

Прогресс в изучении опухолей гипофиза

Расширенный реферат статьи Korczak A., Renner U., Karl Stalla G. Advances in understanding pituitary tumors // F1000Prime Rep, 2014, Jan 2, 6, 5.

Подготовлен Г.Е. Руновой

Введение

Опухоли гипофиза достаточно часто встречаются в общей популяции. С момента улучшения нейровизуализирующих технологий участились случаи неожиданного обнаружения опухолей гипофиза при обследовании по поводу других заболеваний. У 16,7 % лиц общей популяции наблюдаются изменения области гипофиза. В подавляющем большинстве случаев опухоли гипофиза — доброкачественные аденомы. Карциномы гипофиза и опухоли с агрессивным ростом встречаются крайне редко. Предполагается, что они могут развиваться из доброкачественных аденом. Новые генетические и эпигенетические аномалии помогают достичь понимания туморогенеза и представляют интерес для создания новых лекарственных препаратов.

Важное значение имеет функциональный статус опухоли гипофиза. От одной трети до половины всех опухолей являются гормонально-неактивными. Около 25–41 % всех образований гипофиза являются пролактиномами, акромегалия составляет около 10–15 % аденом, болезнь Кушинга — 10 %, другие гормонально-активные опухоли встречаются менее чем в 1 %. Тотальная аденомэктомия путем транссфеноидального доступа является методом выбора при лечении большинства опухолей гипофиза, за исключением пролактином, где применяется фармакологическая терапия. Радиохirurgия существенно дополнила хирургические методы лечения. Медикаментозная терапия включает в себя агонисты дофамина (преимущественно каберголин), аналоги соматостатина (октреотид и пасиреотид), также при акромегалии применяется антагонист рецепторов гормона роста пегвисомант; ретиноевая кислота представляет

в настоящее время лишь теоретический интерес, тогда как агонисты γ -рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом, оказались неэффективны в клинической практике. Темозоломид применяется при агрессивных опухолях гипофиза. В общем, фармацевтические препараты, разработанные в последнее время, существенно расширили возможности медикаментозного лечения опухолей гипофиза.

Эпидемиология

Опухоли гипофиза достаточно часто встречаются у населения в целом. По данным Ezzat et al., у 16,7 % лиц общей популяции наблюдаются изменения области гипофиза [1]. С момента улучшения нейровизуализирующих технологий участились случаи неожиданного обнаружения аденом при обследовании по поводу других заболеваний.

Как правило, опухоли гипофиза относятся к первичным опухолям центральной нервной системы (ЦНС) и составляют от 5 до 20 % первичных опухолей [2]. В 95 % случаев возникают спорадически, и только в 5 % встречаются в рамках наследственных синдромов, в том числе синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН 1), на который приходится около 2,7 % всех образований гипофиза [3], синдром Карни и семейные изолированные аденомы гипофиза (Familial Isolated Pituitary Adenomas, FIPAs).

В подавляющем большинстве случаев опухоли гипофиза — доброкачественные аденомы. Предполагается, что карциномы, встречающиеся крайне редко, являются бывшими аденомами, подвергшимся генетическим мутациям [4]. Карциномы характеризуются инвазивным ростом и метастазированием, преимущественно в головной и спинной мозг. Отдаленные метас-

тазы обнаруживаются в печени, легких и лимфатических узлах.

В детстве краниофарингиомы возникают с частотой 0,5–2 на 1 млн в год. Выживаемость после хирургического лечения составляет 91–98 % [5].

В зависимости от размера аденомы гипофиза подразделяются на микроаденомы (менее 1 см в диаметре) и макроаденомы (более 1 см). Размер аденомы не отражает ее клиническую значимость, но важен с точки зрения риска сдавления черепных нервов, зрительных нервов и кавернозных синусов [6]. Также аденомы гипофиза классифицируются в зависимости от результатов иммуногистохимии и функционального статуса (гормонально-активные и гормонально-неактивные) [1, 7]. Гормонально-неактивные опухоли составляют от одной трети до половины всех опухолей гипофиза. Среди гормонально-активных опухолей первое место по частоте встречаемости занимают пролактиномы — 25–41 %, на втором месте находятся соматотропиномы — 10–15 % и кортикотропиномы (около 10 %), и меньше чем в 1 % случаев наблюдаются тирео- и гонадотрофоцитарные опухоли [1, 8].

Патофизиология и молекулярная генетика

Опухоли гипофиза в основном являются моноклональными. Таким образом, изменение генома одной нормальной соматической клетки может привести к формированию аденомы. В спорадических опухолях ключевая роль принадлежит GSP онкогену. Мутации в гене α -субъединице G-белка, участвующем с секции гормона роста, ведут к постоянной активации аденилатциклазы [2]. Данная мутация наблюдается в 40 % случаев аденом человека, секретирующих гормон роста (ГР).

Как правило, ген α -субъединицы G-белка экспрессируется как моноаллельный, но в некоторых случаях — как двуаллельный за счет потери импринтинга [9].

Около 15 % больных с семейной изолированной аденомой гипофиза имеют мутации в гене AP, кодирующем белок арилдуглеводородного рецептора. Предполагается, что данный белок подавляет туморогенез, а его мутации могут привести к образованию опухоли [10]. Пациенты с семейными изолированными аденомами гипофиза имеют аденомы большого размера и молодой возраст на момент дебюта заболевания.

За последние годы существенно возросло количество генов и молекулярных изменений, вовлеченных в процесс опухолеобразования гипофиза [11]. В некоторых случаях генетические изменения обуславливают развитие специфических типов аденом: так, например, полиморфизм FGFR4-G388R приводит к гиперплазии соматотрофов [12]. Помимо генетических изменений, опухоли гипофиза имеют также эпигенетические изменения в виде различных модификаций гистонов и ошибочного метилирования ДНК [13]. Эти генетические и эпигенетические изменения могут представлять интерес для создания новых лекарственных препаратов в будущем.

Диагностика

С момента улучшения качества магнитно-резонансной томографии и ее частого использования в общей популяции участилась частота выявления опухолей гипофиза. Гормонально-неактивные аденомы долгое время могут оставаться незамеченными в отличие от макроаденом, вызывающих симптомы сдавления окружающих тканей, например нарушение полей зрения.

Небольшие аденомы могут иметь яркую клиническую картину в случае их гормональной активности. Также у таких пациентов не исключено развитие вторичного гипогонадизма вследствие гиперпролактинемии, акромегалии или болезни Кушинга. Размер пролактиномы, как правило, коррелирует с уровнем секретруемого опухолью пролактина

[14]. У больных с уровнем пролактина более 250 мкг/л можно предположить наличие макроаденомы. В случае акромегалии наблюдается типичное изменение внешности, диагноз подтверждается повышенным уровнем инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) и повышением базального уровня гормона роста более 0,4 мкг/л, а также отсутствием подавления ГР в ходе перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы (ГР > 1 мкг/л) [15]. При болезни Кушинга также отмечается типичная клиническая картина: перераспределение подкожной жировой клетчатки по абдоминальному типу, багровые стрии, мышечная слабость. Для подтверждения предполагаемого гиперкортицизма необходимо исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой или проведение подавляющего теста с 1–2 мг дексаметазона [17].

Даже после улучшения методов нейровизуализации, при проведении магнито-резонансной томографии бывает сложно обнаружить микроаденомы, в том числе во время операции. Перед хирургическим вмешательством необходимо выполнение Т1-взвешенных МРТ изображений турецкого седла в корональной и сагитальной плоскостях. МРТ необходимо проводить с контрастированием [18]. В некоторых случаях для обнаружения небольших гормонально-активных аденом гипофиза может потребоваться селективная катетеризация нижних каменистых синусов [17].

Наличие макроаденомы подразумевает необходимость проведения оценки полей зрения и сохранности функций черепных нервов. Характер роста аденомы — инвазия в кавернозные синусы, супраселлярный рост опухоли влияет на выбор тактики хирургического доступа при проведении оперативного вмешательства [19].

Хирургическое лечение

Хирургическое удаление аденомы — лечение первого ряда выбора при аденомах гипофиза, за исключением пролактином, в случае которых успешно применяются агонисты дофамина. При проведении операций

на опухолях гипофиза используются два доступа: трансфеноидальный и транскраниальный. Как правило, применяется трансфеноидальный (трансназальный) доступ как наименее травматичный. Только при опухолях с экстраселлярным ростом рекомендуется выполнение транскраниального доступа. Интраоперационное МРТ может улучшить исход у некоторых пациентов, но не рекомендуется как рутинная процедура при большинстве оперативных вмешательствах [22, 23]. В лечении опухолей гипофиза также используется стереотаксическая рентгенхирургия, гамма-нож или кибернож [24].

Селективная аденомэктомия, позволяющая сохранить остальные гипофизарные функции, является методом выбора при оперативном лечении аденом гипофиза [18]. На настоящий момент оптимальный способ лечения болезни Кушинга — хирургическое удаление АКТГ-секретирующей опухоли [21]. Снижение уровня кортизола в сыворотке крови менее 50 нмоль/л (< 2 мкг/дл) в первый день после операции свидетельствует о ремиссии заболевания и низком риске рецидива (10 % после 10 лет). Если уровень кортизола в сыворотке крови натошак в первую неделю после операции более 140 нмоль/л (5 мкг/дл), необходимо проведение дальнейшего обследования для исключения рецидивирования опухоли [21]. В случае послеоперационного гипокортицизма должна быть начата заместительная терапия глюкокортикостероидами [18]. При рецидиве кортикотропиномы в качестве следующего этапа лечения следует рассматривать радиационную терапию или адrenaлэктомию [17].

Повторное хирургическое вмешательство часто бывает необходимо у больных с карциномами гипофиза. При карциномах хирургическое лечение дополняется в большинстве случаев медикаментозными препаратами — агонистами дофамина, аналогами соматостатина, темозоломидом. В случае неэффективности хирургического и медикаментозного лечения у пациентов с агрессивными опухолями гипофиза должна рассматриваться возможность лучевой терапии.

Медикаментозное лечение

В лечении гормонально-активных аденом гипофиза применяется медикаментозная терапия. В случае пролактином медикаментозное лечение является методом выбора. Дофаминовые рецепторы D₂-подтипа являются фармакологической мишенью для агонистов дофамина. Дофамин является основным ингибитором секреции пролактина гипофизом [25]. Около 80 % всех кортикотропином экспрессируют дофаминовые рецепторы D₂-подтипа [26], таким образом, применение агонистов дофамина может привести к нормализации уровня кортизола. Поскольку производные эрготамина могут вызывать множественный фиброз (клапанный или легочный) [27, 28], применение бромкриптина или каберголина необходимо проводить под контролем эхокардиографии. Согласно клиническим рекомендациям 2011 г. лечение пациентов с гиперпролактинемией рекомендуется проводить каберголином [14]. Предполагается, что каберголин в низких дозах не вызывает фиброз клапанов сердца даже при длительном лечении [29]. Тем не менее в случае длительной терапии каберголином в высоких дозах (более 2 мг в неделю) рекомендуется выполнение эхокардиографии [30]. Каберголин также может использоваться у женщин, планирующих беременность [30].

При болезни Кушинга целью медикаментозного лечения является либо подавление секреции АКТГ, либо подавление стероидогенеза в надпочечниках. Помимо агонистов дофамина существуют следующие фармакологические препараты для лечения болезни Кушинга. Аналог соматостатина — октреотид также подавляет секрецию АКТГ. Дексаметазон и, возможно, высокие дозы любых других кортикостероидов снижают экспрессию мРНК соматостатинового рецептора 2 типа (ССТР2) [31]. Так как октреотид действует посредством подавления ССТР2, лечение октреотидом не всегда успешно при болезни Кушинга. Более того, АКТГ-секретирующие аденомы в подавляющем большинстве экспрессируют соматостатиновые рецепторы 5 типа (ССТР5) [32]. Пасиреотид, новый фармакологический

препарат, имеющий высокое сродство к ССТР5, а также сродство к ССТР1 и ССТР2, является перспективным средством в медикаментозном лечении кортикотропином [33–35]. У отдельных пациентов возможно использование комбинации пасиреотида с антагонистами глюкокортикоидных рецепторов и ингибиторами стероидогенеза [36, 37].

Кроме того, было показано, что ретиноевая кислота может снижать секрецию АКТГ и клеточную пролиферацию, ограничивая рост АКТГ-секретирующей опухоли. Эффект опосредован ядерным рецептором ретиноевой кислоты (RAR) и ретиноидным X-рецептором (RXR) [38, 39]. Ретиноевая кислота заметно подавляет секрецию АКТГ в кортикотрофах *in vitro*, а также оказалась эффективна *in vivo*, судя по существенному снижению уровня суточной экскреции свободного кортизола мочи у больных с синдромом Кушинга [40]. Необходимо признать, что в исследование было включено лишь 7 больных. Таким образом, опыт использования ретиноевой кислоты у людей сильно ограничен, и в настоящее время ретиноевая кислота не применяется в клинической практике.

Агонист γ -рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR- γ), — пиоглитазон является мощным супрессором секреции АКТГ в клеточных линиях кортикотрофов *in vitro* и у моделей мышей с болезнью Кушинга [41], но он оказался неэффективен у пациентов с кортикотропиномами [42].

У больных акромегалией применяются агонисты дофамина, аналог соматостатина или антагонист рецепторов ГР пегвисомант [43]. Целью лечения акромегалии является нормализация уровня ИРФ-1 и снижения ГР менее 2,5 мкг/л.

В пролактин-секретирующих карциномах в качестве медикаментозной терапии используется темозоламид [14, 44, 45]. Темозоламид уменьшает размер новообразования и снижает уровень пролактина в опухолях, в основном не экспрессирующих метилгуанин-ДНК-метил-трансферазу (МГМТ) [46]. Поскольку данные литературы о статусе метилирования МГМТ и ответ на темозоламид противоречивы, темозоламид может рас-

сматриваться как препарат для лечения всех карцином гипофиза [47].

Лечение пролактин-секретирующих аденом агонистами дофамина может быть прекращено через два года от начала терапии [20]. При этом в крови должен определяться нормальный уровень пролактина, а на МРТ должна отсутствовать аденома гипофиза [17]. Тем не менее ремиссия будет сохраняться только у 21 % больных с микроаденомами и приблизительно у 16 % пациентов с макроаденомами [48].

При гормонально-неактивных аденомах гипофиза медикаментозного варианта лечения не существует. Хирургическое лечение является методом выбора. Среди случайно выявленных гормонально-неактивных опухолей гипофиза 10 % микро- и 24 % макроаденом будут увеличиваться без лечения [49]. Хирургическое удаление аденомы показано в случае дальнейшего роста опухоли, нарушения полей зрения или развития гипопитуитаризма [49]. МРТ должно проводиться один раз в год в течение первых 5–6 лет после операции. В некоторых случаях, например при наличии остаточной опухолевой ткани после хирургического вмешательства или инвазии аденомы в кавернозные синусы, рекомендуется лучевая терапия [50].

Дальнейшие перспективы
Относительно недавно для лечения кортикотропином был одобрен новый аналог соматостатина пасиреотид, а применение темозоломида оказалось эффективным у значительной части пациентов с карциномами гипофиза. Имеются доказательства того, что ингибиторы клеточных сигнальных каскадов в сочетании с уже применяющимися препаратами (аналогами соматостатина, агонистами дофаминовых рецепторов) могут оказаться эффективными в медикаментозном лечении аденом гипофиза. Кроме того, недавние исследования выявили несколько генетических и эпигенетических изменений, которые связаны с процессом опухолеобразования. Фармакологическая коррекция этих изменений сможет открыть новые возможности медикаментозного лечения опухолей гипофиза в ближайшем будущем.

Литература

1. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review // *Cancer* 2004, 101: 613–9.
2. Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009, 23: 543–54.
3. Scheithauer BW, Laws ER, Kovacs K, Horvath E, Randall RV, Carney JA. Pituitary adenomas of the multiple endocrine neoplasia type I syndrome // *Semin Diagn Pathol* 1987, 4: 205–11.
4. Colao A, Ochoa AS, Auriemma RS, Faggiano A, Pivonello R, Lombardi G. Pituitary carcinomas // *Front Horm Res* 2010, 38: 94–108.
5. Muller HL. Childhood craniopharyngioma-current concepts in diagnosis, therapy and follow-up // *Nat Rev Endocrinol* 2010, 6: 609–18.
6. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumours // *Nat Rev Cancer* 2002, 2: 836–49.
7. Asa SL. Tumors of the pituitary gland. Atlas of tumor pathology: 3rd series, Fascicle 22. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1998: 1–214.
8. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors // *Annu Rev Pathol* 2009, 4: 97–126.
9. Hayward BE, Barlier A, Korbonits M, Grossman AB, Jacquet P, Enjalbert A, Bonthron DT: Imprinting of the G(s)alpha gene GNAS1 in the pathogenesis of acromegaly // *J Clin Invest* 2001, 107: R31–6.
10. Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J, Quinton R, Lolli F, Hassan S, Chahal HS, Igreja SC, Jordan S, Rowe J, Stolbrink M, Christian HC, Wray J, Bishop-Bailey D, Berney DM, Wass JAH, Popovic V, Ribeiro-Oliveira A, Gadelha MR, Monson JP, Akker SA, Davis JRE, Clayton RN, Yoshimoto K, Iwata T, Matsuno A, Eguchi K, Musat M, Flanagan D, Peters G, et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas // *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 2390–401.
11. Dworakowska D, Grossman AB. The molecular pathogenesis of pituitary tumors: implications for clinical management // *Minerva Endocrinol* 2012, 37: 157–72.
12. Tateno T, Asa SL, Zheng L, Mayr T, Ullrich A, Ezzat S. The FGFR4-G388R polymorphism promotes mitochondrial STAT3 serine phosphorylation to facilitate pituitary growth hormone cell tumorigenesis // *PLoS Genet* 2011, 7: e1002400.
13. Yacqub-Usman K, Richardson A, Duong CV, Clayton RN, Farrell WE. The pituitary tumour epigenome: aberrations and prospects for targeted therapy // *Nat Rev Endocrinol* 2012, 8: 486–94.
14. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JAH. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 273–88.
15. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Pituitary tumours: acromegaly // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009, 23: 555–74.
16. Schneider HJ, Dimopoulos C, Stalla GK, Reincke M, Schopohl J. Discriminatory value of signs and symptoms in Cushing's syndrome revisited: what has changed in 30 years? // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013, 78: 153–4.
17. Labeur M, Theodoropoulou M, Sievers C, Paez-Pereda M, Castillo V, Arzt E, Stalla GK. New aspects in the diagnosis and treatment of Cushing disease // *Front Horm Res* 2006, 35: 169–78.
18. Buchfelder M, Schlaffer S. Pituitary surgery for Cushing's disease // *Neuroendocrinology* 2010, 92 (Suppl 1): 102–6.
19. Ouyang T, Rothfus WE, Ng JM, Challinor SM. Imaging of the pituitary // *Radiol Clin North Am* 2011, 49: 549–71, vii.
20. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas // *Nat Rev Endocrinol* 2011, 7: 267–78.
1. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell-Price J, Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen B, Vance ML, Wass JAH, Boscaro M. Treatment of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement // *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 2454–62.
21. Buchfelder M, Schlaffer S. Intraoperative magnetic resonance imaging during surgery for pituitary adenomas: pros and cons // *Endocrine* 2012, 42: 483–95.
22. Mehta GU, Jane JA. Pituitary tumors // *Curr Opin Neurol* 2012, 25: 751–5.
23. Winder MJ, Mayberg MR. Recent advances in pituitary tumor management // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011, 18: 278–88.
24. Stack J, Surprenant A. Dopamine actions on calcium currents, potassium currents and hormone release in rat melanotrophs // *J Physiol (Lond)* 1991, 439: 37–58.
25. Petrossians P, Thonnard A, Beckers A. Medical treatment in Cushing's syndrome: dopamine agonists and cabergoline // *Neuroendocrinology* 2010, 92 (Suppl 1): 116–9.
26. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation // *N Engl J Med* 2007, 356: 29–38.
27. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease // *N Engl J Med* 2007, 356: 39–46.
28. Lancellotti P, Livadariu E, Markov M, Daly AF, Burlacu M, Beta D, Pierard L, Beckers A. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease // *Eur J Endocrinol* 2008, 159: 1–5.
29. Maïter D, Primeau V. 2012 update in the treatment of prolactinomas // *Ann Endocrinol (Paris)* 2012, 73: 90–8.
30. Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R, van Aken-MO, van Koetsveld PM, Waaijers M, Sprij-Mooij D, Bruns C, Weckbecker G, de Herder WW, Beckers A, Lamberts SWJ. The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5 // *Eur J Endocrinol* 2005, 152: 645–54.
31. Hofland LJ, Lamberts SWJ. Somatostatin receptors in pituitary function, diagnosis and therapy // *Front Horm Res* 2004, 32: 235–52.
32. Pedroncelli AM. Medical treatment of Cushing's disease: somatostatin analogues and pasireotide // *Neuroendocrinology* 2010, 92 (Suppl 1): 120–4.
33. Shimon I, Rot L, Inbar E. Pituitary-directed medical therapy with pasireotide for a corticotroph macroadenoma: pituitary volume reduction and literature review // *Pituitary* 2012, 15: 608–13.
34. Theodoropoulou M, Labeur M, Paez Pereda M, Haddo M, Perone MJ, Renner U, Arzt E, Stalla GK. Novel medical therapies for pituitary tumors // *Front Horm Res* 2010, 38: 158–64.
35. Feelders RA, Hofland LJ, de Herder WW. Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketoconazole // *Neuroendocrinology* 2010, 92 (Suppl 1): 111–5.
36. Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing's disease // *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98: 425–38.
37. Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors // *FASEB J* 1996, 10: 940–54.
38. Zhang XK, Hoffmann B, Tran PB, Graupner G, Pfahl M. Retinoid X receptor is an auxiliary protein for thyroid hormone and retinoic acid receptors // *Nature* 1992, 355: 441–6.
39. Pecori Giralardi F, Ambrogio AG, Andrioli M, Sanguini F, Karamouzis I, Karamouzis I, Corsello SM, Scaroni C, Arvat E, Pontecorvi A, Pontecorvi A, Cavagnini F. Potential role for retinoic acid in patients with Cushing's disease // *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97: 3577–83.
40. Heaney AP, Fernando M, Yong WH, Melmed S. Functional PPARgamma receptor is a novel therapeutic target for ACTH-secreting pituitary adenomas // *Nat Med* 2002, 8: 1281–7.
41. Morcos M, Fohr B, Tafel J, Pfisterer F, Hamann A, Humpert P, Bode H, Schwenger V, Zeier M, Becker C, Kasperk C, Schilling T, Hammes HP, Bierhaus A, Nawroth PP. Long-term treatment of central Cushing's syndrome with rosiglitazone // *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007, 115: 292–7.
42. Sherlock M, Woods C, Sheppard MC. Medical therapy in acromegaly // *Nat Rev Endocrinol* 2011, 7: 291–300.
43. Colao A, Grasso LFS, Pivonello R, Lombardi G. Therapy of aggressive pituitary tumors // *Expert Opin Pharmacother* 2011, 12: 1561–70.
44. Tatar Z, Thivat E, Planchat E, Gimbergues P, Gadea E, Abrial C, Durando X. Temozolomide and unusual indications: review of literature // *Cancer Treat Rev* 2013, 39: 125–35.
45. McCormack AI, McDonald KL, Gill AJ, Clark SJ, Burt MG, Campbell KA, Braund WJ, Little NS, Cook RJ, Grossman AB, Robinson BG, Clifton-Bligh RJ. Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009, 71: 226–33.
46. Raverot G, Castinetti F, Jouanneau E, Morange I, Figarella-Branger D, Dufour H, Trouillas J, Brue T. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012, 76: 769–75.
47. Pereira AM. Update on the withdrawal of dopamine agonists in patients with hyperprolactinemia // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011, 18: 264–8.
48. Molitch ME. Management of incidentally found non-functional pituitary tumors // *Neurosurg Clin N Am* 2012, 23: 543–53.
49. Wass JAH, Reddy R, Karavitaki N. The postoperative monitoring of nonfunctioning pituitary adenomas // *Nat Rev Endocrinol* 2011, 7: 431–4.