

На правах рукописи

ПРОНИН Евгений Вячеславович

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕЦИЗИОННОГО ПОДХОДА ДЛЯ
ОПТИМИЗАЦИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ
ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ**

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Анциферов Михаил Борисович – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Астафьева Людмила Игоревна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нейрохирургии с курсами нейронаук Научно-образовательного центра, профессор кафедры, главный научный сотрудник

Дзеранова Лариса Константиновна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии высшего и дополнительного профессионального образования, профессор кафедры, главный научный сотрудник

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «14» мая 2025 года в 10:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.06 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/38 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России: <http://www.rmapo.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Акромегалия является тяжелым полиорганным заболеванием, вызванным длительным патологическим воздействием на организм избыточных концентраций гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), приводящим к ранней инвалидизации и высокой смертности. В 98% случаев причиной акромегалии является развитие ГР-секретирующих новообразований аденогипофиза. Доказана прямая корреляция между длительностью активной стадии и выраженностью сочетанных жизнеугрожающих осложнений, что подчеркивает актуальность программ раннего выявления патологии и скорейшего достижения биохимической ремиссии для повышения качества и продолжительности жизни пациентов [Gadelha M.R. et al., 2019; Colao A. et al., 2020; Melmed S. et al., 2022].

Результативность используемой эмпирической схемы фармакотерапии аналогами соматостатина 1-го поколения (АС1) составляет около 40-50%, вследствие чего значительная часть пациентов пребывает вне биохимического контроля с негативными последствиями для здоровья [Fleseriu M. et al., 2021; Bogusławska A. et al., 2022]. Ведущей причиной терапевтических неудач является игнорирование существующего многообразия гистологических подтипов соматотрофных опухолей (СО), требующих дифференцированного таргетного лечения [Asa S.L. et al., 2017; Kasuki L. et al., 2018; Bollerslev J. et al., 2019; Gliga M.C. et al., 2023]. Согласно классификации ВОЗ (от 2022 г.), среди ГР-секретирующих нейроэндокринных опухолей аденогипофиза выделяют 7 моно- и полигормональных гистологических подтипов, которые, несмотря на принадлежность к одной ацидофильной линии, имеют характерные мультиомические и иммунофенотипические различия [Kim K. et al., 2023; Pînzariu O. et al., 2023; Sampedro-Nuñez M. et al., 2024].

В 80% случаев наблюдаются моногормональные плотно- и редкоранулированные соматотрофные опухоли (ПСО и РСО), клетки которых в основном экспрессируют 2-й или 5-й подтипы (п/т) соматостатиновых рецепторов (СР) и отличаются по степени чувствительности к АС1, избирательно воздействующих на 2-й п/т СР [Obari A. et al., 2008; Mete O. et al., 2018; Asa S.L. et al., 2022]. Поэтому сложившаяся практика первичного назначения АС1 всем пациентам без учета особенностей рецепторного фенотипа опухолевых клеток изначально лишает лиц с РСО, экспрессирующими 5-й п/т СР, возможности своевременного достижения контроля акромегалии и не препятствует развитию осложнений [Kasuki L. et al., 2020]. Наблюдаемый высокий процент терапевтических неудач подчеркивает необходимость оптимизации медикаментозной терапии (МТ) акромегалии с использованием прецизионного подхода, предусматривающего предварительную внутригрупповую стратификацию СО и дифференцированное лечение [Kasuki L. et al., 2018; Trouillas J. et al., 2020].

Степень разработанности темы

Эффективность лечения акромегалии зависит от учета возрастных, клинических и патоморфологических особенностей заболевания, определяющих логику подбора персонализированных лечебных мероприятий. Выявление морфологической гетерогенности СО инициировало разработку диагностических алгоритмов

и прогностических моделей, позволяющих на ранних этапах проводить дифференциально-диагностический поиск и оптимизировать лечебное пособие при акромегалии [Liu W. et al., 2017; Nista F. et al., 2021; Wildemberg L.E. et al., 2021]. В отличие от эмпирической схемы МТ, при которой «один препарат рекомендуется всем пациентам», прецизионный подход предполагает создание и использование разноплановых предикторов для предварительной субклассификации клинически однородных пациентов в подгруппы с четким клиническим прогнозом и реакцией на лечение [Puig-Domingo M. et al., 2019; Сучков С.В., 2020; Ku C.R. et al., 2020].

В связи с вышеизложенным перспективным направлением является совершенствование опухоль-ориентированных методов дифференциальной диагностики СО с использованием иммуногистохимического анализа, МР томографии с количественным определением относительной интенсивности опухолевого сигнала (ОИОС) на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) и результатов фармакотерапевтического тестирования, комплексное применение которых будет содействовать повышению точности морфологического диагноза и прогнозированию результативности таргетных препаратов [Wang M. et al., 2016; Kocak B. et al., 2019; Asa S.L. et al., 2022]. К сожалению, эти современные технологии пока не получили в России широкого распространения, что существенно затрудняет лечебный прогноз и выбор оптимальной терапии при акромегалии.

Также актуальной задачей является разработка надежных способов лечения пациентов с РСО, отличающихся агрессивным течением и полной резистентностью к АС1. Перспективы курации связывают с дополнительным использованием антагониста рецепторов ГР – пэгвисоманта (ПЭГ) [Fleseriu M. et al., 2021; Lim D.S.T., Fleseriu M., 2022; Giampietro A. et al., 2024]. В связи с отсутствием отечественного опыта сочетанного использования АС1 и ПЭГ у пациентов, устойчивых к традиционной МТ, эта тема также является предметом проспективного клинического исследования.

Цель исследования

Оценить эффективность использования прецизионного подхода, комплексных предикторов опухоль-ориентированной диагностики и комбинированных медикаментозных схем для оптимизации фармакотерапии больных акромегалией.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный сравнительный анализ клинических групп больных акромегалией, достигших и не достигших биохимической ремиссии на фоне эмпирической длительной МТ АС1 с определением ведущих клинико-лабораторных признаков, сопряженных с терапевтическим исходом.

2. Исследовать клинико-морфологические особенности моноклональных СО у пациентов, чувствительных или резистентных к лечению АС1, с выделением цитологических и молекулярных предикторов, ассоциированных с морфологическим диагнозом и результативностью фармакотерапии.

3. Изучить практическую значимость использования радиологического способа количественного определения ОИОС на T2-ВИ МРТ для дифференциальной диагностики между ПСО и РСО и прогнозирования отдаленных результатов использования АС1.

4. Оценить информативность способа фармакотерапевтического тестирования (3-6-месячного лечения АС1) для определения наиболее вероятного рецеп-

торного фенотипа опухолевых клеток, интактности пострецепторных механизмов и отдаленной перспективы использования препарата.

5. Предложить комплексные предикторы морфофункционального статуса моногормональных СО и эффективности АС1 с целью оптимизации диагностического поиска и реализации прецизионного подхода к лечению пациентов с акромегалией.

6. Определить эффективность и безопасность комбинированного использования АС1 и антагониста рецептора ГР – ПЭГ у пациентов с рефрактерностью к АС1.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – пациенты с акромегалией, достигшие или не достигшие биохимической ремиссии на фоне длительной МТ АС1.

Предмет исследования:

1. Отдаленная эффективность эмпирической схемы использования АС1 при первичной и вторичной МТ;

2. Клинические, морфологические, радиологические и терапевтические предикторы (а также их пороговые значения), позволяющие уточнить морфологический диагноз СО и предсказать результативность лечебного пособия;

3. Параметры эффективности и безопасности комбинированного использования АС1 и ПЭГ у пациентов с рефрактерностью к АС1.

Научная новизна результатов исследования

Представлена сравнительная демографическая и клинико-лабораторная характеристика групп пациентов, достигших или не достигших контроля акромегалии на фоне длительной медикаментозной терапии аналогами соматостатина 1-го поколения (АС1).

Предложены дополнительные дифференциально-диагностические признаки принадлежности соматотрофных опухолей (СО) к конкретному морфотипу, а также предикторы и пороговые значения чувствительности или резистентности к АС1.

Впервые апробировано использование количественных способов определения относительной интенсивности опухолевого сигнала на Т2-, Т1- и (Т2-Т1)-взвешенных изображениях МРТ для неинвазивной дифференциальной диагностики между плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями и прогнозирования перспективности использования АС1.

Доказана диагностическая значимость результатов фармакотерапевтического тестирования для косвенной оценки рецепторного фенотипа, интактности пострецепторных механизмов и рациональности дальнейшего лечения АС1. Снижение уровня ИФР-1 $>55\%$ от исходного уровня через 3-6 мес. лечения является предиктором отдаленной эффективности АС1.

Предложены комплексные опухоль-ориентированные биомаркеры морфофункционального статуса моногормональных СО и терапевтического исхода с включением радиологических, цитологических, иммунофенотипических и терапевтических предикторов, позволяющих верифицировать диагноз и реализовать прецизионный подход к лечению пациентов с акромегалией.

Подтверждена эффективность и безопасность комбинированного использования АС1 и пэгвисоманта при наличии рефрактерности к максимальным дозам АС1, что особенно актуально для пациентов с агрессивными редкогранулированными соматотрофными опухолями.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана научная концепция повышения качества медикаментозной терапии с использованием прецизионного подхода для морфофункциональной идентификации соматотрофных опухолей (СО) и персонализированного лечения пациентов с акромегалией.

Решена научная задача создания разноплановой предикторной базы для прогнозирования патоморфологического статуса соматотрофных опухолей (СО) и отдаленной результативности аналогов соматостатина 1-го поколения (АС1). Показано, что оптимальным объектом для использования АС1 являются плотногранулированные СО, образованные из эозинофильных клеток, характеризующиеся высокой экспрессией 2-го п/т соматостатиновых рецепторов (СР), АТ к ГР и отсутствием фиброзных телец (ФТ). Напротив, наличие редкогранулированной соматотрофной опухоли, состоящей из хромофобных клеток с низкой иммуноэкспрессией 2-го п/т СР в сочетании с высокой ($\geq 70\%$) пропорцией клеток, содержащих ФТ, является предиктором рефрактерности к АС1.

Впервые в отечественной практике использованы неинвазивные количественные способы радиологической диагностики СО с определением величин относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-, T1- и (T2-T1)-взвешенных изображениях МРТ, коррелирующих с морфологическим диагнозом и чувствительностью к АС1. Доказана практическая значимость краткосрочного фармакотерапевтического тестирования (3-6 мес. приема АС1) для уточнения рецепторного статуса опухолевых клеток, интактности пострецепторных механизмов и перспективности продолжения данной медикаментозной терапии.

Предложены комплексные опухоль-ориентированные биомаркеры, способствующие улучшению дифференцированной диагностики СО, прогнозированию результативности фармакотерапии и управлению лечением акромегалии. Апробирована стратегия комбинированной фармакотерапии (АС1 и пэгвисомант), позволившая достичь биохимической ремиссии у 73% пациентов из группы, рефрактерной к эмпирической терапии.

Методология и методы исследования

Методология работы направлена на анализ причин неоднозначного лечебного эффекта АС1 и апробацию диагностических методов, способствующих реализации прецизионного подхода к фармакотерапии пациентов с различными гистологическими подтипами СО. Применялись анамнестические, клинические, лабораторно-инструментальные и морфологические методы диагностического поиска, в ходе которого предложены дополнительные предикторы морфофункционального статуса СО и терапевтического исхода, комплексное использование которых позволяет оптимизировать лечебное пособие с учетом гетерогенности СО. Методы лабораторно-инструментального и морфологического обследования выполнены с использованием сертифицированного оборудования. Анализ полученных результатов осуществлен с использованием пакета прикладных статистических программ.

Положения, выносимые на защиту

1. Определено, что невысокий показатель биохимической ремиссии (51%) на фоне длительной эмпирической МТ АС1 обусловлен гетерогенностью рецепторных фенотипов СО и недифференцированным подбором пациентов, и не зависит от характера предшествующего лечения, дозы препарата и длительности фармакотерапии акромегалии.

2. Установлено, что наибольшая эффективность АС1 наблюдается у больных с ПСО, состоящих из эозинофильных клеток и отличающихся поздней манифестацией, малыми размерами, большей экспрессией 2-го п/т СР и АТ к ГР, меньшей пропорцией клеток с ФТ. Для резистентной группы характерно присутствие РСО, образованных из хромофобных клеток и проявляющихся ранним возрастом диагноза, ускоренным экстраселлярным ростом, низкой экспрессией 2-го п/т СР, а также АТ к ГР, повышенной пропорцией клеток, содержащих ФТ.

3. Доказано, что использование количественных способов определения ОИОС на Т2-, Т1- и (Т2-Т1)-ВИ МРТ, а также фармакотерапевтического тестирования позволяет проводить дифференциальную диагностику между плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями и прогнозировать отдаленную чувствительность к АС1.

4. Показана рациональность расширения списка предикторов морфофункционального статуса и лечебного исхода с включением клеточного состава опухоли, процента клеток с АТ к ГР, пропорции клеток, содержащих ФТ, %ДИФР-1 через 3 и 6 мес. лечения, ОИОС на Т2-, Т1- и (Т2-Т1)-ВИ, суммарное использование которых способствует повышению прогностической силы и реализации прецизионного подхода к лечению акромегалии.

5. Подтверждено, что комбинированное использование АС1 и пэгвисоманта обеспечивает достижение биохимической ремиссии у 73% пациентов резистентной группы и возможность медикаментозной курации лиц с агрессивными редкогранулированными соматотрофными опухолями.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается большим числом участников (496 пациентов), а также статистической значимостью полученных данных с применением современных методов статистического анализа. Проведение диссертационного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 17 от 8.11.2022 г.).

Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 28.06.2024 г. (протокол № 4).

Основные положения диссертационной работы представлены на Московских городских съездах эндокринологов (Москва, 2019-2024 гг.); конференциях и семинарах в рамках образовательного цикла «Школа московского эндокринолога» (Москва, 2019-2024 гг.); научно-практических конференциях молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2021-2023 гг.); IV-м (XXVII-м) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021 г.); Европейском конгрессе по эндокринологии (Ми-

лан, 2022 г.; Стамбул, 2023 г.; Стокгольм, 2024 г.); 20-м Конгрессе Европейской нейроэндокринологической ассоциации (Лион, 2022 г.); X-м (XXIX-м) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2023 г.); Межрегиональных конференциях «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний» (Москва, 2023-2024 гг.); Конгрессе российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2024 г.).

Внедрение результатов диссертационной работы

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы» (акт от 24.06.2024 г.). Основные научные положения диссертации используются в научно-педагогической работе кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт от 24.06.2024 г.).

Личный вклад автора

Автором лично проводились: поиск и анализ имеющейся литературы; написание обзора литературы; разработка научной концепции, цели, задач, дизайна и протокола исследования; сбор и обработка материала. Автор представил аргументированные выводы и практические рекомендации, которые согласуются с задачами и целью диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) и направлениям исследования: п. 4. «Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа, фундаментальных и прикладных исследований» и п. 5 «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 24 научные работы, из которых 21 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований (в том числе 5 статей в научных изданиях, включенных в международную базу данных SCOPUS).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 172 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 209 источников, из них 18 отечественных и 191 зарубежный. Работа иллюстрирована 37 рисунками, 50 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Клинико-лабораторные исследования проводились с 2019 г. по 2023 г. на базе ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения горо-

да Москвы» с участием пациентов, включенных в Московский регистр больных акромегалией и гипофизарным гигантизмом. Радиологическое обследование проводилось в поликлиниках г. Москвы, а также профильных федеральных и муниципальных центрах (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»). Оперативное лечение проводилось в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ.

Морфологическая диагностика проводилась на базе Референс-Центра патоморфологических и иммуногистохимических методов исследований ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (дир. – член-корр. РАН Мокрышева Н.Г.) путем иммуногистохимического анализа готовых гистологических препаратов СО. Определение относительной интенсивности опухолевого сигнала (ОИОС) на T2-, T1- и (T2-T1)-взвешенных изображениях (ВИ) при МРТ проведено на базе ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ» (дир. – к.м.н. Васильев Ю.А.).

Использованы результаты клинического обследования 496 больных с подтвержденным диагнозом активной стадии акромегалии, получающих МТ пролонгированными аналогами соматостатина 1-го поколения (АС1) – ланреотидом и октреотидом. Динамический контроль эффективности МТ проводился каждые 3 мес. [клинический осмотр, определение уровней ГР, ИФР-1]. Для унифицированной оценки секреторной активности использовался показатель ИФР-1 индекс (ИИ) [величина превышения уровня ИФР-1 верхней возрастной нормы (ИФР-1/ВВН)]. Эффективность МТ АС1 оценивалась по итоговому значению ИИ при последнем визите, а также по величине снижения уровня ИФР-1 по сравнению с исходным показателем (в %) через 3 и 6 мес. от начала лечения (% Δ ИФР-1 через 3-6 мес.). Наличие биохимической ремиссии регистрировали при величине ИИ \leq 1.

В работу включены 5 клинических групп пациентов с акромегалией, которым проведено ретроспективное и проспективное исследования. 1-я группа (496 пациентов) по итогам длительной МТ была стратифицирована на 2 подгруппы – достигших или не достигших биохимической ремиссии на фоне лечения АС1 в качестве первичной или вторичной монотерапии. 2-я группа включала 88 пациентов, перенесших нерадикальное оперативное лечение и имеющих морфологический диагноз, согласно которому выделены подгруппы больных с ПСО и РСО. 3-ю группу составили 53 пациента с морфологическим диагнозом, которым была измерена ОИОС на T2-, T1- и (T2-T1)-ВИ, результаты которой сопоставлены с терапевтическим исходом. В 4-ю группу вошли 496 пациентов, стратифицированных по результатам фармакотерапевтического тестирования с краткосрочным (3-6 мес.) лечением АС1, включая 71 пациента с известным морфологическим диагнозом. В 5-ю группу включены 59 лиц с неэффективным хирургическим и/или лучевым лечением и наличием резистентности к АС1. Для коррекции был дополнительно назначен препарат 2-й линии, антагонист рецепторов ГР – ПЭГ – с динамическим контролем МРТ, уровней ИФР-1, величины ИИ, показателей углеводного

обмена и печеночных трансаминаз. До включения в проспективную группу пациенты подписали добровольное информированное согласие.



Всем больным проведено комплексное гормональное и инструментальное обследование, направленное на выявление степени активности заболевания, выраженности масс-эффекта, полиорганных и обменных нарушений, а также определения особенностей иммуноэкспрессии опухолевых клеток. Определение ГР и ИФР-1 проводилось на автоматических иммунохемилюминесцентных анализаторах Access 2 Beckman Coulter (США) и DiaSorin Liaison XL (Италия) соответственно. Радиологическое обследование головного мозга с контрастным усилением (гадолиний) выполнялось на высокопольных МРТ мощностью 1,5–3 Тл. Толщина срезов – 2–3 мм. Объем опухоли рассчитывался по формуле Di Chiro & Nelson: $V = A \times B \times C \times \pi / 6$, где А – сагиттальный, В – фронтальный, С – аксиальный размер (в см) [Di Chiro G., Nelson K.V., 1962].

Опухоль-ориентированная диагностика включала цитологический и иммуногистохимический анализ (ИГА) фрагментов удаленной опухоли, определение ОИОС на Т2-, Т1-, (Т2-Т1)-ВИ МРТ, проведение фармакотерапевтического тестирования. Информативность предлагаемых предикторов оценивалась путем сопоставления с морфологическим диагнозом ПСО (42) или РСО (46 пациентов) и результативностью МТ АС1. Согласно патоморфологическому заключению, отдельно выделялись моногормональные СО, состоящие из: 1) эозинофильных клеток; 2) клеток промежуточного типа; 3) хромофобных клеток. Панель для фенотипирования включала антитела к ГР, пролактину, белку Ki-67, низкомолекулярному цитокератину (САМ 5.2), рецепторам соматостатина 2-го и 5-го п/т.

Подсчет экспрессии 2-го и 5-го п/т СР проводился по балльной шкале IRS (Immunoreactive Score), в которой учитывались интенсивность и локализация окраски в клетке (мембране), а также процент клеток, окрашенных соответствующими антителами [Gatto F. et al., 2013]. Пролиферативная активность СО оценивалась по индексу метки Ki-67, количеству митотических клеток и позитивности белка p53. Экспрессия низкомолекулярного цитокератина (САМ 5.2) определялась

либо как относительно равномерное окрашивание цитоплазмы, либо в виде фиброзных телец (ФТ).

Статистический анализ

Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием Microsoft Office Excel 2021, SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США), а также пакета статистических программ Statistica 12.5 (TIBCO Software Inc., США). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Меры центральной тенденции и дисперсии количественных признаков, имеющих нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического (M) и среднего квадратического отклонения (SD), для количественных признаков, отличающихся от нормальных – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). При сравнении двух независимых групп параметрическими и непараметрическими методами использовались t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни. Анализ зависимостей проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). При выявлении независимых прогностических факторов использовался множественный регрессионный анализ с расчётом регрессионных коэффициентов. Для определения диагностической ценности прогностических моделей и выделения точек отсечения количественных показателей использовался метод анализа ROC-кривых, характеристикой которого являлась площадь под кривой (AUC). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Сравнительный анализ пациентов, достигших или не достигших контроля акромегалии на фоне длительной эмпирической схемы МТ АС1

МТ была назначена 659 больным (204 М) в качестве первичной [324 (79 М)] или вторичной [335 (125 М)] фармакотерапии. Эмпирическая схема МТ включала пролонгированные АС1 в качестве 1-й линии лечения, которая, при частичной или полной рефрактерности, дополнялась назначением каберголина в качестве комбинированной (208) или монотерапии (109). Максимальные дозы АС1 и каберголина (ланреотид 120 мг/28 дней, п/к; октреотид 30–40 мг/28 дней, в/м; каберголин 3–3,5 мг/неделю, п/о) получали 77% больных. Средняя длительность МТ составила 71 ± 53 мес. с максимумом до 219 мес. (18 лет).

Для оценки эффективности монотерапии АС1 из общей когорты отобрано 496 больных (148 М). Средний паспортный возраст составил $61,2 \pm 13,5$ лет, возраст диагноза – $49,1 \pm 13,7$ лет, длительность акромегалии – $12,1 \pm 8,1$ лет. Выявлена обратная корреляция между возрастом диагноза и исходным объемом опухоли [$r = -0,47$; $p < 0,0001$ (p^*)]. Гендерные различия проявлялись значительным доминированием лиц женского пола (71 против 29%; $p < 0,001$). У мужчин заболевание отличалось ранним возрастом диагноза (45 ± 14 против 50 ± 13 лет; $p = 0,0001$), повышенной величиной ИИ ($2,9 \pm 1,2$ против $2,6 \pm 1,1$; $p = 0,0005$), большим объемом опухоли ($5,8 \pm 9,2$ против $3,6 \pm 13,4$ см³; $p = 0,038$), меньшими показателями ремиссии (42 против 59%; $p = 0,0001$), несмотря на более активное радикальное пособие по сравнению с женщинами.

Суммарный контроль акромегалии на фоне эмпирической терапии АС1 был достигнут в целом в 51% случаев: при первичной МТ (ПМТ) – в 49% (114/235), при вторичной МТ (ВМТ) – в 54% (140/261) случаев. К независимым признакам, позитивно и негативно ассоциированным с лечебным исходом, относятся %ΔИФР-1 через 3 и 6 мес. (beta -0,39; p<0,001), повышенная гормональная активность (beta 0,34; p<0,001), большой объем опухоли (beta 0,19; p=0,0256), паспортный возраст (beta -0,14; p=0,0331).

Рефракторные к АС1 пациенты отличались от чувствительной группы ранним возрастом диагноза (42,6±13,7 против 52,6±12,8 лет; p*), большим объемом опухоли (6,7±9,7 против 2,0±3,0 см³; p=0,009) и высоким итоговым значением ИИ (1,5±0,8 против 0,9±0,4; p*). Напротив, больные с биохимической ремиссией, при сходных изначальных показателях ИИ и длительности лечения, отличались от резистентной группы меньшей: а) долей хирургического и лучевого воздействия [54 против 81% и 0,1 против 30% соответственно (p*)]; б) дозой октреотида и ланреотида [25,3±7,8 против 30,3±7,7 мг/28 дней (p=0,0003) и 110,5±20,3 против 118,8±8,1 мг/28 дней (p=0,0013) соответственно]; в) долей пациентов с подключением каберголина [30 против 59% (p*)]; г) дозой каберголина [0,6±1,0 против 1,3±1,3 мг/неделю (p*)].

Анализ показал, что ведущим признаком, ассоциируемым с эффективностью АС1, является сама чувствительность к препарату, проявляющаяся более высоким процентом снижения уровня ИФР-1 (%ΔИФР-1) через 3 и 6 мес. на фоне приема АС1 [64,1±14,7 против 34,5±22,0% (p*) и 62,0±19,3 против 35,0±24,3% (p*) соответственно]. В таблице 1 представлены результаты ПМТ и ВМТ АС1 пациентов из общей когорты (Гр. 1) и в селективных группах (Гр. 2). Критерием включения в селективную группу являлся %ΔИФР-1 через 3 мес. >70%.

Таблица 1. Результаты ПМТ и ВМТ АС1 у пациентов в общей когорте (Гр. 1) и в селективных группах (Гр. 2); p*=p<0,0001 (M±SD)

МТ	Группы (число больных)	Исходная величина ИФР-1 индекса	Исходный уровень ИФР-1 (нг/мл)	Уровень ИФР-1 через 3 мес. (нг/мл)	%ΔИФР-1 через 3 мес.	Итоговая величина ИФР-1 индекса	% больных, достигших контроля
ПМТ	Гр. 1 (296)	2,7±1,1	641±262	304±195	46±24	1,2±0,7	48
	Гр. 2 (72)	3,0±1,1	716±242	193±87	72±7,0	0,9±0,4	72
	p	0,0437	0,009	p*	p*	p*	0,0002
ВМТ	Гр. 1 (291)	2,6±1,2	702±310	355±216	34±24	1,2±0,7	51
	Гр. 2 (50)	2,7±1,2	753±324	182±94	70±8,0	0,8±0,3	80
	p	0,5	0,28	p*	p*	0,0005	0,0002

Как следует из таблицы, при сходной секреторной активности СО чувствительность к препарату является определяющей в результативности долгосрочного использования АС1. Если в смешанных группах эффективность эмпирического лечения при ПМТ и ВМТ составила 48 и 51%, то в селективных группах контроль акромегалии был достигнут у 72 и 80% пациентов соответственно. Это свидетельствует о наличии фенотипических особенностей СО и целесообразности разработки способов ранней внутригрупповой дифференциальной диагностики с изучением и подключением разноплановых предикторов морфофункционального статуса и клинического исхода.

2. Клинико-морфологическое сопоставление соматотрофных опухолей

Обследовано 88 пациентов с моногормональными ГР-секретирующими опухолями, из которых у 42-х выставлен диагноз ПСО и у 46 – РСО. Согласно цитологическому протоколу, выделено 3 гистологических подтипа «чистых» СО, состоящих из эозинофильных клеток (ЭО, 24), клеток промежуточного типа (ОПТ, 35) и хромофобных клеток (ХО, 29 пациентов). Первые два п/т с учетом некоторого ультраструктурного сходства формально объединены в составе ПСО, тогда как 3-й п/т обозначается как РСО (таблица 2.1).

Таблица 2.1. Объемные, цитологические и ультраструктурные характеристики различных гистологических подтипов моногормональных СО [М (SD)]

Морфологический диагноз	Клеточный состав (N)	Исходный объем опухоли (см ³)	АТ к ГР (%)	Ki-67 (%)	ФТ (баллы)	2-й п/т СР (баллы по IRS)	Разница баллов 2-5 п/т СР
ПСО	ЭО (24)	2,6 (5,9)	86,7 (12,7)	3,9 (2,2)	1,2 (0,4)	10,8 (2,3)	6,3 (2,7)
	ОПТ (35)	3,8 (5,7)	73,1 (29,1)	4,5 (3,4)	1,9 (0,8)	8,7 (3,5)	3,2 (4,9)
РСО	ХО (29)	10,1 (11,6)	36,7 (16,5)	8,9 (5,4)	2,9 (0,4)	5,7 (3,6)	-0,9 (4,0)
p		p ¹⁻² =0,48 p ¹⁻³ =0,0149 p ²⁻³ =0,0094	p ¹⁻² =0,012 p ¹⁻³ =0,000 p ²⁻³ =0,000	p ¹⁻² =0,495 p ¹⁻³ =0,001 p ²⁻³ =0,001	p ¹⁻² =0,0006 p ¹⁻³ =0,0000 p ²⁻³ =0,0000	p ¹⁻² =0,0235 p ¹⁻³ =0,0000 p ²⁻³ =0,0013	p ¹⁻² =0,0176 p ¹⁻³ =0,0000 p ²⁻³ =0,0027

Как следует из таблицы 2.1, ЭО обладают меньшими размерами, высоким содержанием ГР-позитивных клеток, наибольшей абсолютной (и относительной) экспрессией 2-го п/т СР, низкой пропорцией клеток, содержащих ФТ и малой пролиферативной активностью. Напротив, ХО отличаются большим объемом, меньшим процентным содержанием ГР-позитивных клеток, низкой экспрессией 2-го п/т СР, большей пропорцией клеток с ФТ, повышенным значением Ki-67. ОПТ занимают промежуточную позицию.

2.1. Сравнительный анализ терапевтических исходов фармакотерапии АС1 у пациентов с ПСО и РСО

Все больные с РСО и ПСО получали длительную (>30 мес.) МТ ланреотидом (120 мг/28 дней) или октреотидом (20-30 мг/28 дней) пролонгированного действия (таблица 2.2).

Таблица 2.2. Результаты МТ АС1 у больных с ПСО и РСО [М (SD)]

Тип СО	Исходный уровень ИФР-1 (нг/мл)	%ΔИФР-1 через 3 мес.	%ΔИФР-1 через 6 мес.	Итоговый уровень ИФР-1 (нг/мл)	Итоговая величина ИИ
ПСО	690,1 (225,0)	57,1 (27,3)	59,5 (21,8)	218,3 (87,4)	1,0 (0,4)
РСО	766,9 (265,7)	33,6 (24,3)	32,0 (24,3)	375,9 (190,8)	1,6 (0,7)
p	0,227	0,0002	0,0001	0,0002	0,0003

Отмечено, что при изначальном сходстве значений ИФР-1, дозы и длительности приема препарата у больных с ПСО зафиксирована лучшая чувствительность к АС1, что проявляется большим %ΔИФР-1 через 3 и 6 мес. от начала фармакотерапии и стойкой нормализацией концентрации ИФР-1 на протяжении всего периода лечения. Напротив, несмотря на более активное подключение препарата

2-й линии, у больных с РСО наблюдаются худшие результаты МТ. Итоговый уровень ИИ составил $1,6 \pm 0,7$ против $1,0 \pm 0,4$ у больных с РСО и ПСО соответственно ($p=0,0003$), что подтверждает необходимость предварительной морфологической стратификации пациентов для назначения таргетного лечения.

2.2. Комплексные предикторы морфофункционального статуса СО

Стратификация «чистых» (моногомональных) СО на ПСО и РСО основана на выявлении особенностей грануляционного паттерна и характера локации низкомолекулярного цитокератина [перинуклеарного, «точечного» (с присутствием ФТ) или смешанного], определяемого с помощью АТ к САМ 5.2. Точкой отсечения между ПСО от РСО является пропорция клеток ($<$ или $>70\%$), содержащих ФТ. Градация доли клеток с ФТ проводилась по балльной шкале А. Obari, согласно которой характерное для ЭО присутствие ФТ в $<8\%$ клеток обозначалось как 1 балл, от 8 до 69% (признак ОПТ) – как 2 балла, $\geq 70\%$ (ХО) – как 3 балла [Obari A. et al., 2008]. Наличие ФТ в $<70\%$ клеток (1-2 балла) указывает на принадлежность опухоли к объединенной группе ПСО (ЭО+ОПТ), тогда как присутствие ФТ в $\geq 70\%$ клеток (3 балла) патогномично для РСО. По нашей когорте в группе пациентов с ПСО присутствие клеток с ФТ составило $1,5 \pm 0,6$ против $2,8 \pm 0,6$ баллов в группе с РСО (p^*).

Результаты проведенного ROC-анализа подтвердили высокую прогностическую значимость пропорции клеток с ФТ для постановки морфологического диагноза (AUC 0,926; Se – 93%; Sp – 95%; ДТ – 94%). Однако, в связи со сложностями определения и интерпретации данного показателя представляется целесообразным расширение предикторной базы с подключением дополнительных биомаркеров, ассоциированных с морфологическим диагнозом. С учетом результатов регрессионного и корреляционного анализов предлагается рассмотреть предсказательную ценность других параметров: процент клеток с АТ к ГР [β 0,46; $r=0,76$ (p^*)], клеточный состав опухоли [β 0,39; $r=0,70$ (p^*)] и выраженность экспрессии 2-го п/т СР [β 0,15 ($p=0,02$); $r=0,56$ (p^*)]. В таблице 2.3 представлена диагностическая шкала пороговых значений обсуждаемых предикторов с акцентом на клеточный состав опухоли.

Таблица 2.3. Балльная шкала (1-3) ультраструктурных характеристик, сопряженных с клеточным составом СО

Баллы	Клеточный состав	Пропорция клеток с ФТ (%)	АТ к ГР (%)	2-й п/т СР (баллы по IRS)
1	эозинофильные клетки	<8	>72	>8
2	клетки промежуточного типа	8-69	31-72	4-8
3	хромофобные клетки	≥ 70	≤ 30	<4

Сумма диагностических баллов для ЭО составила $4,5 \pm 0,7$; для ОПТ – $7,0 \pm 1,8$; для ХО – $10,6 \pm 1,1$ (p^{1-2-3*}), что позволяет использовать суммарные показатели для создания диагностических моделей. В таблице 2.4 представлены результаты ROC-анализа обобщенных показателей морфологического статуса с определением прогностической силы, чувствительности, специфичности, а также точек отсечения (ТО) рассматриваемых биомаркеров.

Таблица 2.4. Сравнительный ROC-анализ прогностической силы процента клеток АТ к ГР, пропорции клеток с ФТ, клеточного состава, экспрессии 2-го п/т СР для дифференциальной диагностики между ПСО и РСО

Биомаркеры	AUC	95% ДИ	Se (%)	Sp (%)	ДТ (%)	ТО (баллы)
АТ к ГР	0,919	0,852-0,986	86	93	89	1,5
Пропорция клеток с ФТ	0,927	0,860-0,994	93	95	94	2,5
Клеточный состав	0,929	0,874-0,983	79	97,5	88	2,5
2-й п/т СР (баллы по IRS)	0,818	0,718-0,909	82	72	77	1,5
Сумма баллов	0,994	0,985-1,000	100	90	95	5,5

Как следует из таблицы 2.4, все модели демонстрируют высокую предсказательную способность, включая суммарный показатель, обладающий наибольшей диагностической ценностью. Таким образом, комплексная оценка иммуногистохимических и цитологических предикторов способствует более надежному подтверждению морфологического диагноза, определяющего адекватность последующих клинических решений.

3. Оценка практической значимости определения ОИОС на Т2-, Т1- и (Т2-Т1)-ВИ МРТ для дифференциальной диагностики СО

Сравнительное исследование между относительной интенсивностью опухолевого сигнала (ОИОС), морфофункциональным статусом СО и эффективностью вторичной фармакотерапии АС1 было проведено у 53-х пациентов в возрасте 48 (28/70) лет с морфологическим диагнозом ПСО (21), РСО (20) и смешанные СО (12 больных). Использовались стандартные Т1- и Т2-ВИ в трех плоскостях. Рассчитывалась относительная интенсивность опухолевого сигнала на Т1-ВИ и Т2-ВИ относительно серого вещества головного мозга по формуле: $S_{отн} = (S_{оп} - S_{св}) / S_{св} \times 100\%$, где: $S_{отн}$ – относительный МР сигнал (относительная интенсивность МР сигнала) опухоли в процентах относительно сигнала от серого вещества, $S_{оп}$ – МР сигнал от опухоли, $S_{св}$ – МР сигнал от серого вещества. Дополнительно рассчитывался коэффициент (Т2-Т1) – разница ОИОС для двух режимов (таблица 3).

Таблица 3. Сравнительные значения ОИОС у больных ПСО и РСО на Т2-, Т1- и (Т2-Т1)-ВИ [$p^*=0,0000$; Me (25%/75%)]

Используемые режимы	ПСО	РСО	p
Т2-ВИ (%)	-15,5 (-28,1/-8,0)	14,8 (4,3/25,4)	p^*
Т1-ВИ (%)	9,0 (4,6/15,2)	1,1 (-10,0/4,2)	0,0004
(Т2-Т1)-ВИ (%)	-30,8 (-50,8/-10,9)	9,3 (-0,3/32,9)	p^*

ПСО расценены как гипоинтенсивные на Т2-ВИ [$S_{отн} (Т2) < 0$ в целом] и гиперинтенсивные на Т1-ВИ [$S_{отн} (Т1) > 0$ в целом] относительно серого вещества. РСО проявляли обратные характеристики, в связи с чем был рассчитан дополнительный индекс для ОИОС (Т2-Т1) = $S_{отн} (Т2) - S_{отн} (Т1)$. Средняя разница (в абсо-

лютом значении ПСО-PCO) для ОИОС (Т2) = 26,75%; ОИОС (Т1) = 11,61%; для ОИОС (Т2-Т1) = 39,83%, $p < 0,0001$ (U-критерий Манна-Уитни).

Используемые режимы демонстрируют статистически значимые дифференциально диагностические межгрупповые различия ОИОС, подтверждая возможность их применения для дифференциальной диагностики между ПСО и PCO. По итогам проведенного ROC-анализа было показано, что наиболее высокой информативностью обладает способ оценки ОИОС на (Т2-Т1)-ВИ [AUC 0,928; Se 86%; Sp 81% (p*)].

Сравнительные радио-морфологические данные указывают, что гипоинтенсивный опухолевый сигнал (в отличие от гиперинтенсивного) ассоциируется с высокой экспрессией 2-го п/т СР ($10,8 \pm 1,9$ против $5,9 \pm 3,3$ баллов; $p = 0,0004$) и низким присутствием ФТ ($1,8 \pm 0,9$ против $3,0 \pm 0$ баллов; $p = 0,0049$). Касаясь связи между ОИОС и чувствительностью к АС1, следует отметить, что, при сходных начальных показателях ИИ, наличие гипоинтенсивного опухолевого сигнала на Т2-ВИ сочеталось с нормализацией итогового ИИ по сравнению с лицами, имеющими гиперинтенсивный сигнал [$0,97 \pm 0,37$ (Me 0,94) против $1,56 \pm 0,75$ (Me 1,31); $p = 0,0028$]. Полученные различия подтверждают прогностическое значение данного неинвазивного показателя для предсказания отдаленной эффективности использования АС1. Следует отметить, что ЭО проявляли гипо-, ОПТ – изо-, ХО – гиперинтенсивный сигнал на Т2-ВИ [-24,8 (-36,3/-15,3), 4,8 (-15,3/4,8) и 15% (1,7/33,3) соответственно; Me (25/75%)]. Таким образом, включение количественных показателей ОИОС в клиническую практику расширяет предикторную базу диагностического поиска и лечебного исхода.

4. Информативность фармакотерапевтического тестирования для прогноза рецепторного фенотипа и рациональности долгосрочной МТ АС1

В 4-й группе проведено сопоставление между краткосрочными и отдаленными результатами использования АС1 с целью уточнения клинкоморфологических предикторов терапевтического исхода. Обследовано 496 пациентов [включая 71 с установленным морфологическим диагнозом: ПСО (28) или PCO (43)]. Длительность лечения продленными формами октреотида и ланреотида составила $29,9 \pm 20,4$ мес. Контрольными точками являлись показатели ИФР-1 до МТ, через 3 (%ΔИФР-1 3 мес.), 6 (%ΔИФР-1 6 мес.), 12 мес. лечения и при последнем визите. Биохимическая ремиссия констатировалась при значении ИИ ≤ 1 .

В результате выявлена корреляция между %ΔИФР-1 через 3 и 6 мес., выраженностью экспрессии 2-го п/т СР ($r = 0,58$; p^* и $r = 0,41$; $p = 0,0021$) и итоговым уровнем ИИ ($r = -0,60$ и $r = -0,73$; $p < 0,001$), что согласуется с результативностью лечения АС1 (таблица 4).

Таблица 4. Эффективность лечения АС1 пациентов с ПСО и PCO [М (SD)]

Тип СО	Уровень ИФР-1 до МТ (нг/мл)	%ΔИФР-1 через			Итоговая величина ИИ
		3 мес.	6 мес.	12 мес.	
ПСО	482 (210)	54,8 (19,6)	58,3 (18,0)	55,7 (20,7)	0,95 (0,3)
PCO	578 (192)	27,9 (23,2)	30,5 (24,3)	32,1 (21,1)	1,4 (0,6)
p	0,0356	0,0000	0,0001	0,0002	0,0002

У больных с ПСО отмечался более высокий %ДИФР-1 через 3, 6 и 12 мес. лечения по сравнению с РСО, что коррелировало с нормализацией величины ИИ при последнем визите. Напротив, у пациентов с РСО в контрольных точках отмечались меньшие значения %ДИФР-1, которые ассоциировались с неудовлетворительными отдаленными результатами МТ АС1. Итоги ROC-анализа для уточнения прогностических возможностей биомаркеров (%ДИФР-1 через 3-6 мес., а также абсолютной и относительной экспрессии 2 п/т СР) по определению долгосрочной эффективности АС1 представлены на рисунке 1.

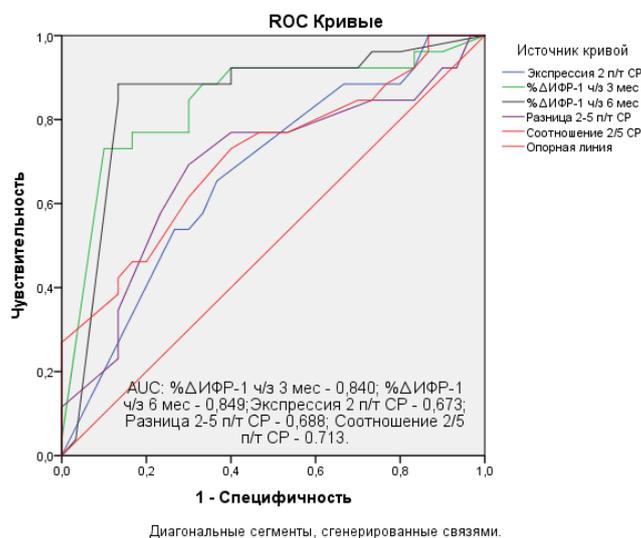


Рисунок 1. ROC- кривые прогностической значимости клинических и ультраструктурных предикторов чувствительности к АС1

Площадь под кривой маркеров %ДИФР-1 через 3 и 6 мес. составила 0,840 (ДИ 0,728-0,953) и 0,849 (ДИ 0,736-0,963), чувствительность – 77 и 85%, специфичность – 83 и 86% соответственно, что превышает диагностическую ценность экспрессии 2-го п/т (AUC 0,673), а также разницы и соотношения 2-го и 5-го п/т СР (AUC 0,688 и 0,713). Точки отсечения снижения ИФР-1 через 3 и 6 мес. составили 55% и 56% от исходного уровня. Как показали результаты ретроспективного анализа, у больных с %ДИФР-1 через 3 и 6 мес. от начала лечения < или >55% величина итогового ИИ составила $1,56 \pm 0,65$ против $0,90 \pm 0,22$ (p^*) и $1,65 \pm 0,65$ против $0,98 \pm 0,28$ (p^*) соответственно.

Таким образом, использование способа фармакотерапевтического тестирования позволяет косвенно судить об интактности рецепторных и пострецепторных механизмов и долгосрочной эффективности АС1. Снижение величины ИФР-1 >55% от исходного уровня через 3-6 мес. лечения АС1 предсказывает стойкую биохимическую ремиссию, тогда как отсутствие биохимического ответа на 6-месячное лечение АС1 предполагает переход на другие схемы фармакотерапии.

5. Оптимизация диагностики и лечения СО с помощью комплексных предикторов клинико-морфологического статуса и чувствительности к АС1

Необходимым инструментом прецизионной медицины является стратификация клинически однородных пациентов в подгруппы с четким клиническим прогнозом и реакцией на лечение. В таблицах 5.1 и 5.2 представлены разноплано-

вые биомаркеры (и точки отсечения), характеризующие морфофункциональный статус СО и чувствительность/резистентность к АС1.

Таблица 5.1. Комплексные опухоль-ориентированные предикторы морфофункционального статуса соматотрофных опухолей у пациентов с акромегалией

Морфологический диагноз	ПСО		РСО
	ЭО	ОПТ	ХО
Гистологические варианты	эозинофильные клетки	клетки промежуточного типа	хромофобные клетки
Клеточный состав опухоли			
Абсолютная экспрессия 2-го п/т СР (баллы по IRS)	10-12	7-9	<6
Разница между экспрессией (в баллах) 2-м и 5-м п/т СР	>6	1-6	<1
Соотношение экспрессии (в баллах) между 2/5 п/т СР	>3	2-3	<2
Пропорция клеток, содержащих ФТ (в баллах)	<1,5	1,5-2,5	>2,5
Процент клеток с АТ к ГР	80-100	40-79	<40
Индекс метки Ki-67 (%)	<3	3-8	>8
ОИОС на T2-ВИ МРТ (%)	гипоинтенсивный сигнал -24,8 (-36,3/-15,3)	изоинтенсивный сигнал 4,8 (-15,3/4,8)	гиперинтенсивный сигнал 15 (1,7/33,3)
%ДИФР-1 через 3-6 мес.	>55	30-55	<30

Таблица 5.2. Предикторы чувствительности/рефрактерности к АС1 с учетом точек отсечения

№	Предикторы хорошей чувствительности к АС1	Предикторы рефрактерности к АС1
1	Наличие ПСО	Наличие РСО
2	Присутствие эозинофильной СО	Присутствие хромофобной СО
3	Экспрессия 2-го п/т СР >8 баллов по IRS	Экспрессия 2-го п/т СР <6 баллов по IRS
4	Процент клеток с АТ к ГР >72	Процент клеток с АТ к ГР <30
5	Отсутствие или низкая пропорция клеток, содержащих ФТ (<1,5 баллов)	Пропорция клеток с ФТ >2,5 баллов
6	%ДИФР-1 через 3-6 мес. МТ АС1 >55	%ДИФР-1 через 3-6 мес. МТ АС1 <30
7	Гипоинтенсивный опухолевый сигнал на T2-, (T2-T1)-ВИ	Гиперинтенсивный опухолевый сигнал на T2-, (T2-T1)-ВИ

Таким образом, комплексное клиническое использование предикторов морфологического статуса и терапевтического исхода позволит оптимизировать медицинское пособие и реализовать прецизионный подход к лечению акромегалии.

6. Комбинированное использование АС1 и ПЭГ у пациентов с РСО и наличием резистентности к АС1

Обследовано 59 пациентов (27 М) в возрасте 50 ± 14 лет, прошедших нерадикальное хирургическое или лучевое лечение. У 28 пациентов был сделан ИГА, по результатам которого у 23-х (82%) диагностированы РСО и у 5-ти (18%) – ПСО. Все пациенты получали максимальные дозы АС1, половина из которых в комбинации с каберголином (1-3 мг в неделю). Несмотря на большую длительность МТ

(61±49 мес. с максимальным интервалом до 178 мес.), ни у кого из пациентов не наблюдалось контроля акромегалии. Поэтому в качестве препарата 2-й линии был назначен ПЭГ п/к в стартовой дозе 10-15 мг, нагрузочной дозе – 40 и 60 мг соответственно (прием каберголина был отменен). Каждые 3 мес. проводились контроль уровня ИФР-1, ИИ, печеночных трансаминаз, показателей углеводного обмена и необходимая титрация.

Из 52 пациентов на фоне длительной (≥6 мес.) комбинированной терапии АС1 и ПЭГ нормализация ИИ достигнута у 38 больных (73%), в связи с чем у 11-ти была снижена терапевтическая доза АС1 путем увеличения межинъекционного интервала ланреотида до 6-8 недель (у 9 больных) или отменена терапия АС1 (у 2 пациентов). На рисунке 2 представлены результаты ВМТ с использованием АС1 и ПЭГ.

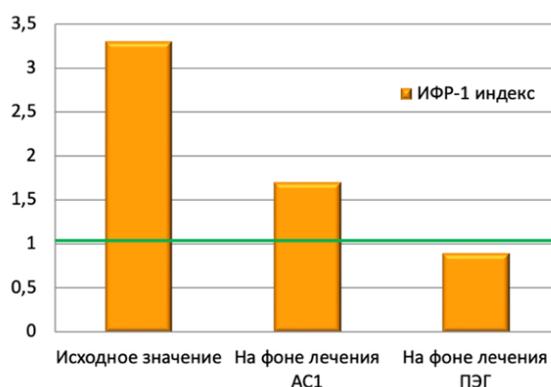


Рисунок 2. Значения суммарного ИИ на фоне ВМТ АС1+ПЭГ (Ме)

В ходе исследования было подтверждено, что высокий уровень ИФР-1 (487±170 нг/мл), наличие избыточной массы тела (31,8±6,4 кг/м²), а также нарушение углеводного обмена являются негативными факторами для достижения контроля акромегалии, которые требуют ускоренной титрации ПЭГ. Переносимость препарата была хорошая. У ряда больных наблюдалось небольшое увеличение уровней печеночных трансаминаз, как правило, не превышающее референсных значений. У 23 пациентов отмечалось уменьшение размеров резидуальной опухоли (с 2,7±4,6 до 2,1±3,1 см³; p=0,67), у 32-х размеры остаточной ткани остались прежними. Отрицательная динамика наблюдалась только у 4 (6,8%) пациентов, что соответствует литературным данным. Суммарный объем практически не изменился [2,57±3,8 (исходно) против 2,53±3,9 см³ (на фоне лечения); p=0,95].

Таким образом, совместное использование АС1 и ПЭГ при рефрактерности к монотерапии АС1 позволило добиться желаемой медикаментозной ремиссии в 73% случаев, что особенно актуально для пациентов с РСО, отличающихся агрессивным течением и нуждающихся в скором достижении контроля акромегалии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе показаны ограниченные возможности единообразного эмпирического подхода к использованию АС1 при различных морфологических вариантах СО и доказана необходимость перехода к прецизионной медицине с выделением опухоль-ориентированных морфологических, терапевтических и радиологических

биомаркеров, позволяющих улучшить дифференциальную диагностику и оптимизировать лечение пациентов с акромегалией.

В ходе сопоставительного исследования подтверждены принципиальные цитологические и иммуногистохимические различия между ПСО и РСО, отражающие особенности биологического поведения и чувствительности к таргетной терапии. Предложенные комплексные биомаркеры способствуют подтверждению диагностической концепции и прогнозированию терапевтического исхода.

Апробированные количественные способы определения ОИОС на T2-, T1- и (T2-T1)-ВИ МРТ и фармакотерапевтического тестирования могут быть использованы в качестве предикторов морфологической структуры СО, рецепторного статуса и долгосрочной эффективности МТ АС1. Представлен вариант решения проблемы фармакотерапии пациентов с РСО с помощью комбинированного использования АС1 и ПЭГ. В целом, проведенное исследование направлено на реализацию прецизионного подхода, поскольку позволяет расширить возможности дифференциально-диагностического поиска СО и обеспечить управление лечебным процессом.

ВЫВОДЫ

1. По результатам ретроспективного анализа контроль акромегалии при долгосрочной эмпирической первичной и вторичной медикаментозной терапии аналогами соматостатина 1-го поколения (АС1) был достигнут у 48 и 51% пациентов в общей группе и у 72 и 80% больных в селективной группе, что обусловлено фенотипическими особенностями соматотрофных опухолей (СО) и не зависит от предшествующего лечения, максимальной дозы и длительности фармакотерапии. К независимым признакам неблагоприятного лечебного исхода относятся повышенная гормональная активность, большой объем опухоли, молодой возраст и недифференцированный подбор пациентов для таргетной терапии.

2. Клиническое течение плотно- и редкогранулированных соматотрофных опухолей (ПСО и РСО) и их восприимчивость к лечению зависят от клеточного состава, рецепторного фенотипа и выраженности деструктивных процессов. При схожести исходных гормональных характеристик, ПСО отличаются большим возрастом диагноза [47 (39/57) против 36 (29/48) лет], меньшим объемом [1,9 (0,3/3,5) против 3,3 (1,2/12,7) см³], эозинофильным составом опухолевых клеток, большей экспрессией 2-го п/т соматостатиновых рецепторов [12 (8/12) против 6 (4/8) баллов], большим процентом клеток с АТ к ГР [80 (80/100) против 30 (30/60)%], меньшей пропорцией клеток с фиброзными тельцами [1 (1/2) против 3 (3/3) балла] и лучшей чувствительностью к лечению АС1 [итоговый ИИ 0,9 (0,7/1,1) против 1,4 (0,9/1,8) исходно]; Me (25/75%), $p < 0,01$. Развитие РСО характеризуется ускоренным течением и рефрактерностью к АС1.

3. Подтверждена клиническая значимость количественного определения относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2- и (T2-T1)-взвешенных изображениях (ВИ) МРТ для предикции морфотипа СО и чувствительности к АС1. Гипоинтенсивный опухолевый сигнал [$< -15\%$ на T2-ВИ и $< -31\%$ на (T2-T1)-ВИ] характерен для ПСО с хорошей чувствительностью к АС1, тогда как гиперинтенсивный сигнал [$> 15\%$ на T2-ВИ и $> 9\%$ на (T2-T1)-ВИ] сопряжен с наличием РСО и рефрактерностью к АС1 ($p = 0,001$).

4. Величина снижения уровня ИФР-1 (%ΔИФР-1) через 3-6 мес. лечения АС1 коррелирует с выраженностью экспрессии 2-го п/т соматостатиновых рецепторов ($r=0,58$; p^* и $r=0,41$; $p=0,0021$) и итоговым результатом лечения ($r=-0,60$ и $r=-0,73$; $p<0,001$). Фармакотерапевтическое тестирование позволяет оценить рецепторный фенотип, интактность пострецепторных механизмов и результативность дальнейшей фармакотерапии. %ΔИФР-1 >55% можно использовать в качестве предиктора долгосрочной эффективности лечения АС1.

5. Комбинированное применение опухоль-ориентированных предикторов морфофункционального статуса моногормональных СО и терапевтического исхода [клеточного состава; % клеток с АТ к ГР; пропорции клеток, содержащих фиброзные тельца; %ΔИФР-1 через 3 и 6 мес.; относительной интенсивности опухолевого сигнала на Т2-ВИ и (Т2-Т1)-ВИ] повышает предсказательную силу прогностических моделей и способствует реализации прецизионного подхода к лечению акромегалии.

6. Использование пэгвисоманта в комплексном лечении пациентов, плохо контролируемых на высокодозной монотерапии АС1 (или комбинации с каберголином), способствует достижению биохимического контроля у 73% больных резистентной группы при минимальных нежелательных явлениях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С учетом гетерогенности соматотрофных опухолей оптимизация лечения акромегалии связана с реализацией прецизионного подхода и совершенствованием способов опухоль-ориентированной диагностики, включая: цитологический и иммуногистохимический анализ СО, количественную оценку интенсивности опухолевого сигнала на Т2-, и (Т2-Т1)-ВИ при МР томографии, а также фармакотерапевтическое тестирование.

При инициации вторичной или первичной МТ рекомендуется оценивать предикторы и пороговые значения, отражающие морфофункциональный статус СО и определяющие логику персонализированного лечения.

Для своевременного выявления больных с агрессивной РСО рекомендуется учитывать наличие хромофобной опухоли, низкую экспрессию 2-го п/т СР и АТ к ГР, высокую пропорцию клеток ($\geq 70\%$) с ФТ, повышенный индекс метки Ki-67 ($>3\%$), гиперинтенсивность опухолевого сигнала на Т2- и (Т2-Т1)-ВИ.

При выявлении рефрактерности к АС1 рекомендуется подключение пэгвисоманта (ПЭГ) в качестве препарата 2-й линии. Высокая секреторная активность резидуальной опухоли, повышенное значение ИМТ, нарушение углеводного обмена являются показаниями для ускоренной титрации терапевтической дозы ПЭГ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Внедрение в клиническую практику унифицированных протоколов и учебно-методических рекомендаций по современным опухоль-ориентированным методам диагностики соматотрофных опухолей.

Использование предложенных предикторов морфофункционального статуса и выделенных пороговых значений для разработки алгоритмов диагностического поиска, создания прогностических моделей и оптимизации лечебной практики.

Дальнейшее исследование диагностических возможностей ОИОС при МРТ для уточнения морфофункционального статуса ГР-секретирующих опухолей.

Накопление клинического материала с подключением аналогов соматостатина 2-го поколения и ПЭГ с целью повышения эффективности фармакотерапии пациентов с РСО и резистентностью к АС1.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Пронин, Е.В. Международные консенсусные соглашения по диагностике и лечению акромегалии / В.С. Пронин, Е.В. Пронин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. №1 (8). С. 49-62. 14/7 с. ИФ – 0,711.**
2. **Пронин, Е.В. Использование биомаркеров для определения адекватной лечебной стратегии при акромегалии / А.С. Аметов, В.С. Пронин, Е.В. Пронин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. №3 (8). С. 75-86. 12/4 с. ИФ – 0,711.**
3. **Пронин, Е.В. Современные схемы медикаментозного лечения акромегалии / В.С. Пронин, Е.В. Пронин // Медицинский совет. 2019. №21. С. 198-205. 8/4 с. ИФ – 0,848.**
4. **Пронин, Е.В. Предикторы эффективности медикаментозной терапии акромегалии (по данным Московского регистра) / М.Б. Анциферов, Е.В. Пронин, Т.М. Алексеева, В.С. Пронин // Фарматека. 2020. №4 (27). С. 50-56. 7/1,8 с. ИФ – 0,254.**
5. **Пронин, Е.В. Место пэгвисоманта в современных алгоритмах лечения акромегалии / Е.В. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева // Московская эндокринология сегодня. 2020. №1. С. 3.**
6. **Пронин, Е.В. Новые возможности вторичной медикаментозной терапии акромегалии / В.С. Пронин, Е.В. Пронин // Медицинский совет. 2020. №7. С. 137-144. 8/4 с. ИФ – 0,848.**
7. **Пронин, Е.В. Опыт использования пэгвисоманта в комбинированном лечении акромегалии / Е.В. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, В.С. Пронин // Фарматека. 2020. №12 (27). С. 64-72. 9/2,3 с. ИФ – 0,254.**
8. **Пронин, Е.В. Вклад аналогов соматостатина в реализацию пациентоориентированного подхода к лечению акромегалии / Е.В. Пронин, В.С. Пронин // Фарматека. 2020. №12 (27). С. 99-106. 8/4 с. ИФ – 0,254.**
9. **Пронин, Е.В. Предикторы клинического течения и эффективности лечения акромегалии (по материалам Московского регистра) / М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, Е.В. Пронин, В.С. Пронин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. №3 (9). С. 26-38. 13/3,3 с. ИФ – 0,711.**
10. **Пронин, Е.В. Дифференцированный подход к лечению акромегалии / Е.В. Пронин, В.С. Пронин // Поликлиника. 2020. №5. С. 30-37.**
11. **Пронин, Е.В. Рациональная фармакотерапия акромегалии: фокус на приверженность лечению / Е.В. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, В.С. Пронин // Фарматека. 2021. №4 (28). С. 24-33. 10/2,5 с. ИФ – 0,254.**

12. Пронин, Е.В. Современные классификации гипофизарных нейроэндокринных опухолей / В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, Е.В. Пронин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. №2 (10). С. 48-64. 17/4,3 с. ИФ – 0,711.
13. Пронин, Е.В. Использование пэгвисоманта в комплексном лечении акромегалии. Случаи из практики / Е.В. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. №2 (10). С. 167-169. 3/1 с. ИФ – 0,711.
14. Пронин, Е.В. Оптимизация медикаментозного лечения акромегалии (клинико-морфологическое сопоставление) / Е.В. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, Л.С. Урусова, А.М. Лапшина, Н.Г. Мокрышева // Фарматека. 2022. №4 (29). С. 44-52. 9/1,5 с. ИФ – 0,254.
15. Пронин, Е.В. Эффективность применения пэгвисоманта для больных акромегалией, резистентных к аналогам соматостатина 1-й генерации / Е.В. Пронин, Т.М. Алексеева, М.Б. Анциферов // Фарматека. 2022. №4 (29). С. 60-68. 9/3 с. ИФ – 0,254.
16. Пронин, Е.В. Таргетное назначение аналогов соматостатина: расширяющиеся горизонты клинической практики / В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, Е.В. Пронин // Альманах клинической медицины. 2022. №3 (50). С. 196-204. 9/2,3 с. ИФ – 0,527.
17. Пронин, Е.В. Современные реалии и перспективы медикаментозного лечения акромегалии / В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, Е.В. Пронин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. №3 (11). С. 27-36. 10/2,5 с. ИФ – 0,711.
18. Пронин, Е.В. Персонализированный подход к лечению акромегалии / Е.В. Пронин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. №3 (11). С. 121-122. 2/2 с. ИФ – 0,711.
19. Пронин, Е.В. Современные возможности опухоль-ориентированной диагностики и лечения акромегалии / М.Б. Анциферов, А.В. Петряйкин, Т.М. Алексеева, Е.В. Пронин, А.Н. Хоружая, С.М. Тамаева // Фарматека. 2023. №3 (30). С. 78-88. 11/1,8 с. ИФ – 0,254.
20. Пронин, Е.В. Роль магнитно-резонансной томографии в реализации прецизионного подхода к лечению акромегалии / В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, Ю.А. Васильев, А.В. Петряйкин, Т.М. Алексеева, Е.В. Пронин, А.Н. Хоружая, С.М. Тамаева // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. №2 (12). С. 78-94. 17/2,1 с. ИФ – 0,711.
21. Pronin, VS, Antsiferov, MB, Alekseeva, TM, Pronin, EV. Using a Precision Approach to Optimize the Drug Therapy of Patients With Acromegaly. In: Ahmad M, editor. The Pituitary Gland – An Overview of Pathophysiology and Current Management Techniques. London: IntechOpen; 2023. p. 25-44.
22. Пронин, Е.В. Сравнительная оценка количественных показателей относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-взвешенных МР-изображениях у пациентов с плотно- и редкогранулированными сомато-

трофными опухолями / Е.В. Пронин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. № 3 (12). С. 73–75. 3/3 с. ИФ – 0,711.

23. Пронин, Е.В. Предикторы морфофункциональных особенностей соматотрофных опухолей и эффективности лечения аналогами соматостатина 1-й генерации / Е.В. Пронин, В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, А.В. Петряйкин, Т.М. Алексеева, А.М. Лапшина, Л.С. Урусова, А.Н. Хоружая, С.М. Тамаева // Медицинский Совет. 2024. № 6 (18). С. 98-111. 14/1,6 с. ИФ – 0,848.
24. Пронин, Е.В. Место пасиреотида в прецизионном лечении пациентов с акромегалией / Е.В. Пронин, Т.М. Алексеева, В.С. Пронин, М.Б. Анциферов // Медицинский Совет. 2024. № 16 (18). С. 193-205. 13/3,3 с. ИФ – 0,848.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – агонист дофамина	ПЭГ – пэгвисомант
АС1 – аналоги соматостатина 1-го поколения	РСО – редкогранулированная соматотрофная опухоль
ВВН – верхняя возрастная норма	СО – соматотрофная опухоль
ВМТ – вторичная медикаментозная терапия	СР – соматостатиновые рецепторы
ГР – гормон роста	ТО – точка отсечения
ДИ – доверительный интервал	Т2-ВИ – Т2-взвешенные изображения
ДТ – диагностическая точность	ФТ – фиброзные тельца
ИГА – иммуногистохимический анализ	%ΔИФР-1 – процент снижения уровня ИФР-1 по сравнению с исходным
ИИ – ИФР-1 индекс	AUC – площадь под кривой (Area Under the Curve)
ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1	ROC-анализ – способ оценки точности диагностического метода (Receiver Operating Characteristic)
МР – магнитно-резонансный	Se – чувствительность
МТ – медикаментозная терапия	Sp – специфичность
ОИОС – относительная интенсивность опухолевого сигнала	
ПМТ – первичная медикаментозная терапия	
п/гр – подгруппа	
ПСО – плотногранулированная соматотрофная опухоль	