

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пронин В.С., Анциферов М.Б., Васильев Ю.А., Петрякин А.В., Алексеева Т.М., Пронин Е.В., Хоружая А.Н., Тамаева С.М. Роль магнитно-резонансной томографии в реализации прецизионного подхода к лечению акромегалии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 2. С. 78-94. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-2-78-94>
(<https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-2-78-94>)

Акромегалия - хроническое, прогрессирующее и потенциально летальное заболевание, сложность курации которого обусловлена наличием множественных иммуногистологических подтипов (п/т) соматотрофных опухолей (СО), различающихся между собой по клиническому течению, сценарию развития, иммунологическому профилю и чувствительности к лечению. СО составляют 15-20% всех гипофизарных опухолей и, согласно 5-й редакции классификации эндокринных и нейроэндокринных опухолей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2022 г., идентифицируются как "нейроэндокринные СО гипофиза, которые экспрессируют преимущественно гормон роста (ГР) и образованы из PIT-1 клеточной линии" [1, 2]. По данным международных регистров, распространенность акромегалии по обращаемости составляет 30-140 случаев на 1 млн жителей, при активном скрининге - 480-1034 случая на 1 млн жителей [3-5]. Средний додиагностический период составляет 8-10 лет, в связи с чем к моменту диагноза у 65% пациентов уже выявляются макроаденомы гипофиза с признаками интраселлярной и интракраниальной компрессии. Выраженность соматических, полиорганных и обменных нарушений непосредственно зависит от степени и длительности гиперпродукции ГР и гормона-посредника - инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1), что повышает значимость своевременной диагностики и адекватного лечения заболевания [6-8].

Синдромальный статус акромегалии проявляется многообразием существующих вариантов спорадических или генетически детерминированных опухолевых морфотипов СО с различной степенью дифференцировки, гормональной и пролиферативной активности. В современный список СО включены моноцеллюлярные [плотно- (ПСО) и редкогранулированные (PCO), маммосоматотрофные] и бицеллюлярные (сомато-лактотрофные) неоплазии. Реже наблюдаются низкодифференцированные гистологические п/т (зрелые плюригормональные опухоли PIT1-линии, незрелые опухоли PIT1-линии и опухоли из ацидофильных стволовых клеток), характеризующиеся небольшой секреторной активностью, но ускоренным и инвазивным ростом. Следует отметить, что в связи с высоким риском инвазивного роста, рецидивирования и малигнизации редкогранулированные и плюригормональные опухоли PIT1-линии внесены в особую группу агрессивных опухолей, требующих комплексного лечения и пожизненного динамического контроля [1, 9, 10].

Около 80% существующих СО приходится на ПСО и PCO, принципиально отличающихся выраженностью цитоплазматического присутствия ГР-содержащих гранул, локализацией цитокератина, рецепторным фенотипом, клиническим течением и лечебным прогнозом. Фенотипические различия проявляются обратной мембранной рецепторной экспрессией 2-го и 5-го п/т соматостатиновых рецепторов (СР), что определяет их избирательную чувствительность или резистентность к аналогам соматостатина (АС) [11].

В большинстве случаев патогенез ПСО связан с активирующей мутацией *GNAS*-гена, кодирующего стимулирующую субъединицу гетеротримерного G-белка, вызывающую гиперактивацию путей, зависимых от циклического аденозинмонофосфата, повышенную секрецию ГР и моноклональную пролиферацию соматотрофов. Эти опухоли наблюдаются в 30-50% случаев, формируются на IV-VI декадах жизни, отличаются сохранной видовой специализацией, медленным интраселлярным ростом и высокой секреторной активностью. При электронной микроскопии в опухолевых клетках выявляются хорошо развитый грубый эндоплазматический ретикулум, большой комплекс Гольджи, множественные перинуклеарно расположенные промежуточные нити кератина и многочисленные крупные (300-600 нм) электронно-плотные секреторные гранулы, содержащие ГР. Завершенность клеточной дифференцировки проявляется интактностью рецепторного фенотипа с доминирующей экспрессией 2-го п/т СР, обеспечивающей хорошую чувствительность к АС 1-й генерации (АС1). Биохимическая ремиссия и уменьшение объема опухоли при использовании АС1 наблюдается у 65-90% пациентов с ПСО [11, 12]. При генетическом анализе ПСО подразделяют на 2 транскриптомические группы с наличием или отсутствием *GNAS*-мутации. Последняя содержит фиброзные тельца и именуется как "промежуточный" морфотип с измененными функциональными свойствами [13, 14].

Менее дифференцированные PCO наблюдаются в 15-35% случаев. В отличие от ПСО, они характеризуются ускоренным экстрацеллярным и инвазивным ростом, приводящим к интракраниальной компрессии, зрительным и нейрососудистым нарушениям. PCO состоят из слегка эозинофильных или хромофобных клеток, которые редко либо фокально позитивны на ГР и негативны к α -субъединице. Цитоплазма PCO содержит редко представленные мелкие секреторные гранулы и юкстануклеарные глобулярные агрегации промежуточных цитокератинсодержащих филаментов (фиброзные тела), которые служат отличительной чертой этого типа опухоли. Опухолевые клетки отличаются повышенной митогенной активностью и низкой экспрессией адгезивного белка E-кадгерина, способствующих ускоренному нарастанию опухолевой массы и

ЮНЕСКО по теме "Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема" ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва)"

ОТПРАВИТЬ СТАТЬЮ
([HTTPS://ENDOCRINOLOGY-JOURNAL.RU/RU/PAGES/PUBLISH-SSR-290134B29814FFFFFF27C2229](https://endocrinology-journal.ru/ru/pages/publish-SSR-290134b29814ffffff27c2229))

Купить номер
(<http://www.medknigaservis.ru/catalog>)

Оформить подписку
(https://www.akc.ru/itm/y_endokrinolog-novosti-mneniy_a-obuc_henief/)

ВСКРЫТИЕ
ОТКРОВЕННЫЕ ИНТЕРВЬЮ
О МЕДИЦИНЕ И ЖИЗНИ
перейти на канал
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

(https://www.youtube.com/playlist?list=PL_1JRysEtNI65WkdJ72-dvpySUz0QJsmi)

Консультант за 5 минут
экспертная служба

(https://5mcc.vshouz.ru/?utm_source=getar.ru&utm_medium=

МЕДИЦИНА СЕГОДНЯ

ФГБУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко»
Кафедра эндокринологии и цифровой медицины
НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА
Межрегиональный научно-практический конгресс
16 июня 2023 г., г. Москва, ул. Русаковская, 2/а, Отель Holiday Inn

Новые технологии в лечении сахарного диабета
(https://endocrinology-journal.ru/ru/conf_news/441.html?SSR-290134b29814ffffff27c_07e712229)

Уважаемые коллеги, приглашаем Вас принять участие в Межрегиональном научно-практическом конгрессе: "Новые технологии в лечении сахарного диабета" Дата: 16 июня 2023 г. Время: 10:00 (Москва) Место:

инвазивному распространению. Характерны относительно меньшая плотность 2-го п/т и снижение соотношения между 2-м и 5-м п/т СР, что обуславливает резистентность к АС1. Этот наиболее проблемный для курации морфотип манифестирует в молодом возрасте, отличается выраженным масс-эффектом, рецидивирующим течением и резистентностью к лучевому и медикаментозному воздействию (рис. 1) [11, 12, 15].

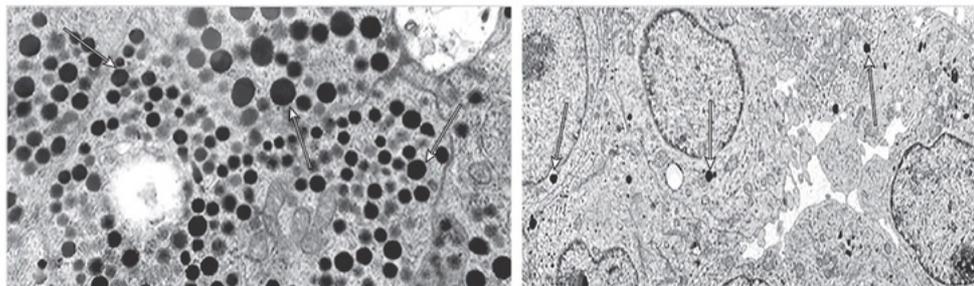


Рис. 1. Ультраструктурные признаки плотно- и редкогранулированных опухолей (стрелками указаны гранулы, содержащие гормон роста) [16]

Отмечено, что гетерогенность служит ключевой особенностью нейроэндокринных неоплазий, включающих широкий спектр клинических, функциональных и патогистологических характеристик, что изначально затрудняет своевременную постановку диагноза, лечебный прогноз и подбор адекватного медицинского пособия [17]. В связи с этим актуально выделение клинических гуморальных и морфологических предикторов конкретного опухолевого гистотипа, позволяющих предсказать наиболее вероятный сценарий опухолевого развития, склонность к рецидивированию и чувствительность к фармакотерапии АС.

В современный арсенал дифференциально-диагностического поиска при акромегалии включены методы гормональной, инструментальной и морфологической диагностики. Ведущие гормональные показатели, определяющие секреторную активность заболевания, - определение концентрации ИРФ-1 и ГР [спорадическая секреция и определение величины ГР-надира на фоне ОГТТ (оральный глюкозотолерантный тест)]. Морфологическая диагностика удаленного опухолевого материала включает электронную микроскопию и иммуногистохимический анализ, способные определять степень грануляции, наличие фиброзных тел, выраженность экспрессии 2-го и 5-го п/т СР, уровень антител к ГР, пролактину, цитokerатину, Е-кадгерину, а также величину пролиферативного индекса Ki-67 [15, 18, 19].

Согласно международным рекомендациям, алгоритм медицинской помощи при акромегалии включает хирургические, медикаментозные и лучевые методы лечения, эффективность которых зависит от своевременности постановки диагноза, успешности применения клинических и опухоль-ориентированных методов диагностики, а также от степени реализации возможностей дифференцированного врачебного подхода. Эндоскопическая аденомэктомия считается первой линией медицинского пособия, радикальность которого при микроаденомах наблюдается в 85-90%, при макроаденомах - только в 40-50% случаев, что требует подключения вторичной медикаментозной терапии (МТ) [7, 20].

Современная фармакотерапия акромегалии включает продленные формы синтетических АС первого и второго поколения, селективные агонисты дофамина, антагонист рецепторов ГР. АС занимают особое место в МТ акромегалии, поскольку оказывают выраженное антисекреторное и антипролиферативное действие. В настоящее время выделяют 2 генерации АС, различающиеся направленностью действия на определенные п/т СР. АС1 - октреотид и ланреотид, преимущественно связываются со 2-м п/т СР, тогда как при низкой плотности 2-го п/т препаратом выбора будет АС 2-й генерации (АС2), действующий на 5-й п/т СР. Поскольку ПСО отличаются повышенной экспрессией 2-го п/т СР, для них характерна хорошая реакция на АС1, что не показательно для РСО, клетки которых проявляют большую экспрессию к 5-му п/т СР и обладают хорошей чувствительностью к АС2 [21, 22].

Данные иммуногистохимического анализа чрезвычайно важны для определения дальнейшей тактики лечения и подбора лекарственного препарата. К сожалению, иммунофенотипический анализ возможен только после проведения нейрохирургического вмешательства (и при наличии патоморфологической лаборатории) и недоступен для пациентов, имеющих соматические противопоказания к операции, нуждающихся в предоперационной лекарственной подготовке или отказавшихся от хирургического лечения. В связи с этим для реализации прецизионного подхода и дифференцированного лечения необходимо внедрение в клиническую практику дополнительных предикторов, позволяющих судить об особенностях биологического поведения СО и чувствительности к планируемой молекулярно-таргетной фармакотерапии.

Такую возможность предоставляет магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением, используемая для топической диагностики аденом гипофиза, ее объемных и текстурных характеристик, вектора распространения, а также радиологического сопровождения эффективности лечебных мероприятий. Согласно консенсусным соглашениям, МРТ и гормональная диагностика служат "золотым стандартом" для преоперативного исследования опухолей гипофиза [23-25].

Отель Holiday Inn Moscow Sokolniki,
Зал: Деловой центр - Международная,
Москва...



XXXVI Международный конгресс с курсом эндоскопии "Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний"
(https://endocrinology-journal.ru/ru/conf_news/440.html?SSr=290134b29814ffffff27c_07e712229)

XXXVI Международный конгресс с курсом эндоскопии "Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний" С 6 по 9 июня 2023 года в формате OnLine пройдет XXXVI Международный конгресс с курсом эндоскопии "Новые технологии в диагностике и лечении..."



Международный научно-практический форум "Высокие технологии в современной хирургии"
(https://endocrinology-journal.ru/ru/conf_news/439.html?SSr=290134b29814ffffff27c_07e712229)

В настоящее время медицина высоких технологий является практически самой динамично развивающейся отраслью, что стало возможным благодаря активному внедрению в практику инновационного оборудования, созданного на основе последних научно-технических разработок. Сочетание...



(<http://www.geotar.ru>).



(<https://www.rosmedlib.ru>).



(<https://www.lsgear.ru>)
XFrom=journal_endo)



(<https://vshouz.ru>)
XFrom=journal_endo)

Прицельное МРТ турецкого седла и гипоталамо-гипофизарной области включает исследование в корональной и сагиттальной плоскости с помощью T1-взвешенных изображений (T1-ВИ) и быстрых T2-ВИ последовательностей в режиме спин-эхо; T1-ВИ выполняются до и после внутривенного контрастного усиления. Наиболее информативными считаются исследования на томографах с индукцией магнитного поля 1,5-3,0 Тл.

Толщина срезов должна быть не более 3 мм с минимальным промежутком между срезами для предотвращения пропуска небольших объектов. Пространственное разрешение в плоскости среза (in-plane resolution) выбирается максимальным, с учетом необходимости поддержания высокого отношения сигнал/шум. Диагностика микроаденом предполагает высокое пространственное разрешение с рекомендуемой толщиной срезов 1-1,2 мм и выполнением пре- и постконтрастных исследований на основе импульсных последовательностей градиентного эха 3D T1-ВИ. Современные подходы демонстрируют эффективность применения тонкослойной МРТ гипофиза с реконструкцией, использующей алгоритмы на основе глубокого обучения. Опухоли демонстрируют задержку накопления контрастного вещества и визуализируются гипоинтенсивными в ранние фазы контрастирования относительно интактной ткани аденогипофиза, быстро накапливающей контраст [25, 26].

Следует отметить, что режимы МРТ-сканирования на основе T2* и диффузионно-взвешенных импульсных последовательностей, а также последовательностей, взвешенных по неоднородности магнитной восприимчивости (SWI), зачастую неинформативны ввиду большой неоднородности магнитного поля на основании черепа, что вызывает артефакты. Эффективные в этих условиях импульсные последовательности в режиме T2-ВИ также достаточно устойчивы к модификациям параметров сканирования. Они используют, как правило, технологии сбора данных на основе быстрого спин-эха (FSE, TSE) с временем TE 80-100 мс. Относительный тканевой контраст для T2-ВИ достаточно устойчивый для разных МР-томографов, а использование рефокусирующих 180-градусных радиочастотных импульсов позволяет минимизировать неоднородность локального магнитного поля.

Развивающиеся технологии шиммирования, многоканальной передающей радиочастотной системы и др. позволяют более широко использовать диффузионно-взвешенные импульсные последовательности в анатомически сложных областях и расширить перспективы применения различных видов взвешенности для визуализации малых объектов. Другим важным шагом в направлении повышения информативности МРТ для диагностики аденом гипофиза стала унификация режимов сканирования с целью выполнения максимально стандартизованного количественного анализа и динамического контроля.

Алгоритм описания МРТ-исследования гипоталамо-гипофизарной области включает предоставление информации о размерах и форме опухоли, наличии кист или кровоизлияний внутри опухоли, ее взаимосвязи с оптическими путями и окружающими структурами. Отмечаются экстраселлярное распространение, степень инвазии в кавернозный и/или клиновидный синусы, тип пневматизации клиновидного синуса.

Опухоли гипофиза различаются по размеру, плотности, направлению экстраселлярного роста, выраженности инвазии в окружающие структуры и гормональной активности.

Усредненный диаметр вычисляется по формуле $(a+b+c)/3$, где a , b и c - горизонтальный, вертикальный и переднезадний диаметры (в миллиметрах) соответственно. Наибольший диаметр оценивается как максимальный.

Объем опухолевой ткани определяется по формуле Di Chiro и Nelson: $(A \times B \times C \times \pi/6)$, где A - сагиттальный, B - фронтальный, C - аксиальный размеры (в сантиметрах) [25].

Иногда используется формула овала, предложенная Lundin и Pedersen: $0,5 \times \text{ширина} \times \text{длина} \times \text{высота}$. Согласно размерам наибольшего диаметра и объему, выделяют микроаденомы (<10 мм, объем <0,51 мл), макроаденомы (10-40 мм, объем 0,52-8,16 мл) и гигантские аденомы (>40 мм, объем >8,16 мл) (рис. 2). Инвазию кавернозного и клиновидного синусов (0-4-й степени) оценивают с использованием классификации E. Knosp и J. Hardy. Для комплексной оценки экстраселлярного роста используется SIPAP (suprasellar, infrasellar, parasellar, anterior, posterior) МРТ-классификация (SIPAP - tumor extension in parasellar, suprasellar, infrasellar, anterior and posterior directions), характеризующая степень расширения опухоли в супра-, инфра- и параселлярном, а также в переднем и заднем направлениях [16, 27].

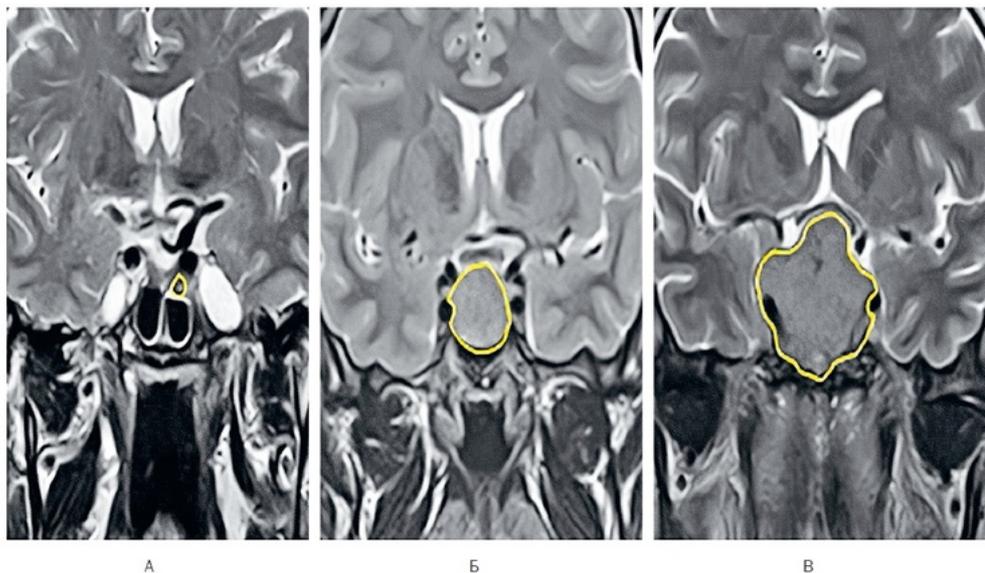


Рис. 2. Различие аденом по размерам: микроаденомы (<10 мм, объем <0,51 мл)
 А – плотногранулированные соматотрофные опухоли 6,5×6,3×10,6 мм (0,21 мл); макроаденомы (10–40 мм, объем 0,52–8,16 мл);
 Б – редкогранулированные соматотрофные опухоли 21,4×22,6×18,2 мм (4,6 мл); гигантские аденомы (>40 мм, объем >8,16 мл);
 В – редкогранулированные соматотрофные опухоли 38,7×42,7×37,0 мм (32,0 мл). T2-взвешенные изображения, опухоль обведена желтым контуром (из базы Московского регистра больных акромегалией).

Среди параметров, оцениваемых при проведении МРТ, - локализация опухоли в пределах турецкого седла и сосудистая плотность. ГР-секретирующие опухоли проявляют склонность к инфраселлярному распространению с костной инвазией, в то время как гормонально-неактивные опухоли чаще демонстрируют супраселлярное расширение через диафрагмальное отверстие [28]. Несмотря на то что, в отличие от других тропных опухолей, СО имеют наименьшую плотность микрососудов, активный инвазивный рост прямо коррелирует с повышенным ангиогенезом. В макроаденомах сосудистая плотность выше, чем в микроаденомах. Также отмечается ожидаемая обратная корреляция между возрастом и сосудистой плотностью опухолей, подтверждая, что возраст пациента может оказывать влияние на степень неоваскуляризации аденом гипофиза [29]. Важной опцией считается определение гомогенности (или гетерогенности) опухолевой ткани на основе T2-ВИ и изменения интенсивности сигнала до и после контрастирования. Гетерогенность опухоли фиксируется при наличии геморрагий, кистозной или некротической дегенерации. Для определения консистенции и плотности опухоли используется магнитно-резонансная (МР) эластография [25].

Дополнительную информацию предоставляет контрастное усиление, которое проводится путем внутривенного введения гадолиний-содержащих соединений и оценивается по сравнительной скорости накопления и вымывания контраста в нормальной и опухолево-измененной тканях гипофиза. Выделяют легкую, умеренную и выраженную степени контрастного усиления. Первые две обозначают ситуации, при которых накопление контраста в солидной части опухоли значительно ниже, чем у пула крови, тогда как выраженную степень контрастного усиления регистрируют, если усиление опухоли соответствует контрастированию кровеносного сосуда. Показано, что СО отличаются значительно меньшими скоростями накопления и выведения контраста по сравнению с пролактиномами и гормонально-неактивными опухолями, что согласуется с вышепредставленными данными. ПСО часто имеют более слабое контрастное усиление по сравнению с РСО. При этом наиболее значима не ранняя, а отсроченная фаза для выявления и дифференциальной диагностики соматотропином [2, 29, 30] (следует напомнить, что использование гадолиния противопоказано больным с почечной недостаточностью в силу высокого риска развития системного фиброза).

Интенсивность опухолевого сигнала на T2-взвешенных изображениях

В последние десятилетия появились работы, указывающие на возможность с помощью МРТ не только судить о наличии новообразования гипофиза, его размерах и направлении роста, но и прогнозировать конкретный морфофункциональный фенотип СО. Исследования показали, что, в отличие от других тропных опухолей, ГР-секретирующие неоплазии отличаются вариабельностью интенсивности сигнала на T2-ВИ МРТ, что свидетельствует об их патоморфологическом и клиническом различии [23, 31].

Согласно базовым принципам формирования МРТ-изображения, после применения радиочастотного возбуждающего импульса начинается восстановление спинов из плоскости XY, перпендикулярной направлению оси Z-, вдоль которой направлено основное магнитное поле. Этот процесс определяет T1-релаксацию и T1-взвешенность изображения. Одновременно начинается расфазировка спинов в плоскости XZ. Этот процесс перехода от состояния совпадения фаз к отсутствию фазы именуется T2-релаксацией и характеризует T2-взвешенность. Величина T2-релаксации ткани зависит от ряда факторов, в том числе таких, как неоднородность магнитного поля, что более точно характеризуется T2*-релаксацией.

Рефокусирующий 180-градусный импульс в спин-эхо последовательности помогает сгладить эти внешние воздействия, формируя истинную T2-взвешенность вместо T2*. Относительное снижение сигнала на T2-ВИ означает укорочение времени T2-релаксации. T2-ВИ требуют больших, чем при T1, интервалов TE и TR.

Вместе с тем активное применение фильтров на этапе реконструкции изображений приводит к дополнительным искажениям текстуры исходного изображения, хотя при этом достигается повышение отношения сигнал/шум. Подобная обработка изображений будет затруднять применение текстурного анализа и метода гистограмм.

По степени интенсивности сигнала относительно серого вещества головного мозга среди соматотропином выделяют гипо-, изо- и гиперинтенсивные опухоли, отличающиеся рецепторным фенотипом, биологическим поведением и чувствительностью к традиционной фармакотерапии. Представленные радиологические характеристики соответствуют плотногранулированным, промежуточным и редкогранулированным морфотипам СО [32].

Определение величины относительной интенсивности сигнала (ОИС) на T2-ВИ МРТ давно включено в международные клинические рекомендации и служит облигатным биомаркером для дифференцированной диагностики СО и оптимизации ведения пациентов [33]. В настоящее время используются 3 метода классификации ОИС опухоли на T2-ВИ МРТ [1 качественный (визуальный) и 2 количественных (метод соотношения сигналов и метод 3 тканей)]. Независимо от используемых методов в анализе МР-томограмм принимают участие 2 независимых рентгенолога, лишенных информации относительно морфологического диагноза изучаемого новообразования [20, 34].

Качественный метод считается наиболее доступным и включает визуальную оценку интенсивности опухоли относительно окружающих тканей. Для этого используется корональное T2-ВИ опухоли гипофиза, в качестве контрольной ткани - серое вещество лобной или височной доли. Образование регистрируется как гипо-, изо- или гиперинтенсивное при опухолевом сигнале ниже, равном или выше интенсивности серого вещества. С учетом простоты визуальной оценки ряд авторов отдают данному методу предпочтение для определения ОИС опухоли гипофиза и прогнозирования клинических и лечебных исходов. Однако следует указать, что качественный анализ подвержен вариабельности субъективного восприятия, зависит от качества записи и уступает цифровым методам в возможности стандартизации и проведения внутри- и межгруппового сравнительного количественного анализа [34, 35].

Метод относительного сигнала предполагает сравнение интенсивности 2 зон интересов (опухоль и окружающей ткани) с вычислением ОИС. Здесь также предпочтительнее использовать корональную проекцию, в которой размер опухоли наибольший и при выделении зоны сравнения можно избежать крупных сосудов, геморрагических, кистозных или некротических областей. В качестве основы для сравнения часто используют серое вещество височной доли, поскольку оно, по мнению F. Tortora и соавт., имеет схожую интенсивность сигнала с нормальной тканью гипофиза [36]. Другие авторы в качестве ткани сравнения предлагают использовать серое или белое вещество лобной доли, путамен, варолиев мост, ножку мозжечка, а также ликвор [30, 32, 37].

В работе I. Potorac и соавт. представлены данные мультицентрического исследования ГР-секретирующих аденом у 120 пациентов с акромегалией. Для оценки T2-интенсивности использовалась простая градуированная шкала. Как показали результаты, ОИС между зонами интереса (опухоль и серого вещества головного мозга) для гипоинтенсивных опухолей составила 0,76 (-24%), тогда как для изо- и гиперинтенсивных опухолей: 1,05 (+5%) и 1,23 (+23%) соответственно [38].

Метод 3 тканей включает сравнительную количественную оценку интенсивности 3 зон интересов (опухоль, серого и белого вещества головного мозга) и позволяет более точно стратифицировать интенсивность опухолевого сигнала для последующего сопоставительного анализа. В качестве иллюстрации можно привести пример, приведенный в статье F. Bonneville и соавт.: "исходя из интенсивности сигнала белого вещества 290, опухоли 349 и серого вещества 451 при использовании метода соотношения опухоль будет считаться гипоинтенсивной, тогда как при подсчете по методу 3 тканей данная опухоль будет считаться изоинтенсивной". Сравнительные данные используемых методов представлены в табл. 1 [20].

Таблица 1. Сравнение методов оценки интенсивности опухолевого сигнала на T2-взвешенных изображениях магнитно-резонансной томографии [20]

Визуальный метод	Метод относительного сигнала	Метод 3 тканей
<i>Гиперинтенсивная опухоль</i>		
Более интенсивная, чем серое вещество	ОИС $\geq 1,2$	Сигнал > сигнала серого вещества
<i>Изоинтенсивная опухоль</i>		
Интенсивность, сходная с серым веществом	$0,8 < \text{ОИС} < 1,2$ Сигнал < сигнала серого вещества и > сигнала белого вещества	
<i>Гипоинтенсивная опухоль</i>		
Интенсивность менее, чем серое вещество	ОИС $\leq 0,8$	Сигнал < сигнала белого вещества

Здесь и в табл. 2: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Некоторые авторы предлагают комплексную оценку ОИС опухоли на T1-ВИ и T2-ВИ, нормализованных по внутреннему референсному региону. При этом в связи с имеющимся расхождением используемых методик подчеркивается актуальность выбора эталонных тканей с целью определения ОИС и необходимости создания согласованного протокола для проведения и оценки МРТ-исследования [35, 38]. Это же касается выделения пороговых значений ОИС опухоли для T2-ВИ в качестве предиктора биохимического ответа на терапию AC1 [39].

Следует отметить, что механизм взаимосвязи интенсивности T2-сигнала и морфологическим п/т соматотропином до конца не изучен. Авторы не смогли обнаружить корреляции между МР-сигналом и содержанием амилоидной, фиброзной ткани или железа. Предполагают, что гипоинтенсивность опухоли на T2-ВИ обусловлена повышенным количеством ГР-содержащих везикул и высокой активностью аппарата Гольджи. Вследствие интенсивной гормональной активности в секреторных клетках ПСО накапливается высокая интрагрануляционная концентрация белка, которая снижает время T2-релаксации, способствуя уменьшению опухолевого сигнала [16, 40]. По мнению других авторов, молекулярная гетерогенность секреторной ткани, возможно, обусловлена обильным присутствием в ней ацетилированных и фосфорилированных молекул ГР, а также нековалентно-связанных олигомерных форм ГР, более склонных к образованию свободных радикалов, а также дисульфидно-связанных олигомеров, что в целом может объяснить феномен гипоинтенсивности, наблюдаемый на T2-ВИ. Отмечено, что наличие признаков кистозной и некротической дегенерации опухолевой ткани представляется как гипоинтенсивная зона на T1-ВИ и как гиперинтенсивная область на T2-ВИ ввиду увеличения содержания свободной жидкости [25, 41].

Несмотря на отсутствие единого мнения о природе существующих изменений, выявленный феномен различной относительной интенсивности сигнала на T2-ВИ среди СО способствовал созданию диагностического метода, позволяющего судить о морфофункциональных особенностях соматотропином, прогнозировать риск продолженного роста резидуальной опухоли, а также чувствительность к AC1. Согласно данным литературы, T2-гипоинтенсивные соматотропиномы наблюдаются в 30-50%, гиперинтенсивные - в 29%, изоинтенсивные - в 19,3% случаев, что примерно совпадает с данными о распространенности плотно-, редкогранулированных и промежуточных гистотипов СО [32]. Показано, что у 83,3% больных с ПСО величина ОИС была < 1 , тогда как у 53% больных с РСО - > 1 [16, 42].

Если судить о прикладном значении своевременного определения ОИС опухоли на T2-ВИ МРТ, то эта опция может успешно использоваться в следующих целях:

1. Диагностика патоморфологического варианта СО, прогнозирование ее биологического поведения, радикальности оперативного вмешательства и рисков продолженного роста резидуальной опухоли.
2. Прогнозирование биохимического и опухолевого ответа на первичную или вторичную МТ AC1 либо AC2.
3. Создание комплексных прогностических моделей, определяющих оптимальную схему хирургического и медикаментозного лечебного пособия.

Прогноз патоморфологического варианта определения клинического течения и рецидивной активности соматотрофных опухолей

Полученные данные свидетельствуют, что величина интенсивности опухолевого сигнала на T2-ВИ служит маркером клеточной грануляции и предиктором чувствительности к AC1, способствуя, таким образом, неинвазивной преоперативной классификации соматотропином. T2-гипоинтенсивные опухоли относятся к плотногранулированному морфотипу и отличаются малыми размерами, меньшей инвазией в кавернозный синус, более редкой компрессией хиазмы, относительно высоким уровнем ИРФ-1 и лучшей чувствительностью к AC1 по сравнению с изо- и гиперинтенсивными неоплазиями. С другой стороны, наличие T2-гиперинтенсивного сигнала указывает на присутствие РСО, характеризующихся слабым биохимическим и опухолевым ответом на прием AC1. При морфологическом сравнении резистентные опухоли отличаются большим максимальным диаметром и инвазивным ростом по сравнению с опухолями, чувствительными к AC1 [28]. В обследованной F. Bonneville и соавт. когорте больных акромегалией объем

гипоинтенсивных опухолей составлял 1158 мм³, изоинтенсивных - 2017 мм³, тогда как гиперинтенсивных - 4767 мм³, что свидетельствует о повышенной пролиферативной активности клеток РСО и согласуется с данными других авторов [20, 43, 44]. Как правило, РСО разрушают дно турецкого седла и иногда "проваливаются" в клиновидную пазуху. Супраселлярное распространение этих опухолей встречается реже. Сочетание радиологических и клинических признаков позволяет предполагать, что гипо-, изо- и гиперинтенсивные опухоли представляют собой биологически разные гистологические подгруппы с различным клиническим сценарием [18, 20, 45].

В работе С.-Х. Liu и соавт. представлены результаты радиологического и морфологического сопоставления с участием 70 послеоперационных пациентов с акромегалией. У 36 больных были выявлены ПСО, у 34 - РСО. Гендерные различия проявлялись в большей представленности ПСО у мужчин и РСО у женщин. Возраст диагноза у больных с РСО был относительно ниже, чем у пациентов с ПСО. Кроме того, сравнивали средний и максимальный диаметры опухоли, изолированную и относительную интенсивность сигнала на T2-ВИ, а также особенности контрастного усиления и степень инвазивности кавернозного синуса по шкале Кносп. Согласно полученным результатам, средний и максимальный диаметры опухолей при ПСО и РСО составили 1,77 против 2,45 см и 1,95 против 3,0 см соответственно. Наблюдалась значимая межгрупповая разница ОИС на T2-ВИ. При этом 86,1% ПСО выглядели как гипоинтенсивные, а 38,2% РСО были гиперинтенсивными. Обнаружена достоверная разница в оценке степени инвазивности по Кносп в пользу РСО ($p=0,004$). Степень контрастного усиления РСО была значительно выше, чем у ПСО ($p=0,001$). Таким образом, авторы подтверждают наличие значимых различий между ПСО и РСО в размерах новообразования, изолированной и относительной интенсивности сигнала T2, степени контрастного усиления и инвазивности. По сравнению с визуальной оценкой количественный сравнительный метод может более объективно отражать разницу в ОИС на T2-ВИ [16].

В ретроспективном исследовании D. Lewis и соавт. изучали возможность использования количественных различий в ОИС для прогнозирования гистотипа гипофизарных опухолей. Были проанализированы исходные МРТ-изображения 38 соматотропином, 7 из них относились к РСО, 6 - к промежуточному типу и 25 - к ПСО. Для каждой опухоли определяли средние значения интенсивности сигнала, взвешенные по T1 и T2, нормализованные по отношению либо к белому веществу семиовального центра, либо к ликвору. Полученные данные сопоставляли с результатами гормонального анализа и послеоперационной биопсии. Исследование показало, что по сравнению с ПСО РСО отличались большим объемом, инвазивным ростом и высокими показателями ОИС на T2-ВИ, а также высоким соотношением T2/T1. При проведении ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic - операционная характеристика приемника) была выявлена прогностическая значимость ОИС для выявления гистологических п/т СО (площадь под кривой составила 0,87-0,95). Авторы заключают, что использование количественных параметров ОИС позволяет проводить неинвазивную дифференциальную диагностику между гистологическими п/т СО [23].

Перспективным направлением представляется применение гистограммного анализа T2-ВИ для преоперативной классификации СО. В данной методике показатели T2 интенсивности включаются в нормализованные гистограммы кривых распределения интенсивности МР-сигнала с выделением пика, амплитуды и дисперсии. Полученные результаты анализа T2-гистограмм (ОИС на T2-ВИ и T2-гомогенность) коррелировали с гистологическими данными и степенью чувствительности к АС1. ОИС на T2-ВИ была наименьшей в гипоинтенсивных и наибольшей в гиперинтенсивных опухолях ($0,66\pm 0,10$ против $1,07\pm 0,11$; $p<0,001$). При сопоставлении с морфологическим диагнозом РСО имели более высокую T2-интенсивность по сравнению с ПСО. По мнению авторов, T2-интенсивность опухоли, ее гомогенность и дисперсия отражают фундаментальные структурные свойства новообразования, поэтому учет этих показателей при "гистограммном" анализе будет способствовать идентификации различных гистологических п/т, что крайне важно при планировании лечебных мероприятий [46].

Согласно литературным данным, эффективность радикального хирургического вмешательства варьирует от 32 до 85% в зависимости от размера опухоли, выраженности инвазии кавернозного синуса, квалификации нейрохирурга и используемых критериев контроля. Определение степени инвазии служит важным предиктором успешного хирургического пособия. Так, при неинвазивных опухолях (0-2-й степени по классификации Кносп) хирургическая ремиссия наблюдалась у 56% больных акромегалией, тогда как при инвазивных СО (3-4-й степени) - только у 19% [25].

Неоднозначность хирургических исходов способствовала развитию прогностического направления, определяющего результативность планируемого хирургического пособия и необходимость подключения адъювантного лечения. Помимо послеоперационной динамики гормонального профиля, среди клинических биомаркеров, позволяющих прогнозировать вероятность послеоперационной ремиссии, выделяют исходные показатели секреторной активности опухоли, ее объем, консистенция, характер экстраселлярного распространения, а также качественные радиологические признаки инвазивного роста. Позднее в общий список были добавлены количественные МРТ и иммунофенотипические характеристики СО [15, 47-49].

Согласно результатам хирургического лечения 124 больных акромегалией с макроаденомой гипофиза, послеоперационная ремиссия в Т2-гипер-, изо- и гипоинтенсивных группах наблюдалась в 54,5; 68,7 и 80,7% случаев соответственно. Эти данные свидетельствуют, что предоперационная оценка интенсивности опухолевого сигнала на Т2-ВИ может быть дополнительным предиктором хирургической ремиссии у пациентов с макроаденомой гипофиза [50].

Таким образом, предварительное определение ОИС опухоли на Т2-ВИ в сочетании с морфологическими и гормональными признаками позволяет косвенно судить о патоморфологическом варианте СО, агрессивности опухолевого развития, возможности радикального удаления и склонности к рецидивированию.

Прогноз биохимического и опухолевого ответа на первичное или вторичное медикаментозное лечение аналогами соматостатина 1-й и 2-й генерации

Отмечено, что примерно 50-60% больных акромегалией неадекватно контролируются при МТ АС1 методом "проб и ошибок", и это вызывает необходимость выделения предикторов чувствительности к данной группе препаратов [18, 19]. Известно, что резистентность опухолевых клеток к АС1 обусловлена снижением плотности, функциональной целостности или соматическими мутациями 2-го п/т СР, а также нарушением внутриклеточных пострецепторных механизмов, принимающих участие в реализации супрессивного сигнала. Клинический показатель резистентности к АС1 - отсутствие нормализации ИРФ-1 в течение 6 мес лечения в максимальных дозах [51]. При этом, как правило, не уточняется, о резистентности к какому опухолевому морфотипу, собственно, идет речь.

В настоящее время сформировалось устойчивое мнение, что при существующем разнообразии соматотрофных неоплазий с различной степенью клеточной дифференцировки не может быть однозначной реакции опухолевых клеток на один и тот же таргетный препарат. Поэтому, не отрицая доли участия рецепторных и пострецепторных нарушений, есть все основания полагать, что ведущий вклад в формирование феномена резистентности вносит недифференцированный подход к МТ без учета особенностей рецепторного фенотипа конкретных гистотипов СО. Имеется немало примеров, когда простая замена АС1 на АС2 ликвидирует длительно наблюдаемую "резистентность" и способствует достижению контроля акромегалии [52, 53]. Согласно данным Московского регистра больных акромегалией, если в неселективной группе контроль заболевания при первичной или вторичной МТ АС1, независимо от длительности лечения, наблюдался в 48-58% случаев, то в селективной группе (со снижением ИРФ-1 через 3 мес терапии АС1 >70% исходного уровня) медикаментозная ремиссия достигалась у 72-80% больных [54].

С внедрением прецизионного подхода принципиально изменилась стратегия лекарственной терапии. Если раньше путем *ex juvantibus* осуществлялись длительный подбор и титрация препарата для СО с неизвестной рецепторной экспрессией, то в настоящее время приоритетной стратегией считают первичное выяснение конкретного рецепторного фенотипа, определяющего степень чувствительности к избирательным таргетным препаратам. Такой подход ускоряет выбор оптимального лекарства, значительно повышает качество лечения и снижает финансовые затраты [21, 55].

К настоящему времени выделен целый ряд клинических и молекулярных маркеров, ассоциированных с резистентностью к АС1, которые, по сути, стали разноплановыми характеристиками РСО, включая и показатель ОИС на Т2-ВИ [56-58].

Связь между Т2-взвешенной интенсивностью сигнала опухоли гипофиза и ответом на вторичную МТ АС1 у пациентов с акромегалией впервые была изучена М. Puig-Domingo и соавт. Были обследованы 62 пациента с активной акромегалией, прошедших нерадикальное хирургическое вмешательство. С помощью метода 3 тканей резидуальная опухоль была классифицирована как гипер-, изо- и гипоинтенсивная аденома на Т2-ВИ. На основании до- и послеоперационного сопоставления выявлена сходная интенсивность опухоли и резидуальной ткани, что доказывает отсутствие влияния оперативного вмешательства на данный показатель. В дальнейшем пациенты в течение 12 мес получали АС1 в максимально эффективных дозах с последующим гормональным и МР-контролем. Уже через 6 мес у 71% пациентов с Т2-гипоинтенсивностью наступила нормализация уровня ИРФ-1 по сравнению с 20% пациентов с Т2-гиперинтенсивными опухолями. Через 12 мес лечения у 62% больных из Т2-гипоинтенсивной группы сохранялся контроль акромегалии, тогда как в гиперинтенсивной группе положительной динамики не наблюдалось. Авторы заключают, что использование величины ОИС опухоли на Т2-ВИ позволяет прогнозировать долгосрочную результативность вторичной МТ АС1 [41].

Последующие работы подтвердили первоначальные выводы, что гипоинтенсивные соматотропиномы имеют лучший терапевтический ответ после операции и длительного лечения АС1. Также было продемонстрировано, что Т2-взвешенный сигнал МРТ прогнозирует реакцию соматотропином не только на АС1, но и на АС2, поскольку наличие гиперинтенсивного опухолевого сигнала считается показанием к назначению АС2, влияющего на 5-й п/т СР [32, 56, 57].

Предиктивные возможности количественной оценки ОИС на Т2-взвешенных МР-изображениях для определения чувствительности к АС1 изучены в работе М. Shen и соавт. Были обследованы 92 "наивных" пациента с активной акромегалией, которые в течение 3 мес получали предоперационную терапию АС1. Интенсивность опухолевого сигнала определялась в сравнении с белым веществом лобной доли. На основании результатов лечения все больные были разделены на 2 группы: чувствительные (52 человека) или резистентные (40 человек) к АС1. ОИС у чувствительных к АС1 больных составила 0,93 (1,05), 0,78-1,14 [Me (M), 25-75%] против 1,46 (1,51), 1,18-1,84 у резистентных больных ($p=0,001$), что подтверждает предиктивное значение данного показателя для прогнозирования биохимической чувствительности. Пороговое значение Т2 ОИС для определения биохимической чувствительности составило 1,205, с чувствительностью 81,5% и специфичностью 77,3%. Таким образом, авторы подтверждают, что с помощью Т2 ОИС можно предсказывать биохимическую эффективность АС1 при акромегалии [37].

К настоящему времени накопилось много работ, посвященных прогнозированию 6-12-месячной эффективности первичной МТ АС1 у "наивных" больных акромегалией с Т2-гипо- и гиперинтенсивными опухолями.

Результаты подтверждают более выраженный биохимический и опухолевый ответ у больных с гипоинтенсивными опухолями по сравнению с гиперинтенсивными. Таким образом, изначальное определение интенсивности опухолевого сигнала позволяет стратифицировать пациентов, наиболее чувствительных к АС1. Поскольку МРТ, в отличие от хирургического лечения, проводится всем пациентам, настоятельно рекомендуется включать Т2-сигнал в список высокодоказательных рекомендаций для идентификации пациентов, чувствительных к лечению АС1. В связи с наблюдаемым сходством в клиническом поведении авторы предлагают объединить больных с изо- и гиперинтенсивным Т2-сигналом в негипоинтенсивную категорию [20, 32, 36].

Прогностические модели, определяющие оптимальную схему лечебного пособия

Величина ОИС СО на Т2-ВИ активно используется при создании прогностических моделей эффективности хирургического или медикаментозного лечения. Выше показано, что в ГР-секретирующих опухолях интенсивность Т2-сигнала МРТ коррелирует с гистологическими п/т СО, а также пре- и постоперативной биохимической чувствительностью к АС1 [45]. Сочетание гиперинтенсивного сигнала МРТ вместе со снижением уровня ГР <50% при проведении пробы с октреотидом коррелирует с отсутствием контроля акромегалии через 6-12 мес лечения АС1 и указывает на необходимость рассмотреть другие терапевтические опции, например назначение антагонистов рецепторов ГР (пэзвисомант) или АС2. Напротив, выявление гипоинтенсивного сигнала у пациентов с нерадикально проведенной аденомэктомией позволяет прогнозировать хорошую чувствительность к АС1 [41].

В ходе проведенного А.М. Verton и соавт. ретроспективного мультицентрового обследования 96 больных выявлено, что ведущими маркерами резистентности к АС1 были низкая экспрессия 2-го п/т СР, повышение содержания низкомолекулярного цитокератина и Т2- изо/гиперинтенсивность МР-сигнала. По данным А. Feres и соавт., мембранная экспрессия 2-го п/т СР ≥ 5 баллов по IRS (англ. Immunoreactive score) служит отрезной точкой при прогнозировании долгосрочной эффективности АС1 с чувствительностью 86% и специфичностью 91% [18, 34].

По данным F. Nista и соавт., учет 3 параметров [дихотомический возраст (старше или моложе 40 лет), исходный уровень ИРФ-1 и Т2-взвешенный опухолевой сигнал] могут оказать помощь для прогнозирования снижения ИРФ-1 >50% после 6-месячного лечения АС1 и предупреждения негативных последствий лечебного подхода методом "проб и ошибок".

Выявленная корреляция между наличием гипоинтенсивного опухолевого сигнала на Т2-ВИ и процентом снижения уровня ИРФ-1 через 6 мес лечения АС1 указывает на возможность использования этого биомаркера для прогнозирования эффективности лечения АС1 [3].

Показано, что старший паспортный возраст, невысокие исходные уровни ГР и ИРФ-1 на момент постановки диагноза, малый объем, гипоинтенсивность опухоли на Т2-взвешенных МР-изображениях и наличие ПСО позволяют прогнозировать биохимический ответ на терапию АС1. Напротив, молодой возраст пациентов, высокий предоперационный уровень ГР и/или ИРФ-1, наличие 26 степени инвазии по шкале Кносп, гиперинтенсивность опухоли на Т2-взвешенных МР-изображениях и редкогранулированный гистотип связаны с худшими послеоперационными и клиническими исходами [34, 58].

Метаанализ, проведенный S. Ezzat и соавт., показал, что основными предикторами чувствительности к АС1 стали экспрессия 2-го п/т СР, опухолевый морфотип и ОИС на Т2-ВИ. Наличие ПСО, гипоинтенсивного сигнала на Т2-ВИ более достоверно указывают на чувствительность к АС1, тогда как высокая экспрессия 2-го п/т СР в качестве изолированного предиктора в 50% случаев не гарантирует хорошего биохимического ответа, что может быть обусловлено наличием пострецепторных нарушений [59]. В этой связи хотелось бы отметить приоритетную диагностическую значимость использования оценочных тестов с октреотидом или

фармакотерапевтического тестирования с АС1, поскольку полученное достоверное снижение ГР (ИРФ-1) будет одновременно указывать как на достаточную плотность 2-го п/т СР, так и на интактность пострецепторных механизмов в опухолевых клетках.

Перспективным будет поиск новых методов мультипараметрической МРТ-визуализации и радиомических подходов к анализу МР-изображений при диагностике соматотрофных опухолей гипофиза. Наряду с оценкой ОИС на Т2-ВИ в ряде работ для более точной диагностики морфологических п/т используется текстурный анализ опухолевой ткани, что помогает предоставить больше информации для определения степени грануляции соматотрофных опухолей и прогнозирования клинических исходов [60-62].

Таким образом, величина ОИС соматотрофной опухоли на Т2-ВИ служит знаковым предиктором опухолевого морфотипа и рецепторной экспрессии, что указывает на практическую значимость включения данного показателя в клинические и прогностические модели. К сожалению, в России данный радиологический метод дифференциальной диагностики СО и представленные технологии пока недоступны для рутинного применения в силу практического неиспользования цифровых методов определения ОИС. Как правило, используется визуальный способ с упомянутыми выше ограничениями. Ниже представлены первые отечественные результаты использования количественного способа оценки ОИС на Т2-ВИ МРТ у больных акромегалией для прогноза гистологического п/т СО и чувствительности к АС.

Материал и методы

В группу ретроспективного анализа были включены 26 пациентов (8 мужчин) с акромегалией, перенесших нерадикальную аденомэктомию и длительно получающих АС1. По данным иммуногистохимического анализа у 14 больных выявлена ПСО, у 12 - РСО. Возраст диагноза составил $47,1 \pm 15,4$ против $38,4 \pm 10,9$ года, ($p=0,22$). Характеристики больных представлены в табл. 2.

Таблица 2. Гормональные, морфологические и иммунологические показатели у больных с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями

Морфотипы	ИРФ-1 индекс исходный	Объем опухоли, см ³	Суммарная инвазия	Экспрессия 2-го п/т СР по IRS, баллы	Экспрессия 5-го п/т СР по IRS, баллы	Соотношение баллов 2/5 п/т СР по IRS	Разница баллов 2-го и 5-го п/т СР	KI-67, %	ИРФ-1 индекс на фоне АС1
ПСО	2,9±0,8	4,4±6,6	6,1±2,7	10,7±2,1	4,0±3,6	4,5±3,4	7,0±3,3	6,3±3,4	0,99±0,2
PCO	2,5±0,7	12,9±9,9	8,5±2,1	6,3±3,7	5,6±3,1	1,6±1,5	1,3±4,0	8,4±3,7	1,41±0,4
p	0,24	0,0052	0,024	0,0038	0,14	0,027	0,022	0,13	0,0050

Радиологическое исследование было проведено на высокопольных МР-томографах с индукцией магнитного поля в 1,5-3 Тесла. Толщина срезов 2-3 мм. Все исследования содержали Т1- и Т2-взвешенные режимы высокого разрешения, применяемые при сканировании гипоталамо-гипофизарной области. В работе использовался способ соотношения сигналов, в ходе которого рассчитывалась интенсивность зон интереса опухолей на Т2-ВИ и Т1-ВИ относительно серого вещества головного мозга согласно формуле:

$$\text{Sotn} = (\text{Sop} - \text{Scв}) / \text{Scв} \times 100\%,$$

где Sotn - относительный МР-сигнал (относительная интенсивность МР-сигнала) опухоли в процентах относительно сигнала от серого вещества, Sop - МР-сигнал от опухоли, Scв - МР-сигнал от серого вещества. Данная формула предоставляет данные ОИС в %: гиперинтенсивные опухоли будут иметь положительные значения, гипоинтенсивные - отрицательные, в то время как простое деление сигналов показывает ОИС в относительных единицах. Расчет ОИС опухолей гипофиза позволил компенсировать различия в параметрах МРТ-сканирования и объединить результаты для различных плоскостей визуализации. Степень инвазии в окружающие опухоль анатомические структуры оценивали согласно классификации Knosp и Hardy. Объем опухоли рассчитывали по формуле Di Chio и Nelson. Сравнения двух групп проводили по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Анализ зависимостей проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

При визуальной оценке ОИС ПСО выглядят более "темными" относительно серого вещества головного мозга и сохранной ткани аденогипофиза, тогда как РСО, напротив, отличаются более ярким изображением относительно ткани сравнения (рис. 3).

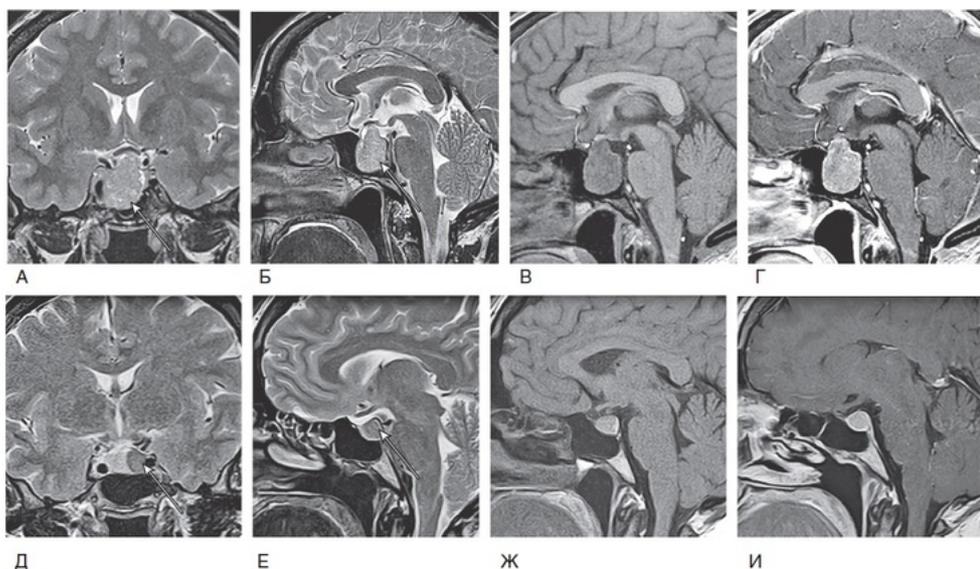


Рис. 3. Примеры T2, T1 и T1-взвешенных изображений с контрастным усилением магнитно-резонансных томографических изображений пациентов до инициирования лечения (из базы Московского регистра больных акромегалией: А-Г – пациентка Е., 1973 г.р. Редкогранулированная соматотрофная опухоль. Объем 8,67 мл; Д-З – пациентка В., 1966 г.р. Плотногранулированная соматотрофная опухоль. Объем 1,12 мл)
 А, Б – корональные и сагитальные T2-взвешенные изображения; В – сагитальное T1-взвешенное изображение; Г – сагитальное T1-взвешенное изображение с контрастным усилением у пациентки с редкогранулированной соматотрофной опухолью; Д, Е – корональные и сагитальные T2-взвешенные изображения; Ж – сагитальное T1-взвешенное изображение; И – сагитальное T1-взвешенное изображение с контрастным усилением у пациентки с плотногранулированной соматотрофной опухолью.

PCO имеет большую интенсивность сигнала относительно серого вещества головного мозга на T2-ВИ (рис. 3А, Б), тогда как PCO выглядит более "темным" образованием (рис. 3Д, Е). PCO демонстрирует более интенсивное и гетерогенное контрастное усиление (рис. 3Г), PCO контрастируется более однородно и менее интенсивно (рис. 3И). Аденомы на рисунках обозначены белыми стрелочками.

При проведении количественной оценки во всех проанализированных случаях было установлено, что PCO имеют статистически значимую более низкую величину ОИС на T2-ВИ по сравнению с PCO: -20,4% (-11,1; -28,8) против 14,3% (28,0; 4,4), указана медиана (75; 25-й перцентиль) ($p=0,0001$) (рис. 4).

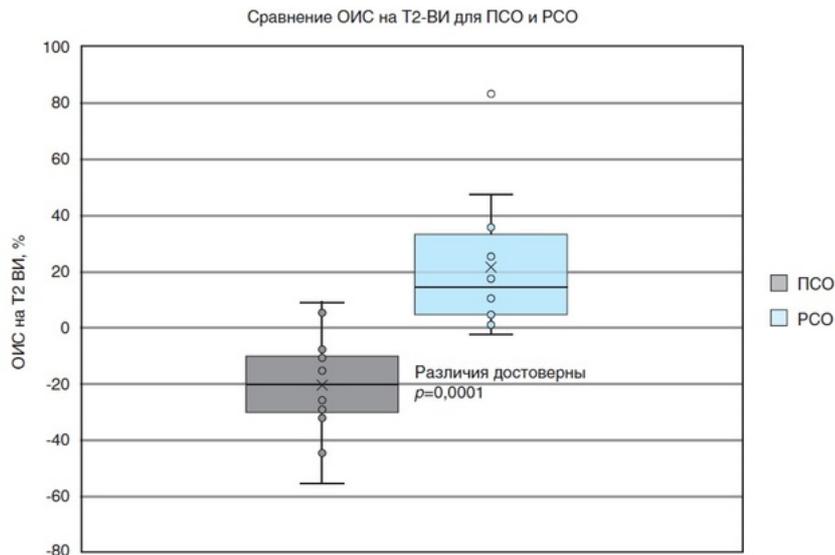


Рис. 4. Относительная интенсивность сигнала (ОИС) плотно- (PCO) и редкогранулированной соматотрофных опухолей (PCO) на T2-взвешенном изображении (T2-ВИ)

В ходе проведенного корреляционного анализа была выявлена статистически значимая обратная связь между ОИС на T2-ВИ МРТ, с одной стороны, и количеством баллов 2-го п/т СР ($r= -0,66, p=0,0003$), разницей баллов между 2-м и 5-м п/т СР ($r= -0,55, p=0,0057$), а также процентом снижения уровня ИРФ-1 через 3 мес от начала лечения АС1 ($r= -0,51, p=0,0103$), с другой.

При сравнении эффективности длительного лечения АС1 было показано статистически значимое различие итоговых значений ИРФ-1 индекса у больных с гипо- и гиперинтенсивным сигналом на T2-ВИ: 0,90 (0,85; 1,1) против 1,36 (0,85; 1,10) ($p=0,0050$). Это доказывает предиктивную роль определения ОИС опухоли на T2-ВИ МРТ для прогнозирования гистологического п/т СО, характера рецепторной экспрессии и чувствительности к АС1 (рис. 5).

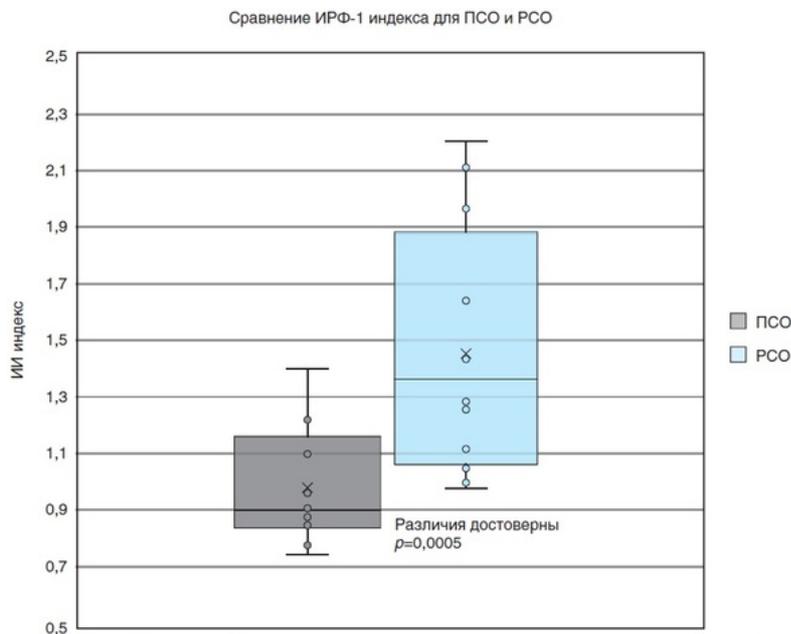


Рис. 5. Итоговая величина ИРФ-1 индекса больных с относительным гипо- и гиперинтенсивным сигналом на T2-взвешенных изображениях
 ПСО – плотногранулированная соматотрофная опухоль; PCO – редкогранулированная соматотрофная опухоль.

Для оценки прогностической значимости величины ОИС в предсказании морфотипа СО был проведен ROC-анализ. ROC AUC (площадь под кривой) для T2-ВИ составил 0,952 (доверительный интервал 0,878-1,000), точность 0,953 (доверительный интервал 0,821-1,000), чувствительность 1,000 (1,000-1,000), специфичность 0,857 (0,674-1,000), NPV (Negative predictive value): 0,857, PPV (Positive predictive value): 1,000. Отрезная точка (cut-off) составила 2,7%. Значения ОИС менее -2,7% для T2-ВИ указывают на наличие ПСО (рис. 6).

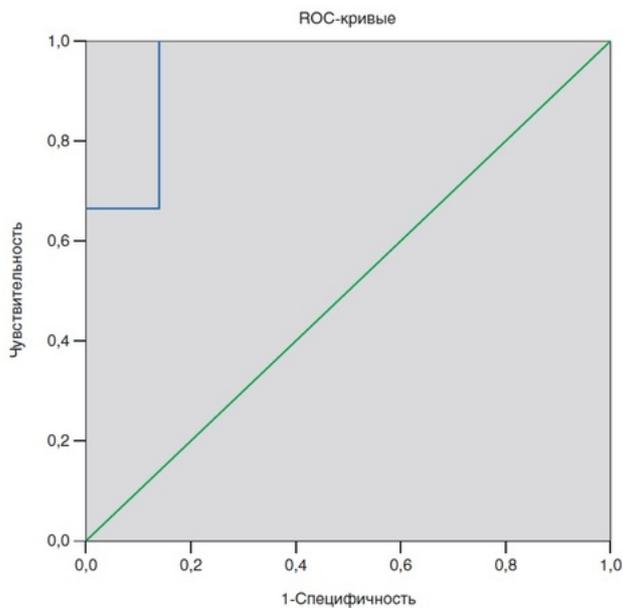


Рис. 6. ROC-анализ разделения опухолей гипофиза на плотно- и редкогранулированных соматотрофные опухоли по данным T2-взвешенного изображения

Таким образом, представленные авторами результаты пилотного исследования подтверждают целесообразность определения ОИС на T2-ВИ и согласуются с вышеприведенными данными литературы. Дальнейшее накопление сопоставительных клинических, радиологических и морфологических данных позволит оценить диагностическую значимость предложенного порогового значения ОИС для дифференциальной диагностики плотно- и редкогранулированных СО, а также оптимизации МТ.

Заключение

1. Оптимизация лечения синдрома акромегалии непосредственно связана с реализацией прецизионного подхода, направленного на предварительное выявление иммуногистологического п/т СО, определяющего особенность ее клинического течения и чувствительность к МТ.
2. T2-взвешенная МРТ представляет собой эффективный инструмент для уточнения патоморфологического строения СО, клинического прогноза и выбора оптимальной схемы лечения, в связи с чем представляется целесообразным включение данного цифрового показателя в первичный протокол радиологического анализа больных акромегалией.

3. Внедрение в отечественную клиническую практику количественного анализа ОИС на Т2-ВИ будет способствовать расширению прогностических возможностей МРТ, повышению качества дифференциальной диагностики СО и более продуктивному использованию таргетной терапии у пациентов с синдромом акромегалии.

Литература

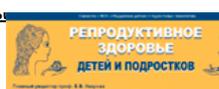
1. Asa S.L., Ezzat S. An update on pituitary neuroendocrine tumors leading to acromegaly and gigantism // J. Clin. Med. 2021. Vol. 10, N 11. Article ID 2254. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10112254> (<https://doi.org/10.3390/jcm10112254>)
2. Tsukamoto T., Miki Y. Imaging of pituitary tumors: an update with the 5th WHO classifications - part 1. Pituitary neuroendocrine tumor (PitNET)/pituitary adenoma // Jpn. J. Radiol. 2023. Feb 24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11604-023-01400-7> (<https://doi.org/10.1007/s11604-023-01400-7>)
3. Nista F., Corica G., Castelletti L. et al. Clinical and radiological predictors of biochemical response to first-line treatment with somatostatin receptor ligands in acromegaly: a real-life perspective // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2021. Vol. 12. Article ID 677919. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.677919> (<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.677919>)
4. Rosario P.W. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population // Pituitary. 2011. Vol. 14. P. 217-221. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0281-0> (<https://doi.org/10.1007/s11102-010-0281-0>)
5. Schneider H.J., Sievers C., Saller B. et al. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2008. Vol. 69, N 3. P. 432-435. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03221.x> (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03221.x>)
6. Gadelha M.R., Kasuki L., Lim D.S.T., Fleseriu M. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update // Endocr. Rev. 2019. Vol. 40, N 1. P. 268-332. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00115> (<https://doi.org/10.1210/er.2018-00115>)
7. Giustina A., Barkhoudarian G., Beckers A. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: a consensus // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2020. Vol. 21, N 4. P. 667-678. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z> (<https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>)
8. Fleseriu M., Barcan A., Del Pilar Schneider M. et al. Prevalence of comorbidities and concomitant medication use in acromegaly: analysis of real-world data from the United States // Pituitary. 2022. Vol. 25, N 2. P. 296-307. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01198-5> (<https://doi.org/10.1007/s11102-021-01198-5>)
9. Lopes M.B.S. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary // Acta Neuropathol. 2017. Vol. 134, N 4. P. 521-535. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1769-8> (<https://doi.org/10.1007/s00401-017-1769-8>)
10. Kontogeorgos G., Thodou E., Osamura R.Y., Lloyd R.V. High-risk pituitary adenomas and strategies for predicting response to treatment // Hormones (Athens). 2022. Vol. 21, N 1. P. 1-14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42000-021-00333-y> (<https://doi.org/10.1007/s42000-021-00333-y>)
11. Akirov A., Asa S.L., Amer L. et al. The clinicopathological spectrum of acromegaly // J. Clin. Med. 2019. Vol. 8, N 11. Article ID 1962. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8111962> (<https://doi.org/10.3390/jcm8111962>)
12. Mete O., Lopes M.B. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors // Endocr. Pathol. 2017. Vol. 28, N 3. P. 228-243. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z> (<https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>)
13. Rymuza J., Kober P., Rusetska N. et al. Transcriptomic classification of pituitary neuroendocrine tumors causing acromegaly // Cells. 2022. Vol. 11, N 23. Article ID 3846. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11233846> (<https://doi.org/10.3390/cells11233846>)
14. Akkus G., Odabaş F., Sözütok S. et al. Novel classification of acromegaly in accordance with immunohistochemical subtypes: is there really a clinical relevance? // Horm. Metab. Res. 2022. Vol. 54. P. 37-41. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1685-0655> (<https://doi.org/10.1055/a-1685-0655>)
15. Tomasik A., Stelmachowska-Banas M., Maksymowicz M. et al. Clinical, hormonal and pathomorphological markers of somatotroph pituitary neuroendocrine tumors predicting the treatment outcome in acromegaly // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2022. Vol. 13. Article ID 957301. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.957301> (<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.957301>)

16. Liu C.-X., Wang S.-Z., Heng L.-J. et al. Predicting subtype of growth hormone pituitary adenoma based on magnetic resonance imaging characteristics // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2022. Vol. 46, N 1. P. 124-130. DOI: <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001249> (<https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001249>)
17. Asa S.L., Kucharczyk W., Ezzat S. Pituitary acromegaly: not one disease // *Endocr. Relat. Cancer.* 2017. Vol. 24, N 3. P. C 1-C 4. DOI: <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0496> (<https://doi.org/10.1530/ERC-16-0496>)
18. Berton A.M., Prencipe N., Bertero L. et al. Resistance to somatostatin analogs in italian acromegaly patients: the MISS Study // *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 12, N 1. Article ID 25. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12010025> (<https://doi.org/10.3390/jcm12010025>)
19. Puig-Domingo M., Gil J., Sampedro-Nuñez M. et al. Molecular profiling for acromegaly treatment: a validation study // *Endocr. Relat. Cancer.* 2020. Vol. 27. P. 375-389. DOI: <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0565> (<https://doi.org/10.1530/ERC-18-0565>)
20. Bonneville F., Riviere L.-D., Petersen S. et al. MRI T2 signal intensity and tumor response in patients with GH-secreting pituitary macroadenoma: PRIMARYS post-hoc analysis // *Eur. J. Endocrinol.* 2019. Vol. 180, N 3. P. 155-164. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0254> (<https://doi.org/10.1530/EJE-18-0254>)
21. Gadelha M.R., Wildemberg L.E., Kasuki L. The future of somatostatin receptor ligands in acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022. Vol. 107, N 2. P. 297-308. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab726> (<https://doi.org/10.1210/clinem/dgab726>)
22. Lim D.S.T., Freseriu M. Personalized medical treatment of patients with acromegaly: a review // *Endocr. Pract.* 2022. Vol. 28, N 3. P. 321-332. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.12.017> (<https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.12.017>)
23. Lewis D., Roncaroli F., Kearney T. et al. Quantitative magnetic resonance-derived biomarkers as predictors of function and histotype in adenohypophyseal tumours // *Neuroendocrinology.* 2022. Vol. 112. P. 276-286. DOI: <https://doi.org/10.1159/000516823> (<https://doi.org/10.1159/000516823>)
24. Bashari W.A., Senanayake R., Fernández-Pombo A. et al. Modern imaging of pituitary adenomas // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 33, N 2. Article ID 101278. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.05.002> (<https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.05.002>)
25. Gadelha M.R., Barbosa M.A., Lamback E.B. et al. Pituitary MRI standard and advanced sequences: role in the diagnosis and characterization of pituitary adenomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022. Vol. 107, N 5. P. 1431-1440. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab901> (<https://doi.org/10.1210/clinem/dgab901>)
26. Potorac I., Petrossian P., Daly A.F. et al. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly // *Endocr. Relat. Cancer.* 2016. Vol. 23, N 11. P. 871-881. DOI: <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0356> (<https://doi.org/10.1530/ERC-16-0356>)
27. Anwar S.S.M., Hilal K., Khan A., Ahmad A. Magnetic resonance imaging grading of pituitary macroadenoma - SIPAP classification revisited // *Eur. J. Radiol. Open.* 2023. Vol. 10. Article ID 100486. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2023.100486> (<https://doi.org/10.1016/j.ejro.2023.100486>)
28. Gruppetta M. A current perspective of pituitary adenoma MRI characteristics: a review // *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2022. Vol. 17, N 6. P. 499-511. DOI: <https://doi.org/10.1080/17446651.2022.2144230> (<https://doi.org/10.1080/17446651.2022.2144230>)
29. Vidal S., Kovacs K., Horvath E. et al. Microvessel density in pituitary adenomas and carcinomas // *Virchows Arch.* 2001. Vol. 438. P. 595-602. DOI: <https://doi.org/10.1007/s004280000373> (<https://doi.org/10.1007/s004280000373>)
30. Amano T., Masumoto T., Akutsu H. et al. The utility of dynamic MRI in differentiating the hormone-producing ability of pituitary adenomas // *Jpn. J. Radiol.* 2021. Vol. 39, N 8. P. 741-748. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11604-021-01121-9> (<https://doi.org/10.1007/s11604-021-01121-9>)
31. Alhambra-Expósito M.R., Ibáñez-Costa A., Moreno-Moreno P. et al. Association between radiological parameters and clinical and molecular characteristics in human somatotropinomas // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, N 1. Article ID 6173. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24260-y> (<https://doi.org/10.1038/s41598-018-24260-y>)
32. Scanteie C.-L., Leucuta D.-C., Ghervan C. The therapeutic response of somatotropinomas according to the T2-weighted signal intensity on the MRI // *Med. Pharm. Rep.* 2021. Vol. 94, N 4. P. 425-433. DOI: <https://doi.org/10.15386/mpr-1299> (<https://doi.org/10.15386/mpr-1299>)

33. Fleseriu M., Biller B.M.K., Freda P.U. et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines // *Pituitary*. 2021. Vol. 24, N 1. P. 1-13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7> (<https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>)
34. Ferres A., Reyes L., Di Somma A. 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. Vol. 15, N 1. Article ID 267. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15010267> (<https://doi.org/10.3390/cancers15010267>)
35. Heck A., Ringstad G., Fougner S.L. et al. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly // *Clin. Endocrinol.* 2012. Vol. 77, N 1. P. 72-78. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04286.x> (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04286.x>)
36. Tortora F., Negro A., Grasso L.F.S. et al. Pituitary magnetic resonance imaging predictive role in the therapeutic response of growth hormone-secreting pituitary adenomas // *Gland Surg.* 2019. Vol. 8, suppl. 3. P. S 150-S 158. DOI: <https://doi.org/10.21037/gs.2019.06.04> (<https://doi.org/10.21037/gs.2019.06.04>)
37. Shen M., Zhang Q., Liu W. et al. Predictive value of T2 relative signal intensity for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly // *Neuroradiology*. 2016. Vol. 58, N 11. P. 1057-1065. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00234-016-1728-4> (<https://doi.org/10.1007/s00234-016-1728-4>)
38. Potorac I., Petrossians P., Daly A.F. et al. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences // *Endocr. Relat. Cancer*. 2015. Vol. 22. P. 169-177. DOI: <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0305> (<https://doi.org/10.1530/ERC-14-0305>)
39. Yiping L., Ji X., Daoying G., Bo Y. Prediction of the consistency of pituitary adenoma: a comparative study on diffusion-weighted imaging and pathological results // *J. Neuroradiol.* 2016. Vol. 43, N 3. P. 186-194. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2015.09.003> (<https://doi.org/10.1016/j.neurad.2015.09.003>)
40. Park Y.W., Kang Y., Ahn S.S. et al. Radiomics model predicts granulation pattern in growth hormone-secreting pituitary adenomas // *Pituitary*. 2020. Vol. 23, N 6. P. 691-700. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01077-5> (<https://doi.org/10.1007/s11102-020-01077-5>)
41. Puig-Domingo M., Resmini E., Gomez-Anson B. et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95, N 11. P. 4973-4978. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0573> (<https://doi.org/10.1210/jc.2010-0573>)
42. Coopmans E.C., Korevaar T.I.M., van Meyel S.W.F. et al. Multivariable prediction model for biochemical response to first-generation somatostatin receptor ligands in acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. Vol. 105, N 9. P. 2964-2974. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa387> (<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa387>)
43. Dogansen S.C., Yalin G.Y., Tanrikulu S. et al. Clinicopathological significance of baseline T2-weighted signal intensity in functional pituitary adenomas // *Pituitary*. 2018. Vol. 21, N 4. P. 347-354. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0877-3> (<https://doi.org/10.1007/s11102-018-0877-3>)
44. Пантелеева Е.С., Иловайская И.А., Сташук Г.А., Древаль А.В. Взаимосвязь морфологических и функциональных характеристик соматотропином // *Проблемы эндокринологии*. 2016. Т. 62, № 5. С. 60-61. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl201662560-61> (<https://doi.org/10.14341/probl201662560-61>)
45. Pangal D.J., Wishart D., Shiroishi M.S. et al. Growth hormone secreting pituitary adenomas show distinct extrasellar extension patterns compared to nonfunctional pituitary adenomas // *Pituitary*. 2022. Vol. 25, N 3. P. 480-485. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01217-z> (<https://doi.org/10.1007/s11102-022-01217-z>)
46. Heck A., Emblem K.E., Casar-Borota O. et al. Quantitative analyses of T2-weighted MRI as a potential marker for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly // *Endocrine*. 2016. Vol. 52, N 2. P. 333-343. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0766-8> (<https://doi.org/10.1007/s12020-015-0766-8>)
47. Lu L., Wan X., Xu Y. et al. Prognostic factors for recurrence in pituitary adenomas: recent progress and future directions // *Diagnostics (Basel)*. 2022. Vol. 12, N 4. Article ID 977. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040977> (<https://doi.org/10.3390/diagnostics12040977>)
48. Lu L., Wan X., Xu Y. et al. Development and validation of a prognostic model for post-operative recurrence of pituitary adenomas // *Front. Oncol.* 2022. Vol. 12. Article ID 882049. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.882049> (<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.882049>)
49. Cuocolo R., Ugga L., Solari D. et al. Prediction of pituitary adenoma surgical consistency: radiomic data mining and machine learning on T2-weighted MRI // *Neuroradiology*. 2020. Vol. 62, N 12. P. 1649-1656. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02502-z> (<https://doi.org/10.1007/s00234-020-02502-z>)

50. Akkaya E., Akgun M.Y., Sebnem Durmaz E. et al. T2-weighted magnetic resonance imaging as a novel predictor of surgical remission in newly diagnosed pituitary macroadenomas presenting as acromegaly // J. Clin. Neurosci. 2021. Vol. 90. P. 105-111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.05.058> (<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.05.058>)
51. Angelousi A., Koumariou A., Chatzelli E., Kaltsas G. Resistance of neuroendocrine tumors to somatostatin analogs // Expert Rev. Endocrinol. Metab. 2023. Vol. 18, N 1. P. 33-52. DOI: <https://doi.org/10.1080/17446651.2023.2166488> (<https://doi.org/10.1080/17446651.2023.2166488>)
52. Gadelha M.R., Bronstein M.D., Brue T. et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. Vol. 2, N 11. P. 875-884. DOI: [https://doi.org/10.1016/S-2213-8587\(14\)70169-X](https://doi.org/10.1016/S-2213-8587(14)70169-X) ([https://doi.org/10.1016/S-2213-8587\(14\)70169-X](https://doi.org/10.1016/S-2213-8587(14)70169-X))
53. Chiloiro S., Costa D., Lauretta R. et al. Partial response to first generation SSA guides the choice and predict the outcome of second line therapy in acromegaly // Endocrine. 2022. Vol. 78, N 2. P. 343-353. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03158-w> (<https://doi.org/10.1007/s12020-022-03158-w>)
54. Анциферов М.Б., Петрайкин А.В., Алексеева Т.М. и др. Современные возможности опухоль-ориентированной диагностики и лечения акромегалии // Фарматека. 2023. Т. 30, № 3. С. 78-88. DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.3.78-88> (<https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.3.78-88>)
55. Ku C.R., Melnikov V., Zhang Z., Lee E.J. Precision therapy in acromegaly caused by pituitary tumors: how close is it to reality? // Endocrinol. Metab. (Seoul). 2020. Vol. 35, N 2. P. 206-216. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.2.206> (<https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.2.206>)
56. Puig-Domingo M., Bernabeu I., Pico A. et al. Pasireotide in the personalized treatment of acromegaly // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2021. Vol. 12. Article ID 648411. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.648411> (<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.648411>)
57. Coopmans E.C., Schneiders J.J., El-Sayed N. et al. T2-signal intensity, SSTR expression, and somatostatin analogs efficacy predict response to pasireotide in acromegaly // Eur. J. Endocrinol. 2020. Vol. 182, N 6. P. 595-605. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0840> (<https://doi.org/10.1530/EJE-19-0840>)
58. Durmus E.T., Atmaca A., Kefeli M. 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. Vol. 67. Article ID 101502. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2022.101502> (<https://doi.org/10.1016/j.ghir.2022.101502>)
59. Ezzat S., Caspar-Bell G.M., Chik C.L. et al. Predictive markers for postsurgical medical management of acromegaly: a systematic review and consensus treatment guideline // Endocr. Pract. 2019. Vol. 25, N 4. P. 379-393. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0500> (<https://doi.org/10.4158/EP-2018-0500>)
60. Fan Y., Hua M., Mou A. et al. Preoperative noninvasive radiomics approach predicts tumor consistency in patients with acromegaly: development and multicenter prospective validation // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019. Vol. 10. Article ID 403. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00403> (<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00403>)
61. Kocak B., Durmaz E.S., Kadioglu P. et al. Predicting response to somatostatin analogues in acromegaly: machine learning-based high-dimensional quantitative texture analysis on T2-weighted MRI // Eur. Radiol. 2019. Vol. 29. P. 2731-2739. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5876-2> (<https://doi.org/10.1007/s00330-018-5876-2>)
62. Peng A., Dai H., Duan H. et al. A machine learning model to precisely immunohistochemically classify pituitary adenoma subtypes with radiomics based on preoperative magnetic resonance imaging // Eur. J. Radiol. 2020. Vol. 125. Article ID 108892. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108892> (<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108892>)
-  (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>)
- Материалы данного сайта распространяются на условиях лицензии [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>) («Атрибуция - Всемирная»)

ЖУРНАЛЫ «ГЭОТАР-МЕДИА»



Журнал основан в 2012 г.

Периодичность: 4 номера в год.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации от 25.06.2012: ПИ

№ ФС 77-50408

**Федеральная служба по надзору за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного наследия.**

Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа": 115035, г.

Москва, Садовническая ул., д. 11/12 (метро
Новокузнецкая).

Телефон: (495) 921-39-07

www.geotar.ru (<http://www.geotar.ru/pages/index.html>).

© Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа" 1995-2023.

Все права защищены. [Условия пользования сайтом \(https://endocrinology-journal.ru/ru/pages/terms.html?SSr=290134b29814ffffff27c_07e708080e1d0e-2229\)](https://endocrinology-journal.ru/ru/pages/terms.html?SSr=290134b29814ffffff27c_07e708080e1d0e-2229)