

Предикторы морфофункциональных особенностей соматотрофных опухолей и эффективности лечения аналогами соматостатина 1-й генерации

Е.В. Пронин^{1,2}, r-wp@mail.ru, В.С. Пронин^{1,2}, М.Б. Анциферов^{1,2}, А.В. Петряйкин³, Т.М. Алексеева¹, А.М. Лапшина⁴, Л.С. Урусова⁴, А.Н. Хоружая³, С.М. Тамаева⁵

¹ Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 115478, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Своевременная дифференциальная диагностика плотно- и редкогранулированных соматотрофных опухолей позволяет предсказать наиболее вероятный сценарий течения акромегалии, рецепторный фенотип и пролиферативный потенциал опухолевых клеток, риск продолженного послеоперационного роста, а также результативность планируемой медикаментозной терапии аналогами соматостатина 1-й генерации.

Цель. Проанализировать цитологические, радиологические и терапевтические предикторы, позволяющие оценивать морфофункциональный состав соматотрофных опухолей и прогнозировать чувствительность к аналогам соматостатина 1-й генерации.

Материалы и методы. Обследованы 525 больных акромегалией (153 мужчины) в возрасте $60,2 \pm 14,0$ года, получающих медикаментозную терапию аналогами соматостатина 1-й генерации в течение $72,0 \pm 51,9$ мес.

Результаты. Эффективность лечения оценивалась по итоговому уровню инсулиноподобного фактора роста-1 индекса (≤ 1) и сопоставлялась с данными патоморфологического (97 пациентов) и повторного радиологического (53 пациента) обследования. Исследовано влияние клеточного состава плотно- и редкогранулированных соматотрофных опухолей на иммуногистохимические и радиологические характеристики с обозначением ведущих предикторов морфологической идентификации соматотрофных опухолей. Предложены дополнительные радиомаркеры по количественной оценке относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-, T1- и (T2-T1)-взвешенных магнитно-резонансных изображениях для неинвазивной дифференциальной диагностики плотно- и редкогранулированных соматотрофных опухолей и определения оптимальной тактики лечения. Обоснована целесообразность использования фармакотерапевтического тестирования с кратковременным (3–6 мес.) лечением аналогами соматостатина 1-й генерации для оценки интактности рецепторных и пострецепторных механизмов и выбора оптимальной медикаментозной терапии.

Заключение. Прецизионный подход на основе комплексных клинических, радиологических, патоморфологических и функциональных характеристик позволяет стратифицировать пациентов с акромегалией для оптимизации лечебного пособия. Достижение контроля акромегалии при медикаментозной терапии аналогами соматостатина 1-й генерации зависит от объема и гормональной активности опухоли, абсолютной и относительной экспрессии 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов, выраженности деструктивных изменений и особенностей клеточного состава. При рефрактерности к аналогам соматостатина 1-й генерации целесообразным является решение вопроса о лечении пэгвисомантом.

Ключевые слова: акромегалия, соматотрофные опухоли, прецизионная медицина, 2-й подтип соматостатиновых рецепторов, фиброзные тельца, T2-взвешенные изображения, T1-взвешенные изображения, (T2-T1)-взвешенные изображения, медикаментозная терапия, аналоги соматостатина 1-го поколения, пэгвисомант

Для цитирования: Пронин ЕВ, Пронин ВС, Анциферов МБ, Петряйкин АВ, Алексеева ТМ, Лапшина АМ, Урусова ЛС, Хоружая АН, Тамаева СМ. Предикторы морфофункциональных особенностей соматотрофных опухолей и эффективности лечения аналогами соматостатина 1-й генерации. *Медицинский совет.* 2024;18(6):98–111. <https://doi.org/10.21518/ms2024-147>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors of morphofunctional features of somatotrophic tumors and of the effectiveness of treatment with first-generation somatostatin receptor ligands

Evgeny V. Pronin¹✉, r-wp@mail.ru, Vyacheslav S. Pronin^{1,2}, Mikhail B. Antsiferov^{1,2}, Alexey V. Petryaykin³, Tatiana M. Alexeeva⁴, Anastasia M. Lapshina⁴, Liliya S. Urusova⁴, Anna N. Khoruzhaya³, Safi M. Tamaeva⁵

¹ Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Bldg. 1, Petrovka St., Moscow, 127051, Russia

⁴ National Medical Research Center of Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 115478, Russia

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Timely differential diagnosis between densely and sparsely granulated somatotrophic tumors allows predicting the most probable scenario of acromegaly course, receptor phenotype and proliferative potential of tumor cells, risk of continued postoperative growth, as well as the efficacy of planned drug therapy with first-generation somatostatin receptor ligands.

Aim. To validate cytological, radiological and therapeutic predictors allowing to evaluate the morphofunctional composition of somatotrophic tumors and to predict sensitivity to first-generation somatostatin receptor ligands.

Materials and methods. 525 patients (153 men) aged 60.2 ± 14.0 years receiving drug therapy with first-generation somatostatin receptor ligands for 72.0 ± 51.9 months were examined.

Results. Treatment efficacy was evaluated according to the final level of IGF-1 index (≤ 1) and compared with the data of pathomorphologic (97 patients) and repeated radiologic (53 patients) examination. The influence of cellular composition of densely and sparsely granulated somatotrophic tumors on immunohistochemical and radiologic characteristics with the designation of leading predictors of morphologic identification of somatotrophic tumors was investigated. Additional radio markers for quantitative assessment of relative intensity of tumor signal on T2-, T1- and (T2-T1)-weighted MRI for non-invasive differential diagnostics of densely and sparsely granulated somatotrophic tumors and determination of optimal treatment tactics were proposed. The expediency of using pharmacotherapeutic testing with short-term (3–6 months) first-generation somatostatin receptor ligands administration to assess the intactness of receptor and postreceptor mechanisms and to choose optimal drug therapy was substantiated.

Conclusion. The precision approach based on comprehensive clinical, radiological, pathomorphological and functional characteristics allows stratification of patients with acromegaly to optimize treatment benefit. Achievement of acromegaly control in drug therapy with first-generation somatostatin receptor ligands depends on tumor volume and its hormonal activity, absolute and relative expression of the 2nd subtype of somatostatin receptors, severity of destructive changes and features of cellular composition. In case of refractoriness to first-generation somatostatin receptor ligands, the use of pegvisomant is expedient.

Keywords: acromegaly, somatotrophic tumors, precision medicine, T2-weighted MRI, T1-weighted MRI, (T2-T1)-weighted MRI, drug therapy, first-generation somatostatin receptor ligands, pegvisomant

For citation: Pronin EV, Pronin VS, Antsiferov MB, Petryaykin AV, Alexeeva TM, Lapshina AM, Urusova LS, Khoruzhaya AN, Tamaeva SM. Predictors of morphofunctional features of somatotrophic tumors and of the effectiveness of treatment with first generation somatostatin receptor ligands. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(6):98–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-147>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром акромегалии объединяет различные спорадические и наследственные формы ГР-секретирующих (ГР – гормон роста) гипофизарных новообразований, отличающихся биологическим поведением, рецепторным фенотипом и чувствительностью к таргетной медикаментозной терапии (МТ) [1]. Согласно новой международной классификации Всемирной организации здравоохранения (2022), аденомы гипофиза включены в список нейроэндокринных образований, чтобы подчеркнуть биологическую агрессивность некоторых неметастатических гипофизарных аденом. По мнению патоморфологов, смена классификационного разряда отражает:

- а) принадлежность аденогипофизарных клеток к нейроэндокринному семейству;
- б) непредсказуемость и потенциальную злокачественность некоторых аденом гипофиза;
- в) их рефрактерность к МТ, не препятствующей продолженному росту [2–4].

Новая редакция классификации новообразований гипофиза подтверждает несостоятельность ранее используемой концепции «одна болезнь – одна опухоль» и указывает на множественность принадлежащих к одной линии цитодифференцировки гистологических подтипов опухолей с разнообразием биологических сценариев течения заболевания и лечебных подходов. Применительно к акромегалии в настоящее время выделяют по крайней

мере 7 гистологических подтипов PIT1 нейроэндокринных ГР-секретирующих опухолей, образованных из клеток, находящихся на разных стадиях цитогенеза (табл. 1) [5].

Среди PIT1-позитивных соматотрофных опухолей (СО) выделяют моногормональные (чистые) плотно- (ПСО) и редкогранулированные (РСО) новообразования, морфологически различаемые по плотности ГР-содержащих гранул и долевого присутствию клеток, содержащих фиброзные тельца (ФТ), которые представляют собой цитоплазматические сферические агрегаты кератинсодержащих промежуточных микрофиламентов, идентифицируемых как точечные включения низкомолекулярного цитокератина. Согласно эпидемиологическим данным, ПСО наблюдаются примерно в 30–50% случаев, состоят из высокодифференцированных эозинофильных клеток и клеток промежуточного типа. При генетическом анализе ПСО подразделяют на две транскриптомные группы с наличием или отсутствием *GNAS*-мутации. Последняя форма содержит ФТ и именуется промежуточным морфотипом с измененными функциональными свойствами. Помимо классических характеристик, данные опухоли экспрессируют рецепторы к глюкозозависимому инсулилотропному полипептиду и отличаются парадоксальным повышением ГР в ответ на глюкозную нагрузку [6, 7].

Что же касается РСО, то данные опухоли, выявляемые у 15–30% больных акромегалией, образуются преимущественно из менее зрелых (или дедифференцированных) хромофобных клеток, клинически проявляются ускоренным инвазивным ростом, склонностью к рецидивированию и резистентностью к традиционным методам лечения. Данный гистологический подтип внесен в список опухолей гипофиза высокого злокачественного риска и является наиболее проблемным для курации. Также предлагается именовать его рефрактерным, характеризующимся инфильтративным ростом, высокой пролиферацией (Ki-67 – более 3%), биохимической и опухолевой рефрактерностью к традиционным методам лечения, а также ускоренным рецидивированием [8].

Своевременная дифференциальная диагностика данных морфологических вариантов имеет важное практическое значение, поскольку позволяет комплексно предсказать наиболее вероятный сценарий опухолевого развития, рецепторный фенотип и пролиферативный потенциал опухолевых клеток, риск продолженного послеоперационного роста, а также результативность планируемой МТ. Золотым диагностическим стандартом является проведение иммуногистохимического анализа (ИГА) фрагментов удаленного опухолевого материала, результаты которого можно использовать для оценки прогностической силы клинических, гормональных, радиологических и терапевтических предикторов внутригрупповой субклассификации. Кроме цитологического состава, ПСО и РСО принципиально различаются между собой по клиническим, радиологическим и терапевтическим характеристикам [9, 10].

В силу синдромальной природы акромегалии эффективность ее лечения зависит от учета возрастных, клинических и патоморфологических особенностей заболевания, определяющих логику подбора персонализированных лечебных мероприятий. Современный алгоритм лечения акромегалии включает три разных подхода в приоритетной последовательности: транссфеноидальную хирургию, МТ и лучевую терапию. При этом запоздалая диагностика заболевания и большие размеры опухоли требуют использования комбинированных схем лечения с пожизненной мультидисциплинарной курацией. Радикальность хирургического вмешательства у пациентов с экстраселлярным опухолевым ростом составляет от 27 до 74%, что требует дополнительного подключения вторичной терапии [11, 12].

Среди средств фармакотерапии акромегалии выделяют аналоги соматостатина 1-й (AC1) и 2-й генерации (AC2), преимущественно влияющие на 2-й или 5-й подтип (п/т) соматостатиновых рецепторов (CR), а также антагонист рецепторов ГР – пэгвисомант. Поскольку клетки ПСО преимущественно экспрессируют 2-й п/т CR, тогда как РСО – 5-й, то результативность МТ AC зависит от соответствия используемого вида таргетного препарата конкретному рецепторному

● **Таблица 1.** Нейроэндокринные PIT1-позитивные ГР-продуцирующие опухоли гипофиза

● **Table 1.** PIT1-positive growth hormone-secreting pituitary neuroendocrine tumors

Тип PIT1-линии	Морфологический подтип	Иммунологический фенотип	Фактор транскрипции	Распространение низкомолекулярного цитокератина
Нейроэндокринные соматотрофные опухоли	1. Плотногранулированная опухоль	ГР + α -субъединица	PIT1	Перинуклеарное
	2. Редкогранулированная опухоль	ГР	PIT1	В виде фиброзных телец (более 70% клеток)
3. Маммосоматотрофная опухоль		ГР + ПРЛ (в одной клетке) + α -субъединица	PIT1, ER α	Перинуклеарное
4. Смешанная соматолактотрофная опухоль		ГР + ПРЛ (в различных клетках) \pm α -субъединица	PIT1, ER α	Перинуклеарное / в виде фиброзных телец (более 70% клеток)
5. Зрелая плюригормональная опухоль PIT1-линии		ГР + ПРЛ + ТТГ + α -субъединица	PIT1, ER α , GATA3	Перинуклеарное
6. Незрелая опухоль PIT1-линии (с нарушением терминальной дифференцировки; «молчащая» акромегалия)		ГР \pm ПРЛ \pm ТТГ \pm α -субъединица	PIT1 (ER α , GATA3)	Очаговое
7. Ацидофильная опухоль из стволовых клеток («убегающая» акромегалия)		ПРЛ \pm ГР	PIT1, ER α	В виде рассеянных фиброзных телец

Примечание. ГР – гормон роста; ПРЛ – пролактин; ТТГ – тиреотропный гормон.

фенотипу. В связи с малой распространенностью биомаркеров, которые могли бы предсказать биологическое поведение опухоли и реакцию на лечение, практикуемая традиционная МТ вынуждена использовать метод проб и ошибок, который не отвечает современным принципам прецизионной и персонализированной терапии [13, 14].

К сожалению, независимо от особенностей рецепторного фенотипа СО, всем нуждающимся в лечении пациентам в качестве препарата 1-й линии назначаются пролонгированные препараты АС1, эффективность которых в неселективной группе составляет около 40–50% [15]. В итоге в 50–60% случаев назначаемая дорогостоящая фармакотерапия не обеспечивает ожидаемого контроля акромегалии и не препятствует дальнейшему прогрессированию системных нарушений. По данным S. Găloiu et al., при достижении контроля акромегалии стандартизованный коэффициент смертности (Standardized Mortality Ratio – SMR) составляет 0,71, тогда как при величине инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) индекса (ИИ) более 1 SMR повышается до 1,51. Высокая доля неудачных терапевтических исходов МТ определяет необходимость расширения лекарственной базы с подключением новых инновационных препаратов, способных оптимизировать лечебное пособие у конкретного пациента [16–18].

Использование антагониста рецепторов ГР пэгвисоманта независимо от гистологического подтипа СО позволяет достичь безопасной концентрации ИФР-1 как основы для нормализации биохимического статуса и обратимости метаболических и системных нарушений. По результатам завершившегося международного исследования ACROSTUDY с участием 2221 пациента, доказана эффективность и безопасность пэгвисоманта с достижением стабильного контроля акромегалии у 72% пациентов, рефрактерных к другому лечению [19]. Пэгвисомант был зарегистрирован в Российской Федерации в 2018 г.

Первоочередного решения требуют две клинические проблемы:

- 1) раннее выделение наиболее агрессивной РСО с определением рисков развития эпителиально-мезенхимального перехода, инвазивного роста и малигнизации;
- 2) валидизация предикторов избирательной чувствительности опухолевых клеток к таргетному действию АС1 и АС2, позволяющему обеспечить гарантированный биохимический и опухолевый ответ и поддержать достойное качество жизни [17].

Итоговые результаты медикаментозной супрессии опухолевой продукции ГР зависят от двух противодействующих тенденций. С одной стороны, следует учитывать степень гормональной активности и размеры новообразования: исходные уровни ГР, ИФР-1, величину ИИ, максимальный диаметр/объем опухоли, характер экстракеллярного распространения, тогда как с другой – избирательный характер действия, оптимальную дозу и адекватную комбинацию препаратов: соответствие назначаемого препарата рецепторному фенотипу опухолевых клеток, задействование иных рецепторных площадок, нивелирующих избыточное гормональное воздействие на ткани. В условиях гетерогенности СО и множественности

вариантов рецепторной экспрессии оптимальный подбор таргетного препарата для реализации персонализированного подхода к лечению зависит непосредственно от учета клинических, радиологических, морфологических и молекулярных предикторов эффективного ответа [20].

Целью настоящей работы является анализ дополнительных радиологических и терапевтических предикторов, позволяющих оценивать морфофункциональный состав опухоли и прогнозировать чувствительность к АС1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения города Москвы. Обследовано 525 больных акромегалией (153 мужчины и 372 женщины) в возрасте $60,2 \pm 14$ лет (возраст постановки диагноза – $48,4 \pm 13,9$ года), получающих пролонгированные формы АС1 в качестве первичной (222 пациента) или вторичной (303 пациента) МТ в течение $72,0 \pm 51,9$ мес. (медиана – 62 мес.). Показателем медикаментозного контроля является снижение уровня ИИ менее или равного 1. У 97 пациентов (39 мужчин) был проведен ИГА опухолевого материала на базе референс-центра патоморфологических, иммуногистохимических и радиологических методов исследований Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии. Морфологическое обследование проводилось патоморфологом экспертного класса (Л.А.М.). В ходе микроскопического исследования препаратов с окраской гематоксилином и эозином выделялись опухоли, состоящие:

- 1) из эозинофильных клеток (ЭО);
- 2) смеси слегка эозинофильных и хромофобных клеток (опухоли из клеток промежуточного типа – ОПТ);
- 3) хромофобных клеток (ХО).

Панель для фенотипирования включала антитела к ГР, пролактину, белкам Ki-67, p53, низкомолекулярному цитокератину (СAM 5.2), СР 2-го и 5-го п/т, рецептору дофамина D2. Подсчет экспрессии 2-го и 5-го п/т СР проводился по балльной шкале IRS (Immunoreactive Score System), пролиферативная активность СО оценивалась по индексу метки Ki-67, количеству фигур митоза в 10 разделителях полей зрения и позитивности белка p53. Экспрессия СAM 5.2 определялась либо как относительно равномерное окрашивание цитоплазмы, либо в виде ФТ. Для оценки выраженности цитозольного присутствия ФТ использовалась модифицированная порядковая шкала A. Obari et al.: 1 – отсутствие ФТ, 2 – менее 70%, 3 – более 70% клеток [21].

Радиологическое обследование головного мозга с контрастным усилением (гадолиний) выполнялось на высокопольных магнитно-резонансных (МР) томографах мощностью 1,5–3 Тл. Толщина срезов – 2–3 мм. Объем опухоли рассчитывался по формуле Di Chiro & Nelson (1):

$$V = A \times B \times C \times \pi / 6, \quad (1)$$

где А – сагиттальный, В – фронтальный, С – аксиальный размер (в см).

Все исследования проводились нейрорадиологом экспертного класса (П.А.В.) и включали Т1- и Т2-взвешенные режимы высокого разрешения (Т1-ВИ (ВИ – взвешенное

изображение) и T2-ВИ). Использовался способ соотношения сигналов, в ходе которого рассчитывалась интенсивность зон интереса опухолей на T2-ВИ и T1-ВИ относительно серого вещества головного мозга согласно формуле (2):

$$S_{\text{отн}} = (S_{\text{оп}} - S_{\text{св}}) / S_{\text{св}} \times 100\%, \quad (2)$$

где $S_{\text{отн}}$ – относительный МР-сигнал (относительная интенсивность МР сигнала) опухоли в процентах относительно сигнала от серого вещества, $S_{\text{оп}}$ – МР-сигнал от опухоли, $S_{\text{св}}$ – МР-сигнал от серого вещества.

Расчет относительной интенсивности опухолевого сигнала (ОИОС) позволил компенсировать различия в параметрах МР сканирования и объединить результаты для различных плоскостей визуализации. Полученные результаты сопоставлялись с морфологическими и клиническими данными.

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ STATISTICA 12.0. Меры центральной тенденции и дисперсии количественных признаков представлены в виде среднего арифметического (M) и среднего квадратического отклонения (s). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивалась по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Анализ зависимостей проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). С целью выявления прогностических факторов использовался множественный регрессионный анализ с расчетом регрессионных коэффициентов. Для оценки диагностической ценности прогностических моделей использовался ROC-анализ с помощью программы IBM SPSS Statistics 23, количественной характеристикой которого являлась площадь под кривой (AUC – Area Under Curve). Также определялось оптимальное значение, чувствительность (Se) и специфичность (Sp) в отношении альтернативных прогнозов, а также точка отсечения (ТО). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 ($p^* = 0,0000$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Цитологическая и иммуногистохимическая характеристика плотно- и редкогранулированных соматотрофных опухолей

Нами было проведено клинко-морфологическое сопоставление пациентов с чистыми соматотропинами. Согласно результатам ИГА, из общей когорты выделены

41 и 40 пациентов, имеющих ПСО и РСО. При микроскопическом исследовании с окраской гематоксилином и эозином выделено несколько вариантов СО по клеточному составу. Среди пациентов с ПСО у 19 (46,3%) присутствовали ЭО, у 22 (53,6%) – смешанные опухоли из слабозозинофильных и хромофобных клеток (ОПТ). В составе пациентов с РСО у 29 (72,5%) зарегистрированы ХО, у 11 (27,5%) – ОПТ. ЭО и ХО достоверно отличались величинами объемных и иммуногистохимических показателей, которые отражены в *табл. 2*. Из нее следуют две тенденции: 1) наблюдается снижение абсолютной и относительной рецепторной экспрессии 2-го п/т СР, а также пропорции ГР-секретирующих клеток; 2) повышение объемных характеристик, пролиферативной активности и числа клеток, содержащих ФТ. Как известно, основным внутригрупповым дифференциально-диагностическим биомаркером между ПСО и РСО является доля клеток, содержащих ФТ. Однако в связи с существованием ОПТ используемая точка отсечения между ПСО и РСО, основанная на процентном содержании клеток, содержащих ФТ, является весьма условной. В работе А.А. Swanson et al. предложены 4 градации наблюдаемых деструктивных изменений цитоскелета с образованием ФТ: 1) отсутствие, 2) 1–8%, 3) 9–69% и 4) 70% клеток и более [6]. Первые три степени стратифицируются как ПСО (включая опухоли, состоящие из промежуточных клеток с содержанием ФТ менее 70%), последняя – как РСО. Трудно себе представить существование кардинальных морфофункциональных различий при присутствии ФТ в 69 или 71% клеток, что также усложняет интерпретацию и воспроизводимость среди разных патоморфологов. Тем не менее формально эти показатели имеют диагностическую значимость, свидетельствуя о наличии ПСО и РСО, требующих различного лечебного подхода.

Не исключено, что клетки ОПТ представляют собой некую серую зону между дифференцированными эозинофильными и недифференцированными хромофобными клетками, что требует отдельного изучения. В *табл. 3* представлены иммуногистохимические характеристики данного типа опухолей, входящих (согласно официальному протоколу) в состав ПСО или РСО. Как из нее следует, ОПТ могут иметь различный иммунофенотип, сходный как с ПСО, так и с РСО. Наблюдаемое увеличение доли клеток, содержащих ФТ, сопряженное со

- **Таблица 2.** Морфологические и иммуногистохимические характеристики моногормональных соматотрофных опухолей
- **Table 2.** Morphological and immunohistochemical characteristics of monohormonal somatotrophic tumors

Тип опухоли	Объем, см ³	АТ к ГР, %	Ki-67, %	ФТ, баллы	2-й п/т СР, баллы	5-й п/т СР, баллы	Разница 2–5 п/т СР	Соотношение 2/5 п/т СР
ЭО	2,6 ± 5,9	86,7 ± 12,7	3,9 ± 2,2	1,2 ± 0,4	10,8 ± 2,3	4,4 ± 3,2	6,3 ± 2,7	3,6 ± 2,7
ОПТ	3,8 ± 5,7	73,1 ± 29,1	4,5 ± 3,4	1,9 ± 0,8	8,7 ± 3,5	5,6 ± 3,1	3,2 ± 4,9	2,5 ± 2,5
ХО	10,1 ± 11,6	36,7 ± 16,5	8,9 ± 5,4	2,9 ± 0,4	5,7 ± 3,6	6,0 ± 3,1	-0,9 ± 4,0	1,2 ± 1,2
p	$p^{1-2} = 0,48$, $p^{1-3} = 0,0149$, $p^{2-3} = 0,0094$	$p^{1-2} = 0,0129$, p^{1-3*} , p^{2-3*}	$p^{1-2} = 0,495$, $p^{1-3} = 0,0012$, $p^{2-3} = 0,0011$	$p^{1-2} = 0,0006$, p^{1-3*} , p^{2-3*}	$p^{1-2} = 0,0235$, p^{1-3*} , $p^{2-3} = 0,0013$	$p^{1-2} = 0,2059$, $p^{1-3} = 0,0916$, $p^{2-3} = 0,6163$	$p^{1-2} = 0,0176$, p^{1-3*} , $p^{2-3} = 0,0027$	$p^{1-2} = 0,1585$, $p^{1-3} = 0,0001$, $p^{2-3} = 0,0117$

Примечание. АТ – антитела; ГР – гормон роста; ФТ – фиброзные тельца; п/т – подтип; СР – соматостатиновые рецепторы; ЭО – опухоли из эозинофильных клеток; ОПТ – опухоли из клеток промежуточного типа; ХО – опухоли из хромофобных клеток.

снижением абсолютной и относительной экспрессии 2-го п/т СР, а также числа функционально активных клеток, возможно, характеризует собой промежуточное состояние туморогенеза.

Клеточный состав РСО также является дополнительным диагностическим предиктором, поскольку представлен исключительно дискогезивными хромофобными клетками, существенно отличающимися от нормальных соматотрофов со слабой и очаговой позитивностью ГР [22].

В табл. 4 представлены сравнительные результаты ROC-анализа по оценке прогностической силы ФТ, цитологического состава опухоли и абсолютной (относительной) экспрессии 2-го п/т СР. Как из нее следует, молекулярные и цитологические биомаркеры обладают сходной высокой прогностической значимостью в идентификации ПСО или РСО. Различия в рецепторной экспрессии 2-го п/т СР, ассоциируемые с терапевтическим ответом на АС1, также являются известными межгрупповыми отличительными признаками. Превышение порядковых баллов по ФТ и цитологического показателя более 2,5 балла и снижение экспрессии 2-го п/т СР менее 7 баллов, разницы и соотношения между 2-м и 5-м п/т СР менее 3,5 и менее 1,3 балла соответственно указывают на присутствие РСО, лечение которой требует нетрадиционно подхода (рис. 1).

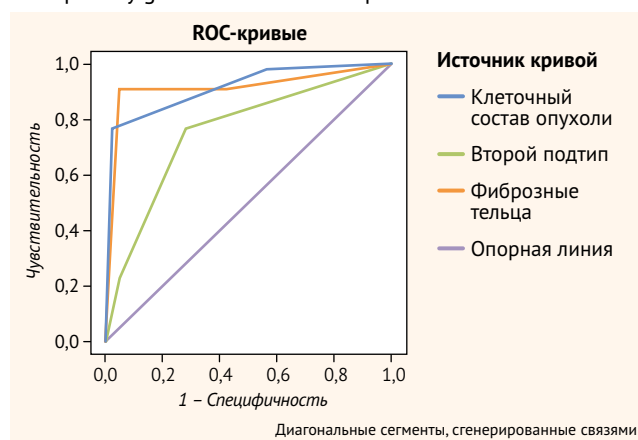
Представленные биомаркеры наряду с Ki-67 являются ведущими для выделения морфотипа СО с высоким риском агрессивного развития и рефрактерностью к традиционной МТ. Сопутствующее обнаружение низкой абсолютной (и относительной) экспрессии 2-го п/т СР

свидетельствует о низкой перспективности назначения АС1 и предпочтительном использовании АС2 или комбинированной терапии АС1 с пэгвисомантом (для поддержания антипролиферативной супрессии)¹ [13, 23, 24].

¹ Исследования взаимодействия не проводились. Следует рассмотреть вопрос о целесообразности продолжения лечения аналогами соматостатина. Применение пэгвисоманта в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения акромегалии не были тщательно изучены. См.: Somavert. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/somavert>.

● **Рисунок 1.** ROC-кривые прогностической значимости фиброзных телец, цитологического состава и 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов для разграничения между плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями

● **Figure 1.** ROC curves for the prognostic significance of fibrous bodies, cytological composition and the 2nd subtype of somatostatin receptors to distinguish between densely and sparsely granulated somatotrophic tumors



● **Таблица 3.** Различия иммунологического фенотипа клеток промежуточного типа, входящих в состав плотно- и редкогранулированных соматотрофных опухолей

● **Table 3.** Differences in immunological phenotype of intermediate cells as part of densely and sparsely granulated somatotrophic tumors

Промежуточный тип	Пациенты, n (%)	АТ к ГР	ФТ, баллы	Экспрессия 2-го п/т СР	Разница 2-5 п/т	Соотношение 2/5 п/т	Экспрессия 5-го п/т СР
ПСО	22 (52,4%)	84,4 ± 10,6	1,6 ± 0,5	10,8 ± 2,1	5,5 ± 2,9	2,7 ± 2,0	5,3 ± 2,9
РСО	11 (24,4%)	52,1 ± 27,7	3,0 ± 0	5,3 ± 3,5	-1,5 ± 5,1	1,0 ± 1,0	7,2 ± 2,8
p	0,0086	0,0003	0,0001	0,0001	0,0003	0,0604	0,1753

Примечание. ПСО – плотногранулированные соматотрофные опухоли; РСО – редкогранулированные соматотрофные опухоли; АТ – антитела; ГР – гормон роста; ФТ – фиброзные тельца; п/т – подтип; СР – соматостатиновые рецепторы.

● **Таблица 4.** Прогностическая сила показателей абсолютной и относительной экспрессии 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов для дифференциальной диагностики плотно- и редкогранулированных соматотрофных опухолей (баллы)

● **Table 4.** Predictive power of indicators of absolute and relative expression of the 2nd subtype of somatostatin receptors for the differential diagnosis between densely and sparsely granulated somatotrophic tumors (scores)

Биомаркер	AUC	95% ДИ	Se, %	Sp, %	ТО
Присутствие ФТ	0,911	0,838–0,984	91	95	2,5
Цитологический состав (ЭО (1), ОПТ (2), ХО (3) клетки)	0,910	0,846–0,974	77	97	2,5
Экспрессия 2-го п/т СР	0,797	0,703–0,891	78	73	7
Разница 2-5 п/т СР	0,812	0,723–0,901	76	78	3,5
Соотношение 2/5 п/т СР	0,782	0,685–0,878	87	67	1,3

Примечание. AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность; Sp – специфичность; ТО – точка отсечения; ФТ – фиброзные тельца; ЭО – опухоли из эозинофильных клеток; ОПТ – опухоли из клеток промежуточного типа; ХО – опухоли из хромофобных клеток; п/т – подтип; СР – соматостатиновые рецепторы.

Способы количественного определения интенсивности опухолевого сигнала для дифференциальной диагностики соматотрофных опухолей

В последние годы активно обсуждается тема применения в клинической практике показателя ОИОС на T2-ВИ в качестве предиктора морфофункциональной организации СО и чувствительности к лечению АС1 [25–27]. Предполагается, что гипоинтенсивный сигнал является маркером грануляции и указывает на присутствие ПСО, тогда как повышение интенсивности опухолевого сигнала коррелирует с числом клеток, содержащих ФТ [9, 28]. Отмечено, что ОИОС на T2-ВИ разнополярно ассоциировалась с другими морфологическими предикторами – опухолевым объемом, инвазивным характером роста, выраженностью грануляций и экспрессией 2-го п/т СР. Выделяют гипо-, изо- и гиперинтенсивный относительный опухолевый сигнал на T2-ВИ, отражающий фенотипические и терапевтические особенности соматотрофных новообразований [29]. Первые результаты внедрения количественного способа оценки ОИОС на T2-ВИ в отечественную клиническую практику представлены в работе М.Б. Анциферова и др. [30]. В *табл. 5* приведены первые оригинальные сравнительные показатели количественных способов определения ОИОС у пациентов с ПСО и РСО, полученные на T2-, T1- и (T2-T1)-ВИ. Как из нее следует, все радиологические способы демонстрируют статистически значимые дифференциально-диагностические межгрупповые различия ОИОС, подтверждая возможность использования данных показателей для дифференциальной диагностики соматотропином и прогнозирования риска роста резидуальной опухолевой ткани, а также эффективности различных видов МТ (*рис. 2*).

С помощью ROC-анализа была проведена сравнительная оценка прогностической силы анализируемых показателей для дифференциальной диагностики между ПСО и РСО. Как следует из *табл. 6*, все модели показали очень хорошее качество, чувствительность и специфичность. При этом наиболее высокую информативность продемонстрировал способ

оценки ОИОС на (T2-T1)-ВИ (AUC = 0,928, Se 86%, Sp 81%). Корреляция r между средними данными на (T2-T1)-ВИ и T2-ВИ составила 0,88 ($p = 0,000$) (*рис. 3*).

В *табл. 7* представлены результаты корреляционно-го анализа между показателями ОИОС, а также структурными характеристиками СО. Как из нее следует, наблюдается положительная корреляция между ОИОС на T2- и (T2-T1)-ВИ и порядковыми значениями морфологических

● **Таблица 5.** Сравнительные значения относительной интенсивности опухолевого сигнала у пациентов с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями на T2-, T1- и (T2-T1)-взвешенных изображениях

● **Table 5.** Comparative values of relative intensity of tumor signal in patients with densely and sparsely granulated somatotrophic tumors on T2-, T1- and (T2-T1)-weighted images

Способ определения ОИОС	ПСО	PCO	p
T2-ВИ	-16,9 ± 19,7	16,0 ± 21,2	p*
T1-ВИ	12,9 ± 13,3	-1,4 ± 11,8	0,0004
(T2-T1)-ВИ	-29,8 ± 23,0	17,5 ± 29,6	p*

Примечание. ОИОС – относительная интенсивность опухолевого сигнала; ПСО – плотногранулированные соматотрофные опухоли; PCO – редкогранулированные соматотрофные опухоли; ВИ – взвешенное изображение; p* = 0,0000.

● **Таблица 6.** Прогностическая сила различных способов определения относительной интенсивности опухолевого сигнала

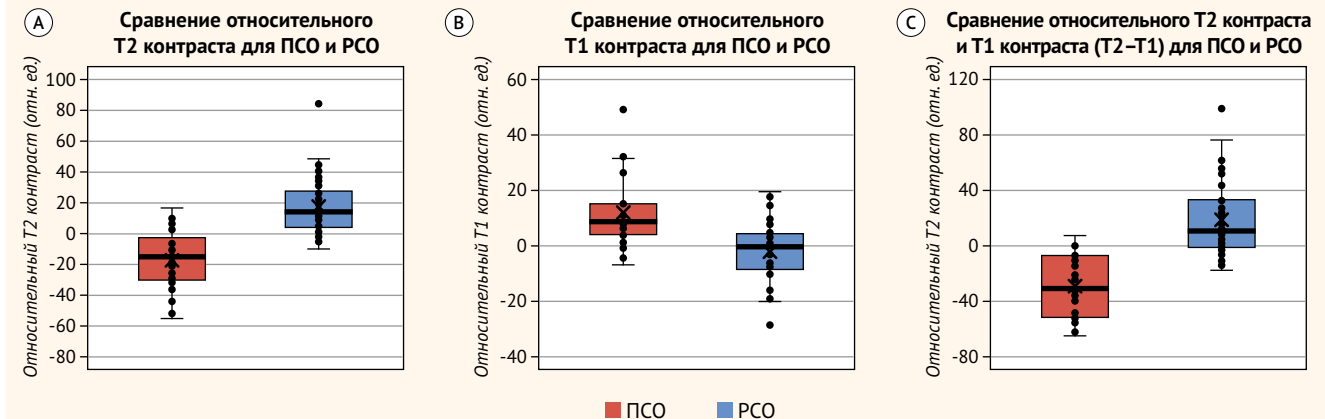
● **Table 6.** Predictive power of different methods for measuring relative intensity of tumor signal

Тип ВИ	AUC	95% ДИ	Se, %	Sp, %	ТО
(T2-T1)-ВИ	0,928	0,860–0,995	86	81	-6
T2-ВИ	0,897	0,806–0,987	97	77	-5
T1-ВИ	0,808	0,687–0,929	81	72	3,6

Примечание. ВИ – взвешенное изображение; AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность; Sp – специфичность; ТО – точка отсечения.

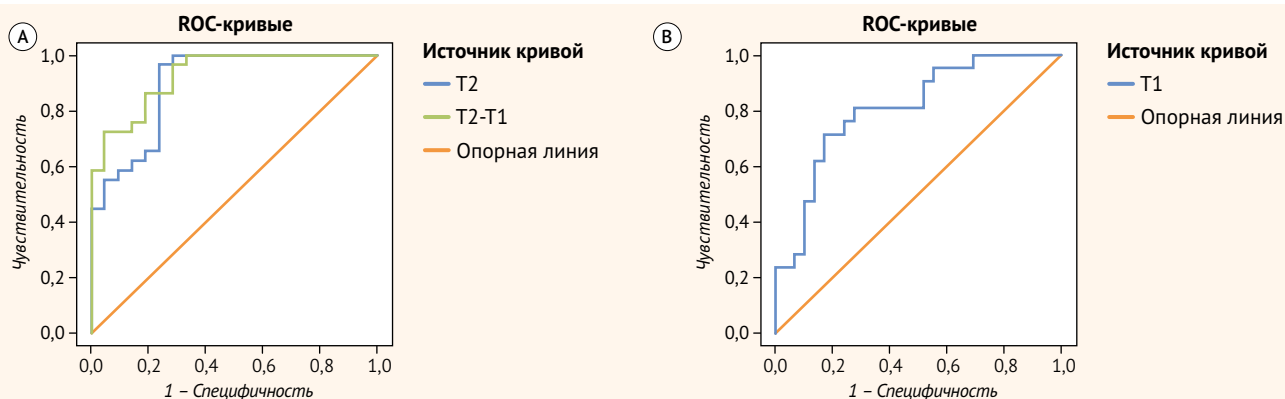
● **Рисунок 2.** Различия относительной интенсивности опухолевого сигнала у пациентов с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями

● **Figure 2.** Differences in relative intensity of tumor signal in patients with densely and sparsely granulated somatotrophic tumors



ПСО – плотногранулированные соматотрофные опухоли; PCO – редкогранулированные соматотрофные опухоли. А – T2-взвешенное изображение; В – T1-взвешенное изображение; С – (T2-T1)-взвешенное изображение.

- **Рисунок 3.** ROC-кривые относительной интенсивности опухолевого сигнала
- **Figure 3.** ROC curves for relative intensity of tumor signal



А – Т2- и (Т2-Т1)-взвешенные изображения; В – Т1-взвешенное изображение.

● **Таблица 7.** Корреляционный анализ между относительной интенсивностью опухолевого сигнала и структурными характеристиками соматотрофных опухолей

● **Table 7.** Correlation analysis between relative intensity of tumor signal and structural characteristics of somatotrophic tumors

Тип ВИ	ПСО (1), РСО (2)	ЭО (1), ОПТ (2), ХО (3)	ФТ, баллы	2-й п/т СР, баллы	АТ к ГР, % клеток
Т2-ВИ	$r = 0,68$	$r = 0,62$	$r = 0,57$	$r = -0,51$	$r = -0,66$
p	p^*	p^*	p^*	0,0001	p^*
Т1-ВИ	$r = -0,53$	$r = -0,45$	$r = -0,55$	$r = 0,41$	$r = 0,52$
p	$p = 0,0001$	$p = 0,001$	p^*	0,0022	p^*
(Т2-Т1)-ВИ	$r = 0,74$	$r = 0,64$	$r = 0,63$	$r = -0,54$	$r = -0,69$
p	p^*	p^*	p^*	p^*	p^*

Примечание. ВИ – взвешенное изображение; ПСО – плотноконтрастированные соматотрофные опухоли; РСО – редкоконтрастированные соматотрофные опухоли; ЭО – опухоли из эозинофильных клеток; ОПТ – опухоли из клеток промежуточного типа; ХО – опухоли из хромофобных клеток; ФТ – фиброзные тельца; п/т – подтип; СР – соматостатиновые рецепторы; АТ – антитела; ГР – гормон роста; $p^* = 0,0000$.

показателей, а также отрицательная корреляция с АТ к ГР и экспрессией 2-го п/т СР. Что же касается ОИОС на Т1-ВИ, то здесь видна разнополярная корреляция с учетом специфики показателя. Следует также подчеркнуть, что ОИОС на (Т2-Т1)-ВИ демонстрирует более сильную корреляцию с перечисленными показателями по сравнению с Т2-ВИ и Т1-ВИ. Возвращаясь к цитологическим различиям, следует отметить, что ЭО проявляли гипо-, ОПТ – изо-, ХО – гиперинтенсивный сигнал на Т2-ВИ и (Т2-Т1)-ВИ, что может быть использовано для дифференциальной диагностики СО и планирования лечебных мероприятий.

Таким образом, наличие корреляции между радиологическими по данным МРТ и морфологическими показателями позволяет использовать величину ОИОС на Т2- и (Т2-Т1)-ВИ в качестве неинвазивного предиктора цитологического состава СО и эффективности МТ АС1. Наличие ассоциативной связи умеренной силы свидетельствует о том, что с помощью МРТ можно не только определять объемные характеристики СО, но и прогнозировать морфофункциональный статус опухолевой ткани, включая удельную

секреторную активность, степень клеточной дифференцировки (по абсолютной и относительной экспрессии 2-го п/т СР) и выраженность деструктивных изменений (согласно процентному значению ФТ-содержащих клеток).

Прогноз отдаленной эффективности аналогов соматостатина 1-й генерации

По данным московского регистра, на эффективность супрессивного действия АС1 при проведении вторичной МТ отрицательно влияет высокая гормональная активность, большой объем и деструктивные изменения опухолевой ткани с накоплением ФТ, тогда как положительный результат лечения зависит от выраженности абсолютной или относительной (разница и соотношение 2-го и 5-го п/т СР) экспрессии 2-го п/т СР, что подтверждается результатами множественного регрессионного анализа, представленного в табл. 8. Как из нее следует, наиболее значимыми прогностическими факторами чувствительности к АС1 в анализируемой когорте пациентов (согласно AUC) являются результаты фармакотерапевтического тестирования с определением доли снижения уровня ИФР-1 (%ДИФР-1) через 3 и 6 мес. от начала лечения АС1 (AUC = 0,814 и 0,818 соответственно), информативность которых превышает выраженность биомаркеров экспрессии 2-го п/т СР (AUC = 0,712), исходных уровней ГР и ИФР-1 (AUC = 0,653 и 0,65 соответственно) и резидуального объема опухоли (AUC = 0,691) (рис 4). При сравнении прогностической значимости абсолютной и относительной экспрессии 2-го п/т выявлена большая информативность разницы и соотношения 2-го и 5-го п/т по сравнению с абсолютным показателем экспрессии 2-го п/т, что подтверждается результатами корреляционного анализа.

Если судить об отрезных точках чувствительности/нечувствительности к АС1, то для %ДИФР-1 через 3 и 6 мес. ТО составляет 69 и 54%, ИИ – 2,9, исходных уровней ГР и ИФР-1 – 14,7 и 627 нг/мл, резидуального объема опухоли – 0,56 мл, экспрессии 2-го п/т СР (IRS) – 8,5 балла, разницы 2–5 п/т СР – 3,5 балла, соотношения 2/5 п/т – 1,4 балла.

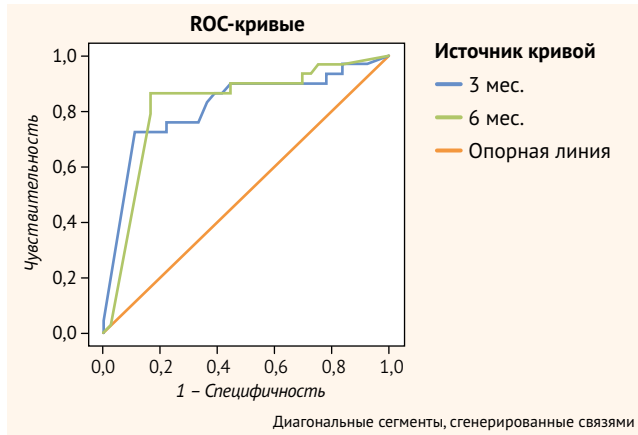
Для выявления статистически значимых маркеров, определяющих эффективность традиционной МТ, проведен множественный регрессионный анализ, в ходе которого было отмечено, что из представленных биомаркеров

● **Таблица 8.** Результаты корреляционного анализа и прогностическая ценность использованных биомаркеров чувствительности к аналогам соматостатина 1-й генерации
 ● **Table 8.** Correlation analysis results and prognostic value of the used biomarkers of sensitivity to first-generation somatostatin receptor ligands

Биомаркер	Корреляция с ИИ итог	AUC	95% ДИ	Se, %	Sp, %	ТО
ГР до МТ, нг/мл	$r = 0,27; p = 0,037$	0,653	0,505–0,802	67	60	14,7
ИФР-1 до МТ, нг/мл	$r = 0,58; p^*$	0,657	0,516–0,798	76	61	627
Резидуальный объем, см ³	$r = 0,50; p^*$	0,691	0,556–0,826	54	81	0,56
АТ к ГР	$r = -0,31; p = 0,009$	0,619	0,485–0,754	69	67	72%
2-й п/т СР, баллы	$r = -0,38; p = 0,0021$	0,700	0,573–0,826	69	65	8,5
ФТ, баллы	$r = 0,40; p = 0,0009$	0,684	0,556–0,811	71	63	2,5
Разница 2–5 п/т СР	$r = -0,49; p^*$	0,715	0,585–0,844	72	70	3,5
Соотношение 2/5 п/т СР	$r = -0,52; p^*$	0,733	0,611–0,855	76	63	1,4
%ДИФР-1 через 3 мес.	$r = -0,63; p^*$	0,814	0,702–0,926	73	89	69%
%ДИФР-1 через 6 мес.	$r = -0,65; p^*$	0,818	0,706–0,930	82	84	54%

Примечание. ИИ – инсулиноподобного фактора роста-1 индекс; AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность; Sp – специфичность; ТО – точка отсечения; ГР – гормон роста; МТ – медикаментозная терапия; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; АТ – антитела; п/т – подтип; СР – соматостатиновые рецепторы; ФТ – фиброзные тельца.

● **Рисунок 4.** ROC-кривые значений %ДИФР-1 через 3 и 6 месяцев для прогнозирования исхода медикаментозной терапии аналогами соматостатина 1-й генерации
 ● **Figure 4.** ROC curves demonstrating %DIGF-1 values at 3 and 6 months to predict the outcome of drug therapy by first-generation somatostatin receptor ligands



наибольшей прогностической значимостью, влияющей на результативность вторичной фармакотерапии АС1, обладают исходный уровень ИФР-1, резидуальный объем, %ДИФР-1 через 3 и 6 мес., а также разница 2–5 п/т СР. Достоверность полученной модели: $R = 0,86; R^2 = 0,75; F(3,51) = 51,746; p < 0,001$ (табл. 9).

В табл. 10 представлены результаты корреляционного анализа между результатами фармакотерапевтического тестирования и иммунофенотипическими характеристиками. Как из нее следует, %ДИФР-1 через 3 и 6 мес. имеет положительную корреляцию с абсолютной и относительной экспрессией 2-го п/т СР и отрицательную корреляцию с итоговой величиной ИИ, числом клеток, содержащих ФТ, и клеточным составом опухоли. Что касается результатов МТ с учетом цитологических особенностей, то при сходстве изначальных значений ИИ, максимальной

● **Таблица 9.** Прогностические факторы итоговой эффективности медикаментозной терапии аналогами соматостатина 1-й генерации
 ● **Table 9.** Prognostic factors for the final effectiveness of drug therapy by first-generation somatostatin receptor ligands

Фактор	beta	p
ИФР-1 до МТ	0,61	p^*
Объем резидуальной опухоли, см ³	0,40	0,0024
%ДИФР-1 (6 мес.)	-0,32	p^*
Клеточный состав (ЭО, ОПТ, ХО)	0,31	0,005
%ДИФР-1 (3 мес.)	-0,29	0,0434
Разница баллов 2–5 п/т СР	-0,24	0,0196

Примечание. ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; МТ – медикаментозная терапия; ЭО – опухоли из эозинофильных клеток; ОПТ – опухоли из клеток промежуточного типа; ХО – опухоли из хромофобных клеток; п/т – подтип; СР – соматостатиновые рецепторы.

дозы и длительности фармакотерапии АС1 наблюдаются статистически значимые различия в чувствительности к препаратам между ЭО и ОПТ, с одной стороны, и ХО – с другой. Итоговое значение ИИ у пациентов с ЭО, ОПТ и ХО составило $0,83 \pm 0,28; 1,0 \pm 0,36; 1,7 \pm 0,8$ соответственно ($p^{1-2} = 0,25, p^{1-3} = 0,0067, p^{2-3} = 0,0032$). Наилучшие результаты фармакотерапевтического тестирования и длительного лечения АС1 наблюдались в группе пациентов с ЭО, что проявлялось более выраженными величинами %ДИФР-1 через 3 и 6 мес. ОПТ проявляют сходные характеристики с ЭО, подтверждая правомочность их объединения в одну группу (ПСО). Тем не менее выявленные нами отличия в рецепторной экспрессии и процентном содержании клеток с ФТ по сравнению с ЭО указывают на необходимость углубленного изучения ОПТ, что согласуется с мнением других авторов [6]. Резистентность к АС1 пациентов с ХО обусловлена низкой экспрессией 2-го п/т СР,

что указывает на неправильный подбор пациентов без учета анализируемых предикторов (табл. 11). Таким образом, достижение контроля акромегалии при МТ АС1 зависит от объема и гормональной активности опухоли, абсолютной и относительной экспрессии 2-го п/т СР, выраженности деструктивных изменений и особенностей клеточного состава.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, на сегодняшний день выделяют несколько категорий взаимосвязанных биомаркеров, позволяющих с разной степенью вероятности судить об эффективности планируемого способа МТ. Клинические показатели включают возрастные и половые особенности, степень гормональной секреции, объем опухоли, выраженность инвазивного роста, локализацию и секреторную активность резидуальной ткани. Предшествующие исследования показали, что старший возраст пациентов, женский пол, небольшие размеры и гормональная активность новообразования ассоциируются с высокой вероятностью достижения контроля акромегалии на фоне лечения АС1 со снижением секреции ГР 2,5 мкг/л и менее и нормализацией уровня ИФР-1 [16]. Все вышеупомянутые признаки укладываются в терапевтический сценарий ПСО, при котором возраст пациентов при постановке диагноза старше 49 лет коррелирует с нормализацией (или снижением более 50%) уровня ИФР-1 через 3 мес. от начала МТ АС1 (AUC = 0,672, Se 57%, Sp 72%). Благоприятными для лечения гормональными показателями являются уровни ГР и ИФР-1 менее 8,8 и 461,5 нг/мл (AUC = 0,676, Se 65%, Sp 60% и AUC = 0,707, Se 65%, Sp 65% соответственно) [31–33].

В работе В. Biagetti et al. было отмечено, что у пациентов старше 65 лет суммация переменных (базального уровня ГР, пола, максимального диаметра опухоли и величины индекса массы тела) показала хорошие прогностические данные эффективности АС1 с AUC = 0,82. Показано, что исходный объем опухоли менее 1,11 см³ и максимальный диаметр до 2 см коррелируют с достижением контроля акромегалии через 6 мес. лечения АС1 в высоких дозах (AUC = 0,684, Se 65,5%, Sp 65,5% и AUC = 0,689, Se 62%, Sp 67% соответственно) [34]. При этом молодой возраст диагноза, большие размеры опухоли, высокая степень инвазии по Кноспр, низкие значения ГР-индекса, %ΔГР и %ΔИФР-1 на фоне лечения являются предикторами ПСО и низкой эффективности МТ АС1 [35, 36].

Как свидетельствуют литературные данные, степень чувствительности к АС1 и результативность МТ зависят от морфофункциональных особенностей опухолевых клеток, информацию о которых можно получить при морфологическом анализе и ИГА образцов удаленной опухолевой ткани. Традиционным маркером чувствительности к АС1 является выраженность мембранной экспрессии 2-го п/т СР. В исследовании М. Puig-Domingo et al. показана ассоциативная связь между этим показателем и степенью гормонального и опухолевого ответа через 6 мес. лечения АС1 (AUC = 0,682, Se 62%, Sp 69%) [13]. Однако имеются работы, указывающие, что у 1/2 пациентов с высокой экспрессией 2-го п/т СР наблюдается слабый ответ на лечение АС1, что, по мнению разных авторов, обусловлено низкой экспрессией АИР, наличием пострецепторных митохондриальных или иммунных нарушений [18, 37–39].

К другим морфологическим биомаркерам, указывающим на наличие ПСО и ПСО, относятся грануляционный рисунок низкомолекулярного цитокератина САМ 5.2

● **Таблица 10.** Корреляция между терапевтической чувствительностью к аналогам соматостатина 1-й генерации и иммунофенотипическими показателями опухолевых клеток

● **Table 10.** Correlation between therapeutic sensitivity to first-generation somatostatin receptor ligands and immunophenotypic parameters of tumor cells

Показатель	ИИ итог	ФТ, баллы	Клеточный состав, баллы	Число баллов 2-го п/т СР	Разница баллов 2–5 п/т СР	Соотношение баллов 2/5 п/т СР
%ИФР-1 через 3 мес.	r = 0,63; p*	r = -0,39; p = 0,002	r = -0,55; p*	r = 0,49; p*	r = 0,51; p*	r = 0,47; p = 0,0001
%ИФР-1 через 6 мес.	r = 0,65; p*	r = -0,32; p = 0,0123	r = -0,47; p*	r = 0,33; p = 0,0103	r = 0,39; p = 0,0026	r = 0,36; p = 0,0063
ИИ итог	–	r = 0,40; p = 0,001	r = 0,57; p*	r = -0,38; p = 0,002	r = -0,49; p*	r = -0,52; p*

Примечание. ИИ – инсулиноподобного фактора роста-1 индекс; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; ФТ – фиброзные тельца; п/т – подтип; СР – соматостатиновые рецепторы.

● **Таблица 11.** Чувствительность к аналогам соматостатина 1-й генерации у пациентов с различными опухолевыми фенотипами

● **Table 11.** Sensitivity to first-generation somatostatin receptor ligands in patients with different tumor phenotypes

Тип опухоли	ИИ исходный	%ИФР-1 через 3 мес.	%ИФР-1 через 6 мес.	ОИОС на Т2-ВИ, %	ИИ итог
ЭО	3,1 ± 1,0	64,1 ± 12,2	56,6 ± 22,2	-22,0 ± 21,7	0,83 ± 0,28
ОПТ	2,7 ± 0,9	44,3 ± 21,1	55,5 ± 23,1	-4,3 ± 19,7	1,0 ± 0,36
ХО	2,7 ± 0,9	34,4 ± 25,3	35,2 ± 27,9	17,8 ± 22,6	1,7 ± 0,8
p	p ¹⁻² = 0,2071, p ¹⁻³ = 0,2070, p ²⁻³ = 1	p ¹⁻² = 0,0884, p ¹⁻³ = 0,0020, p ²⁻³ = 0,1915	p ¹⁻² = 0,88, p ¹⁻³ = 0,1915, p ²⁻³ = 0,0138	p ¹⁻² = 0,0434, p ¹⁻³ *, p ²⁻³ = 0,0022	p ¹⁻² = 0,25, p ¹⁻³ = 0,0067, p ²⁻³ = 0,0032

Примечание. ИИ – инсулиноподобного фактора роста-1 индекс; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; ОИОС – относительная интенсивность опухолевого сигнала; ВИ – взвешенное изображение; ЭО – опухоли из эозинофильных клеток; ОПТ – опухоли из клеток промежуточного типа; ХО – опухоли из хромофобных клеток.

и экспрессия Е-кадгерина. Для ПСО характерным является перинуклеарное расположение цитокератина, тогда как морфологическим маркером РСО является повышенное присутствие клеток (более 70%) с внутрицитоплазматической глобулярной агрегацией цитокератиновых нитей (ФТ). Изменение перинуклеарного паттерна распределения цитокератина на точечный связывают с уменьшением внутриклеточного присутствия адгезивного белка Е-кадгерина, имеющего решающее значение для закрепления цитокератиновых нитей на поверхности клетки и формирования эффективных межклеточных адгезий. Поэтому повышенное накопление в опухолевых клетках ФТ, коррелирующее со снижением образования Е-кадгерина, указывает на ослабление межклеточных связей и повышение риска инфильтративного роста [40].

Следует отметить, что по мере прогрессирующего разрушения промежуточных филаментов внутри цитоскелета происходит снижение рецепторной экспрессии и функциональной активности опухолевых клеток. Исследования, проведенные M. Marques-Pamies et al., подтвердили гетерогенную природу соматотропина и показали, что сочетанная повышенная экспрессия Е-кадгерина и 2-го п/т СР в наибольшей степени ассоциировалась с биохимическим ответом на АС1 [31]. Напротив, снижение этих показателей и избыточное присутствие (более 70%) клеток с ФТ является отражением эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), проявляющегося увеличенными размерами, агрессивным и инвазивным ростом опухоли с склонностью к рецидивированию [41].

В работе J. Gil et al. показано, что ГР-секретирующие опухоли демонстрируют гетерогенную экспрессию паттерна ЭМП-связанных генов, что частично объясняет различную чувствительность к АС1. Например, было обнаружено, что повышение экспрессии в опухолевой ткани гена *RORC*, кодирующего RAR-связанный орфанный рецептор С, ассоциируется с хорошим ответом на АС1, тогда как экспрессия гена *SNAI1* коррелирует с резистентностью к препаратам данной группы [42]. Это подчеркивает сложность прогнозирования и подбора адекватной супрессивной терапии и необходимость подключения дополнительных диагностических средств для решения этой многофакторной клинической задачи.

Представленные авторами результаты пилотного исследования по оценке ОИОС согласуются с литературными данными и подтверждают целесообразность определения интенсивности опухолевого сигнала на Т2-, Т1- и (Т2-Т1)-ВИ в клинической практике. ПСО, отличающиеся гипоинтенсивным сигналом, проявляют хорошую чувствительность к АС1, тогда как гиперинтенсивный сигнал при РСО указывает на слабую чувствительность к АС1 и хороший ответ на АС2. Избыточное присутствие ФТ, низкая экспрессия Е-кадгерина и высокая экспрессия Ki-67 также указывают на предпочтительное использование АС2 [43, 44]. Дальнейшее накопление клинических, радиологических и морфологических данных позволит оценить диагностическую значимость предложенных пороговых значений ОИОС для дифференциальной диагностики ПСО и РСО и оптимизации МТ.

Помимо ОИОС, в качестве маркера предлагается оценка коэффициента гомогенности опухоли, который вычисляется как отношение амплитуды зоны интереса аденомы к амплитуде зоны интереса референсных тканей. Отношение более 1 указывает на более однородное распределение сигнала, чем в референтной ткани, и наоборот. Данный показатель коррелирует с опухолевым объемом, гистологическим подтипом СО, величиной пролиферативного индекса, выраженностью фиброза, иммуногистохимическими показателями, маркерами гипоксии и ангиогенеза. Коэффициент однородности для прогнозирования уменьшения объема более 20% показал величину AUC = 0,810, Se 74%, Sp 82% [26].

Что касается функциональных предикторов, то в настоящее время накоплен большой список биомаркеров, ассоциированных с чувствительностью или рефрактерностью к АС1, однако их клиническое применение затруднено в связи с отсутствием валидных значений точек отсечения. Это связано с фенотипической, радиологической и молекулярной неоднородностью СО. В связи с этим наиболее адекватными являются результаты функциональных тестов и фармакотерапевтического тестирования с использованием АС1 короткого или продленного действия. Данные диагностические пробы переживают свое второе рождение, поскольку в условиях доказанной опухолевой гетерогенности они позволяют зондировать не только рецепторную экспрессию опухолевых клеток, но и интактность пострецепторных механизмов.

К функциональным тестам относятся различные варианты фармакологических проб, выявляющих степень снижения уровня ГР после внутривенного, внутримышечного или подкожного введения октреотида, сопоставляемую с результатами последующего лечения АС1, позволяющими ретроспективно определить наиболее валидные отрезные точки ГР-надира. В работе F. Gatto et al. было показано, что величина снижения уровня ГР более 83% через 6 ч после подкожного введения 100 мкг октреотида указывает на хорошую терапевтическую чувствительность к АС1 по результатам 3 мес. лечения с содержанием уровня ГР менее 2,5 нг/мл (AUC = 0,946, Se 97%, Sp 80%). Результаты ГР-надира через 2 ч после подкожного введения 100 мкг октреотида коррелировали с величиной снижения уровня ИФР-1 через 12 мес. лечения (AUC = 0,935, Se 86%, Sp 94%) [45, 46].

Следует отметить, что значимость функциональных методов трудно переоценить. Что может более достоверно обозначить эффективность, безопасность и переносимость действия препарата, чем его кратковременный прием? При этом значимое снижение уровней ГР и ИФР-1 на фоне пробы с октреотидом свидетельствует не только о высокой рецепторной экспрессии 2-го п/т СР, но и об интактности пострецепторных механизмов. Отдельным диагностическим способом является фармакотерапевтическое тестирование с оценкой результатов краткосрочного (3–6 мес.) приема АС1, которое позволяет исключить возможность получения случайных результатов и получить интегрированный биохимический и опухолевый ответ. Доказано, что 6-месячного пробного лечения АС1 в максимальных дозах

вполне достаточно для подтверждения чувствительности/резистентности к препаратам данной группы, что исключает практику многолетнего назначения неэффективного дорогостоящего препарата и нацеливает врача на необходимость проведения терапевтического маневра. Критерием хорошей чувствительности к АС1 является снижение величины ИФР-1 50% и более от исходного уровня или ее нормализация через 6 мес. лечения АС1 [35]. Фармакотерапевтическое тестирование может применяться при первичной МТ, отсутствии данных относительно рецепторного фенотипа, а также для оценки интактности пострецепторных механизмов.

При отсутствии контроля акромегалии в качестве препарата 2-й линии рекомендуется подключение пэгвисоманта [47]. Для иллюстрации эффективности проведения терапевтического маневра хотелось бы представить данные о лечении пэгвисомантом 54 больных акромегалией (26 мужчин), перенесших нерадикальную аденомэктомию и проявивших резистентность к АС1. Паспортный возраст составил $51,4 \pm 13,4$ года, возраст постановки диагноза – $41,6 \pm 12,5$ года, исходный уровень ИФР-1 – $833,4 \pm 274,5$ нг/мл, исходный ИИ – $3,21 \pm 1,17$, исходный объем опухоли – $8,98 \pm 11,58$ см³, резидуальный объем – $2,44 \pm 3,65$ см³. По данным ИГА (26 пациентов), у 22 выявлена РСО, у 4 – ПСО. У всех пациентов отмечалась низкая экспрессия 2-го п/т ($6,0 \pm 4,1$ балла) и высокая экспрессия 5-го п/т СР ($6,0 \pm 2,8$ балла), что проявлялось

слабой чувствительностью к пролонгированным препаратам АС1: %ДИФР-1 через 3 мес. составил $27,6 \pm 20,9\%$, через 6 мес. – $28,9 \pm 20,4\%$. На фоне проведенного комбинированного лечения в течение 6–45 мес. в дозе 10–30 мг уровень ИФР-1 снизился с $418,8 \pm 164,8$ до $223,6 \pm 94,0$ нг/мл (p^*), величина ИИ уменьшилась с $1,86 \pm 0,68$ до $0,97 \pm 0,39$ (p^*). Прием препарата отличался хорошей переносимостью и эффективностью. Продолженного роста резидуальной опухоли не зафиксировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом гетерогенного множества вариантов СО комбинированное использование методов клинического, радиологического и морфологического обследования позволяет определить биологический сценарий опухолевого развития и прогнозировать лечебный исход. Актуальной является дальнейшая разработка неинвазивных методов диагностики, а также совершенствование прогностических моделей, основанных на современных технологических достижениях. Оптимальная маршрутизация пациентов позволит ускорить диагностический поиск и обеспечить персонализированный подход к лечению больных акромегалией.



Поступила / Received 01.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2024

Принята в печать / Accepted 17.03.2024

Список литературы / References

- Asa SL, Kucharczyk W, Ezzat S. Pituitary acromegaly: not one disease. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(3):C1–C4. <https://doi.org/10.1530/erc-16-0496>.
- Lenders NF, Earls PE, Inder WJ, McCormack AI. The evolution in pituitary tumour classification: a clinical perspective. *Endocr Oncol*. 2023;3(1):e220079. <https://doi.org/10.1530/EO-22-0079>.
- Asa SL. Challenges in the Diagnosis of Pituitary Neuroendocrine Tumors. *Endocr Pathol*. 2021;32(2):222–227. <https://doi.org/10.1007/s12022-021-09678-x>.
- Lee CH. Pituitary Neuroendocrine Tumor: Is It Benign or Malignant? *Brain Tumor Res Treat*. 2023;11(3):173–176. <https://doi.org/10.14791/btrt.2023.0015>.
- Mete O, Wenig BM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Overview of the 2022 WHO Classification of Head and Neck Neuroendocrine Neoplasms. *Head Neck Pathol*. 2022;16(1):123–142. <https://doi.org/10.1007/s12105-022-01435-8>.
- Swanson AA, Erickson D, Donegan DM, Jenkins SM, Van Gompel JJ, Atkinson JL et al. Clinical, biological, radiological, and pathological comparison of sparsely and densely granulated somatotroph adenomas: a single center experience from a cohort of 131 patients with acromegaly. *Pituitary*. 2021;24(2):192–206. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01096-2>.
- Mete O, Asa SL. Structure, Function, and Morphology in the Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors: the Importance of Routine Analysis of Pituitary Transcription Factors. *Endocr Pathol*. 2020;31(4):330–336. <https://doi.org/10.1007/s12022-020-09646-x>.
- Liu X, Dai C, Feng M, Li M, Chen G, Wang R. Diagnosis and treatment of refractory pituitary adenomas: a narrative review. *Gland Surg*. 2021;10(4):1499–1507. <https://doi.org/10.21037/gs-20-875>.
- Akirov A, Asa SL, Amer L, Shimon I, Ezzat S. The Clinicopathological Spectrum of Acromegaly. *J Clin Med*. 2019;8(11):1962. <https://doi.org/10.3390/jcm8111962>.
- Ferrés A, Reyes L, Di Somma A, Topczewski T, Mosteiro A, Guizzardi G et al. The Prognostic-Based Approach in Growth Hormone-Secreting Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET): Tertiary Reference Center, Single Senior Surgeon, and Long-Term Follow-Up. *Cancers (Basel)*. 2022;15(1):267. <https://doi.org/10.3390/cancers15010267>.
- Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>.
- Remba-Shapiro I, Nachtigall LB. Treatment of acromegaly with oral octreotide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024;101888. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2024.101888>.
- Puig-Domingo M, Gil J, Sampedro-Nuñez M, Jordà M, Webb SM, Serra G et al. Molecular profiling for acromegaly treatment: a validation study. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(6):375–389. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0565>.
- Ku CR, Melnikov V, Zhang Z, Lee EJ. Precision Therapy in Acromegaly Caused by Pituitary Tumors: How Close Is It to Reality? *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(2):206–216. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.2.206>.
- Kasuki L, Lamback E, Antunes X, Gadelha MR. Biomarkers of response to treatment in acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2024;19(1):71–80. <https://doi.org/10.1080/17446651.2023.2293107>.
- Găloiu S, Toma ID, Tănăsie DI, Bărbulescu A, Baciu I, Niculescu DA et al. High mortality risk among women with acromegaly still persists. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1348972. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1348972>.
- Gil J, Marques-Pamies M, Sampedro M, Webb SM, Serra G, Salinas I et al. Data mining analyses for precision medicine in acromegaly: a proof of concept. *Sci Rep*. 2022;12(1):8979. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12955-2>.
- Berton AM, Prencipe N, Bertero L, Baldi M, Bima C, Corsico M et al. Resistance to Somatostatin Analogs in Italian Acromegaly Patients: The MISS Study. *J Clin Med*. 2022;12(1):25. <https://doi.org/10.3390/jcm12010025>.
- Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, De Marinis L, Brue T, van der Lans-Bussemaker J et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):525–538. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0239>.
- Soukup J, Hornychova H, Manethova M, Michalova K, Michnova L, Popovska L et al. Predictive and prognostic significance of tumour subtype, SSTR1-5 and e-cadherin expression in a well-defined cohort of patients with acromegaly. *J Cell Mol Med*. 2021;25(5):2484–2492. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16175>.
- Obari A, Sano T, Ohyama K, Kudo E, Qian ZR, Yoneda A et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas: difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including a transitional form. *Endocr Pathol*. 2008;19(2):82–91. <https://doi.org/10.1007/s12022-008-9029-z>.
- Asa SL, Ezzat S. An Update on Pituitary Neuroendocrine Tumors Leading to Acromegaly and Gigantism. *J Clin Med*. 2021;10(11):2254. <https://doi.org/10.3390/jcm10112254>.
- Kasuki L, Gadelha MR. Innovative therapeutics in acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36(6):101679. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101679>.

24. Coopmans EC, Schneiders JJ, El-Sayed N, Erler NS, Hofland LJ, van der Lely AJ et al. T2-signal intensity, SSTR expression, and somatostatin analogs efficacy predict response to pasireotide in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):595–605. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0840>.
25. Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, Nicolau J, Mora M, Palomera E et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4973–4978. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0573>.
26. Kocak B, Durmaz ES, Kadioglu P, Polat Korkmaz O, Comunoglu N, Tanriover N et al. Predicting response to somatostatin analogues in acromegaly: machine learning-based high-dimensional quantitative texture analysis on T2-weighted MRI. *Eur Radiol*. 2019;29(6):2731–2739. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5876-2>.
27. Liu CX, Wang SZ, Heng LJ, Han Y, Ma YH, Yan LF et al. Predicting Subtype of Growth Hormone Pituitary Adenoma based on Magnetic Resonance Imaging Characteristics. *J Comput Assist Tomogr*. 2022;46(1):124–130. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001249>.
28. Tang Y, Xie T, Guo Y, Liu S, Li C, Liu T et al. Analysis of Diffusion-Weighted and T2-Weighted Imaging in the Prediction of Distinct Granulation Patterns of Somatotroph Adenomas. *World Neurosurg*. 2024;182:e334–e343. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.11.107>.
29. Scânteie CL, Leucuța DC, Ghervan C. The therapeutic response of somatotropinomas according to the T2-weighted signal intensity on the MRI. *Med Pharm Rep*. 2021;94(4):425–433. <https://doi.org/10.15386/MPR-1299>.
30. Анциферов МБ, Петряйкин АВ, Алексеева ТМ, Пронин ЕВ, Хоружая АН, Тамаева СМ. Современные возможности опухолю-ориентированной диагностики и лечения акромегалии. *Фарматека*. 2023;(3):78–88. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.3.78-88>.
31. Antsiferov MB, Petryaykin AV, Alexeeva TM, Pronin EV, Khoruzhaya AN, Tamaeva SM. Modern possibilities of tumor-oriented diagnosis and treatment for acromegaly. *Farmateka*. 2023;(3):78–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.3.78-88>.
32. Marques-Pamies M, Gil J, Jordà M, Puig-Domingo M. Predictors of Response to Treatment with First-Generation Somatostatin Receptor Ligands in Patients with Acromegaly. *Arch Med Res*. 2023;54(8):102924. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.102924>.
33. Durmuş ET, Atmaca A, Kefeli M, Çalişkan S, Mete O, Aslan K et al. Age, GH/IGF-1 levels, tumor volume, T2 hypointensity, and tumor subtype rather than proliferation and invasion are all reliable predictors of biochemical response to somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly: A clinicopathological study. *Growth Horm IGF Res*. 2022;67:101502. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2022.101502>.
34. Tomasik A, Stelmachowska-Banaś M, Maksymowicz M, Czajka-Oraniec I, Raczkiwicz D, Zieliński G et al. Clinical, hormonal and pathomorphological markers of somatotroph pituitary neuroendocrine tumors predicting the treatment outcome in acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:957301. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.957301>.
35. Biagetti B, Iglesias P, Villar-Taibo R, Moure MD, Paja M, Araujo-Castro M et al. Factors associated with therapeutic response in acromegaly diagnosed in the elderly in Spain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:984877. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.984877>.
35. Giustina A, di Filippo L, Uygun MM, Frara S. Modern approach to resistant acromegaly. *Endocrine*. 2023;80(2):303–307. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03317-7>.
36. Pronin VS, Antsiferov MB, Alexeeva TM, Pronin EV. Using a Precision Approach to Optimize the Drug Therapy of Patients With Acromegaly Syndrome. In: Ahmad M (ed.). *The Pituitary Gland – An Overview of Pathophysiology and Current Management Techniques*. London: IntechOpen; 2023, pp. 25–44. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1001376>.
37. Ezzat S, Caspar-Bell GM, Chik CL, Denis MC, Domingue MÈ, Imran SA et al. Predictive markers for postsurgical medical management of acromegaly: a systematic review and consensus treatment guideline. *Endocr Pract*. 2019;25(4):379–393. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0500>.
38. Ezzat S, Wang R, Pintilie M, Asa SL. FGFR4 polymorphic alleles modulate mitochondrial respiration: A novel target for somatostatin analog action in pituitary tumors. *Oncotarget*. 2017;8(2):3481–3494. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13843>.
39. Chiloire S, De Marinis L. The immune microenvironment in somatotropinomas: from biology to personalized and target therapy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(2):283–295. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09782-1>.
40. Fougner SL, Lekva T, Borota OC, Hald JK, Bollerslev J, Berg JP. The expression of E-cadherin in somatotroph pituitary adenomas is related to tumor size, invasiveness, and somatostatin analog response. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2334–2342. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2197>.
41. Nishioka H, Haraoka J, Akada K. Fibrous bodies are associated with lower GH production and decreased expression of E-cadherin in GH-producing pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(6):768–772. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01921.x>.
42. Gil J, Marques-Pamies M, Vallasi E, García-Martínez A, Serra G, Hostalot C et al. Implications of Heterogeneity of Epithelial-Mesenchymal States in Acromegaly Therapeutic Pharmacologic Response. *Biomedicines*. 2022;10(2):460. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020460>.
43. Gliga MC, Tătăranu LG, Popescu M, Chinezu L, Paşcanu MI. Immunohistochemical evaluation of biomarkers with predictive role in acromegaly: a literature review. *Rom J Morphol Embryol*. 2023;64(1):25–33. <https://doi.org/10.47162/RJME.64.1.03>.
44. Alhambra-Expósito MR, Ibáñez-Costa A, Moreno-Moreno P, Rivero-Cortés E, Vázquez-Borrego MC, Blanco-Acevedo C et al. Association between radiological parameters and clinical and molecular characteristics in human somatotropinomas. *Sci Rep*. 2018;8(1):6173. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24260-y>.
45. Gatto F, Feelders RA, van der Pas R, Kros JM, Waaijers M, Sprij-Mooij D et al. Immunoreactivity score using an anti-ss2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):E66–E71. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2609>.
46. Wang L, He X, Lu L, Chen L, Peng C, Shao C, Ge R. Clinicopathological Analysis of Densely and Sparsely Granulated Somatotroph Tumors of Pituitary. *World Neurosurg*. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.02.115>.
47. Gadelha MR, Kasuki L. Refractory somatotroph adenomas. *Pituitary*. 2023;26(3):266–268. <https://doi.org/10.1007/s11102-023-01324-5>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Пронин, В.С. Пронин, М.Б. Анциферов

Концепция и дизайн исследования – Е.В. Пронин, В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, А.В. Петряйкин, А.М. Лапшина, Л.С. Урусова

Написание текста – Е.В. Пронин, В.С. Пронин

Сбор и обработка материала – Е.В. Пронин, В.С. Пронин, Т.М. Алексеева, А.Н. Хоружая, С.М. Тамаева

Обзор литературы – Е.В. Пронин, В.С. Пронин

Анализ материала – Е.В. Пронин, В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, А.В. Петряйкин, А.М. Лапшина, Л.С. Урусова

Статистическая обработка – Е.В. Пронин, В.С. Пронин

Редактирование – М.Б. Анциферов, В.С. Пронин, А.В. Петряйкин, А.М. Лапшина

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Пронин

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin, Mikhail B. Antsiferov

Study concept and design – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin, Mikhail B. Antsiferov, Alexey V. Petraikin, Anastasia M. Lapshina,

Liliya S. Urusova

Text development – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin

Collection and processing of material – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin, Tatiana M. Alexeeva, Anna N. Khoruzhaya, Safi M. Tamaeva

Literature review – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin

Material analysis – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin, Mikhail B. Antsiferov, Tatiana M. Alexeeva, Alexey V. Petraikin, Anastasia M. Lapshina,

Liliya S. Urusova

Statistical processing – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin

Editing – Mikhail B. Antsiferov, Vyacheslav S. Pronin, Alexey V. Petraikin, Anastasia M. Lapshina

Approval of the final version of the article – Evgeny V. Pronin

Информация об авторах:

Пронин Евгений Вячеславович, врач-эндокринолог высшей категории эндокринологического отделения для взрослых, Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>; r-wp@mail.ru

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5045-798X>; vspronin@yandex.ru

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Департамента здравоохранения города Москвы по эндокринологии, президент, Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; antsiferov@rambler.ru

Петряйкин Алексей Владимирович, д.м.н., врач-рентгенолог, ведущий научный сотрудник, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>; alexeypetraikin@gmail.com

Алексеева Татьяна Марковна, врач-эндокринолог высшей категории, заведующая эндокринологическим отделением для взрослых, Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>; mamamarka@yandex.ru

Лапшина Анастасия Михайловна, к.м.н., врач-патологоанатом, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 115478, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>

Урусова Лилия Сергеевна, к.м.н., руководитель референс-центра патоморфологических и иммуногистохимических методов исследований, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 115478, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>

Хоружая Анна Николаевна, врач-рентгенолог, младший научный сотрудник, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4857-5404>; a.khoruzhaya@nrcmr.ru

Тамаева Сафи Мухтаровна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0006-4140-0942>; safitamaeva@yandex.ru

Information about the authors:

Evgeny V. Pronin, Endocrinologist of the Highest Category of the Endocrinological Department for Adults, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>; r-wp@mail.ru

Vyacheslav S. Pronin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Endocrinology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5045-798X>; vspronin@yandex.ru

Mikhail B. Antsiferov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Specialist of the Moscow Department of Health in Endocrinology, President, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; antsiferov@rambler.ru

Alexey V. Petraikin, Dr. Sci. (Med.), Radiologist, Leading Researcher, Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Bldg. 1, Petrovka St., Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>; alexeypetraikin@gmail.com

Tatiana M. Alexeeva, Endocrinologist of the Highest Category of the Endocrinological Department for Adults, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>; mamamarka@yandex.ru

Anastasia M. Lapshina, Cand. Sci. (Med.), Pathologist, National Medical Research Center of Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>

Liliya S. Urusova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Reference Center for Pathomorphological and Immunohistochemical Research Methods, National Medical Research Center of Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>

Anna N. Khoruzhaya, Radiologist, Junior Researcher, Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Bldg. 1, Petrovka St., Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4857-5404>; a.khoruzhaya@nrcmr.ru

Safi M. Tamaeva, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-4140-0942>; safitamaeva@yandex.ru