

Hipofizės adenoma: literatūros apžvalga

A. Sidaraitė*

B. Glebauskienė**

R. Liutkevičienė***

**Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija*

***Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Akių ligų klinika*

****Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Akių ligų klinika; Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Neuromokslų institutas, Oftalmologijos laboratorija*

Santrauka. Hipofizės adenoma (HA) yra vienas dažniausių intrakranijinių navikų, galintis sukelti neurologinius ir (ar) endokrinologinius simptomus. Visgi, patogenezė dar nėra iki galo aiški, šeiminiai atvejai ir su jais susiję sindromai yra ištirti geriau nei sporadinės HA. Aktyviai ieškoma tiek somatinių mutacijų, tiek epigenetinių pakitimų, kurie gali turėti įtakos naviko atsiradimui. Šie atradimai padėtų įdiegti į klinikinę praktiką HA biožymenis, kurie leistų anksčiau ir tiksliau diagnozuoti specifines adenomas, ypač – atipines ir agresyvias formas. Straipsnyje apžvelgiama HA klasifikacija ir jos naujienos, šeiminių sindromų ir sporadinių atvejų etiopatogenezė, bendrieji diagnostikos ir gydymo principai.

Raktažodžiai: hipofizės adenoma, epigenetika, sporadinė hipofizės adenoma.

ĮVADAS

Hipofizės adenomų (HA) paplitimas populiacijoje yra 1:1000, taip pat jos sudaro 15–20 % visų intrakranijinių navikų [1–3]. Diagnozė nustatoma įvairaus amžiaus asmenims (16–79 m.), vidutiniškai 37 m. pacientams [4]. Pagal dydį HA yra skirstomos į mikroadenomas (mažiau nei 1 cm diametro), makroadenomas (1 cm ir didesnio diametro) ir labai dideles adenomas (daugiau nei 4 cm dydžio) [5]. Dažniausios yra mikroadenomos, sudarančios 50–60 % atvejų [6]. Nors HA yra laikomos gerybiniais augliais, vis daugiau mokslininkų mano, kad tokia samprata turi kisti: 30–45 % jų yra linkusios plisti į aktyuosius ar pleištakaulio ančius, yra atsparios gydymui ir linkusios atsinaujinti [5]. Be vietinio spaudimo sukeltų reiškinių, HA gali sukelti ir endokrinologinius sutrikimus, taigi klinika tampa labai įvairi ir sunkina savalaikę diagnostiką, kuri yra

ypač svarbi agresyvių HA atveju. Aktyviai ieškoma specifinių biomarkerių, tačiau nė vienas nėra užtektinai specifiskas šiam navikui. Tam įtakos gali turėti dar ne visiškai išsiaiškinta HA patogenezė [7, 8].

KLASIFIKACIJA

Pagal Pasaulio Sveikatos Organizaciją (PSO), hipofizės navikai yra skirstomi į tipines adenomas, netipines adenomas ir karcinomas. Tipinės adenomos, dar bendrai vadinamos hipofizės adenomomis, yra dažniausios iš šios grupės, jos auga lėtai, dažnai turi aiškias ribas ir yra mažo invazyvumo, priešingai nei atipinės adenomos. Hipofizės karcinomos yra retos, jos gali atsirasti *de novo* arba būti paskutinė adenomų progresavimo stadija, taip pat jos linkusios metastazuoti tiek centrinėje nervų sistemoje (CNS), tiek ir kituose organuose [8].

HA istoriškai buvo klasifikuojamos pagal dažymąsi eozino-hematoksilino dažais į acidofilines, bazofilines ir chromofobines adenomas [8, 9]. Dabar yra remiamasi ląstelės tipu, iš kurios kilo auglys, ir adenomos hormoniniu aktyvumu. Jei tam tikrų hormonų koncentracijos padidėji-

Adresas:

*Agnė Sidaraitė
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija
Eivenių g. 2, Kaunas
El. paštas agnesidaraitė@gmail.com*

© Neurologijos seminarai, 2018. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

mas nėra aptinkamas periferiniame kraujyje ar kliniškai nepasireiškia atitinkami sindromai, adenoma vadinama hormoniškai neaktyvia [10]. Dažniausia iš adenohipofizės adenomų yra prolaktinoma (40–57 %), po jos seka hormonų neprodukuojančios adenomos (28–37 %), augimo hormoną sekretuojančios adenomos (11–13 %), adrenokortikotropinį hormoną (AKTH) sekretuojančios adenomos (1–3 %). Folikulus stimuliuojantį hormoną (FSH), liuteinizuojantį hormoną (LH) ir tiotropinį hormoną (TTH) sekretuojančios adenomos yra retos [10, 13]. HA gali produkuoti daugiau nei vieną hormoną ar hormonų hiperprodukcija gali kisti dėl hipofizės ląstelių plastiškumo. Tai buvo nustatyta pastaraisiais metais, tačiau trūksta duomenų, kas skatina ląstelių morfologijos ir funkcijos kitimą [8].

Klinikinėje praktikoje HA invazijos ir augimo pobūdžiui naudojamos specialios klasifikacijos pagal radiologinių tyrimų duomenis. Pirmoji yra sukurta Hardy, modifikuota Vilsono, pagal ją skiriamos stadijos: A – augimas į supraseliarinę cisterną, nesiekiant trečio skilvelio dugno; B – obturuota trečio skilvelio priekinė kišenė (pasiektas trečio skilvelio dugnas); C – matoma ryški trečio skilvelio dugno dislokacija; D – matoma intrakranijinis augimas į priekinę daubą, vidurinę daubą ar užpakalinę daubą; E – augimas į akytąjį antį ar po akytuojų ančiu (ekstraduraliai) [11]. Antroji klasifikacija, pagal Knosp, remiasi HA invazija į akytąjį antį. Pagal tai skiriamos šios stadijos: 0 – norma (nėra augimo akytojo ančio link), 1 – navikas neperauga hipotetinės linijos tarp dviejų vidinės miego arterijos segmentų centrų, 2 – navikas perauga hipotetinę liniją tarp dviejų vidinės miego arterijos centrų, tačiau neperauga hipotetinės linijos, išvestos per lateralinę miego arterijos sienelę, 3 – navikas auga lateraliau vidinės miego arterijos, 4 – navikas visiškai apsupa vidinės miego arterijos akytojo ančio segmentą [12].

Pasak daugumos mokslininkų, neužtenka HA dydžio, hormoninio aktyvumo ir histologinių pokyčių, kad būtų galima spręsti apie klinikinę eigą, gydymo efektyvumą ir nustatyti prognozę, taigi yra diskutuojama, kaip galima patobulinti esamas klasifikacijas [3, 5, 8]. Raverot ir autoriai siūlo klinikopatologinę klasifikaciją, kuri apima ne tik HA dydį ir tipą pagal produkuojamą hormoną, bet ir auglio stadiją (1 a stadija – neinvazinė, 1 b stadija – neinvazinė, bet proliferuojanti adenoma, 2 a stadija – invazinė, 2 b – invazinė ir proliferuojanti adenoma, 3 stadija – cerebrospinalinės ar sisteminės metastazės), kuri būtų nustatoma radiologiškai ar operacijos metu. Taip pat jų kriterijuose yra atsižvelgiama į mitotinį aktyvumą (daugiau nei 2/10 didelio padidinimo lauke, Ki-67 (3 % ir daugiau) ir p53 (teigiamas – daugiau nei 5 teigiami branduoliai/10 didelio padidinimo lauke) [5]. Panašią sistemą siūlo Vasiljevic ir autoriai, naudojantys pastaruosius tris kriterijus proliferacijai nustatyti: jei bent 2 iš jų yra teigiami, prie stadijos rašoma „b“ raidė, jei mažiau – „a“ [3].

ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ

HA etiologija ir patogeneziniai mechanizmai nėra iki galo aiškūs [14]. Šie navikai atsiranda dėl vienos mutavusios

ląstelės gebėjimo daugintis ir išlikti. Molekulinių tyrimų metu buvo atrasti keli genetiniai ir epigenetiniai pakitimai, kurie sukelia mutacijas: somatinės mutacijos *GSP* gene, *PTTG* padidėjusi ekspresija, ląstelės ciklo reguliacijos ir signalinių kelių sutrikimai. Labai retai HA sukelia klasikinių onkogenų mutacijos [15, 16].

Šeiminės HA

Dauguma šių navikų yra sporadiniai, šeiminiai atvejai sudaro iki 4–5 % [17]. Pastarajai HA grupei priklauso MEN sindromo 1 tipas, Carney kompleksas, izoliuota šeiminė adenoma ir naujai apibrėžtas MEN sindromo 4 tipas [15].

MEN-1 sindromas atsiranda, kai įvyksta mutacija *MEN1* gene, kuris yra 11 chromosomoje, ilgojo peties 13 regione. Geno produktas yra meninas, kuris dalyvauja tarpląstelinį signalų, atsakingų už ląstelių proliferaciją ir transkripcijos kontrolę, perdavime. Įvykus mutacijai, sutrinka šio produkto gamyba ir vystosi prieškydinės liaukos, kasos neuroendokrininiai navikai ir hipofizės adenomos (2,7 % visų HA atvejų), taip pat kiti endokrininiai ir neendokrininiai navikai (veido angiofibromos ir kt.). Geno raiška yra didelė, kliniškai sindromas iki penkto gyvenimo dešimtmečio pasireiškia 80 % atvejų: 73–75 % – pirminiu hiperparatiroidizmu, 31–48 % – HA (dažniausiai prolaktinomomis), 45–49 % – kasos salelių navikais [17, 18].

MEN-4 sindromas išskirtas neseniai. Buvo pastebėta, kad apie 10 % pacientų, kuriems kliniškai pasireiškė į MEN-1 panašus sindromas, neturėjo jam būdingų mutacijų. Atlikus tyrimus, buvo nustatyta, kad šį sindromą sukelia *CDKN1B* geno, esančio 12 chromosomos trumpojo peties 13.1 regione, mutacija. Jis koduoja numanomą tumoro supresorių p27, kuris dalyvauja ląstelės ciklo reguliacijoje, sąveikaudamas su nuo ciklo priklausomomis kinazėmis [17–19]. Kol kas medicininėje literatūroje aprašyta tik 19 atvejų, kai buvo nustatytos *CDKN1B* geno mutacijos, taigi klinika nėra iki galo apibūdinta ir patvirtinta. MEN-4 sindromui taip pat labai būdingas pirminis hiperparatiroidizmas, HA, neuroendokrininiai kasos ir dvylikapirštės žarnos navikai, antinksčių neoplazijos [19]. 2016 m. atliktoje de Laat ir bendraautorių studijoje buvo pastebėta, kad šis sindromas pasireiškia šiek tiek vėliau ir jo klinikinė eiga švelnesnė nei MEN-1 sindromo [20].

Carney kompleksas (CNC) – sindromas, kliniškai pasireiškiantis miksomomis, padidėjusia odos pigmentacija, HA (apie 10 % pacientų, gana dažnai tai – augimo hormoną produkuojančios adenomos, retai – prolaktinomos), pirmine pigmentine mazgine antinksčių žievės liga (PPNAD), skydliaukės ir gonadų navikais [17]. Šis sutrikimas yra retas, pasaulyje aprašyta tik 750 atvejų, paveldimas autosominiu dominantiniu būdu. Nustatyti 2 genų lokusai: 17 chromosomos ilgojo peties 22–24 regione ir 2 chromosomos trumpojo peties 16 regione. Pastarajame yra genas, koduojantis proteinkinazės A reguliacinį subvienetą 1 (*PRKARIA*). Jei įvyksta jo mutacija, mRNR tampa nestabili, sumažėja ar išnyksta baltymų sintezė [17, 18, 20]. CNC pacientams, sergantiems HA, gali būti stebima daugiau nei vieno hormono produkcija [20].

Izoliuota šeiminė adenoma (FIPA) – sindromas, kuriam būdingas bet kokio tipo HA pasireiškimas tarp bent dviejų šeimos narių (susijusių kraujo ryšiais), atmetus MEN-1, MEN-4 ir CNC. Anksčiau buvo išskiriama tik izoliuota šeiminė somatotropinoma, tačiau šis skirstymas buvo per siauras, nes minėtas paveldėjimas būdingas ir prolaktinomoms bei kitoms adenomoms. Geriausiai ištirta šeiminė akromegalija: 2006 m. Vierimaa ir bendraautorai nustatė, kad ją sukelia *AIP* geno, esančio 11 chromosomos ilgojo peties 13.3 regione, mutacija [15, 17, 21]. Nėra aišku, kaip ji dalyvauja naviko patogenezėje. Manoma, kad trumpėja *AIP* baltymas ir sutrinka jo sąveika su kitais baltymais, pavyzdžiui, karščio šoko baltymu 90 (*hsp90*) [22]. FIPA sudaro 2–3 % visų HA. Jos paveldėjimas yra autosominis dominantinis, o pasireiškimas gali būti homogeninis (šeimos nariai serga to paties tipo HA) arba heterogeninis (serga skirtingo tipo HA). Sergant šiuo sindromu, dažniausiai pasireiškia prolaktinoma (41 %) ir somatotropinoma (30 %), rečiau – neprodukuojančios HA (13 %), somatolaktotropinoma (7 %), gonadotropinoma (4 %), adrenokortikotropinoma (4 %), tiotropinoma (1 %) [17, 21]. Kliniškai adenomos pasireiškia apie 25-us gyvenimo metus (anksčiau nei sporadinės HA) [21].

Sporadinės HA

Genų (*AIP*, *MEN1*, *PRKARIA* ir kitų) mutacijos turi didelę įtaką šeiminių HA patogenezėje, tačiau jos sudaro tik 5 % šių navikų, o sporadinėms adenomoms jos nebūdingos [23, 24]. Iki šiol buvo atrastas tik vieno geno pakitimas: su 40 % augimo hormoną produkuojančių hipofizės adenomų buvo susieta *GNAS* geno, koduojančio stimuliuojantį guanino nukleotidą prisijungiantį baltymą (G S), mutacija. Įdomu tai, kad šie navikai klinikiškai pasireiškia ir atsaku į gydymą nesiskyrė nuo tų, kuriuose geno pakitimo nebuvo atrasta [25, 26].

Pastaruosiu metu daugėja įrodymų, kad epigenetinės modifikacijos yra pagrindinis veiksnys, kuris keičia genų ekspresiją, lemiančią navikų, kartu ir HA, patogenezę [27]. Epigenetiniai pakitimai apima histonų modifikaciją ir nenormalų DNR metilinimą, kuris, manoma, yra svarbiausias hipofizės navikų vystymuisi. Šiame procese dalyvauja 4 tipų DNR metiltransferazės (DNMT), iš kurių tik DNMT3B buvo siūloma kaip spėjamas epigenetinės kontrolės mediatorius, tačiau vis dar trūksta įrodymų, kad ji yra atsakinga už genų nutildymą HA patogenezėje [23].

Visgi atrasta nemažai tumoros supresorių genų, atsakingų už sporadinių HA atsiradimą. Jų inaktyvaciją dažniausiai sukelia epigenetiniai mechanizmai ir juos, pagal funkcinę sąveiką, galima priskirti susijusiems su tumoros supresoriumi RB ar p53. RB grupėje yra *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *RB1*, *BMP4*, *CDH1*, *CDH13*, *GADD45B* ir *GADD45G* (*AIP* ir *MEN1* taip pat priskiriami), o p53 grupėje – *MEG3*, *MGMT*, *PLAGL1*, *RASSF1*, *RASSF3* ir *SOCS1* [23].

RB yra tumoros supresorius, kuris yra svarbus ląstelės diferenciacijoje, apoptozėje ir genomo stabilumo palaikyme. Jo šeimai priklauso baltymai, E2F transkripcijos fak-

torių šeima, ciklinai, nuo ciklinų priklausomos kinazės (CDK) ir CDK inhibitoriai [28]. Yra nedaug darbų, nagrinėjančių ciklinus ir CDK. Didžiausias dėmesys kreipiamas į CDK inhibitorius, ypač p27Kip1, kurį koduoja *CDKN1B* genas (jo mutacijos sukelia MEN-1 sindromą, bet ne sporadines HA), ir p21Cip1, kurį koduoja *CDKN1A* genas. Sporadinių HA atveju buvo stebima sumažėjusi p27Kip1 ir p21Cip1 reguliacija. Jos mechanizmas išlieka neaiškus, nes nebuvo nustatyta promotoriaus hipermetilinimo [23, 29]. Jis buvo susietas su CDK inhibitorių INK4 šeima ir *RB1* genu. Dviejų tyrimų duomenys leido padaryti išvadą, kad 90 % sporadinių HA atvejų rastas bent vieno iš RB šeimos geno nutildymas dėl promotoriaus metilinimo [23, 30].

Kaulų morfogeninis baltymas-4 (BMP4) yra TGF citokinų superšeimos atstovas, reguliuojantis ląstelės vystymąsi, diferenciaciją ir augimą. Jis prisijungia prie 1 ar 2 tipo serino / treonino kinazės receptorių, kurių yra ir hipofizėje [23, 31]. Buvo nustatyta, kad sergant HA, sumažėja šio baltymo reguliacija (tiriant jo mRNR), tačiau mechanizmas buvo ne DNR metilinimas, o histonų modifikacijos – pastebėti padidėję histono H3 lizino 27 trimetilinimo (H3K27Me3) lygiai [31]. Pabandžius išmatuoti BMP-4 koncentracijas įvairiais metodais (ELISA, Western Blot) ir sergant sporadinėmis HA, gauti įvairūs rezultatai, kuriais remiantis galima buvo daryti išvadą, kad šis baltymas gal ir skatina prolaktinomų, bet slopina somatotropinomų augimą [23].

Kadherino-1 (*CDH1*) genas koduoja E-kadheriną, baltymą, kuris svarbus ląstelių jungčių susidaryme, ląstelių signalų perdavime normaliuose audiniuose. Sergant HA, šio baltymo kiekiai buvo labai sumažėję ar net išnykę 96 % atvejų, lyginant su normaliu hipofizės audiniu, nepriklausomai nuo auglio tipo. Mažesni E-kadherino kiekiai buvo siejami su agresyviomis adenomomis [32]. Mėginčius ištyrus metilimui specifine PGR, nustatyta, kad 36 % hipofizės adenomų atvejų buvo metilintas *CDH1* promotorius (dažnis augo progresuojant auglio stadijai) [23]. Kadherino-13 genas koduoja H-kadheriną (T-kadheriną), kurio kiekis taip pat sumažėja sergant HA (kaip ir E-kadherino), ypač invazyviu augliu. Apie trečdalį HA atvejų buvo pastebėtas promotoriaus metilinimas, taigi, kaip ir *CDH1* atveju, gali būti, kad veikia ir kiti genų nutildymo mechanizmai [33].

GADD45 genų šeima susideda iš 3 narių: *GADD45A*, *GADD45B* ir *GADD45G*, atitinkamai koduojančių *GADD45*, *GADD45* ir *GADD45*. Tai yra genai, atsakantys į stresą: normaliomis sąlygomis jų ekspresija yra maža. Ji padidėja veikiant UV ar jonizuojančiai spinduliotei, uždegiminiams ar apoptozę skatinantiems mediatoriams, citokinams ir kt. [23]. Ištyrus HA sergančius pacientus, daugeliu atvejų nebuvo rasta *GADD45*, dažniau esant hormonų neprodukuojančiai adenomai. Priežastis – promotoriaus metilinimas, kurį nustatė Bahar su bendraautorais [34]. Michaelis ir autoriai nustatė, kad *GADD45* ekspresija beveik nesiskyrė sveikų ir sergančių HA organizmuose, o *GADD45* ekspresija, sergant šiuo naviku, buvo sumažėjusi. Tačiau promotoriaus meti-

linimas nebuvo aptiktas, taigi priežastis lieka neaiški [35].

Tumoro supresorius *TP53* – į stresą reaguojantis genas, reguliuojantis normalią ląstelės homeostazę ir neleidžiantis vystytis navikams. *P53* yra galingas transkripcijos faktorius, reguliuojantis tumoro supresorių genų funkcijas, pavyzdžiui, DNR reparaciją, ląstelės ciklo ir dalinimosi stabdymą, senėjimą ir apoptozę [23]. *TP53* yra vienas labiausiai inaktyvuojamų genų įvairių navikų patogenezėje, tačiau HA atveju tai stebima retai, dažniau jas sukelia *p53* kaskadoje dalyvaujantys genai ir jų produktai [23, 35].

Vienas iš tokių – *MEG3* genas, esantis 14 chromosomos ilgojo peties 32 regione. Normaliame hipofizės audinyje jo ekspresija yra išreikšta, o sergant nefunkcionuojančia HA, ji išnyksta arba labai sumažėja [23, 29, 36]. Atliktuose tyrimuose, ieškant šio reiškinio priežasties, buvo atmestos delecijos ir kitos mutacijos, tačiau rastas padidėjęs dviejų regionų, IG-DMR ir *MEG3*-DMR, metilinimas [37]. Manoma, kad *MEG3* per *p53* slopina angiogenezę, o šio geno trūkumas gali turėti didelę įtaką HA patogenezėi [23, 25, 29].

O-6-metilguanino-DNR metiltransferazė (*MGMT*) yra pagrindinis reparacijos fermentas, perkeliantis alkilo grupę ant cisteino liekanos jo aktyviajame centre (svarbus veikiant O-6-alkilinančioms medžiagoms), kuri koduoja bendravardis genas [23, 38]. Pastebėta, kad *MGMT* ekspresija skiriasi sergant įvairių lokalizacijų navikais, tačiau HA atveju galima pastebėti *MGMT* inaktyvaciją, ypač agresyvių formų atvejais [38]. Yra per mažai duomenų, kad sumažėjusią ekspresiją lemia promotoriaus metilinimas, tačiau kiti faktoriai dar nėra atrasti [23].

PLAGL1 (ZAC) yra genas, paveldimas tik per tėvinę liniją. Normaliame priekinės hipofizės audinyje jis išreikšiamas intensyviai, o HA atveju įvyksta ekspresijos slopinimas, ypač neprodukuojančiu atveju (hormoniškai aktyvių – tik apie 10 % atvejų) [23, 35]. Nėra tiksliai žinoma, kas sukelia jo funkcijos sumažėjimą sergant HA. Tiesa, kiaušidžių ir krūties navikų atvejais buvo nustatytas DNR metilinimas ir histonų deacetilimas [23].

RASSF1 (RASSF1A) priklauso Ras efektorių šeimai ir yra įrodymų, kad tai – tumoro supresorius, svarbus genomo stabilumui, kuris dalyvauja ląstelės augimo ir apoptozės procesuose. Manoma, kad jis veikia ne tik per *p53*, bet ir tiesiogiai aktyvuodamas *p21Cip1*, taigi jo veikimo mechanizmai yra keli [23]. Šio geno inaktyvacijos mechanizmas įvairių navikų atvejais buvo promotoriaus metilinimas [39]. *RASSF1* sumažėjusią ekspresiją pastebėjo ir Qian su bendraautorais, tirdami pacientus su HA. 82 % šių atvejų buvo rastas promotoriaus metilinimas [40].

RASSF3 (RASSF5, NORE1, NORE1A ar NORE1B) taip pat priklauso Ras efektorių šeimai. Peng ir autoriai tyrė augimo hormoną produkuojančiomis HA sergančius pacientus ir rado, kad visais atvejais buvo metilintas šio geno promotorius. Taip pat buvo sumažėjusi geno ekspresija, taigi galima teigti, kad epigenetiniai pokyčiai yra atsakingi už *RASSF3* geno nutildymą sergant somatotropinoma [41].

Buslei ir autoriai ištyrė, kad citokinų signalų supresoriaus-1 (*SOCS1*) ekspresija yra maža ar jos nėra sergant HA dėl promotoriaus metilinimo. Sergant prolaktinoma, šis epigenetinis pokytis nebuvo nustatytas, tačiau nefunkcionuojančių adenomų grupėje sudarė net 86 % [42]. Citokinai reguliuoja ląstelės gyvenimo ciklą per Janus kinazes (*JAK*), kurios per fosforilinimą aktyvuoja transkripcijos (*STAT*) baltymus. *SOCS1* prisijungia prie *JAK* ir blokuoja *STAT* fosforilinimą, tokiu atveju galima nevaldoma proliferacija ar itin ilgas ląstelės egzistavimas [23].

KLINIKA IR DIAGNOSTIKA

HA kliniškai gali pasireikšti dvejopai: hormonų hiperprodukcijos ar hipoprodukcijos sukeltais reiškiniais ir vietinio spaudimo reiškiniais (dažniausiai neurologiniais) [13].

Adenomos, gaminančios adrenokortikotropinį hormoną, pasireiškia Kušingo liga, gaminančios prolaktiną – hiperprolaktinemija, gaminančios augimo hormoną – akromegalija suaugusiesiems ir gigantizmu – vaikams, kurių kaulų fizarinės kremzlės dar nesukaulėjusios (vis dar vyksta augimas). Tai dažniausi klinikiniai sindromai. Gonadotropinų hiperprodukcija nesukelia specifinio sindromo, o tirotropinomos, sukeliančios hipertiroidizmą, yra retos [10, 13, 43]. HA, tiesiogiai spausdamos liauką, gali sukelti ir hormonų hipoprodukcijos nulemtą dalinį ar visišką hipopituitarizmą. Taip pat jį gali sukelti ir inhibuojančių hormonų hiperprodukcija, pavyzdžiui, hiperprolaktinemija sutrikdo pulsinį liuteinizuojančio hormono išskyrimą, taigi vystosi hipogonadizmas [10, 43].

Vietinio spaudimo reiškiniai pasireiškia dažniau ir vėliau nei hormonų disbalanso sukelti simptomai, ypač jei HA yra didesnė ir neprodukuojanti. Pacientai gali ilgai nepastebėti pokyčių ir jaustis gerai [13]. Dažniausiai skundžiamasi galvos skausmais (23–48 %) ir regos sutrikimais (37–100 %), labai retai auglys pasireiškia traukuliais, rinorėja ar hipofizės apopleksija [10, 44]. Galvos skausmą, kuris nepriklauso nuo naviko dydžio, sukelia kietųjų dangalų tempimas [45]. Regos sutrikimai, priešingai, priklauso nuo naviko dydžio ir augimo krypties – HA gali spausti regos nervų kryžmę, galvinius nervus (akies judinamąjį, skridininį, atitraukiamąjį) [10, 44]. Dažniausi regos simptomai: bitemporalinė hemianopsija (54–69 %), kiti akipločio sutrikimai (85 %), sumažėjęs regos aštrumas (42–88 %) [10, 44, 46].

Hipofizės incidentaloma yra besimptomė, tačiau atsitiktinai aptinkama HA galvos smegenų kompiuterinės tomografijos (KT) ar magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) metu, atlikto dėl kitos priežasties [10]. Tokiu atveju, pagal Endokrinologų draugijos rekomendacijas, hormonų koncentracija kraujo serume nėra tiriama, išskyrus prolaktiną, taip pat ir insulino augimo faktorių – 1 (*IGF-1*) [6]. Jei rastas navikas nėra operuojamas (neatitinka indikacijų), jis turi būti kliniškai stebimas: jei buvo rasta makroincidentalomą, po pusmečio kartojami hormonų tyrimai ir galvos smegenų MRT, vėliau reikia tyrimus kartoti kasmet. Jei

aptikta mikroincidentaloma – po 1 metų reikia pakartoti galvos smegenų MRT, ir tą daryti kasmet, jei yra dydžio pakitimų (jei nėra – spręsti individualiai). Oftalmologinis ištyrimas indikuotinas, kai yra regos sutrikimų simptomų ar neurovaizdiniuose tyrimuose matoma, kad navikas spaudžia regos nervus ar jos kryžmę [47].

Kliniškai pasireiškusias HA, kurios produkuoja hormonus, diagnozuoti yra lengviau. Tokiu atveju skiriami hormonų koncentracijos tyrimai ir specialūs mėginiai, priklausomai nuo vyraujančios klinikos. Nesvarbu, kokie simptomai vyrauja, įtariant šį naviką, atliekamas MRT arba KT tyrimas [13, 48]. Pirmo pasirinkimo yra MRT, nes jis puikiai vizualizuoja minkštuosius audinius, o KT gali nesimatyti regos nervų kryžmės, nes ji pasižymi mažesniu jautrumu [10, 13, 43, 48, 49]. Visgi, kai kada net ir labai mažos navikinių ląstelių sankaupos, kurias sunku ar net neįmanoma pastebėti vizualiniuose tyrimuose, gali sukelti kliniškai aktyvų sindromą, pavyzdžiui, sergant Kušingo liga, MRT be pokyčių būna 40 % atvejų [1]. Labai svarbu yra oftalmologo konsultacija ir regos funkcijos ištyrimas, net ir nepasireiškus jos sutrikimams, nes palengva progresuojančių simptomų (pvz., bitemporalinės hemianopsijos) pacientas gali nepastebėti [10, 46]. Rekomenduojama atlikti ir optinę koherentinę tomografiją, nes, jei HA spaudžia regos nervo kryžmę, dėl aksonų degeneracijos plonėja regos nervo disko skaidulos [44].

GYDYMAS

HA gydymo tikslai yra 3: sumažinti hormonų hipersekreciją ir jos sukeltus klinikinius reiškinius; sumažinti auglio dydį ir jo spaudimo į aplinkinius audinius keliamus simptomus; koreguoti hormonų trūkumą ir palaikyti jų koncentracijos balansą. Tam pasiekti naudojamos vaistinės ir chirurginės priemonės bei radioterapija [10].

Pirmo pasirinkimo metodas, gydant prolaktinomas, yra vaistai – vartojami dopamino agonistai (DA) [10]. Jei moteris, serganti mikroprolaktinoma, nusprendžia, kad neturės vaikų, ją galima gydyti ir estrogenais. Nustatius makroprolaktinomą, visais atvejais rekomenduojama pradėti būtent nuo dopamino agonistų: kabergolino ar bromokriptino. Kabergolinas greičiau padeda pasiekti prolaktino normos kiekius nei bromokriptinas, taip pat jį galima vartoti 1–2 kartus per savaitę (bromokriptiną reikia vartoti kasdien dėl trumpo veikimo laiko) [10, 50]. Naviko dydžio sumažėjimas ypač svarbus makroprolaktinomos atveju dėl spaudimo sukeltų simptomų (adenoma 92 % atvejų sumažėjo, 62 % atvejų išnyko), tačiau net ir esant mikroprolaktinomai, gydant kabergolinu, buvo pastebėtas sumažėjimas (iki 100 % atvejų) ar visiškas išnykimas (30–70 % atvejų). Nepageidaujami DA reiškiniai yra reti, dažniausiai sukeliama virškinimo sutrikimai (pykinimas, vidurių užkietėjimas), galvos svaigimas, nosies užgulimas, ortostatinė hipotenzija [50].

Kitų HA gydymas vaistais yra mažiau efektyvus [10, 12]. AKTH sekretuojančioms ir Kušingo ligą sukelian-

čioms adenomoms pirmo pasirinkimo gydymo metodas yra transfenoidalinė chirurgija. Tik esant jos nesėkmei, svarstoma apie vaistus ir (ar) radioterapiją. Tokiu atveju galima skirti kabergoliną. Tačiau net pusei pacientų, kuriems iki normos sumažėja plazmos kortizolio kiekiai, gydant jie vėl pakyla. Kitas pasirinkimas – somatostatino analogai (oktreotidas), tačiau jie padeda mažai daliai pacientų. Jei vaistai, veikiantys hipofizę, nepadeda, galima išbandyti preparatus, slopinančius ar mažinančius antinksčių hormonų sintezę, tokius kaip ketokonazolas, etomidatas, metiraponas ar mitotanas. Tačiau reikia paminėti, kad jie nesumažins HA dydžio, tik nuslopins simptomus [51].

Pirmo pasirinkimo gydymo metodas, sergant HA, produkuojantis augimo hormoną, taip pat yra transfenoidalinė chirurgija. Naviko pašalinimas šiuo metodu yra vienintelis gydymo būdas, užtikrinantis ilgalaikę remisiją (jei pavyksta pašalinti visą darinį) [52]. Jei somatotropinoma po operacijos vis dar lieka, tačiau nematoma MRT, galima skirti radioterapiją arba vaistus [51]. Iš pastarųjų vartojami DA (kabergolinas ar bromokriptinas), tik šiek tiek didesnėmis dozėmis nei prolaktinomos atveju, tačiau jie padeda tik apie 40 % pacientų. Somatostatino analogai (oktreotidas, lanreotidas) prisijungia prie 2 ir 5 tipų somatostatino receptorių augimo hormoną produkuojančiose adenomose, sustabdo jo gamybą ir neleidžia didėti dariniui. Jie gali būti vartojami ir prieš makroadenomos operaciją, siekiant auglį paversti operabiliu. Visgi, apie 40–50 % atvejų somatotropinomos buvo atsparios šiam gydymui. Neseniai buvo atarstas ir pradėtas vartoti augimo hormono receptorių antagonistas pegvisomantas, tačiau pranešta apie didelį atkryčių kiekį (apie 60 %), kepenų pažeidimo atvejus. Šis preparatas nemažina auglio dydžio [51, 52].

Hormonų neprodukuojančios adenomos dažniausiai yra šalinamos chirurginiu būdu, jei jos sukelia vietinio spaudimo reiškinius, tačiau mikroadenomas galima stebėti [10, 53]. Nėra jokių vaistų, skirtų būtent šioms HA [53]. Jei po operacijos yra liekamasis darinys, siūloma radioterapija, kurios efektyvumas – 90 %. Tačiau šis metodas siejamas su įvairiomis komplikacijomis (hipopituitarizmu, antriniais smegenų augliais, galvos smegenų insultu) [53, 54]. Temozolamidas, alkilnantis preparatas, yra vartojamas esant agresyvioms, atipinėms HA ir hipofizės karcinomoms, tačiau tyrimų duomenys yra prieštaringi [53, 55].

Literatūra

1. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas. *Cancer* 2004; 101: 613–9. <https://doi.org/10.1002/cncr.20412>
2. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nature Reviews Endocrinology* 2011; 7: 257–66. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.40>
3. Vasiljevic A, Jouanneau E, Trouillas J, Raverot G. Clinicopathological prognostic and theranostic markers in pituitary tumors. *Minerva Endocrinologica* 2016; 41(3): 377–89.
4. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical Endocrinology* 2010;

- 72(3): 377–82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x>
5. Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. Management of endocrine disease: clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. *European Journal of Endocrinology* 2014; 170(4): R121–32. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-1031>
 6. Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: The silent tumors. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 26(4): 447–60. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.01.002>
 7. Heaney A. Management of aggressive pituitary adenomas and pituitary carcinomas. *Journal of Neuro-Oncology* 2014; 117(3): 459–68. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1413-6>
 8. Syro LV, Rotondo F, Ramirez A, et al. Progress in the diagnosis and classification of pituitary adenomas. *Frontiers in Endocrinology* 2015; 6: 97. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00097>
 9. Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocrine-Related Cancer* 2001; 8(4): 287–305. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0080287>
 10. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *American Family Physician* 2013; 88(5): 319–27.
 11. Hekha N, Sitoh Y-Y, Hui FK-H. Unusual case of a pituitary macroadenoma invading and encasing the optic track. *Singapore Medical Journal* 2016; 57(7): 410. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016124>
 12. Theodoros D, Patel M, Ruzevick J, Lim M, Bettogowda C. Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions. *CNS Oncology* 2015; 4(6): 411–29. <https://doi.org/10.2217/cns.15.21>
 13. Cho HJ, Kim H, Kwak YJ, et al. Clinicopathologic analysis of pituitary adenoma: a single institute experience. *Journal of Korean Medical Science* 2014; 29(3): 405–10. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.3.405>
 14. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, Valdes-Socin H, Rohmer V, et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91(9): 3316–23. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2671>
 15. Vasilev V, Daly A, Naves L, Zacharieva S, Beckers A. Clinical and genetic aspects of familial isolated pituitary adenomas. *Clinics* 2012; 67(Suppl 1): 37–41. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(Sup01\)08](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(Sup01)08)
 16. Vandeva S, Jaffrain-Rea ML, Daly AF, Tichomirowa M, Zacharieva S, Beckers A. The genetics of pituitary adenomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 24(3): 461–76. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.03.001>
 17. Tichomirowa MA, Daly AF, Beckers A. Familial pituitary adenomas. *Journal of Internal Medicine* 2009; 266(1): 5–18. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02109.x>
 18. Scherthaner-Reiter MH, Trivellin G, Stratakis CA. MEN1, MEN4, and Carney complex: pathology and molecular genetics. *Neuroendocrinology* 2016; 103(1): 18–31. <https://doi.org/10.1159/000371819>
 19. Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and CDKN1B mutations: the latest of the MEN syndromes. *Endocrine-Related Cancer* 2017; 24(10): T195–208. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0243>
 20. de Laat JM, van der Luijt RB, Pieterman CRC, Oostveen MP, Hermus AR, et al. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients. *BMC Medicine* 2016; 14: 182. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0708-1>
 21. Guaraldi F, Salvatori R. Familial isolated pituitary adenomas: from genetics to therapy. *Clinical and Translational Science* 2011; 4(1): 55–62. <https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2010.00254.x>
 22. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocrine Reviews* 2013; 34(2): 239–77. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1013>
 23. Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. Genetic and epigenetic mutations of tumor suppressive genes in sporadic pituitary adenoma. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2014; 386(1–2): 16–33. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.09.006>
 24. Yarman S, Ogret YD, Oguz FS. Do the aryl hydrocarbon receptor interacting protein variants (Q228K and Q307R) play a role in patients with familial and sporadic hormone-secreting pituitary adenomas? *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2015; 19(7): 394–8. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0333>
 25. Fukuoka H, Takahashi Y. The role of genetic and epigenetic changes in pituitary tumorigenesis. *Neurologia Medico-Chirurgica* 2014; 54(12): 943–57. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2014-0184>
 26. Freda PU, Chung WK, Matsuoka N, Walsh JE, Kanibir MN, et al. Analysis of GNAS mutations in 60 growth hormone secreting pituitary tumors: correlation with clinical and pathological characteristics and surgical outcome based on highly sensitive GH and IGF-I criteria for remission. *Pituitary* 2007; 10(3): 275–82. <https://doi.org/10.1007/s11102-007-0058-2>
 27. Tateno T, Zhu X, Asa SL, Ezzat S. Chromatin remodeling and histone modifications in pituitary tumors. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010; 326(1–2): 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.12.028>
 28. Dick FA, Rubin SM. Molecular mechanisms underlying RB protein function. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2013; 14(5): 297–306. <https://doi.org/10.1038/nrm3567>
 29. Pease M, Ling C, Mack WJ, Wang K, Zada G. The role of epigenetic modification in tumorigenesis and progression of pituitary adenomas: a systematic review of the literature. *PLoS One* 2013; 8(12): e82619. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082619>
 30. Yoshino A, Katayama Y, Ogino A, Watanabe T, Yachi K, et al. Promoter hypermethylation profile of cell cycle regulator genes in pituitary adenomas. *Journal of Neuro-Oncology* 2007; 83(2): 153–62. <https://doi.org/10.1007/s11060-006-9316-9>
 31. Labeur M, Pérez-Pereda M, Haedo M, Arzt E, Stalla GK. Pituitary tumors: cell type-specific roles for BMP-4. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010; 326(1–2): 85–8. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.04.006>
 32. Elston MS, Gill AJ, Conaglen JV, Clarkson A, Cook RJ, et al. Nuclear accumulation of e-cadherin correlates with loss of cytoplasmic membrane staining and invasion in pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 94(4): 1436–42. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2075>
 33. Qian ZR, Sano T, Yoshimoto K, Asa SL, Yamada S, Mizusawa N, Kudo E. Tumor-specific downregulation and methylation of the CDH13 (H-cadherin) and CDH1 (E-cadherin) genes correlate with aggressiveness of human pituitary adenomas. *Modern Pathology* 2007; 20(12): 1269–77. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800965>

34. Bahar A, Bicknell JE, Simpson DJ, Clayton RN, Farrell WE. Loss of expression of the growth inhibitory gene GADD45gamma, in human pituitary adenomas, is associated with CpG island methylation. *Oncogene* 2004; 23(4): 936–44. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207193>
35. Michaelis KA, Knox AJ, Xu M, et al. Identification of growth arrest and DNA-damage-inducible gene (GADD45) as a novel tumor suppressor in pituitary gonadotrope tumors. *Endocrinology* 2011; 152(10): 3603–13. <https://doi.org/10.1210/en.2011-0109>
36. Cheunsuchon P, Zhou Y, Zhang X, et al. Silencing of the imprinted DLK1-MEG3 locus in human clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *The American Journal of Pathology* 2011; 179(4): 2120–30. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.07.002>
37. Gejman R, Batista DL, Zhong Y, et al. Selective loss of MEG3 expression and intergenic differentially methylated region hypermethylation in the MEG3/DLK1 locus in human clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93(10): 4119–25. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2633>
38. Salehi F, Scheithauer BW, Kros JM, et al. MGMT promoter methylation and immunexpression in aggressive pituitary adenomas and carcinomas. *Journal of Neuro-Oncology* 2011; 104(3): 647–57. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0532-6>
39. Donninger H, Vos MD, Clark GJ. The RASSF1A tumor suppressor. *Journal of Cell Science* 2007; 120(Pt 18): 3163–72. <https://doi.org/10.1242/jcs.010389>
40. Qian ZR1, Sano T, Yoshimoto K, et al. Inactivation of RASSF1A tumor suppressor gene by aberrant promoter hypermethylation in human pituitary adenomas. *Laboratory Investigation* 2005; 85(4): 464–73. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700248>
41. Peng H, Liu H, Zhao S, Wu J, Fan J, Liao J. Silencing of RASSF3 by DNA hypermethylation is associated with tumorigenesis in somatotroph adenomas. *PLoS One* 2013; 8(3): e59024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059024>
42. Buslei R, Kreutzer J, Hofmann B, et al. Abundant hypermethylation of SOCS-1 in clinically silent pituitary adenomas. *Acta Neuropathologica* 2006; 111(3): 264–71. <https://doi.org/10.1007/s00401-005-0009-9>
43. Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinologica* 2004; 29(4): 241–75.
44. Herse P. Pituitary macroadenoma: a case report and review. *Clinical and Experimental Optometry* 2014; 97: 125–32. <https://doi.org/10.1111/cxo.12099>
45. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85(5): 1789–93. <https://doi.org/10.1210/jc.85.5.1789>
46. Abouaf L, Vighetto A, Lebas M. Neuro-ophthalmologic exploration in non-functioning pituitary adenoma. *Annales d'Endocrinologie* 2015; 76(3): 210–9. <https://doi.org/10.1016/j.j.ando.2015.04.006>
47. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96(4): 894–904. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1048>
48. Raverot G, Assie G, Cotton F, et al. Biological and radiological exploration and management of non-functioning pituitary adenoma. *Annales d'Endocrinologie* 2015; 76(3): 201–9. <https://doi.org/10.1016/j.j.ando.2015.04.005>
49. Brue T, Castinetti F. The risks of overlooking the diagnosis of secreting pituitary adenomas. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016; 11: 135. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0516-x>
50. Tirosh A, Shimon I. Current approach to treatments for prolactinomas. *Minerva Endocrinologica* 2016; 41(3): 316–23.
51. Oki Y. Medical management of functioning pituitary adenoma: an update. *Neurologia Medico-Chirurgica* 2014; 54(12): 958–65. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2014-0239>
52. Andersen M. Management of endocrine disease: GH excess: diagnosis and medical therapy. *European Journal of Endocrinology* 2013; 170(1): R31–41. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0532>
53. Greenman Y. Management of endocrine disease: Present and future perspectives for medical therapy of nonfunctioning pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology* 2017; 177(3): R113–24. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0216>
54. Rieken S, Habermehl D, Welzel T, et al. Long term toxicity and prognostic factors of radiation therapy for secreting and non-secreting pituitary adenomas. *Radiation Oncology (London, England)* 2013; 8: 18. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-18>
55. Ortiz LD, Syro LV, Scheithauer BW, et al. Temozolomide in aggressive pituitary adenomas and carcinomas. *Clinics* 2012; 67(Suppl 1): 119–23. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(Sup01\)20](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(Sup01)20)

A. Sidaraitė, B. Glebauskienė, R. Liutkevičienė

PITUITARY ADENOMA: A LITERATURE REVIEW

Summary

Pituitary adenoma is one of the most common intracranial tumors which cause neurological and/or hormonal symptoms. Nevertheless, its pathogenesis remains unclear – familial cases and syndromes are known better than sporadic cases. Many studies are carried out to find somatic or epigenetic changes in cases with sporadic adenomas which could affect its pathogenesis. The discovery of these changes may lead to biomarkers invention which could be used to diagnose pituitary adenomas, especially atypical and aggressive types in early stages. In this article, we review the classification of these tumors, pathogenesis of familial and sporadic pituitary adenomas, common principles of its diagnostics and treatment.

Keywords: pituitary adenoma, epigenetics, sporadic pituitary adenoma.

Gauta:
2018 01 02

Priimta spaudai:
2018 01 29