

«Многофакторный анализ прогноза риска рецидива роста неактивных аденом гипофиза в постоперационном периоде»

Урманова Ю.М..

Университет Альфраганус, кафедра внутренние болезни,
Республика Узбекистан, 100190, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул.
Юкори Каракамыш, 2А., корпус С, этаж 3
Email yulduz.urmanova@mail.ru

Аннотация

Цель исследования - выполнить интегральный анализ факторов риска рецидива роста неактивных аденом гипофиза в постоперационном периоде

Материал и методы исследования. Нами изучено 20 пациентов с НАГ (1 группа - 10 – макроаденом гипофиза и 2 группа - 10 – гигантских аденом гипофиза), подвергнутых трансназальной аденомэктомии гипофиза

Всем пациентам были выполнены исследования, включающие осмотр глазного дна, измерение полей зрения каждые 3 мес, исследования уровней СТГ, ИФР-1, ЛГ ФСГ, АКТГ, ТТГ, пролактина, свободного тироксина, кортизола, а также иммуногистохимические исследования оперированных больных с определением уровней экспрессии Ki67, p53.

Результаты исследования. Выполненный анализ показал, что наибольшую ценность для прогноза рецидива роста опухоли при НАГ имеют индекс мечения Ki-67 $\geq 4\%$ (ОР = 3,67), инвазия в мозг (3.34), супраселлярная инвазия (ОР= 3.24), длительность заболевания (2, 95). Немаловажное значение в развитии рецидива роста опухоли имеет генетическая предрасположенность. Частота фактора наследственности по НАГ составляет 78,78% (ОР=2,51).

Выводы. 1.Выполненные иммуногистохимические (ИГХ) исследования показали, что между маркером Ki-67, размером опухоли и инвазивностью в обеих группах имеется достоверная корреляция. Данный маркер необходимо использовать в качестве прогностического критерия рецидива роста и инвазивного роста НАГ

2. Используя логистический регрессионный анализ (LRA), мы смогли показать, что все четыре критерия (Ki-67 ($p < 0,001$); ОШ 5,2// p53 ($p < 0,001$); ОШ 2,1// инвазивность ($p < 0,001$); ОШ 8,2)) были значимы для группы с гигантскими НАГ и между ними выявлена достоверная корреляционная связь ($p < 0,001$).

Ключевые слова: НАГ, ИГХ, маркеры пролиферации, корреляция

Annotation

The aim of the study was to perform an integrated analysis of risk factors for recurrence of non-functional pituitary adenomas (NFPA) in the postoperative period.

Material and methods of the study. We studied 20 patients with NFPA (group 1 - 10 pituitary macroadenomas and group 2 - 10 giant pituitary adenomas) who underwent transnasal pituitary adenectomy.

All patients underwent examinations, including fundus examination, visual field measurement every 3 months, studies of the levels of STH, IGF-1, LH, FSH, ACTH, TSH, prolactin, free thyroxine, cortisol, as well as immunohistochemical studies of operated patients to determine the levels of Ki67, p53 expression.

Results. The analysis showed that the most valuable predictors of tumor recurrence in NFPA are the Ki-67 labeling index $\geq 4\%$ (OR = 3.67), brain invasion (3.34), suprasellar invasion (OR = 3.24), and disease duration (2.95). Genetic predisposition is also significant in the development of tumor recurrence. The frequency of the hereditary factor for NAG is 78.78% (OR = 2.51).

Conclusions. 1. The immunohistochemical (IHC) studies showed a significant correlation between the Ki-67 marker, tumor size, and invasiveness in both groups. This marker should be used as a prognostic criterion for recurrence of growth and invasive growth of NFPA Using logistic regression analysis (LRA), we were able to show that all four criteria (Ki-67 ($p < 0.001$); OR 5.2 // p53 ($p < 0.001$); OR 2.1 // invasiveness ($p < 0.001$); OR 8.2)) were significant for the group with giant NAG and a reliable correlation was found between them ($p < 0.001$).

Key words: NFPA, IHC, proliferation markers, correlation

Annotatsiya

Tadqiqot maqsadi operatsiyadan keyingi davrda nafaol gipofiz adenomalarining (NFGA) takrorlanishi uchun xavf omillarini kompleks tahlil qilish edi.

Tadqiqot materiallari va usullari. Biz transnazal gipofiz adenomektomiyasi qilingan NFGA (1-guruh - 10 gipofiz makroadenomasi va 2-guruh - 10 gigant gipofiz adenomasi) bo'lgan 20 nafar bemorni o'rgandik. Barcha bemorlar tekshiruvdan o'tkazildi, jumladan, fundus tekshiruvi, har 3 oyda ko'rish maydonini o'lchash, STH, IGF-1, LH, FSH, ACTH, TSH, prolaktin, erkin tiroksin, kortizol darajasini o'rganish, shuningdek Ki67, p53 ifoda darajasini aniqlash uchun operatsiya qilingan bemorlarning immunohistokimyoviy tadqiqotlari.

Tadqiqot natijalari. Tahlil shuni ko'rsatdiki, NAGda o'smaning qaytalanishining eng qimmatli prognozlar Ki-67 etiketkalash indeksi $\geq 4\%$ (OR = 3,67), miya hujumi (3,34), suprasellar invaziya (OR = 3,24) va kasallikning davomiyligi (2,95). O'smaning qaytalanishining rivojlanishida genetik moyillik ham muhimdir. NFGA uchun irsiy omilning chastotasi 78,78% (OR = 2,51).

Xulosa. 1. Immunohistokimyoviy (IHC) tadqiqotlar har ikkala guruhda Ki-67 belgisi, o'simta kattaligi va invazivlik o'rtasida muhim korrelyatsiyani ko'rsatdi. Ushbu marker NFGA ning o'sishi va invaziv o'sishining takrorlanishi uchun prognostik mezon sifatida ishlatilishi kerak. Logistik regressiya tahlili (LRA) yordamida biz barcha to'rtta mezon

(Ki-67 ($p < 0,001$); OR 5,2 // p53 ($p < 0,001$); OR 2, 0, invazivlik) ekanligini ko'rsatishga muvaffaq bo'ldik. 8.2)) gigant NFGA bo'lgan guruh uchun muhim edi va ular o'rtasida ishonchli korrelyatsiya topildi ($p < 0,001$).

Kalit so'zlar: NFGA, IHC, proliferatsiya belgilari, korrelyatsiya

Актуальность. Несмотря на то, что диагноз атипичная аденома гипофиза был введен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) более десяти лет назад, конкретные пороговые значения для критериев «повышенный митотический индекс» и «обширное окрашивание ядер для иммунореактивности p53» до сих пор отсутствуют. Также они отсутствуют для определения поведения НАГ на ранних стадиях с целью определения возможного размера, инвазивности, степени агрессивности и метастатичности опухоли. Поэтому первым важным аспектом представленного здесь исследования было предложить надежные, воспроизводимые и легко предсказуемые пороговые значения для митотической скорости и уровня экспрессии p53, как наиболее доступного маркера.

Так, ядерное накопление p53 как прогностического маркера опухолей гипофиза обсуждается в литературе по разным направлениям. Существует несколько исследований с разными результатами в отношении его важности в поведении роста (агрессивном /инвазивном) аденом [1;2]. Для атипичных аденом гипофиза немецкими авторами в 2015 г было предложено использовать пороговое значение для p53 $\geq 2\%$ явно иммунореактивных ядер.

Очень высокая специфичность (97%) и чувствительность (95%) действительно указывают на то, что индекс пролиферации является очень хорошим и надежным диагностическим инструментом (индекс Юдена 0,92), который дает важные результаты для диагностики агрессивности НАГ. По сравнению с иммунореактивностью p53 (0,94), Ki-67 имел самый высокий ДИ (0,98), что позволяет предположить, что это лучший отдельный параметр для диагностики агрессивности НАГ, что соответствует предыдущим публикациям. [3]. В общей сложности 96 % случаев были правильно классифицированы только по этому единственному параметру. Вероятность агрессивности НАГ увеличивается в 5,2 раза на процент иммунореактивных ядер Ki67 ($p < 0,001$). Сильная связь между Ki-67, пролиферацией и статусом рецидива аденом была подтверждена в недавно опубликованном исследовании случай-контроль ($n = 410$), анализирующем послеоперационный период наблюдения в течение восьми лет [4]. В этом и нескольких последующих исследованиях была предложена система классификации аденом гипофиза в соответствии с размером опухоли, типом и новой степенью злокачественности [5].

Инвазивные аденомы гипофиза были описаны как более агрессивные по биологическому поведению и демонстрирующие повышенную скорость роста по сравнению с неинвазивными опухолями [6]. Однако, 35 НАГ (23.2%) ($n = 10/25$) в нашей когорте показали инвазивный характер роста, что согласуется с несколькими другими наблюдениями, опубликованными ранее [7;]. Низкая специфичность отражает тот факт, что инвазивный рост не ограничивается группой

гигантских НАГ. Согласно нашим результатам, инвазивность была наименее эффективным параметром для дифференциации обоих подтипов аденомы. Он показал особенно широкий доверительный диапазон. С другой стороны, инвазивный рост остается решающим прогностическим фактором в прогнозировании безрецидивного статуса пациентов и общего исхода [8].

Цель исследования- выполнить интегральный анализ факторов риска рецидива роста неактивных аденом гипофиза в постоперационном периоде.

Материал и методы исследования. Нами изучено 20 пациентов с НАГ (1 группа - 10 –макроаденом гипофиза и 2 группа - 10 – гигантских аденом гипофиза), подвергнутых трансназальной аденомэктомии гипофиза отделении нейрохирургии гипофиза Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии, в период за 2020 - 2022 гг. Из них – мужчин - 12 (60%), женщин – 8 (40%). Средний возраст: мужчин составил 48,12 лет, женщин - 46, 15 лет. Группой контроля служили данные 10 здоровых лиц с нормальной тканью гипофиза.

Максимальный средний диаметр опухоли, определенный при МРТ диагностике, составил $44,7 \pm 13,6$ мм у 10 пациентов с гигантскими НАГ, а макроаденомы > 30 мм присутствовали у 10 пациентов.

Всем пациентам были выполнены исследования, включающие осмотр глазного дна, измерение полей зрения каждые 3 мес, исследования уровней СТГ, ИФР-1, ЛГ ФСГ, АКТГ, ТТГ, пролактина, свободного тироксина, кортизола, а также иммуногистохимические исследования оперированных больных с определением уровней экспрессии Ki67, p53. Кроме того, внедрена впервые шкала АКУ (2022 г) для прогноза степени удаления опухоли в предоперационном периоде.

Возраст пациента на момент операции, пол, а также гистопатологические параметры опухоли, такие как наличие ядрышек и инвазивность, экспрессия маркеров клеточного цикла p53 и Ki-67 были зарегистрированы. Учитывались только ядра с отчетливой ядерной экспрессией. В случаях неоднородности данных проводилась вторая и третья оценка. Верификация инвазии опухоли в окружающие анатомические структуры (например, мозговые оболочки, кость, мозговую ткань, клиновидную пазуху) оценивалась либо с помощью хирургических отчетов, предоперационных образцов МРТ, либо подтверждалась четким гистологическим исследованием.

Маркеры пролиферации Ki-67 и p53 были получены полуколичественным методом. Результаты считали положительными для случаев, когда p53 $\geq 3+$ (иммуноэкспрессия от 25 до 50% клеток), Ki-67 $\geq 2+$ (иммуноэкспрессия от 10 до 25% клеток) и c-erbB2 $\geq 2+$ (положительность в более 10% клеток) по локальным протоколам.

Все образцы стандартно фиксировали в формалине, заливали в парафин и окрашивали гематоксилин-эозином и PAS-реакцией.

Мы предпочли использовать пороговое значение для Ki-67 ≥ 4 % для нашей когорты, поскольку оно имеет лучшую дискриминационную способность и точнее определено.

Статистический анализ. Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA-6. Достоверность различий количественных показателей ($n > 12$) определялась по методу Вилкоксона для несвязанных диапазонов, для определения достоверности малых выборок ($n < 12$) использовался непараметрический критерий рандомизации компонент Фишера для независимых выборок, для качественных значений использовался точный критерий Фишера-Ирвина. Различия между группами считали статистически значимыми при $P < 0,05$, корреляционный анализ проведен с применением непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования. Далее нами была выполнена корреляция между маркерами Ki-67, p53 и демографическими особенностями (таблица 1, 2.).

Таблица 1.

Корреляция между ИГХ маркером Ki-67, и демографическими особенностями групп

Показатели	Коэффициент Пирсона	1 группа макроНАГ, $n=10$		2 группа гигантНАГ, $n=10$	
		Инвазивный рост	Неинвазивный рост	Инвазивный рост	Неинвазивный рост
Возраст	корреляция	0.212	-0.111	0.332	0.134
	p	0.527	0.98	0.432	0.453
Пол	корреляция	0.169	0.119	-0.07	0.169
	p	0.612	0.587	0.87	0.812
Размер опухоли	корреляция	0.58*	0.56*	0.67*	0.71*
	p	0.78	0.674	0.88	0.09

Как видно из таблицы 1, достоверная разница в группах была обнаружена между маркером Ki-67, размером опухоли и инвазивностью в обеих группах.

Как видно из таблицы 2., достоверная разница в группах между маркером p53, размером опухоли и инвазивностью в обеих группах не была выявлена.

Таким образом, выполненные ИГХ исследования показали, что между маркером Ki-67, размером опухоли и инвазивностью в обеих группах имеется достоверная корреляция. Данный маркер необходимо использовать в качестве прогностического критерия рецидива роста и инвазивного роста НАГ.

И, наконец, на основании выполненных исследований факторов риска нами было выполнено математическое прогнозирование риска рецидива роста НАГ в постоперационном периоде.

Для определения прогноза развития осложнений нами при помощи метода нормирования интенсивных показателей (НИП) Е.Н.Шигана [1983], были разработаны границы риска рецидива роста опухоли. С этой целью мы создали таблицу учета возможных факторов риска.

В этот комплекс оцениваемых факторов входили: пол больного, возраст, наследственная предрасположенность по онкологии, наличие вредных привычек, длительность болезни, инвазия в мозг, супраселлярная инвазия, ретроселлярная инвазия, параселлярная инвазия, индекс мечения p53 ≥ 2 %; индекс мечения Ki-67 ≥ 4 %; пангипопитуитаризм (дефицит более 3 тропных гормонов), размер опухоли более 3 см, стволовая симптоматика, амавроз и др. Далее каждый фактор риска мы рассчитывали по показателю относительного риска (ОР), который является отношением максимального по уровню интенсивности показателя к минимальному.

Таблица 2
Корреляция между ИГХ маркером p53, и демографическими особенностями группы

Показатели	Коэффициент Пирсона	1 группа макроНАГ, n=10		2 группа гигантНАГ, n=10	
		Инвазивный рост	Неинвазивный рост	Инвазивный рост	Неинвазивный рост
Возраст	корреляция	0.231	-0.212	0.441	0.224
	p	0.654	0.87	0.512	0.564
Пол	корреляция	0.109	0.121	-0.09	0.134
	p	0.632	0.645	0.89	0.873
Размер опухоли	корреляция	0.045	0.09	-0.09	-0.8
	p	0.66	0.718	0.84	0.07

Кроме того, мы рассчитывали нормированный интенсивный показатель (НИП) рассчитывали по формуле: $НИП = r/M$, где: r – интенсивный показатель НАГ на сто обследованных, M – «нормирующий показатель».

Для каждого параметра были рассчитаны дополнительные отношения шансов (ОР). «Отношение шансов (ОШ) — это мера связи между воздействием и результатом. ОШ представляет собой вероятность того, что результат произойдет при определенном воздействии, по сравнению с вероятностью того, что исход произойдет в отсутствие этого воздействия. Отношения шансов чаще всего используются в исследованиях случай-контроль [8;]». Псевдокоэффициент детерминации (Nagelkerkes R^2) использовался для измерения прогностической способности модели. Значения ППК (площадь под кривой) интерпретировались следующим образом: 0,5–0,7 = минимум; 0,7–0,9 = умеренный; $>0,9$ = высокая дискриминационная способность. Корреляции между отдельными метрическими параметрами (Ki-67, p53) анализировали с помощью ранговой корреляции Спирмена.

Данные по расчетам интегральной оценки для рецидива роста опухоли представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Интегральный анализ факторов риска рецидива роста опухоли в
постоперационном периоде**

НАГ		%	НИП	ОР	ИО	мин	макс
		59,8					
ПОЛ	мужчины	56,78	0,972	1,05	1,02	1,03	1,09
	женщины	57,29	1,123		1,04		
возраст	16-29 лет	43,01	0,783	2,17	1,46	1,65	3,48
	30-44 лет	61,43	0,971		2,43		
	45-59 лет	59,46	1,234		2,58		
	60-74 лет	79,18	1,786		3,45		
	С/С	63,42	0,825		1,72		
	Н/С	58,12	1,287		1,46		
наследственность по онкологии	Есть	78,78	1,899	2,21	4,09	1,76	3,98
	Нет	82,33	1,454		1,08		
инвазия в мозг	Есть	87,12	2,875	3,34	2,99	1,08	3,95
	Нет	38,12	0,145		1,06		
супраселлярная инвазия	Есть	79,83	3,762	3,24	3,98	1,78	3,98
	Нет	51,22	1,098		1,12		
ретроселлярная инвазия	Есть	78,34	2,875	1,43	2,45	1,23	2,78
	Нет	43,23	1,234		1,12		
параселлярная инвазия	Есть	49,12	0,912	1,07	1,07	1,05	1,11
	Нет	51,33	1,122		1,09		
индекс мечения p53 ≥ 2 %;	Есть	69,98	2,998	2,34	4,06	1,09	3,67
	Нет	53,87	1,543		1,04		
индекс мечения Ki-67 ≥ 4 %	Есть	88,24	3,078	3,67	4,76	1,23	3,98
	Нет	53,12	1,342		1,26		
битемпоральная гемаинопия	Есть	68,71	0,865	1,78	1,05	1,06	2,09
	Нет	54,76	1,432		1,09		
пангипопитуитаризм	Есть	75,28	0,812	2,19	3,11	1,07	1,09
	Нет	55,21	1,544		1,07		
амавроз	Есть	52,34	0,918	1,67	1,12	1,08	3,78
	Нет	50,45	1,155		1,07		
размер опухоли более 3 см	Есть	87,45	0,967	2,56	3,02	1,03	3,34
	Нет	54,23	1,454		1,05		
стволовая симптоматика	Есть	76,45	0,823	2,28	3,02	1,03	3,09
	Нет	56,23	1,244		1,9		
длительность болезни	До 1 года	18,12	1,118	2,95	1,45	1,52	3,18
	1 - 5 лет	39,23	0,865		3,12		
	6 - 10 лет	78,27	1,765		5,23		
	10 лет и выше	89,27	1,287		3,22		

Выполненный анализ показал, что наибольшую ценность для прогноза рецидива роста опухоли при НАГ имеют индекс мечения Ki-67 ≥ 4 % (ОР = 3,67), инвазия в

мозг (3.34), супраселлярная инвазия (OR= 3.24), длительность заболевания (2, 95). Немаловажное значение в развитии рецидива роста опухоли имеет генетическая предрасположенность. Частота фактора наследственности по НАГ составляет 78,78% (OR=2,51).

По комплексу возможных факторов, основываясь на данных выполненных расчетов и таблицы, мы определили возможные границы значений риска.

В данном случае границы риска находится в пределах **19,76 - 44,59**.

Таким образом, мы рассчитали вероятные границы риска для рецидива рецидива роста НАГ (19,76 - 44, 59), а также пограничные значения. С этой целью мы разделили границы риска на три уровня: слабая (до 19,76), средняя «Внимание» – (20,0–44,59) и высокая – (45,0 и более) вероятность риска развития рецидива роста опухоли гипофиза.

Разработанные нами границы степени вероятности риска возникновения рецидива роста опухоли представлены в таблице 4

Далее, определив общую сумму минимальных и максимальных значений баллов для каждого фактора риска, нами был разработан диапазон риска возникновения рецидива роста опухоли у пациентов с макро и гигантскими НАГ:

1. Наименьший - (для НАГ: до 19,76). Пациенты, для которых получена именно эта сумма баллов, относятся к группе с благоприятным прогнозом и риск возникновения рецидива роста опухоли у них небольшой.

2. Средний - (для НАГ: 20,0-44,59). У пациентов, попавших в этот поддиапазон, вероятность возникновения рецидива роста опухоли уже выше и они должны быть в центре внимания врачей.

3. Наибольший - (для НАГ: 45,0 и более). В этом поддиапазоне влияние факторов риска максимальное и пациенты, попавшие в него, имеют неблагоприятный прогноз для рецидива роста опухоли.

Таблица 4.

Границы степени вероятности риска возникновения рецидива роста опухоли

Поддиапазон	Размер поддиапазона	Размер поддиапазона
	НАГ	
Слабая вероятность	До 19, 76	Благоприятный прогноз
Средняя вероятность	20,0-44,59	Внимание
Высокая вероятность	45,0 и более	Неблагоприятный прогноз

Применив данную методику, можно оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия по снижению частоты рецидива роста опухоли у больных с макро и гигантскими НАГ в постоперационном периоде.

С помощью бинарного логистического регрессионного анализа (ЛРА) было подтверждено, что все четыре предиктора (инвазивность, митотическая скорость, p53, Ki-67) в значительной степени способствовали определению зависимых переменных (не агрессивная/агрессивная аденома). Корреляционный анализ показал, что все четыре рассмотренных параметра были значимы между собой на уровне 0,001. Только инвазивность и p53 были значимы на уровне 0,05 по отношению друг к другу. Данная согласованность четырех критериев атипичного роста опухоли (т. е. Ki-67, инвазивность, количество митозов и уровни p53) была предложена рядом авторов, в частности немецкими авторами Miermeister CP, Petersenn S и др. в 2015 г для атипичных аденом гипофиза [9, 10;].

Таким образом, полученные нами результаты показали, что у всех пациентов с гигантскими аденомами гипофиза отсутствие параселлярной инвазии ассоциировалось с более высокой частотой стабильности опухоли после лечения ($p = 0,0389$; остаток по Пирсону = +3). Однако параселлярная инвазия не была связана с такими исходами, как повторный рост/рецидив опухоли и излечение/уменьшение. Инфраселлярная инвазия и супраселлярное распространение не считались хорошими прогностическими маркерами клинического исхода. Тем не менее, была тенденция связывать отсутствие распространения на третий желудочек с большей вероятностью стабильности опухоли после лечения. Проллиферативные опухоли, но в основном те, которые классифицируются как степень 2В (инвазивно-пролиферативные), показали значительную связь с частотой повторного роста/рецидива опухоли ($p = 0,0127$), подтверждая, что эти поражения следует рассматривать как очень подозрительные на неопластическую пролиферацию.

Выводы. 1.Выполненные ИГХ исследования показали, что между маркером Ki-67, размером опухоли и инвазивностью в обеих группах имеется достоверная корреляция. Данный маркер необходимо использовать в качестве прогностического критерия рецидива роста и инвазивного роста НАГ
2. Используя логистический регрессионный анализ (LRA), мы смогли показать, что все четыре критерия (Ki-67 ($p < 0,001$); ОШ 5,2// p53 ($p < 0,001$); ОШ 2,1// инвазивность ($p < 0,001$); ОШ 8,2)) были значимы для группы с гигантскими НАГ и между ними выявлена достоверная корреляционная связь ($p < 0,001$).

Библиография

- 1.Sumi T, Stefaneanu L, Kovacs K, Asa SL, Rindi G. Immunohistochemical study of p53 protein in human and animal pituitary tumors. // Endocr Pathol. 1993 Jun;4(2):95-99. doi: 10.1007/BF02914458.
- 2.Hentschel SJ, McCutcheon IE, Moore W, Durity FA. P53 and MIB-1 immunohistochemistry as predictors of the clinical behavior of nonfunctioning pituitary adenomas. // Can J Neurol Sci. 2003 Aug;30(3):215-9. doi: 10.1017/s0317167100002614.
3. Righi A, Agati P, Sisto A, Frank G, Faustini-Fustini M, Agati R, Mazzatenta D, Farnedi A, Menetti F, Marucci G, Foschini MP. A classification tree approach for

- pituitary adenomas. // Hum Pathol. 2012 Oct;43(10):1627-37. doi: 10.1016/j.humpath.2011.12.003.
4. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, Bonneville JF, Assaker R, Auger C, Brue T, Cornelius A, Dufour H, Jouanneau E, François P, Galland F, Mougell F, Chapuis F, Villeneuve L, Maurage CA, Figarella-Branger D, Raverot G; members of HYPOPRONOS; Barlier A, Bernier M, Bonnet F, Borson-Chazot F, Brassier G, Caulet-Maugendre S, Chabre O, Chanson P, Cottier JF, Delemer B, Delgrange E, Di Tommaso L, Eimer S, Gaillard S, Jan M, Girard JJ, Lapras V, Loiseau H, Passagia JG, Patey M, Penfornis A, Poirier JY, Perrin G, Tabarin A. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. // Acta Neuropathol. 2013 Jul;126(1):123-35. doi: 10.1007/s00401-013-1084-y.
5. Trouillas J. In search of a prognostic classification of endocrine pituitary tumors. // Endocr Pathol. 2014 Jun;25(2):124-32. doi: 10.1007/s12022-014-9322-y.
6. Buchfelder M, Fahlbusch R, Adams EF, Kiesewetter F, Thierauf P. Proliferation parameters for pituitary adenomas. // Acta Neurochir Suppl. 1996;65:18-21. doi: 10.1007/978-3-7091-9450-8_7.
7. Meij BP, Lopes MB, Ellegala DB, Alden TD, Laws ER Jr. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. // J Neurosurg. 2002 Feb;96(2):195-208. doi: 10.3171/jns.2002.96.2.0195.
8. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш., Урманова Ю.М., Алиева Д.А. Дисфункция эндотелия как возможный промоутер развития неактивной аденомы гипофиза // Международный Эндокринологический Журнал, Украина, №6, 70, 2015г, стр 81-85
9. Miermeister CP, Petersenn S, Buchfelder M, Fahlbusch R, Lüdecke DK, Hölsken A, Bergmann M, Knappe HU, Hans VH, Flitsch J, Saeger W, Buslei R. Histological criteria for atypical pituitary adenomas - data from the German pituitary adenoma registry suggests modifications. Acta Neuropathol Commun. 2015 Aug 19;3:50. doi: 10.1186/s40478-015-0229-8. // Erratum in: Acta Neuropathol Commun. 2016;4(1):21.
10. Халимова З.Ю., Урманова Ю.М., Файзуллаев Р.Б., Алиева Д.А. и др. Современные направления в патогенезе, диагностике и прогнозировании НАГ // Украина, Международный Эндокринологический Журнал Донецк ш., 3 (51) 2013, 58-64