

# Биомаркеры агрессивности аденом гипофиза

Расширенный реферат статьи Mete O., Ezzat S., Asa S.L. Biomarkers of aggressive pituitary adenomas // J Mol Endocrinol., 2012, 49 (2), P 69–78.

Подготовлен Ю.А. Мануиловой

Выявление предикторов агрессивности и злокачественности аденом гипофиза остается сложной задачей. Гистологическое исследование является по-прежнему наиболее достоверным методом определения агрессивности, однако все большее значение приобретает дополнительное исследование FGFR4, MMP, PTTG, Ki-67, h53 и делеции хромосомы 11.

## Введение

Образования гипофиза обладают широким диапазоном клинических характеристик — от небольшой гормональной активности до гиперсекреции гормонов и быстрым инфильтративным ростом [1]. Термин «агрессивный» в основном используется в качестве синонима к слову «инвазивный». Иногда он применяется для оценки высокого риска рецидива или недостаточного ответа на терапию. Инвазивные аденомы гипофиза с высокой митотической активностью, индексом мечения более 3 %, высоким p53 классифицированы ВОЗ как «атипичные аденомы» [2]. Некоторые авторы классифицируют аденомы на 3 группы в зависимости от радиологической картины: неинвазивные, инвазивные и агрессивно-инвазивные аденомы [3].

Существует более сложная и точная классификация, основанная на морфологической структуре: агрессивным поведением отличаются мелкогранулированные соматотропиномы, плотногранулированные лактотропиномы, ствольные ацидофильно-клеточные аденомы, тиреотропные аденомы, мелкогранулированные кортикотропиномы, аденомы из альфа-клеток аденогипофиза, аденомы из нулевых клеток [1, 4, 5]. При визуализации эти аденомы являются инвазивными макроаденомами. От морфологического строения зависит направление роста аденомы. Например, ствольные ацидофильно-клеточные аденомы характеризуются параселлярным ростом и выраженной костной инвазией и, соответственно, трудностями при хирургичес-

ком удалении [1, 5]. Иногда неагрессивные аденомы могут сопровождаться инвазивным ростом, например мелкогранулированная лактотрофная аденома у мужчин часто оказывается макроаденомой с синоназальной инвазией [1, 4].

Лечение агрессивных аденом — довольно сложная проблема. При неэффективности хирургических и медикаментозных методов терапией выбора становится радиотерапия. Традиционная химиотерапия является наименее эффективной, но описаны случаи успешного использования темозоломида [5, 6].

## Биомаркеры агрессивного поведения аденом гипофиза

Биомаркеры агрессивного роста аденом включают хромосомные повреждения, микроРНК, маркеры пролиферации, онкогены, гены супрессии опухоли, факторы роста и их рецепторы. Не выявлено какого-то одного предиктора агрессивного поведения гипофизарной неоплазии [1, 4, 7–17]. В этом обзоре рассмотрены биомаркеры, выявляемые при агрессивных аденомах.

### Рецептор фактора роста фибробластов 4

Факторы роста фибробластов (FGF) и их рецепторы (FGFR) являются

семейством лигандов и рецепторов, регулирующих развитие, рост, дифференциацию, миграцию и ангиогенез [10]. Основным фактором роста фибробластов (bFGF) исходно был описан в фолликулозвездчатых клетках гипофиза быка [18, 19].

FGFR экспрессируется при различных неоплазиях, включая меланому, глиальную опухоль, рак молочной железы, рак яичников, рак желудка, колоректальный рак, рак простаты и рак поджелудочной железы [20–28]. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) FGFR4, где аргинин заменяется на глицин в кодоне 388 трансмембранной зоны (FGFR4-G388R), выявляется у 50 % популяции; аллель аргинина связана с возникновением и резистентностью к терапии рака молочной железы, колоректального рака, рака простаты, саркомы, рака шейки матки и головного мозга [29–32].

При аденомах меняется тип FGFR и продукция изоформ [33]. Нормальный гипофиз продуцирует мРНК для FGFR 1, 2 и 3, включая иммуноглобулин (IG)-подобный домен и трансмембранные и киназные домены.

FGFR4-G388 является мембранным белком весом 110 кДа, сохраняющим сродство к внеклеточному матриксу нормального аденогипофиза; вызывающая опухоль гипофиза изоформа FGFR4 (ptd-

*От морфологического строения зависит направление роста аденомы. Например, ствольные ацидофильно-клеточные аденомы характеризуются параселлярным ростом и выраженной костной инвазией и, соответственно, трудностями при хирургическом удалении.*

FGFR4) — цитоплазматический белок в 65 кДа, активирующийся фосфорилированием остатка тирозина. Известно, что интактный FGFR4 взаимодействует с нейрональной клеточно-адгезивной молекулой (NCAM) и N-кадгерином [34]. Экспрессия ptd-FGFR4 индуцирует инвазивный рост опухолевых клеток гипофиза *in vivo* со значимым уменьшением экспрессии мембранного N-кадгерина [10, 35].

Неповрежденная связь NCAM с FGFR4 сохраняет N-кадгерин на клеточной мембране, в результате чего β-катенин связывается с клеточной поверхностью. Целостность комплекса FGFR4/NCAM/N-кадгерин/β-катенин необходима для поддержания нормального фенотипа нейроэндокринных клеток и взаимодействия с внеклеточным матриксом [4, 10, 36]. Нарушение взаимодействия белков индуцируется цитоплазматической ptd-FGFR4 и/или фосфорилированной формой NCAM (PSA-NCAM). Снижение экспрессии β-катенина является характерной чертой инвазивности аденом гипофиза [4, 36].

*Матриксная металлопротеиназа*  
Матриксные металлопротеиназы (ММП) — семейство однонитевых цинк-содержащих протеолитических ферментов, которые регулируют внеклеточный матрикс и в физиологических, и в патологических состояниях, включающих неоплазию. Описаны 8 различных классов, которые охватывают по меньшей мере 24 функциональных типа ММП. [37]. Они расщепляют молекулы внеклеточного матрикса, включая коллаген, ламинин, фибронектин, витронектин. Клетки инвазивной опухоли секретируют ММП; мезенхимальные клетки, особенно фибробласты, являются важным источником этих ферментов в опухолевой среде.

ММП1 — одна из наиболее общих интерстициальных коллагеназ,

*Лечение агрессивных аденом — довольно сложная проблема. При неэффективности хирургических и медикаментозных методов терапией выбора становится радиотерапия. Традиционная химиотерапия является наименее эффективной, но описаны случаи успешного использования темозоломида.*

разрушающих преимущественно коллаген первого типа [37]. Экспрессия ММП1 связана с плохим прогнозом при некоторых опухолях, включая карциному ротовой полости [38, 39], назофарингеальную карциному [40] и колоректальный рак [41]. Ген ММП1 локализуется на хромосоме 11q22 [37]. Более высокие уровни факторов транскрипции системы транспорта электронов (СТЭ) индуцируют экспрессию ММП1, тем самым увеличивая деградацию внеклеточного матрикса, что стимулирует подвижность или инвазию клеток опухоли [42, 43]. 90 % пациентов с инвазивным ростом аденом гомозиготны по SNP MMP1 [44].

ММП9 локализуется на хромосоме 20q12-13 и расщепляет коллаген (типы IV, V и X), эластин, желатин, фибронектин и протеогликаны [45]. ММП9 активируется несколькими факторами, включая другие ММП, такие как ММП2, ММП3 и ММП13 [45]. Его секреция возникает на ранней стадии миграции опухолевых клеток [46]. И ММП2, и ММП9 широко экспрессируются эндотелиальными и стромальными клетками. Их экспрессия изучена при некоторых злокачественных опухолях, включая рак молочной железы и рак легких, а также при инвазивных аденомах гипофиза [12, 47–49]. Кроме того, существует корреляция между активацией протеинкиназы С и повышением уровня ММП9, который, возможно, является антагонистом ингибиторов протеинкиназы С [49].

SNP FGFR 4 также может быть связан с экспрессией ММП [50].

ММП14 известен как регулятор тканевого ремоделирования и клеточной способности к инвазии, служит активатором секреции ММП, особенно ММП2 и ММП13 [51, 52]. В то время как FGFR-G388 снижает чувствительность ММП14, FGFR4-R388 индуцирует активность ММП14 и коллагеновую инвазию. Хотя роль FGFR4-R388 в отношении ММП14 изучена незначительно в плане инвазивности аденом, связь повышения уровней ММП9 и ММП2 при инвазивных аденомах может предполагать потенциальную связь с полиморфизмом FGFR4. Будущие исследования помогут прояснить связь между этими биомаркерами.

#### *Мутация рецептора гормона роста*

Гормоны аденогипофиза воздействуют на клетки-мишени посредством их рецепторов по механизму обратной отрицательной связи [53]. Известно, что в соматотрофах соматотрофин стимулирует секрецию гормона роста (ГР) и пролиферацию соматотрофов посредством их рецепторов, которые связывают белок Gsa и увеличивают уровень цАМФ. Плотнотранулемная соматотрофная аденома имеет высокий уровень цАМФ, часто — из-за соматической активации мутации *gsp* в гене, кодирующем Gsa. Эти опухоли обычно отвечают на аналоги соматостатина, которые активируют ингибиторы белков G, снижая уровень цАМФ [1, 4, 5, 54]. Повреждение передачи сигнала на РГР связано с морфологическими изменениями в результате образования перинуклеарных кератиновых агресом, также известных как «фиброзные тела» [11]. Этот маркер повреждения ауторегуляции ГР позволяет патологам отличать мелкогранулированные соматотропиномы от их плотнотранулированных аналогов с по-

*Пока нет убедительных данных о факторах агрессивности аденом. Диагноз гипофизарной карциномы до сих пор ограничивается гипофизарной пролиферацией, которая сопровождается церебростинальными и/или системными метастазами.*

Как и в случае с индексом мечения Ki-67, другие источники не подтвердили значимой корреляции с инвазивным ростом. Учитывая эти противоречивые данные, можно предположить, что p53 не является независимым прогностическим фактором для определения агрессивного поведения опухоли.

мощью иммуногистохимического метода. Различение этих объектов имеет не только прогностическое значение (как известно, мелкогранулированная соматотрофная аденома имеет более агрессивное течение, чем ее плотногранулированный аналог), но и для выбора терапии (пегвисомант — антагонист PGR, используется у пациентов с мелкогранулированной соматотропиномой, которая не отвечает на терапию аналогами соматостатина [1, 5, 11, 54]).

*Потеря хромосомы 11p и/или 11q*

Как было показано, геномная нестабильность часто возникает при опухолях гипофиза [55, 56]. Делеция аллелей 11q13, 13q12-14, 10q-1p выявлена при инвазивных аденомах [57]. Потеря хромосомы 11p описана при нескольких семейных и спорадических неоплазиях, включая рак молочной железы, яичников, щитовидной железы и мочевого пузыря [58]. Согласно данным некоторых исследований, потеря 11p коррелирует с прогрессией опухоли и метастазами. Кроме того, выявлены 7 генов (CRMP1, ADAMTS6, PTTG1, CCNB1, AURKB, ASK и CENPE), которые коррелируют с риском рецидива или прогрессированием протрактинсекретирующей опухоли [59]. Wierinckx с коллегами [60] показал влияние нарушения регуляции 5 генов хромосомы 11p (HTATIP2, CD44, DGKZ, TSG101 и GTF2H1), которые вызывают агрессивное и злокачественное поведение пролактином.

*Ген трансформации опухоли гипофиза*

Ген трансформации опухоли гипофиза (PTTG) — член семейства секьюринов, регулирующий отделение хроматид при митозе [61]. Семейство человеческого PTTG

состоит по меньшей мере из 3 генов (PTTG 1, PTTG 2, PTTG 3). Предполагается тканеспецифичная экспрессия 3 генов PTTG и потенциальная роль для каждого из них в опухолевом генезе, клеточной трансформации, восстановлении ДНК, ангиогенезе и генной регуляции [62]. Белок секьюрин необходим для клеточного деления, поэтому неудивительно, что при потере PTTG супрессируется клеточная пролиферация, уменьшая развитие опухоли гипофиза у животных с дефицитом гена Rb [63]. Также предполагается, что экспрессия PTTG увеличивается при опухолях всех типов. Было показано, что PTTG регулирует фактор роста сосудистого эндотелия и экспрессию bFGF, которые повышаются при аденомах [9, 64]. Hunter с коллегами [65] показал значимо высокие уровни мРНК PTTG в соматотрофах аденомы гипофиза по сравнению с нефункционирующими опухолями. Однако не было статистической разницы при сравнении кортикотропином, лактотропином и соматотропином. В некоторых случаях экспрессия PTTG была выше при гормонсекретирующей инвазивной аденоме, чем при ее неинвазивном аналоге [66, 67]. Было выявлено, что соотношение PTTG/Ki67 выше 2,9 % является предиктором агрессивного поведения аденом [68].

*Ki-67*

Ядерный белок Ki-67 (определяемый с помощью моноклональных мышинных антител MIB-1) является маркером клеточного деления, который обычно вычисляется для

определения индекса пролиферации неоплазии. Индекс мечения Ki-67 имеет прогностическое значение в оценке нейроэндокринных опухолей, особенно исходящих из гастроинтестинального тракта и поджелудочной железы [69]. Ki-67 также достаточно хорошо изучен при аденомах гипофиза. Некоторыми исследователями была установлена связь индекса мечения Ki-67 с инвазией [8, 70–75]. Thapar [72] установил порог индекса мечения для отличий инвазивных от неинвазивных аденом в 3 % с 97 % специфичности и 73 % чувствительности, а также связь с положительным и отрицательным прогностическим значением 96 % и 80 % соответственно. Pizarro с коллегами [76] показал, что инвазивные аденомы имели значимо более высокий индекс Ki-67 (2,01 ± 3,15 %), чем макроаденомы (1,12 ± 1,87 %), однако индекс Ki-67 практически не отличался в группах аденом с инвазией в кавернозный синус по сравнению с группой с другими типами инвазии. Тем не менее способность индекса Ki-67 прогнозировать инвазивность опухоли является чем-то сомнительным, поскольку в других исследованиях не было установлено различий в экспрессии Ki-67 в инвазивных аденомах [3, 77–79].

*P53*

P53 — белок опухолевой супрессии, кодируемый геном TP53. Он играет важную роль в клеточной пролиферации, апоптозе и геномной стабильности. Экспрессия p53 связана с агрессивным поведением опухоли гипофиза. Thapar с коллегами [7] продемонстрировали, что неинвазивные и инвазивные аденомы и гипофизарные карциномы обнаруживали экспрессию p53 в 0 %, 15,2 % и 100 % случаев соответственно. Несколько исследований предположили, что p53 коррелирует с рецидивом аде-

*Способность индекса Ki-67 прогнозировать инвазивность опухоли является чем-то сомнительным, поскольку в других исследованиях не было установлено различий в экспрессии Ki-67 в инвазивных аденомах.*

Хотя многие молекулярные процессы, лежащие в основе гипофизарного туморогенеза, стали понятны, надежные биологические прогностические маркеры пока не идентифицированы.

ном [80], «агрессивно-инвазивные» пролактиномы были связаны с более высокой экспрессией p53 [3]. Однако, как и в случае с индексом мечения Ki-67, другие источники не подтвердили значимой корреляции с инвазивным ростом [81–83]. Учитывая эти противоречивые данные, можно предположить, что p53 не является независимым прогностическим фактором для определения агрессивного поведения опухоли.

#### МиРНК

МиРНК является эндогенной некодируемой РНК, которая регулирует экспрессию гена посттранскрипционного уровня непосредственного расщепления мРНК или ингибирования белкового синтеза; она может также действовать как ген опухолевой супрессии или онкоген [15]. Экспрессия aberrантной микроРНК связана с неоплазией гипофиза. Stilling [84] показал различия в продукции миРНК-122 в кортикотропной аденоме при сравнении с кортикотропной карциномой. Экспрессия миРНК-145, миРНК-21, миРНК-141, лет7а, миР-150, миР-15а, миР-16 и миР-145 отмечена в АКТГ-продуцируемых аденомах. Хотя экспрессия миРНК не коррелирует с размером опухоли, более низкие уровни миР-141 выявлены у пациентов с кортикотропиномами в состоянии послеоперационной ремиссии [85]. Сниженная экспрессия миР-15 и миР-16-1 связана с размером опухоли в ГР-продуцирующих и пролактин-продуцирующих аденомах [86], однако этого не выявлено в случае с кортикотропиномами. [85].

Недавно была показана значимая связь между онкогеном HMGA2 и let-7 миРНК в генезе опухоли гипофиза [87]. Высокие уровни экспрессии HMGA2 коррелировали со степенью инвазии, размером опухоли и индексом пролиферации Ki-67. Помимо этого, потеря или снижение экспрес-

сии let-7 способствовало повышению протеина HMGA2 в аденомах гипофиза. Более высокая экспрессия HMGA2 и более низкая экспрессия let-7 были также выявлены в инвазивной аденоме [87].

### Заключение

Несмотря на проводимые исследования, пока нет убедительных данных о факторах агрессивности аденом. Диагноз гипофизарной карциномы до сих пор ограничивается гипофизарной пролиферацией, которая сопровождается цереброспинальными и/или системными метастазами [1, 2, 5]. Таким образом, нет морфологических критериев возникновения различий агрессивной аденомы от карциномы. Хотя многие молекулярные процессы, лежащие в основе гипофизарного туморогенеза, стали понятны, надежные биологические прогностические маркеры пока не идентифицированы. В качестве таковых стоит рассмотреть FGFR4, MMP, PTTG, индекс мечения Ki-67, p53, миРНК и делецию в хромосоме 11p как возможность прогнозировать тактику и результаты терапии и поведение опухолей у пациентов с агрессивными аденомами гипофиза.

### Литература

- Asa S.L. Tumors of the pituitary gland. Fascicle 15, 4th Series. In The Atlas of Tumor Pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2011.
- DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U. & Eng C., eds 2004 World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press.
- Wierinckx A., Auger C., Devauchelle P., Reynaud A., Chevallier P., Jan M., Perrin G., Fevre-Montange M., Rey C., Figarella-Branger D. et al. A diagnostic marker set for invasion, proliferation, and aggressiveness of prolactin pituitary tumors // Endocrine-Related Cancer, 2007, 14, 887–900.
- Asa S.L. & Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors. Annual Review of Pathology, 2009, 4, 97–126.
- Mete O. & Asa S.L. Clinicopathological correlations in pituitary adenomas // Brain Pathology, 2012, 22, 443–453.

- Colao A., Grasso L.F., Pivonello R. & Lombardi G. Therapy of aggressive pituitary tumors // Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2011, 12, 1561–1570.
- Thapar K., Scheithauer B.W., Kovacs K., Pernicone P.J. & Laws E.R. Jr. p53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: correlation with invasiveness and tumor growth fractions // Neurosurgery, 1996, 38, 765–770.
- Zhao D., Tomono Y. & Nose T. Expression of P27kip1 and Ki-67 in pituitary adenomas: an investigation of marker of adenoma invasiveness // Acta Neurochirurgica, 1999, 141, 187–192.
- McCabe C.J., Boelaert K., Tannahill L.A., Heaney A.P., Stratford A.L., Khaira J.S., Hussain S., Sheppard M.C., Franklyn J.A. & Gittoes N.J. Vascular endothelial growth factor, its receptor KDR/Flk-1, and pituitary tumor transforming gene in pituitary tumors // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2002, 87, 4238–4244.
- Ezzat S., Asa S.L., Couldwell W.T., Barr C.E., Dodge W.E., Vance M.L. & McCutcheon I.E. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review // Cancer, 2004, 101, 613–619.
- Asa S.L., Digiovanni R., Jiang J., Ward M.L., Loesch K., Yamada S., Sano T., Yoshimoto K., Frank S.J. & Ezzat S. A growth hormone receptor mutation impairs growth hormone autofeedback signaling in pituitary tumors // Cancer Research, 2007, 67, 7505–7511.
- Gong J., Zhao Y., Abdel-Fattah R., Amos S., Xiao A., Lopes M.B., Hussaini I.M. & Laws E.R. Matrix metalloproteinase-9, a potential biological marker in invasive pituitary adenomas // Pituitary, 2008, 11, 37–48.
- Wang F., Shu K., Lei T. & Xue D. The expression of integrin-β1 and FAK in pituitary adenomas and their correlation with invasiveness. Journal of Huazhong University of Science and Technology // Medical Sciences, 2008, 28, 572–575.
- Salehi F., Agur A., Scheithauer B.W., Kovacs K., Lloyd R.V. & Cusimano M. Ki-67 in pituitary neoplasms: a review-part I // Neurosurgery, 2009, 65, 429–437.
- Sivapragasam M., Rotondo F., Lloyd R.V., Scheithauer B.W., Cusimano M., Syro L.V. & Kovacs K. MicroRNAs in the human pituitary // Endocrine Pathology, 2011, 22, 134–143.
- Wierinckx A., Roche M., Raverot G., Legras-Lachuer C., Croze S., Nazaret N., Rey C., Auger C., Jouanneau E., Chanson P. et al. Integrated genomic profiling identifies loss of chromosome 11p impacting transcriptomic activity in aggressive pituitary PRL tumors // Brain Pathology, 2011, 21, 533–543.
- Cornelius A., Cortet-Rudelli C., Assaker R., Kerdraon O., Gevaert M.H., Prevot V., Lassalle P., Trouillas J., Delehedde M. & Mauraige C.A. 2012

- Endothelial expression of endocan is strongly associated with tumor progression in pituitary adenoma. *Brain Pathology*. In press.
18. Ferrara N., Schweigerer L., Neufeld G., Mitchell R. & Gospodarowicz D. Pituitary follicular cells produce basic fibroblast growth factor // *PNAS*, 1987, 84, 5773–5777.
  19. Gospodarowicz D., Ferrara N., Schweigerer L. & Neufeld G. Structural characterization and biological functions of fibroblast growth factor // *Endocrine Reviews*, 1987, 8, 95–114.
  20. Jaakkola S., Salmikangas P., Nylund S., Partanen J., Armstrong E., Pyrhonen S., Lehtvirta P. & Nevanlinna H. Amplification of *fgfr4* gene in human breast and gynecological cancers // *International Journal of Cancer*, 1993, 54, 378–382.
  21. Morrison R.S., Yamaguchi F., Bruner J.M., Tang M., McKeenan W. & Berger M.S. Fibroblast growth factor receptor gene expression and immunoreactivity are elevated in human glioblastoma multiforme. *Cancer Research*, 1994, 54, 2794–2799.
  22. Ohta T., Yamamoto M., Numata M., Iseki S., Tsukioaka Y., Miyashita T., Kayahara M., Nagakawa T., Miyazaki I., Nishikawa K. et al. Expression of basic fibroblast growth factor and its receptor in human pancreatic carcinomas // *British Journal of Cancer*, 1995, 72, 824–831.
  23. Ahmed N.U., Ueda M., Ito A., Ohashi A., Funasaka Y. & Ichihashi M. Expression of fibroblast growth factor receptors in naevus-cell naevus and malignant melanoma // *Melanoma Research*, 1997, 7, 299–305.
  24. Yoshimura N., Sano H., Hashiramoto A., Yamada R., Nakajima H., Kondo M. & Oka T. The expression and localization of fibroblast growth factor-1 (FGF-1) and FGF receptor-1 (FGFR-1) in human breast cancer // *Clinical Immunology and Immunopathology*, 1998, 89, 28–34.
  25. Giri D., Ropiquet F. & Ittmann M. Alterations in expression of basic fibroblast growth factor (FGF) 2 and its receptor FGFR-1 in human prostate cancer // *Clinical Cancer Research*, 1999, 5, 1063–1071.
  26. Shin E.Y., Lee B.H., Yang J.H., Shin K.S., Lee G.K., Yun H.Y., Song Y.J., Park S.C. & Kim E.G. Up-regulation and co-expression of fibroblast growth factor receptors in human gastric cancer // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2000, 126, 519–528.
  27. Yamada S.M., Yamada S., Hayashi Y., Takahashi H., Teramoto A. & Matsumoto K. Fibroblast growth factor receptor (FGFR) 4 correlated with the malignancy of human astrocytomas // *Neurological Research*, 2002, 24, 244–248.
  28. Henriksson M.L., Edin S., Dahlin A.M., Oldenborg P.A., Öberg A., Van Guelpen B., Rutegard J., Stenling R. & Palmqvist R. Colorectal cancer cells activate adjacent fibroblasts resulting in FGF1/FGFR3 signaling and increased invasion // *American Journal of Pathology*, 2011, 178, 1387–1394.
  29. Bange J., Prechtl D., Cheburkin Y., Specht K., Harbeck N., Schmitt M., Knyazeva T., Muller S., Gartner S., Sures I. et al. Cancer progression and tumor cell motility are associated with the FGFR4 Arg(388) allele // *Cancer Research*, 2002, 62, 840–847.
  30. Morimoto Y., Ozaki T., Ouchida M., Umehara N., Ohata N., Yoshida A., Shimizu K. & Inoue H. Single nucleotide polymorphism in fibroblast growth factor receptor 4 at codon 388 is associated with prognosis in high-grade soft tissue sarcoma // *Cancer*, 2003, 98, 2245–2250.
  31. da Costa Andrade V.C., Parise O. Jr., Hors C.P., de Melo Martins P.C., Silva A.P. & Garicochea B. The fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4) Arg388 allele correlates with survival in head and neck squamous cell carcinoma // *Experimental and Molecular Pathology*, 2007, 82, 53–57.
  32. Frullanti E., Berking C., Harbeck N., Jezequel P., Haugen A., Mawrin C., Parise O. Jr., Sasaki H., Tsuchiya N. & Dragani T.A. Meta and pooled analyses of FGFR4 Gly388Arg polymorphism as a cancer prognostic factor // *European Journal of Cancer Prevention*, 2011, 20, 340–347.
  33. Abbass S.A., Asa S.L. & Ezzat S. Altered expression of fibroblast growth factor receptors in human pituitary adenomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997, 82, 1160–1166.
  34. Cavallaro U., Niedermeyer J., Fuxa M. & Christofori G. N-CAM modulates tumour-cell adhesion to matrix by inducing FGFR signaling // *Nature Cell Biology*, 2001, 3, 650–657.
  35. Morita K., Takano K., Yasufuku-Takano J., Yamada S., Teramoto A., Takei M., Osamura R.Y., Sano T. & Fujita T. Expression of pituitary tumour-derived, N-terminally truncated isoform of fibroblast growth factor receptor 4 (ptd-FGFR4) correlates with tumour invasiveness but not with G-protein a subunit (*gsp*) mutation in human GH-secreting pituitary adenomas // *Clinical Endocrinology*, 2008, 68, 435–441.
  36. Ezzat S., Zheng L., Winer D. & Asa S.L. Targeting N-cadherin through fibroblast growth factor receptor-4: distinct pathogenetic and therapeutic implications // *Molecular Endocrinology*, 2006, 20, 2965–2975.
  37. Arakaki P.A., Marques M.R. & Santos M.C. MMP-1 polymorphism and its relationship to pathological processes // *Journal of Biosciences*, 2009, 34, 313–320.
  38. Nishizawa R., Nagata M., Noman A.A., Kitamura N., Fujita H., Hoshina H., Kubota T., Itagaki M., Shingaki S., Ohnishi M. et al. The 2G allele of promoter region of matrix metalloproteinase-1 as an essential pre-condition for the early onset of oral squamous cell carcinoma // *BMC Cancer*, 2007, 7, 187.
  39. Shimizu Y., Kondo S., Shirai A., Furukawa M. & Yoshizaki T. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 and interleukin-gene promoter predicts poor prognosis in tongue cancer // *Auris, Nasus, Larynx*, 2008, 35, 381–389.
  40. Nasr H.B., Mestiri S., Chahed K., Bouaouina N., Gabbouj S., Jalbout M. & Chouchane L. Matrix metalloproteinase-1 (K1607) 1G/2G and -9 (K1562) C/T promoter polymorphisms: susceptibility and prognostic implications in nasopharyngeal carcinomas // *Clinica Chimica Acta*, 2007, 384, 57–63.
  41. Woo M., Park K., Nam J. & Kim J.C. Clinical implications of matrix metalloproteinase-1, -3, -7, -9, -12, and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms in colorectal cancer // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2007, 22, 1064–1070.
  42. Buttice G., Duterque-Coquillaud M., Basuyaux J.P., Carrere S., Kurkinen M. & Stehelin D. Erg, an Ets-family member, differentially regulates human collagenase1 (MMP-1) and stromelysin1 (MMP3) gene expression by physically interacting with the Fos/Jun complex // *Oncogene*, 1996, 13, 2297–2306.
  43. Westermarck J., Seth A. & Kahari V.M. Differential regulation of interstitial collagenase (MMP-1) gene expression by ETS transcription factors // *Oncogene*, 1997, 14, 2651–2660.
  44. Altas M., Bayrak O.F., Ayan E., Bolukbasi F., Silav G., Coskun K.K., Culha M., Sahin F., Sevlis S. & Elmaci I. The effect of polymorphisms in the promoter region of the MMP-1 gene on the occurrence and invasiveness of hypophyseal adenoma // *Acta Neurochirurgica*, 2010, 152, 1611–1617.
  45. Chakraborti S., Mandal M., Das S., Mandal A. & Chakraborti T. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview // *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2003, 253, 269–285.
  46. Paez-Pereda M., Kuchenbauer F., Arzt E. & Stalla G.K. Regulation of pituitary hormones and cell proliferation by components of the extracellular matrix // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2005, 38, 1487–1494.
  47. 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, 1442–1448.
  48. Liu W., Matsumoto Y., Okada M., Miyake K., Kunishio K., Kawai N., Tamiya T. & Nagao S. Matrix metalloproteinase 2 and 9 expression correlated with cavernous sinus invasion of pituitary adenomas // *Journal of Medical Investigation*, 2005, 52, 151–158.
  49. Hussaini I.M., Trotter C., Zhao Y., Abdel-Fattah R., Amos S., Xiao A., Agi C.U., Redpath G.T., Fang Z., Leung G.K. et al. Matrix metalloproteinase-9 is differentially expressed in nonfunctioning invasive and noninvasive pituitary adenomas and increases invasion in human pituitary adenoma cell line // *American Journal of Pathology*, 2007, 170, 356–365.
  50. Sugiyama N., Varjosalo M., Meller P., Lohi J., Chan K.M., Zhou Z., Alitalo K., Taipale J., Keski-Oja J. & Lehti K. FGF receptor-4 (FGFR4) polymorphism acts as an activity switch of membrane type 1

- matrix metalloproteinase-FGFR4 complex // PNAS, 2010, 107, 15786–15791.
51. Page-McCaw A., Ewald A.J. & Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling // Nature Reviews. Molecular Cell Biology, 2007, 8, 221–233.
  52. Rowe R.G. & Weiss S.J. Navigating ECM barriers at the invasive front: the cancer cell-stroma interface // Annual Review of Cell and Developmental Biology, 2009, 25, 567–595.
  53. Asa S.L. The role of hypothalamic hormones in the pathogenesis of pituitary adenomas // Pathology, Research and Practice, 1991, 187, 581–583.
  54. Bhayana S., Booth G.L., Asa S.L., Kovacs K. & Ezzat S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2005, 90, 6290–6295.
  55. Weil R.J., Vortmeyer A.O., Huang S., Boni R., Lubensky I.A., Pack S., Marx S.J., Zhuang Z. & Oldfield E.H. 11q13 allelic loss in pituitary tumors in patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 // Clinical Cancer Research, 1998, 4, 1673–1678.
  56. Pack S.D., Kirschner L.S., Pak E., Zhuang Z., Carney J.A. & Stratakis C.A. Genetic and histologic studies of somatomammotrophic pituitary tumors in patients with the “complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas” (Carney complex) // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2000, 85, 3860–3865.
  57. Bates A.S., Farrell W.E., Bicknell J.E., McNicol A.M., Talbot J.A., Broome J.C., Perrett C.W., Thakker R.V. & Clayton R.N. Genetic instability in pituitary adenomas reflects aggressiveness // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1997, 82, 818–824.
  58. Kiechle-Schwarz M., Bauknecht T., Wienker T., Walz L. & Pfeleiderer A. Loss of constitutional heterozygosity on chromosome 11p in human ovarian cancer. Positive correlation with grade of differentiation // Cancer, 1993, 72, 2423–2432.
  59. Raverot G., Wierinckx A., Dantony E., Auger C., Chapas G., Villeneuve L., Brue T., Figarella-Branger D., Roy P., Jouanneau E. et al. Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long postoperative follow-up // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2010, 95, 1708–1716.
  60. Wierinckx A., Roche M., Raverot G., Legras-Lachuer C., Croze S., Nazaret N., Rey C., Auger C., Jouanneau E., Chanson P. et al. Integrated genomic profiling identifies loss of chromosome 11p impacting transcriptomic activity in aggressive pituitary PRL tumors // Brain Pathology, 2011, 21, 533–543.
  61. Zou H., McGarry T.J., Bernal T. & Kirschner M.W. Identification of a vertebrate sister-chromatid separation inhibitor involved in transformation and tumorigenesis // Science, 1999, 285, 418–422.
  62. Salehi F., Kovacs K., Scheithauer B.W., Lloyd R.V. & Cusimano M. Pituitary tumor-transforming gene in endocrine and other neoplasms: a review and update // Endocrine-Related Cancer, 2008, 15, 721–743.
  63. Chesnokova V., Kovacs K., Castro A.V., Zonis S. & Melmed S. Pituitary hypoplasia in PttgK/K mice is protective for RbC/K pituitary tumorigenesis // Molecular Endocrinology, 2005, 19, 2371–2379.
  64. Ishikawa H., Heaney A.P., Yu R., Horwitz G.A. & Melmed S. Human pituitary tumor-transforming gene induces angiogenesis // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2001, 86, 867–874.
  65. Hunter J.A., Skelly R.H., Aylwin S.J., Geddes J.F., Evanson J., Besser G.M., Monson J.P. & Burrin J.M. The relationship between pituitary tumour transforming gene (PTTG) expression and in vitro hormone and vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion from human pituitary adenomas // European Journal of Endocrinology, 2003, 148, 203–211.
  66. Pei L. & Melmed S. Isolation and characterization of a pituitary tumor-transforming gene (PTTG) // Molecular Endocrinology, 1997, 11, 433–441.
  67. Zhang X., Horwitz G.A., Heaney A.P., Nakashima M., Prezant T.R., Bronstein M.D. & Melmed S. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1999, 84, 761–767.
  68. Filippella M., Galland F., Kujas M., Young J., Faggiano A., Lombardi G., Colao A., Meduri G. & Chanson P. Pituitary tumour transforming gene (PTTG) expression correlates with the proliferative activity and recurrence status of pituitary adenomas: a clinical and immunohistochemical study // Clinical Endocrinology, 2006, 65, 536–543.
  69. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H. & Theise N.D. (eds) 2010 WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC.
  70. Landolt A.M., Shibata T. & Kleihues P. Growth rate of human pituitary adenomas // Journal of Neurosurgery, 1987, 67, 803–806.
  71. Daita G. & Yonemasu Y. Dural invasion and proliferative potential of pituitary adenomas // Neurologia Medico-Chirurgica, 1996, 36, 211–214.
  72. Thapar K., Kovacs K., Scheithauer B.W., Stefanescu L., Horvath E., Pernicone P.J., Murray D. & Laws E.R. Jr. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody // Neurosurgery, 1996, 38, 99–106.
  73. Iuchi S., Saeki N., Uchino Y., Higuchi Y., Tatsuno I., Nakamura S., Yasuda T. & Yamaura A. Cavernous sinus invasion and tumor proliferative potential of growth hormone-producing pituitary tumors. // Endocrine Journal, 2000, 47 (Suppl), S77–S79.
  74. Jaffrain-Rea M.L., Di Stefano D., Minniti G., Esposito V., Bultrini A., Ferretti E., Santoro A., Faticanti Scucchi L., Gulino A. & Cantore G. 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, 103–113.
  75. Wolfsberger S., Wunderer J., Zachenhofer I., Czech T., Bocher-Schwarz H.G., Hainfellner J. & Knosp E. Expression of cell proliferation markers in pituitary adenomas — correlation and clinical relevance of MIB-1 and anti-topoisomerase-IIa // Acta Neurochirurgica, 2004, 146, 831–839.
  76. Pizarro C.B., Oliveira M.C., Coutinho L.B. & Ferreira N.P. Measurement of Ki-67 antigen in 159 pituitary adenomas using the MIB-1 monoclonal antibody // Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2004, 37, 235–243.
  77. Yonezawa K., Tamaki N. & Kokunai T. Clinical features and growth fractions of pituitary adenomas // Surgical Neurology, 1997, 48, 494–500.
  78. Lath R., Chacko G. & Chandy M.J. Determination of Ki-67 labeling index in pituitary adenomas using MIB-1 monoclonal antibody // Neurology India, 2001, 49, 144–147.
  79. Pan L.X., Chen Z.P., Liu Y.S. & Zhao J.H. Magnetic resonance imaging and biological markers in pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space // Journal of Neuro-Oncology, 2005, 74, 71–76.
  80. Ozer E., Canda M.S., Ulukus C., Guray M. & Erbayraktar S. Expression of Bcl-2, Bax and p53 proteins in pituitary adenomas: an immunohistochemical study // Tumori, 2003, 89, 54–59.
  81. Suliman M., Royds J., Cullen D., Timperley W., Powell T., Battersby R. & Jones T.H. Mdm2 and the p53 pathway in human pituitary adenomas // Clinical Endocrinology, 2001, 54, 317–325.
  82. Hentschel S.J., McCutcheon E., Moore W. & Durity F.A. p53 and MIB-1 immunohistochemistry as predictors of the clinical behavior of nonfunctioning pituitary adenomas // Canadian Journal of Neurological Sciences, 2003, 30, 215–219.
  83. Scheithauer B.W., Gaffey T.A., Lloyd R.V., Sebo T.J., Kovacs K.T., Horvath E., Yapicier O., Young W.F. Jr., Meyer F.B., Kuroki T. et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas // Neurosurgery, 2006, 59, 341–353.
  84. Stilling G., Sun Z., Zhang S., Jin L., Righi A., Kovacs G., Korbonits M., Scheithauer B.W., Kovacs K. & Lloyd R.V. MicroRNA expression in ACTH-producing pituitary tumors: upregulation of microRNA-122 and -493 in pituitary carcinomas // Endocrine, 2010, 38, 67–75.
  85. Amaral F.C., Torres N., Saggioro F., Neder L., Machado H.R., Silva W.A. Jr., Moreira A.C. & Castro M. MicroRNAs differentially expressed in ACTH-secreting pituitary tumors // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2009, 94, 320–323.
  86. Bottoni A., Piccin D., Tagliati F., Luchin A., Zatlili M.C. & degli Uberti E.C. miR-15a and miR-16-1 down-regulation in pituitary adenomas // Journal of Cellular Physiology, 2004, 204, 280–285.
  87. Qian Z.R., Asa S.L., Siomi H., Siomi M.C., Yoshimoto K., Yamada S., Wang E.L., Rahman M.M., Inoue H., Itakura M. et al. Overexpression of HMG2A relates to reduction of the let-7 and its relationship to clinicopathological features in pituitary adenomas // Modern Pathology, 2009, 22, 431–441.