

Гормонально-неактивные опухоли гипофиза: морфология и современные подходы к диагностике и лечению

Николенко В.Н.^{1,2}, Волель Б.А.¹, Шкарубо А.Н.³, Нагайцева А.А.¹, Жарикова Т.С.^{1,2}, Жариков Ю.О.¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1; ³Россия, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16

Гормонально-неактивные аденомы гипофиза — доброкачественные новообразования, вторые по частоте среди аденом гипофиза. Вследствие отсутствия патологической секреции гормонов клиническая картина определяется локализацией опухоли. Распространенными симптомами при этом заболевании являются головная боль, дефекты зрительного поля. В обзоре рассмотрены морфологические аспекты диагностики, консервативного лечения, а также методы лучевой терапии. Медикаментозная терапия гормонально-неактивных аденом основана на наличии рецепторов к соматостатину и дофамину в клетках аденомы гипофиза. Представлены данные о технологиях стереотаксической радиохирургии, таких как гамма-нож и кибер-нож, а также о прогнозе заболевания.

Ключевые слова: гормонально-неактивные аденомы гипофиза; морфология; гипофиз; анатомия; стереотаксическая радиохирургия; зрительный дефицит.

Контакты: Татьяна Сергеевна Жарикова; dr_zharikova@mail.ru

Для ссылки: Николенко ВН, Волель БА, Шкарубо АН, Нагайцева АА, Жарикова ТС, Жариков ЮО. Гормонально-неактивные опухоли гипофиза: морфология и современные подходы к диагностике и лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):89–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-89-93

Endocrine-inactive pituitary tumors: pathology and current approaches to diagnosis and treatment

Nikolenko V.N.^{1,2}, Volel B.A.¹, Shkarubo A.N.³, Nagajitseva A.A.¹, Zharikova T.S.^{1,2}, Zharikov Yu.O.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow; ³Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²1, Leninskiye gory, Moscow 119991, Russia; ³16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Endocrine-inactive pituitary adenomas are benign neoplasms, the second most common among pituitary adenomas. Due to the absence of pathological hormone secretion, the clinical presentation is determined by the localization of the tumor. Common symptoms include headache and visual field defects. This review addresses the pathology aspects of diagnosis, conservative treatment, and methods of radiation therapy. Drug therapy of endocrine-inactive adenomas is based on the presence of receptors for somatostatin and dopamine in pituitary adenoma cells. Data on stereotactic radiosurgery techniques such as gamma and cyberknife and disease prognosis are presented.

Keywords: endocrine-inactive pituitary adenomas; pathology; pituitary gland; anatomy; stereotactic radiosurgery; visual disturbances.

Contact: Tatyana Sergeevna Zharikova; dr_zharikova@mail.ru

For reference: Nikolenko VN, Volel BA, Shkarubo AN, Nagajitseva AA, Zharikova TS, Zharikov YuO. Endocrine-inactive pituitary tumors: pathology and current approaches to diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(4):89–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-89-93

Гормонально-неактивные аденомы — это доброкачественные новообразования гипофиза, возникающие из аденогипофизарных клеток и не имеющие клинических или биохимических признаков избытка гормонов. Эта группа опухолей составляет, по разным данным, 14–54% от общего числа аденом гипофиза (вторые по частоте после пролактином), распространенность составляет 7–41,3 случая на 100 тыс. населения, причем большинство из них являются макроаденомами [1].

По вопросу морфогенеза гормонально-неактивных аденом гипофиза предложено несколько гипотез. Генетические перестройки, затрагивающие гены *MEN1* (15–50%) — *CDKN1B* (около 40%), приводят к опухолям гипофиза; эпигенетические модификации генов белка-супрессора p16 (*CDKN2A*), генов *MEG3* *GADD45g* нарушают клеточный цикл, способствуют пролиферации клеток опухоли и также могут служить причиной развития новообразования. Роль в патогенезе играют микроРНК, действующие через комп-

лементарное спаривание с мРНК. Они влияют на посттранскрипционную активность, гормональное воздействие, гиперпродукцию фактора роста. Также они вызывают нарушения, связанные со стволовыми клетками, имеющими долгосрочную способность к делению и потому обладающими онкогенным потенциалом [2].

Диагностика

Клиническая картина заболевания определяется локализацией опухоли. Пациенты в большинстве случаев (19–95%) испытывают головную боль из-за растяжения твердой мозговой оболочки, содержащей болевые рецепторы; в случае если опухоль распространяется на пещеристый синус, вследствие действия на центральную часть хиазмы может возникать битемпоральная гемианопсия (41%); имеют место и другие дефекты полей зрения. Также выявляются поражения глазодвигательного, блокового и отводящего нервов в зависимости от направления роста опухоли, височная эпилепсия, гидроцефалия, ликворея, окклюзия внутренней сонной артерии (более редкие) [3]. Если в опухоли возникает кровоизлияние или ишемия, то может возникнуть состояние, называемое апоплексией (встречается в 2–12% случаев аденом гипофиза). Она проявляется синдромом апоплексии гипофиза, включающим в себя внезапную резкую головную боль, снижение остроты зрения или изменения его полей, гипопитуитаризм, офтальмопарез, тошноту, расстройство психического состояния [4].

Вследствие масс-эффекта опухоли на ткань гипофиза может возникнуть недостаточность выработки гипофизарных гормонов, в большинстве случаев это проявляется в виде гипогонадизма, низкого уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов; из-за сдавления ножки развивается гиперпролактинемия [5]. В некоторых случаях симптомы могут отсутствовать, а образования, случайно выявленные при проведении магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) по поводу других заболеваний, называют инциденталомами [6].

Диагностика проводится с помощью МРТ. При отсутствии на снимках признаков роста опухоли или отсутствии нарушений зрения при продолжающемся росте применяют выжидательную тактику, для пациентов с неоперабельными аденомами или серьезными осложнениями используется радиотерапия, а в остальных случаях показано хирургическое лечение. При этом рекомендуется проводить дифференциальную диагностику с пролактиномой, для которой методом выбора будет консервативная терапия [7].

Выжидательная тактика в основном применяется для микроаденом и бессимптомных / относительно небольших макроаденом размером 1–2 см. Таким образом, увеличение опухоли без применения лечения происходит примерно в 10% случаев микроаденом и 23% — макроаденом. Должно проводиться исследование зрительных полей с интервалом в 6–12 мес. Если опухоль имеет размер 1–2 см и не находится вблизи хиазмы, МРТ следует проводить сначала в течение 6 мес, затем ежегодно в течение 3 лет и реже в последующем, также должны измеряться уровни гормонов гипофиза [8].

На предоперационном этапе пациентам проводится обследование, в которое должна быть включена оценка уровней всех гипофизарных гормонов. Выявленную недостаточность гормонов щитовидной железы и надпочечни-

ков следует учитывать при назначении периоперационной заместительной терапии — левотироксина или стресс-доз гидрокортизона (после операции снижаются до физиологических) соответственно. Пациенты со зрительным дефицитом, которым не показана срочная операция, проходят обследование, включающее оценку остроты зрения, цветового зрения, полей зрения, реакции зрачков и офтальмопареза, оптическую когерентную томографию для оценки структурных изменений в нервных волокнах сетчатки. Для пациентов с особенностями сосудов (их извилистым ходом или близким расположением сонных артерий по отношению друг к другу) рекомендуется тонкосрезовая КТ для определения соотношения анатомических структур между собой и со стенками клиновидного синуса [9].

Лучевая хирургия и терапия

Основной целью хирургического лечения в случае гормонально-неактивной аденомы гипофиза является устранение масс-эффекта опухоли с максимальным сохранением неповрежденной ткани гипофиза, содержащей, помимо эндокринных клеток, сосуды и нервы [10–14].

В возможности лучевой терапии в настоящее время входят современные комплексы визуализации и системы доставки дозы, позволяющие целенаправленно воздействовать на патологический очаг, оказывая минимальное воздействие на окружающие структуры [15]. Лучевая терапия может быть представлена фракционированной конформной радиотерапией и стереотаксической радиохирургией, которая подразделяется на одномоментную (для воздействия высокой дозой облучения; показана большая эффективность в отношении гормонпродуцирующих аденом) и фракционированную (для воздействия на крупные новообразования) [16]. Стереотаксическая радиохирургия может использоваться при неполном удалении опухоли после субтотальной резекции, возобновлении ее роста, невозможности провести хирургическое лечение [17].

Одним из направлений стереотаксической радиохирургии является использование гамма-ножа. Его применение заключается в следующем: стереотаксическая рама помещается на голову пациента и закрепляется после проведения местной анестезии, проводится МРТ для получения аксиальных контрастно усиленных трехмерных изображений головного мозга с использованием последовательно градиентного эха; после этого с помощью стереотаксической рамы создается точно направленный поток частиц в соответствии с координатами опухоли. Доза облучения менее 12 Гр считается малоэффективной, но может использоваться в случае повторной операции и для обеспечения интактности зрительных нервов и хиазмы [18]. Для структур оптического аппарата применима максимальная доза не более 9 Гр, а для стенки пещеристого синуса — не более 15 Гр [19].

Другой разработкой в области лучевой хирургии и терапии является кибер-нож, который представляет собой систему с визуальным контролем, обеспечивающую изоцентрическое и неизоцентрическое направленное действие множества фотонных лучей, проходящих через линейный ускоритель в узловые позиции, установленные вокруг пациента. Кибер-нож является безрамной системой, высокая точность воздействия формируется за счет киловольтной системы визуализации [20].

Использование кибер-ножа и устройств на основе модифицированного линейного ускорителя заряженных частиц (LINAC) мало описано в литературе; в имеющихся работах отмечается, что их показатели токсичности и местного контроля сходны с таковыми гамма-ножа [21].

Однофракционная стереотаксическая радиотерапия используется для относительно небольших образований, размером меньше 3 см и отдаленных от хиазмы, при этом доза радиации составляет 13–15 Гр. Для крупных аденом, расположенных близко к зрительному перекресту, используется фракционированный вариант стереотаксической лучевой терапии с суммарной дозой радиации 45–50 Гр в 25–28 фракциях в сутки (1,8–2 Гр за фракцию), что соответствует обычной радиотерапии, но отличается от нее более высокой степенью точности, которая достигается путем применения бескаркасной стереотаксической системы. Отмечается меньшая степень токсичности данного метода по сравнению со стереотаксической радиохирургией из-за разницы в дозах радиации, которые ниже в случае их фракционного разделения; уменьшение размеров опухоли отмечается в 30–50% случаев, а устранение зрительного дефицита происходит примерно у 30% пациентов [21, 22].

Стереотаксическая радиохирургия позволяет направленно воздействовать на саму опухоль, не влияя на близлежащие ткани, но возможны осложнения, основная часть из которых происходит из-за установки стереотаксической рамы. К ним относятся отеки в месте закрепления, инфекция, потеря чувствительности. Гипопитуитаризм является основным и отсроченным (20–30% в течение 5 лет) осложнением, зависящим от нескольких факторов: возраста, предшествующей операции, размера и направления роста опухоли, длительности наблюдения. Из-за непосредственной близости опухоли к хиазме может произойти повреждение зрительного нерва (менее 3% случаев); для предупреждения этого следует проводить тестирование остроты и полей зрения в периоперационном периоде.

К другим редким осложнениям можно отнести невропатии, повреждение внутренней сонной артерии и последующие цереброваскулярные нарушения, некроз [23, 24].

В случае проведения лучевой терапии также стоит учитывать возможность развития вторичной опухоли, индуцированной радиацией, в ткани мозга и его оболочках, в оболочке зрительного нерва, адвентиции сосудов, хориоидном сплетении. Наиболее часто регистрируются менигиомы (латентный период до проявления более длительный по сравнению с другими опухолями, а диагностируются они у более молодых пациентов, часто поражают кости свода черепа, гистологически атипичны или множественны, имеют агрессивный характер роста), саркомы и глиомы (локализуясь в лобных и височных долях и выявляясь в основном у взрослых, трудно поддаются лечению) [25].

Риск рецидива гормонально-неактивной аденомы составляет 15–66% у пациентов, перенесших только операцию, и 2–28% у тех, кому помимо операции была проведена радиотерапия, при этом наиболее высокая вероятность развития отмечается между 1-м и 5-м годом после лечения. Прогностические факторы для рецидива опухоли точно не определены, однако в качестве возможных, но ограниченных в использовании называются возраст, пол, размер и степень инвазии аденомы. Также в качестве основы для прогноза можно использовать изображения, полученные

с помощью МРТ и показывающие инвазию, исследование маркера Ki-67, митотического индекса, p53-позитивности, уровни иммуноэкспрессии адренокортикотропного гормона (АКТГ) и соматотропного гормона (СТГ) [7, 26].

Хирургическая ревизия требуется в 30–50% случаев гормонально-неактивных аденом. Показаниями к ней являются обнаружение продолжающего роста и доступного для резекции остатка опухоли без инвазии в пещеристый синус, компрессия зрительных путей (создается запас в 3–5 мм для эффективности лучевой терапии в последующем), в случае прогрессирования после проведения радиотерапии [27]. Так как гормонально-неактивные аденомы зачастую нельзя удалить полностью, для предупреждения роста оставшихся фрагментов опухоли можно использовать агонист дофаминовых рецепторов 2-го типа каберголин, а также темозоломид (применение данного препарата также рекомендуется Европейским обществом эндокринологов в качестве химиотерапии при агрессивных аденомах гипофиза) [27, 28].

Консервативная терапия

Консервативная терапия гормонально-неактивных аденом основана на наличии рецепторов к соматостатину и дофамину (в основном рецепторы к дофамину 2-го типа). В клинической практике применяются аналог соматостатина октреотид (низкая эффективность, 12% случаев улучшения состояния), агонист дофамина каберголин (10% случаев) и химерное соединение BIM23A760, объединяющее функции этих двух гормонов; контроль за эффективностью препаратов затруднен из-за невозможности следить за уровнем гормонов, единственным показателем является уменьшение размеров опухоли [29]. Каберголин не является совершенно безопасным средством, могут возникать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, запор, сухость во рту и диспепсия), сердечно-сосудистой системы (постуральная гипотензия, следствием которой являются головокружения и обмороки), нервной системы (головная боль, сонливость), а также со стороны психического здоровья. Более редкими или проходящими испытания терапевтическими средствами являются аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, радионуклидные средства, направленные на белковые рецепторы (доставка лигандов рецепторов соматостатина с радиоактивной меткой к клеткам, экспрессирующим рецепторы соматостатина), средства, действующие через фолатные рецепторы и посредством PI3K/АКТ/mTOR путей [30].

Исходы заболевания

Исследований, посвященных статистическим показателям смертности от гормонально-неактивных аденом гипофиза, существует ограниченное количество. К вероятным прогностическим факторам, связанным с повышенной смертностью пациентов с данным диагнозом, можно отнести пожилую возраст на момент постановки диагноза и женский пол, при этом отмечается повышение выживаемости при проведении успешного лечения. Однако проведение лучевой терапии, недостаточность гипофизарных гормонов, степень резекции опухоли, рецидив роста, повторная операция по этому поводу, острая апоплексия, инвазия в пещеристый синус, объем образования более 25 мм не указываются в числе возможных причин повышения уровня смертности в недавних исследованиях [31].

Несмотря на то что аденомы гипофиза, в частности неактивные, являются доброкачественными новообразованиями, от 45 до 55% из них проявляют свойства злокачественных, являясь локально инвазивными. Для оценки агрессивности используют маркер пролиферативной активности Ki-67, оценку митотической активности, иммунореактивность с маркером белка p53. Перерождение аденом в карциномы гипофиза является малоизученным процессом, карциномы также затруднительно дифференцировать от доброкачественных образований, но отмечается, что они развиваются чаще всего из агрессивных макроаденом со средним периодом 6,6 года с момента установления первичного диагноза до начала метастазирования [10].

В литературе также описан случай трансформации гормонально-неактивной аденомы в гормонально-активную гонадотропиному, когда у пациентки, у которой первично была диагностирована гормонально-неактивная

опухоль, повысились уровни гонадотропных гормонов и эстрадиола. Известно, что в клетках опухоли гипофиза происходит изменение экспрессии генов и, соответственно, синтеза гормонов, однако точные механизмы до сих пор не ясны [32].

Заключение

Вследствие отсутствия патологической секреции гормонов клиническая картина гормонально-неактивных аденом гипофиза определяется лишь локализацией опухоли, а самыми распространенными симптомами будут являться головная боль и нарушения зрения, зачастую возникающие при уже существенных размерах опухоли. В связи с этим важны ранняя диагностика гормонально-неактивных аденом гипофиза, разработка современных подходов к лечению и профилактика осложнений с учетом характера распространения опухоли и ее соотношения с различными анатомическими образованиями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21(2):111-8. doi: 10.1007/S11102-018-0869-3
2. Zatelli MC. Pathogenesis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21(2):130-7. doi: 10.1007/S11102-018-0874-6
3. Rizzoli P, Iuliano Sh, Weizenbaum E, Laws E. Headache in Patients With Pituitary Lesions: A Longitudinal Cohort Study. *Neurosurgery*. 2016;78(3):316-23. doi: 10.1227/NEU.0000000000001067
4. Barkhoudarian G, Kelly DF. Pituitary Apoplexy. *Neurosurg Clin N Am*. 2019 Oct;30(4):457-63. doi: 10.1016/j.nec.2019.06.001. Epub 2019 Aug 7.
5. Monteiro DM, Freitas P, Vieira R, Carvalho D. Hypogonadotropic hypogonadism in non-functioning pituitary adenomas: impact of intervention. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(6):368-76. doi: 10.1055/s-0042-124355
6. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. *JAMA*. 2017 Feb 7;317(5):516-24. doi: 10.1001/jama.2016.19699
7. Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, et al. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary*. 2019 Aug;22(4):422-34. doi: 10.1007/s11102-019-00960-0
8. Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary*. 2018;21(2):162-7. doi: 10.1007/s11102-017-0856-0
9. Penn DL, Burke WT, Laws ER. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery. *Pituitary*. 2018;21:145-53. doi: 10.1007/s11102-017-0854-2
10. AlMalki MH, Ahmad MM, Brema I, et al. Contemporary Management of Clinically Non-functioning Pituitary Adenomas: A Clinical Review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2020 Jun 24;13:1179551420932921. doi: 10.1177/1179551420932921
11. Калинин ПЛ, Кадашев БА, Фомичев ДВ и др. Хирургическое лечение аденом гипофиза. *Вопросы нейрохирургии*. 2017;81(1):95-107. doi: 10.17116/neiro201780795-107 [Kalinin PL, Kadashev BA, Fomichev DV, et al. Surgical treatment for pituitary adenomas. *Voprosy neirokhirurgii* = *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2017;81(1):95-107. doi: 10.17116/neiro201780795-107 (In Russ.)].
12. Григорьев АЮ, Иващенко ОВ, Надеждина ЕЮ. Основные принципы гемостаза в эндоскопической трансназальной хирургии образований хиазмальной области. *Нейрохирургия*. 2017;(4):3-10. [Grigor'ev AY, Ivashchenko OV, Nadezhkina EYu. The main principles of hemostasis in endoscopic transnasal surgery of chiasmatic mass lesions. *Neirokhirurgii* = *Russian Journal of Neurosurgery*. 2017;(4):3-10 (In Russ.)].
13. Шкарубо АН. Атлас эндоскопической эндоназальной хирургии основания черепа и краниовертебрального сочленения. Москва: АБВ-пресс; 2020. 272 с. [Shkarubo AN. *Atlas endoskopicheskoy endonazal'noy khirurgii osnovaniya cherepa i kraniovertebral'nogo sochleneniya* [Atlas of endoscopic endonasal surgery of the skull base and craniovertebral joint]. Moscow: ABV-press; 2020. 272 p. (In Russ.)].
14. Eseonu CI, ReFaey K, Rincon-Torroella J, et al. Endoscopic Versus Microscopic Transphenoidal Approach for Pituitary Adenomas: Comparison of Outcomes During the Transition of Methods of a Single Surgeon. *World Neurosurg*. 2017 Jan;97:317-25. doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.120. Epub 2016 Oct 11.
15. Попова ТН, Николенько ВН, Жандарова ЛФ и др. Онкология: Учебное пособие для студентов высших учебных заведений. Под ред. П.В. Глыбочко. Москва: Издательский центр «Академия»; 2008. 400 с. [Popova TN, Nikolenko VN, Zhandarova LF, et al. *Onkologiya: Uchebnoye posobiye dlya studentov vysshikh uchebnykh zavedeniy* [Oncology: Textbook for students of higher educational institutions]. Ed. P.V. Glybochko. Moscow: Publishing Center "Academy"; 2008. 400 p. (In Russ.)].
16. Forster N, Warnick R, Takiar V, et al. Debulking surgery of pituitary adenoma as a strategy to facilitate definitive stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*. 2018 Jun;138(2):335-40. doi: 10.1007/s11060-018-2801-0. Epub 2018 Feb 15.
17. Kessel KA, Diehl CD, Oechsner M, et al. Patient-reported outcome (PRO) as an addition to long-term results after high-precision stereotactic radiotherapy in patients with secreting and non-secreting pituitary adenomas: a retrospective cohort study up to 17-years follow-up. *Cancers*. 2019;11(12):1884. doi: 10.3390/cancers11121884
18. Narayan V, Mohammed N, Bir SC, et al. Long-Term Outcome of Nonfunctioning and Hormonal Active Pituitary Adenoma After Gamma Knife Radiosurgery. *World Neurosurg*. 2018;114:e824-e832. doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.094
19. Yu J, Li Y, Quan T, et al. Initial Gamma Knife radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas: results from a 26-year experience. *Endocrine*. 2020;68:399-410. doi: 10.1007/s12020-020-02260-1
20. Ding C, Saw CB, Timmerman RD. Cyberknife stereotactic radiosurgery and radiation therapy treatment planning system. *Med Dosim*. 2018 Summer;43(2):129-40. doi: 10.1016/j.meddos.2018.02.006. Epub 2018 Mar 28.

21. Minniti G, Flickinger J, Tolu B, Paolini S. Management of nonfunctioning pituitary tumors: radiotherapy. *Pituitary*. 2018;21(2):154-61. doi: 10.1007/S11102-018-0868-4
22. Minniti G, Clarke E, Scaringi C, Enrici RM. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2016;21(4):370-8. doi: 10.1016/j.rpor.2014.09.004
23. Kotecha R, Sahgal A, Rubens M, et al. Stereotactic radiosurgery for non-functioning pituitary adenomas: meta-analysis and International Stereotactic Radiosurgery Society practice opinion. *Neuro Oncol*. 2020 Mar 5;22(3):318-32. doi: 10.1093/neuonc/noz225
24. Chanson Ph, Dormoy A, Dekkers OM. Use of radiotherapy after pituitary surgery for non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(1):D1-D13. doi: 10.1530/EJE-19-0058
25. Yamanaka R, Abe E, Sato T, et al. Secondary Intracranial Tumors Following Radiotherapy for Pituitary Adenomas: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2017;9(8):103. doi: 10.3390/cancers9080103
26. Еремкина АК, Дзеранова ЛК, Пигарова ЕК и др. Морфофункциональные особенности гормонально-неактивных аденом гипофиза. *Архив патологии*. 2019;81(1):71-8. doi: 10.17116/patol20198101171 [Eremkina AK, Dzeranova LK, Pigarova EK, et al. Morphofunctional features of non-functioning pituitary adenomas. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology*. 2019;81(1):71-8. doi: 10.17116/patol20198101171 (In Russ.)].
27. Delgado-Lopez PD, Pi-Barrio J, Duenas-Polo MT, et al. Recurrent non-functioning pituitary adenomas: a review on the new pathological classification, management guidelines and treatment options. *Clin Transl Oncol*. 2018 Oct;20(10):1233-45. doi: 10.1007/s12094-018-1868-6. Epub 2018 Apr 5.
28. Batista RL, Musolino NRC, Cescato VAS, et al. Cabergoline in the management of residual nonfunctioning pituitary adenoma. *Am J Clin Oncol*. 2019;42(2):221-7. doi: 10.1097/COC.0000000000000505
29. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(7):384-95. doi: 10.1016/j.endinu.2017.05.009
30. Tampourlou M, Karapanou O, Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Medical therapy for non-functioning pituitary tumors – a critical approach. *Hormones (Athens)*. 2019;18(2):117-26. doi: 10.1007/s42000-018-0070-0
31. Tampourlou M, Fountas A, Ntali G, Karavitaki N. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary*. 2018;21(2):203-7. doi: 10.1007/s11102-018-0863-9
32. Andino-Rios GG, Portocarrero-Ortiz L, Rojas-Guerrero C, et al. Nonfunctioning Pituitary Adenoma That Changed to a Functional Gonadotropinoma. *Case Rep Endocrinol*. 2018 Apr 29;2018:5027859. doi: 10.1155/2018/5027859

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.04.2023/04.07.2023/05.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Николенко В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

Волель Б.А. <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

Шкарубо А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-3445-3115>

Нагайцева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-4915-0793>

Жарикова Т.С. <https://orcid.org/0000-0001-6842-1520>

Жариков Ю.О. <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>