

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

**Замира Юсуфовна ХАЛИМОВА,
Озода Талъатовна АЗИМОВА**

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр
Эндокринологии имени академика Я.Х.Туракулова.
Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт

АГРЕССИВНЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА. КЛИНИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

For citation Z.Y. Khalimova, O.T. Azimova AGGRESSIVE PITUITARY ADENOMAS. CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC ASPECTS Journal of Biomedicine and Practice. 2021, vol. 6, issue 3, pp.509-521

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2021-3-75>

АННОТАЦИЯ

Аденомы гипофиза - являются третьими по распространенности среди первичных внутричерепных опухолей. Агрессивные аденомы гипофиза редкая форма аденом, которая представляет собой особую проблему диагностики и лечения из-за отсутствия четких прогностических маркеров. В этом обзоре представлены обновленная информация о диагностических критериях и обсуждены клинические, иммунологические и молекулярно-генетические аспекты агрессивных аденом гипофиза.

Ключевые слова: агрессивные аденомы гипофиза, иммунология, генетика

**Zamira Yusufovna KHALIMOVA,
Ozoda Tal'atovna AZIMOVA**

Republican Specialized Scientific-Practical
Medical Center of Endocrinology named
after academician Ya.Kh. Turakulov
Tashkent Pediatric Medical Institute

AGGRESSIVE PITUITARY ADENOMAS. CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC ASPECTS

ANNOTATION

Pituitary adenomas are the third most common primary intracranial tumors. Aggressive pituitary adenomas are a rare form of adenomas that pose a particular problem in diagnosis and treatment due to the lack of clear prognostic markers. This review provides an update on diagnostic criteria and discusses the clinical, immunological and molecular genetic aspects of aggressive pituitary adenomas.

Key words: aggressive pituitary adenomas, immunology, genetics

Замира Юсуфовна ХАЛИМОВА,**Озода Тальатовна АЗИМОВА**

Академик Я.Х Туракулов номидаги Республика

Ихтисослаштирилган Эндокринология Илмий-Амалий Тиббиёт маркази

Тошкент Педиатрия Тиббиёт Институти

**ГИПОФИЗ БЕЗИНИНГ АГРЕССИВ АДЕНОМАЛАРИ. КЛИНИК, ИММУНОЛОГИК,
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ****АННОТАЦИЯ**

Гипофиз аденомалари бирламчи интракраниал ўсмалар орасида учинчи ўринда туради. Агрессив гипофиз аденомалари аниқ прогностик маълумоти йўқлиги сабабли ташхис ва даволаш учун алоҳида қийинчилик тугдирувчи кам учрайдиган аденомаларнинг бир шаклидир. Ушбу шарҳ диагностик мезонлари бўйича янгиланган маълумотларни тақдим этади ва агрессив гипофиз аденомаларининг клиник, иммунологик ва молекуляр генетик жиҳатларини муҳокама қилади.

Калит сўзлар: агрессив гипофиз аденомалари, иммунология, генетика

Введение

Аденомы гипофиза (АГ) –это моноклональные опухоли, возникающие из клеток аденогипофиза и представляющие примерно 10-15% всех внутричерепных опухолей и 90% образований полости турецкого седла. Аденомы гипофиза встречаются почти у 20% населения в целом. Ежегодный предполагаемый уровень заболеваемости аденомой гипофиза составляет примерно 20 случаев на 100 000 населения, что делает эти аденомы третьими по распространенности среди первичных внутричерепных опухолей после глиом и менингиом [9].

В комплексном лечении аденом гипофиза значимое место занимает морфологическая диагностика, тактика дальнейшего введения и лечения больных. Следовательно, огромный интерес к изучению предрасполагающих факторов развития аденом гипофиза имеет место уже давно, но не оправдали себя попытки связать гистологический вариант аденомы, гормональную активность, количество митозов с прогнозом для пациента. На сегодняшний день продолжается обсуждение различных экспрессий антител в аденомах, а также генетических маркеров.

Аденогипофиз формируется на ранних этапах эмбриогенеза из инвагинации первичной ротовой щели, называемой карманом Ратке под воздействием факторов транскрипции (ФТ). Изучены ряд различных транскрипционных факторов, регулирующих трансформацию клеток предшественников питуицитов в зрелые секреторные клетки, продуцирующие гормон. К важным факторам транскрипции относятся Prop-1, Pit-1, Pitx-1, Ptx2, Gata2, NeuroD1, SFl, RPx/Hes1, Lhx3/LIM3/P-Lim. На этапе эмбриогенеза каждый транскрипт фактор участвует в пути дифференцировки гормонального профиля [4] и, предполагается, что эти транскрипт факторы имеют важную роль в онкогенезе аденом гипофиза. Остается открытым вопрос плюригормональных клетках, которые также встречаются в нормальном гипофизе и при аденомах. Более того, не ясен патогенез плюригормональных и моногормональных аденом гипофиза, что наталкивает на более глубокое изучение молекулярной биологии развития АГ. Изучение экспрессии ФТ в аденомах гипофиза позволяет рассматривать их как предполагаемую мишень для таргетной терапии. Несмотря на различные гипотезы о патогенезе влияния ФТ на развитие аденом гипофиза у человека и противоречивость данных об их активности, недостаточно понятны функции этих факторов, в связи с чем актуальность изучения в данном направлении растет ежегодно [42].

Эпидемиология

Интерпретация более ранних эпидемиологических данных о заболеваемости АГ является сложной задачей, и только в последнее десятилетие появились интенсивные популяционные исследования, позволяющие оценить истинную природу этих заболеваний и

связанные с ней патологии. В некоторых исследованиях отражены данные о распространенности заболевания, в других показатели заболеваемости [1], которые свидетельствуют о росте как распространенности, так и заболеваемости АГ. В приведенных исследованиях остаются неясным, связаны ли некоторые из результатов эпидемиологических исследований с конкретными популяциями, генетикой, областями или временными периодами. Из-за отсутствия окончательных диагностических критериев распространенность агрессивных аденом гипофиза (ААГ) неясна [45, 46]. Исследование, включающее рентгенологическую и гистологическую оценки агрессивности, обнаружило опухоли "степени 2b" (инвазивные и пролиферативные) у 15% пациентов, хотя это не было последовательной серией, когда многие пациенты были исключены из-за недостаточности данных, а другие выбраны для баланса пациентов с персистирующим заболеванием и без него. Агрессивное течение также не было неизменной при опухолях 2b степени [58]. Прогрессирование и рецидив опухоли обычно характерны для ААГ и чаще наблюдаются у молодых, по сравнению с пожилыми людьми [30]. АГ в целом редко встречаются у детей, но, как правило, они более агрессивны в педиатрической практике, причем 26% пролактином демонстрируют резистентность к агонистам дофамина [47]. Некоторые исследования [23] показали большой риск рецидива и прогрессирования при больших или гигантских АГ. Развитие ААГ более вероятно доминирование определенных подтипов опухолей, таких как неактивные (silent) кортикотропиномах, клеточных аденомах гипофиза Крукса, плюригормональных ПИТ-1-позитивных АГ, редко гранулированных соматотропных АГ и макроаденомах, в частности, пролактиномах у мужчин [34].

В недавнем когортном исследовании Европейского Общества Эндокринологов (ESE) было показано соотношение заболеваемости агрессивными аденомами гипофиза к карциномам гипофиза (КГ). Обследованная когорта состояла из 165 пациентов (40 КГ, 125 ААГ), образуя самую большую на сегодняшний день когорту ААГ/КГ. Заболеваемость ААГ и КГ были сходны по возрастной категории на момент постановки диагноза (43 и 45 лет). Анализ структуры клеток выявил, что кортикотрофы преобладали и составили 45%/48%, в то время как лакторофы 20%/38% соответственно. По функциональному статусу (клинически функционирующие у 58% с ААГ, 63% с КГ), но первоначально неактивные АГ (silent) и позже функционирующие опухоли были чрезмерно представлены в группе пациентов с карциномой гипофиза (ААГ-7% против КГ-20%) [30]. Как ААГ, так и КГ демонстрировали мужскую предрасположенность (65% против 63%) [31].

Аденома гипофизавызванная гиперсекрецией гормона роста (ГР), и ГР-продуцирующие АГ встречаются у 95% больных с акромегалией, хотя акромегалия может быть вызвана и эктопической гиперсекрецией ГР [19, 20] или избыточной продукцией ГР-рилизинг-гормона [21], которые в качестве этиологии встречаются редко. Поскольку ГР-продуцирующие АГ составляют большинство случаев акромегалии, разумно предположить, что распространенность и частота акромегалии идентичны таковым у ГР-продуцирующих АГ. Согласно крупным популяционным исследованиям, опубликованным в 2000 году, распространенность АГ, продуцирующих ГР, составляла 3,3-13,7 случая на 100 000 населения, а ежегодная заболеваемость составляет 0,2-1,1 случая на 100 000 населения. Эти цифры относительно превышают тех, о которых сообщалось ранее, до 2000 года (распространенность: 3,8-6,9 на 100 000; ежегодная заболеваемость: 0,28-0,4 на 100 000).

Большинство опухолей гипофиза медленно растут и доброкачественны. Они классифицируются на основе размера или клеток происхождения. Аденому гипофиза можно описать как микроаденому, макроаденому и гигантские опухоли в зависимости от размера. Микроаденома - это опухоли размером менее 10 мм, в то время как макроаденома включает опухоли размером более 10 мм. Гигантские опухоли гипофиза составляют более 40 мм [25].

Клиническая картина опухолей гипофиза весьма вариабельно, так как некоторые новообразования остаются неизменными в течение длительного времени, многие растут медленно, в то время как в редких случаях наблюдается быстрый рост опухоли.

Около 30% пациентов отмечают рост опухоли в послеоперационном периоде, причем риск прогрессирования опухоли повышается при наличии остаточной опухоли.

Существуют функционально активные аденомы гипофиза, при которых тип клеток, из которых они состоят, вызывает повышенную секрецию одного или нескольких гормонов передней доли гипофиза. Кроме того, существуют нефункциональные аденомы, которые не выделяют гормоны, но они могут затрагивать окружающие области передней доли гипофиза, что приводит к гормональному дефициту [48].

Несмотря на то что, аденомы гипофиза считаются доброкачественными, до 25-55% из них инвазивны 3-5, а некоторые проявляют клинически агрессивное поведение. Кроме того, нет четкого определения агрессивных аденом, но такие опухоли с клинической точки зрения обычно рассматриваются как опухоли с массивной инвазией окружающих тканей, быстрым ростом, большими размерами, тенденцией быстро рецидивировать, резистентные к традиционным методам лечения, включая лучевую терапию [48], а у некоторых пациентов агрессивность проявляется летальным исходом.

Согласно классификации опухолей гипофиза Всемирной Организации Здравоохранения 2014 (ВОЗ) аденомы гипофиза подразделялись на типичные, атипичные и карциномы гипофиза. Одним из ключевых моментов классификации является то, что карциномы гипофиза, по определению, диагностируются только при наличии краниоспинальной диссеминации или системных метастазов, хотя не все они имеют цитологические признаки злокачественности. В отличие от карцином гипофиза, агрессивные аденомы гипофиза не дают метастазов, но эти два класса могут иметь некоторые общие гистологические особенности [35].

Ранняя диагностика агрессивных опухолей гипофиза является сложной задачей, но имеет большое клиническое значение, поскольку они связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью даже при отсутствии метастазов [64]. Несмотря на многочисленные исследования и достижения в области прогностической классификации, до сих пор не было показано, что какой-либо патологический маркер надежно предсказывает поведение опухоли гипофиза [46].

Для большинства аденом гипофиза характерны однообразные гистологические признаки, редкие митотические показатели и пролиферативный индекс Ki-67 <3%. Термин атипичная аденома характерен для опухолей, которые имеют атипичные морфологические особенности, такие как инвазивный рост, [54] повышенный митотический индекс, индекс маркировки Ki-67 $\geq 3\%$ и ядерное окрашивание для клеточного опухолевого антигена p53. По определению, карциномы гипофиза диагностируются только при демонстрации краниоспинальной диссеминации или системных метастазов, хотя не все из них демонстрируют классическую цитотоксичность, гистологические особенности злокачественности, такие как плеоморфизм.

Аденомы гипофиза могут быть классифицированы как инвазивные или агрессивные. Согласно классификации ВОЗ (2014), как типичные, так и атипичные аденомы могут демонстрировать характер инвазивности и/или иметь агрессивное клиническое течение. По этой причине термины "инвазивный" и "агрессивный" не должны использоваться взаимозаменяемо. В настоящее время агрессивность определяется клиническим поведением, а инвазивность определяется визуально рентгенологическими, хирургическими и гистопатологическими данными.

Имеются ключевые критерии, определяющие агрессивное течение аденом гипофиза. Согласно классификации Критерии Оценки Ответа При Солидных Опухолях (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) значимым ростом опухоли считается увеличение опухоли на 20% в течение 6 месяцев. Однако для аденом гипофиза этот критерий считается адекватным в случае роста >20%, несмотря на адекватную хирургическое, медикаментозное и лучевую терапию [19].

В данном обзоре мы подчеркиваем необходимость использования специфических биомаркеров для диагностики агрессивных аденом гипофиза и делаем акцент на определении этих маркеров для ранней диагностики заболевания.

Основные критерии определения агрессивности

Хотя атипичные аденомы, на основании классификации ВОЗ, и клинически агрессивны аденомы гипофиза могут иметь схожее клиническое течение, гормональную активность и рентгенологические данные, некоторые особенности, характерны только для опухолей с агрессивным течением.

Пролактин-продуцирующие аденомы - пролактиномы, как правило, чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, но чаще агрессивнее у мужчин, чем у женщин [11]. Злокачественные пролактиномы могут быть резистентны к агонистам дофамина даже в начале терапии или могут стать более агрессивными с течением времени, что делает ответ на терапию независимым параметром для прогнозирования [17].

Опухоли гипофиза, состоящие из клеток кортикотрофов, демонстрируют агрессивное клиническое течение с точки зрения частоты рецидивов и инвазивности [2]. Молчащие или неактивные кортикотропные аденомы, определяемые как опухоли, не имеющие клинических или биохимических признаков избытка гормона, но морфологически сходные с опухолями, продуцирующими АКТГ, обычно более агрессивны и рецидивируют чаще, чем опухоли, связанные с гиперкортизолизмом [40] или нефункционирующими аденомами [28]. Однако эти результаты противоречивы, и другие работы показали, что молчащие кортикотропные аденомы демонстрируют повышенную инвазию кавернозного синуса по сравнению с гормонально-негативными аденомами [27].

Таким образом основные критерии агрессивности основываются:

- На основании клинического поведения
- Определения пролиферации атипичных клеток с высокой митотической активностью, $Ki-67 \geq 3\%$ или иммунопозитивность к белку p53
- В целом ААГ являются инвазивными, макро- или гигантскими аденомами, например, с параселлярным расширением или инвазией кости. Было описано несколько исключений, таких как агрессивные АКТГ-секретирующие микроаденомы или другие локализованные опухоли, характеризующиеся высокой частотой рецидивов или отсутствием ответа на терапию.

Критерии инвазивности

Некоторые аденомы гипофиза могут проникать в окружающие структуры, такие как клиновидный синус или кавернозный синус. Агрессивные аденомы гипофиза обычно являются инвазивными опухолями, хотя инвазивность не следует путать с агрессивностью, так как некоторые опухоли, поражающие окружающие структуры, не представляют агрессивного поведения и являются либо вялыми опухолями, либо реагирующими на традиционное лечение [33]. Однако, инвазивность опухоли является важным клиническим показателем, так как является основным ограничением для хирургической резекции этих опухолей, а также связана с большим количеством рецидивов после операции [57].

При попытках определения инвазии опухоли в литературе использовались гистологические, хирургические и рентгенологические критерии [24]. Гистологический критерий основан на наблюдении микроскопического инвазионного роста в мягкую оболочку мозга. Однако точность определения агрессивной опухоли невелика, так как инвазия в твердую мозговую оболочку присутствует при большинстве макроаденом и даже в значительной доле - микроаденом. Кроме того, наличие микроскопической дуральной инвазии не коррелировало с поведением опухоли после операции [36]. По этим причинам патологический анализ не должен использоваться для определения инвазивности опухоли.

Согласно опубликованным данным, 25-55% аденом гипофиза проникают в окружающие ткани, такие как сфероидный синус и/или кавернозный синус [49]. Инвазия клиновидной пазухи может быть оценена методами визуализации, такими как КТ и/или МРТ гипофиза или гистологически, оценивая инвазию слизистой оболочки клиновидной пазухи.

Существует классификация оценки инвазивности по Харди [18]. В соответствии с этой классификацией инвазивные аденомы могут быть либо III степени, характеризующиеся очаговой эрозией кости, либо IV степени, характеризующийся обширной эрозией костей, включая основание черепа и экстраселлярные структуры.

Возрастающая степень опухолей гипофиза коррелируется с инвазией кавернозного синуса и в большинстве случаев классифицируется как III или IV степень [24]. Крупные макроаденомы гипофиза могут распространяться в параселлярные пространства, затрагивая черепно-мозговые нервы или окружающую паренхиму мозга и/или желудочки. Инвазивные аденомы — это, как правило, макроаденомы.

Кроме этого, существует классификация по Кнопс. Классификационная система Кнопс используется для количественной оценки инвазии по соотношению к кавернозному синусу, где только 3-я и 4-я степени определяют истинную инвазию опухоли в кавернозный синус. Степень 0-отсутствие вовлечения кавернозного синуса; степени 1 и 2-опухоль вдавливаются в медиальную стенку кавернозного синуса, но не выходит за гипотетическую линию, проходящую между центрами двух сегментов внутренней сонной артерии (степень 1), или выходит за такую линию, но не проходит линию, касательную к боковым краям самой артерии (степень 2); 3-я степень-опухоль распространяется латерально на внутреннюю сонную артерию в кавернозном синусе; 4-я степень-полная оболочка внутрикавернозной сонной артерии [58].

Таким образом, основные критерии инвазивности определяются визуальными методом диагностики.

- По классификации Харди инвазивные аденомы относятся к III степени (очаговая эрозия костей) и IV степени (обширная эрозия костей основания черепа и параселлярных структур)
- По классификации Knosp, степень 3 и степень 4 определяют истинную инвазию опухоли в кавернозный синус
- Макроаденомы могут быть инвазивными, но не часто клинически агрессивными

Особенности клинического течения агрессивных аденом гипофиза

Считается что ААГ почти всегда развиваются из макроадеом гипофиза (максимальный диаметр опухоли ≥ 1 см) [43], но, многие макроаденомы и даже гигантские пролактиномы (≥ 4 см) хорошо реагируют на стандартное медикаментозное лечение и в редких случаях проявляют агрессивное течение. Прогрессирование микроаденомы (< 1 см) до ААГ встречается крайне редко. Время от первичного диагноза - новообразование гипофиза до предъявления ААГ сильно варьирует, что часто не фиксируется [46]. При ААГ агрессивность может проявляться с момента постановки диагноза или развиваться от нескольких месяцев до десяти лет и более. Течение ААГ может прерываться периодами радиологической и гормональной ремиссии, что не исключает агрессивность [38].

Одним из исследований показано, что ААГ чаще возникают после неполной хирургической операции, но другие работы не показали никакой связи между ААГ и первичным хирургическим исходом [23]. Эти противоречивые результаты частично отражают трудность отличия остаточной опухоли от нормальной ткани и послеоперационных изменений. При КГ средняя латентность от первичного диагноза составляет 6,5-9 лет, но может варьировать от месяца до 35 лет [65].

Такие симптомы, как головная боль и потеря поля зрения, схожи между АГ, ААГ, а также КГ, в то время как параличи черепных нервов и обструктивная гидроцефалия более подозрительны для ААГ и КГ [28]. У пациентов с синдромом Нельсона, который по своей природе является агрессивным новообразованием, часто наблюдаются массовые эффекты, включая черепные невротии от растущей первичной опухоли, а также гиперпигментацию от избытка проопиомеланокортина; также могут возникать отдаленные метастазы [44].

Важны дифференциальная диагностика карциномы молочной железы и легких, которые являются наиболее распространенными первичными новообразованиями, метастазирующими в турецкое седло [6]. Мелкоклеточный рак легких может вызывать как

эктопический АКТГ-синдром, так и метастазирование в турецкое седло, которое может быть ошибочно диагностировано как кортикотропная карцинома гипофиза с отдаленным метастазированием [49]. Метастазы КГ могут привести к другим специфическим клиническим признакам, таким как потеря слуха, атаксия, двигательная слабость, боль в спине, шеи и нарушение функции печени [14].

Исследования Yoo (2018) показали, что определение метастазов краниоспинальным методом в 58% случаев, системным в 32%, а также как краниоспинальным, так и системным в 8% случаев подтверждает диагноз карцином гипофиза, в то время как ААГ не имеют тенденции к метастазам. Основные ткани метастазирования включают головной мозг (43%), позвоночник (38%), печень (14%), шейные лимфатические узлы (11%) и кости (10%). В центральной нервной системе метастазы обычно поражают кору головного мозга, мозжечок и мозжечковый угол [20]. Могут возникать дуральные метастазы, которые могут быть ошибочно диагностированы как менингиомы.

Клеточный подтип карцином гипофиза может влиять на характер и путь метастазирования. При лактотропном КГ по сравнению с кортикотропным КГ системные метастазы встречаются относительно чаще (71% и 57% соответственно), а продолжительность диагностики новообразования гипофиза до диагностики КГ короче (4,7 и 9,5 лет соответственно). У пациентов с отдаленными метастазами наиболее распространенным местом метастазирования является кость при лактотропной карциноме гипофиза и печень в кортикотропной карциноме гипофиза [43].

Маркеры для диагностики агрессивных аденомы гипофиза

По данным разных источников литературы существует несколько гистологических маркеров для раннего выявления агрессивности, но ни один маркер не может окончательно предсказать клинко-патологическое поведение новообразований гипофиза в зависимости от типа аденом. Рост опухоли зависит от скорости клеточного размножения и потери контроля деления клеток, которые являются особенностями для неопластического поведения.

Одним из маркеров клеточной пролиферации является индекс ядерной маркировки Ki-67, который может отличать пролиферирующие клетки от непролиферирующих клеток (ВОЗ 2017).

Белок Ki-67 является клеточным маркером пролиферации и может быть использован в иммуногистохимии. Он строго связан с пролиферацией клеток. Во время интерфазы антиген Ki-67 может быть обнаружен исключительно в ядре клетки, тогда как в митозе большая часть белка перемещается на поверхность хромосом. Белок Ki-67 присутствует во всех активных фазах клеточного цикла (G1, S, G2 и митоз), но отсутствует в покоящихся клетках (G0) [51]. Индекс Ki-67 $\geq 3\%$ может предсказывать агрессивное поведение опухоли, и этот порог также служит для различия инвазивных и неинвазивных аденом с 97%-ной специфичностью и 73%-ной чувствительностью. Значение Ki-67, равное 1,5%, ассоциируется со снижением времени без рецидивной выживаемости, а значение ядерного индекса Ki-67 $>10\%$ предположительно указывает на агрессивность гипофиза [41].

Гетерогенность опухоли может приводить к различным значениям в зависимости от используемого образца, а также к несогласованности результатов из-за различных лабораторных методов и иммуностимулирующих протоколов. По этим причинам индекс Ki-67 не обладает убедительной воспроизводимостью. Кроме этого, инвазивные и агрессивные аденомы гипофиза с множественными рецидивами, как правило, коррелируются с p53. Поведение опухоли связано с экспрессией p53, причем иммуногистохимически обнаруженные уровни экспрессии составляют 0% в неинвазивных аденомах гипофиза, 15,2% в инвазивных аденомах и 100% в карциномах гипофиза [57]. Высокая экспрессия p53, связанные с высокими индексами Ki-67 и ядерной маркировкой секурина (также известного как белок гена 1, трансформирующий опухоль гипофиза, или PTTG) [34]. Высокая экспрессия p53 также может предсказывать агрессивное поведение опухоли.

Молекулярно-генетические аспекты развития ААГ

Клинически значимые зародышевые варианты генов опухолевого генеза гипофиза обнаруживаются до 20% пациентов с АГ. Частота мутаций зародышевой линии, особенно в условиях агрессивности еще не определена, но мутации зародышевой линии AIP и SDHx обычно связаны с более агрессивным поведением опухоли [12]. ААГ как и КГ были зарегистрированы у пациентов с мутациями зародышевой линии, включая SDHB, MSH2 и MEN1 [55]. Однако, КГ не чаще встречается у пациентов с мутациями зародышевой линии MEN1, чем у пациентов со спорадическими аденомами гипофиза [53]. Насколько известно, не было зарегистрированных случаев карцином гипофиза у пациентов с AIP-ассоциированным семейным изолированным синдромом аденомы гипофиза, синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 4 из-за мутаций CDKN1B, комплексом Карни из-за мутаций PRKAR1A, синдромом Маккьюна-Олбрайта из-за мозаицизма GNAS или X-сцепленным акрогигантизмом из-за микродупликаций Xq26.3 с участием GPR 101.

Распространенность ААГ также и КГ неопределенна в USP8 гене, где соматические мутации были вовлечены в болезнь Кушинга. Ранние данные показали, что USP8-мутированные кортикотрофиномы были меньше с более низким уровнем АКТГ в плазме крови, что говорит о более мягком фенотипе. Однако, последующие данные показали более высокий уровень свободного кортизола в моче после операции у пациентов с USP8-мутированными кортикотрофами по сравнению с кортикотрофами агрессивного типа течения, что, возможно, служит предвестником более тяжелых отдаленных исходов у этих пациентов [5].

Модель патогенеза ААГ и КГ включает последовательность: первичная гиперплазия, аденома, карцинома с молекулярными изменениями, с генетическими и эпигенетическими изменениями, благоприятствующими выживанию клеток пролиферации и, в конечном счете, метастазирование [65]. Поскольку большинство пациентов имеют в анамнезе длительные новообразования гипофиза, злокачественная трансформация *de novo* нормальных аденогипофизарных клеток представляется маловероятной. Однако имеются редкие связи о случаях быстрого прогрессирования от диагноза новообразования гипофиза до смерти [39]. Частый переход КГ от АГ через стадию ААГ предполагает, что патогенез развития между АГ, ААГ и КГ могут быть общими. В то время как некоторые гены, такие как Pituitary tumor transforming gene (PTTG), чрезмерно экспрессируются в АГ по сравнению с нормальной тканью гипофиза и в ААГ по сравнению с другими АГ [15]. Другие гены, такие как ген RAS, видимо, вовлечены только в ААГ и КГ [21]. Хотя существует некоторое совпадение между генетическими изменениями в АРТ/КГ и генами, лежащими в основе более распространенных злокачественных новообразований твердых органов, мутации в классических онкогенах и генах-супрессорах опухолей относительно редки [28]. Некоторые молекулярные механизмы могут быть специфичны для различных этапов патогенеза развития ААГ. Транскриптомный анализ лактотропных новообразований гипофиза выявил различные генетические изменения в чисто инвазивных опухолях (повышенная регуляция ADAMTS6 и CRMP1; пониженная регуляция DCAMKL3) по сравнению с опухолями, которые были инвазивными и агрессивными (повышенная регуляция ADAMTS6, CRMP1, PTTG, ASK, CCNB1, AURKB и CENPE; пониженная регуляция PITX1). Повышенная регуляция Pttg, Aurkb, Cenpe и Crmp и отсутствие экспрессии Pitx1 в злокачественных опухолях молочной железы у крыс подтвердили эти данные. Существует функциональная основа для вовлечения этих генов в ASK, PTTG, AURKB, CCNB1 и CENPE, участвующих в клеточном цикле, ADAMTS6 во внеклеточном матриксе, CRMP в клеточной миграции и PITX1 в дифференцировке гипофиза [63].

На сегодняшний день исследуется роль таргетной терапии, использование которой дает определенные перспективы, но данные о клинической эффективности отсутствуют. Данные *In vitro*, демонстрирующие повышенную регуляцию путей Raf/MEK/ERK и PI3K/Akt/mTOR в опухолях гипофиза, до сих пор не привели к клиническому успеху при ААГ [13].

Известный сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR - это каскад сигнальной трансдукции, участвующий в росте и метаболизме клеток. Этот путь активируется восходящими

рецепторными тирозинкиназами (РТК), которые подают сигнал через комплекс PI3K. PI3K — липидкиназа, состоящая из регуляторных (p85) и каталитических (p110) субъединиц, активируется непосредственно через субъединицу p85, которая взаимодействует с остатками фосфотитрозина на рецепторах тирозин киназы (РТК). В качестве альтернативного пути, PI3K взаимодействует с РТК через адаптерные белки IRS1 или IRS2. Оба метода активации приводят к преобразованию PIP2 во второй мессенджер PIP3. PIP3 рекрутирует киназы PDK1 и Akt на плазматическую мембрану [16]. Затем Akt фосфорилируется в PDK1 и mTORC2 на его треонинных и сериновых остатках соответственно. Эти события фосфорилирования приводят к активации Akt. Akt является центральным медиатором пути PI3K/AKT/mTOR и фосфорилирует несколько нижестоящих мишеней, которые в конечном итоге приводят к пролиферации клеток. К ним относится фосфорилирование фактора, индуцирующего апоптоз [63] и транскрипция FKHR (FOXO1) факторы [29], которые ингибируют апоптоз и способствуют выживанию клеток, или которые устраняют ингибирование пролиферативных путей, фосфорилирующих гликогенсинтазу киназу-3 [3]. mTOR является еще одной мишенью фосфорилирования Akt и находится в центре внимания. mTOR — это киназа, которая играет важную роль в клеточном росте посредством модуляции регуляторов клеточного цикла или поддержания поступления питательных веществ в клетку. Она поражается Akt через комплекс tuberозного склероза (TSC), который состоит из двух субъединиц: TSC1 (гамартин) и TSC2 (туберин) [22]. TSC2 является отрицательным регулятором mTOR и фосфорилирование TSC2 Akt снижает ингибирующее действие TSC2 на mTOR [67]. После активации mTOR фосфорилирует свои нижестоящие эффекторы, включая p70S6K и eIF4E-связывающий белок 1, которые оба участвуют в синтезе белка [37].

Рассматривается применение ингибиторов тирозинкиназы (лапатиниб, сунитиниб, эрлотиниб), и только в одном случае сообщается о частичном ответе на лапатиниб при лактотропном агрессивном течении [8]. VEGF-таргетная терапия бевацизумабом в виде монотерапии или в комбинации с ТМЗ в некоторых случаях приводила к частичному ответу или стабильному заболеванию, хотя также сообщается и о прогрессировании заболевания [31].

Показано, что новообразования гипофиза, особенно ААГ, экспрессируют запрограммированный лиганд смерти 1 (PD-L1), биомаркер Т-клеточного иммунного контрольного пункта наряду с опухолевыми инфильтрирующими лимфоцитами [61]. Наконец появляется интерес к потенциальному использованию иммунотерапии для лечения ААГ.

Заключение

Агрессивные аденомы гипофиза представляют собой отдельную группу опухолей, которую необходимо оценивать, принимая во внимание клиническое поведение, а также гистопатологические, молекулярно-генетические и радиологические особенности. Морфологические и молекулярно-генетические анализы должны предсказать агрессивное поведение АГ, что на сегодняшний день является проблемой во всем мире. Изучение конкретных маркеров агрессивности имеет решающее значение в тактике введения больных, предотвращении рецидива и прогрессирования аденом. Более того, патофизиология и диагностика агрессивных аденом гипофиза должны быть направлены на изучение новых препаратов, нацеленных на конкретные пути, участвующие в пролиферации и ангиогенезе аденом гипофиза и в совокупности с новыми методами традиционной терапии могут открыть новые возможности для лечения ААГ.

Literature /литература/ iqtiboslar

1. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. J Neurooncol. 2014;117:379–94
2. Antunes X, Ventura N, Camilo GB, Wildemberg LE, Guasti A, Pereira PJM, et al. Predictors of surgical outcome and early criteria of remission in acromegaly. Endocrine. 2018;60(3):415–22.
3. Arioka M, Takahashi-Yanaga F. Glycogen synthase kinase-3 inhibitor as a multi-targeting anti-rheumatoid drug. Biochem Pharmacol. 2019;165:207–13

4. Asa SL. Pituitary Histopathology in Man: Normal and Abnormal. 2007 Jun 10. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000
5. Cai F, Hong Y, Xu J, et al. A novel mutation of Aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene associated with familial isolated pituitary adenoma mediates tumor invasion and growth hormone hypersecretion. *World Neurosurg.* 2019;123:e45–e59
6. Cartwright DM, Miller TR, Nasr AJ. Fine-needle aspiration biopsy of pituitary carcinoma with cervical lymph node metastases: a report of two cases and review of the literature. *DiagnCytopathol.* 1994;11:68–73
7. Chin SO. Epidemiology of Functioning Pituitary Adenomas. *EndocrinolMetab (Seoul).* 2020 Jun;35(2):237-242. doi: 10.3803/EnM.2020.35.2.237. Epub 2020 Jun 24.
8. Cooper O, Mamelak A, Bannykh S, Carmichael J, Bonert V, Lim S, Cook-Wiens G, Ben-Shlomo A. ProlactinomaErbB receptor expression and targeted therapy for aggressive tumors. *Endocrine.* 2014;46:318–327
9. 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. Published 2019 Sep 25.
10. De Sousa SMC, McCormack AI. Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas. [Updated 2018 Nov 26]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000
11. Delgrange, E., Trouillas, J., Maiter, D., Donckier, J. &Tourniaire, J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 2012–2107 (1997)
12. Dénes J, Swords F, Rattenberry E, et al. Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma: results from a large patient cohort. *J ClinEndocrinolMetab.* 2015;100(3):E531-E541.
13. Donovan LE, Arnal AV, Wang SH, Odia Y. Widely metastatic atypical pituitary adenoma with mTOR pathway STK11(F298L) mutation treated with everolimus therapy. *CNS Oncol.* 2016;5:203–209
14. Dworakowska D, Grossman AB. Aggressive and malignant pituitary tumors: state-of-the-art. *EndocrRelat Cancer.* 2018
15. Filippella M, Galland F, Kujas M, Young J, Faggiano A, Lombardi G, Colao A, Meduri G, Chanson P. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression correlates with the proliferative activity and recurrence status of pituitary adenomas: a clinical and immunohistochemical study. *ClinEndocrinol (Oxf).* 2006;65:536–543.
16. Ghigo A, Morello F, Perino A, Hirsch E. Phosphoinositide 3-kinases in health and disease. *SubcellBiochem.* 2012;58:183–213.
17. Hamidi O, Van Gompel J, Gruber L, Kittah NE, Donegan D, Philbrick KA, et al. Management and outcomes of Giant Prolactinoma: a series of 71 patients. *EndocrPract.* 2019;25(4): 340–52.
18. Hardy, J. Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin. Neurosurg.* 16, 185–217 (1969)
19. Imber BS, Lin AL, Zhang Z, Keshavamurthy KN, Deipolyi AR, Beal K, Cohen MA, Tabar V, DeAngelis LM, Geer EB, Yang TJ, Young RJ. Comparison of Radiographic Approaches to Assess Treatment Response in Pituitary Adenomas: Is RECIST or RANO Good Enough? *J Endocr Soc.* 2019 Jul 2;3(9):1693-1706.
20. Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB. Clinical review: Diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J ClinEndocrinolMetab.* 2005;90:3089–3099.

21. Karga HJ, Alexander JM, Hedley-Whyte ET, Klibanski A, Jameson JL. Ras mutations in human pituitary tumors. *J ClinEndocrinolMetab.* 1992;74:914–919.
22. Khan MA, Jain VK, Rizwanullah M, Ahmad J, Jain K. PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors in triple-negative breast cancer: a review on drug discovery and future challenges. *Drug Discov Today.* 2019;24:2181–91.
23. Kim JS, Lee YS, Jung MJ, Hong YK. The Predictive Value of Pathologic Features in Pituitary Adenoma and Correlation with Pituitary Adenoma Recurrence. *J PatholTransl Med.* 2016;50:419–425
24. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery.* 1993;33(4):610–7;
25. Kovacs K, Horvath E, Vidal S. Classification of pituitary adenomas. *J Neurooncol.* 2001 Sep;54(2):121–7.
26. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):4–9.
27. Lelotte J, Mourin A, Fomekong E, Michotte A, Raftopoulos C, MaiterD. Bothinvasivenessandproliferationcriteriapredictrecurrence of non-functioning pituitary macroadenomas after surgery: a retrospectiveanalysisofamonocentriccohortof120patients.*EurJ Endocrinol.* 2018;178(3):237–46.
28. Lenders N, McCormack A. Malignant transformation in non-functioning pituitary adenomas (pituitary carcinoma). *Pituitary.* 2018;21:217–229
29. Ma Z, Xin Z, Hu W, Jiang S, Yang Z, Yan X, Li X, Yang Y, Chen F. Forkhead box O proteins: crucial regulators of cancer EMT. *Semin Cancer Biol.* 2018;50:21–31.
30. Matsuyama J. Ki-67 expression for predicting progression of postoperative residual pituitary adenomas: correlations with clinical variables. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2012;52:563–569
31. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, Burman P. collaborators ESEs. Treatment of aggressive pituitary tumors and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol.* 2018;178:265–276.
32. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009 Nov;119(11):3189–202. doi: 10.1172/JCI39375. Epub 2009 Nov 2. PMID: 19884662;
33. Melmed, S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat. Rev. Endocrinol.* 7, 257–266 (2011)
34. Mete O, Gomez-Hernandez K, Kucharczyk W, Ridout R, Zadeh G, Gentili F, Ezzat S, Asa SL. Silent subtype 3 pituitary adenomas are not always silent and represent poorly differentiated monomorphousplurihormonal Pit-1 lineage adenomas. *Mod Pathol.* 2016;29:131–142
35. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *EndocrPathol.* 2017 Sep;28(3):228–243.
36. Micko AS, Wohrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg.* 2015;122(4):803–11.
37. Moberg M, Apró W, Ekblom B, van Hall G, Holmberg HC, Blomstrand E. Activation of mTORC1 by leucine is potentiated by branched-chain amino acids and even more so by essential amino acids following resistance exercise. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016 Jun 1;310(11):C874–84. doi: 10.1152/ajpcell.00374.2015. Epub 2016 Apr 6.
38. Moisi M, Cruz AS, Benkers T, Rostad S, Broyles FB, Yuen K, Mayberg M. Treatment of Aggressive Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas with Adjuvant Temozolomide Chemotherapy: A Review. *Cureus.* 2016;8:e658
39. Nose-Alberti V, Mesquita MI, Martin LC, Kayath MJ. Adrenocorticotropin-Producing Pituitary Carcinoma with Expression of c-erbB-2 and High PCNA Index: A Comparative Study with Pituitary Adenomas and Normal Pituitary Tissues. *EndocrPathol.* 1998;
40. Oruckaptan HH, Senmevsim O, Ozcan OE, Ozgen T. Pituitary adenomas: results of 684 surgically treated patients and review of the literature. *Surg Neurol.* 2000;53(3):211–9.

41. Osamura RY, Lopes MBS, Grossman A, Matsuno A, Korbonits M, Trouillas J, Kovacs K (2017) Pituitary adenoma. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (eds) WHO classification of tumours of endocrine organs, 4th edn. IARC, Lyon, pp 14–18
42. Osamura RY, Tahara S, Kurotani R, Sanno N, Matsuno A, Teramoto A. Contributions of immunohistochemistry and in situ hybridization to the functional analysis of pituitary adenomas. *J HistochemCytochem*. 2000 Apr;48(4):445-58.
43. Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Young WF Jr, Lloyd RV, Davis DH, Guthrie BL, Schoene WC. Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer*. 1997;79:804–812
44. Pinto EM, Siqueira SA, Cukier P, Fragoso MC, Lin CJ, de Mendonca BB. Possible role of a radiation-induced p53 mutation in a Nelson's syndrome patient with a fatal outcome. *Pituitary*. 2011;14:400–404
45. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Dekkers OM. European Society of E. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumors and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;178:G1–G24
46. Raverot G, Dantony E, Beauvy J, Vasiljevic A, Mikolasek S, Borson-Chazot F, Jouanneau E, Roy P, Trouillas J. Risk of Recurrence in Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study Using a Five-Tiered Classification. *J ClinEndocrinolMetab*. 2017;102:3368–3374
47. Salenave S, Ancelle D, Bahougne T, Raverot G, Kamenicky P, Bouligand J, Guiochon-Mantel A, Linglart A, Souchon PF, Nicolino M, Young J, Borson-Chazot F, Delemer B, Chanson P. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients. *J ClinEndocrinolMetab*. 2015;100:1177–1186.
48. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. Clinical and cytofunctional classification of pituitary adenomas: proposal of a new classification. *ActaNeurochir (Wien)*. 1996;138(10):1186-92.
49. Scheithauer BW, Kurtkaya-Yapicier O, Kovacs KT, Young WF Jr, Lloyd RV. Pituitary carcinoma: a clinicopathological review. *Neurosurgery*. 2005;56:1066–1074.
50. Scheithauer, B. W., Kovacs, K. T., Laws, E. R. Jr & Randall, R. V. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J. Neurosurg.* 65, 733–744 (1986)
51. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol*. 2000 Mar;182(3):311-22.
52. Selman WR, Laws ER Jr, Scheithauer BW, Carpenter SM. The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 1986;64(3):402–7.
53. SrirangamkimNadhamuni V, Korbonits M. Novel Insights into Pituitary Tumorigenesis: Genetic and Epigenetic Mechanisms. *Endocr Rev*. 2020;41(6):821-846.
54. Tanizaki Y, Jin L, Scheithauer BW, Kovacs K, Roncaroli F, Lloyd RV. P53 gene mutations in pituitary carcinomas. *EndocrPathol*. 2007;18:217–222
55. Tatsi C, Stratakis CA. The Genetics of Pituitary Adenomas. *J Clin Med*. 2019;9(1):30.
56. Thapar K, Scheithauer BW, Kovacs K, Pernicone PJ, Laws ER Jr. p53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: correlation with invasiveness and tumor growth fractions. *Neurosurgery*. 1996 Apr;38(4):765-70; discussion 770-1.
57. Thapar, K. et al. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurgery* 38, 99–106 (1996).
58. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, Bonneville JF, Assaker R, Auger C, Brue T, Cornelius A, Dufour H, Jouanneau E, Francois P, Galland F, Mougél F, Chapuis F, Villeneuve L, Maurage CA, Figarella-Branger D, Raverot G, Barlier A, Bernier M, Bonnet F, Borson-Chazot F, Brassier G, Caulet-Maugendre S, Chabre O, Chanson P, Cottier JF, Delemer B, Delgrange E, Di Tommaso L, Eimer S, Gaillard S, Jan M, Girard JJ, Lapras V, Loiseau H, Passagia JG, Patey M, Penfornis A, Poirier JY, Perrin G, Tabarin A. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *ActaNeuropathol*. 2013;126:123–135.

59. Trouillas, J. et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *ActaNeuropathol.* 126, 123–135 (2013).
60. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):22-32.
61. Wang PF, Wang TJ, Yang YK, Yao K, Li Z, Li YM, Yan CX. The expression profile of PD-L1 and CD8(+) lymphocyte in pituitary adenomas indicating for immunotherapy. *J Neurooncol.* 2018
62. Wei X, Luo L, Chen J. Roles of mTOR signaling in tissue regeneration. *Cells.* 2019;8:E1075.
63. Wierinckx A, Auger C, Devauchelle P, Reynaud A, Chevallier P, Jan M, Perrin G, Fevre-Montange M, Rey C, Figarella-Branger D, Raverot G, Belin MF, Lachuer J, Trouillas J. A diagnostic marker set for invasion, proliferation, and aggressiveness of prolactin pituitary tumors. *EndocrRelat Cancer.* 2007;14:887–900.
64. World Health Organization Classification of Tumors of Endocrine Organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.
65. Yakoushina TV, Lavi E, Hoda RS. Pituitary carcinoma diagnosed on fine needle aspiration: Report of a case and review of pathogenesis. *CytoJournal.* 2010;7:14.
66. Yakoushina TV, Lavi E, Hoda RS. Pituitary carcinoma diagnosed on fine needle aspiration: Report of a case and review of pathogenesis. *CytoJournal.* 2010;7:14.
67. Yoo F, Kuan EC, Heaney AP, Bergsneider M, Wang MB. Corticotrophic pituitary carcinoma with cervical metastases: case series and literature review. *Pituitary.* 2018;21:290–301.
68. Zhang J, Zhang JX, Zhang QL. PI3K/AKT/mTOR-mediated autophagy in the development of autism spectrum disorder. *Brain Res Bull.* 2016 Jul;125:152-8.