

Смешанные аденомы гипофиза: систематический обзор

Расширенный реферат статьи Budan R.M., Georgescu C.E. Multiple Pituitary Adenomas: A Systematic Review // Front Endocrinol., 2016, 1, 7, 1.

Реферат подготовлен Ю.А. Мануйловой.

Систематический поиск исследований, описывающих две или более одновременно существующие аденомы гипофиза, осуществлялся в поисковых системах PubMed, Scopus, Web of Science. Смешанные аденомы гипофиза (САГ) представляют собой морфологически и иммуногистохимически различающиеся опухоли, зачастую небольшие и гормонально неактивные, что может приводить к недооценке истинной распространенности данной патологии. В настоящее время не существует однозначной классификации САГ; опухоли могут разделяться в соответствии с различными критериями, например иммунореактивностью, клональностью и расположением. Наиболее распространенной аденомой является пролактинома, которая в большинстве случаев не сопровождается клиническими проявлениями. Симптомы гиперкортицизма чаще всего выявляются у пациентов с САГ, эти данные согласуются с результатами иммуногистохимии, выявляющей АКТГ-секретирующие клетки у 50 % пациентов с этим видом аденом. Проблемы, связанные с диагностикой САГ, заключаются в том, что хирургические вмешательства по их поводу почти никогда не проводятся, а также в сложности визуализации на предоперационном этапе с возможностью определить САГ при МРТ только в 25 % случаев. Напротив, существует опасность ложноположительного результата при применении нейровизуализирующего метода исследования. С целью точной верификации диагноза необходимо выполнение иммуногистохимического анализа, электронной микроскопии, определение транскрипционных факторов (например, Pit-1, T-pit, SF-1).

Введение

Примерно у 10–20 % населения выявляются образования гипофиза, в большинстве случаев представляющие собой доброкачественные, спорадические или семейные [1] моноклональные и медленно растущие микро- и макроаденомы, в то время как аденомы, характеризующиеся агрессивным и злокачественным ростом, выявляются крайне редко [2]. Аденомы гипофиза чаще занимают более 90 % турецкого седла [3], обычно являются одиночными опухолями, клинические проявления которых зависят от наличия гиперсекреции тропных гормонов и масс-эффекта. Зачастую небольшие аденомы гипофиза имеют бессимптомное течение. Несмотря на положительный результат иммуногистохимического (ИГХ) исследования, истинные аденомы из нулевых клеток встречаются редко [4].

Анализ данных историй болезни последней четверти прошлого столетия предоставляет сведения о большом количестве случаев, клиническая картина которых соответствует смешанным аденомам гипофиза (САГ). Такие аденомы состоят из клеток, различающихся как морфологически, так и

иммуногистохимически [5], они должны быть отделены от других тканей и друг от друга и секретировать два и более гормонов (по данным ИГХ анализа).

На основании описаний клинических случаев создан систематический обзор современных представлений о диагностике и методах лечения САГ. Основное внимание в нем уделено клиническим аспектам заболевания, необходимым врачу в рутинной практике.

Методы исследования

Систематический поиск литературы осуществлялся в поисковых системах PubMed, Scopus, Web of Science; в качестве ключевых слов использовались «смешанные аденомы гипофиза/опухоли», «МРТ гипофиза», «две сосуществующие аденомы гипофиза/опухоли» и «иммуногистохимическое исследование». В анализ включались обзоры, содержащие данные анамнеза и клинической картины, гормонального обследования и исходов хирургического лечения с последующей иммуногистохимической оценкой. Случаи метастатических САГ [6] или смешанных опухолей без исключения их злокачественности [7] не соответствовали критериям включения. Кли-

нические случаи, обсуждаемые в двух различных статьях, рассматривались лишь однократно [8, 9]. Не включались в анализ аутопсийные исследования, содержащие недостаточное количество клинических данных и данных гормонального обследования [10], но они обсуждались в теоретической части обзора. В трех случаях (две пролактиномы и одна гормонально неактивная аденома) наличие аденом больших размеров было подтверждено МРТ, однако хирургическое лечение выполнено не было [11–13]. Также не включались в анализ случаи удвоения размеров гипофиза различного генеза (например, краниофарингиома) [14]. В конечном счете 63 пациента со 129 аденомами гипофиза (60 секретировали два и три вида гормонов) соответствовали критериям включения.

Распространенность САГ: актуальность проблемы

Данные аутопсии

Начиная с первого описания САГ Kraus в 1914 г. [15] данные об их распространенности (на основании аутопсийных исследований) широко варьируют от 0,01 до 9 % [10, 16–25]. Более того, задокумен-

Таблица 1. Частота САГ из пяти больших хирургических серий, со спецификациями в отношении наиболее часто встречающихся клинических проявлений

Источник	Количество изученных желез	Железы с несколькими аденомами		Клинические проявления, количество пациентов	
		n	%	Болезнь Кушинга	Акромегалия
Powers and Wilson [35]	600	1	0,16	–	–
Kontogeorgos et al. [5]	3000	11	0,3	2	6
Pantelia et al. [56]	332	1	0,3	1	–
Sano et al. [32]	450	6	1,3	–	6
Ratliff and Oldfield [29]	660	13	1,9	11	–
Kim et al. [33]	600	4	0,6	–	4
Magri et al. [34]	117	3	2,6	–	1
Koutourousiou et al. [8]	548	1	0,18	–	1

тированы случаи секреции одной аденомой двух, трех и даже 10 гормонов [17]. В большом ретроспективном исследовании 9000 аутопсийных образцов, предоставленных госпиталем св. Михаила и клиникой Мэйо, Kontogeorgos с коллегами описал 20 смешанных аденом гипофиза: 16, секретирующих два гормона, и 4, секретирующих три гормона (в целом 44 опухоли). Размер оценивался у 30 аденом, все они оказались микроаденомами менее 3 мм [10]. В последующем было подтверждено, что 55–99 % инциденталом, выявленных при аутопсии, — микроаденомы менее 3 мм [21–23]. Авторы уточнили, что общая распространенность аденом гипофиза в работе Kontogeorgos (10,4 %) была в 2–3 раза меньше по сравнению с данными, основанными на оценке последовательных секций гипофиза [10]. Действительно, при выполнении одной секции распространенность аденом гипофиза составляла 2,7–13 %, в то время как последовательные секции выявляли аденомы в 8,4–27 % случаев.

Как показывают данные различных исследований, САГ — достаточно частая патология. При выполнении секций толщиной 1 мм САГ диагностированы в 18,6 и 34,3 % случаев (по данным исследований Costello [17] и Burrow [22] соответственно). Tomita с коллегами при изучении 24 аденом гипофиза выявили одновременную секрецию двух гормонов в 8,3 % случаев [28], в то время как несколько позже Vuurman и Saeger предоставили данные о 17 (5,4 %) САГ [25]. Результаты боль-

шого количества аутопсийных исследований показали сходную распространенность САГ: 7–10,5 %, большинство из которых (около 90 %) секретируют два и только изредка — три гормона [10, 25]. Также описаны эктопические опухоли [30] или комбинированные формы, такие как аденома аденогипофиза и зернисто-клеточная миобластома задней доли гипофиза [31].

Распространенность по данным изучения хирургических образцов

В целом распространенность САГ по данным, полученным при хирургических вмешательствах, варьирует от 0,37 % (3000 аденом гипофиза в исследовании Kontogeorgos [5]) до 1,3 % (Sano анализировал хирургические образцы 450 аденом [32]) и 2,6 % (117 аденом исследованы Magri [34]), однако высока вероятность недооценки истинной распространенности. Среди 600 пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству по поводу аденомы гипофиза, Kim выявил аденомы, секретирующие два гормона в 0,67 % [33], в то время как Ratliff [29] — в 1,9 %. Различия в результатах могли быть обусловлены размером опухоли или размером и качеством хирургического образца, присланного для экспертной оценки. При болезни Кушинга размер аденом в среднем составлял 3 ± 4 мм (медиана 2 мм) [29]. Выявление второй опухоли иногда бывает затруднительно, особенно при наличии макроаденомы (например, соматотропиномы), что связано со сдавлением и прилега-

ющей ткани гипофиза, и опухоли, расположенной в железе [29, 36]. Помимо этого, при отсутствии гормональной активности и инциденталомы небольшого размера хирургическое лечение не выполняется, что также может способствовать недооценке истинной распространенности САГ.

Классификация и морфология

Одновременно существующие САГ определяют как отдельные, четко разделенные образования, подтвержденные с помощью нейрорадиологического визуализирующего метода и/или хирургического вмешательства [37, 38], так и сочетанные опухоли, являющиеся единым образованием с подтвержденной патологией секрецией нескольких гормонов [9, 32, 34, 39, 40]. Между отдельными опухолями должна присутствовать и хорошо визуализироваться неповрежденная паренхима гипофиза, это обязательный гистологический критерий такого вида образований. В случае сочетанных опухолей различия в популяции клеток подтверждаются специфической цитологией, иммуногистохимией и особенностями структуры, а также наличием четкой границы между опухолями. Несмотря на дискретные морфологические отличия между клетками, они могут образовывать одну аденому гипофиза [39], с другой стороны, сходные признаки не исключают различную иммунореактивность. Однако некоторые авторы дают определение САГ как аденомы, имеющей признаки различных опухолей [32].

Согласно результатам оценки аутопсийного материала САГ, наиболее распространенной опухолью является пролактинома [10, 28]. Помимо пролактином, достаточно часто встречаются ФСГ-секретирующие и нуль-клеточные аденомы.

Более ранние исследования образцов, полученных при хирургических вмешательствах, продемонстрировали преобладание соматотропином [10, 12, 32]. Систематизировав и проанализировав 63 случая САГ с ИГХ исследованием,

выявлена 50,7 % вероятность того, что по меньшей мере одна опухоль является аденокортикотропиновой, клинически проявляющейся болезнью Кушинга (табл. 1). «Молчащие» пролактин-секретирующие или функциональные пролактиномы наиболее часто сосуществуют с сомато- или кортикотропиномами (табл. 2). За исключением САГ в рамках генетических нарушений (например, синдром МЭН-1) наиболее частой комбинацией является пролактинома и соматотропинома. Действительно, большая распространенность сочетания гиперсекреции пролактина и АКТГ наблюдается у пациентов с мутацией гена МЭН-1, возникновение же такой комбинации, помимо синдрома Вермера, не столь часто. Тем не менее при подтвержденной САГ пролактинома в качестве случайной находки наиболее часто сопровождала кортикотропиному (табл. 1) [7, 29], что может служить косвенным доказательством некой генетической общности. Однако систематического анализа этого явления не проводилось. Некоторые исследователи описывают сочетание гиперсекреции АКТГ и гонадотропинов [36, 41, 42].

Данные иммунореактивного метода свидетельствуют о достаточно большой распространенности аденом, секретирующих сразу несколько видов гормонов [17,82 % (23/129)]. Наиболее частая комбинация, как уже указывалось, — пролактинома и соматотропинома, аналогично высокая частота одновременной секреции

Таблица 2. Клинические проявления САГ

Кол-во участников	Клинические проявления	N (%)
63 пациента	Гиперкортицизм	24 (38,09)
	Акромегалия	22 (34,92)
	Гиперкортицизм и акромегалия	3 (4,76)
	Синдром гиперпролактинемии	8 (12,69)
	Тиреотоксикоз	1 (1,58)
	Отсутствие клиники	5 (7,93)

пролактина и гормона роста случайно выявлялась у одиночных аденом гипофиза. В обзоре, анализирующем аденомы, секретирующие два гормона, Iacovazzo показал сосуществование АКТГ-и пролактин-секретирующих опухолей в 33 % случаев, гормонально неактивных и ГР-секретирующих аденом гипофиза — в 24 %, соматотропином и пролактином — в 10 %, и гормонально неактивных аденом в комбинации с кортикотропиномами или пролактиномами — в 7 % случаев. В большинстве случаев опухоли, секретирующие пролактин, были «молчащими» [7].

Основываясь на иммунореактивных свойствах опухоли и клональности, САГ можно разделить на три основные группы [9]:

- 1) ГР-пролактин-ТТГ-секретирующие аденомы в сочетании с ФСГ-ЛГ-продуцирующими опухолями;
- 2) ГР-пролактин-ТТГ-секретирующие аденомы в комбинации с АКТГ-продуцирующими опухолями;
- 3) АКТГ-секретирующие аденомы в комбинации с ФСГ-ЛГ-продуцирующими опухолями.

Таблица 3. Классификация САГ в соответствии с размерами, внешним видом и иммуногистохимическими свойствами

	Кол-во анализируемых случаев	Опухоль	N случаи/опухоли (%)	Клональность	
				ИК, n (%)	РК, n (%)
ИГХ	63	ГР-ПРЛ-ТТГ и ЛГ-ФСГ	31 (49,2)	17 (54,83)	14 (45,16)
		АКТГ и ГР-ПРЛ-ТТГ	30 (47,61)	2 (6,66)	28 (93,33)
		ЛГ-ФСГ и АКТГ	2 (3,17)	0	2 (100)
Размер	23 ^а (49 аденом)	Макроаденомы	5 (10,2)		
		Микроаденомы	44 (89,79)		
Макроскопическая оценка	49 ^б	Смежные	23 (46,93)		
		Четко разделенные	26 (53,06)		

ИГХ — иммуногистохимия; ИК — идентичная клональность; РК — различная клональность.
^а 23 случая (49 аденом гипофиза), где размеры опухоли оценивались МРТ/хирургическим исследованием или ИГХ.
^б 49 случаев с доступной информацией.

Первые две подгруппы описаны как наиболее распространенные (табл. 3).

Патогенез САГ

Многие генетические механизмы (например, онкогены, гены опухолевой супрессии и нарушения клеточного цикла) или эпигенетические (например, метилирование динуклеотидов CpG, экспрессия микроРНК и большой некодирующей-РНК и модификация гистонового «хвоста») вовлекаются в генез опухоли гипофиза, однако в настоящее время данные, объясняющие онкогенез аденом гипофиза, ограничены.

Мультицентрическая теория

Формированию синхронных опухолей может способствовать случайный моноклональный рост двух отдельных генетически мутировавших типов клеток гипофиза. Подтверждает эту теорию наличие отдельных капсул (даже в смежных фенотипах опухолей), определяемых при микродиссекции хирургических образцов [29].

Трансдифференциальная теория

Согласно другой теории, клетки одной составляющей аденомы гипофиза могут трансформироваться в другой тип клеток, отличающийся морфологическими и фенотипическими характеристиками, включая секреторные особенности.

Патогенез САГ изучен с помощью иммуногистохимической локализации транскрипционных факторов, позволивших классифицировать аденомы гипофиза в соответствии с клеточной дифференцировкой без учета ее гормональной секреции. Наличие одновременной продукции различных гормонов в сочетании с клональной пролиферацией нескольких видов клеток подтверждено генетическим анализом в небольшой выборке смешанных аденом гипофиза [43, 44]. Согласно данным, полученным при исследовании факторов транскрипции, две из трех аденом гипофиза, секретирующих два гормона, имеют различные источники

происхождения с экспрессией Pit-1 пролактин-секретирующими клетками и экспрессией SF-1 гормон-негативными клетками [34]. Jastania с коллегами показали, что экспрессия Pit-1 характерна для пролактин-секретирующей или плюригормональной аденомы, T-pit — для АКТГ-секретирующей аденомы, в то время как одновременная экспрессия T-pit и SF-1 характерна для кортикотропиномы и гонадотропиномы [40]. В пользу теории смешанных аденом свидетельствует наличие опухолей с различными клональными свойствами [45], в то время как трансдифференциальная теория находит подтверждение в случае САГ с различными иммунореактивными свойствами гормон-продуцирующих клеток, что указывает на нарушение дифференцировки плюрипотентных клеток-предшественников [42].

Выделяемые опухолью гипофиза ростовые факторы, вероятно, способствуют прогрессированию опухоли посредством аутоили паракринных механизмов [46], эта гипотеза может быть справедливой и для САГ. В частности, соматотропиномы способны секретировать митогенетических ГР и ИФР-1, которые стимулируют рост и развитие второй опухоли [5].

Генетические аномалии также способствуют возникновению аденом у пациентов с САГ, что подтверждается наличием мутации МЭН-1 у пациентов с САГ в 4 из 63 случаев (6,34 %), что примерно в 2,3 раз чаще, чем ожидается у взрослых пациентов с аденомами гипофиза [47]. Помимо этого, мутация гена МЭН-1 была также выявлена у одного пациента с гиперпролактинемией и визуализирующимися при МРТ двумя аденомами гипофиза [11], не включенного в анализ. Несмотря на специфичность генетических тестов, этот вид исследования не проводился всем пациентам, что вкупе с небольшой выборкой могло уменьшать точность данных. При синдроме МЭН-1 распространенность опухолей, имеющих более одного вида клеток-предшест-

венников, значительно выше по сравнению, например, с АКТГ- и пролактин-секретирующими опухолями как наиболее распространенной комбинацией [48]. Kim с коллегами [33] описали два случая семейных изолированных двух сосуществующих соматотропином вне связи с МЭН-1.

Кроме того, соматические мутации (например, мутации Gs белка) могут быть вовлечены в процесс формирования смешанной опухоли, что характерно для соматотропиномы. Транскрипционные исследования позволяют понять, имеют ли сосуществующие опухоли единое происхождение [33]. У 40 % пациентов с соматотропиномами выявляется мутация Gs белка [49], что с высокой вероятностью предполагает ее туморогенную роль [50]. Соматическая мутация в гене USP8 (51) выявлялась в $1/3-2/3$ АКТГ-секретирующих аденом, являющихся наиболее распространенными функционирующими опухолями при САГ.

Клинические проявления смешанных аденом гипофиза

В анализ были включены 63 аденомы, из которых 45 (71,42 %) имели гормональную активность. Своевременная диагностика смешанных опухолей гипофиза, продуцирующих несколько гормонов, способствует адекватному объему хирургического вмешательства, предотвращая необходимость повторных лечебных процедур [29, 41, 52, 53].

Остается не до конца выясненным вопрос, клиническая картина гиперсекреции какого гормона развивается у пациентов с САГ: в то время как одни исследователи настаивают на акромегалии [54], другие приводят доводы в пользу болезни Кушинга [7].

Среди 63 клинических случаев, описанных в настоящее время, 24 проявлялись гиперкортицизмом [5, 29, 30, 56, 36, 41, 42, 54–58], 22 — акромегалией [5, 9, 32, 33, 39, 41, 50, 53, 54, 58–63]. Следует отметить, что одновременно существующие АКТГ- и ГР-продуцирую-

щие опухоли были подтверждены ИГХ методом у 7 пациентов, три из них с клинической картиной синдрома Кушинга, один с акромегалией, у оставшихся троих пациентов одновременно выявлялись признаки и гиперкортицизма, и акромегалии [54, 58, 59] (табл. 2). Однако возможны умеренно выраженные проявления акромегалии, потому рекомендовано выполнять скрининговое исследование уровня ИФР-1 у пациентов с образованием гипофиза [64]. Гиперпролактинемия у пациентов с акромегалией характерна для смешанной опухоли, секретирующей ГР и пролактин одновременно, или для компрессии гипофизарного стебля при супраселлярном росте макроаденомы, но также возможно и сочетание двух независимых опухолей: соматотропиномы и пролактиномы [53]. Возможным диагностическим признаком аденомы гипофиза, секретирующей несколько гормонов, может служить отсутствие терапевтического эффекта агонистов дофамина при пролактиноме [65].

Приблизительно у 1,6–3,3 % пациентов с болезнью Кушинга аденомы гипофиза секретируют два или более гормонов [29]. Meij описал три случая аденом, секретирующих два гормона, у пациентов с болезнью Кушинга [42]. Помимо этого, McKelvie предоставил данные об аденомах гипофиза, секретирующих два гормона, у двоих из троих пациентов с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом [41]. Анализируя базу данных пациентов с гиперкортицизмом, Ratliff и Oldfield нашли опухоли, продуцирующие два гормона, у 13 пациентов из 660, подвергшихся оперативному лечению [29]. До этого момента было описано только два клинических случая отдельных одновременно существующих аденом гипофиза, обе АКТГ-секретирующих [30, 43]. Болезнь Кушинга может иметь субклиническое течение и, следовательно, долго оставаться недиагностированной [7, 66].

Источник гиперсекреции АКТГ при АКТГ-иммунореактивных

формах САГ является в основном аутопированным, связан с гиперфункцией кортикотроф гипофиза, однако АКТГ также может синтезироваться эктопированными клетками кортикотрофной опухоли, расположенными в параселлярной области, нейрогипофизе или стебле гипофиза [30, 67]. Узелковая гиперплазия кортикотроф предполагается у небольшого количества пациентов с болезнью Кушинга [68], включая САГ [42, 55].

Недостаточная ремиссия заболевания после транссфеноидальной аденомэктомии у пациентов с болезнью Кушинга, возможно, сопряжена с нерадикальным удалением опухоли или наличием САГ. Тем не менее должно быть четкое различие между персистенцией заболевания после неудачной хирургической операции и рецидивом заболевания [69], поскольку возникновение симптоматики все чаще и чаще описывают как рецидив при удаленной кортикотропине [70].

Более высокая распространенность болезни Кушинга, возможно, отражает агрессивную тактику, необходимую для коррекции жизнеугрожающего заболевания, каковым является гиперкортицизм. Однако точность анализа уменьшают высокая вариабельность между исследованиями и небольшое количество клинических случаев, включенных в анализ.

Визуализирующие методы определения САГ

Хорошо известен тот факт, что смешанные аденомы гипофиза сложно визуализировать [5, 29, 42, 54] вследствие их небольшого размера (в большинстве случаев менее 3 мм). Предыдущие исследования описывают низкую точность МРТ для выявления САГ. Например, по данным Ratliff, ни один из семи случаев двух одномоментно существующих аденом гипофиза, выявленных при хирургическом вмешательстве, исходно не определены МРТ [29]. Детальное изучение всех клинических случаев САГ ясно показало, что МРТ спо-

собно определить наличие двух или даже трех одновременно существующих образований гипофиза [56] примерно в 25 % случаев. Кроме пяти АКТГ-секретирующих аденом в исследовании Ratliff, МРТ оказалось неэффективным методом диагностики САГ [29], что согласуется с данными о примерно 40 % пациентов с болезнью Кушинга, имеющих нормальное МРТ [71]. У большинства пациентов выявляются либо одиночные образования гипофиза, либо признаки, характерные для аденомы, такие как асимметричное, неомогенное строение гипофиза [55] или глобальное увеличение его объема [30], что, возможно, требует более тщательного изучения железы при нейрохирургическом вмешательстве. Наиболее спорными являются случаи САГ, визуализирующиеся как единственное образование даже при МРТ с высоким разрешением [34], или макроаденомы, маскирующие опухоли небольшого размера [36, 57]. Учитывая достаточно редкое возникновение истинных САГ, при МРТ зачастую выявляются образования, ошибочно интерпретируемые как несколько сосуществующих аденом гипофиза, в связи с чем требуется подтверждение диагноза с помощью патологического исследования.

Высокоразрешающая способность МРТ необходима в случае гормонально активных аденом, не визуализирующихся другими методами [54]. Используя тонкий срез и динамическое МРТ, можно улучшить разрешение и увеличить возможность выявления множественного поражения. 3,0-Т МРТ позволяет визуализировать микроаденомы гипофиза, не определяемые при 1,5-Т МРТ [72]. С другой стороны, более высокая чувствительность аппарата может повышать вероятность ложноположительного результата, в связи с чем необходима осторожная его интерпретация. Использование градиентного эхо с очищением (SPGR) увеличивает вероятность выявления АКТГ-продуцирующих аденом [73, 74]. Не так давно появились новые технические воз-

можности, например ПЭТ-МРТ/3,0-Т, которая показала более высокую эффективность в определении АКТГ-секретирующих аденом гипофиза по сравнению с традиционным и динамическим МРТ [75, 76].

Интра- и постоперационное исследование аденом

При подтверждении аденомы гипофиза необходимо детальное исследование передней и латеральной поверхностей железы для исключения второго опухолевого образования [29, 52], так как при этом выявляются микроаденомы, в частности соматотропиномы и пролактиномы, более чем в 50 % случаев [5]. Интраоперационная визуализация гипофиза необходима для исключения нерадикального удаления опухоли. Выявление остаточной опухоли возможно с помощью МРТ, особенно при ее локализации в пара- или супраселлярной области [77], для достижения 96 % резекции аденомы [78], однако чувствительность метода значительно снижается при остаточной ткани размером меньше 3 мм [79]. В некоторых исследованиях упоминается использование интраоперационной сонографии при резекции гиперэхогенной аденомы гипофиза небольшого размера, даже в случае отсутствия визуализации при МРТ — особенность, характерная для болезни Кушинга [80, 81]. Однако опыт применения этого метода ограничен. ИГХ анализ позволяет исключить гипердиагностику смешанных аденом с помощью определения иммунохимических свойств тканей, удаленных хирургически.

Описаны несколько случаев пациентов с болезнью Кушинга, которым выполнено оперативное лечение по поводу соматотропиномы или пролактиномы, в то время как АКТГ-секретирующая опухоль выявлена позднее, в связи с чем потребовалась повторная операция [29, 41]. Помимо отсутствия ИГХ признаков, характерных для продуцирующих АКТГ тканей, отсутствие вторичного гипокортицизма после оперативного лечения позволяет с высокой вероят-

ностью подозревать персистенцию опухоли [57]. Даже в случае удаления двух аденом при идентичной их иммунореактивности нельзя однозначно утверждать о наличии САГ; в этом случае значение приобретают различия в размерах клеток и окрашивании, а также внешний вид цитоплазмы [36, 55] или наличие тонких разграничивающих опухоли перегородок. Дополнительную информацию может предоставить исследование с помощью электронного микроскопа, например степень грануляции, изменения в аппарате Гольджи или наличие/отсутствие фибрильных тел [32, 33, 39, 40, 54, 65]. Кроме того, установлению диагноза САГ способствуют количественный анализ экспрессии О-метилгуанин-ДНК метилтрансферазы, индекс Ki-67 или дополнительные факторы транскрипции [82].

Заключение

Согласно данным аутопсии распространенность САГ составляет 7–10 % от всех аденом. Эти цифры расходятся с данными, полученными на основании клинических данных и анализе хирургических образцов (1–1,5 % аденом гипофиза), что предполагает неадекватную диагностику САГ. Визуализация двух аденом или изменений, характерных для нескольких опухолей при выполнении МРТ с высокой разрешающей способностью, требует тщательного интраоперационного анализа, особенно у пациентов с болезнью Кушинга или акромегалией. Однако окончательный диагноз устанавливается на основании патологического исследования. Персистирующие эндокринные нарушения после аденомэктомии могут свидетельствовать в пользу САГ. В настоящее время этиология и патогенез САГ остается не до конца выясненным, предполагая несколько теорий. Необходимо дальнейшее изучение этой проблемы с использованием современных технологий, в том числе молекулярного анализа, способного пролить свет на патогенез аденом гипофиза и механизмы фенотипической дифференцировки.

Литература

- Igreja S, Chahal HS, King P, Bolger GB, Srirangalingam U, Guasti L, et al. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families // *Hum Mutat* (2010) 31 (8): 950–60.10.1002/humu.21292 [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Sav A, Rotondo F, Syro LV, Di Ieva A, Cusimano MD, Kovacs K. Invasive, atypical and aggressive pituitary adenomas and carcinomas // *Endocrinol Metab Clin North Am* (2015) 44: 99–104.10.1016/j.ecl.2014.10.008 [PubMed] [Cross Ref]
- Gsponer J, De Tribolet N, Deruaz JP, Janzer R, Uske A, Mirimanoff RO, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients // *Medicine* (1999) 78: 236–69. [PubMed]
- Asa SL, Kovacs K, Stefaneanu L, Horvath E, Billestrup N, Gonzalez-Manchon C, et al. Pituitary adenomas in mice transgenic for growth hormone-releasing hormone // *Endocrinology* (1992) 131: 2083–9.10.1210/endo.131.5.1425411 [PubMed] [Cross Ref]
- Kontogeorgos G, Scheithauer BW, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Smyth HS, et al. Double adenomas of the pituitary: a clinicopathological study of 11 tumors // *Neurosurgery* (1992) 31: 840–9.10.1097/00006123-199211000-00003 [PubMed] [Cross Ref]
- Thodou E, Kontogeorgos G, Horvath E, Kovacs K, Smyth HS, Ezzat S. Asynchronous pituitary adenomas with differing morphology // *Arch Pathol Lab Med* (1995) 119 (8): 748–50. [PubMed]
- Iacovazzo D, Bianchi A, Lugli F, Milardi D, Giampietro A, Lucci-Cordisco E, et al. Double pituitary adenomas // *Endocrine* (2013) 43 (2): 452–7.10.1007/s12020-013-9876-3 [PubMed] [Cross Ref]
- Koutourousiou M, Kontogeorgos G, Wesseling P, Grotenhuis AJ, Seretis A. Collision sellar lesions: experience with eight cases and review of the literature // *Pituitary* (2010) 13: 8–17.10.1007/s11102-009-0190-2 [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Kannuki S, Matsumoto K, Sano T, Shintani Y, Bando H, Saito S. Double pituitary adenoma – two case reports // *Neurol Med Chir* (1996) 36: 818–21.10.2176/nmc.36.818 [PubMed] [Cross Ref]
- Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Scheithauer BW. Multiple adenomas of the human pituitary. A retrospective autopsy study with clinical implications // *J Neurosurg* (1991) 74 (2): 243–7.10.3171/jns.1991.74.2.0243 [PubMed] [Cross Ref]
- Sahdev A, Jager R. Bilateral pituitary adenomas occurring with multiple neoplasia type one // *AJNR Am J Neuroradiol* (2000) 21: 1067–9. [PubMed]
- De Oliveira Andrade LJ, Santos Franca L, Santos Franca L, Cordeiro de Almeida MA. Double pituitary prolactinoma // *J Clin Endocrinol Metab* (2010) 95: 4848–9.10.1210/jc.2010-1412 [PubMed] [Cross Ref]
- Oner AY, Tokgoz N, Erbas G, Tali ET. Magnetic resonance imaging findings of simultaneous double pituitary adenoma: a case report and review of the literature // *Riv Neuroradiol* (2004) 17 (1): 113–5.10.1177/197140090401700115 [Cross Ref]
- Tzonos T, Pfinger E. [On a rare double tumor in the pituitary region] // *Zentralbl Neurochir* (1964) 25: 108–11. [PubMed]
- Kraus EJ. Die Beziehungen der Zellen des Vordedappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren // *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* (1914) 58: 159–210.
- Susman W. Pituitary adenoma // *Br Med J* (1933) 2: 1215.
- Costello RT. Subclinical adenoma of the pituitary gland // *Am J Pathol* (1936) 12: 205–16. [PMC free article] [PubMed]
- Sommers SC. Pituitary cell relations of body states // *Lab Invest* (1959) 8: 588–621. [PubMed]
- Haugen OA. Pituitary adenomas and the histology of the prostate in elderly men. An analysis in an autopsy series // *Acta Path Microbiol Scand A* (1973) A81: 425–34. [PubMed]
- Heitz PU. Multihormonal pituitary adenomas // *Horm Res* (1979) 10 (1): 1–13.10.1159/000178983 [PubMed] [Cross Ref]
- Kovacs K, Horvath E, Ryan N, Ezrin C. Null cell adenoma of the human pituitary // *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* (1980) 387 (2): 165–74.10.1007/BF00430697 [PubMed] [Cross Ref]
- Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series // *N Engl J Med* (1981) 304 (3): 156–8.10.1056/NEJM198101153040306 [PubMed] [Cross Ref]
- Parent A, Bebin J, Smith RR. Incidental pituitary adenomas // *J Neurosurg* (1981) 54: 228–31.10.3171/jns.1981.54.2.0228 [PubMed] [Cross Ref]
- McComb DJ, Ryan N, Horvath E, Kovacs K. Subclinical adenomas of the human pituitary. New light on old problems // *Arch Pathol Lab Med* (1983) 107 (9): 488–91. [PubMed]
- Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in post-mortem pituitaries: classification and correlations to clinical data // *Eur J Endocrinol* (2006) 154 (5): 753–8.10.1530/eje.1.02107 [PubMed] [Cross Ref]
- Parent AD, Brown B, Smith EE. Incidental pituitary adenomas: a retrospective study // *Surgery* (1982) 92 (5): 880–3. [PubMed]
- Hardy J. Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary // *Clin Neurosurg* (1969) 16: 185–217. [PubMed]
- Tomita T, Gates E. Pituitary adenomas and granular cell tumors. Incidence, cell type, and location in 100 pituitary glands at autopsy // *Am J Clin Pathol* (1999) 111: 817–25. [PubMed]
- Ratloff JK, Oldfield EH. Multiple pituitary adenomas in Cushing's disease // *J Neurosurg* (2000) 93:

- 753–61.10.3171/jns.2000.93.5.0753 [PubMed] [Cross Ref]
30. Mendola M, Dolci A, Piscopello L, Tomei G, Bauer D, Corbetta S, et al. Rare case of Cushing's disease due to double ACTH-producing adenomas, one located in the pituitary gland and one into the stalk // *Hormones* (2014) 13 (4): 574–8.10.14310/horm.2002.1503 [PubMed] [Cross Ref]
 31. Tomita T, Kuziez M, Watanabe I. Double tumors of anterior and posterior pituitary gland // *Acta Neuropathol* (1981) 54 (2): 161–4.10.1007/BF00689411 [PubMed] [Cross Ref]
 32. Sano T, Horiguchi H, Xu B, Li C, Hino A, Sakaki M, et al. Double pituitary adenomas: six surgical cases // *Pituitary* (1999) 1: 243–50.10.1023/A:1009994123582 [PubMed] [Cross Ref]
 33. Kim K, Yamada S, Usui M, Sano T. Preoperative identification of clearly separated double pituitary adenomas // *Clin Endocrinol (Oxf)* (2004) 61 (1): 26–30.10.1111/j.1365-2265.2004.02055.x [PubMed] [Cross Ref]
 34. Magri F, Villa C, Locatelli D, Scagnelli P, Lagonigro MS, Morbini P, et al. Prevalence of double pituitary adenomas in a surgical series: clinical, histological and genetic features // *J Endocrinol Invest* (2010) 33: 325–31.10.3275/6716 [PubMed] [Cross Ref]
 35. Powers SK, Wilson CB. Simultaneously occurring prolactinomas. Case report // *J Neurosurg* (1981) 55: 124–6.10.3171/jns.1981.55.1.0124 [PubMed] [Cross Ref]
 36. Rotondo F, Khatun N, Scheithauer BW, Horvath E, Marotta TR, Cusimano M, et al. Unusual double pituitary adenoma: a case report // *Pathol Int* (2011) 61: 42–6.10.1111/j.1440-1827.2010.02613.x [PubMed] [Cross Ref]
 37. Cannavo S, Curto L, Lania A, Saccomanno K, Salpietro FM, Trimarchi F. Unusual MRI finding of multiple adenomas in the pituitary gland: a case report and review of the literature // *Magn Reson Imaging* (1999) 17: 633–6. [PubMed]
 38. Eytan S, Kim KY, Bleich D, Raghuvanshi M, Eloy JA, Liu JK. Isolated double pituitary adenomas: a silent corticotroph adenoma and a microprolactinoma // *J Clin Neurosci* (2015) 22 (10): 1676–8.10.1016/j.jocn.2015.03.040 [PubMed] [Cross Ref]
 39. Syro LV, Horvath E, Kovacs K. Double adenoma of the pituitary: a somatotroph adenoma colliding with a gonadotroph adenoma // *J Endocrinol Invest* (2000) 23: 37–41.10.1007/BF03343674 [PubMed] [Cross Ref]
 40. Jastania RA, Alsaad KO, Al-Shraim M, Kovacs K, Asa SL. Double adenomas of the pituitary: transcription factors Pit-1, T-pit, and SF-1 identify cytogenesis and differentiation // *Endocr Pathol* (2005) 16: 187–94.10.1385/EP: 16: 3: 187 [PubMed] [Cross Ref]
 41. McKelvie PA, McNeill P. Double pituitary adenomas: a series of three patients // *Pathology* (2002) 34: 57–60.10.1080/00313020120105651 [PubMed] [Cross Ref]
 42. Meij BP, Lopes MB, Vance ML, Thorner MO, Laws ER, Jr. Double pituitary lesions in three patients with Cushing's disease // *Pituitary* (2000) 3: 159–68.10.1023/A:1011499609096 [PubMed] [Cross Ref]
 43. Tahara S, Kurotani R, Ishii Y, Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. A case of Cushing's disease caused by pituitary adenoma producing adrenocorticotrophic hormone and growth hormone concomitantly: aberrant expression of transcription factors NeuroD1 and Pit-1 as a proposed mechanism // *Mod Pathol* (2002) 15 (10): 1102–5.10.1097/01.MP.0000030451.28828.00 [PubMed] [Cross Ref]
 44. Mazarakis N, Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Borboli N, Piaditis G. Composite somatotroph-ACTH-immunoreactive pituitary adenoma with transformation of hyperplasia to adenoma // *Pituitary* (2001) 4 (4): 215–21.10.1023/A:1020764013137 [PubMed] [Cross Ref]
 45. Asa SL, Ezzat S. Molecular basis of pituitary development and cytogenesis // *Front Horm Res* (2004) 32: 1–19.10.1159/000079035 [PubMed] [Cross Ref]
 46. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors // *Nat Rev Endocrinol* (2011) 7: 257–66.10.1038/nrendo.2011.40 [PubMed] [Cross Ref]
 47. Scheithauer BW, Laws ER, Jr, Kovacs K, Horvath E, Randall RV, Carney JA. Pituitary adenomas of the multiple endocrine neoplasia type I syndrome // *Semin Diagn Pathol* (1987) 4 (3): 205–11. [PubMed]
 48. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, Kujas M, Heymann MF, Figarella-Branger D, et al. A case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients // *Am J Surg Pathol* (2008) 32: 534–43.10.1097/PAS.0b013e31815ade45 [PubMed] [Cross Ref]
 49. Lyons J, Landis CA, Harsh G, Vallar L, Grunewald K, Feichtinger H, et al. Two G protein oncogenes in human endocrine tumors // *Science* (1990) 249: 655–9.10.1126/science.2116665 [PubMed] [Cross Ref]
 50. Shintani Y, Yoshimoto K, Horie H, Sano T, Kanetsaki Y, Hosoi E, et al. Two different pituitary adenomas in a patient with multiple endocrine neoplasia type I associated with growth hormone releasing hormone-producing pancreatic tumor: clinical and genetic features // *Endocr J* (1995) 42: 331–40.10.1507/endocrj.42.331 [PubMed] [Cross Ref]
 51. Reincke M, Sbierra S, Hayakawa A, Theodoropoulou M, Osswald A, Beuschlein F, et al. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease // *Nat Genet* (2015) 47 (1): 31–8.10.1038/ng.3166 [PubMed] [Cross Ref]
 52. Woosley RE. Multiple secreting microadenomas as a possible cause of selective transphenoidal adenectomy failure // *Case report. J Neurosurg* (1983) 58: 267–9.10.3171/jns.1983.58.2.0267 [PubMed] [Cross Ref]
 53. Tolis G, Bertrand G, Carpenter S, McKenzie JM. Acromegaly and galactorrhoea-amenorrhoea with two pituitary adenomas secreting growth hormone or prolactin // *Ann Intern Med* (1978) 89 (3): 345–8.10.7326/0003-4819-89-3-345 [PubMed] [Cross Ref]
 54. Zielinski G, Maksymowicz M, Podgorski J, Olszewski WT. Double, synchronous pituitary adenomas causing acromegaly and Cushing's disease // A case report and review of literature. *Endocr Pathol* (2013) 24: 92–9.10.1007/s12022-013-9237-z [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
 55. Andrioli M, Pecori Giraldi F, Losa M, Terreni M, Invitti C, Cavagnini F. Cushing's disease due to double pituitary ACTH secreting adenomas: the first case report // *Endocr J* (2010) 57: 833–7.10.1507/endocrj.K10E-140 [PubMed] [Cross Ref]
 56. Pantelia E, Kontogeorgos G, Piaditis G, Rologis D. Triple adenoma in Cushing's disease: case report // *Acta Neurochir* (1998) 140: 190–3.10.1007/s007010050083 [PubMed] [Cross Ref]
 57. Oyama K, Yamada S, Hukuhara N, Hiramatsu R, Taguchi M, Yazawa M, et al. FSH-producing macroadenoma associated in a patient with Cushing's disease // *Neuro Endocrinol Lett* (2006) 27: 733–6. [PubMed]
 58. Blevins LS, Jr, Hall GS, Madoff DH, Laws ER, Jr, Wand GS. Case report: acromegaly and Cushing's disease in a patient with synchronous pituitary adenomas // *Am J Med Sci* (1992) 304: 294–7.10.1097/0000441-199211000-00005 [PubMed] [Cross Ref]
 59. Kobayashi Y, Takei M, Ohkubo Y, Kakizawa Y, Matoba H, Kumagai M, et al. A somatotropin-producing pituitary adenoma with an isolated adrenocorticotropin-producing pituitary adenoma in a female patient with acromegaly, subclinical Cushing's disease and a left adrenal tumor // *Endocr J* (2014) 61 (6): 589–95.10.1507/endocrj.EJ14-0093 [PubMed] [Cross Ref]
 60. Shimizu C, Koike T, Sawamura Y. Double pituitary adenomas with distinct histological features and immunophenotypes // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2004) 75: 140. [PMC free article] [PubMed]
 61. Tosaka M, Kohga H, Kobayashi S, Zama A, Tamura M, Murakami M, et al. Double pituitary adenomas detected on preoperative magnetic resonance images // *Case illustration. J Neurosurg* (2000) 92: 361.10.3171/jns.2000.92.2.0361 [PubMed] [Cross Ref]
 62. Mohammed S, Cusimano MD, Scheithauer BW, Rotondo F, Horvath E, Kovacs K. O-Methylguanine-DNA methyltransferase immunoreactivity in a double pituitary adenoma: case report // *Neurosurgery* (2010) 66: 421–2.10.1227/01.NEU.0000363852.77126.AD [PubMed] [Cross Ref]
 63. Rahman M, Jusue-Torres I, Alkabbani A, Salvatori R, Rodriguez FJ, Quinones-Hinojosa A. Synchronous GH- and prolactin-secreting pituitary adenomas // *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* (2014) 2014: 140052.10.1530/EDM-14-0052 [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

64. Katznelson L, Laws ER, Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab* (2014) 99 (11): 3933–51.10.1210/jc.2014-2700 [PubMed] [Cross Ref]
65. Coire CI, Smyth HS, Rosso D, Horvath E, Kovacs K. A double pituitary adenoma presenting as a prolactin secreting tumor with partial response to medical therapy. Case report // *Endocr Pathol* (2010) 21: 135–8.10.1007/s12022-009-9104-0 [PubMed] [Cross Ref]
66. Wynne AG, Scheithauer BW, Young WF, Jr, Kovacs K, Ebersold MJ, Horvath E. Coexisting corticotroph and lactotroph adenomas: case report with reference to the relationship of corticotropin and prolactin excess // *Neurosurgery* (1992) 30: 919–23.10.1097/00006123-199206000-00018 [PubMed] [Cross Ref]
67. Vassiliadi D, Tsagarakis S. Unusual causes of Cushing's syndrome // *Arq Bras Endocrinol Metabol* (2007) 51 (8): 1245–52.10.1590/S0004-27302007000800010 [PubMed] [Cross Ref]
68. Haap M, Gallwitz B, Meyermann R, Mittelbronn M. Cushing's disease associated with both pituitary microadenoma and corticotroph hyperplasia // *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2009) 117 (6): 289–93.10.1055/s-0028-1085997 [PubMed] [Cross Ref]
69. Fleseriu M. Recent advances in the medical treatment of Cushing's disease // *F1000Prime Rep* (2014) 6: 18.10.12703/P6-18 [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
70. Bou Khalil R, Baudry C, Guignat L, Carrasco C, Guibourdenche J, Gaillard S, et al. Sequential hormonal changes in 21 patients with recurrent Cushing's disease after successful pituitary surgery // *Eur J Endocrinol* (2011) 165 (5): 729–37.10.1530/EJE-11-0424 [PubMed] [Cross Ref]
71. Escourrolle H, Abecassis JP, Bertagna X, Guilhaume B, Pariente D, Derome P, et al. Comparison of computerized tomography and magnetic resonance imaging for the examination of the pituitary gland in patients with Cushing's disease // *Clin Endocrinol (Oxf)* (1993) 39: 307–13.10.1111/j.1365-2265.1993.tb02370.x [PubMed] [Cross Ref]
72. Stobo DB, Lindsay RS, Connell JM, Dunn L, Forbes KP. Initial experience of 3 Tesla versus conventional field strength magnetic resonance imaging of small functioning pituitary tumours // *Clin Endocrinol (Oxf)* (2011) 75 (5): 673–7.10.1111/j.1365-2265.2011.04098.x [PubMed] [Cross Ref]
73. Patronas N, Bulakbasi N, Stratakis CA, Lafferty A, Oldfield EH, Doppman J, et al. Spoiled gradient recalled acquisition in the steady state technique is superior to conventional postcontrast spin echo technique for magnetic resonance imaging detection of adrenocorticotropic-secreting pituitary tumors // *J Clin Endocrinol Metab* (2003) 88: 1565–9.10.1210/jc.2002-021438 [PubMed] [Cross Ref]
74. Chittiboia P, Montgomery BK, Millo C, Herscovitch P, Lonser RR. High-resolution (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging for pituitary adenoma detection in Cushing disease // *J Neurosurg* (2015) 122 (4): 791–7.10.3171/2014.10.JNS14911 [PubMed] [Cross Ref]
75. Alzahrani AS, Farhat R, Al-Arifi A, Al-Kahtani N, Kanaan I, Abouzied M. The diagnostic value of fused positron emission tomography/computed tomography in the localization of adrenocorticotropic-secreting pituitary adenoma in Cushing's disease // *Pituitary* (2009) 12 (4): 309–14.10.1007/s11102-009-0180-4 [PubMed] [Cross Ref]
76. Ikeda H. Demonstration of improved surgical outcome in patients with both ACTH and GH secreting adenomas diagnosed by a new sensitive method of MET-PET fusion 3T-MRI // *Endocrinol Metab Syndr* (2013) 2: 3.10.4172/2161-1017.S1.002 [Cross Ref]
77. Berkman S, Schläpfer S, Nimsy C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Follow-up and long-term outcome of non-functioning pituitary adenoma operated by transsphenoidal surgery with intraoperative high-gated magnetic resonance imaging // *Acta Neurochir (Wien)* (2014) 156 (12): 2233–43.10.1007/s00701-014-2210-x [PubMed] [Cross Ref]
78. Vitaz TW, Inkabi KE, Carrubba CJ. Intraoperative MRI for transphenoidal procedures: short-term outcome for 100 consecutive cases // *Clin Neurol Neurosurg* (2011) 113 (9): 731–5.10.1016/j.clineuro.2011.07.025 [PubMed] [Cross Ref]
79. Paterno V, Fahlbusch R. High-field iMRI in transsphenoidal pituitary adenoma surgery with special respect to typical localization of residual tumor // *Acta Neurochir (Wien)* (2014) 156 (3): 463–74.10.1007/s00701-013-1978-4 [PubMed] [Cross Ref]
80. Knappe UJ, Engelbach M, Konz K, Lakomek HJ, Saeger W, Schonmayr R, et al. Ultrasound-assisted microsurgery for Cushing's disease // *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2011) 119 (4): 191–200.10.1055/s-0029-1241207 [PubMed] [Cross Ref]
81. Watson JC, Shawker TH, Nieman LK, DeVroom HL, Doppman JL, Oldfield EH. Localization of pituitary adenomas by using intraoperative ultrasound pituitary in patients with Cushing's disease and no demonstrable tumor on magnetic resonance imaging // *J Neurosurg* (1998) 89 (6): 927–32.10.3171/jns.1998.89.6.0927 [PubMed] [Cross Ref]
82. Syro LV, Rotondo F, Ramirez A, Di Ieva A, Sav MA, Restrepo LM, et al. Progress in the diagnosis and classification of pituitary adenomas // *Front Endocrinol* (2015) 6: 97.10.3389/fendo.2015.00097 [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]