетания признаков, наличие которых подразумевает агрессивность аденомы гипофиза.

В целом статья имеет большое количество ссылок на иностранные источники, написана с учетом современных данных о видах лечения аденом гипофиза, и, в частности, химиотерапии темозоломидом.

А.Ю. Григорьев (Москва)