

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПРОНИН Евгений Вячеславович

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

3.1.19. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Анциферов Михаил Борисович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Гетерогенный статус нейроэндокринных соматотрофных опухолей	16
1.2. Современные возможности курации акромегалии.....	23
1.3. Актуальность терапевтической проблемы	30
1.4. Прецизионный подход к фармакотерапии акромегалии	34
1.4.1. Современные маркеры клинической стратификации соматотрофных опухолей и результативности их лечения	38
1.4.2. Комплексная оценка клинико-морфологического статуса моногормональных соматотрофных опухолей	41
1.4.3. Клинические перспективы определения интенсивности опухолевого сигнала на T2-взвешенных МР изображениях при акромегалии.....	49
1.4.4. Возможности фармакотерапевтического тестирования для прогнозирования долгосрочной результативности аналогов соматостатина 1-го поколения	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56
2.1. Дизайн исследования.....	56
2.2. Методы исследований	58
2.3. Статистический анализ	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
РАЗДЕЛ 1. Сравнительный анализ пациентов, достигших или не достигших контроля акромегалии на фоне длительной эмпирической схемы медикаментозной терапии аналогами соматостатина 1-го поколения	61
1.1. Возрастные и гендерные особенности исследуемой когорты.....	62
1.2. Оценка отдаленной эффективности эмпирической схемы фармакотерапии акромегалии аналогами соматостатина 1-го поколения	66
1.3. Независимые предикторы результативности использования аналогов соматостатина 1-го поколения у пациентов с акромегалией	76
РАЗДЕЛ 2. Клинико-морфологическое сопоставление моногормональных соматотрофных опухолей	78
2.1. Клинические и иммунофенотипические особенности плотно- и редкогранулированных соматотрофных опухолей	78
2.2. Сравнительный анализ терапевтических исходов фармакотерапии аналогами соматостатина 1-го поколения у пациентов с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями	80
2.3. Комплексные предикторы морфофункционального статуса соматотрофных опухолей	83
РАЗДЕЛ 3. Оценка практической значимости определения относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-, T1- и (T2-T1)-	

взвешенных изображениях МРТ для дифференциальной диагностики соматотрофных опухолей	100
РАЗДЕЛ 4. Информативность фармакотерапевтического тестирования для прогноза рецепторного фенотипа соматотрофных опухолей и рациональности долгосрочной медикаментозной терапии аналогами соматостатина 1-го поколения	110
РАЗДЕЛ 5. Оптимизация диагностики и лечения соматотрофных опухолей с помощью комплексных предикторов клинικο-морфологического статуса и чувствительности к аналогам соматостатина 1-го поколения	116
РАЗДЕЛ 6. Комбинированное использование аналогов соматостатина 1-го поколения и пэгвисоманта у пациентов с редкогранулированными соматотрофными опухолями и наличием резистентности к АС1.....	120
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	129
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	140
ВЫВОДЫ.....	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	143
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	147

ВВЕДЕНИЕ

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 патологии является развитие спорадических или генетически детерминированных моноклональных новообразований гипофиза с автономной гиперсекрецией ГР. Доказана прямая корреляция между длительностью неконтролируемой стадии и выраженностью сочетанных жизнеугрожающих осложнений, что подчеркивает актуальность программ раннего выявления заболевания и скорейшего достижения клинко-биохимической ремиссии для повышения качества и продолжительности жизни пациентов [1-3].

К сожалению, результативность используемой эмпирической схемы фармакотерапии аналогами соматостатина 1-го поколения (АС1) составляет не более 40-50%, вследствие чего значительная часть пациентов пребывает вне биохимического контроля с негативными последствиями для здоровья [4, 5]. Ведущей причиной терапевтических неудач является игнорирование существующего многообразия гистологических подтипов соматотрофных опухолей (СО), требующих дифференцированного таргетного лечения [6-9].

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 патоморфологические различия [10-12]. В 80% случаев наблюдаются моногормональные плотно- и редкогранулированные соматотрофные опухоли (ПСО и РСО), клетки которых преимущественно экспрессируют 2-й или 5-й подтипы (п/т) соматостатиновых рецепторов (СР) и потому отличаются по степени чувствительности к АС1, избирательно воздействующих только на 2-й п/т СР [13, 14].

Наилучший эффект наблюдается при лечении АС1 пациентов с ПСО, клетки которых преимущественно экспрессируют 2-й п/т СР. Что же касается РСО, то, в силу низкой абсолютной и относительной экспрессии 2-го п/т СР, монотерапия АС1 не позволяет достичь биохимической ремиссии и не предотвращает дальнейшего прогрессирования системных и метаболических осложнений. В связи с отсутствием дифференцированного подхода к лечению акромегалии с учетом особенностей рецепторной экспрессии отдельных морфологических вариантов СО регистрируется недостаточная эффективность медикаментозной терапии (МТ) АС1, требующая поступательного подключения препаратов 2-й и 3-й линии [4, 15].

Наблюдаемая практика недифференцированного первичного назначения АС1 всем больным изначально лишает лиц с агрессивными редкогранулированными соматотрофными опухолями возможности достижения своевременного контроля акромегалии и не препятствует дальнейшему росту коморбидности [7, 16, 17]. Скромные терапевтические результаты неизбирательного использования АС1 требуют пересмотра существующих алгоритмов медикаментозного лечения, оптимизация которого напрямую связана с развитием прецизионного подхода и внедрением в клиническую практику разноплановых опухоль-ориентированных предикторов морфофункционального статуса СО и терапевтического исхода [8, 9, 18].

Степень разработанности темы

В силу гетерогенной природы акромегалии, эффективность ее лечения зависит от учета возрастных, клинических и патоморфологических особенностей заболевания, определяющих логику подбора персонализированных лечебных мероприятий [19]. Своевременная и точная дифференциальная диагностика между морфологическими вариантами соматотропином имеет важное практическое значение, поскольку позволяет комплексно предсказать: наиболее вероятный сценарий опухолевого развития, рецепторный фенотип и пролиферативный потенциал опухолевых клеток, риск продолженного послеоперационного роста, а также результативность планируемой МТ АС1 [20, 21].

В отличие от эмпирического подхода, при котором «один препарат рекомендуется всем пациентам», прецизионная и персонализированная медицина представляют собой современные модели практического здравоохранения, при которых проводимое лечебное пособие адаптируется либо к стратифицированной группе, либо к индивидуальным характеристикам каждого пациента. Применительно к акромегалии, прецизионный подход предполагает создание и использование «рабочего инструментария» – предикторов и валидных точек отсечения для предварительной субклассификации клинически однородных пациентов в подгруппы с четким клиническим прогнозом и реакцией на лечение [18, 22, 23].

Среди известных биомаркеров чувствительности к АС1 рассматривают: возраст диагноза, пол, ИМТ, длительность додиагностического периода, исходные уровни ГР и ИФР-1, размер опухоли, степень инвазии, результаты оценочного теста с октреотидом, эффективные дозы и результативность краткосрочного лечения АС1 [24-26]. К сожалению, в отечественной клинической практике отсутствуют унифицированные предикторы (и пороговые значения), позволяющие сопоставлять результаты научных и клинических исследований и управлять лечебным пособием с учетом гетерогенной природы акромегалии.

Современным «золотым» диагностическим стандартом является проведение иммуногистохимического анализа (ИГА) фрагментов удаленного опухолевого материала, результаты которого можно использовать не только для подтверждения морфологического статуса, но и в качестве базовой платформы для сравнительной оценки прогностических возможностей клинических, радиологических, гормональных и терапевтических предикторов субклассификации СО [14, 27].

Важной диагностической опцией, позволяющей на амбулаторном этапе судить о морфофункциональной структуре конкретной СО, является МРТ с определением относительной интенсивности опухолевого сигнала (ОИОС) на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ). Как показали предварительные исследования, гипointенсивный опухолевый сигнал характерен для относительно доброкачественных ПСО, чувствительных к лечению АС1, тогда как наличие гиперинтенсив-

ного сигнала указывает на присутствие РСО с агрессивным течением и резистентностью к АС1 [28, 29].

К сожалению, в России отсутствует унифицированная технология количественной оценки ОИОС, что ограничивает диагностические возможности и затрудняет выбор оптимальной терапии. Используемый в ряде случаев способ визуальной оценки интенсивности опухолевого сигнала имеет свои ограничения, связанные с субъективностью восприятия и техническими характеристиками аппаратуры. Поэтому внедрение в отечественную клиническую практику неинвазивного количественного способа определения ОИОС позволит уже на дооперационном этапе выделить характерные структурные отличия, необходимые для формирования лечебной стратегии.

В условиях гетерогенности СО и необходимости проведения таргетной терапии рациональным представляется способ фармакотерапевтического тестирования, позволяющий косвенно судить о рецепторном фенотипе и интактности пострецепторных механизмов опухолевых клеток, что представляется востребованным при неясности патоморфологического диагноза или первичной МТ АС1. Таким образом, внедрение и комплексное использование опухоль-ориентированных предикторов позволит повысить точность диагностической концепции и реализовать дифференцированную схему фармакотерапии.

Важной клинической задачей является внедрение инновационных препаратов и лечебных схем, позволяющих обеспечить контроль акромегалии у пациентов с РСО и рефрактерностью к АС1. Перспективы лечения таких пациентов с агрессивным течением заболевания связывают с дополнительным использованием антагониста рецепторов ГР – пэгвисоманта (ПЭГ) [4, 30, 31]. В связи с отсутствием отечественного практического опыта относительно эффективности и безопасности ПЭГ, а также наиболее рациональных схем для лечения пациентов, устойчивых к традиционной МТ, нами было предпринято данное проспективное исследование.

В свете сказанного, на сегодняшний день наиболее актуальными направлениями являются научные разработки, направленные на изучение биологических и клинических особенностей гетерогенных нейроэндокринных ГР-секретирующих

новообразований, а также поиск и верификацию биомаркеров, позволяющих прогнозировать морфофункциональный статус СО и обеспечить прецизионный характер управления лечебным процессом.

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 моногормональных 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 рецепторного 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 диагностиче-

ского 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 T2-, T1- и (T2-T1)-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 сомато-

трофной 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 дифференциальной 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 использо-

ванием 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, %ΔИФР-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.

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».

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 (Милан, 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.).

Личный вклад автора

Автором лично проводились: поиск и анализ имеющейся литературы; написание литературного обзора; 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.

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.).

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Гетерогенный статус нейроэндокринных соматотрофных опухолей

Акромегалия является тяжелым полиорганным заболеванием, при котором качество и продолжительность жизни пациентов непосредственно зависят от своевременности постановки диагноза и эффективности медицинской помощи. Распространенность данной патологии по разным странам колеблется от 2,8 до 13,7 случаев/100 тысяч жителей (т.ж.). Широкий разброс данных зависит от качества диспансерного наблюдения, информированности врачей первого звена, медицинской осведомленности населения, экологических условий проживания и возрастного состава [9, 32-34]. Например, при средней распространенности акромегалии в США 7,8/100 т.ж., у лиц старше 65 лет данный показатель составляет 14,8-18,2 случаев/100 т.ж., что подтверждает геронтологические особенности заболевания [35].

Следует отметить, что сведения по обращаемости пациентов в лечебные учреждения не отражают реальной эпидемиологической ситуации в конкретном регионе, поскольку, исходя из результатов массового и селективного скрининга, актуальные показатели распространенности на порядок выше, составляя, по данным разных авторов, от 48,0 до 103,4 случаев/100 т.ж. [36, 37].

Это означает, что в популяции присутствует большое число нераспознанных больных, пребывающих вне медицинского контроля и составляющих в будущем категорию «трудных пациентов» с высокой коморбидностью. Запоздалое выявление соматотрофных опухолей (СО) ассоциируется с полиорганными осложнениями и признаками интракраниальной компрессии, что заведомо ухудшает лечебный прогноз и увеличивает стоимость лечения [38-40]. Ситуацию с поздней диагностикой усугубляет наличие особой формы акромегалии – микромегалии, характеризующейся незначительными гормональными и внешними проявлениями, но высокой коморбидностью [41].

Сохраняющаяся диспропорция между официальными и актуальными данными распространенности подчеркивает остроту проблемы запоздалой диагностики и

необходимость проведения активного поиска пациентов с использованием современных эпидемиологических способов: повышения информированности населения и врачей первичного звена, фациальной антропометрии, селективного скрининга среди фокусных клинических групп и в регионах высокого риска [42]. В России есть свой опыт удачного селективного скрининга больных акромегалией среди пациентов с ассоциированными заболеваниями [43, 44].

В связи с низкой встречаемостью данной патологии особую значимость приобрели национальные регистры больных акромегалией, международная научно-практическая кооперация которых позволяет унифицировать и поступательно совершенствовать лечебную практику [38, 45, 46]. В настоящее время специализированные регистры созданы и активно поддерживаются во всех развитых странах. Первыми официальными национальными реестрами больных акромегалией были Испанский (2004 г.), Германский (2006 г.) и Бельгийский (2007 г.) регистры. По данным J. Kerbel и соавт., максимальная база пациентов с акромегалией собрана в Мексиканском (2715 больных) и Английском (2572 пациента) регистрах [42]. Уместно добавить, что Российский регистр на сегодняшний день охватывает 6112 пациентов, получающих современные виды лечения [47].

Благодаря консолидированным действиям национальных регистров было достигнуто значительное ускорение информационного обмена, внедрение единых медицинских технологий и улучшение результатов мультидисциплинарного лечения [42]. Примером успешного использования медицинских практик является опыт курации больных, входящих во Французский регистр больных акромегалией. Строгое соблюдение лечебного алгоритма с первичным проведением хирургического вмешательства и своевременным назначением адъювантной терапии способствовало достижению контроля акромегалии у 75% больных и повышению срока дожития до популяционных значений [48, 49].

Однако такие результаты наблюдаются не везде, в некоторых странах результаты лечения намного скромнее. Например, по данным Китайского регистра, эта цифра составляет 46,2%, общая результативность лечения в России – 42,7% [33, 46, 47], что требует изучения причин и коррекции используемых лечебных подходов.

ГР-секретирующие опухоли составляют 15-20% от всех гипофизарных нейроэндокринных новообразований. Среди патогенетических механизмов рассматриваются: нарушение контроля клеточного цикла, изменение сигнальных путей, генетические и эпигенетические изменения, а также аномальная выработка гормонов [50]. В 98% случаев этиологией заболевания является развитие спорадических или генетически детерминированных моноклональных СО аденогипофиза, различающихся между собой по клиническому течению, геномному, цитологическому и иммунологическому профилю, а также по чувствительности к лечению [12, 14, 51]. Реже в качестве причины упоминается гиперсекреция соматолиберина, вызванная опухолью гипоталамуса или эктопическими нейроэндокринными новообразованиями легочного или панкреатического происхождения [9, 52, 53].

Возникновение ГР-секретирующих аденом гипофиза может наблюдаться в любом периоде жизни, что, в зависимости от возраста дебюта, клинически проявляется гипофизарным гигантизмом или акромегалией. Акромегалия, как правило, фиксируется в возрасте 40-50 лет, хотя существует много примеров поздней манифестации [54]. Гендерные различия проявляются в существенном превалировании женщин во всех возрастных диапазонах. У мужчин отмечается более ранний дебют и агрессивное течение заболевания с склонностью к рецидивированию. У женщин пременопаузального возраста уровень ИФР-1 ниже, чем у мужчин, что связано с супрессивным влиянием эстрогенов на рецепторную чувствительность к ГР. Несмотря на клинические успехи, у женщин сохраняется более высокая смертность, обусловленная запоздалым диагнозом и выраженностью системных и метаболических осложнений [40, 55].

Доказана прямая корреляция между интенсивностью гормональной активности СО, длительностью активной стадии и тяжестью сочетанных жизнеугрожающих осложнений [54]. По данным Шведского национального регистра, уже через 1-3 года от начала заболевания у больных выявляется 2,8 коморбидных состояний, через 10 лет эта цифра повышается до 5,4, вызывая раннюю инвалидизацию и низкую выживаемость. К сожалению, большинство осложнений принимает необрати-

мый характер, что подтверждается данными опросов о низком качестве жизни наблюдаемых пациентов, несмотря на достижение контроля акромегалии [56-58].

С другой стороны, ранняя постановка диагноза еще не гарантирует хорошего прогноза, поскольку многое зависит от результативности медицинской помощи. Согласно данным национальных регистров, 24-65% пациентов с акромегалией не достигают целевой биохимической ремиссии заболевания, сохраняя высокие риски развития фатальных осложнений [59]. В немалой степени низкая терапевтическая эффективность связана с неселективным подбором пациентов без учета особенностей рецепторного фенотипа.

При отсутствии (или неэффективности) лечения смертность больных акромегалией в 4-10 раз превышает популяционные значения, что в первую очередь актуально для пациентов с длительностью активной стадии более 10 лет [60]. К основным причинам преждевременной летальности относятся: онкологическая патология, кардиоваскулярные нарушения, респираторная недостаточность, сахарный диабет [61-63].

Помимо запоздалой диагностики, сложность курации акромегалии обусловлена наличием фенотипической гетерогенности СО и отсутствием дифференцированного подхода к их лечению [64, 65].

Согласно классификации ВОЗ (от 2022 г.), среди нейроэндокринных ГР-секретирующих опухолей гипофиза (ГипНЭО), принадлежащих к PIT1-семейству, выделяют 7 моно- и полигормональных гистологических подтипов, которые, несмотря на принадлежность к одной ацидофильной линии, отличаются своеобразием видовой дифференцировки, секреторной активности, иммунофенотипических характеристик и особенностями клинического течения. К настоящему времени описаны плотно- и редкогранулированные соматотрофные опухоли (ПСО и РСО), моноцеллюлярные маммосоматотрофные опухоли, бицеллюлярные соматолактотрофные, зрелые плюригормональные и незрелые опухоли PIT1-линии, а также ацидофильные опухоли, состоящие из стволовых клеток (таблица 1). Формально в составе ПСО присутствует подгруппа, состоящая из клеток промежуточного типа (ОПТ) и имеющая отличительные фенотипические характеристики [13, 66, 67]. Все

эти гистологические подтипы, в зависимости от возраста дебюта, могут проявляться симптомокомплексом гипофизарного гигантизма или акромегалии [14, 51, 68].

Таблица 1. Классификация ГР-секретирующих гипофизарных нейроэндокринных опухолей ГипНЭО PIT1-линии (ВОЗ от 2022 г.) [14]

ГипНЭО	Факторы транскрипции	Гормоны	Низкомолекулярный цитокератин (CAM5.2)	Подтипы
PIT1-линия ГипНЭО				
Соматотрофные опухоли	PIT1	ГР, α -субъединица (с/е)	перинуклеарная локация	плотнотрофная соматотрофная опухоль
	PIT1	ГР	фиброзные тельца (>70%)	редкотрофная соматотрофная опухоль
Маммосоматотрофная опухоль	PIT1, ER α	ГР (преобладает), ПРЛ, α -субъединица	перинуклеарная экспрессия	
Смешанная соматотрофная и лактотрофная опухоль	PIT1, ER α	соматотрофный компонент (ГР+ α -с/е)	в зависимости от типа/подтипа опухолей	комбинация любых соматотрофных и лактотрофных подтипов
		лактотрофный компонент: ПРЛ (диффузное или парануклеарное распределение в зависимости от подтипа)		
Зрелая плюригормональная опухоль PIT1-линии	PIT1, ER α , GATA3	ГР (преобладает), ПРЛ, α -с/е, β -ТТГ	перинуклеарная локация	
Незрелая опухоль PIT1-линии	PIT1, ER α , GATA3	фокальная/вариабельная экспрессия гормонов PIT1-линии (ГР, ПРЛ, β -ТТГ, α -с/е)	фокальная/вариабельная экспрессия	
Ацидофильная опухоль из стволовых клеток	PIT1, ER α	ПРЛ (преобладает), ГР (фокальная/вариабельная)		

Среди моногормональных СО D. Cuevas-Ramos и соавт. выделяют 3 типа акромегалии, отличающихся клеточным составом, биологическим поведением и чув-

ствительностью к AC1 [69]. Транскриптомный анализ подтвердил наличие трех молекулярных подтипов «чистых» соматотрофных нейроэндокринных опухолей гипофиза, имеющих особенный молекулярный профиль и специфический набор гистологических признаков [21].

Таким образом, акромегалия объединяет различные спорадические и наследственные морфологические формы моноклональных нейроэндокринных ГР-секретирующих гипофизарных новообразований, отличающихся выраженностью терминальной дифференцировки, биологическим поведением, рецепторным фенотипом и чувствительностью к медикаментозной терапии (МТ) [50, 67]. Наиболее распространенными являются «чистые» (моного르몬альные) ПСО и РСО, составляющие 80% от всех ГР-секретирующих опухолей. За последние десятилетия был предложен широкий список гистопатологических и молекулярных биомаркеров опухолевой идентификации, многие из которых, к сожалению, так и не внедрены в международные рекомендации и клиническую практику из-за отсутствия унификации диагностических протоколов и верификации прогностической базы [18, 70]. И это несмотря на то, что редкогранулированные и плюригормональные PIT1-позитивные соматотрофные опухоли внесены в разряд опухолей высокого риска в связи с инвазивным ростом и высокой рецидивирующей активностью [21].

В итоге, несмотря на доказанную рецепторную гетерогенность ГР-секретирующих опухолей, всем больным традиционно назначается единая эмпирическая схема вторичной или первичной МТ методом «проб и ошибок» с результативностью около 50%, вследствие чего значительная часть пациентов пребывает вне биохимической ремиссии с негативными последствиями для здоровья и жизни [9, 71]. Необратимость системных осложнений подчеркивает важность мероприятий, направленных на скорейшую постановку диагноза, определение клинкоморфологической формы заболевания и достижение стойкого биохимического ответа [1, 2, 72].

Таким образом, несмотря на заметные успехи в лечении, акромегалия остается значительным бременем для пациентов и государства из-за поздней диагностики, высокой коморбидности и недифференцированного подхода к фармакотерапии.

Решение клинической проблемы связано с переходом от эмпирической схемы лечебного пособия к прецизионной медицине с использованием предварительной комплексной предикторной стратификации пациентов, позволяющей предсказать конкретный иммунофенотип СО и биохимический ответ на планируемое лечение. Важной составляющей прецизионного подхода является унификация диагностических и лечебных протоколов, а также создание разноплановой предиктивной базы с валидизацией пороговых значений используемых биомаркеров.

Современный диагностический алгоритм акромегалии основан на клинической картине заболевания, радиологических данных и выявлении повышенных концентраций ГР и ИФР-1, которые отражают выраженность гормональной секреции, а также тканевую чувствительность к патологическому повышению соматотропной функции. Величина ИФР-1 является ключевым показателем при постановке диагноза, поскольку отличается стабильностью, высоким периодом полужизни (>15 часов против 14 мин у ГР) и специфичностью (уникальной зависимостью от суточной концентрации ГР) [40]. С учетом возрастных колебаний уровня ИФР-1, а также существующих методических и межлабораторных различий в обозначении данного показателя (и его референсных значений), для унификации клинических протоколов рекомендуется использовать пересчетный коэффициент – ИФР-1 индекс (ИИ): ИФР-1/ВВН , где ВВН – верхняя возрастная норма [73].

Согласно консенсусным рекомендациям от 2024 г., при наличии характерной клинической картины заболевания величина ИИ $>1,3$ является достаточным аргументом для подтверждения диагноза. В сомнительных случаях дополнительной диагностической опцией может служить величина ГР-надира на фоне проведения глюкозной нагрузки, отражающая степень автономности опухолевой секреции. Содержание этого показателя >1 нг/мл (или $>0,4$ нг/мл при использовании высокочувствительного метода определения ГР) подтверждает наличие заболевания [41, 74].

Целевым значением достижения контроля акромегалии является уровень ИИ ≤ 1 [73]. Допускаемое некоторыми авторами увеличение целевого показателя ИФР-

1 выше возрастной нормы представляет собой не только нарушение консенсусных соглашений, но и искусственную пролонгацию активной стадии акромегалии, которая обратно коррелирует со сроком дожития [75, 76]. По данным М. Arosio и соавт., за 15-летнюю историю функционирования Итальянского регистра, включающего 1512 пациентов, повышенный уровень ИИ (>1) на фоне лечения остается ведущей причиной морбидности и смерти пациентов [77]. Дополнительно следует подчеркнуть, что достижение частичной (неполной) ремиссии не может считаться показателем успешного лечения, а лишь аргументом в пользу необходимости подключения препаратов 2-й линии [54, 78].

1.2. Современные возможности курации акромегалии

Лечебная стратегия при акромегалии направлена на скорейшую нормализацию уровней ГР и ИФР-1, уменьшение опухолевого объема, снижение выраженности клинических симптомов и повышение качества жизни. Медицинское пособие при акромегалии, как правило, носит мультимодальный характер и включает хирургическое лечение, лекарственную и лучевую терапию [79].

Оперативное удаление. Эндоскопическая трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия является первой линией лечения, поскольку при успешном исходе позволяет радикально решить медицинскую проблему. Более того, это единственная возможность получить опухолевый материал для гистопатологического исследования с целью подбора вторичной терапии. Средняя эффективность хирургического пособия с нормализацией уровня ИФР-1 составляет 55% (78% и 53% у больных с микро- и макроаденомами соответственно) [80].

В зависимости от исходных размеров СО и особенностей ее экстраселлярного роста, послеоперационная биохимическая ремиссия наблюдается при микро-, макро- и инвазивных аденомах примерно в 75–90%, 40–50% и 24% случаев соответственно. Выделяют радикальную (отсутствие видимой остаточной ткани), парциальную и субтотальную (объем остаточной ткани $>$ или $<$ 20%) аденомэктомии [75,

81]. По данным S.K. Cheok и соавт., около 50% прооперированных больных нуждаются в МТ [82].

К предикторам низкого оперативного контроля относятся: инвазия в кавернозный синус, большие размеры опухоли, молодой возраст, исходно повышенные уровни ГР и ИФР-1 [83]. Послеоперационная гипофизарная недостаточность колеблется от 4 до 39% и зависит от размеров опухоли, выраженности инвазии и квалификации нейрохирурга [84, 85].

Однако даже при участии опытного нейрохирурга в половине случаев не удается достичь хирургической курации акромегалии, что связано с большими размерами опухоли и ее инвазией в кавернозный синус. При неэффективности первичного хирургического вмешательства рекомендуются вторичное оперативное пособие, лучевая терапия или медикаментозное лечение [75, 86]. Поскольку первые две опции сопряжены с повышенным риском развития нейроваскулярной и гипофизарной недостаточности, то предпочтительным является назначение пожизненной вторичной фармакотерапии. В этих случаях качество и продолжительность жизни пациентов полностью зависят от адекватного подбора лечебного препарата с учетом особенностей рецепторной экспрессии и пролиферативной активности клеток резидуальной опухоли [87, 88].

Медикаментозное лечение акромегалии. Используемая лекарственная терапия имеет рецепторную направленность и реализуется путем таргетного воздействия на рецепторы к соматостатину, дофамину и гормону роста, что у большинства пациентов способствует достижению контроля заболевания [50]. Современный арсенал лекарственных средств включает широкую линейку инновационных препаратов опухоль-ориентированной, антигормональной и противоопухолевой направленности. К первой группе относятся неселективные и селективные агонисты дофамина (АД), а также синтетические аналоги соматостатина 1-го и 2-го поколения (АС1 и АС2), оказывающие супрессивное действие на секреторную и пролиферативную активность опухолевых клеток. Выраженным антигормональным эффектом обладает пэгвисомант (ПЭГ), способный путем конкурентного ингибирования тканевых рецепторов к ГР блокировать его биологическое действие, обес-

печивая нормализацию уровня ИФР-1 и стойкое улучшение соматического статуса [40]. Из химиотерапевтических препаратов для курации быстро пролиферирующей СО (или метастатической гипофизарной нейроэндокринной опухоли) чаще всего используется темозоломид (ТЕМ) [89, 90].

Современные схемы фармакотерапии акромегалии условно можно подразделить на эмпирическую МТ, традиционно используемую в качестве вторичного или первичного лечения способом «*ex juvantibus*» с неясным терапевтическим прогнозом, и предиктивную МТ с предварительной оценкой опухолевого рецепторного фенотипа и учетом позитивных и негативных предикторов чувствительности к таргетному препарату. Согласно консенсусному соглашению, в качестве препарата 1-й линии рекомендовано использовать пролонгированные аналоги соматостатина 1-го поколения или селективные агонисты дофаминергических рецепторов [74, 91].

Аналоги соматостатина 1-го поколения (АС1). Создание синтетических молекул АС1 изначально было направлено на реализацию таргетного лечения ГР-секретирующих новообразований и панкреатических нейроэндокринных опухолей с учетом рецепторного фенотипа [92, 93]. Уже более 30 лет для подавления патологической гиперсекреции ГР используются синтетические аналоги соматостатина – октреотид (SMS 201-995) и ланреотид (BIM-23014), которые демонстрируют селективное высокоаффинное связывание со 2-м подтипом (п/т), умеренное сродство к 3-му и 5-му п/т и отсутствие аффинитета с 1-м и 4-м п/т соматостатиновых рецепторов (СР) [94]. Они обладают повышенной метаболической стабильностью, небольшим объемом распределения и низким клиренсом, что способствует увеличению длительности терапевтического влияния. Преимущественно воздействуя на 2-й п/т СР, эти пептиды способствуют уменьшению внутриклеточного содержания цАМФ и концентрации Ca^{2+} , что препятствует перемещению внутриклеточных пузырьков, экзоцитозу и секреции ГР. Помимо антисекреторного действия, АС1 блокируют пролиферацию клеток путем приостановки клеточного цикла, индукции апоптоза, снижения продукции ростовых факторов и блокирования ангиогенеза [81, 95].

Пролонгированные формы октреотида и ланреотида успешно применяются в клинической практике с 1988 и 1995 гг. соответственно. Внедрение данных препаратов явилось качественным скачком в лечении акромегалии и способствовало сдвигу парадигмы медицинского пособия в сторону неинвалидизирующих методов консервативной терапии. Проведенные сравнительные исследования по оценке антисекреторного и антитуморозного действия показали сходные результаты, однако инновационная лекарственная форма ланреотида и возможность самостоятельных инъекций способствовали повышению его приверженности к лечению среди пациентов [96-98].

В большинстве случаев АС1 используются в качестве вторичной МТ как дополнительной опции после нерадикально проведенной аденомэктомии. Показаниями к первичной МТ являются: отсутствие хирургической перспективы, отказ от оперативного вмешательства и необходимость предоперационной подготовки [99]. Назначение АС1 при первичной МТ позволяет достичь биохимического и опухолевого ответа (уменьшение объема $>20\%$) в 45 и 60% случаев соответственно. При этом наиболее значимое снижение опухолевых размеров (около 30%) наблюдается уже через 3 мес. от начала лечения, с последующей редукцией на 8, 18 и 5% через 6, 12 и 24 мес. лечения соответственно [100]. Несмотря на то, что тактика предоперационной подготовки является полезной для улучшения соматического статуса, снижения анестезиологического риска и «размягчения» опухоли, тем не менее в консенсусных соглашениях не прописана целесообразность облигатного использования АС1 для всех готовящихся к операции больных [101, 102].

Аналог соматостатина 2-го поколения (АС2). Представителем данной группы препаратов является мультирецепторный пролонгированный аналог соматостатина – пасиреотид ЛАР (ПАС-ЛАР), обладающий наибольшим сродством к 5-му п/т СР. Активирующее влияние пасиреотида на 1-й, 3-й и 5-й п/т СР в 30, 11 и 158 раз выше соответственно, а воздействие на 2-й п/т в 7 раз ниже по сравнению с октреотидом. Этот препарат обладает выраженным антисекреторным и противоопухолевым действием и доказал свою успешность у пациентов с резистентностью к АС1. Опыт 14-летнего лечения больных акромегалией ПАС-ЛАР подтвердил до-

стоверное уменьшение объема опухоли у 63% пациентов, причем у 38% больных наблюдалась редукция опухоли >50% от исходного уровня [103, 104].

Внедрение в клиническую практику пасиреотида с доминирующим воздействием на 5-й п/т СР явилось эффективным ответом на выявленную резистентность к АС1 у отдельных, наиболее агрессивных гистологических подтипов СО. В международных рекомендациях использование монотерапии ПАС-ЛАР рекомендовано в качестве 2-й линии терапии при: отсутствии контроля на фоне лечения АС1, наличии клинически значимой неудалимой резидуальной опухоли, непереносимости ПЭГ, а также выраженных головных болях. Дополнительным показанием является комбинированное использование ПЭГ и ПАС-ЛАР при продолженном росте опухоли [105-107]. В отличие от рекомендаций европейской медицинской ассоциации в США использование ПАС-ЛАР разрешено в качестве препарата 1-й линии [108]. Однако у 57-74% пациентов, получающих ПАС-ЛАР, возникает нарушение углеводного обмена по сравнению с 22% больных, получающих октреотид. Данное нежелательное явление обусловлено контринсулярным действием препарата. Для коррекции гликемии рекомендовано использовать агонисты глюкагоноподобного пептида-1 или ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа [80, 109-111].

Таким образом, в настоящее время в мировой клинической практике используются 2 поколения синтетических АС, преимущественно влияющих на 2-й или 5-й п/т СР. Поскольку в ПСО и РСО преимущественную иммуногистохимическую позитивность проявляют 2-й или 5-й п/т СР, то они и являются молекулярными мишенями для таргетного действия АС [80, 112, 113].

Агонисты дофаминэргических рецепторов (АД). В действующую схему лекарственного пособия при акромегалии в качестве монотерапии или препарата 2-й линии (при наличии частичной резистентности к АС1) входят неселективные и селективные АД, подключение которых не зависит от наличия гиперпролактинемии. Отмечено, что Д2-рецептор имеет наибольшую экспрессию в СО. В клинической практике используются два ведущих препарата – неселективного и селективного действия – бромокриптин и каберголин. Каберголин, селективно влияющий на Д2-рецепторы, обладает лучшей толерантностью и приверженностью к лечению

[75, 114]. Согласно международным рекомендациям, показанием для его использования в качестве моно- или комбинированной терапии является величина ИИ $<2,5$. Хотя некоторые авторы снижают этот показатель до $<1,5$. Показано, что данный препарат, помимо антисекреторного, обладает еще и антипролиферативным действием [115, 116].

Антагонист рецепторов ГР. В последние годы в России в качестве препарата 2-й линии стал использоваться антагонист рецепторов ГР – пэгвисомант (ПЭГ), – представляющий собой пегилированную форму генетически модифицированного аналога человеческого ГР с 9 аминокислотными заменами [117]. В силу проведенных модификаций препарат обладает высокой селективностью в отношении рецепторов ГР и путем конкурентного ингибирования блокирует трансдукцию сигнала, обеспечивая стойкую нормализацию концентрации ИФР-1 в крови. Периферическое действие ПЭГ не зависит от гистологического подтипа СО, что позволяет добиться облигатного и быстрого биохимического контроля с улучшением соматического статуса. Благодаря методу пегилирования, период полувыведения лечебной молекулы из организма увеличен до 74-172 часов, что обеспечивает длительность и стабильность терапевтического эффекта ПЭГ [118].

В ходе 14-летнего обсервационного исследования ACROSTUDY с участием 15 стран и 2221 пациента контроль акромегалии наблюдался в среднем в 62% случаев с разбросом, по разным национальным когортам, 61-72% случаев [119, 120]. Биохимическая ремиссия на фоне лечения сопровождалась уменьшением коморбидности, улучшением показателей углеводного обмена, снижением кардиоваскулярного риска, увеличением толерантности к физической нагрузке. Показательным является небольшой процент нежелательных явлений. Продолженный рост опухоли наблюдался в 4,3% случаев и объяснялся развитием ребаунд-эффекта после прекращения приема АС1. Согласно консенсусным рекомендациям, применение ПЭГ показано в качестве 2-й линии у больных, прошедших хирургическое или лучевое вмешательство и имеющих рефрактерность к АС1 [30, 31, 121].

В 2018г. препарат пэгвисомант был зарегистрирован в РФ. Практикуется комбинация АС1 и ПЭГ для пациентов, плохо контролируемых АС1, имеющих

нарушение углеводного обмена и риск опухолевого роста [122]. Предполагается, что такая схема позволяет стабилизировать и замедлить возможный резидуальный рост. Поскольку препарат не способствует направленному уменьшению опухолевых размеров, то обычно его использованию предшествует хирургическое или радиологическое пособие. Дополнительным преимуществом комбинированной терапии является 50%-е уменьшение лечебной дозы ПЭГ, необходимое для нормализации ИФР-1 [123-125].

В исследовании V. Bonert и соавт. было показано, что сочетание октреотида ЛАР 10 мг (или ланреотида Аутожель 60 мг) каждые 4 недели с недельным введением 40-160 мг ПЭГ способствовало достижению биохимического контроля у 96% больных [126]. Аналогичные результаты успешной сочетанной терапии (до 97% пациентов) представлены в обзоре P. Iglesias и соавт. В работе D.S.T. Lim с соавт. также подчеркивается целесообразность перехода на ПАС-ЛАР или ПЭГ в случае выявления резистентности к проводимому лечению АС1 [30, 127].

Поскольку в России нет опыта комбинированной терапии АС1 и ПЭГ для лечения резистентных к АС1 больных, то проведенное нами клиническое исследование на большой когорте пациентов является приоритетным.

Химиотерапевтическое лечение. Механизм цитотоксического действия темозоламида (ТЕМ) связан с метилированием гуанина, что приводит к нарушению его соединения с тиминном во время следующего цикла репликации ДНК. К сожалению, клинический эффект ТЕМ наблюдается только в 47% случаев и обратно пропорционален степени экспрессии Об-метилгуанин ДНК-метилтрансферазы (MGMT), являющейся ферментом репарации ДНК. Для улучшения клинического эффекта рекомендуется использование комбинации ТЕМ с капецитабином (САРТЕМ), который способствует ослаблению репарационной активности MGMT и усилению алкилирующего эффекта ТЕМ. Использование препарата показано при высокой пролиферативной активности опухоли и неэффективности традиционных методов лечения [89, 90, 107, 128].

Лучевая терапия является 3-й линией лечения и рекомендована тем пациентам, у которых сохраняется активность заболевания и продолжается рост опухоли,

несмотря на хирургическое и медикаментозное лечение. К сожалению, частота и выраженность постлучевых осложнений ограничивает практическое использование данного метода. Более чем у 50 % больных после проведения фракционного облучения развивается гипотизарная недостаточность, также описаны зрительные нарушения, нейрокогнитивный дефицит, вторичные опухоли [75, 129, 130].

1.3. Актуальность терапевтической проблемы

Выше представлены современные возможности курации акромегалии на различных стадиях развития заболевания. К сожалению, несмотря на наличие разнонаправленных таргетных препаратов, в настоящее время доминирует эмпирический подход к МТ методом «*ex juvantibus*» с облигатным первичным назначением АС1 всем пациентам без учета предикторов чувствительности [74, 131].

Используемые схемы фармакотерапии акромегалии условно можно подразделить на а) традиционную (эмпирическую) МТ, рутинно используемую в качестве основного и вспомогательного лечения способом «*ex juvantibus*» с неясным терапевтическим и жизненным прогнозом, и б) предиктивную МТ с предварительной оценкой опухолевого фенотипа и комплексным учетом прогностически значимых пороговых значений позитивных и негативных предикторов чувствительности к таргетному препарату. Согласно консенсусному соглашению, в качестве препарата 1-й линии рекомендовано использовать пролонгированные АС1 или селективные АД [74, 91].

По данным разных авторов, достижение полного биохимического контроля акромегалии на фоне монотерапии АС1 наблюдается примерно в 30-55% случаев [52, 127, 132]. Показательно, что эффективность АС1 в неселективной популяции колеблется около 50%, что соответствует примерной распространенности ПСО среди существующих ГР-секретирующих опухолей и доказывает принципиальную невозможность обеспечить контроль заболевания при всех рецепторных фенотипах СО. Нередко срок выбора и титрации подходящего препарата занимает несколько лет и, в связи с сохраняющейся активностью заболевания, сопряжен с возрастанием

коморбидности, дальнейшим прогрессированием опухолевого роста и малигнизацией, что негативно отражается на здоровье [40, 127, 128, 133].

Анализируя новейшую историю МТ, нельзя обойти тему «феномена резистентности к АС1». При широком клиническом использовании АС1 было обнаружено, что примерно у половины больных прием препарата не обеспечивал контроля акромегалии, что объяснялось наличием резистентности опухоли к его действию. Согласно формуле А. Colao, резистентность к АС1 была обозначена как «неспособность достижения биохимического контроля, ассоциированная с незначительным (<20%) уменьшением или напротив увеличением опухолевого размера при длительности лечения в максимальных дозах не менее 12 мес.». Выделялись биохимическая и опухолевая резистентность, среди возможных причин которых упоминались такие факторы, как: 1) отсутствие или сниженная плотность СР с высоким сродством к АС1; 2) гетерогенная экспрессия СР в опухолях; 3) мутация гена, кодирующего СР, препятствующая образованию функциональных рецепторов; 4) разобщение рецепторов с внутриклеточной сигнальной системой [134].

Невзирая на то, что в выдвинутых гипотезах ведущая роль отводилась первичным рецепторным изменениям и уже существовали данные о выявленных гистологических различиях соматотропином, тем не менее, борьба с этим феноменом сводилась к поступательному увеличению терапевтической концентрации препарата в крови (путем эскалации дозы или снижения межинъекционных интервалов), что не давало убедительного желаемого эффекта [135, 136]. Если у пациентов за первые 6 мес. лечения АС1 наблюдался повышенный уровень ИФР-1, то он сохранялся и в дальнейшем. По данным М. Gadelha и соавт., несмотря на все предпринимаемые меры эскалации, у 25-30% больных, не удается достичь полной биохимической ремиссии [103, 137].

Последующее подтверждение наличия множественных вариантов ГР-секретирующих новообразований с различным рецепторным фенотипом, лишило данную формулу и тактику лечения убедительности, поскольку сразу стало неясно, для какого гистологического варианта СО они, собственно, предназначены. Если для ПСО АС1 считаются «родными», поскольку опухолевые клетки экспрессируют

именно 2-й п/т СР, то для РСО резистентность к АС1 является характерной чертой, так как эти опухоли экспрессируют не 2-й, а 5-й п/т СР, и потому отсутствие терапевтического эффекта на АС1 в данном случае представляется ожидаемым и указывает лишь на неправильный подбор пациентов. Аргументом в пользу сказанного являются результаты клинического исследования PAOLA по переключению рефрактерных к АС1 больных на лечение ПАС-ЛАР, которое показало убедительное дозозависимое снижение уровня ИФР-1 при назначении адекватного таргетного препарата [138]. Только после внедрения в клиническую практику ПАС-ЛАР и ПЭГ появилась реальная альтернатива для лечения рефрактерных к АС1 пациентов [139].

Однако, несмотря на открывшиеся «окна возможностей» для реализации таргетного подхода при выборе лекарственного препарата (с учетом особенностей рецепторной экспрессии), тактика лечения продолжает сохранять эмпирическую направленность с последовательным подключением препаратов 1-й, 2-й и 3-й линии. Например, в консенсусном соглашении португальского общества эндокринологов по диагностике и лечению акромегалии от 2024 г. даже не затрагивается тема морфологической гетерогенности заболевания и необходимости проведения дифференцированного лечения [140].

В связи с сохраняющейся практикой поэтапного назначения препаратов 1-3 линии актуальным является вопрос относительно оптимальной продолжительности «испытательного срока» для суждения о правильности или ошибочности назначенной фармакотерапии. По данным разных авторов, промежуток времени для принятия решения колеблется от 12-ти до 3-х мес. приема АС1 в максимальных дозах [103, 134]. В работе S. Petersenn и соавт. изучалась эффективность ланреотида 120 мг у 90 вновь выявленных больных акромегалией с макроаденомами. Было отмечено, что содержание гормонов через 12 недель лечения ($ГР < 1,2$ мкг/л и ИФР-1 индекс $< 1,1$) является маркером эффективности 12-месячного курса лечения [141]. На прогностическое свойство результатов 3-месячного лечения указывают и другие авторы [142-144].

А. Giustina с соавт. определяют 3-6-месячный срок фармакотерапии АС1 достаточным для определения долгосрочной эффективности или же резистентности к проводимому медикаментозному лечению. В случае сохранения повышенного уровня ИФР-1 спустя 6 мес. лечения АС1 авторы рекомендуют заменить октреотид/ланреотид на пэгвисомант (при наличии сахарного диабета) или пасиреотид (при сохранении клинически значимой остаточной опухолевой ткани с выраженной экспрессией 5-го п/т СР) [145]. Таким образом, показатели секреторной активности СО через 12-24 недели супрессивного лечения можно использовать для прогноза отдаленной эффективности АС1.

Слабой стороной эмпирической фармакотерапии с назначением АС1 в качестве препарата 1-й линии, является отсутствие (или игнорирование) информации о рецепторном и пролиферативном статусе опухолевых клеток и, соответственно, высокий процент терапевтических неудач [16]. Наиболее уязвимой категорией при эмпирической схеме МТ являются больные с РСО, входящие в группу опухолей высокого риска и имеющие заведомо иной рецепторный статус и, соответственно, ожидаемую рефрактерность к АС1. Именно у этих пациентов в анамнезе присутствуют длительный прием заведомо высоких доз АС1, повторные хирургические вмешательства и/или инвалидизирующее лучевое лечение [86, 134, 146]. Терапевтический маневр, как правило, носит запоздалый характер и также реализуется методом «проб и ошибок» [15, 17].

В работе J. Gil и соавт. отмечено, что дополнительным негативным исходом плохого лечебного контроля акромегалии является эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), который представляет собой процесс реструктуризации клетки из эпителиального в мезенхимальный фенотип, управляемый иными факторами транскрипции. Этот процесс вызывает изменения в механизмах посттрансляционной регуляции и экспрессии генов, что приводит к потере полярности и эпителиальных характеристик клеток и приобретению повышенных миграционных и инвазивных свойств. ЭМП непосредственно связан с дальнейшим инвазивным опухолевым ростом и сниженной чувствительностью к АС1 [147].

Таким образом, 50%-я эффективность эмпирического использования АС1, указывающая на равную вероятность получения положительного или отрицательного результата, лишает значительную часть пациентов возможности достижения своевременного контроля заболевания, а лечебную практику – предсказательной и управляющей силы [4, 7, 8]. Сохраняющаяся терапевтическая проблема выбора эффективного препарата свидетельствует об актуальности разработки и внедрения в клиническую практику маркеров морфологической стратификации и рецепторного фенотипа опухолевых клеток, определяющих степень чувствительности к АС1 [6, 148, 149] (на период начала данной работы эмпирическая схема была единственной возможностью лекарственного пособия пациентам с акромегалией, результаты которого анализируются в последующих главах).

1.4. Прецизионный подход к фармакотерапии акромегалии

По мнению М.С. Gliga и соавт., «проблемой современного лечения акромегалии остается выявление пациентов, восприимчивых к определенным схемам лечения на ранней стадии, чтобы избежать временных и финансовых затрат, связанных с дорогостоящей и неэффективной терапией, приводящей к ухудшению прогноза заболевания» [9]. Для ее решения предложен переход от эмпирического метода «проб и ошибок» к прецизионной медицине с использованием валидных биомаркеров биологического поведения опухоли и ее восприимчивости к различным методам лечения.

Следует отметить, что эмпирические схемы фармакотерапии являются составной частью существующей «ремонтной» медицины и, к сожалению, используются при лечении различных нозологий. Напротив, современные прецизионная и персонализированная модели практического здравоохранения адаптируются либо к стратифицированной группе (на основе морфофункциональных особенностей, прогнозируемой реакции или диагностического тестирования), либо к индивидуальным генетическим, биологическим и психологическим характеристикам каждого

пациента. Особенно демонстративно эти лечебные модели проявляют себя в онкологической практике при проведении успешной таргетной терапии [22, 131].

Прецизионный подход предполагает использование биомаркеров для предварительной субклассификации клинически однородных пациентов в подгруппы с четким клиническим прогнозом и реакцией на лечение. Реализация предикторного направления позволяет с большей вероятностью предсказывать, какие стратегии лечения конкретного заболевания будут наиболее эффективными и у каких больных [18, 22, 23, 150].

Что же касается акромегалии, то современные достижения в области геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики и радиомики открыли новые возможности в понимании молекулярно-биологических аномалий, лежащих в основе клональной экспансии ГР-секретирующих клеток, находящихся на разных стадиях терминальной дифференцировки [11, 51, 151].

В исследовании К. Kim и соавт. была проведена сравнительная оценка экспрессии генов между ПСО и РСО. Анализ транскриптома проводился на 6 нормальных тканях гипофиза и 15 ГР-секретирующих опухолях гипофиза (9 ПСО и 6 РСО). Было идентифицировано 3111 низко- и высокофункциональных экспрессируемых генов, из которых 1117 являлись уникальными для отдельного гистологического варианта и обеспечивали различия в клинических проявлениях акромегалии. В частности, было показано, что РСО отличаются повышенным содержанием маркеров, ассоциированных с инвазивным ростом и рецидивирующей способностью опухолевой ткани, что является отличительным свойством агрессивного поведения. Отмечена перспективность дальнейшего изучения транскриптомных вариаций и их роли в патогенезе заболевания. Полученные авторами результаты подчеркивают генетическую гетерогенность отдельных морфотипов ГР-секретирующих опухолей, входящих в состав нозологии акромегалии [10, 152, 153].

Следующим примером практической значимости прецизионного подхода является выделение 3 транскриптомных групп соматотрофных новообразований, входящих в PIT1-зависимое семейство, именуемых как плотногранулированная со-

матотрофная опухоль (PCO-PIT1), редкогранулированная соматотрофная опухоль (PCO-PIT1), а также сомато-гонадотрофная опухоль (PCO-PIT1/SF1), именуемая как опухоль из клеток промежуточного типа. Последняя группа, помимо PIT1, включает дополнительный фактор транскрипции SF1 и повышенную экспрессию ЛГ и ФСГ, что указывает на ее плюригормональную природу. Несмотря на то, что данная форма обычно включается в состав PCO, однако, по данным M. Dottermusch с соавт., она отличается худшей чувствительностью к AC1 [154].

Проведенный J. Rumuza и соавт. транскриптомный анализ также подтвердил наличие трех молекулярных подтипов соматотрофных нейроэндокринных опухолей гипофиза, имеющих особенный молекулярный профиль и специфический набор гистологических признаков, основанных на результатах иммуногистохимического окрашивания и электронной микроскопии. 1-й подтип выявляется в 20% случаев, состоит из плотногранулированных клеток с отсутствием GNAS-мутации и коэкспрессирующих глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) и фактор транскрипции SF-1. Характерным признаком данных опухолей является парадоксальное повышение уровня ГР при проведении глюкозной нагрузки. 2-й п/т наблюдается у 46% пациентов, состоит из плотногранулированных и смешанных GNAS-мутированных клеток, отличающихся меньшим размером и благоприятным профилем генной экспрессии. 3-й подтип нейроэндокринных опухолей встречается в 35% случаев, состоит из редкогранулированных клеток, имеющих высокую скорость инвазивного роста и неблагоприятный профиль экспрессии генов. Предполагается, что в патогенезе 3-го подтипа опухолей принимает участие грелин, высокая экспрессия рецепторов которого наблюдается в опухолевых клетках [21].

Помимо генетических и транскриптомных различий, PCO и PCO имеют характерные протеомные молекулярные особенности. В работе Y. Tang и соавт. представлены результаты количественного белкового анализа опухолевых образцов плотно- и редкогранулированных опухолей. Показано, что, в отличие от PCO, PCO в большем количестве содержат белки, реализующие инвазивные и пролиферативные функции опухоли. При сопоставлении концентрации 228 белков было установлено, что наибольшее отличие наблюдалось в содержании и экспрессии адгезивных

белков: кадгерина-1 и β -катенина, которые, по мнению авторов, играют ключевую роль в биологическом поведении анализируемых грануляционных подтипов СО [64].

Также зафиксированы и метаболические различия в ПСО и РСО. По результатам МР спектроскопии, концентрация холина отрицательно коррелирует с экспрессией 2-го п/т СР и положительно с интенсивностью опухолевого сигнала на T2-ВИ и величиной индекса Ki-67 [11].

Таким образом, уже на основании мультиомических данных можно судить о принципиальных различиях между ПСО и РСО и, следовательно, о необходимости дифференцированного подхода к фармакотерапии. В отличие от эмпирической схемы лечения акромегалии, при которой «один препарат рекомендуется всем пациентам» независимо от реальных клинических и морфологических характеристик, прецизионный подход предполагает предварительный совокупный анализ знаковых предикторов для предсказания наибольшей вероятности достижения желаемого лечебного результата. Такая практика успешно используется в онкологии для определения наиболее перспективного таргетного препарата [131].

Следует подчеркнуть, что, помимо исследовательской платформы, практическая реализация прецизионного подхода неразрывно связана с диагностическими новациями, то есть с созданием валидной базы разноплановых биомаркеров и согласованием диагностически значимых точек отсечения, позволяющих осуществлять комплексное прогнозирование лечебного исхода во всех клинических ситуациях. Это ответственная задача, требующая принятия унифицированных диагностических и клинических критериев, объединения однонаправленных биопредикторов в кластерные группы, сверки данных из подобных когорт, согласования протоколов диагностического поиска и лечебных алгоритмов. Для повышения предсказательной силы разными исследователями практикуется использование прогностических моделей с включением групповых биомаркеров и привлечением возможностей искусственного интеллекта [26, 155]. В планируемой работе теме создания технологического инструментария также предполагается уделить самое пристальное внимание.

1.4.1. Современные маркеры клинической стратификации соматотрофных опухолей и результативности их лечения

Своевременная дифференциальная диагностика между наиболее распространенными фенотипами ПСО и РСО имеет важное клиническое значение, поскольку позволяет предсказать: 1) наиболее вероятный биологический сценарий течения заболевания; 2) рецепторный фенотип и пролиферативный потенциал опухолевых клеток; 3) риск продолженного послеоперационного роста; 4) результативность планируемой МТ АС1 [6, 155].

Следует отметить, что к настоящему времени накоплен значительный пул предлагаемых биомаркеров чувствительности/резистентности к АС1, которые, в зависимости от прогностической силы, условно можно подразделить на прямые и косвенные. К первым относятся особенность гистологического подтипа соматотрофной опухоли (ПСО или РСО), абсолютная (и относительная по отношению к 5-му п/т) мембранная экспрессия 2-го п/т СР, отвечающего за реализацию супрессивного эффекта лечебного препарата, а также результаты различных модификаций зондирующих проб с октреотидом, которые в настоящее время переживают свое второе рождение [30, 156, 157].

В исследовании Н.Г. Vuong с соавт. подтверждаются демографические, клинико-патологические и молекулярные различия между РСО и ПСО. Наличие РСО ассоциировалось с молодым возрастом пациентов, превалированием числа женщин над мужчинами, *б*ольшим размером опухоли и высокой частотой ее распространения в кавернозный синус и супраселлярную область. Также РСО отличались неблагоприятными результатами лечения АС1 по сравнению с ПСО [15]. Эти наблюдения согласуются с данными А. Tomasik и соавт., указывающими, что наличие ПСО предсказывает лучший исход МТ АС1 у пациентов с акромегалией по сравнению с РСО [158].

В исследовании М. Marazuela с соавт. подтверждена положительная корреляция между экспрессией 2-го п/т СР, величинами снижения уровней ГР и ИФР-1, а также степенью уменьшения опухолевого объема через 6 мес. лечения АС1 [159,

160]. По итогам обследования большой когорты пациентов, включенных в Чешский регистр, J. Soukup с соавт. представили результаты клинкоморфологического сопоставления между чувствительностью к АС1 и иммуногистохимическими (ИГХ) показателями (экспрессией 1-5-го п/т СР, Д2-рецепторы, Е-кадгерин, АІР, Ki-67). Был исследован морфологический материал 110 больных, имеющих ПСО, РСО, сомато-лактотрофные и плюригормональные опухоли. В ходе проведенного анализа выявлена статистически значимая положительная корреляция между ответом на терапию АС1 и возрастом диагноза, исходным уровнем ИФР-1 и экспрессией 2-го п/т СР. Напротив, величины индекса Ki-67, наибольшего диаметра и объема опухоли отрицательно коррелировали с ответом на проводимое лечение. Показано, что в группе РСО плохой ответ на МТ АС1 наблюдался у более молодых пациентов с более крупными опухолями, низким уровнем 2-го п/т СР и высоким значением Ki-67. Отдельно отмечается, что низкая экспрессия 2-го п/т СР достоверно ассоциируется с низким ответом на лечение АС1 независимо от гистологического подтипа, а низкая экспрессия Е-кадгерина была наиболее значимым и специфичным признаком РСО, определяемым по наличию фиброзных телец [161]. С другой стороны, отмечено, что высокая экспрессия 2-го п/т СР в сочетании с низким содержанием Е-кадгерина ассоциируется с низкой чувствительностью к АС1, что, возможно, объясняется наличием в опухолевых клетках двух независимых регуляторов чувствительности к АС1 [159].

Впервые зондирующий тест с октреотидом с целью оценки продолжительности действия препарата был предложен S.W. Lamberts в 1988 г. После подкожного введения 50 мкг октреотида короткого действия в течение 6 часов контролировалось содержание ГР и по величине и длительности его снижения определялись эффективность и кратность приема. После появления пролонгированных форм АС1 необходимость тестирования потеряла свою актуальность до того момента, пока не возникла проблема резистентности к АС1 и не выяснилось наличие гетерогенности СО с различной рецепторной экспрессией. В последующие годы предлагались различные варианты острого теста с октреотидом (с п/к, в/м или в/в введением) с определением корреляции между величиной ГР-надира и отдаленной эффективно-

стью лечения AC1. В настоящее время острый тест с октреотидом (ОТО) широко представлен в составе диагностических алгоритмов, а величина ГР-надира на фоне ОТО считается надежным предиктором результативности использования AC1 [156, 157].

К косвенным предикторам с невысокой или неясной прогностической силой в отношении результативности использования AC1 можно отнести возрастные и гендерные различия, базальные уровни ГР и ИФР-1, ИМТ, максимальный диаметр опухоли, интенсивность опухолевого сигнала на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) при МРТ [156].

Поскольку ни один косвенный маркер не обладает достаточной прогностической силой, то во многих работах используются комплексные прогностические модели, включающие разноплановые показатели. Отмечено, что старший возраст пациентов, женский пол, относительно низкие значения ГР и ИФР-1, малые размеры опухоли, гипоинтенсивный сигнал на T2-ВИ ассоциируются с хорошей чувствительностью к AC1 [4]. Однако отсутствие валидизированных отрезных точек затрудняет практическое применение данных предикторов в реализации прецизионного подхода. Следует отметить, что в отношении влияния гендерных особенностей на чувствительность к AC1 среди различных авторов существуют разночтения [131, 158].

Система классификации J. Trouillas и соавт. показала связь с возрастом, размером опухоли и экспрессией 2-го п/т СР: например, опухоли, классифицированные как 2b, были значительно крупнее, демонстрировали более низкую экспрессию 2-го п/т СР и чаще встречались у более молодых пациентов [17].

Продолжая тему ассоциации ультраструктурных нарушений в опухолевых клетках с чувствительностью к AC1, следует упомянуть обратную связь между экспрессией 2-го п/т СР и пропорцией клеток, содержащих фиброзные тельца (ФТ). Наличие перинуклеарной локализации низкомолекулярного цитокератина указывает на присутствие ПСО с хорошей чувствительностью к AC1, тогда как выявление высокой пропорции клеток, содержащих ФТ ($\geq 70\%$), свидетельствует в пользу РСО, отличающейся рефрактерностью к AC1 [131].

В работе L.E. Wildemberg с соавт. представлены результаты многоцентрового исследования, в котором приняли участие 153 пациента из 17 бразильских референс-центров, с использованием искусственного интеллекта для объединения биомаркеров и создания прогностической модели результативности лечения. Анализировались следующие маркеры: экспрессия 2-го и 5 п/т СР, цитокератиновый паттерн, пол, возраст и исходные уровни ГР и ИФР-1. Точность модели составила 86,3% при чувствительности 83,3% и специфичности 87,5%. По мнению авторов, развитие данного направления позволит оптимизировать МТ акромегалии и реализовать прецизионный подход к лечению больных, способствующий повышению контроля заболевания и снижению его стоимости [26]. В последнее время также обсуждаются иммунологические биомаркеры (Т-лимфоциты, опухоль-ассоциированные макрофаги, иммунные сигнальные молекулы) в качестве предикторов эффективного лечения [132].

Таким образом, прецизионный подход к решению проблемы дифференцированного лечения больных с различными морфологическими вариантами СО получил достаточно большое международное признание и активно совершенствуется. В последующей главе предполагается проанализировать диагностическую значимость обсуждаемых биомаркеров на когорте пациентов, включенных в Московский регистр больных акромегалией.

1.4.2. Комплексная оценка клинико-морфологического статуса моногормональных соматотрофных опухолей

Данный подраздел посвящен новым возможностям внутригрупповой дифференциальной диагностики моногормональных СО, позволяющим расширить доказательную базу предикторов патоморфологического диагноза и клинического исхода.

ГР-секретирующие опухоли/аденомы, согласно классификации ВОЗ (от 2022 г.), идентифицируются как **«нейроэндокринные соматотрофные опухоли, которые экспрессируют преимущественно ГР и образованы из PIT1-клеточной ли-**

нии» [на переходный период сохраняется двойной термин – «гипофизарная аденома/гипофизарная нейроэндокринная опухоль (ГипНЭО)] [67]. Проведенные клинико-морфологические исследования подтвердили, что акромегалия «не одна болезнь», а сочетание множества гистологических вариантов СО с различной степенью клеточной дифференцировки, гормональной и пролиферативной активности [6, 21, 27, 162].

Наиболее распространенные моnogормональные СО подразделяются на плотно-, редкогранулированные соматотрофные опухоли (ПСО и РСО) и опухоли из клеток промежуточного типа (ОПТ). ПСО, наблюдаемые в 30-50% случаев, выявляются у пациентов старше 50 лет и отличаются медленным ростом, преимущественно интраселлярным расположением, а также хорошей чувствительностью к АС1 [27]. Последнее обусловлено высокой абсолютной и относительной экспрессией 2-го п/т в соотношении с 5-м п/т СР. Опухоли состоят из крупных клеток с плотной эозинофильной цитоплазмой (Н&Е) с диффузной позитивностью по ГР и α -субъединице, содержат хорошо развитый цитоплазматический ретикулум и комплекс Гольджи, а также множество электронно-плотных ГР-секреторных гранул, размером от 300 до 600 нм. Ядра мелкого и среднего размера содержат умеренное количество хроматина. Митозы выявляются очень редко, <3%. При ИГА наблюдается диффузная и выраженная иммунопозитивность АТ к ГР, PIT1 и α -субъединице глюकोпротеиновых гормонов. Характерным является перинуклеарное расположение низкомолекулярного цитокератина, что очень напоминает структуру нормальных соматотрофов. При электронном микроскопировании отмечается сходство между опухолевыми клетками и нормальными соматотрофами [67, 163].

РСО регистрируются в 20-30% случаев, отличаются ранним возрастом дебюта, большими размерами, инвазивным распространением опухоли в окружающие ткани, склонностью к послеоперационному росту и рецидивированию. Рецепторный фенотип характеризуется низкой абсолютной и относительной экспрессией 2-го п/т СР, что клинически проявляется стойкой рефрактерностью к лечению АС1. РСО преимущественно состоят из клеток малого размера с хромофобной цитоплазмой, с небольшим количеством электронно-плотных гранул, размером 80-200

нм. Ядра часто плеоморфные и богаты хроматином. Клетки редко или фокально позитивны к ГР и негативны к α -субъединице. Отличительной чертой РСО является наличие цитоплазматических сферических агрегатов из кератинсодержащих промежуточных филаментов и трубчатого гладкого эндоплазматического ретикулума, именуемых фиброзными тельцами (ФТ), выявляемых в $\geq 70\%$ опухолевых клеток [164, 165]. В связи с малым количеством ГР-содержащих гранул отмечается относительное снижение иммунореактивности ГР на единицу опухолевой ткани (ГР-индекса) по сравнению с ПСО. Характерно отсутствие полигормональности [163]. Эти неоплазмы ассоциированы с наличием гиперинтенсивного опухолевого сигнала на Т2-ВИ при МРТ и высоким значением индекса метки Ki-67 ($>3\%$) [68, 162, 166].

Также РСО отличаются меньшей видовой специализацией, повышенной пролиферативной активностью и агрессивным биологическим поведением. Согласно 5-й редакции классификации нейроэндокринных опухолей ВОЗ, РСО были внесены в группу «опухолей с высоким инвазивным и злокачественным потенциалом», характеризующихся: 1) ускоренным ростом и/или большими размерами; 2) признаками инвазии в кавернозный или сфеноидальный синусы, кости, назальную слизистую; 3) высокой пролиферативной активностью [индекс Ki-67 $>3\%$; митотическое число $>2/10$ HPF, позитивная иммунореактивность p53 (>10 сильно позитивных ядер на 10 HPFs)]; 4) рефрактерностью к консервативной терапии AC1; 5) послеоперационным рецидивированием или продолженным резидуальным ростом [127, 164, 167, 168].

ОПТ состоят из клеток со слабо эозинофильной и хромофобной цитоплазмой (H&E), ультраструктурные проявления которых имеют средние значения между ПСО и РСО, что характерно для клеток, находящихся на промежуточной стадии туморогенеза. Отмечено, что клетки данных опухолей дополнительно экспрессируют рецепторы к глюкозозависимому инсулиноподобному полипептиду и отличаются парадоксальным повышением уровня ГР в ответ на глюкозную нагрузку [169]. Обычно, исходя из некоторого ультраструктурного сходства, ОПТ объединяют с ПСО под общим диагнозом «плотногранулированная опухоль», что иногда

вызывает терапевтический диссонанс, поскольку клетки данных опухолей отличаются от ПСО меньшей экспрессией 2-го п/т СР и, соответственно, меньшей чувствительностью к АС1, что не оправдывает возлагаемых надежд на хороший исход [164, 167, 170].

Определение конкретного опухолевого морфотипа и особенностей рецепторной экспрессии является базовым элементом прецизионного подхода. «Золотым» стандартом для постановки патоморфологического диагноза нейроэндокринных СО является проведение иммуногистохимического анализа (ИГА). Оптимальная панель для фенотипирования включает: антитела к ГР, пролактину, белкам Ki-67, p53, низкомолекулярному цитокератину (САМ 5.2), Е-кадгерину, соматостатиновым рецепторам 2-го и 5-го подтипов. В настоящее время ведущими дифференциально диагностическими биомаркерами ПСО и РСО являются: 1) процент присутствия клеток ($<$ или $\geq 70\%$), содержащих фиброзные тельца; 2) грануляционный рисунок (численность ГР-содержащих секреторных гранул); 3) доминирующая мембранная экспрессия 2-го или 5-го п/т СР.

Фиброзные тельца (ФТ). Определение внутриклеточной локации низкомолекулярного цитокератина (НЦК) является значимым признаком для субклассификации морфологических вариантов СО [6]. Цитокератины I и II типа представляют собой структурные белки, входящие в состав промежуточных филаментов, которые в эпителиальных клетках, наряду с микротрубочками и микрофиламентами, принимают участие в формировании интрацитоплазматического цитоскелета, сигнальной трансдукции и субстратном транспорте [163]. Промежуточные филаменты содержат различные виды кислых (СК 18, СК 19, СК 20) и щелочных (СК 7, СК 8) кератинов. Обычно для субклассификации используются АТ к цитокератину 8 (САМ 5.2) или 18. Особенность локации НЦК в виде перинуклеарного паттерна или в форме глобулярных агрегатов («точечных» включений, ФТ) является наиболее распространенным предиктором принадлежности новообразования к гистологическим подтипам ПСО или РСО [133]. Точкой отсечения является численность клеток, содержащих ФТ: $<$ или $\geq 70\%$. Диагноз ПСО ставится на основании наличия диффузной перинуклеарной иммунопозитивности АТ к САМ 5.2 в более, чем 70% клеток,

тогда как для РСО характерен парануклеарный, сферический паттерн цитокератина в форме ФТ, присутствующий в $\geq 70\%$ опухолевых клеток [52, 171].

Исходя из особенностей локации цитокератина в работе Т. Sano и соавт., были субклассифицированы СО на аденомы 1-го типа (парануклеарная локация с наличием ФТ), аденомы 2-го типа (перинуклеарный паттерн) и аденомы 3-го типа (смешанный паттерн); рисунок 1 [66, 163, 164].

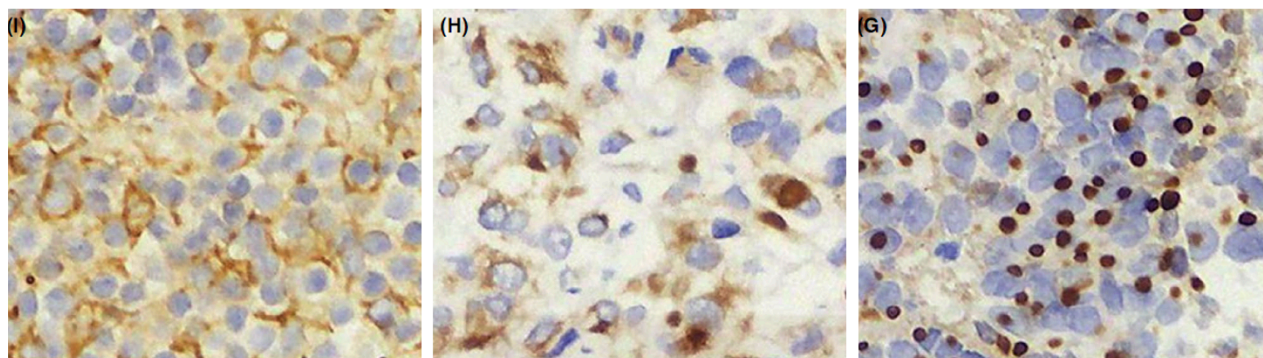


Рисунок 1. Локация цитокератина в клетках ПСО (перинуклеарное распределение), ОПТ (смешанный паттерн) и РСО (присутствие фиброзных телец) [66]

Остается открытым вопрос, насколько валидным является данный изолированный показатель для идентификации морфологического статуса. Во-первых, существует проблема пограничных зон. Согласно А. Obaу, отрезными точками между ПСО и ОПТ являются 8%, а между ОПТ и РСО – 70% клеток с ФТ. Трудно провести дифференциальный диагноз между ПСО или ОПТ при наличии ФТ в 7 или 9% клеток, равно как и разграничить между собой ОПТ или РСО при выявлении ФТ в 69 или 71% клеток. Сложно представить, что при таких минимальных ультраструктурных изменениях могут существовать принципиальные функциональные отличия, достойные кардинальной смены лечебной парадигмы. Во-вторых, отсутствует единое мнение относительно диагностически значимой пропорции клеток с ФТ. По мнению К. Kiseljak-Vassiliades и соавт., отрезной точкой между ПСО и ОПТ являются не 8, а 30% клеток с ФТ [172]. В третьих, в 9-14% случаев АТ к САМ 5.2 не определяются и потому дифференциальная диагностика по данному критерию становится в принципе невозможной [167, 171]. Таким образом, ориентация только на пропорцию клеток с ФТ при постановке патоморфологического диа-

гноза существенно повышает риск ложноположительных или ложноотрицательных результатов, что может отражаться на прогнозе эффективности планируемого лекарственного препарата.

Поскольку в нормальных соматотрофах локация цитокератина носит сугубо перинуклеарный характер, то не исключено, что поступательное увеличение числа клеток с ФТ указывает не столько на гистологический статус, сколько на признаки клеточной дисфункции как очередной стадии туморогенеза. Отмечено, что аномальная парануклеарная агрегация цитокератина нередко наблюдается в нейроэндокринных карциномах [163, 164]. С учетом представленных сомнений можно сделать вывод, что традиционная субклассификация СО, проводимая только на основе пропорции клеток с ФТ в ряде случаев является недостаточной для верификации диагноза и потому требуется использование дополнительных предикторов.

Грануляционный паттерн. Выявляемая при микроскопии различная плотность ГР-содержащих гранул служила изначальным ультраструктурным дифференциально-диагностическим признаком ПСО и РСО. Обычно данный клеточный феномен используется для визуальной оценки (рисунок 2) [27, 68, 173, 174].

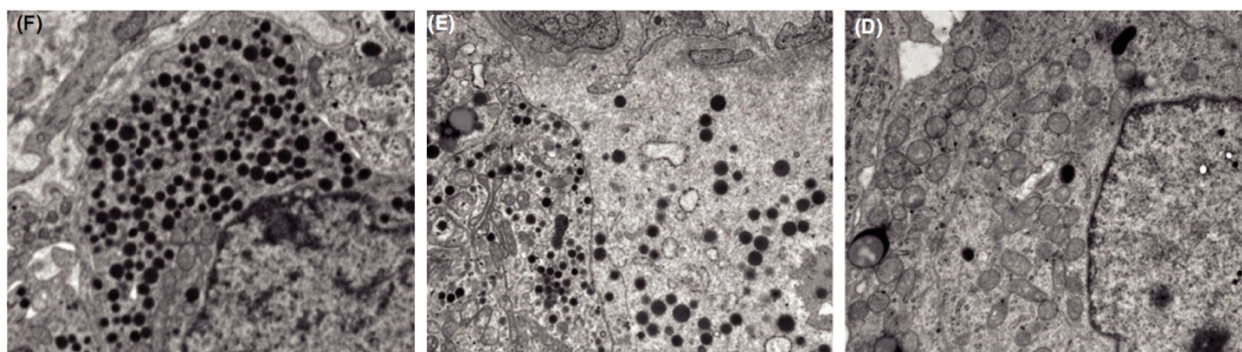


Рисунок 2. Электронные микрофотографии клеток ПСО, ОПТ и РСО [66]

Нам не встретилось работ, в которых бы арифметическое число гранул на единицу площади использовалось бы в качестве разделительного критерия между гистологическими вариантами, состоящими из плотногранулированных клеток, клеток промежуточного типа или редкогранулированных клеток. Следовательно, данный диагностический показатель с учетом наличия промежуточной формы также сложно использовать в качестве абсолютного разделительного критерия.

Численность секреторных гранул, равно как и пропорцию ГР-секретирующих клеток в опухолевой ткани, косвенно можно оценить путем определения АТ к ГР, поскольку ГР содержится именно в гранулах. По данным E. Venegas-Moreno и соавт., при ПСО отмечается более сильная иммунореактивность ГР по сравнению с РСО [52]. Отмечено, что, несмотря на большие размеры опухоли, относительная гормональная активность РСО, определяемая по показателю ГР-индекса (содержанию ГР на единицу объема опухоли), меньше, чем ПСО, что указывает на относительно низкую видовую дифференцировку РСО [66]. Дополнительным показателем может служить паттерн позитивности клеток (диффузная или фокальная) к ГР. ПСО отличаются диффузным характером позитивности, тогда как РСО – фокальным, что может иметь определенную диагностическую значимость при обсуждении морфологического диагноза [133]. По мнению A. Obaro, крайним фенотипом ГР-клеточных аденом с фиброзными тельцами могут быть клинически нефункционирующие (молчащие) аденомы. Оценку прогностической значимости данного биомаркера предполагается провести в нашем исследовании.

Экспрессия 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов. Все гистологические подтипы СО экспрессируют ГР, PIT1, 2-й и 5-й п/т СР. Причем выраженность рецепторной экспрессии 2-го или 5-го п/т СР является известным предиктором, позволяющим проводить дифференциальную диагностику между ПСО и РСО [175, 176]. У больных с ПСО отмечается большая экспрессия 2-го п/т СР по сравнению с РСО (91,7 против 73,7%) [113]. На данное различие рецепторного фенотипа, по видимому, отражающее степень клеточной дифференцировки (или дедифференцировки), указывают и другие авторы [177-179].

Доминирующая экспрессия 2-го п/т СР является определяющей для реализации супрессивного терапевтического действия AC1. Помимо абсолютной экспрессии 2-го п/т, в ряде работ дополнительно используется оценка относительной экспрессии, при которой анализируются разница или соотношение между 2-м и 5-м п/т СР. Показано, что экспрессия 2-го п/т 10-12 баллов по IRS, а также соотношение между 2/5 п/т СР $>1,3$ являются признаками наличия ПСО. И, наоборот, низкая аб-

солютная и относительная мембранная экспрессия 2-го п/т в опухолевых клетках характерна для РСО [93].

Однако существуют работы, свидетельствующие, что повышенная экспрессия 2-го СР также может наблюдаться и у больных с РСО, что несколько снижает специфичность данного разделительного признака. По мнению S. Ezzat и соавт., использование изолированного показателя высокой экспрессии 2-го п/т еще недостаточно для прогнозирования хорошей чувствительности к АС1, поскольку в половине случаев опухоли, позитивные ко 2-му п/т, демонстрируют рефрактерность к АС1, что связывают с нарушением пострецепторных механизмов [180].

Представленный выше анализ подтверждает, что все три показателя, традиционно используемые для дифференциальной диагностики между ПСО и РСО, не имеют абсолютной прогностической силы и, следовательно, патоморфологический диагноз, определяющий характер лекарственной терапии, должен основываться на сумме специфических биомаркеров. При этом каждый из опухолевых фенотипов должен содержать прогностически значимые отрезные точки специфических предикторов, сочетание которых позволит поставить верный морфологический диагноз [93].

Клеточный состав соматотрофных опухолей. С внедрением в патоморфологическое исследование методики ИГА все меньшее внимание стало уделяться уточнению клеточного состава СО, который является достаточно разнообразным и имеет, на наш взгляд, важную диагностическую значимость. Среди моногормональных СО можно выделить 3 цитологических варианта, различающихся по степени видовой дифференцировки, рецепторному фенотипу и чувствительности к фармакотерапии [181]. Выявляются опухоли, состоящие из: 1) сильно эозинофильных клеток; 2) клеток промежуточного типа (смеси слабых эозинофильных и хромофобных клеток); 3) хромофобных клеток [15, 67, 182, 183]. По данным А.А. Swanson и соавт., примерное соотношение ПСО, РСО и ОПТ составляет 57%, 22% и 7% от всех ГР-секретирующих аденом [167].

В работе Н. Vando и соавт. на основании данных гистологического и иммуногистохимического исследований было выделено 3 типа соматотропином. Аденомы 1-го типа состоят из хромофобных клеток, отличающихся ядрами неправильной формы, парануклеарным расположением цитокератина в виде ФТ, наименьшим присутствием ГР-позитивных клеток и отсутствием α -субъединицы. Клинически опухоли проявляются ранним дебютом, большими размерами, агрессивным поведением и рефрактерностью к АС1. Клетки аденом 2-го типа выделяются круглыми ядрами, наличием эозинофильной гранулярной цитоплазмы и перинуклеарным паттерном распределения цитокератина. Характерным является большое присутствие позитивных к ГР клеток и наличие α -субъединицы. Также отличительными признаками являются парадоксальная чувствительность к тиролиберину, соматолиберину, бромокриптину и глюкозной нагрузке. Аденомы 3-го типа состоят из слабо эозинофильных и хромофобных клеток со смешанным паттерном распределения цитокератина. Наблюдаются клетки, позитивные к ГР и пролактину, но отсутствует α -субъединица [184]. Уже отмечалось, что в работе D. Cuevas-Ramos и соавт. среди моnogормональных СО также выделяются 3 типа акромегалии, отличающихся клеточным составом, биологическим поведением и чувствительностью к АС1 [69].

Таким образом, среди моnogормональных СО выделяется 3 морфологических варианта с отличительными биологическими и клиническими свойствами. Планируемое в нашей работе морфофункциональное сопоставление может оказаться полезным для прогнозирования клинического сценария и чувствительности к МТ.

1.4.3. Клинические перспективы определения интенсивности опухолевого сигнала на T2-взвешенных МР изображениях при акромегалии

Новым направлением опухоль-ориентированной диагностики является создание и совершенствование неинвазивных способов межгрупповой стратификации СО с целью прогнозирования их биологического поведения и выработки персонализированной лечебной стратегии. В 2010 г. были опубликованы первые дан-

ные, указывающие на присутствие ассоциации между низкой интенсивностью опухолевого сигнала на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) при МРТ и хорошей чувствительностью к АС1. Исследования показали, что в отличие от других гипофизарных опухолей, ГР-секретирующие СО отличаются вариабельностью относительной интенсивности опухолевого сигнала (ОИОС) на T2-ВИ, что позволяет использовать данный феномен в клинической практике [185]. Оценка интенсивности T2-сигнала определяется путем сравнения зоны интереса исследуемой аденомы с нормальной тканью гипофиза и/или серым веществом височной доли с вычислением градиента интенсивности [65, 156].

Отмечено, что величина ОИОС на T2-ВИ разнополярно ассоциировалась с другими морфологическими предикторами (опухолевым объемом, инвазивным характером роста, выраженностью грануляций и экспрессией 2-го п/т СР). Как показали сравнительные исследования, гипоинтенсивный опухолевый сигнал характерен для относительно доброкачественных плотногранулированных СО, чувствительных к лечению АС1, тогда как наличие гиперинтенсивного сигнала указывает на присутствие редкогранулированной СО с агрессивным течением и резистентностью к АС1. Описана прогностическая значимость показателя ОИОС для предсказания опухолевого ответа на лечение АС1. Чем ниже интенсивность опухолевого сигнала, тем больший процент опухолевой редукции наблюдается на фоне лечения АС1. Таким образом, данный радиологический способ может оказаться полезным для дифференциальной диагностики между ПСО и РСО со всеми вытекающими предсказательными опциями [27, 102, 156].

В настоящее время используются 3 способа оценки интенсивности опухолевого сигнала на T2-ВИ: один качественный и 2 количественных (метод соотношения сигналов и метод трех тканей). Качественный метод включает визуальную оценку опухоли в сравнении с серым веществом головного мозга. Для этого используется корональное T2-взвешенное изображение опухоли гипофиза [185]. Способ соотношения сигналов предполагает сравнение интенсивности 2-х зон интересов [Region Of Interest (ROI)]: исследуемой аденомы с нормальной тканью гипофиза (и/или серым веществом височной доли) с вычислением градиента интенсивно-

сти. В результате создается простая измерительная шкала, согласно которой можно судить о наличии гипо-, изо- или гиперинтенсивности опухолевой ткани [28].

Метод 3-х тканей включает количественную оценку интенсивности 3-х зон интересов (опухоли, серого вещества и ткани белого вещества). 3-тканевой метод является более дифференцированным, позволяющим выделить изоинтенсивные опухоли [186]. В других исследованиях интенсивность сигнала аденом на T2-ВИ классифицировалась как гиперинтенсивная, когда она была выше интенсивности серого вещества, как гипоинтенсивная, когда она была ниже интенсивности белого вещества, и как изоинтенсивная, когда она была выше интенсивности белого вещества, но ниже интенсивности серого вещества [187, 188].

В работе А.А. Swanson и соавт. был проведен сравнительный клинко-патоморфологический анализ моногормональных СО. РСО отличались **большим** максимальным диаметром [2 против 1,5 см (Me); $p=0,03$], выраженностью инвазивного распространения (65,5 против 32,9% больных; $p=0,004$), гиперинтенсивностью T2-взвешенного сигнала на МРТ [1,01 против 0,82 (Me); $p=0,01$] и низкой экспрессией 2-го п/т СР ($p<0,0001$) [167].

Предполагается, что гипоинтенсивный сигнал является маркером повышенной грануляции [избыточным присутствием в цитозоле белковых соединений (ГР-содержащих гранул)] и указывает на присутствие ПСО, тогда как гиперинтенсивный сигнал связывают с низким присутствием секреторных гранул и повышенным содержанием клеток, содержащих ФТ, что характерно для РСО [17, 189].

Представляет интерес работа Е.С. Coormans и соавт., в которой обращено внимание на повышение величины ОИОС у пациентов, получающих ПАС-ЛАР, что объясняется развитием некротических изменений и кистозной дегенерации опухолевой ткани, связанным с антитуморозным действием пасиреотида [190].

Помимо морфологического прогноза, наличие гипо- или гиперинтенсивного сигнала ассоциируется с высокой или низкой чувствительностью к АС1, что имеет практическую значимость при подборе вторичной МТ. S.C. Dogansen и соавт. провели сравнение между показателями интенсивности опухолевого сигнала на T2-ВИ и чувствительностью к АС1 у 87 пациентов с соматотропиномами. Отмечено, что

наличие T2-гипоинтенсивности коррелирует с хорошим биохимическим и опухолевым ответом на лечение AC1, чего не наблюдается у пациентов с гиперинтенсивным сигналом [191].

В работе А. Неск и соавт. была продемонстрирована высокая прогностическая значимость метода определения ОИОС на T2-ВИ для прогнозирования контролируемого биохимического ответа на AC1. AUC составила 0,861, точность – 82,4% [192].

Многолетняя лечебная практика доказывает, что наибольшая эффективность использования AC1 с развитием положительных биохимических и рентгенологических изменений наблюдается у пациентов с гипоинтенсивным опухолевым сигналом, тогда как у высокого процента больных с гиперинтенсивным сигналом отмечалось незначительное снижение уровня ИФР-1 (<50% от исходного) на фоне терапии. Аналогичная динамика отмечалась и в отношении уменьшения объема опухолевой ткани. В настоящее время показатель ОИОС активно упоминается в международных клинических рекомендациях и включается в различные прогностические и диагностические модели [74].

К сожалению, в России данный диагностический метод пока не получил широкого распространения в силу отсутствия единого протокола количественной оценки интенсивности опухолевого сигнала на T2-ВИ и доказательных сопоставительных клинических исследований. Ниже будут представлены первые отечественные клинические данные, отражающие эффективность использования количественного способа определения ОИОС на T2-, T1- и (T2-T1)-взвешенных МР изображениях для неинвазивной дифференциальной диагностики СО и прогнозирования терапевтического исхода.

1.4.4. Возможности фармакотерапевтического тестирования для прогнозирования долгосрочной результативности аналогов соматостатина 1-го поколения

Как уже отмечалось, негативным фактором, влияющим на итоговый результат, является неселективная эмпирическая МТ без учета рецепторного фенотипа. В связи с этим остается открытым вопрос относительно оптимальной продолжительности пробного лечения для суждения о правильности или ошибочности назначенной фармакотерапии. Предлагаемый ранее 12-месячный контрольный период ожидания в надежде на антипролиферативное действие АС1 себя не оправдал, поскольку уменьшение объема опухолевой ткани наблюдается лишь при наличии достаточной рецепторной экспрессии 2-го п/т СР и, соответственно, чувствительности к АС1 [134, 142]. Поэтому в настоящее время контрольный срок сокращен до 6 мес., после которого решается вопрос о перспективности дальнейшего использования АС1 [145].

К сожалению, требуемый послеоперационный иммунофенотипический «паспорт» не получил еще широкого распространения в отечественной практике, что обрекает врачей на лечение методом «ex juvantibus» без надежной гарантии на успех. Также в группу с неясным прогнозом входят пациенты, получающие первичную МТ по причине наличия противопоказаний или отказа от хирургического лечения. С другой стороны, присутствие «паспорта» не всегда гарантирует успешность выбора лечебной программы. Описаны случаи, когда выявляемая рецепторная экспрессия опухолевых клеток не укладывается в рамки морфологического диагноза. В первую очередь это касается экспрессии 2-го п/т СР, которая даже в ПСО может колебаться от высокой до низкой по баллам IRS.

Кроме того, в 20% случаев ПСО также регистрируется сильная экспрессия 2-го п/т, сопровождающаяся рефрактерностью к АС1, что свидетельствует о наличии пострецепторных нарушений. Существующий акцент на определение ФТ не всегда применим, поскольку многие аденомы содержат вариабельную смесь перинуклеарных, переходных и точечных (ФТ) паттернов. Более того, в 14% случаев при ИГА

определяется отсутствие цитокератина, что не позволяет стратифицировать опухолевый гистотип, а, следовательно, и назначить адекватное лечение [167, 180].

В этих сомнительных ситуациях всегда можно опереться на результативность функциональных тестов с октреотидом, выполняющих зондирующую роль в определении характера рецепторной экспрессии опухолевых клеток у конкретного пациента. Предлагаемый способ фармакотерапевтического тестирования для прогнозирования результативности долгосрочной терапии АС1 является логическим продолжением использования функциональных тестов с октреотидом. Выше отмечалось, что величина ГР-надира в ходе проведения острого теста с октреотидом является широко распространенным биомаркером морфофункционального статуса СО и чувствительности к АС1, включенным в алгоритмы первичной или вторичной МТ [19].

В данной ретроспективной работе предполагается сопоставить эффективность краткосрочного (3-6 мес.) и долгосрочного лечения АС1. Трудно представить более достоверный способ предсказания чувствительности к АС1, чем пробное лечение самим препаратом, позволяющее косвенно оценивать выраженность экспрессии 2-го п/т СР, а также интактность пострецепторных механизмов супрессивного действия препарата. Одновременно такой способ позволит получить информацию относительно переносимости, приверженности лечению и перспективности пожизненного приема АС1 [193].

Таким образом, предлагаемый аналитический подход к фармакотерапии с выделением контрольных сроков и прогностически значимых сравнительных величин снижения уровня ИФР-1 позволит своевременно оценить адекватность лечения и прогнозировать отдаленную результативность использования АС1.

Как следует из обзора, в отличие от эмпирической терапии, прогнозирование результативности планируемого лечения является обязательным элементом прецизионной медицины, степень эффективности которой зависит от объема и качества прогностических инструментов стратификации пациентов, обеспечивающей точность и адекватность лечебных мероприятий. В ходе обсуждения выделены перспективные морфологические, радиологические и терапевтические предикторы-

кандидаты, прогностическую значимость которых в определении морфофункционального статуса опухоли и чувствительности к АС1 предполагается уточнить в процессе выполнения работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Клинико-лабораторные исследования проводились с 2019 г. по 2023 г. на базе ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения города 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 (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»). 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 медикаментозную терапию (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 (%ΔИФР-1 через 3-6 мес.). Наличие биохимической ремиссии регистрировали при величине ИИ ≤ 1 .

Дизайн исследования включает выяснение причин и морфофункциональных механизмов неоднозначной чувствительности к АС1, а также определение прямых (патоморфологических) и косвенных (радиологических и терапевтических) биомаркеров гистологического подтипа и рецепторного статуса СО (рисунок 3).



Рисунок 3. Дизайн исследования

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 терапевтиче-

ским 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.

2.2. Методы исследований

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) [194].

Пациент-ориентированная диагностика включала возрастно-половые характеристики, данные анамнеза [возраст диагноза, латентный период, длительность заболевания, уровни ГР и ИФР-1, величины ИИ (в динамике)]. Опухоль-ориентированная диагностика включала цитологический и иммуногистохимический анализ (ИГА) фрагментов удаленного опухолевого материала, определение интенсивности опухолевого сигнала на T2-, T1-, (T2-T1)-ВИ МРТ, проведение фармакотерапевтического тестирования, уточняющего рецепторную чувствительность опухолевых клеток.

Для определения информативности и прогностической силы выявляемых морфологических различий и особенностей рецепторной экспрессии СО из общей группы было выделено 88 пациентов (33 М) с ранее проведенным хирургическим лечением и последующим ИГА опухолевого материала. Согласно данным ИГА, у 46 больных (16 М) выявлены иммунофенотипы РСО, у 42 (17 М) – ПСО.

Согласно протоколам патоморфологического исследования, выделялись опухоли, состоящие из: 1) эозинофильных клеток; 2) смеси слегка эозинофильных и хромофобных клеток; 3) хромофобных клеток; 4) базофильных клеток. Панель для фенотипирования включала антитела к ГР, пролактину, белку Ki-67, низкомолекулярному цитокератину (САН 5.2), рецепторам соматостатина 2-го и 5-го п/т. Экспрессия ГР и ПРЛ оценивалась в виде процента клеток опухоли, окрашенных к данным гормонам.

Подсчет экспрессии 2-го и 5-го п/т СР проводился по балльной шкале IRS (Immunoreactive Score), в которой учитывались процент и интенсивность окрашивания клеток соответствующими антителами [195].

Пролиферативная активность СО оценивалась по индексу метки Ki-67, количеству митотических клеток и позитивности белка p53. Опухоль считалась высоко пролиферативной, если присутствовали, по крайней мере, два из трех маркеров (Ki-67 $\geq 3\%$, количество митотических клеток $> 2/10\text{HPF}$ и p53 положительный).

Экспрессия низкомолекулярного цитокератина (САН 5.2) определялась либо как относительно равномерное окрашивание цитоплазмы, либо в виде фиброзных телец (ФТ). Для определения выраженности цитозольного присутствия ФТ использовалась модифицированная порядковая шкала А. Obari [164], согласно которой небольшое ($< 8\%$), умеренное (8-69%) и повышенное ($\geq 70\%$) клеток, содержащих ФТ, ранжировалось согласно баллам 1-3. При 1-2-х баллах регистрировалась ПСО, при 3-х – РСО.

Таким образом, использованные в работе морфологические и иммунологические биомаркеры обеспечивали комплексную оценку морфофункционального состояния моногормональной СО и позволяли судить о: (1) цитологическом составе; (2) относительной пропорции функционально активных ГР-секретирующих клеток

(в %); (3) их митотической активности; (4) особенностях рецепторной экспрессии 2-го и 5-го п/т СР; (5) выраженности внутриклеточных структурных нарушений и инвазивного потенциала опухолевой ткани.

2.3. Статистический анализ

Полученные результаты подвергались математической обработке 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. Если распределение исследуемых показателей не подчинялось закону нормального распределения, то в работе использовались непараметрические методы статистического анализа и обсуждалась медиана вариационных рядов. Меры центральной тенденции и дисперсии количественных признаков, имеющих приблизительно 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. Сила корреляции определялась согласно классификации: $r \leq 0,25$ – слабая, $0,25 < r < 0,75$ – умеренная, $r \geq 0,75$ – сильная корреляция. С целью выявления независимых ассоциированных факторов использовался множественный регрессионный анализ с расчётом регрессионных коэффициентов. Для оценки диагностической ценности прогностических моделей использовался ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC). Для диагностически ценных показателей определялось оптимальное значение, чувствительность и специфичность в отношении альтернативных прогнозов. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

РАЗДЕЛ 1. Сравнительный анализ пациентов, достигших или не достигших контроля акромегалии на фоне длительной эмпирической схемы медикаментозной терапии аналогами соматостатина 1-го поколения

Критерии включения: больные акромегалией, получающие/получавшие первичную или вторичную фармакотерапию аналогами соматостатина 1-го поколения с 2003 по 2023 гг.

Критерии не включения: отсутствие или отказ от медикаментозной терапии.

Критерии исключения: продолжительность фармакотерапии менее 3-х мес.

Обследовано 659 (204 М) больных акромегалией, получивших различные виды первичной [324 (79 М)] и вторичной [335 (125 М)] МТ. Паспортный возраст составил $59,5 \pm 14,4$ лет, возраст диагноза – $48,0 \pm 14,0$ лет, длительность заболевания – $11,4 \pm 8,2$ лет. Микроаденомы (максимальный диаметр <10 мм) выявлены у 90 пациентов (13,7%), макроаденомы (максимальный диаметр ≥ 10 мм и <40 мм) – у 535-ти (81,2%), гигантские (максимальный диаметр ≥ 40 мм) – у 34-х (5,1%). Доминирующее присутствие макро- и гигантских аденом (86,3%) указывает на запоздалый характер диагностики (латентный период составил $9,3 \pm 9,2$ лет).

При лечении использовались: хирургическое пособие (аденомэктомия/резекция трансназальным трансфеноидальным доступом) [596 пациентов (191 М)], вторичная или первичная МТ [659 пациентов (204 М)] и лучевое лечение [126 (47 М)]. Первичное хирургическое пособие было оказано 504 пациентам (164 М), вторичное – 92 больным (27 М). Повторное хирургическое вмешательство проведено 35 больным (5,9%). Радикальная аденомэктомия проведена у 34% больных, что обусловлено большой долей пациентов с макро- и гигантскими аденомами гипофиза. В связи с сохраняющейся послеоперационной активностью заболевания и наличием остаточной ткани 66% больных были назначены вторичная МТ или лучевое лечение. Лучевую терапию получили 126 (19%) больных (47 М), из них первичную – 28, вторичную – 98 пациентов.

Эмпирическая фармакотерапия включала аналоги соматостатина 1-го поколения (АС1) в качестве 1-й линии лечения, которая при частичной и полной резистентности дополнялась назначением каберголина. Применялись пролонгированные формы ланреотида и октреотида (392 и 403 пациента соответственно), а также селективный агонист дофамина каберголин в качестве комбинированной (208) или монотерапии (109). 77% больных получали 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/нед., п/о). Средняя длительность МТ составила 71 ± 53 мес. с максимумом до 219 мес. (18 лет). В работе проведена сравнительная характеристика анамнестических, клинических и лабораторных данных групп больных, достигших или не достигших контроля акромегалии на фоне длительного лечения препаратами АС1.

Согласно международным рекомендациям (от 2024 г.), подтверждением биохимической ремиссии является снижение уровня ИФР-1 до возрастной нормы и ИИ ($\text{ИФР-1/ВВН} \leq 1$).

1.1. Возрастные и гендерные особенности исследуемой когорты

Из 659 пациентов отобрано 496 больных (148 М), получающих лечение АС1 в качестве монотерапии. 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. В таблице 1.1 представлены возрастные отличия гормональных и опухолевых параметров, указывающие на повышенную пролиферативную и секреторную активность СО у пациентов молодого возраста (рисунки 1.1-1.3).

Таблица 1.1. Возрастные показатели гормональной и пролиферативной активности у больных акромегалией [М (SD)]

Возраст диагноза (годы)	Мужчины/ женщины (%)	Исходный уровень ГР (нг/мл)	Исходный уро- вень ИФР-1 (нг/мл)	Исходный объем опу- холи (см ³)
≤40 лет	43/57	47,4 (87,0)	702,9 (283,7)	7,5 (19,7)
41-55 лет	23/77	29,8 (49,0)	677,6 (307,6)	3,5 (5,4)
>55 лет	22/78	15,3 (19,2)	625,3 (252,9)	1,9 (6,6)
p	$p^{1-2}=0,0005$ $p^{1-3}=0,0002$ $p^{2-3}=0,8358$	$p^{1-2}=0,0093$ p^{1-3*} p^{2-3*}	$p^{1-2}=0,4041$ $p^{1-3}=0,0043$ $p^{2-3}=0,0309$	p^{1-2*} p^{1-3*} $p^{2-3}=0,0083$

Примечание: p* – p<0,0001

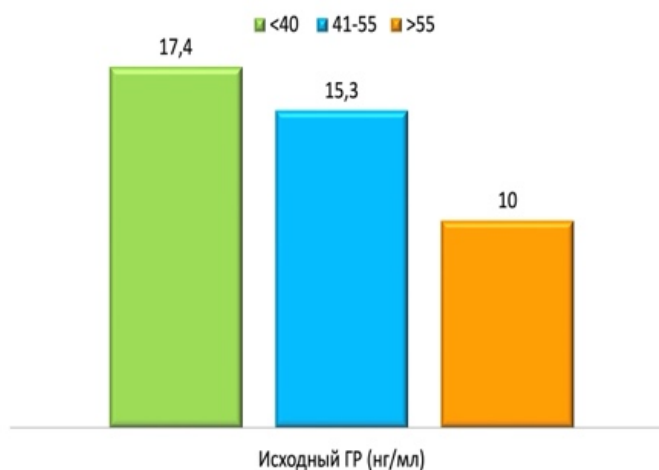


Рисунок 1.1. Содержание ГР (нг/мл) в различных возрастных группах (Ме)

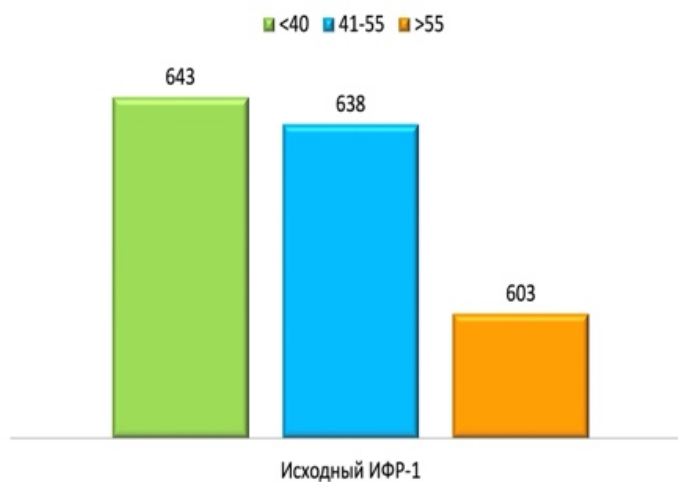


Рисунок 1.2. Содержание ИФР-1 (нг/мл) в различных возрастных группах (Ме)

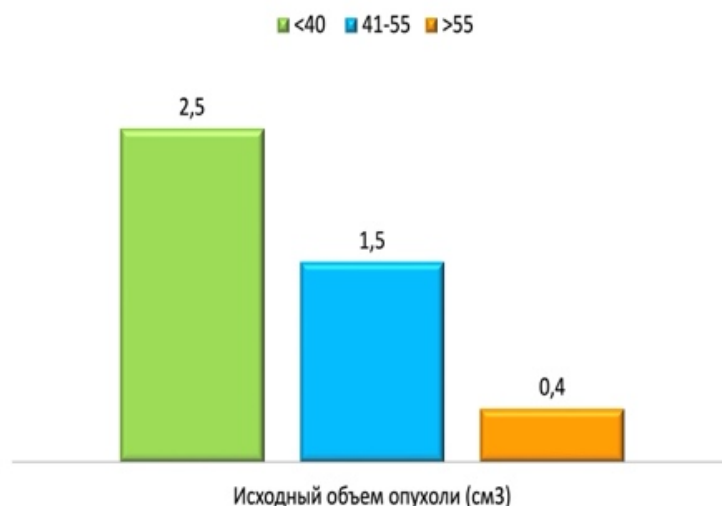


Рисунок 1.3. Объем опухоли гипофиза в зависимости от возраста диагноза (Me)

Также наблюдаются гендерные различия, проявляющиеся значительным доминированием лиц женского пола среди больных акромегалией (71 против 29%; $p < 0,0001$), число которых превалирует в каждом возрастном диапазоне (таблица 1.1). В таблице 1.2 представлены гендерные особенности клинического течения и лечения акромегалии.

Таблица 1.2. Гендерные особенности клинического течения и лечения акромегалии [M (SD)]

Гендерные различия	Паспортный возраст (годы)	Возраст диагноза (годы)	Исходный уровень ГР (нг/мл)	Исходный уровень ИФР-1 (нг/мл)	Исходная величина ИФР-1 индекса	Исходный объем опухоли (см³)	% хирургического лечения	% лучевой терапии	% больных, достигших контроля
Мужчины	55 (15)	45 (14)	35 (55)	758 (313)	2,9 (1,2)	5,8 (9,2)	71	20	42
Женщины	60 (14)	50 (13)	28 (55)	641 (268)	2,6 (1,1)	3,6 (13,4)	61	14	59
p	p*	p*	0,064	p*	0,0005	0,038	0,0121	0,0461	0,0001

Примечание: p* – $p < 0,0001$

Как следует из данной таблицы, у мужчин заболевание характеризуется относительно ранним возрастом постановки диагноза, высокими значениями уровней ГР, ИФР-1 и ИИ, большим исходным объемом опухоли гипофиза по сравнению с

женщинами. Несмотря на активное лечение с использованием радикальных методов (хирургическое вмешательство, лучевая терапия), среди мужчин наблюдалось относительно меньшее число пациентов, достигших контроля, что указывает на более агрессивное течение акромегалии (рисунок 1.4).

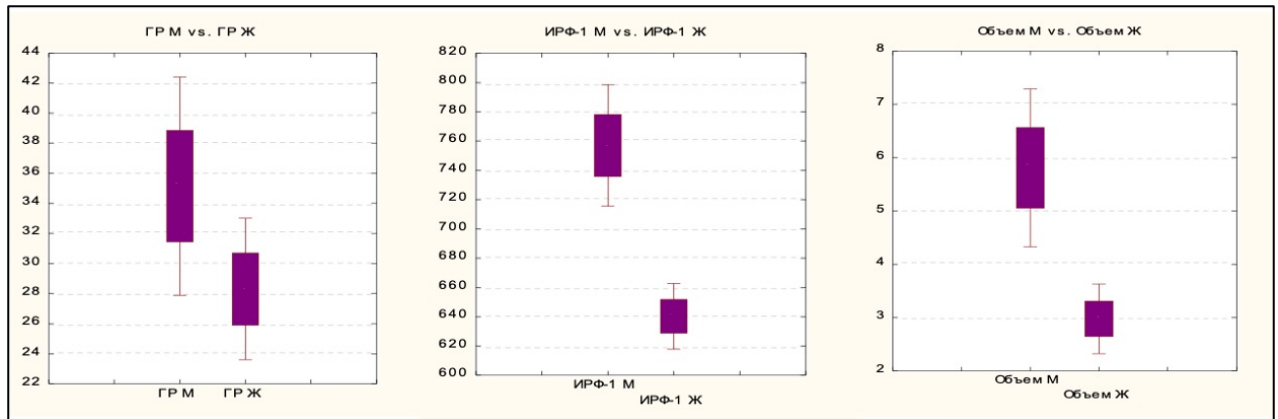


Рисунок 1.4. Гендерные различия по исходным уровням ГР, ИФР-1 и опухолевому объему [Me (25%/75%)]

У женщин пременопаузального возраста отмечается **большой** объем опухоли, **большая** секреторная активность и меньшая чувствительность тканей к ГР, что согласуется с мнением других авторов и связывается с блокирующим действием эстрогенов на секрецию ИФР-1 (рисунок 1.5) [196].

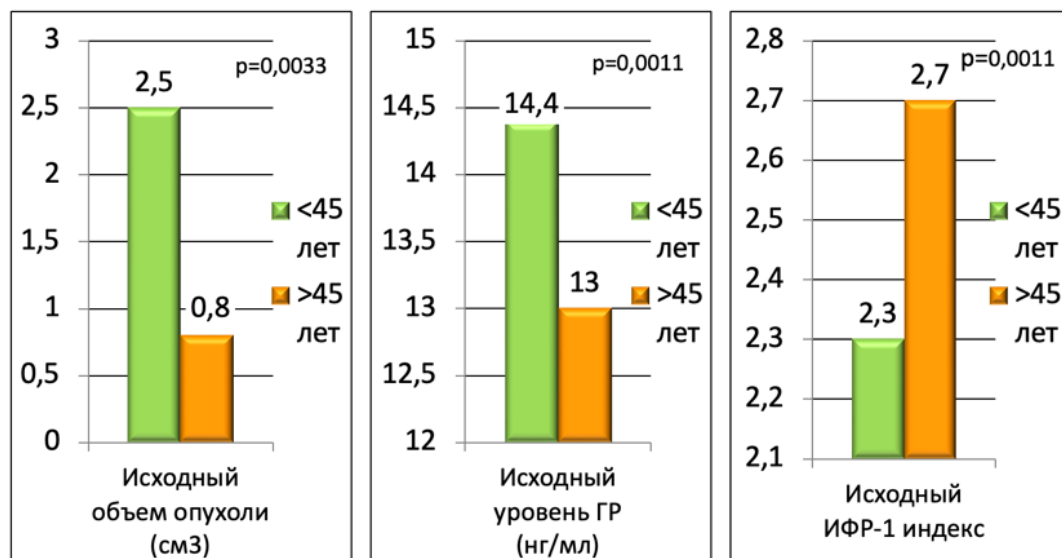


Рисунок 1.5. Радиологические и гормональные показатели у женщин моложе и старше 45 лет (Me)

Представленные данные свидетельствуют, что возраст и гендерная предрасположенность оказывают модулирующее действие на течение заболевания, которое следует учитывать при планировании любого вида лечения.

1.2. Оценка отдаленной эффективности эмпирической схемы фармакотерапии акромегалии аналогами соматостатина 1-го поколения

В таблице 1.3 представлены характеристики больных, получающих первичную или вторичную МТ АС1.

Таблица 1.3. Анамнестические, гормональные, радиологические и терапевтические сведения о больных, получающих первичную или вторичную МТ АС1 [М (SD)]

	Пас- порт- ный воз- раст (годы)	Воз- раст диа- гноза (годы)	Дли- тель- ность акроме- галии (годы)	Исход- ный уровень ГР (нг/мл)	Исход- ный уровень ИФР-1 (нг/мл)	Исход- ная ве- личина ИФР-1 индекса	Объем опухоли или ре- зидуаль- ной тка- ни (см ³)	Итого- вая ве- личина ИФР-1 индекса
ПМТ (235)	66,1 (12,3)	54,5 (12,1)	11,5 (7,3)	25,3 (41,8)	652,2 (265,5)	2,6 (1,1)	1,8 (4,3)	1,2 (0,6)
ВМТ (261)	56,5 (12,7)	43,7 (12,7)	12,8 (8,7)	29,4 (48,2)	663,9 (312,6)	2,5 (1,2)	4,7 (6,6)	1,2 (0,7)
p	p*	p*	0,0840	0,3314	0,6632	0,3529	0,0012	1,0

Примечание: ПМТ – первичная медикаментозная терапия; ВМТ – вторичная медикаментозная терапия; p* – p<0,0001

Как следует из данной таблицы, статистически значимые межгрупповые различия между пациентами с ПМТ и ВМТ проявлялись относительно старшим возрастом диагноза, а также меньшим исходным объемом опухоли гипофиза. Группы не отличались между собой по длительности акромегалии и уровням исходной гормональной активности. Обращает внимание сходное отсутствие результативности МТ в неселективных группах (величина ИИ >1).

На рисунках 1.6 и 1.7 представлена динамика уровней ИФР-1 на фоне АС1 при первичной и вторичной МТ. Обращает внимание стойкий характер повышен-

ных и нормализованных значений на всем протяжении лечебного периода с отсутствием случайных колебаний.

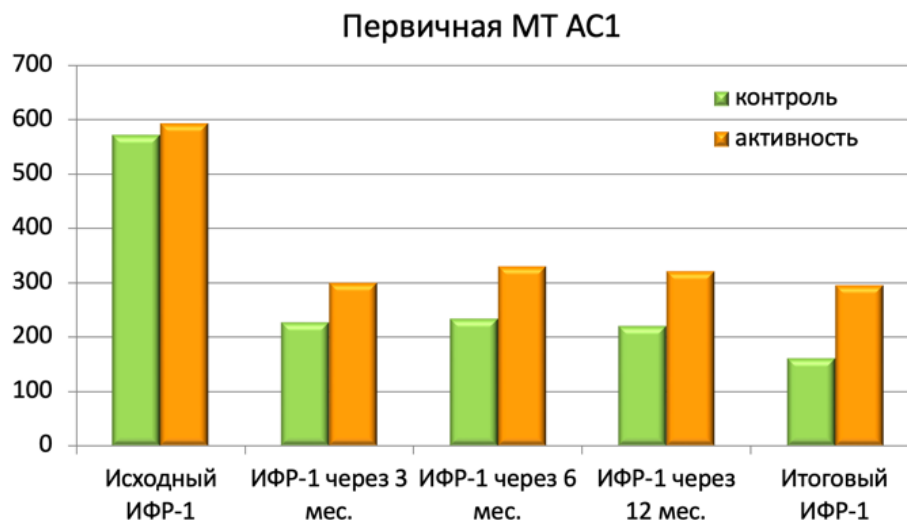


Рисунок 1.6. Динамика уровней ИФР-1 у больных, получающих аналоги соматостатина 1-го поколения в качестве первичной медикаментозной терапии (Me)

Примечание: АС1 – аналоги соматостатина 1-го поколения

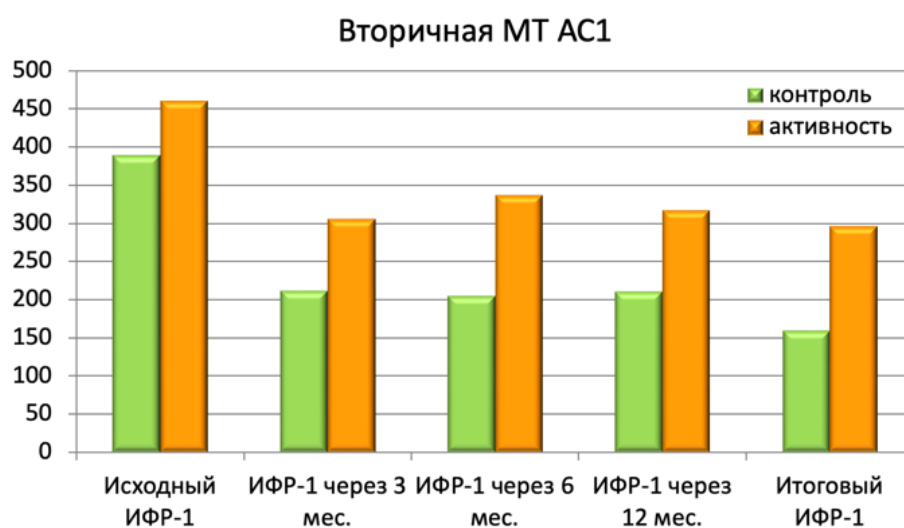


Рисунок 1.7. Динамика уровней ИФР-1 у больных, получающих аналоги соматостатина 1-го поколения в качестве вторичной медикаментозной терапии (Me)

По итогам МТ, суммарный контроль акромегалии на фоне монотерапии АС1 был достигнут в 51% случаев, при ПМТ и ВМТ – в 49 (114/235) и 54% (140/261) случаев соответственно. Эти результаты согласуются с литературными данными и подтверждают избирательную эффективность проводимой фармакотерапии [123].

В таблице 1.4 представлены сравнительные показатели пациентов, достигших и не достигших медикаментозной ремиссии.

Таблица 1.4. Сравнительные характеристики больных, достигших или не достигших контроля акромегалии на фоне монотерапии АС1 [М (SD)]

МТ		Пас- порт- ный воз- раст (годы)	Воз- раст диа- гноза (го- ды)	Ис- ход- ный уро- вень ГР (нг/мл)	Ис- ход- ный уро- вень ИФР-1 (нг/мл)	Ис- ходная вели- чина ИФР-1 индек- са	Объем опухо- ли или рези- дуаль- ной ткани (см ³)	% сни- жения ИФР-1 через 3 мес.	% сни- жения ИФР-1 через 6 мес.	Ито- говая вели- чина ИФР-1 индек- са
ПМТ	кон- троль (49%)	72,1 (8,9)	60,1 (8,9)	14,1 (21,2)	494,6 (232,1)	2,1 (0,8)	0,6 (1,0)	64,4 (11,0)	64,7 (14,0)	0,8 (0,1)
	ак- тив- ность (51%)	64,3 (12,7)	53,2 (13,9)	20,6 (20,9)	671,5 (211,1)	2,8 (1,0)	1,4 (2,0)	46,1 (15,3)	41,9 (20,8)	1,6 (0,6)
р		0,0011	0,0063	0,13	0,0002	0,0004	0,67	р*	р*	р*
ВМТ	кон- троль (54%)	54,8 (13,0)	42,2 (11,6)	31,5 (51,5)	648,0 (246,7)	2,4 (0,9)	1,5 (2,8)	64,1 (14,7)	62,0 (19,3)	0,7 (0,2)
	ак- тив- ность (46%)	52,6 (12,8)	44,0 (12,2)	38,0 (56,4)	825,0 (322,8)	3,2 (1,3)	2,7 (4,0)	34,5 (22,0)	35,0 (24,3)	1,7 (0,6)
р		0,26	0,32	0,44	0,0001	р*	0,12	р*	р*	р*

Примечание: р* – р<0,0001

Как следует из данной таблицы, ведущим статистически значимым показателем, ассоциируемым с эффективностью/неэффективностью МТ АС1, является чувствительность/резистентность к препарату, которая проявляется более высоким процентом снижения уровня ИФР-1 (%ΔИФР-1) через 3 и 6 мес. на фоне приема АС1. Негативным прогностическим фактором является изначальная повышенная гормональная активность исходной или резидуальной опухоли. Наглядно пред-

ставлено положительное влияние проведенного хирургического вмешательства, благодаря которому контроль заболевания при ВМТ был достигнут в 54% случаев против 49% ($p=0,0416$).

В таблице 1.5 представлены результаты первичной и вторичной МТ на фоне эмпирической терапии (АС1 с избирательным добавлением каберголина для усиления супрессивного действия).

Таблица 1.5. Сравнительные характеристики больных, достигших или не достигших контроля акромегалии на фоне эмпирической МТ (АС1+каберголин)

МТ		Пас-порт-ный воз-раст (го-ды)	Воз-раст диа-гноза (го-ды)	Ис-ход-ный уро-вень ГР (нг/мл)	Ис-ход-ный уро-вень ИФР-1 (нг/мл)	Ис-ход-ная вели-чина ИИ	Объем опухо-ли или резиду-альной ткани (см ³)	% сни-жения ИФР-1 через 3 мес.	% сни-жения ИФР-1 через 6 мес.	Ито-говая ве-ли-чина ИИ
ПМТ	кон-троль (49%)	67,1 (12,6)	55,6 (11,6)	25,2 (41,4)	682 (279)	2,7 (1,1)	1,9 (3,7)	60,0 (22,9)	51,1 (20,9)	0,73 (0,18)
	актив-ность (51%)	63,2 (13,3)	53,1 (14,0)	25,8 (39,2)	693 (280)	2,9 (1,3)	2,7 (6,1)	42,1 (24,0)	36,2 (24,0)	1,57 (0,61)
p		0,0407	0,21	0,92	0,78	0,12	0,44	0,0085	0,0001	p*
ВМТ	кон-троль (58%)	55,8 (13,4)	42,6 (12,4)	34,7 (57,9)	659,8 (285,6)	2,5 (1,1)	1,3 (2,6)	55,1 (26,0)	58,0 (20,5)	0,7 (0,2)
	актив-ность (42%)	53,6 (13,2)	42,6 (12,4)	37,8 (61,3)	725,8 (338,0)	2,8 (1,3)	2,5 (4,1)	34,0 (26,8)	38,5 (26,7)	1,6 (0,8)
p		0,1815	1,0	0,687	0,095	0,0499	0,0970	p*	p*	p*

Примечание: ИИ – ИФР-1 индекс; p* – $p<0,0001$

Как следует из данной таблицы, добавление каберголина в качестве препарата 2-й линии при использовании эмпирической терапии (АС1+каберголин) незначительно повысило итоговые результаты лечения с повышением пропорции пациентов, достигших медикаментозной ремиссии, с 51 до 53%. При этом наблюдается значимая положительная корреляция между итоговыми показателями ИИ на фоне монотерапии АС1 и эмпирической терапии (АС1+каберголин); $r=0,61$, p^* . Сохра-

нение ведущей тенденции относительно избирательной эффективности действия АС1 позволяет использовать объединенную когорту пациентов для дальнейшего сравнительного анализа.

В таблице 1.6 представлены результаты ПМТ и ВМТ АС1 пациентов в общей когорте (Гр. 1) и в селективных группах (Гр. 2). Критерием включения в селективную группу являлся показатель %ΔИФР-1 через 3 мес. >70.

Таблица 1.6. Результаты первичной и вторичной медикаментозной терапии АС1 у пациентов в общей когорте (Гр. 1) и в селективных группах (Гр. 2) [М (SD)]

МТ (количество больных)	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 (296)	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)	0,9 (0,4)	72
	p	0,0437	0,009	p*	p*	p*	0,0002
ВМТ (291)	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)	0,8 (0,3)	80
	p	0,5	0,28	p*	p*	0,0005	0,0002

Примечание: %ΔИФР-1 – % снижения уровня ИФР-1 от начала лечения аналогами соматостатина 1-го поколения; p* – p<0,0001

Как следует из таблицы, при сходной гормональной активности СО чувствительность к препарату является определяющей в результативности долгосрочного использования АС1. Если в общей группе эффективность эмпирического лечения при первичной и вторичной МТ составила 48 и 51%, то в селективной (чувствительной) группе контроль акромегалии достигнут у 72 и 80% пациентов соответственно. Это указывает на необходимость дифференцированного подбора пациентов для МТ АС1.

В таблице 1.7 представлена корреляционная связь между итоговыми результатами лечения (итоговый ИИ) на фоне монотерапии АС1 и комбинированной эмпирической терапии и гормональными, объемными и терапевтическими показателями.

Таблица 1.7. Результаты корреляционного анализа независимых факторов, влияющих на итоговую величину ИФР-1 индекса

	Исходный уровень ГР (нг/мл)	Исходный уровень ИФР-1 (нг/мл)	Исходный объем опухоли (см³)	%ΔИФР-1 через 3 мес.	%ΔИФР-1 через 6 мес.	Величина ИИ через 12 мес.
Итоговая величина ИИ на фоне монотерапии АС1	0,10	0,27	0,18	-0,58	-0,53	0,64
Итоговая величина ИИ на фоне комбинированной терапии	0,15	0,21	0,21	-0,40	-0,48	0,57
р	0,0074	0,0001	0,0020	0,0000	0,0000	0,0000

Примечание: р* – р<0,0001

Наличие статистически значимой обратной корреляции независимых показателей с величинами снижения уровня ИФР-1 (%ΔИФР-1) через 3 и 6 мес. лечения АС1 (%ΔИФР-1), преимущественно влияющих на 2-й п/т СР, указывает на определяющее значение рецепторного иммунофенотипа опухолевых клеток в реализации супрессивного действия АС1. Ниже, в таблице 1.8, представлен ассоциативный анализ между выраженностью %ΔИФР-1 через 3 мес. и клиническими проявлениями заболевания. Представлены результаты сравнительного анализа 3-х подгрупп (п/гр) больных, получающих как первичную, так и вторичную МТ, стратифициро-

ванных согласно шкале: 1 п/гр – снижение уровня ИФР-1 <30%, 2 п/гр – снижение уровня ИФР-1 на 30-59% и 3 п/гр – нормализация уровня ИФР-1 или его снижение $\geq 60\%$ от исходных значений (таблица 1.8, рисунки 1.8, 1.9) [123, 147].

Таблица 1.8. Анамнестические, гормональные, морфологические и терапевтические различия пациентов, включенных в 1-3 подгруппы [М (SD)]

	% Δ ИФР-1 через 3 мес.	Пас- портный возраст (годы)	Возраст диагноза (годы)	Исход- ная ве- личина ИФР-1 индек- са	Исход- ный объ- ем опухо- ли (см ³)	Итого- вая ве- личина ИФР-1 индекса	% боль- ных с медика- ментоз- ной ре- миссией
1-я п/гр	12,5 (10,2)	54,7 (14,4)	42,6 (13,7)	2,7 (1,2)	6,7 (9,7)	1,5 (0,8)	33
2-я п/гр	44,8 (8,3)	61,0 (12,7)	49,7 (13,0)	2,8 (1,0)	3,9 (7,0)	1,3 (0,6)	37
3-я п/гр	71,1 (5,6)	64,4 (13,0)	52,6 (12,8)	2,6 (1,2)	2,0 (3,0)	0,9 (0,4)	71
p	p^{1-2*} p^{1-3*} p^{2-3*}	$p^{1-2}=0,0001$ p^{1-3*} $p^{2-3}=0,0171$	p^{1-2*} p^{1-3*} $p^{2-3}=0,0417$	$p^{1-2}=0,43$ $p^{1-3}=0,41$ $p^{2-3}=0,10$	$p^{1-2}=0,0327$ p^{1-3*} $p^{2-3}=0,009$	$p^{1-2}=0,0054$ p^{1-3*} p^{2-3*}	$p^{1-2}=0,46$ p^{1-3*} p^{2-3*}

Примечание: п/гр – подгруппа; p^* – $p < 0,0001$

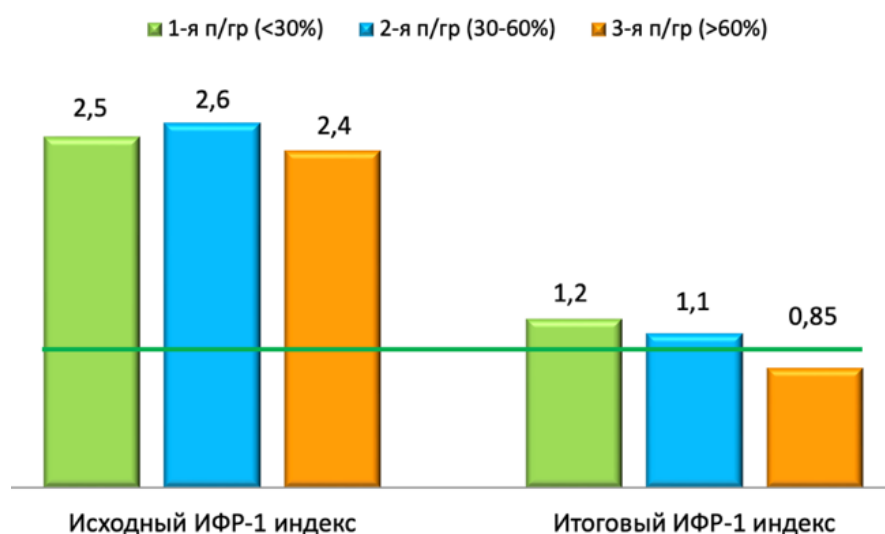


Рисунок 1.8. Динамика величины ИФР-1 индекса на фоне лечения АС1 (Ме)

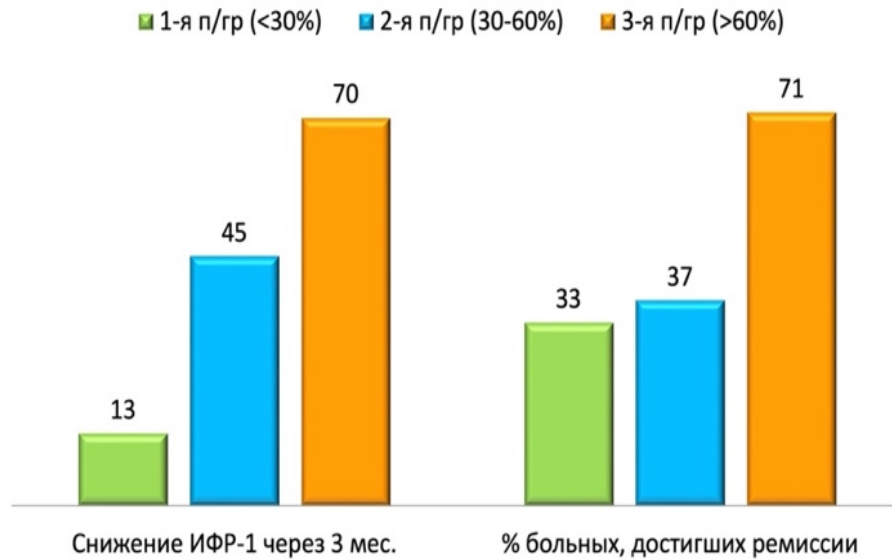


Рисунок 1.9. Процент больных, достигших контроля акромегалии в 1-3 п/гр (Me)

Как следует из таблицы 1.8, при равных исходных показателях гормональной активности, пациенты, рефрактерные к АС1 (1 п/гр) отличаются ранним возрастом манифестации заболевания, *большим* объемом опухоли и низкими показателями эффективности МТ. Напротив, у пациентов, включенных в 3-ю п/гр с хорошей чувствительностью к АС1, наблюдаются относительно поздний возраст диагноза, *малый* объем опухоли и высокие показатели медикаментозной ремиссии (71% против 33 и 37% в 1-й и 2-й п/гр соответственно). Полученные достоверные различия свидетельствуют о наличии фенотипических и рецепторных особенностей, влияющих на секреторную и пролиферативную активность опухолевых клеток, а также на чувствительность к АС1.

Помимо феномена избирательной рецепторной чувствительности к АС1, следует рассмотреть вопрос о выраженности проведенного фармакотерапевтического воздействия, также влияющего на итоговый результат. В таблице 1.9 и на рисунке 1.10 представлены сравнительные данные по дозам, комбинированным схемам и длительности проведенной фармакотерапии пациентам 1-3 подгрупп.

Таблица. 1.9. Дозы используемых препаратов, длительность и эффективность лечения пациентов 1-3 подгрупп [М (SD)]

	Максимальная доза октреотида (30 мг/28 дней)	Максимальная доза ланреотида (120 мг/28-56 дней)	% больных (AC1+каберголин)	Доза каберголина мг/нед.	Общая длительность лечения (мес.)	Длительность неэффективной ПМТ (мес.)	Длительность неэффективной ВМТ (мес.)	Длительность эффективного лечения (мес.)
1-я п/гр	30,3 (7,7)	118,8 (8,1)	59% (99/168)	1,25 (1,3)	66,4 (50,7)	44,6 (42,6)	54,0 (45,9)	15,9 (27,5)
2-я п/гр	29,0 (7,1)	117,7 (10,1)	53% (97/182)	1,18 (1,3)	75,4 (51,5)	48,8 (40,0)	44,2 (44,7)	29,1 (39,1)
3-я п/гр	25,3 (7,8)	110,5 (20,3)	30% (53/174)	0,58 (1,0)	73,8 (55,8)	28,0 (37,8)	24,4 (39,8)	49,7 (47,2)
p	$p^{1-2}=0,36$ $p^{1-3}=0,0003$ $p^{2-3}=0,0081$	$p^{1-2}=0,52$ $p^{1-3}=0,0013$ $p^{2-3}=0,0133$	$p^{1-2}=0,25$ p^{1-3*} p^{2-3*}	$p^{1-2}=0,6$ p^{1-3*} p^{2-3*}	$p^{1-2}=0,12$ $p^{1-3}=0,16$ $p^{2-3}=0,78$	$p^{1-2}=0,54$ $p^{1-3}=0,007$ $p^{2-3}=0,0003$	$p^{1-2}=0,13$ p^{1-3*} $p^{2-3}=0,002$	$p^{1-2}=0,0027$ p^{1-3*} $p^{2-3}=0,0001$

Примечание: p^* – $p < 0,0001$

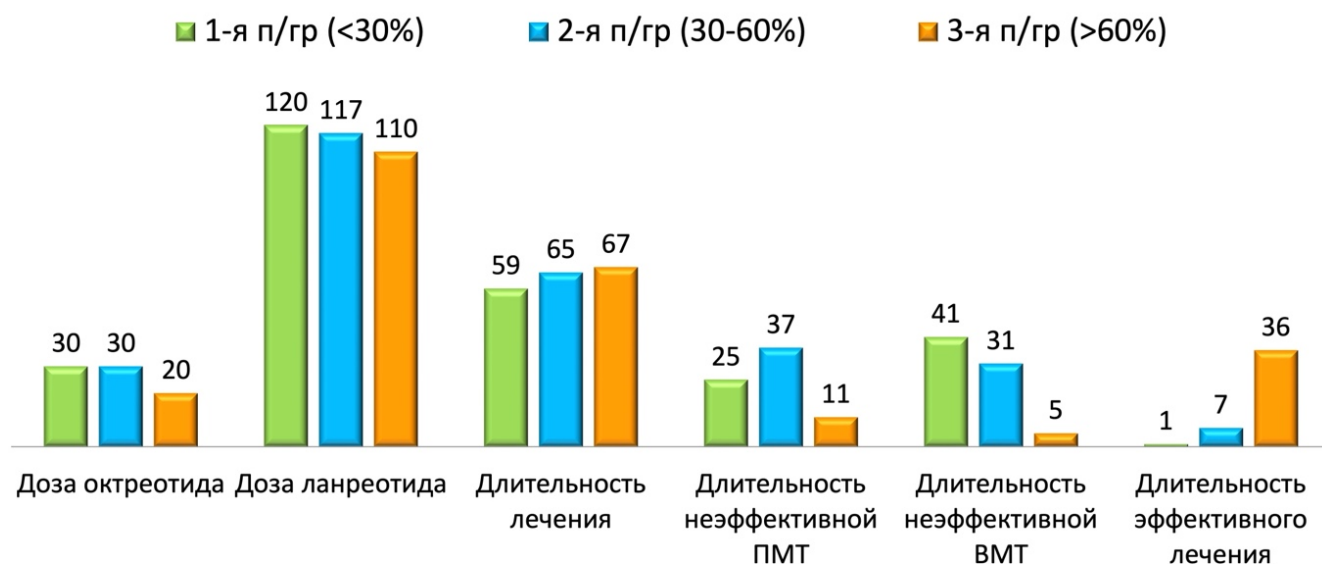


Рисунок 1.10. Дозы используемых препаратов, длительность и эффективность лечения пациентов 1-3 подгрупп (Me)

Представленные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на сравнительно меньшие лечебные дозы используемых препаратов и сходную длительность

фармакотерапии, в 3-й п/гр отмечается наиболее высокий процент пациентов, достигших стойкой медикаментозной ремиссии с целевым уровнем ИИ ≤ 1 . Из этого следует, что наблюдаемая высокая эффективность МТ АС1 у больных, входящих в 3-ю подгруппу, не обусловлена большей максимальной дозой, длительностью приема и активным подключением препарата 2-й линии, а напрямую связана с особенностью рецепторной экспрессии опухолевых клеток.

Поскольку на итоговую эффективность МТ также оказывает влияние предшествующее лечебное пособие, нами были сопоставлены анамнестические данные о ранее проведенных методах лечения (таблица 1.10).

Таблица 1.10. Процент больных 1-3 подгрупп, получивших радикальные методы лечения

	Хирургическое лечение (%)	Лучевая терапия (%)
1-я п/гр	81 (146/180)	30 (55/179)
2-я п/гр	58 (79/136)	18,3 (25/136)
3-я п/гр	54 (113/209)	0,1 (20/209)
	p^{1-2*} p^{1-3*} $p^{2-3}=0,46$	$p^{1-2}=0,0152$ p^{1-3*} p^{2-3*}

Примечание: p^* – $p < 0,0001$

Как следует из данной таблицы, несмотря на более активное использование радикальных методов лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия), в 1-й п/гр отмечается меньший процент медикаментозной ремиссии по сравнению с 3-й п/гр, что также подтверждает вывод о существовании морфологических вариантов СО с изначальными различиями мембранной экспрессии СР, лежащими в основе чувствительности или резистентности к АС1.

1.3. Независимые предикторы результативности использования аналогов соматостатина 1-го поколения у пациентов с акромегалией

Как отмечалось выше, наиболее характерным отличием чувствительной к АС1 подгруппы является достоверное снижение уровня ИФР-1 через 3 мес. лечения.

Ниже представлены результаты корреляционного анализа между %ΔИФР-1 через 3 мес. и независимыми показателями. Показано, что величина %ΔИФР-1 через 3 мес. имеет прямую корреляцию с возрастом диагноза, %ΔИФР-1 через 6 мес. и длительностью эффективного лечения и обратную корреляцию с исходным объемом опухоли, итоговым уровнем ИИ и длительностью неэффективной ПМТ и ВМТ (таблица 1.11).

Таблица 1.11. Корреляционная связь между % снижения уровня ИФР-1 через 3 месяца лечения аналогами соматостатина 1-го поколения, а также анамнестическими, гормональными, клиническими и терапевтическими показателями

	Возраст диагноза	%ΔИФР-1 через 6 мес.	Уровень ИФР-1 через 12 мес.	Итоговая величина ИФР-1 индекса	Исходный объем опухоли	Длительность неэффективной ПМТ	Длительность неэффективной ВМТ	Длительность эффективного лечения
%ΔИФР-1 через 3 мес.	r=0,30	r=0,61	r=-0,64	r=-0,38	r=-0,31	r=-0,31	r=-0,41	r=0,41
p	p*	p*	p*	p*	p*	p*	p*	p*

Примечание: p* – p<0,0001

Для выяснения, какой из представленных показателей имеет наибольшую значимость для прогноза эффективности (неэффективности) лечения АС1, нами был проведен множественный регрессионный анализ. В статистическую модель в качестве подчиненного признака было внесено итоговое значение ИИ на фоне лечения АС1. Из независимых признаков в модель включены: паспортный возраст, возраст диагноза, исходные уровни ГР и ИФР-1, исходный объем опухоли и

%ΔИФР-1 через 3 и 6 мес. лечения АС1. Достоверность полученной модели: $R=0,51$; $R^2=0,26$; $F(2,187)=33,0$; $p<0,0001$ (таблица 1.12).

Таблица 1.12. Прогностические факторы, определяющие эффективность лечения

	бета	Ст. ошибка	В	Ст. ошибка В	t (187)	p
%ΔИФР-1 через 3 мес.	-0,39	0,063	-2,1393	0,3440	-6,218	0,0000
%ΔИФР-1 через 6 мес.	-0,39	0,099	-0,0117	0,0030	-3,912	0,0002
Уровень ИФР-1 до МТ	0,34	0,062	0,2166	0,0379	5,72	0,0000
Исходный объем опухоли	0,19	0,085	0,0146	0,0064	2,27	0,0256
Паспортный возраст	-0,14	0,0642	-1,348	0,6277	-2,14	0,0331

Как следует из расчетов, при сравнении вероятных независимых предикторов наиболее статистически значимыми маркерами, определяющими низкую курацию заболевания (отрицательные прогностические факторы), являются повышенные гормональная активность и объем опухоли, а также молодой возраст пациентов, тогда как положительными прогностическими факторами эффективной фармакотерапии АС1 могут служить величины снижения уровня ИФР-1 (в %) через 3-6 мес. лечения. Сопоставимые значения %ΔИФР-1 через 3-6 мес., коррелирующие с результатами 12-месячного и итогового лечения, могут служить инструментами зондирования мембранной экспрессии 2-го п/т СР и, соответственно, предикторами отдаленной эффективности АС1. Хорошая чувствительность к препаратам (%ΔИФР-1 >60), отражающая высокую экспрессию 2-го п/т СР, является залогом достижения положительного биохимического и опухолевого ответа при продолжительном использовании. Напротив, выявление полной рефрактерности к действию АС1 на начальных этапах лечения (%ΔИФР-1 <30) будет указывать на присутствие иного рецепторного фенотипа СО и бесперспективность изначально выбранной лечебной стратегии (с высоким риском коморбидности, продолженного инвазивного роста и малигнизации), требующей фармакологического маневра.

В данном разделе были представлены итоги ретроспективного анализа отдаленной эффективности АС1 с выделением прогностических факторов результативности МТ. Выявленная неоднозначность полученных результатов указывает на ге-

терогенность опухолевого состава СО. Следующими задачами исследования являются определение диагностической ценности морфологических, радиологических и терапевтических способов опухоль-ориентированной диагностики и разработка поисковых алгоритмов, позволяющих прогнозировать успешность лечебных мероприятий.

РАЗДЕЛ 2. Клинико-морфологическое сопоставление моnogормональных соматотрофных опухолей

Критерии включения: больные с нерадикальной трансфеноидальной аденомэктомией в анамнезе, получающие вторичную МТ (АС1, агонист дофамина) и имеющие результаты цитологического и иммуногистохимического анализа фрагментов удаленной опухолевой ткани.

Критерии не включения: отсутствие трансфеноидальной аденомэктомии в анамнезе или данных ИГА удаленной опухоли.

Критерии исключения: малая продолжительность фармакотерапии (менее 3-х мес.), непереносимость препарата.

2.1. Клинические и иммунофенотипические особенности плотно- и редкограниченных соматотрофных опухолей

Для определения особенностей морфофункционального статуса было проведено клинико-морфологическое сопоставление 88 пациентов, идентифицированных как «чистые» (моnogормональные) СО. У 42 (17 М) пациентов, по данным ИГА, выявлены ПСО, у 46-ти (16 М) – РСО (таблица 2.1).

Таблица 2.1. Исходные клинико-лабораторные характеристики больных с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями [М (SD)]

Тип СО (количество больных)	Пас- портный возраст (годы)	Возраст диагно- за (го- ды)	Додиа- гностиче- ский период (годы)	Уро- вень ГР (нг/мл)	Уро- вень ИФР-1 (нг/мл)	Вели- чина ИФР-1 индек- са	Объем опухо- ли (см ³)
ПСО (42)	51,1 (10,8)	47,7 (10,7)	10,5 (9,0)	31,2 (40,2)	673,0 (208,0)	2,8 (0,9)	4,2 (9,6)
РСО (46)	44,3 (12,0)	39,6 (12,2)	6,6 (9,0)	40,0 (67,2)	743,4 (240,5)	2,8 (0,8)	9,5 (12,5)
p	0,0059	0,0017	0,0452	0,465	0,209	1,0	0,0021

Представленные данные подтверждают литературные сведения о более ранней манифестации заболевания у больных с РСО по сравнению с пациентами, имеющими ПСО [паспортный возраст $44,3 \pm 12,0$ против $51,1 \pm 10,8$ лет ($p=0,0059$) и возраст диагноза $39,6 \pm 12,2$ против $47,7 \pm 10,7$ лет ($p=0,0017$)]. Наблюдаемое сочетание относительно короткого додиагностического периода ($6,6 \pm 9,0$ против $10,5 \pm 9,0$ лет; $p=0,0452$) с относительно большими размерами опухоли ($9,5 \pm 12,5$ против $4,2 \pm 9,6$ см³; $p=0,0021$) у пациентов с РСО указывает на агрессивное течение заболевания с ускоренным развитием масс-эффекта.

Примечательно, что исходные показатели секреторной активности анализируемых гистологических подтипов СО (уровни ГР, ИФР-1, величины ИИ) не имели статистически значимых межгрупповых различий. Также нами не выявлены гендерные различия иммунофенотипических характеристик между РСО и ПСО. Соотношение мужчин и женщин у больных с РСО и ПСО практически одинаковое (пропорция мужчин составила 40,4 против 40% соответственно). Также отсутствовали половые отличия и между ультраструктурными показателями: экспрессией 2-го п/т СР ($8,2 \pm 4,0$ против $7,8 \pm 3,8$ баллов; $p=0,58$), пропорцией клеток, содержащих ФТ ($2,23 \pm 0,9$ против $2,2 \pm 0,9$ баллов; $p=0,75$) и величинами индекса метки Ki-67 ($7,2 \pm 9,3$ против $5,8 \pm 4,5\%$; $p=0,33$) у мужчин и женщин соответственно. Статисти-

чески значимые различия наблюдались при сравнении ультраструктурных характеристик ПСО и РСО (таблица 2.2).

Таблица 2.2. Ультраструктурные различия ПСО и РСО [М (SD)]

Тип СО	% клеток с АТ к ГР	Присутствие ФТ (баллы)	Экспрессия 2-го п/т СР (баллы по IRS)	Экспрессия 5-го п/т СР (баллы по IRS)	Разница баллов 2-5 п/т СР	Соотношение 2/5 п/т СР	Ki-67 (%)
ПСО	86,4 (14,5)	1,5 (0,6)	10,3 (2,7)	4,8 (3,0)	5,2 (3,3)	3,2 (2,5)	4,4 (2,9)
РСО	54,5 (22,1)	2,8 (0,6)	6,3 (3,5)	6,2 (3,0)	-0,05 (4,0)	1,4 (1,6)	7,0 (5,1)
p	p*	p*	p*	0,0393	p*	0,0004	0,0058

Примечание: ФТ – фиброзные тельца; п/т – подтип; СР – соматостатиновые рецепторы; IRS – шкала оценки иммуноэкспрессии (Immunoreactive Score); p* – p<0,0001

Показано, что РСО отличаются от ПСО статистически значимым меньшим процентом клеток с АТ к ГР, большей пропорцией клеток с ФТ, относительно низкой абсолютной и относительной экспрессией 2-го п/т СР, более высокой экспрессией 5-го п/т СР и большей пролиферативной активностью. Ниже представлена ассоциация выявленных фенотипических различий с терапевтической результативностью длительного лечения АС1.

2.2. Сравнительный анализ терапевтических исходов фармакотерапии аналогами соматостатина 1-го поколения у пациентов с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями

Все больные из выделенной когорты получали пролонгированные формы АС1 [ланреотид (120 мг/28 дней), октреотид (20-30 мг/28 дней)]. Максимальная доза октреотида, а также длительность лечения у больных с РСО и ПСО практически не отличались [27,6±7,8 мг/28 дней против 26,1±6,5 мг/28 дней (p=0,55) и 37,4±27,8 против 29,9±21,2 мес. (p=0,24)]. Каберголин в качестве препарата 2-й линии получали 49% (19 из 39) и 22% (6 из 27) больных с РСО и ПСО соответственно (p=0,0356). При этом недельная доза каберголина у больных с РСО была также выше и составила 1,0±1,0 против 0,4±0,7 мг у больных с ПСО соответственно

($p=0,0134$). В таблице 2.3 и на рисунке 2.1 представлена эффективность длительно-го лечения АС1 больных с ПСО и РСО.

Таблица 2.3. Эффективность терапии АС1 у больных с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями [М (SD)]

	Исход- ный уровень ИФР-1 (нг/мл)	Уро- вень ИФР-1 через 3 мес. (нг/мл)	%ΔИФР-1 через 3 мес.	Уро- вень ИФР-1 через 6 мес. (нг/мл)	%ΔИФР-1 через 6 мес.	Уро- вень ИФР-1 через 12 мес. (нг/мл)	Итого- вый уро- вень ИФР-1 (нг/мл)	Ито- говая вели- чина ИИ
ПСО	690,1 (225,0)	251,2 (139,2)	57,1 (27,3)	259,7 (198,6)	59,5 (21,8)	226,9 (144,8)	218,3 (87,4)	1,0 (0,4)
РСО	766,9 (265,7)	409,6 (226,5)	33,6 (24,3)	428,6 (220,5)	32,0 (24,3)	363,0 (164,2)	375,9 (190,8)	1,6 (0,7)
p	0,227	0,0023	0,0002	0,0034	0,0001	0,0024	0,0002	0,0003

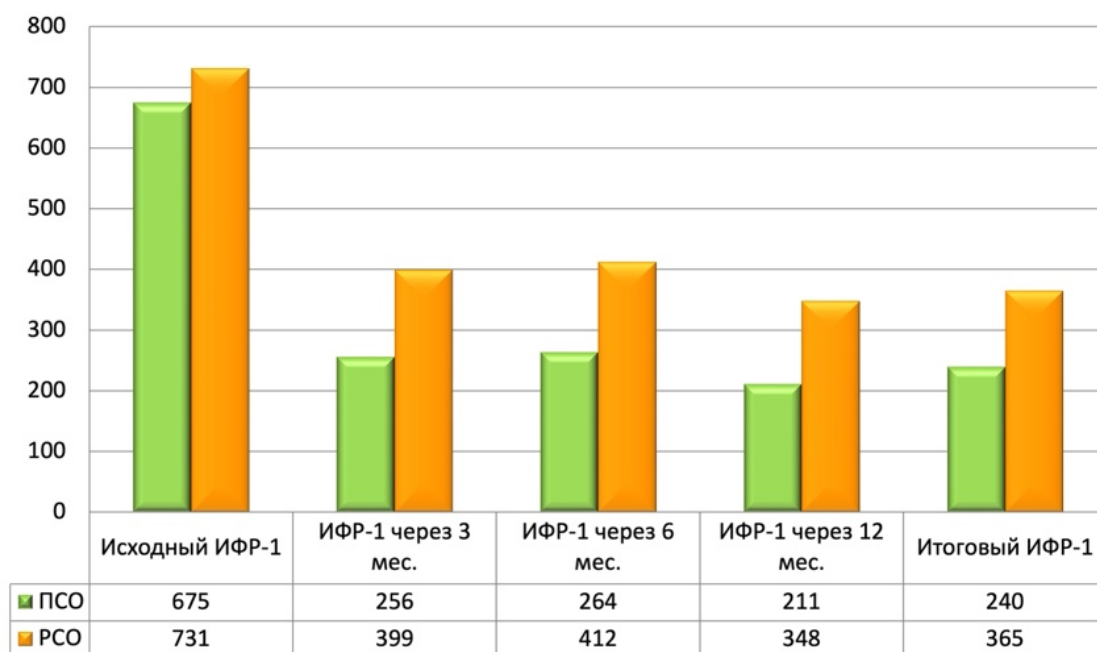


Рисунок 2.1. Эффективность лечения аналогами соматостатина 1-го поколения у пациентов с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями (Ме)

Как следует из таблицы 2.3, несмотря на изначальное сходство секреторной активности СО, максимальной дозы и длительности приема АС1, у пациентов с

ПСО зафиксирована лучшая чувствительность к АС1, что проявляется *большим* процентом снижения уровня ИФР-1 через 3 ($57,1 \pm 27,3$ против $33,6 \pm 24,3$ %; $p=0,0002$) и 6 ($59,5 \pm 21,8$ против $32,0 \pm 24,3$ %; $p=0,0001$) мес. от начала лечения и стойкой нормализацией концентрации ИФР-1 на протяжении всего периода наблюдения. Напротив, у больных с РСО, несмотря на сходные стартовые условия, достичь биохимической ремиссии не удалось. 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 согласуется с литературными данными [158].

Что же касается иммунофенотипических особенностей СО, то, согласно результатам проведенного множественного регрессионного анализа, было показано, что ведущими независимыми ультраструктурными маркерами, определяющими степень чувствительности к АС1, являются показатели абсолютной и относительной экспрессии 2-го п/т СР. Достоверность модели составила $R=0,40$; $R^2=0,16$; $F(1,59)=9,9$; $p<0,0028$ (таблица 2.4).

Таблица 2.4. Независимые факторы, ассоциированные с итоговой величиной ИФР-1 индекса на фоне лечения аналогами соматостатина 1-го поколения

	бета	Ст. ошибка	В	Ст. ошибка В	Т (59)	р
Количество баллов 2-го п/т СР (IRS)	-0,34	0,1301	-15,38	5,8	-2,656	0,0105
Разница между 2-м и 5-м п/т СР	-0,40	0,1272	-15,51	4,645	-3,7132	0,0029
Соотношение 2/5 п/т СР	-0,40	0,1254	-27,73	8,772	-3,161	0,0026

При проведении ROC-анализа, диагностическая ценность (AUC) данных маркеров в предсказании чувствительности к АС1 составила 0,675; 0,699 и 0,723 соответственно (рисунок 2.2).

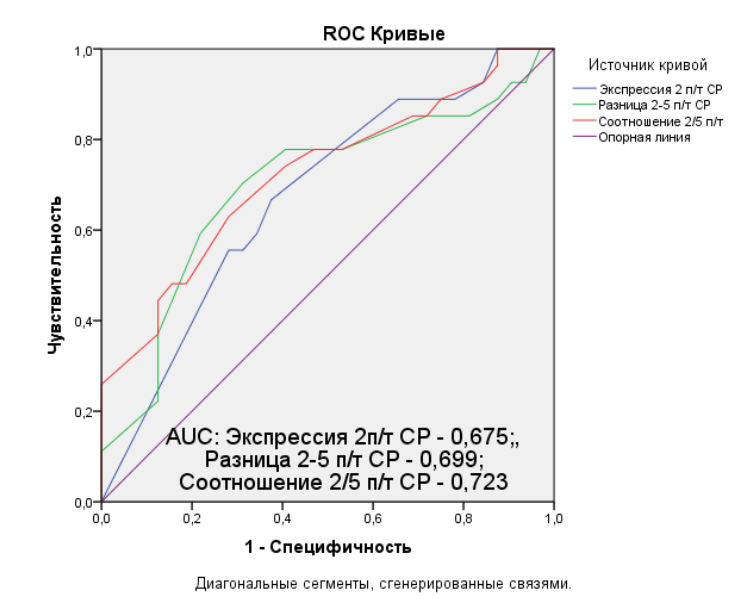


Рисунок 2.2. Сравнение ROC-кривых прогностической силы маркеров абсолютной и относительной экспрессии 2-го п/т СР в предсказании чувствительности к аналогам соматостатина 1-го поколения

Таким образом, отдаленная терапевтическая эффективность АС1 в первую очередь определяется видовыми и фенотипическими особенностями мембранной экспрессии 2-го п/т СР СО и не зависит от дозы и длительности лечения.

2.3. Комплексные предикторы морфофункционального статуса соматотрофных опухолей

С учетом внутригрупповых видовых различий, влияющих на результативность МТ АС1, актуальной темой является обсуждение прогностической роли отдельных иммуногистохимических и цитологических биомаркеров, которые могут быть использованы для усовершенствования морфологического протокола и создания прогностических моделей. В настоящее время ведущими дифференциально диагностическими признаками ПСО и РСО являются: 1) процент присутствия клеток ($<$ или $>70\%$), содержащих фиброзные тельца; 2) грануляционный рисунок (по числу ГР-содержащих секреторных гранул); 3) доминирующая мембранная экспрессия 2-го или 5-го п/т СР. Ниже представлен анализ прогностической силы данных маркеров в обследованной когорте пациентов.

Фиброзные тельца (ФТ). Особенность распределения в клетках низкомолекулярного цитокератина в виде перинуклеарного паттерна или в форме «точечных» включений (фиброзных телец) является наиболее распространенным предиктором принадлежности новообразования к ПСО или РСО [133]. Согласно этому показателю, выделяют аденомы 1-го типа, клетки которых исключительно содержат ФТ, аденомы 2-го типа, состоящие из клеток с перинуклеарным распределением цитокератина, и аденомы 3-го типа, включающие клетки, имеющие смешанный паттерн [163]. Отрезной точкой между ПСО и РСО является пропорция клеток, содержащих ФТ: менее или более 70%. Согласно модифицированной балльной шкале [164], данный показатель маркируется в баллах: 1 балл – присутствие ФТ в $<8\%$ клеток, 2 балла – в $8-69\%$ клеток, 3 балла – в $\geq 70\%$ клеток, что соответствует плотногранулированным опухолям, опухолям промежуточного типа и редкогранулированным опухолям. В связи с тем, что первые 2 подтипа, в силу некоторого ультраструктурного сходства, объединяются в дефиницию ПСО, то отсутствие или наличие ФТ в $<70\%$ клеток (1-2 балла) является показателем принадлежности опухоли к объединенной группе ПСО, тогда как присутствие ФТ в $\geq 70\%$ клеток (3 балла) указывает на наличие РСО. Согласно данной стратификации, в исследованной нами когорте в группе больных с ПСО присутствие ФТ составило $1,5 \pm 0,6$ против $2,8 \pm 0,6$ баллов в группе РСО; p^* (рисунок 2.3).

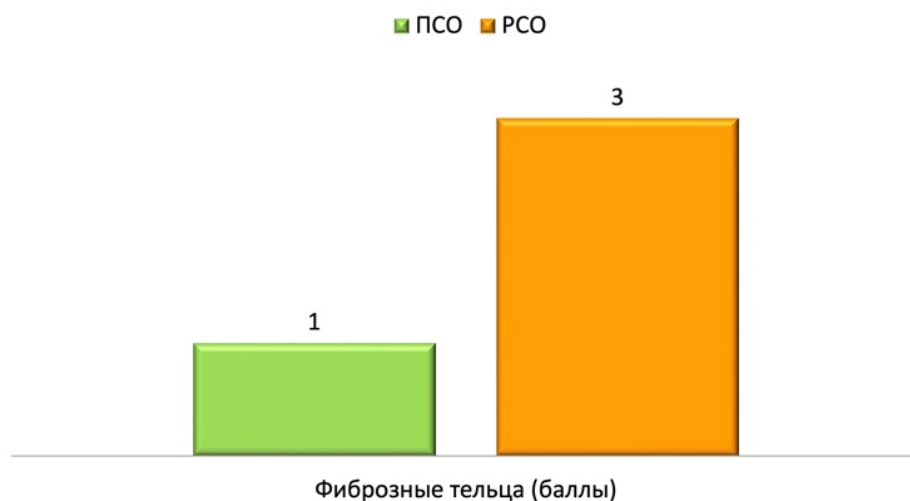


Рисунок 2.3. Выраженность присутствия фиброзных телец в плотно- и редкогранулированных соматотрофных опухолях (Me)

В таблице 2.5 представлены результаты корреляционного анализа между пропорцией клеток с ФТ и другими абсолютными и относительными ИГХ показателями.

Таблица 2.5. Корреляция между пропорцией клеток с фиброзными тельцами (в баллах), исходным объемом опухоли, АТ к ГР, абсолютной и относительной экспрессией 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов и итоговой величиной ИФР-1 индекса на фоне лечения аналогами соматостатина 1-го поколения

Независимые переменные	ФТ (баллы)	p
Исходный объем опухоли (см ³)	0,25	0,0191
Ki-67 (%)	0,22	0,0316
АТ к ГР (%)	-0,55	0,0000
Количество баллов 2-го п/т СР (по IRS)	-0,45	0,0000
Количество баллов 5-го п/т СР (по IRS)	0,21	0,0424
Разница баллов между 2-м и 5-м п/т СР	-0,47	0,0000
Соотношение баллов между 2-м и 5-м п/т СР	-0,44	0,0000
Итоговая величина ИФР-1 индекса на фоне лечения АС1	0,26	0,0330

Как следует из данной таблицы, отмечается обратная корреляционная связь между выраженностью присутствия ФТ, с одной стороны, и процентом АТ к ГР, абсолютной (и относительной) экспрессией 2-го п/т СР, с другой. Примечательно, что по мере увеличения пропорции клеток с ФТ выявляется поступательное снижение функционально активных ГР-секретирующих клеток ($r=-0,55$; p^*), что согласуется с литературными данными [163]. Также наблюдается прямая зависимость данного показателя с исходным объемом опухоли и итоговой концентрацией ИИ, что может указывать на негативное прогностическое значение данного биомаркера.

Показано, что в подгруппе образцов с отсутствием или умеренным присутствием ФТ (≤ 2 баллов) величина ИИ на фоне лечения АС1 составила $1,0 \pm 0,4$ про-

тив $1,5 \pm 0,7$ в подгруппе больных с присутствием ФТ >2 баллов ($p=0,007$), что указывает на снижение рецепторной чувствительности клеток по мере прогрессирования цитоскелетных нарушений (рисунок 2.4).

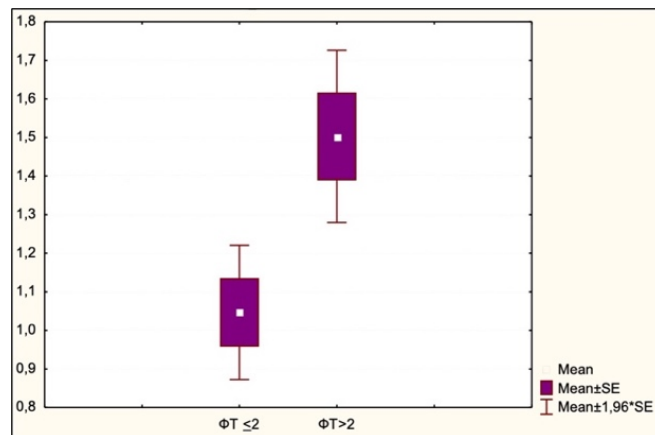


Рисунок 2.4. Величина итогового ИФР-1 индекса у пациентов с выраженностью фиброзных телец $<$ или >2 -х баллов [Me (25/75%)]

Как следует из рисунка, чем выше пропорция клеток, содержащих ФТ, тем хуже итоговые результаты МТ АС1.

На рисунке 2.5 представлена ROC-кривая, определяющая диагностическую точность и пороговое значение пропорции клеток с ФТ для разграничения между ПСО и РСО. Данная модель показала хорошее качество: AUC 0,926 (ДИ 0,852-0,985). Точка отсечения составила 2,5 балла при чувствительности (Se) 93%, специфичности (Sp) 95% и диагностической точности (ДТ) 94%.

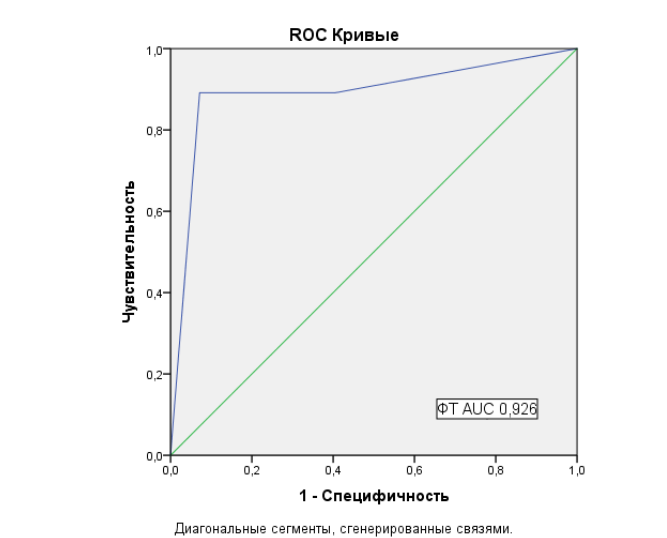


Рисунок 2.5. ROC-кривая диагностической значимости показателя пропорции клеток с фиброзными тельцами (баллы) при диагностике ПСО или РСО

Результаты проведенного ROC-анализа подтвердили высокую прогностическую значимость пропорции клеток с ФТ для постановки морфологического диагноза. Однако, в связи со сложностями определения и интерпретации данного показателя (особенно при пограничных значениях), 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^*)].

Процент клеток с АТ к ГР. Несмотря на то, что различная плотность ГР-содержащих гранул является наиболее известным маркером ПСО и РСО, отражающим их название, тем не менее нам не встретились стратификация гистологических подтипов (ПСО, ОПТ и РСО) по числу гранул. Более точным показателем функциональной идентичности является определение пропорции клеток с позитивной иммуноэкспрессией АТ к ГР, что отражает степень видовой дифференцировки СО. Показано, что РСО отличаются меньшей пропорцией ГР-позитивных клеток по сравнению с ПСО ($54,5 \pm 22,1$ против $86,4 \pm 14,5\%$; p^*). Чем меньше в опухолевой ткани процент ГР-позитивных клеток, тем ниже ее видовая специализация и тем выше пролиферативная активность [197]. В таблице 2.6 представлены результаты корреляционного анализа между АТ к ГР, а также функциональными, пролиферативными и деструктивными цитологическими показателями.

Таблица 2.6. Корреляция между процентом АТ к ГР и абсолютной (относительной) экспрессией 2-го п/т СР, Ki-67 и выраженностью присутствия ФТ

	Экспрессия 2-го п/т СР (баллы по IRS)	Разница баллов 2-5 п/т СР	Соотношение баллов 2/5 п/т СР	Ki-67 (%)	ФТ (баллы)
АТ к ГР	0,50	0,47	0,43	-0,43	-0,58
p	p^*	p^*	p^*	p^*	p^*

Примечание: p^* – $p < 0,0001$

Отмечена прямая умеренная корреляция между процентом клеток с АТ к ГР и абсолютной и относительной экспрессией 2-го п/т СР, свидетельствующая о наличии ассоциации между гормональной активностью и функциональной целостностью рецепторного фенотипа. Также наблюдается отрицательная корреляция между процентом клеток с АТ к ГР и значениями Ki-67 и ФТ, что подтверждает вышесказанное: чем меньше клетки тратят энергии на специализированную (секреторную) деятельность, тем больше ее обращается на митотическую активность. Прогрессирующее увеличение массы дедифференцированных клеток сопровождается их деструкцией с накоплением ФТ. На рисунке 2.6 представлены результаты ROC-анализа с определением прогностической силы АТ к ГР для дифференциальной диагностики между ПСО и РСО: AUC=0,922 (95% ДИ 0,863-0,982); Se 93%; Sp 84%; ДТ 88,5%. Точка отсечения составила 72%.

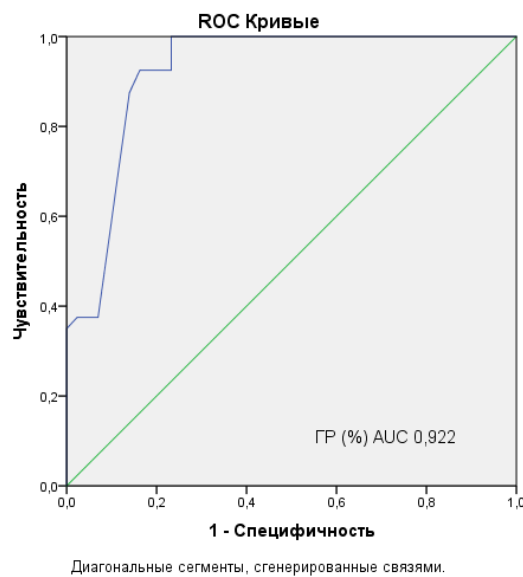


Рисунок 2.6. ROC-кривая прогностической значимости определения пропорции клеток (%) с АТ к ГР при диагностике ПСО и РСО

В таблице 2.7 представлены сравнительные данные функциональных, пролиферативных и деструктивных характеристик при наличии клеток с АТ к ГР менее или более точки отсечения (72%).

Таблица 2.7. Сравнительные ультраструктурные характеристики в подгруппах опухолей с показателем АТ к ГР менее и более 72% [М (SD)]

П/гр	АТ к ГР (%)	Экспрессия 2-го п/т СР (баллы по IRS)	Ki-67 (%)	Число клеток с ФТ (баллы)	Принадлежность к РСО	Принадлежность к ПСО
<72%	36,2 (13,1)	6,1 (3,2)	7,7 (5,2)	2,7 (0,7)	92% (36/39)	20% (10/49)
>72%	86,7 (9,5)	9,7 (3,4)	4,5 (3,3)	1,7 (0,8)	8% (3/39)	80% (39/49)
p	p*	p*	0,0009	p*	p*	0,0011

Примечание: p* – p<0,0001

Как следует из данной таблицы, высокий процент клеток с АТ к ГР (>72%) ассоциируется с большей экспрессией 2-го п/т СР, меньшей пролиферативной активностью и низкой пропорцией клеток, содержащих ФТ, по сравнению с ИГХ показателями при величине АТ к ГР <72%. Несмотря на то, что низкая относительная гормональная активность более характерна для РСО, однако она также наблюдается в 20% случаев и при ПСО (последнее обстоятельство, по-видимому, обусловлено присутствием в составе ПСО и опухолей из клеток промежуточного типа; см. ниже). Таким образом, показатель АТ к ГР с учетом предлагаемого порогового значения (72%) может являться дополнительным предиктором принадлежности СО к определенному гистотипу и чувствительности к АС1.

Абсолютная и относительная экспрессия 2-го п/т СР. Выраженность рецепторной экспрессии 2-го или 5-го подтипов СР является известным предиктором, позволяющим проводить дифференциальную диагностику между ПСО и РСО. Кроме того, доминирующая экспрессия 2-го п/т СР является определяющей для реализации супрессивного терапевтического действия АС1. Помимо абсолютной экспрессии 2-го п/т, в ряде работ дополнительно используется оценка относительной экспрессии, при которой анализируются разница или соотношение между 2-м и 5-м п/т СР. В таблице 2.8 представлена выраженность рецепторной экспрессии, которая

стратифицируется согласно шкале: 0-3 балла – очень слабая (1-я группа), 4-6 баллов – слабая (2-я группа), 7-9 баллов – умеренная (3-я группа), 10-12 баллов – высокая экспрессия (4-я группа) [195].

Таблица 2.8. Выраженность экспрессии 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов у больных с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями, согласно баллам по шкале IRS

Группы выраженности экспрессии 2-го п/т СР	ПСО (число больных в %)	РСО (число больных в %)	р
1 (очень слабая)	1 (2,5%)	11 (24,4%)	0,0048
2 (слабая)	6 (15%)	22 (48,9%)	0,0013
3 (умеренная)	5 (12,5%)	3 (6,7%)	0,36
4 (сильная)	28 (70%)	9 (20%)	0,0000

Как следует из таблицы 2.8, отмечаются зеркальные межгрупповые различия в экспрессии 2-го подтипа СР. 82,5% опухолевых клеток ПСО демонстрируют сильную (70%) или умеренную (12,5%) экспрессию 2-го п/т СР, тогда как в клетках РСО в 80% случаев наблюдается очень слабая (24,4%), слабая (48,9%) и умеренная (6,7%) экспрессия 2-го п/т (рисунок 2.7). Представленные данные позволяют прогнозировать чувствительность (или рефрактерность) к таргетным препаратам, направленно влияющим на 2-й п/т СР, и объясняют встречающиеся терапевтические неудачи при лечении АС1.

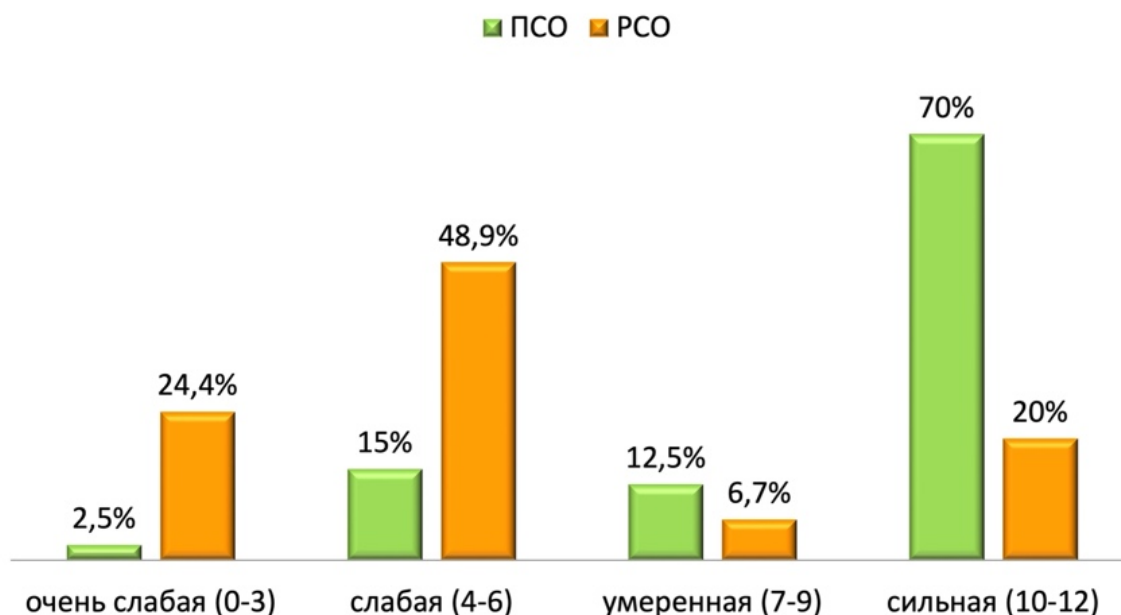


Рисунок 2.7. Экспрессия 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов у пациентов с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями

С целью определения прогностической значимости абсолютной и относительной экспрессии 2-го п/т СР для дифференциальной диагностики между ПСО и PCS нами был проведен ROC-анализ (рисунок 2.8). AUC для количества баллов 2-го п/т СР по IRS составила 0,818 (ДИ 0,718-0,909; Se 82%; Sp 72%; ДТ 77%); для разницы между числом баллов 2-го и 5-го п/т AUC – 0,829 (ДИ 0,741-0,922; Se 72%; Sp 86%, ДТ 79%); для соотношения между числом баллов 2-го и 5-го п/т AUC – 0,812 (ДИ 0,715-0,906; Se 81%; Sp 73%, ДТ 77%). Точки отсечения между ПСО и PCS для количества 2-го п/т СР составили 8 баллов IRS, для разницы 2-5 п/т СР – 3,5 балла, для соотношения 2/5 п/т СР – 1,4 (таблица 2.9).

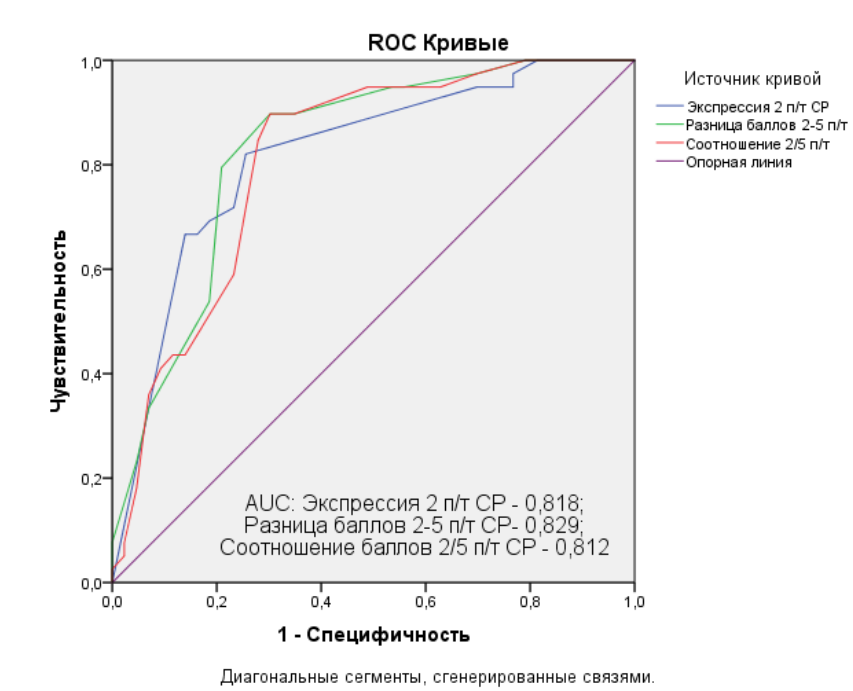


Рисунок 2.8. Сравнение ROC-кривых прогностической значимости абсолютной и относительной экспрессии 2-го п/т СР для диагностики ПСО и РСО

Таблица 2.9. Сравнительные данные основных ультраструктурных показателей в подгруппах при экспрессии 2-го п/т СР более или менее 8 баллов [М (SD)]

П/гр	Экспрессия 2-го п/т СР (баллы по IRS)	АТ к ГР (%)	Ki-67 (%)	Число клеток с ФТ (баллы)	При- надлеж- ность к РСО	При- надлеж- ность к ПСО
>8 баллов	11,2 (1,5)	76,4 (22,0)	6,0 (4,8)	1,8 (0,8)	28% (13/46)	82,5% (33/40)
<8 баллов	4,5 (2,1)	48,0 (26,0)	5,9 (4,2)	2,6 (0,8)	72% (33/46)	17,5% (7/40)
p	p*	p*	н.д.	p*	p*	p*

Примечание: p* – p<0,0001

Как следует из данной таблицы, низкое число баллов 2-го п/т СР соответствует меньшей гормональной активности и более выраженным деструктивным изменениям (ФТ). Следует отметить, что присутствие у 28% больных с РСО экспрессии 2-го п/т более 8 баллов при наличии резистентности к АС1, по-видимому,

свидетельствует о нарушении пострецепторных механизмов. С другой стороны, низкая экспрессия 2-го п/т более характерна для РСО. В таблице 2.10 представлены итоговые результаты лечения AC1 с учетом точек отсечения абсолютной и относительной экспрессии 2-го п/т СР.

Таблица 2.10. Итоговые величины ИФР-1 индекса у пациентов со значениями ниже или выше точек отсечения абсолютной (относительной) экспрессии 2-го п/т СР на фоне лечения AC1 [М (SD)]

	Количество баллов 2-го п/т СР (по IRS)		Разница баллов 2- 5 п/т СР (по IRS)		Соотношение бал- лов 2/5 п/т СР	
Точки отсечения	<8	≥8	<4	≥4	<1,4	≥1,4
ИФР-1 индекс на фоне лечения AC1	1,60 (0,68)	1,12 (0,55)	1,62 (0,64)	1,04 (0,54)	1,63 (0,66)	1,1 (0,55)
p	0,0009		0,0003		0,0010	

Как следует из данной таблицы, абсолютная и относительная экспрессия 2-го п/т СР влияет на эффективность МТ AC1 и может рассматриваться в качестве предиктора чувствительности. Имеющиеся расхождения ультраструктурных показателей, по-видимому, обусловлены гетерогенным клеточным составом ПСО и РСО с наличием клеток промежуточного типа. Таким образом, как высокие, так и низкие показатели экспрессии 2-го п/т СР могут наблюдаться при различных гистологических подтипах СО, что указывает на ограниченность прогностического значения данного показателя для постановки диагноза.

Клеточный состав соматотрофных опухолей. Согласно литературным данным, среди моnogормональных СО выделяют 3 цитологических варианта, различающихся по степени видовой дифференцировки, рецепторному фенотипу и чувствительности к фармакотерапии. Упоминаются опухоли, состоящие из: 1) сильно эозинофильных клеток, 2) клеток промежуточного типа (смеси слабо эозинофильных и хромофобных клеток) и 3) хромофобных клеток [15, 181, 182].

В нашей когорте было выявлено несколько цитологических вариантов ГР-секретирующих аденом, входящих в состав плотно- и редкогранулированных СО. Так, в группе с ПСО (42 больных) у 20 (47,6%) пациентов диагностированы эозинофильные опухоли (ЭО) и у 22-х (52,4%) – опухоли из клеток промежуточного типа (ОПТ). У больных с РСО (46 больных) у 29-ти (63%) зарегистрированы хромофобные опухоли (ХО), у 13-ти (28,3%) – ОПТ и у 4-х (8,7%) – ЭО. Эти цифры подчеркивают наличие гетерогенного состава как ПСО, так и РСО, что требует учета при выработке клинических решений (таблица 2.11, рисунок 2.9).

Таблица 2.11. Цитологический состав ПСО и РСО

опухоли	из эозинофильных клеток	из клеток промежуточного типа	из хромофобных клеток
ПСО (42)	20 (47,6%)	22 (52,4%)	0
РСО (46)	4 (8,7%)	13 (28,3%)	29 (63%)

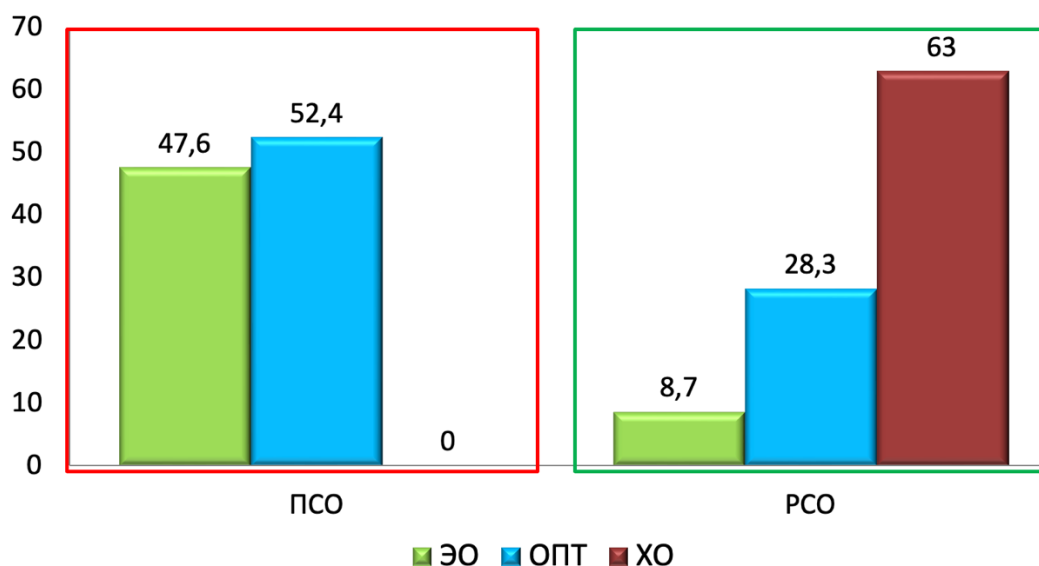


Рисунок 2.9. Распределение опухолей гипофиза по клеточному составу (%)

Примечание: ЭО – эозинофильная опухоль; ОПТ – опухоль из клеток промежуточного типа; ХО – хромофобная опухоль

Как следует из таблицы 2.11, как ПСО, так и РСО имеют смешанный цитологический состав, безусловно, влияющий на клинический сценарий и чувствитель-

ность к МТ. В составе ПСО присутствуют гистотипы, состоящие из преимущественно эозинофильных и промежуточных клеток, тогда как в составе РСО доминируют опухоли, состоящие из низкодифференцированных хромофобных клеток и, в меньшей степени, из клеток промежуточного типа. Наличие в РСО хромофобных клеток, отличающихся низкой экспрессией 2-го п/т СР и высокой распространенностью ФТ, вполне объясняет повышенную митотическую активность, инвазивный опухолевый рост и рефрактерность к лечению АС1.

Опухоли промежуточного типа представляют собой транзитивный вариант чистых СО, клетки которых отличаются небольшим (<70%) присутствием ФТ и несколько сниженной рецепторной экспрессией 2-го п/т СР. Ряд авторов включает данный гистологический подтип в состав ПСО, тогда как другие выделяют его в качестве отдельной морфологической единицы, имеющей иммунофенотипические признаки как ПСО, так и РСО, и представляющей собой переходную форму клеточного туморогенеза, отличающуюся худшей чувствительностью к АС1 [69, 154]. В таблице 2.12 представлены анамнестические и гормональные характеристики пациентов, имеющих различные варианты опухолей.

Таблица 2.12. Анамнестические и гормональные характеристики больных с ЭО, ХО и ОПТ [М (SD)]

Клеточный состав	Пас-портный возраст (годы)	Возраст диагноза (годы)	Латентный период (годы)	Исходный уровень ГР (нг/мл)	Исходный уровень ИФР-1 (нг/мл)	Исходная величина ИФР-1 индекса
ЭО	55,0 (8,8)	51,2 (9,1)	10,4 (10,5)	24,7 (29,2)	689,5 (209,7)	3,0 (0,8)
ОПТ	48,1 (12,4)	44,5 (12,6)	9,5 (9,6)	30,1 (40,7)	680,1 (226,8)	2,7 (0,9)
ХО	43,4 (11,9)	38,7 (11,6)	6,2 (8,3)	52,4 (80,5)	721,7 (231,5)	2,7 (0,9)
p	$p^{1-2}=0,0387$	$p^{1-2}=0,0486$	$p^{1-2}=0,7399$	$p^{1-2}=0,6439$	$p^{1-2}=0,8837$	$p^{1-2}=0,2071$
	$p^{1-3}=0,0007$	$p^{1-3}=0,000$	$p^{1-3}=0,1441$	$p^{1-3}=0,1940$	$p^{1-3}=0,6253$	$p^{1-3}=0,2070$
	$p^{2-3}=0,135$	$p^{2-3}=0,647$	$p^{2-3}=0,1784$	$p^{2-3}=0,1748$	$p^{2-3}=0,7361$	$p^{2-3}=1,0$

Как следует из таблицы 2.12, отмечаются статистически значимые возрастные различия между ЭО и ХО, при отсутствии достоверных отличий в гормональной секреции. В таблице 2.13 представлены иммуногистохимические (ИГХ) характеристики опухолей с учетом клеточного состава.

Таблица 2.13. Объемные и иммуногистохимические характеристики опухолей с учетом клеточного состава [M (SD)]

Клеточный состав	Исходный объем опухоли (см ³)	АТ к ГР (%)	Ki-67 (%)	ФТ (баллы)	2-й п/т СР (баллы по IRS)	5-й п/т СР (баллы по IRS)	Разница баллов 2-5 п/т СР	Соотношение баллов 2/5 п/т СР
ЭО	2,6 (5,9)	86,7 (12,7)	3,9 (2,2)	1,2 (0,4)	10,8 (2,3)	4,4 (3,2)	6,3 (2,7)	3,6 (2,7)
ОПТ	3,8 (5,7)	73,1 (29,1)	4,5 (3,4)	1,9 (0,8)	8,7 (3,5)	5,6 (3,1)	3,2 (4,9)	2,5 (2,5)
ХО	10,1 (11,6)	36,7 (16,5)	8,9 (5,4)	2,9 (0,4)	5,7 (3,6)	6,0 (3,1)	-0,9 (4,0)	1,2 (1,2)
p	p ¹⁻² =0,48 p ¹⁻³ =0,0149 p ²⁻³ =0,0094	p ¹⁻² =0,0129 p ¹⁻³ =0,0000 p ²⁻³ =0,0000	p ¹⁻² =0,495 p ¹⁻³ =0,0012 p ²⁻³ =0,0011	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 =0,2059 p ¹⁻³ =0,0916 p ²⁻³ =0,6163	p ¹⁻² =0,0176 p ¹⁻³ =0,0000 p ²⁻³ =0,0027	p ¹⁻² =0,1585 p ¹⁻³ =0,0001 p ²⁻³ =0,0117

В данной таблице представлены ультраструктурные характеристики 3-х типов чистых СО, которые могут быть использованы при создании прогностических моделей. Отмечаются статистически значимые полярные групповые ИГХ отличия между ЭО и ХО по всем исследуемым параметрам, указывающие на различную биологическую природу данных новообразований, требующих особого диагностического и лечебного подхода.

Как следует из таблицы, ЭО обладают высоким содержанием ГР-позитивных клеток, наибольшей абсолютной и относительной экспрессией 2-го п/т СР, низкими показателями пролиферативной активности и структурных нарушений. Напротив, ХО отличаются меньшим относительным содержанием ГР-секретирующих сомато-

трофов, низким абсолютным и относительным уровнем 2-го п/т СР, высокой пролиферативной активностью, более выраженными объемными характеристиками и существенными деструктивными нарушениями. Что касается ОПТ, то иммунофенотипические характеристики их клеток отличаются вариабельностью и могут быть включены в протокол, как ПСО, так и РСО.

Присутствие 3-х гистологических подтипов чистых СО с разными биологическими свойствами дало основание D. Cuevas-Ramos для выделения 3-х типов акромегалии, отличающихся клеточным происхождением, клиническим течением и лечебным исходом [69]. Наиболее интригующим является 2-й тип акромегалии, состоящий из клеток промежуточного типа и отличающийся чувствительностью к глюкозозависимому инсулиноподобному полипептиду и парадоксальным повышением уровня ГР в ответ на глюкозную нагрузку [169].

Эффективность лечения акромегалии напрямую зависит от своевременного и точного определения гистологического подтипа, как основы для формирования оптимальной лечебной концепции. Поскольку не все из вышеприведенных биомаркеров обладают абсолютной прогностической силой, нами была предпринята попытка объединить наиболее значимые морфологические предикторы для дифференциальной диагностики между ПСО и РСО. В таблице 2.14 представлены результаты корреляционного анализа между морфологическими вариантами чистых СО и анализируемыми биомаркерами.

Таблица 2.14. Результаты корреляционного анализа между потенциальными предикторами редко- и плотногранулированных соматотрофных опухолей

Морфологический диагноз	ФТ (баллы)	АТ к ГР (%)	Экспрессия 2-го п/т СР (баллы)	Разница 2-5 п/т СР (баллы)	Ki-67 (%)	Клеточный состав [ЭО (1), ОПТ (2), ХО (3)]
РСО (1) ПСО (2)	-0,74	0,76	0,56	0,57	-0,31	r=-0,70
p	p*	p*	p*	p*	0,003	p*

Примечание: p* – p<0,0001

Согласно представленным в таблице данным, все анализируемые показатели имеют корреляционную связь умеренной силы с основными морфологическими вариантами, что является основой для проведения множественного регрессионного анализа. Для выявления статистически значимых маркеров, определяющих морфологический диагноз по шкале: 1 – РСО, 2 – ПСО, нами была создана статистическая модель, куда были внесены все вышеперечисленные ИГХ показатели. Достоверность полученной модели: $R=0,90$; $R^2=0,80$; $F(3,75)=102,39$; $p<0,001$. Итоги регрессии представлены в таблице 2.15.

Таблица 2.15. Независимые прогностические маркеры морфологического диагноза

	бета	Ст. ошибка	В	Ст. ошибка В	t (75)	p
АТ к ГР (%)	-0,46	0,079	-0,2457	0,042	-5,8	p*
Клеточный состав (1-3)	-0,39	0,079	-0,2515	0,051	-4,9	p*
Количество баллов 2-го п/т СР по IRS	0,15	0,066	0,0203	0,008	2,3	0,022

Примечание: p* – $p<0,0001$

Как следует из проведенного анализа, ведущими независимыми прогностическими признаками, подтверждающими морфологический диагноз, являются АТ к ГР, пропорция клеток с ФТ, и клеточный состав опухолевой ткани. Данные три показателя были ранжированы по баллам и выбраны для последующего определения суммарного диагностического предиктора (результаты по Ki-67 не учитывались в связи с низкой прогностической значимостью; $AUC=0,667$). В таблице 2.16 представлена обратная порядковая шкала цитологических и ультраструктурных признаков, ранжированных по степени дедифференцировки [снижению функциональных и нарастании деструктивных проявлений в балльном отражении (1-3)].

Таблица 2.16. Балльная шкала выраженности анализируемых признаков

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 2.17 и на рисунке 2.10 представлены результаты оценки прогностической значимости цитологических и ультраструктурных биомаркеров с помощью ROC-анализа.

Таблица 2.17. Результаты ROC-анализа прогностической значимости цитологических и ультраструктурных предикторов морфологического статуса СО

Биомаркеры	AUC	95% ДИ	Se (%)	Sp (%)	ДТ (%)	ТО (баллы)
АТ к ГР	0,919	0,852-0,986	86	93	89	1,5
Выраженность присутствия 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

Примечание: AUC – площадь под кривой (Area Under the Curve); ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность; Sp – специфичность; ТО – точка отсечения

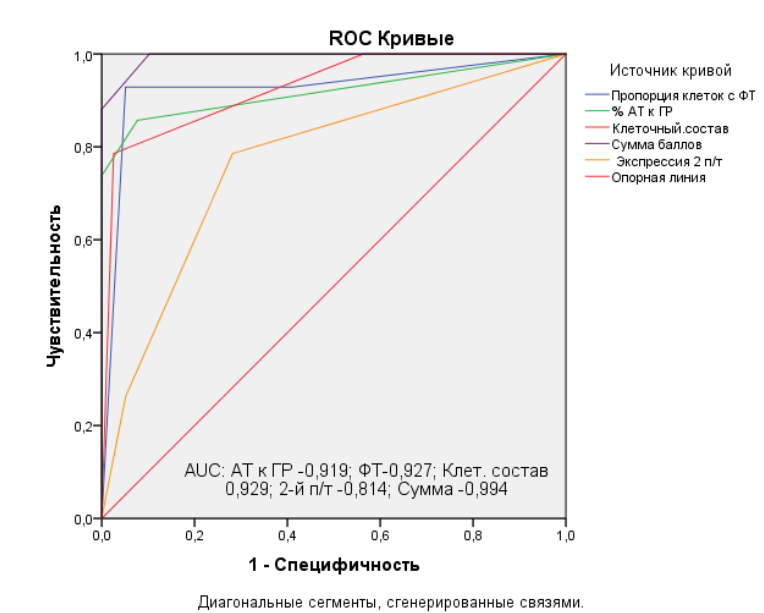


Рисунок 2.10. Сравнительные ROC-кривые диагностической значимости цитологических и ИГХ показателей для подтверждения морфологического диагноза ПСО или РСО

Как следует из таблицы 2.17, все предлагаемые диагностические модели демонстрируют высокую предсказательную способность, включая суммарный показатель, обладающий наибольшей прогностической значимостью.

Таким образом, комплексная оценка иммуногистохимических и цитологических предикторов способствует более надежному подтверждению морфологического диагноза, определяющего адекватность последующих клинических решений.

РАЗДЕЛ 3. Оценка практической значимости определения относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-, T1- и (T2-T1)-взвешенных изображениях МРТ для дифференциальной диагностики соматотрофных опухолей

Перспективным направлением опухоль-ориентированной диагностики является создание и совершенствование неинвазивных способов межгрупповой стратификации СО с целью прогнозирования их биологического поведения и выработки персонализированной лечебной стратегии. Ниже представлены оригинальные радиологические разработки количественных способов определения ОИОС у больных с ПСО и РСО, полученные на T2-, T1- и (T2-T1)-ВИ, а также первые отечественные результаты их клинического использования.

Критерии включения: 1. Ретроспективная группа: больные акромегалией с патоморфологическим диагнозом ПСО или РСО и получающие вторичную МТ АС1; 2. Проспективная группа: больные акромегалией, стратифицированные по ОИОС и получающие первичную или вторичную МТ АС1.

Критерии не включения: 1) в ретроспективную группу: отсутствие морфологического диагноза в связи с отказом от хирургического лечения; 2) в проспективную группу – отсутствие данных ОИОС и отказ (непереносимость) МТ, кистозная опухоль, без значимого солидного компонента.

Критерии исключения из: 1) ретроспективной группы: наличие плуригормональных СО (соматопролактином, маммосоматотропином и т.п.); 2) проспективной группы: непереносимость МТ, назначение хирургического лечения или лучевой терапии.

В группе 3 проведено сопоставление между показателями относительной интенсивности опухолевого сигнала (ОИОС) на T2-, T1- и (T2-T1)-ВИ МРТ, морфофункциональным статусом СО и исходом МТ АС1. Из 53 пациентов с данными ИГА отобран 41 (14 М) с моногормональными СО в возрасте 48 (28/70) лет, среди которых у 21-го (6 М) выявлена ПСО, у 20-ти (8 М) – РСО. Возраст диагноза составил $45,3 \pm 11,6$ и $39,6 \pm 12,2$ лет соответственно ($p=0,064$). Все пациенты получали ВМТ АС1 (ланреотид 120 мг/28-56 дней или октреотид 10-30 мг/28 дней) в течение $27,1 \pm 16,5$ против $32,8 \pm 20,0$ мес. соответственно.

Радиологические исследования проведены на высокопольных МР томографах с индукцией магнитного поля в 1,5-3 Тесла. Толщина срезов 2-3 мм. Все исследования содержали T1- и T2-взвешенные режимы высокого разрешения, применяемые при сканировании гипоталамо-гипофизарной области. Использовались стандартные T1- и T2-ВИ в трех плоскостях. Рассчитывалась относительная интенсивность опухолевого сигнала на T1-ВИ и T2-ВИ относительно серого вещества головного мозга по формуле: $S_{\text{отн}} = (S_{\text{оп}} - S_{\text{св}}) / S_{\text{св}} \times 100\%$, где: $S_{\text{отн}}$ – относительный МР сигнал (относительная интенсивность МР сигнала) опухоли в процентах относительно сигнала от серого вещества, $S_{\text{оп}}$ – МР сигнал от опухоли, $S_{\text{св}}$ – МР сигнал от серого вещества. Расчет ОИОС позволил нивелировать различия в параметрах МР сканирования и объединить результаты для различных плоскостей визуализации. Приведенная формула отражает данные ОИОС в (%): гиперинтенсивные опухоли будут иметь положительные значения, гипоинтенсивные – отрицательные, в то время как простое деление сигналов показывает ОИОС в относительных единицах. Дополнительно рассчитывался коэффициент (T2-T1) – разница ОИОС для двух режимов. Количественные показатели ОИОС на T2-, T1- и (T2-T1)-ВИ МРТ сравнивались с морфологическим диагнозом, экспрессией 2-го п/т СР и эффективностью фармакотерапии АС1. У 7 больных проведено проспективное исследование с сопоставлением величины ОИОС с чувствительностью к АС1.

В таблице 3.1 представлена внутригрупповая корреляция между используемыми способами количественной оценки ОИОС, показавшая, что все используе-

мые показатели имеют ассоциативную связь. Наибольшая корреляционная сила наблюдается для пары показателей T2-ВИ и (T2-T1)-ВИ.

Таблица 3.1. Корреляционный анализ между различными способами определения относительной интенсивности опухолевого сигнала

Способы определения ОИОС	T1-ВИ	T2-ВИ	(T2-T1)-ВИ
T1-ВИ		r=-0,49; p=0,0011	r=-0,75; p*
T2-ВИ	r=-0,49; p=0,0011		r=0,93; p*
(T2-T1)-ВИ	r=-0,75; p*	r=0,93; p*	

Примечание: ОИОС – относительная интенсивность опухолевого сигнала; ВИ – взвешенные изображения; p* – p<0,0001

В таблице 3.2 представлены сравнительные значения ОИОС у пациентов с ПСО и РСО на T2-, T1- и (T2-T1)-взвешенной визуализации.

Таблица 3.2. Сравнительные значения относительной интенсивности опухолевого сигнала у больных с ПСО и РСО на T2-, T1- и (T2-T1)-ВИ МРТ [Me (25%/75%)]

Используемые режимы	ПСО	РСО	p
T2-ВИ (%)	-15,5 (-28,1/-8,0)	14,8 (4,3/25,4)	p*
T1-ВИ (%)	9,0 (4,6/15,2)	1,1 (-10,0/4,2)	0,0004
(T2-T1)-ВИ (%)	-30,8 (-50,8/-10,9)	9,3 (-0,3/32,9)	p*

Примечание: p* – p<0,0001

Как следует из таблицы, все используемые режимы демонстрируют статистически значимые дифференциально диагностические межгрупповые различия ОИОС, подтверждая возможность использования радиологических способов для дифференциальной диагностики между ПСО и РСО. ПСО регистрируются как гипointенсивные на T2-ВИ [$S_{отн}(T2) < 0$ в целом)] и гиперинтенсивные на T1-ВИ [$S_{отн}(T1) > 0$ в целом] относительно серого вещества. РСО проявляют обратные характе-

ристики, в связи с чем был рассчитан дополнительный индекс для ОИОС ($T2-T1$) = $S_{отн}(T2) - S_{отн}(T1)$; рисунки 3.1, 3.2.

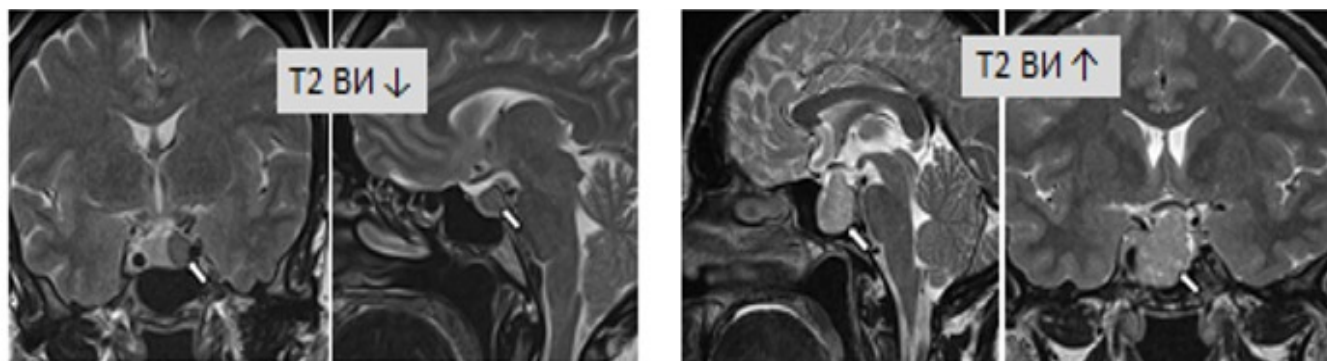


Рисунок 3.1. МР изображения СО с гипо- и гиперинтенсивным относительным опухолевым сигналом на T2-ВИ МРТ

На рисунке 3.2 представлены различия ОИОС у больных ПСО и РСО на T2-, T1- и (T2-T1)-ВИ.

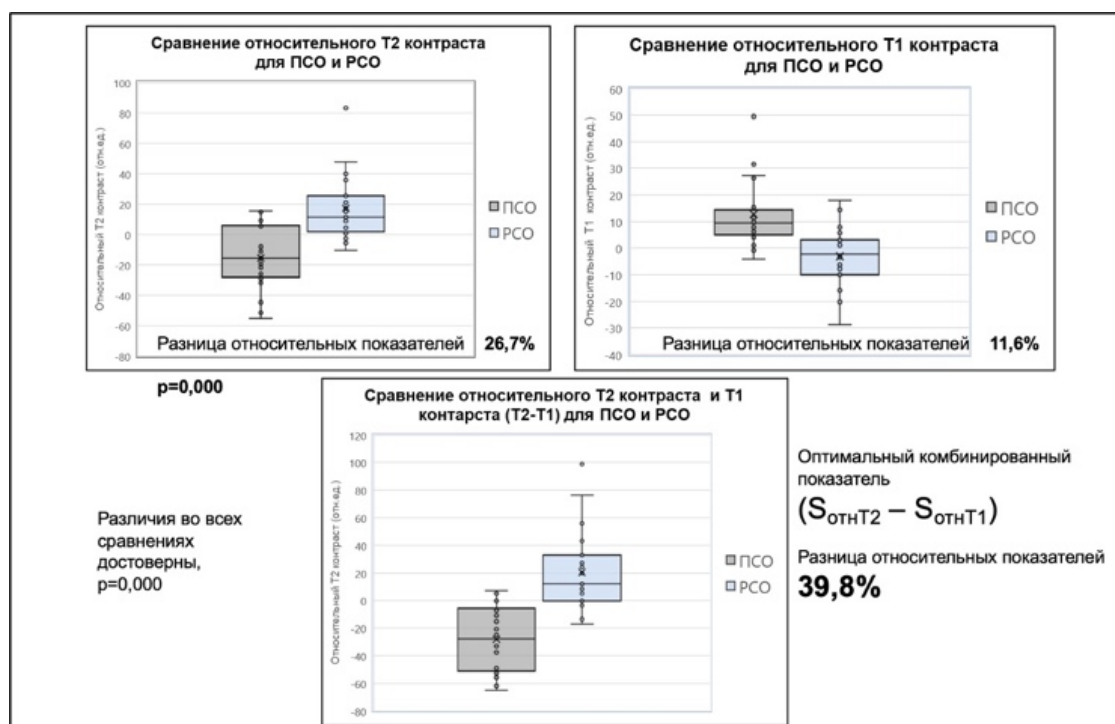


Рисунок 3.2. Различия относительной интенсивности опухолевого сигнала у больных с ПСО и РСО на T2-, T1- и (T2-T1)-ВИ МРТ

Как следует из рисунка, отмечается статистически значимое различие показателей ОИОС на T2-ВИ, T1-ВИ и комбинированного показателя T2-T1 у пациентов с ПСО и РСО ($p<0,0001$). Наибольшую разницу ОИОС между группами ПСО и

PCO (39,8%) демонстрирует комбинированный показатель T2-T1. Средняя разница (в абсолютном значении PCO-PCO) для ОИОС (T2) = 26,75%; ОИОС (T1) = 11,61%; для ОИОС (T2-T1) = 39,83%; $p < 0,0001$ (U-критерий Манна-Уитни).

С помощью ROC-анализа проведена сравнительная оценка прогностической силы анализируемых показателей для дифференциальной диагностики между PCO и PCO. Как следует из таблицы 3.3, все модели показали очень хорошее качество, чувствительность и специфичность. При этом наиболее высокую информативность продемонстрировал способ оценки ОИОС на (T2-T1)-ВИ (AUC=0,928; Se 86%; Sp 81%); p^* (таблица 3.3, рисунки 3.3, 3.4).

Таблица 3.3. Прогностическая сила различных способов определения ОИОС для дифференциальной диагностики между PCO и PCO

Способы определения ОИОС	AUC	95% ДИ	Se (%)	Sp (%)	ДТ (%)	ТО (%)
(T2-T1)-ВИ	0,928	0,860-0,995	86	81	83,5	-6,0
T2-ВИ	0,897	0,806-0,987	97	77	87	-5,0
T1-ВИ	0,808	0,687-0,929	81	72	76,5	3,6

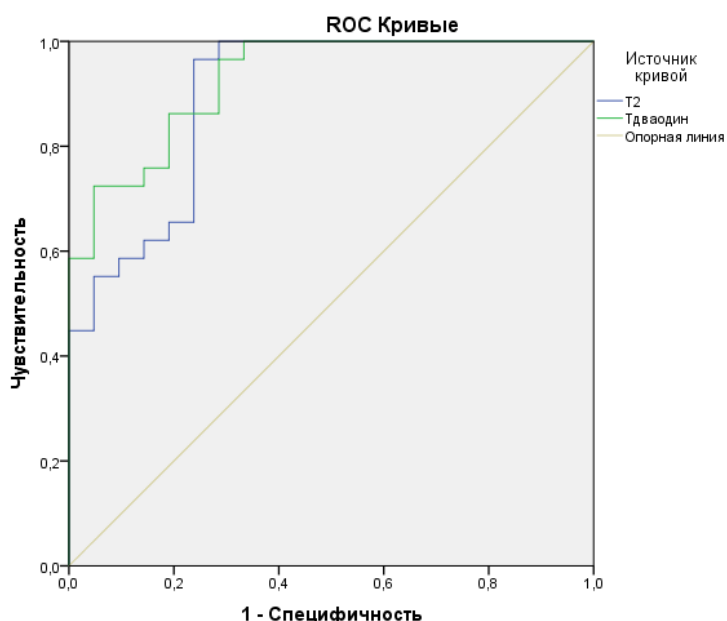


Рисунок 3.3. ROC-кривые диагностической значимости ОИОС на T2- и (T2-T1)-ВИ МРТ для подтверждения морфологического диагноза

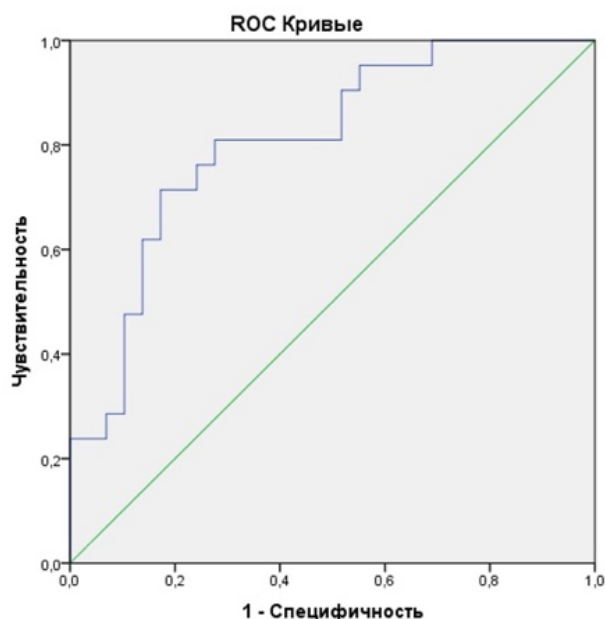


Рисунок 3.4. ROC-кривая диагностической значимости ОИОС на T1-ВИ МРТ для подтверждения морфологического диагноза

В таблице 3.4 представлены результаты корреляционного анализа между показателями ОИОС, клеточным составом и морфофункциональными характеристиками СО.

Таблица 3.4. Корреляционный анализ между относительной интенсивностью опухолевого сигнала и структурными характеристиками соматотрофных опухолей

Используемые режимы	ПСО (1) PCO (2)	ЭО (1), ОПТ (2), ХО (3)	ФТ (баллы)	АТ к ГР (% клеток)	2-й п/т СР (баллы по IRS)
T2-ВИ	$r=0,68$	$r=0,62$	$r=0,57$	$r=-0,66$	$r=-0,51$
p	p*	p*	p*	p*	0,0001
T1-ВИ	$r=-0,53$	$r=-0,45$	$r=-0,55$	$r=0,52$	$r=0,41$
p	0,0001	0,001	p*	p*	0,0022
(T2-T1)-ВИ	$r=0,74$	$r=0,64$	$r=0,63$	$r=-0,69$	$r=-0,54$
p	p*	p*	p*	p*	p*

Примечание: p* – $p < 0,0001$

Как следует из данной таблицы, наблюдается положительная корреляция между значениями ОИОС на Т2- и (Т2-Т1)-ВИ и выраженностью клеточной дезорганизации (ФТ), а также отрицательная корреляция с АТ к ГР и экспрессией 2-го п/т СР. Что же касается ОИОС на Т1-ВИ, то здесь наблюдается зеркальная корреляция с учетом специфики показателя.

Касаясь ассоциации между ОИОС и чувствительностью к АС1, следует отметить, что при сходных изначальных показателях ИИ у пациентов с относительным гипоинтенсивным опухолевым сигналом на Т2-ВИ отмечается нормализация итоговой величины ИИ [$0,97 \pm 0,37$ (Ме 0,94) против $1,56 \pm 0,75$ (Ме 1,31) у больных с гиперинтенсивным опухолевым сигналом ($p=0,0028$)]. Это указывает на прогностическое значение неинвазивного показателя ОИОС на Т2-ВИ, позволяющего предсказать эффективность длительного использования АС1 (рисунок 3.5).

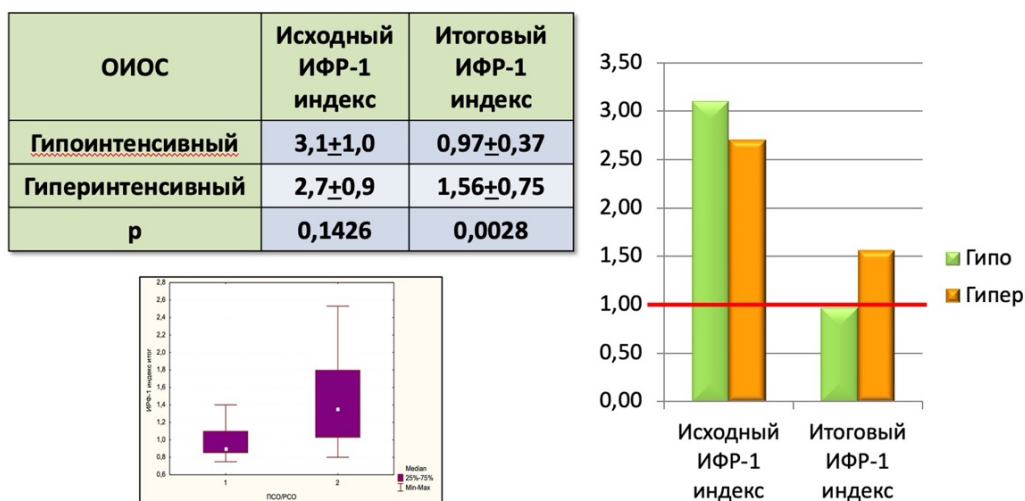


Рисунок 3.5. Эффективность использования аналогов соматостатина 1-го поколения в зависимости от относительной интенсивности опухолевого сигнала

В таблице 3.5 представлено отличие радиологических и иммуногистохимических показателей между различными гистологическими подтипами СО.

Таблица 3.5. Сравнение радиологических и ИГХ показателей при различных цитологических вариантах опухолевого строения [Me (25%/75%); M (SD)]

Клеточный состав	Модальность ОИОС	ОИОС на T2-ВИ (%)	АТ к ГР (%)	Экспрессия 2-го п/т СР (баллы по IRS)	Выраженность ФТ (баллы)
ЭО	Гипоинтенсивный сигнал	-24,8 (-36,3/-15,3)	86,7 (12,7)	10,8 (2,3)	1,2 (0,4)
ОПТ	Изоинтенсивный сигнал	4,8 (-15,3/4,8)	73,1 (29,1)	8,7 (3,5)	1,9 (0,8)
ХО	Гиперинтенсивный сигнал	15 (1,7/33,3)	36,7 (16,5)	5,7 (3,6)	2,9 (0,4)
p		$p^{1-2}=0,0115$ $p^{1-3}=0,0000$ $p^{2-3}=0,0039$	$p^{1-2}=0,0129$ $p^{1-3}=0,0000$ $p^{2-3}=0,0000$	$p^{1-2}=0,0235$ $p^{1-3}=0,0000$ $p^{2-3}=0,0013$	$p^{1-2}=0,0006$ $p^{1-3}=0,0000$ $p^{2-3}=0,0000$

Как следует из приведенной таблицы, для ЭО, ОПТ и ХО характерно наличие гипо-, изо- и гиперинтенсивного ОИОС на T2-ВИ и (T2-T1)-ВИ, при выявлении которых можно косвенно предположить особенности ультраструктурного строения опухолевой ткани.

Важным практическим вопросом является оценка прогностического значения анализируемых показателей ОИОС для суждения относительно долгосрочной эффективности МТ АС1. Поскольку на итоговое значение ОИОС влияют 2 противоположных фактора: повышенная грануляция и избыток ФТ, то среди групп больных с гипо- и гиперинтенсивным опухолевым сигналом на T2-ВИ мы отобрали пациентов с крайними значениями ОИОС, превышающими медиану (11 пациентов с ПСО и 14 с РСО). В таблице 3.6 представлены иммуногистохимические и терапевтические показатели пациентов при крайних значениях ОИОС. Группы пациентов статистически не различались по величине ИИ ($2,9 \pm 0,8$ против $2,6 \pm 0,9$; $p=0,38$), исходному объему опухоли ($7,8 \pm 16,7$ против $10,2 \pm 11,3$ см³; $p=0,6$) и величине Ki-67 ($4,6 \pm 1,6$ против $6,4 \pm 3,8\%$; $p=0,13$).

Таблица 3.6. Ультраструктурные и терапевтические различия больных с выраженными значениями гипо- и гиперинтенсивного опухолевого сигнала [М (SD)]

ОИОС на Т2-ВИ (%)	Экспрессия 2-го п/т СР (баллы по IRS)	Экспрессия 5-го п/т СР (баллы по IRS)	Разница 2-5 п/т СР	Соотношение 2/5 п/т СР	ФТ (баллы)	%ΔИФР-1 через 3 мес.	%ΔИФР-1 через 6 мес.	Итоговая величина ИИ
<-15	10,8 (1,9)	4,6 (3,3)	6,2 (3,8)	4,0 (3,6)	1,8 (0,9)	60,0 (18,7)	61,1 (22,3)	1,0 (0,6)
>15	5,9 (3,3)	5,3 (2,7)	0,7 (4,8)	1,8 (1,9)	3,0 (0)	26,7 (25,1)	35,8 (28,2)	1,5 (0,8)
p	0,0004	0,52	0,0073	0,0719	0,0049	0,0035	0,0319	0,0335

Представленные в таблице данные подтверждают, что гипointенсивный ОИОС ассоциируется с высокой абсолютной и относительной экспрессией 2-го п/т СР и низким присутствием ФТ. И наоборот, высокие значения ОИОС сигнала свидетельствуют об избыточном присутствии ФТ и низкой экспрессии 2-го п/т СР. Отмеченная высокая и низкая чувствительность к АС1 у пациентов с гипо- и гиперинтенсивным опухолевым сигналом на Т2-ВИ, коррелирующая с итоговыми результатами лечения, позволяет использовать данные радиологические показатели и для прогноза эффективности АС1. Условными контрольными точками гипо- и гиперинтенсивных опухолей при использовании Т1-ВИ являются показатели медианы >8 и <1,2%; при применении (Т2-Т1)-ВИ – показатели медианы <-31 и >9%.

Полученные результаты свидетельствуют, что с помощью МРТ можно не только определять объем и характер экстрацеллярного распространения новообразования, но и прогнозировать морфофункциональный статус СО, включая клеточный состав, секреторную активность и выраженность деструктивных изменений (согласно пропорции клеток с ФТ). Наличие корреляции между данными МРТ и морфологическими показателями позволяет использовать величину ОИОС на Т2-,

T1- и (T2-T1)-ВИ в качестве неинвазивных предикторов цитологического состава СО и эффективности МТ АС1. Результаты пилотного исследования согласуются с литературными данными и подтверждают целесообразность использования количественных способов оценки ОИОС в клинической практике [192, 198].

Также хотелось бы представить данные небольшой проспективной группы (7 пациентов), которым была назначена традиционная вторичная МТ АС1. Пациенты были первоначально стратифицированы по величине ОИОС. Длительность лечения пациентов с гипо- и гиперинтенсивным сигналом составила $12,3 \pm 2,0$ и $11,0 \pm 6,0$ мес. соответственно. Результаты ИГА были получены значительно позже (таблица 3.7).

Таблица 3.7. Терапевтические и морфологические данные пациентов с гипо-и гиперинтенсивным опухолевым сигналом на T2-взвешенных изображениях МРТ

Модуляция опухолевого сигнала	№	ОИОС на T2-ВИ (%)	ИФР-1 до МТ АС1 (нг/мл)	%ΔИФР-1 через 3 мес.	%ΔИФР-1 через 6 мес.	Итоговая величина ИИ	Величина ИИ (сумма)	ПСО, РСО, СЛО	Экспрессия 2-го п/т СР (баллы IRS)	ФТ (баллы)
Гипоинтенсивный сигнал	1	-51,5	460,6	39	56	0,85	0,95 (0,2)	ПСО	8	2
	2	-15,5	489,9	70	60	0,73		ПСО	12	3
	3	-14,5	1033,0	69	67	1,06		ПСО	12	0
	4	-10,3	370,8	20	11	1,17		РСО	6	3
Гиперинтенсивный сигнал	5	1,8	522,9	54	64	0,88	1,8 (0,9)	СЛО	12	2
	6	14,8	411,4	10	0	1,73		РСО	4	3
	7	33,3	766,5	14	14	2,68		РСО	6	3

Примечание: СЛО – сомато-лактотрофная опухоль

Как следует из таблицы, гипоинтенсивный опухолевый сигнал, ассоциирующийся с высокой экспрессией 2-го п/т СР, характерен для ПСО и является перспективным прогностическим признаком при планировании МТ АС1. Итоговая величина ИИ составила $0,95 \pm 0,2$ против $1,8 \pm 0,9$ у пациентов с РСО. Напротив, наличие гиперинтенсивного сигнала, сопряженного с низкой экспрессией 2-го п/т СР (ха-

рактерное сочетание для РСО), является основанием для проведения терапевтического маневра и назначения специфического таргетного препарата.

Таким образом, клиническая апробация количественных методов определения ОИОС у пациентов с акромегалией подтвердила прогностическую значимость и перспективность их широкого применения в отечественной клинической практике. Дальнейшее накопление клинического материала с комплексным использованием радиологических и морфологических данных позволит проводить более четкую стратификацию пациентов для создания унифицированных диагностических и лечебных протоколов.

РАЗДЕЛ 4. Информативность фармакотерапевтического тестирования для прогноза рецепторного фенотипа соматотрофных опухолей и рациональности долгосрочной медикаментозной терапии аналогами соматостатина 1-го поколения

Критерии включения: больные акромегалией, получающие/получавшие первичную или вторичную фармакотерапию АС1 с 2003 по 2023 гг., включая пациентов, имеющих патоморфологический диагноз.

Критерии не включения: отсутствие или отказ от МТ.

Критерии исключения: продолжительность фармакотерапии менее 3-х мес.

В ретроспективное исследование были включены 496 пациентов, получающих вторичную и первичную МТ АС1, в том числе 71 пациент с установленным морфологическим диагнозом (28 больных с ПСО и 43 с РСО). Возраст диагноза составил $48,4 \pm 11,4$ и $39,4 \pm 12,7$ лет ($p=0,0027$), объем резидуальной опухоли – $1,6 \pm 3,5$ и $2,7 \pm 4,8$ см³ ($p=0,2$), исходная величина ИИ до МТ – $2,8 \pm 0,8$ и $2,7 \pm 0,9$ ($p=0,6$) соответственно. В лечении использовались пролонгированные формы ланреотида и октреотида. Длительность МТ составила $29,9 \pm 20,4$ мес. Биохимическая ремиссия констатировалась при значении ИИ ≤ 1 . Контрольными точками являлись показатели ИФР-1 до МТ, через 3 (%ДИФР-1 3 мес.), 6 (%ДИФР-1 6 мес.), 12 мес. лечения и

при последнем визите. Хорошая чувствительность к препарату регистрировалась при нормализации уровня ИФР-1 или снижении уровня ИФР-1 более 70%.

В разделе 1 представлена таблица 1.4, из которой следует, что больные, достигшие медикаментозного контроля акромегалии, отличались характерным снижением уровня ИФР-1 уже на ранних этапах лечения. В таблице 4.1 указаны клинические характеристики пациентов и результаты длительной вторичной МТ АС1 у больных с ПСО и РСО.

Таблица 4.1. Клинические данные и эффективность лечения АС1 пациентов с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями [М (SD)]

Тип СО	Возраст диагноза (годы)	Уровень ИФР-1 до МТ (нг/мл)	Исходный объем опухоли (см ³)	%ΔИФР-1 через			Итоговая величина ИФР-1 индекса
				3 мес.	6 мес.	12 мес.	
ПСО	48,2 (11,3)	482 (210)	2,9 (4,8)	54,8 (19,6)	58,3 (18,0)	55,7 (20,7)	0,95 (0,3)
РСО	39,3 (13,5)	578 (192)	8,1 (11,1)	27,9 (23,2)	30,5 (24,3)	32,1 (21,1)	1,4 (0,6)
p	0,0025	0,0356	0,0133	0,0000	0,0001	0,0002	0,0002

Как следует из таблицы, при сравнительно равных исходных показателях уровня ИФР-1, у больных с ПСО отмечается более высокий процент снижения уровня ИФР-1 через 3, 6 и 12 мес. лечения по сравнению с больными с РСО, что коррелировало с нормализацией величины ИИ при последнем визите. Что же касается больных с РСО, то в выделенных контрольных точках отмечались менее выраженные показатели снижения уровня ИФР-1, что также сочеталось с неудовлетворительными итоговыми результатами МТ АС1.

При проведении внутригруппового корреляционного анализа между промежуточными контрольными показателями результативности МТ (через 3, 6, 12 мес. от начала лечения и при последнем визите) регистрируется высокая ассоциация между итогами кратковременного и отдаленного лечения АС1, что указывает на прогностическое значение используемого признака (таблица 4.2).

Таблица 4.2. Корреляционная связь между величинами снижения ИФР-1 через 3, 6 и 12 месяцев и итоговым уровнем ИФР-1 индекса на фоне лечения АС1 ($p < 0,0001$)

	%ΔИФР-1		Итоговый уровень ИФР-1 индекса
	через 6 мес.	через 12 мес.	
%ΔИФР-1 через 3 мес.	0,81	0,81	-0,60
%ΔИФР-1 через 6 мес.		0,69	-0,73
%ΔИФР-1 через 12 мес.			-0,57

В таблице 4.3 представлена ассоциация между %ΔИФР-1 на фоне применения АС1 и иммунофенотипическими характеристиками опухолевых клеток.

Таблица 4.3. Результат корреляционного анализа между величинами снижения ИФР-1 через 3 и 6 месяцев лечения АС1 и ультраструктурными показателями

	Количество баллов 2-го п/т СР (по IRS)	Разница баллов 2-го и 5-го п/т СР	Соотношение баллов 2-го и 5-го п/т СР	АТ к ГР (%)	ФТ (баллы)	Количество баллов 5-го п/т СР (по IRS)
%ΔИФР-1 через 3 мес.	$r=0,58$; p^*	$r=0,59$; p^*	$r=0,54$; p^*	$r=0,41$; $p=0,0193$	$r=-0,39$; $p=0,0019$	$r=-0,16$; $p=0,215$
%ΔИФР-1 через 6 мес.	$r=0,41$; $p=0,0021$	$r=0,43$; $p=0,0012$	$r=0,43$; $p=0,001$	$r=0,30$; $p=0,0221$	$r=-0,32$; $p=0,0123$	$r=-0,23$; $p=0,088$

Примечание: $p^* - p < 0,0001$

Как следует из таблицы, наблюдается прямая корреляция между чувствительностью к терапии АС1, с одной стороны, и абсолютной (относительной) экспрессией 2-го п/т СР, а также % АТ к ГР, с другой, а также обратная корреляция с пропорцией клеток, содержащих ФТ. Показательным является отсутствие статистически значимой корреляции между %ΔИФР-1 через 3-6 мес. и экспрессией 5-го п/т СР, указывающее на специфичность воздействия АС1 именно на 2-й п/т СР. В

таблице 4.4 представлены результаты фармакотерапевтического тестирования в зависимости от клеточного состава СО.

Таблица 4.4. Сравнение терапевтических, фармакологических и иммуногистохимических показателей с учетом цитологического состава СО [М (SD)]

	%ΔИФР-1 через 3 мес.	%ΔИФР-1 через 6 мес.	Максимальная доза препарата		Дли- тель- ность лече- ния (мес.)	Экс- прес- сия 2- го п/т СР (баллы по IRS)	Соот- ноше- ние баллов 2/5 п/т СР	Итого- вая ве- личина ИФР-1 индек- са
			ок- трео- тид 30 мг/28 дней	лан- реотид 120 мг/28 дней				
ЭО	64,1 (12,3)	56,6 (22,2)	25,0 (5,3)	120 (0,1)	17,5 (20,5)	10,7 (2,4)	3,7 (2,7)	0,86 (0,27)
ОПТ	50,6 (24,5)	56,7 (23,2)	25,8 (9,0)	112,9 (22,6)	20,3 (23,9)	8,7 (3,5)	2,5 (2,5)	1,1 (0,4)
ХО	30,3 (24,6)	31,2 (26,6)	27,8 (5,5)	120 (0,1)	33,1 (16,9)	5,9 (3,5)	1,2 (1,2)	1,7 (0,7)
p	$p^{1-2}=0,13$ $p^{1-3}=0,0003$ $p^{2-3}=0,0059$	$p^{1-2}=0,99$ $p^{1-3}=0,0133$ $p^{2-3}=0,0015$	$p^{1-2}=0,8$ $p^{1-3}=0,23$ $p^{2-3}=0,45$	$p^{1-2}=0,6$ $p^{1-3}=1$ $p^{2-3}=0,6$	$p^{1-2}=0,67$ $p^{1-3}=0,005$ $p^{2-3}=0,0141$	$p^{1-2}=0,0235$ $p^{1-3}=0,0001$ $p^{2-3}=0,0013$	$p^{1-2}=0,15$ $p^{1-3}=0,0001$ $p^{2-3}=0,0117$	$p^{1-2}=0,089$ $p^{1-3}=0,0038$ $p^{2-3}=0,0008$

Примечание: p* – p<0,0001

Как следует из данной таблицы, несмотря на отсутствие значимых различий в дозе применяемых препаратов, наблюдается наибольшая чувствительность к АС1 у больных с ЭО и ОПТ по сравнению с больными, имеющими ХО, что ассоциируется с выраженностью абсолютной и относительной экспрессии 2-го п/т СР. Показательно, что в группе больных с ХО сохранялась рефрактерность к АС1 на всем протяжении лечения, что следует из итоговых значений ИИ и объясняется изначально низкой экспрессией 2-го п/т СР. Нами не выявлено существенных терапевтических и фармакологических различий между пациентами с ЭО и ОПТ, что обусловлено достаточной экспрессией 2-го п/т у больных с ОПТ для реализации лечебного эффекта. Однако наблюдается достоверное расхождение независимых показателей между пациентами с эозинофильными и хромофобными опухолями, что подтверждает предикторную значимость учета клеточного состава СО.

В таблице 4.5 представлены результаты множественного регрессионного анализа с целью определения независимых признаков %ΔИФР-1 через 3 мес. лечения АС1.

Таблица 4.5. Независимые факторы, ассоциированные с % снижения уровня ИФР-1 через 3 месяца лечения аналогами соматостатина 1-го поколения

№	Независимые факторы	beta	p
1	Длительность эффективной МТ АС1 (мес.)	0,56	0,034
2	Выраженность экспрессии 2-го п/т СР (баллы по IRS)	0,42	0,011
3	Разница баллов экспрессии 2-го и 5-го п/т СР	0,39	0,015
4	Итоговый уровень ИФР-1 индекса	-0,45	0,006

Таким образом, исходя из величины снижения уровня ИФР-1 через 3 мес. лечения, можно судить о высокой или низкой экспрессии 2-го п/т СР в опухолевых клетках и прогнозировать эффективность долгосрочной фармакотерапии АС1. Ниже представлены результаты ROC-анализа для уточнения прогностических возможностей лечебных маркеров (%ΔИФР-1 через 3-6 мес.) и абсолютной (относительной) экспрессии 2 п/т СР по предсказанию отдаленной эффективности АС1 (таблица 4.6, рисунок 4.1).

Таблица 4.6. Сравнительный ROC-анализ биомаркеров чувствительности к лечению АС1

Биомаркеры	AUC	95% ДИ	Se (%)	Sp (%)	ТО
%ΔИФР-1 через 3 мес.	0,840	0,728-0,953	77	83	55
%ΔИФР-1 через 6 мес.	0,849	0,736-0,963	85	86	56
Экспрессия 2-го п/т СР (баллы по IRS)	0,673	0,532-0,815	65	63	8
Разница баллов 2-го и 5-го п/т СР	0,688	0,543-0,833	69	70	3,5
Соотношение баллов 2/5 п/т СР	0,713	0,576-0,849	73	60	1,4

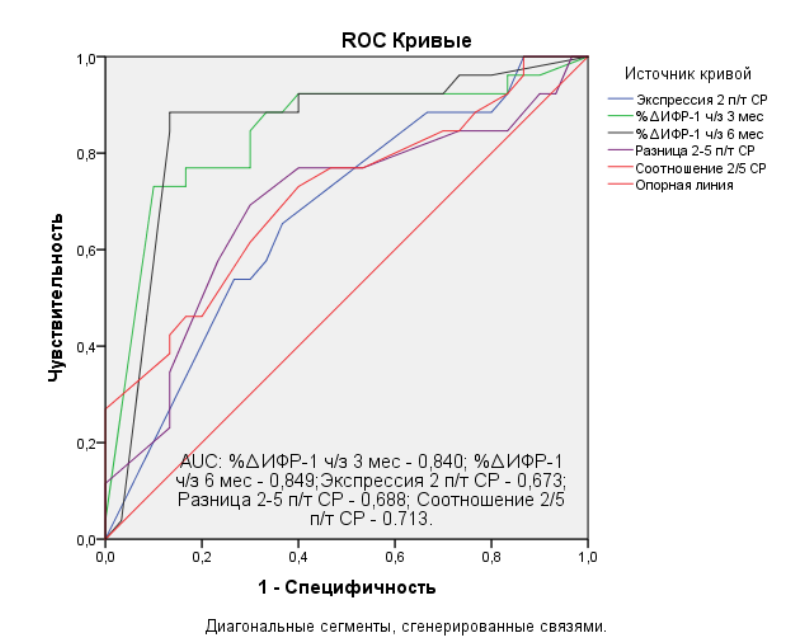


Рисунок 4.1. ROC-кривые прогностической значимости клинических и ультразвуковых предикторов чувствительности к АС1

Результаты свидетельствуют, что прогностическая ценность фармакотерапевтического тестирования в определении чувствительности к АС1 существенно превышает показатели абсолютной и относительной экспрессии 2-го п/т СР. Точки отсечения величин снижения ИФР-1 через 3 и 6 мес. составили 55% и 56% от исходного уровня. Сравнительный анализ показал, что у пациентов с %ΔИФР-1 через 3-6 мес. менее или более 55% величина итогового ИИ составила $1,56 \pm 0,65$ против $0,90 \pm 0,22$ ($p=0,0000$) и $1,65 \pm 0,65$ против $0,98 \pm 0,28$ ($p=0,0000$) соответственно (рисунок 4.2).



Рисунок 4.2. Итоговые величины ИФР-1 индекса при снижении ИФР-1 через 3-6 месяцев менее или более 55% от исходного уровня на фоне лечения АС1 (Ме)

Поскольку, при наличии пострецепторных нарушений [180], высокая экспрессия 2-го п/т СР не гарантирует достижения контроля заболевания, то использование способа краткосрочного приема АС1 может служить «страховкой» от отсроченной лечебной неудачи.

Таким образом, результаты краткосрочного (3-6 мес.) фармакотерапевтического тестирования позволяют сочетанно судить об иммунофенотипических особенностях СО, рецепторной плотности, а также интактности пострецепторных механизмов. Данный способ терапевтической диагностики может оказаться особенно полезным при назначении первичной МТ АС1 или при отсутствии возможности проведения ИГА послеоперационного материала. Снижение ИФР-1 более 55% от исходного уровня через 3-6 мес. лечения свидетельствует о соответствии рецепторного аппарата СО таргетному действию АС1 и предсказывает высокую вероятность достижения стойкого биохимического и опухолевого ответа. Напротив, отсутствие в течение 6 мес. биохимического контроля при МТ АС1 предполагает проведение терапевтического маневра.

РАЗДЕЛ 5. Оптимизация диагностики и лечения соматотрофных опухолей с помощью комплексных предикторов клинико-морфологического статуса и чувствительности к аналогам соматостатина 1-го поколения

Ранее подробно анализировались диагностические возможности цитологического и иммуногистохимического обследования, новых режимов радиологической визуализации СО, а также способа фармакотерапевтического тестирования. В ходе исследования были подтверждены мультиомические данные, указывающие на гетерогенный характер заболевания и необходимость дифференцированного подхода к лечению [21]. Предметом данного раздела работы является предложение дополнительных предикторов опухоль-ориентированной диагностики с учетом реально существующего множественного характера ГР-секретирующих опухолей. В таблицах 5.1 и 5.2 представлены разноплановые биомаркеры (и точки отсечения), харак-

теризующие 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
Гистологические варианты	ЭО	ОПТ	ХО
Клеточный состав опухоли	эозинофильные клетки	клетки промежуточного типа	хромофобные клетки
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)
%ΔИФР-1 через 3-6 мес.	>55	30-55	<30

В данной таблице предпринята попытка стратифицировать существующий предиктивный материал для унификации диагностической и лечебной практики. Предложенные пороговые значения биомаркеров могут служить основой для создания «методологического инструментария» с целью оптимизации диагностического поиска и курации СО. Представленные характеристики дополняют и расши-

ряют сведения D. Cuevas-Ramos и соавт. с выделением 3-х типов акромегалии, отличающихся сценариями биологического поведения и иммунофенотипическими особенностями [69]. В первую очередь они касаются дифференциальной диагностики между ПСО и РСО с обоснованием окончательного морфологического диагноза как основы для построения актуальной лечебной концепции. Помимо традиционного отличительного критерия между ПСО и РСО (согласно пропорции клеток с ФТ), предлагаются дополнительные иммуногистохимические, цитологические, радиологические и терапевтические маркеры, комплексное применение которых позволяет повысить прогностические возможности диагностического поиска и обеспечить реализацию прецизионного подхода к лечению пациентов с акромегалией. В таблице 5.2 представлены результаты ROC-анализа дополнительных предикторов ПСО и РСО.

Таблица 5.2. Предикторы, прогностическая сила и точки отсечения, подтверждающие патоморфологический диагноз ПСО и РСО

	Предикторы	AUC	Se (%)	Sp (%)	ТО	ПСО	РСО
1	АТ к ГР (%)	0,919	86	93	72	>72	<72
2	2-й п/т СР (баллы по IRS)	0,818	82	72	8	>8	<8
3	Разница баллов 2-5 п/т СР	0,829	81	80	3,5	>3,5	<3,5
4	Соотношение баллов 2/5 п/т СР	0,812	86	73	1,4	>1,4	<1,4
5	ФТ (баллы)	0,927	93	95	2,5	<1,5	>2,5
6	Клеточный состав опухоли (баллы): ЭО – 1, ОПТ – 2, ХО – 3	0,929	79	97,5	2,5	<2 (ЭО)	>2,5 (ХО)
7	ОИОС на Т2-ВИ (%)	0,897	97	77	-5	<-5	>-5
8	ОИОС на Т1-ВИ (%)	0,808	81	72	3,6	>3,6	<3,6
9	ОИОС на (Т2-Т1)-ВИ (%)	0,928	86	81	-6	<-6	>-6

Как следует из данной таблицы, в реальности существует большой потенциальный резерв морфологических, радиологических и терапевтических предикторов, учет которых позволит уточнить клиническую ситуацию и обеспечить возможность управления лечебным пособием. В таблице 5.3 представлены предикторы чувствительности/рефрактерности к АС1.

Таблица 5.3. Предикторы чувствительности/рефрактерности к АС1

№	Предикторы хорошей чувствительности к АС1	Предикторы рефрактерности к АС1
1	Наличие ПСО	Наличие РСО
2	Присутствие эозинофильной соматотрофной опухоли	Присутствие хромофобной соматотрофной опухоли
3	Выявление абсолютной мембранной экспрессии 2-го п/т СР >8 баллов по IRS	Выявление абсолютной мембранной экспрессии 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 по оригинальной шкале)	Пропорция клеток с ФТ >2,5 баллов по оригинальной шкале
6	Снижение уровня ИФР-1 через 3-6 мес. лечения АС1 >55% от исходного уровня	Снижение уровня ИФР-1 через 3-6 мес. лечения АС1 <30% от исходного уровня
7	Наличие гипоинтенсивного опухолевого сигнала на Т2-, (Т2-Т1)-ВИ	Наличие гиперинтенсивного опухолевого сигнала на Т2-, (Т2-Т1)-ВИ

Безусловно, предложенные прогностические факторы и пороговые значения носят рабочий характер и нуждаются в последующей валидации и унификации. Тем не менее, внедрение в клиническую практику современных методов опухолеориентированной диагностики, предикторов клинического течения заболевания и эффективности лечебного пособия позволит существенно расширить возможности прецизионной диагностики с выделением характерных морфологических и рецепторных особенностей СО с целью подбора оптимальных схем фармакотерапии.

РАЗДЕЛ 6. Комбинированное использование аналогов соматостатина 1-го поколения и пэгвисоманта у пациентов с редкогранулированными соматотрофными опухолями и наличием резистентности к АС1

Редкогранулированные соматотрофные опухоли (РСО), включенные в состав опухолей высокого риска экстраселлярного роста и малигнизации, являются наиболее проблемными для курации, поскольку отличаются низкой экспрессией 2-го п/т СР и, соответственно, рефрактерностью к АС1. В качестве альтернативного лечения рекомендуется использование аналога соматостатина 2-го поколения (АС2) – пасиреотида или антагониста рецепторов ГР – пэгвисоманта (ПЭГ). Поскольку пасиреотид ЛАР не зарегистрирован в РФ, то в данной работе в качестве препарата 2-й линии нами использовался ПЭГ.

Целью исследования является изучение клинических возможностей использования ПЭГ – в качестве моно- или комбинированной МТ у больных с неэффективным хирургическим (и/или лучевым) пособием и наличием резистентности к АС1.

Критерии включения: больные с сохраняющейся активностью после трансфеноидальной аденомэктомии и/или лучевой терапии, имеющие резистентность к длительному лечению АС1 и подписавшие информированное согласие.

Критерии невключения: больные, достигшие биохимической ремиссии на фоне хирургического, лучевого пособия или монотерапии АС1.

Критерии исключения: непереносимость препарата, нежелательные явления, переезд пациента из Москвы на новое место жительства или его смерть.

Обследовано 59 пациентов (27 М) в возрасте 50 ± 14 лет, прошедших радикальное 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 1-3 мес. проводились контроль уровня ИФР-1, ИИ, печеночных трансаминаз, показателей углеводного обмена и необходимая титрация (таблица 6.1).

Таблица 6.1. Анамнестические и клинические данные пациентов, включенных в проспективное исследование [М (SD)]

Опции	Результаты
Количество больных	59 (27 М + 32 Ж)
Паспортный возраст (годы)	50 (14)
Возраст диагноза (годы)	42 (13)
Длительность активной стадии (годы)	8,0 (7,4)
Нерадикальная аденомэктомия (количество пациентов)	44 (у 4-х повторно)
Лучевая терапия (количество пациентов)	9
Длительность неэффективной терапии АС1 в максимальных дозах, нередко в сочетании с каберголином (мес.)	61 (49)
Уровень ИФР-1 до начала лечения (нг/мл)	418 (169)
Величина ИФР-1 индекса до начала лечения	1,9 (0,7)
Объем опухоли (см ³)	2,1 (3,8)
Стартовая доза ПЭГ (мг)	10-15
Длительность лечения ПЭГ (мес.)	1-47

Примечание: ПЭГ – пэгвисомант

Как следует из приведенной таблицы, представленная группа больных исходно отличалась ранним возрастом диагноза, большими размерами опухоли с высокой секреторной активностью и низкой чувствительностью к АС1, что характерно для РСО, отличающихся агрессивным и рецидивирующим течением. Согласно результатам проведенного фармакотерапевтического тестирования, %ΔИФР-1 че-

рез 3 и 6 мес. от начала терапии в данной группе пациентов составил всего 29 ± 21 и $30 \pm 21\%$ соответственно, что подтверждает наличие биохимической резистентности к АС1.

Лечение ПЭГ было назначено 59 пациентам, длительность фармакотерапии варьировалась от 1-го до 47 мес., у 52-х длительность лечения составила ≥ 6 мес. На фоне проводимого комбинированного лечения (АС1+ПЭГ) уровень ИФР-1 в среднем снизился с 418 ± 169 до 217 ± 87 нг/мл, величина ИИ – с $1,9 \pm 0,7$ до $1,0 \pm 0,4$; p^* (рисунки 6.1, 6.2).



Рисунок 6.1. Снижение уровня ИФР-1 на фоне лечения ПЭГ (М)

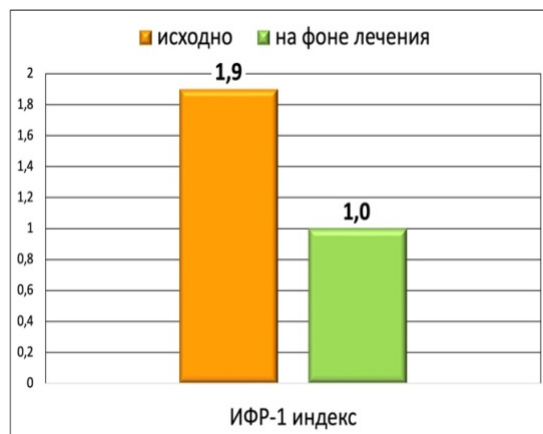


Рисунок 6.2. Снижение величины ИФР-1 индекса на фоне лечения ПЭГ (М)

Из 52 пациентов на фоне длительного (≥ 6 мес.) сочетанного лечения нормализация ИИ достигнута у 38 больных (73%). В группе пациентов, достигших контроля акромегалии, у 11-ти (5 М) была снижена терапевтическая доза аналогов соматостатина путем увеличения межинъекционного интервала ланреотида до 6-8

недель (у 9 больных) или полной отмены терапии АС1 (у 2 пациентов); рисунки 6.3, 6.4.



Рисунок 6.3. Эффективность комбинированного лечения аналогами соматостатина 1-го поколения и пэгвисомантом в общей группе больных



Рисунок 6.4. Эффективность комбинированного лечения аналогами соматостатина 1-го поколения и пэгвисомантом в группе больных с длительностью фармакотерапии ≥ 6 месяцев

В таблице 6.2 и на рисунке 6.5 представлены результаты вторичной МТ с использованием АС1 и ПЭГ.

Таблица 6.2. Динамика суммарной величины ИФР-1 индекса на фоне вторичной медикаментозной терапии [М (SD)]

	Исходные данные (1)	На фоне АС1 + каб (2)	При добав- лении ПЭГ (3)	р
ИФР-1 индекс на фоне лечения	3,3 (1,2)	1,9 (0,7)	0,97 (0,4)	p^{1-2*} p^{1-3*} p^{2-3*}

Примечание: каб – каберголин; p^* – $p < 0,0001$

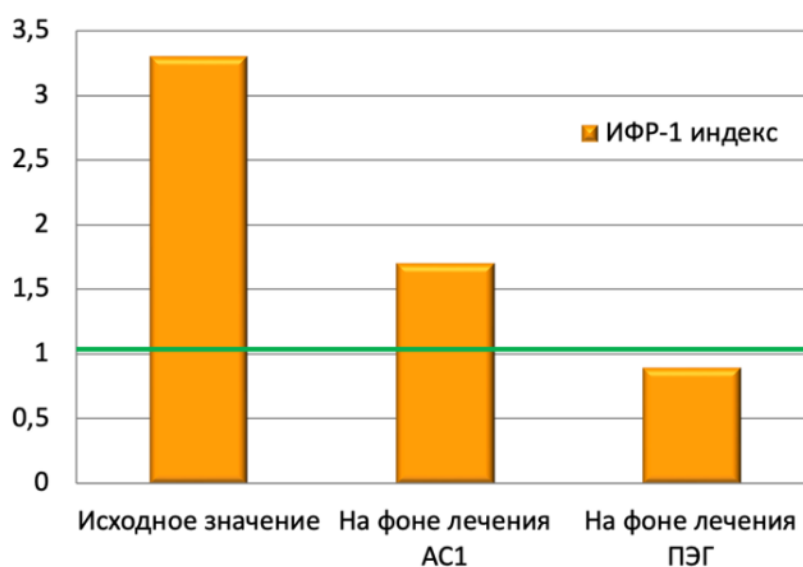


Рисунок 6.5. Значения суммарного ИФР-1 индекса на фоне вторичной медикаментозной терапии (Ме)

32 пациентам в связи с отсутствием медикаментозной ремиссии потребовалась титрация дозы с 10 мг до 15-30 мг в день. В таблице 6.3 представлены дозы ПЭГ, длительность и эффективность лечения.

Таблица 6.3. Длительность лечения, средние дозы и эффективность использования пэгвисоманта [М (SD)]

Длительность приема ПЭГ (мес.)	Число пациентов	Средняя доза (мг)	Медиана (мг)	Исходная величина ИИ	Медиана	ИИ на фоне лечения	Медиана	Число больных вне контроля (%)
<12	15	12,7 (3,7)	10	1,6 (0,7)	1,5	1,1 (0,4)	1,2	9 (69%)
> 12 <24	10	15,5 (5,0)	17,5	1,9 (0,8)	1,7	1,1 (0,5)	0,8	4 (40%)
> 24 <36	18	18,9 (6,3)	20	2,0 (0,8)	1,8	0,9 (0,4)	0,8	5 (28%)
>36	16	18,4 (8,7)	15	1,9 (0,6)	1,8	0,9 (0,4)	0,8	2 (13%)

Как следует из таблицы, у всех больных, ранее безуспешно леченных АС1, при присоединении ПЭГ отмечалась положительная терапевтическая динамика разной степени выраженности в зависимости от дозы и длительности лечения препаратом 2-й линии. Отмечается прямая корреляция между дозой препарата и величинами ИФР-1 и ИИ на фоне лечения ($r=0,37$ и $r=0,37$, $p=0,0042$ и $p=0,0045$ соответственно), что указывает на необходимость титрации для определения оптимальной терапевтической схемы. Наилучший контроль акромегалии наблюдается спустя 1-2 года лечения на средних дозах 15-20 мг в сутки. После завершения титрации дозы наблюдается стабильный физиологический уровень ИИ, обеспечивающий профилактику дальнейших сосудистых и метаболических осложнений и повышение качества жизни (рисунок 6.6).

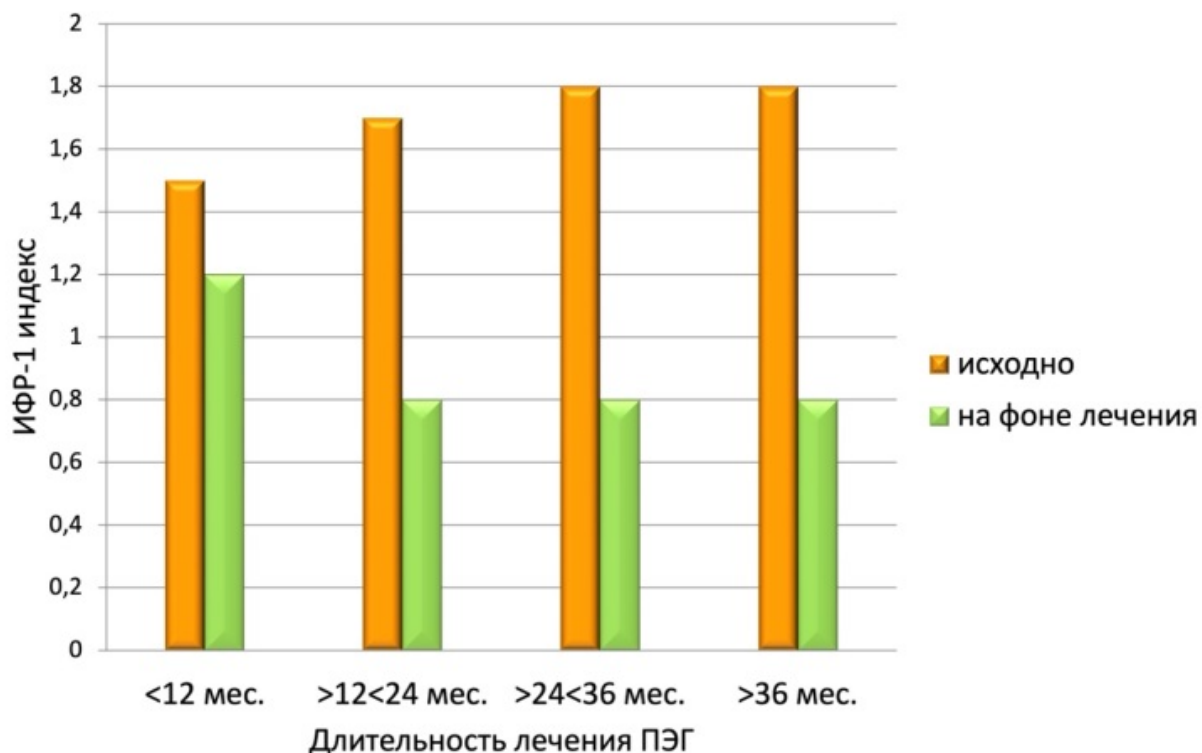


Рисунок 6.6. Динамика величины ИФР-1 индекса в зависимости от длительности лечения пэгвисомантом (Me)

В ходе исследования было подтверждено, что высокий уровень ИФР-1 (487 ± 170 нг/мл), наличие избыточной массы тела ($31,8 \pm 6,4$ кг/м²), а также нарушение углеводного обмена являются негативными факторами для достижения контроля акромегалии, которые требуют ускоренной титрации ПЭГ. В таблице 6.4 представлены результаты корреляционного анализа для выявления независимых факторов, влияющих на эффективность лечения ПЭГ.

Таблица 6.4. Независимые факторы, влияющие на чувствительность к ПЭГ

	Масса тела	ИМТ	Величина ИИ до лечения	Уровень HbA1c до начала терапии	Уровень глюкозы крови до начала терапии	Доза ПЭГ	Срок лечения ПЭГ
Итоговая величина ИИ	r=0,32	r=0,48	r=0,43	r=0,44	r=0,33	r=0,37	r=-0,32
p	0,0152	0,0001	0,0009	0,0009	0,0139	0,0045	0,0148

Полученные результаты подтверждают данные других исследователей относительно негативного влияния анализируемых биомаркеров на чувствительность к лечению, что требует назначения более высоких насыщающих и стартовых доз ПЭГ. Что же касается гендерных особенностей, то нами не выявлена большая потребность в ПЭГ среди женщин по сравнению с мужчинами [$16,4 \pm 6,7$ (Ме 15) против $16,9 \pm 6,8$ (Ме 15) мг].

Переносимость препарата была хорошая. У ряда пациентов наблюдалось небольшое увеличение уровней печеночных трансаминаз, как правило, не превышающее референсных значений: АЛТ $25,7 \pm 24,8$ против $20,2 \pm 12,6$ Ед/л исходно ($p=0,1369$), АСТ $23,8 \pm 17,3$ против $20,3 \pm 6,8$ Ед/л ($p=0,157$), ГГТ $36,5 \pm 39,3$ против $27,1 \pm 18,8$ Ед/л ($p=0,1168$). Лишь в одном случае у пациентки с сопутствующим стеатогепатитом было выявлено значительное превышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (252 против 109 Ед/л), потребовавшее отмены ПЭГ.

Что касается динамики показателей углеводного обмена на фоне комбинированного лечения, в целом, не было отмечено статистически значимых различий по сравнению с исходными значениями гликемии натощак ($6,4 \pm 1,7$ против $6,5 \pm 1,7$ ммоль/л; $p=0,752$) и HbA1c ($6,4 \pm 1,0$ против $6,4 \pm 1,4\%$, $p=1,0$). Стоит отметить, что отсутствие ухудшения углеводного обмена является отличительной особенностью ПЭГ по сравнению с АС 1-го и особенно 2-го поколения.

У 23 пациентов отмечалось уменьшение размеров резидуальной опухоли (с $2,7 \pm 4,6$ до $2,1 \pm 3,1$ см³; $p=0,67$), у 32-х размеры остаточной ткани остались прежними. Суммарный объем практически не изменился [$2,57 \pm 3,8$ (исходно) против $2,53 \pm 3,9$ см³ (на фоне лечения); $p=0,95$]. Отрицательная динамика наблюдалась только у 4 (6,8%) пациентов, что соответствует литературным данным. По данным разных авторов, частота продолженного роста при монотерапии ПЭГ составляет от 3,7 до 7,1% [140, 199].

Таким образом, несмотря на повышенные значения Ki-67 ($7,0 \pm 4,7\%$ в общей группе), в целом, существенных изменений объемных характеристик опухоли не зафиксировано. В этом плане стоит отметить преимущество комбинированного использования АС1 и ПЭГ с учетом антипролиферативного действия АС1, позволя-

ющего включать в группу на подключение ПЭГ также пациентов, имеющих большие размеры остаточной ткани (с учетом данных Ki-67). Тем не менее, принимая во внимание, что большая часть наблюдаемых нами пациентов, по данным ИГА, имеют РСО, отличающиеся повышенной митотической активностью и высоким риском малигнизации, представляется обоснованным регулярное проведение МРТ резидуальной опухоли для своевременного выявления отрицательной динамики.

Следовательно, 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. Дальнейшее накопление клинического материала с апробацией дифференцированных режимов лечения позволит повысить эффективность фармакотерапии и уменьшить суммарную терапевтическую дозу препаратов.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Анализ итоговых результатов длительного использования АС1 у пациентов с акромегалией, вошедших в Московский регистр, подтвердил выводы других авторов о неудовлетворительной эффективности эмпирической схемы МТ, составляющей, по нашим данным, 49 и 54% при ПМТ и ВМТ соответственно [74, 131]. Согласно данным Е. Venegas-Moreno и соавт., при длительной монотерапии АС1 доля пациентов, достигших биохимической ремиссии, составляет 20-50%, что не отвечает поставленным целям и требует модернизации лечебной практики [52, 131, 200]. То, что эффективность использования АС1 колеблется около этой цифры, возможно, объясняется тем, что распространенность ПСО среди всех ГР-секретирующих новообразований как раз и составляет 30-50% [27].

Сравнение терапевтического анамнеза между группами больных, чувствительных и рефрактерных к АС1, показало, что результативность лечения не зависит от предшествующей терапии, максимальной дозы препарата и длительности лечения, а прежде всего определяется степенью чувствительности к АС1, обусловленной особенностями рецепторной экспрессии опухолевых клеток [156, 157].

К дополнительным независимым признакам, негативно ассоциированным с лечебным прогнозом, относятся изначально повышенные объем и гормональная активность, а также молодой возраст пациентов, что также согласуется с литературными данными и укладывается в особенности биологического поведения отдельных СО [15, 161, 201]. Молодой возраст диагноза стойко присутствует в списке маркеров нечувствительности к АС1, наряду с высокими значениями ИИ и гиперинтенсивным опухолевым сигналом на Т2-ВИ [25]. У молодых пациентов чаще наблюдается макроаденома гипофиза с повышенной гормональной активностью и инвазивным ростом. Агрессивный характер течения наблюдается и в послеоперационном периоде. Продолженный рост или рецидив при ранней возрастной манифестации акромегалии регистрируются от 10-20 до 25-50% случаев в течение первых 5 лет [12]. Что касается гендерных отличий, то нами подтверждаются данные других регистров о превалировании среди пациентов лиц женско-

го пола (57/43%) и о более агрессивном течении заболевания у мужчин, а также у женщин пременопаузального возраста [131, 151, 158].

Таким образом, существенным недостатком эмпирической фармакотерапии акромегалии является недифференцированный подход к лечению без учета рецепторного фенотипа и морфофункциональных особенностей СО. 50%-я эффективность такой эмпирической практики говорит сама за себя. С целью реализации прецизионного подхода и уточнения ассоциативной связи между клиническим течением заболевания, характером опухолевого роста и чувствительностью к АС1, с одной стороны, и иммунофенотипическими особенностями ГР-секретирующих опухолей, с другой, был проведен клинко-морфологический анализ с использованием современных методов опухоль-ориентированной диагностики.

2. В ходе сопоставительного исследования подтверждено принципиальное различие морфофункционального состава ПСО и РСО, влияющее на биологическое поведение новообразований и чувствительность к таргетной терапии. При схожести исходных гормональных характеристик ПСО отличаются поздней манифестацией, малыми размерами, большей абсолютной и относительной экспрессией 2-го п/т СР, меньшим присутствием клеток с ФТ и лучшей восприимчивостью к лечению АС1 по сравнению с РСО. Уже сам клеточный состав сравниваемых гистологических подтипов с доминирующим присутствием эозинофильных (ПСО) или хромофобных (РСО) клеток предполагает различия в биологическом поведении и реакции на лекарственное воздействие. Также обращает внимание существование промежуточной формы моногормональных СО, являющейся либо вариантом ПСО, либо промежуточной стадией туморогенеза [67]. В обзоре представлено, что обсуждаемые различия гистологических подтипов СО наблюдаются на геномном, транскриптомном и протеомном уровнях, что подчеркивает особенность их патогенеза и биологической природы [21].

Обозначенные в работе клинические характеристики моногормональных СО совпадают с субклассификацией D. Cuevas-Ramos и соавт., которые выделяют 3 типа акромегалии, отличающихся биологическим поведением и чувствительностью к АС1. 1-й тип имеет позднюю манифестацию, отличается плотногранулированным

паттерном, доброкачественным течением и стабильной чувствительностью к АС1. 2-й тип состоит из плотно- и редкогранулированных макроаденом с отсутствием инвазивного роста. Эти опухоли отличаются большей гормональной активностью, меньшей экспрессией 2-го п/т СР и слабой чувствительностью к АС1. Акромегалия 3-го типа характеризуется наличием редкогранулированных макроаденом с агрессивным течением. Эти опухоли характеризуются ранним дебютом, ускоренным экстрацеллюлярным ростом и рефрактерностью к АС1, что связано с патологически низкой мембранной экспрессией 2-го п/т СР [69].

Вышеизложенное подтверждает гетерогенный характер ГР-секретирующих опухолей и необходимость расширения доказательной базы морфологического диагноза. С этой целью нами была предпринята попытка определения прогностической значимости существующих и дополнительных опухоль-ориентированных биомаркеров для последующего использования в дифференциальной диагностике между ПСО и РСО и оценки долгосрочной эффективности АС1. По сути, речь идет о заготовке «методического инструментария» для последующего создания диагностических и прогностических моделей с использованием искусственного интеллекта.

Следует подчеркнуть, что с внедрением иммуногистохимических методов морфологического анализа сохраняется в тени такой ранее весьма распространенный маркер, как клеточный состав опухоли, непосредственно определяющий клинический сценарий ее поведения и восприимчивость к лечению. Согласно литературным и нашим данным, присутствие эозинофильной или хромофобной СО позволяет предсказать положительный или негативный биохимический и опухолевый ответ на лечение АС1 [67].

С целью унификации диагностических протоколов в список ведущих морфологических биомаркеров, ассоциированных с морфологическим диагнозом, следует включить: экспрессию 2-го п/т СР (в баллах по IRS), % АТ к ГР, пропорцию клеток с ФТ, цитологический состав опухолевой ткани. Эти предикторы обладают наибольшей прогностической силой (AUC 0,814; 0,919; 0,927; 0,929), наивысшей чувствительностью и специфичностью при дифференциальной диагностике между

ПСО и РСО. Корпоративный числовой показатель стратифицированных маркеров обладает наибольшей прогностической значимостью (AUC 0,994; чувствительность 100%; специфичность 90%) и может использоваться для верификации диагноза.

Необходимость расширения предиктивной базы обусловлена тем, что использование пропорции клеток с ФТ в качестве диагностического маркера не всегда применимо из-за вариабельности перинуклеарных, переходных и точечных паттернов, затрудняющих проведение морфологической субклассификации. Более того, в 14% случаев при ИГА наблюдается отсутствие АТ к цитокератину. Также имеются сложности в интерпретации грануляционного паттерна и экспрессии 2-го п/т СР между ПСО и ОПТ, поскольку в 20% случаев высокая экспрессия 2-го п/т не коррелирует с чувствительностью к АС1 [167, 180]. Поэтому добавление к известным маркерам показателей клеточного состава опухоли и % АТ к ГР и их комбинированное использование позволят, на наш взгляд, улучшить дифференциальную диагностику и обеспечить полноту диагноза.

Клинически важным является своевременное выявление и лечение агрессивных хромофобных опухолей, характеризующихся безудержным ростом и высокой гормональной секрецией, несмотря на активное использование традиционных методов лечения. Показательно, что предложенное А. Оварі и соавт. пороговое значение пропорции клеток с ФТ ($\geq 70\%$), подтверждающее наличие РСО, полностью относится к хромофобным СО, что указывает на сопряженность цитологических и ультраструктурных проявлений, и может быть использовано в диагностических целях. Таким образом, комплексное использование иммуногистохимических и цитологических показателей обладает наибольшей прогностической силой для дифференциальной диагностики между ПСО и РСО.

3. Помимо иммуногистохимического анализа, к опухоль-ориентированным методам диагностики относятся определение относительной интенсивности опухолевого сигнала (ОИОС) на Т2-, Т1- и (Т2-Т1) ВИ, а также фармакотерапевтическое тестирование. В настоящее время выделяют гипо-, изо- и гиперинтенсивные относительные опухолевые сигналы, отражающие фенотипические и терапевтические особенности СО. Наличие гипо- или гиперинтенсивного сигнала ассоциируется с

высокой или низкой чувствительностью к АС1, что имеет важную практическую значимость при подборе вторичной МТ. К сожалению, количественный метод определения ОИОС на Т2-ВИ еще не внедрен в отечественную клиническую практику, что существенно ограничивает возможности дифференциально-диагностического и терапевтического поиска.

Разработанные в ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ» способы определения ОИОС на Т2-, Т1- и (Т2-Т1)-ВИ при проведении радио-морфологического сопоставления продемонстрировали статистически значимые дифференциально диагностические различия между ПСО и РСО, проявляющиеся наличием гипо- или гиперинтенсивного опухолевого сигнала. Подтверждена прямая корреляция между ОИОС и биохимической чувствительностью к АС1, что согласуется с данными других авторов [19, 202].

При сопоставлении ОИОС с клеточным составом СО отмечено, что ЭО отличаются гипоинтенсивным, ОПТ – изоинтенсивным, ХО – гиперинтенсивным сигналом на Т2-ВИ и (Т2-Т1)-ВИ, что может быть использовано для дифференциальной диагностики СО и планирования лечебной тактики. Наиболее высокую информативность продемонстрировал способ оценки ОИОС на (Т2-Т1)-ВИ ($AUC=0,928$; чувствительность 86%; специфичность 81%).

Наличие корреляции между радиологическими и морфологическими показателями позволяет использовать величину ОИОС на Т2-, Т1- и (Т2-Т1)-ВИ в качестве неинвазивных предикторов цитологического состава СО и эффективности МТ АС1. Результаты пилотного исследования по оценке ОИОС согласуются с данными других авторов и подтверждают, что с помощью МРТ можно не только определять объемные характеристики новообразований, но и прогнозировать морфофункциональный статус СО [132, 190, 203].

Дальнейшее накопление опыта использования количественных способов оценки ОИОС на Т2-, Т1- и (Т2-Т1)-ВИ в клинической практике позволит сформировать доказательную базу для создания методических рекомендаций по унификации радиологического обследования с включением результатов ОИОС для повышения качества диагностического поиска.

4. Отдельным аспектом работы являлась оценка информативности фармако-терапевтического тестирования для прогноза рецепторного фенотипа СО и рациональности МТ АС1. Этот метод является логическим продолжением коротких диагностических проб с октреотидом и представляется полезным при назначении АС1 пациентам, не имеющим морфологического диагноза, а, следовательно, и сведений о характере рецепторной экспрессии. По данным М. Wang и соавт., при оценке прогностической силы теста с октреотидом в определении долгосрочной эффективности АС1 AUC составила 0,935 (чувствительность 85,7%, специфичность 93,8%), что указывает на высокую значимость клинического использования функциональных проб [157].

В связи с ретроспективным характером работы нами была проанализирована ассоциация между итоговым результатом и выраженностью биохимического ответа на АС1 на ранних этапах лечения. Отмечено, что величина снижения уровня ИФР-1 через 3-6 мес. МТ более 60% (или менее 30%) от исходного коррелирует с хорошей (или низкой) эффективностью многолетнего использования препарата. Подтверждены данные авторов, что %ΔИФР-1 3-6 мес. лечения АС1 коррелирует с выраженностью экспрессии 2-го п/т СР [204]. Установлено, что точки отсечения более или менее 55% от исходного уровня могут использоваться в качестве дополнительного предиктора результативности долгосрочного лечения АС1. Напротив, отсутствие биохимического и опухолевого ответа на предлагаемое лечение у больных с РСО, входящих в группу высокого риска, предполагает своевременный переход на другие формы лечения.

Представленные выводы согласуются с мнением М. Puig-Domingo и соавт., которые предлагают оценивать чувствительность к АС1 по итогам 6-месячного лечения в максимальных дозах с последующей стратификацией по величине ИИ. При этом выделяются следующие группы больных: 1) чувствительные к АС1 ($ИИ \leq 1$); 2) частично резистентные ($1,0 < ИИ < 1,3$) и 3) резистентные к АС1 ($ИИ \geq 1,3$) [205]. В отличие от данной работы в нашем исследовании оценивается не просто степень чувствительности к АС1, а предсказательная значимость %ΔИФР-1 и пороговые значения для оценки отдаленной эффективности препаратов данной группы.

Также в работе подтверждены характерные различия показателей %ДИФР-1 3-6 мес. у больных с эозинофильными и хромофобными опухолями, что может указывать на косвенную предикторную значимость этих показателей для суждения о клеточном составе СО. Следует отметить, что при РСО, наблюдаемая в 20% случаев сильная экспрессия 2-го п/т СР не гарантирует чувствительность к АС1 и, в сочетании с высокой пропорцией клеток с ФТ, свидетельствует о наличии пострецепторных деструктивных нарушений. В этом случае для страховки от отсроченной терапевтической неудачи также может быть полезным способ фармакотерапевтического тестирования (%ДИФР-1 3-6 мес.), предикторная сила которого превышает прогностическую значимость абсолютной рецепторной экспрессии 2-го п/т СР в прогнозировании долгосрочной эффективности АС1 (AUC 0,840 и 0,849 против 0,673).

Таким образом, способ фармакотерапевтического тестирования рекомендуется использовать для определения наиболее вероятного рецепторного фенотипа опухолевых клеток и интактности пострецепторных механизмов трансдукции сигнала, что при отсутствии морфологического диагноза позволяет прогнозировать отдаленную результативность фармакотерапии АС1.

5. С учетом выявленной гетерогенности морфологических форм СО в данной работе была предпринята попытка стратификации клинических, радиологических и терапевтических данных, согласно морфологическому диагнозу и биохимическому ответу на лечение АС1. По итогам проведенного комплексного анализа, предложена оригинальная диагностическая таблица предикторов морфологического диагноза и клинического исхода, которая является очередной ступенью в создании «методологического инструментария» для проведения направленного дифференциально-диагностического поиска. Дополнительно к пропорции клеток, содержащих ФТ, предложены иммуногистохимические, цитологические, радиологические и терапевтические маркеры ПСО и РСО, комплексное применение которых позволит повысить качество морфофункциональной идентификации СО и обеспечить реализацию прецизионного подхода к лечению пациентов с акромегалией.

Полученные результаты подтверждают литературные данные, что низкая экспрессия 2-го п/т СР, наличие точечного или промежуточного цитокератинового паттерна, а также изо- или гиперинтенсивного сигнала на Т2-ВИ являются предикторами резистентности к АС1 [159, 160]. Сходный дизайн представлен в работах М. Luo и М.С. Gliga с соавт., в которых проведено комплексное клинико-морфологическое сравнение 35 и 21 пациентов, чувствительных и резистентных к АС1. Показано, что резистентная группа отличалась большими размерами опухоли, большей гормональной активностью, меньшей экспрессией 2-го п/т СР ($<5,4$ баллов по IRS), присутствием редкогранулированного паттерна и визуальным гиперинтенсивным опухолевым сигналом на Т2-ВИ [9, 132]. При сходстве результатов наше исследование отличается большей численностью пациентов, более широкой панелью цитологических и иммунофенотипических показателей, применением количественных способов определения ОИОС, а также результатов фармакотерапевтического тестирования.

В исследовании М. Marques-Pamies и соавт. также предложена сходная стратификация прогностических факторов на функциональные (тест с октреотидом), радиологические (максимальный диаметр или объем опухоли, интенсивность и гомогенность сигнала на Т2-ВИ), гистопатологические (экспрессия 2-го п/т СР, САМ 5.2 и Е-кадгерина) и клинические (возраст диагноза, базальные уровни ГР и ИФР-1). Сравнительное исследование показало, что наибольшей прогностической силой в предсказании чувствительности к АС1 обладают: величина ГР-надира при пробе с октреотидом, гипоинтенсивность сигнала на Т2-ВИ, высокая экспрессия 2-го п/т СР и Е-кадгерина, а также присутствие ПСО [156]. В нашей работе были не только проанализированы все вышеупомянутые показатели (за исключением Е-кадгерина), но и представлены рабочие точки отсечения, необходимые для проведения диагностического поиска и управления лечебным процессом.

6. Важным аспектом работы является апробация лечебных схем, позволяющих курировать больных РСО, которые являются наиболее проблемной лечебной группой. В силу низкой экспрессии 2-го п/т СР эти опухоли отличаются рефрактерностью к АС1, что создает сложности для курации. В качестве терапевтического

маневра в данной ситуации рекомендуется использование аналога соматостатина 2-го поколения (АС2) – пасиреотида или антагониста рецепторов ГР – пэгвисоманта. Поскольку пасиреотид ЛАР еще не зарегистрирован в РФ, то в данной работе в качестве препарата 2-й линии нами использовался пэгвисомант (ПЭГ), оказывающий генерализованное супрессивное влияние на соматические рецепторы к ГР. Задачей исследования явилось изучение клинических возможностей ПЭГ в качестве моно- или комбинированной МТ у больных с наличием полной резистентности к АС1.

В проспективное исследование было включено 59 пациентов, перенесших нейрохирургическое вмешательство (и/или лучевую терапию) и сохраняющих активность, несмотря на максимальные дозы АС1. По итогам комбинированного лечения (АС1+ПЭГ), у 73% больных была достигнута стойкая биохимическая ремиссия при отсутствии значимых нежелательных явлений, что соответствует лучшим результатам европейских регистров больных акромегалией (70-76%). Представленные данные согласуются с итогами обсервационного исследования ACROSTUDY [87, 199, 206].

Сходное проспективное исследование было приведено в работе С.J. Strasburger с соавт., в которой изучалась сравнительная эффективность различных лечебных схем: комбинация ПЭГ с АС1, с каберголином и монотерапия ПЭГ. Через 4 года уровень ИФР-1 нормализовался у 62%, 63% и 65% больных соответственно [125]. По данным Н. Yamaguchi, при длительности лечения ПЭГ более 5 лет его эффективность по итогам последнего визита составила 96,4% (217/225) [207].

Согласно клиническим наблюдениям, чувствительность к ПЭГ зависит от возраста диагноза, ИМТ, базального уровня ИФР-1. Как правило, стартовая доза и скорость титрации более высокие у молодых пациентов, у лиц с избыточной массой тела, а также у больных с нарушением углеводного обмена. По данным С.L. Boguszewski и соавт., биохимическая ремиссия акромегалии была достигнута у 74,1% пациентов. Гликемический контроль улучшился у 56,6% больных с преддиабетом/диабетом. Увеличение опухоли произошло у 5-ти из 109 пациентов (6,5%), при этом во всех случаях оно наблюдалось при РСО [199]. По данным N.X.G. Basavilbaso и соавт., рост размера опухоли на фоне ПЭГ наблюдался в 9,8% [206]. В

нашей когорте отрицательная динамика наблюдалась у 4-х из 59 (6,8%) пациентов, также имеющих РСО.

Что касается схемы сочетанного приема АС1 и ПЭГ, то в последнее время ее поддерживают многие авторы, поскольку в данном случае сохраняется гипофизарное и внегипофизарное действие АС1, которое позволяет предотвратить ребаунд-эффект и уменьшить терапевтическую дозу ПЭГ. Также указывается на продолженное уменьшение объема резидуальной опухоли при комбинированной терапии [102, 122, 208].

Примером успешной лечебной практики являются клинические результаты кураторов Испанского регистра. В проспективном исследовании ACROFAST было проведено сравнение эффективности 12-месячного использования 2-х терапевтических протоколов: А) персонализированного протокола, в котором использовались монотерапия АС1, АС1+ПЭГ и монотерапия ПЭГ в зависимости от выявленных предикторов (результатов острого теста с октреотидом, интенсивности опухолевого сигнала на Т2-ВИ или экспрессии Е-кадгерина; и Б) контрольной группы, получающей эмпирическую терапию (с последовательным использованием АС1 и других препаратов, в зависимости от чувствительности). Как показали результаты, биохимическая ремиссия в 1-й группе составила 78 против 53%, причем компенсация наблюдалась за более короткий период времени. Результаты подтвердили, что использование прецизионного подхода с использованием разноплановых предикторов дает лучшие клинические результаты по сравнению с эмпирической терапией [209].

Ниже представлен авторский алгоритм ведения пациентов с акромегалией перед назначением МТ с учетом прецизионного подхода. В случае выявления у пациента гипointенсивной плотногранулированной эозинофильной опухоли с наличием выраженной абсолютной экспрессии 2-го п/т СР (>8 баллов по шкале IRS), большим % клеток с АТ и ГР (>72%), отсутствием или низкой пропорцией клеток, содержащих ФТ (<1,5 баллов по оригинальной шкале), а также %ΔИФР-1 через 3-6 мес. >55 рекомендовано назначение АС1 в качестве монотерапии или комбинации с каберголином. При выявлении гиперинтенсивной редкогранулированной хромо-

фобной опухоли с низкой экспрессией 2-го п/т СР (<6 баллов по IRS), наличием АТ к ГР <30%, большой пропорции клеток с ФТ (>2,5 баллов по оригинальной шкале), а также %ΔИФР-1 через 3-6 мес. <30 рекомендовано назначение комбинированного лечения АС1 и ПЭГ или монотерапия ПАС-ЛАР после его регистрации в РФ (рисунок 4).

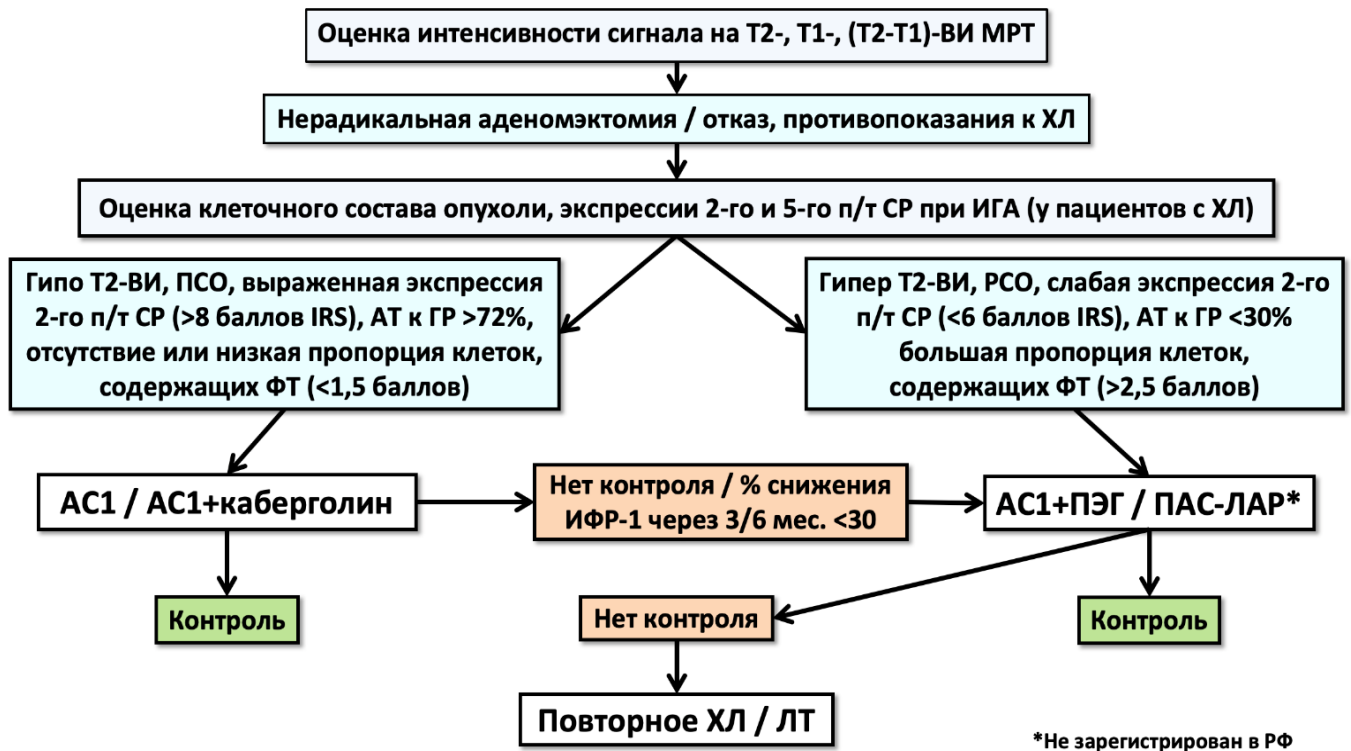


Рисунок 4. Алгоритм ведения пациентов с акромегалией перед назначением медикаментозной терапии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование посвящено анализу эффективности традиционных способов МТ, оценке перспективности использования разноплановых диагностических предикторов и апробации дифференцированных схем лечения пациентов с акромегалией. Представлены ограниченные возможности существующего эмпирического подхода к использованию АС1 и доказана необходимость перехода к прецизионной медицине с выделением комплексных опухоль-ориентированных (морфологических, терапевтических и радиологических) биомаркеров, способствующих улучшению дифференциальной диагностики СО, прогнозированию результативности фармакотерапии и управлению лечением акромегалии.

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, а также метод фармакотерапевтического тестирования могут быть использованы в качестве предикторов морфологической структуры СО, рецепторного статуса и долгосрочной эффективности МТ АС1. Суммированы разноплановые биомаркеры, облегчающие проведение дифференциальной диагностики СО и принятие терапевтических решений. Показана высокая эффективность применения комбинированной фармакотерапии (АС1 и ПЭГ) у пациентов с РСО, отличающихся агрессивным течением и резистентностью к АС1.

Дальнейшее совершенствование прецизионного медицинского пособия акромегалии с расширением предиктивной базы, унификацией диагностических и лечебных протоколов будет способствовать повышению точности диагноза, дифференцированной направленности лечения и скорому достижению положительных результатов.

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 Т2- и (Т2-Т1)-взвешенных изображениях (ВИ) МРТ для предикции морфотипа СО и чувствительности к АС1. Гипоинтенсивный опухолевый сигнал [$< -15\%$ на Т2-ВИ и $< -31\%$ на (Т2-Т1)-ВИ] характерен для ПСО с хорошей чувствительностью к АС1, тогда как гиперинтен-

сивный 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 ($\% \Delta \text{ИФР-1}$) 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. $\% \Delta \text{ИФР-1} >55\%$ можно использовать в качестве предиктора долгосрочной эффективности лечения АС1.

5. Комбинированное применение опухоль-ориентированных предикторов морфофункционального статуса моnogормональных СО и терапевтического исхода [клеточного состава; $\%$ клеток с АТ к ГР; пропорции клеток, содержащих фиброзные тельца; $\% \Delta \text{ИФР-1}$ через 3 и 6 мес.; относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-ВИ и (T2-T1)-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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – агонист дофамина

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АС1 – аналоги соматостатина 1-го поколения

АС2 – аналоги соматостатина 2-го поколения

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВВН – верхняя возрастная норма

ВМТ – вторичная медикаментозная терапия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ГР – гормон роста

ДИ – доверительный интервал

ДТ – диагностическая точность

ИГА – иммуногистохимический анализ

ИИ – ИФР-1 индекс

ИМТ – индекс массы тела

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

МР – магнитно-резонансный

МТ – медикаментозная терапия

ОИОС – относительная интенсивность опухолевого сигнала

ОПТ – опухоль промежуточного типа

ПМТ – первичная медикаментозная терапия

п/гр – подгруппа

ПСО – плотногранулированная соматотрофная опухоль

п/т – подтип

ПЭГ – пэгвисомант

РСО – редкогранулированная соматотрофная опухоль

СЛО – сомато-лактотрофная опухоль

СО – соматотрофная опухоль

СР – соматостатиновые рецепторы

ТО – точка отсечения

T2-ВИ – T2-взвешенные изображения МРТ

ФТ – фиброзные тельца

%ΔИФР-1 – процент снижения уровня ИФР-1 с начала лечения

AUC – площадь под кривой (Area Under the Curve)

IRS – шкала оценки иммуноэкспрессии (Immunoreactive Score)

ROC-анализ – способ оценки точности диагностического метода (Receiver Operating Characteristic)

Se – чувствительность

Sp – специфичность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gadelha, M.R. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update / M.R. Gadelha, L. Kasuki, D.S.T. Lim, M. Fleseriu // *Endocr Rev.* – 2019. – Vol. 40. – No 1. – P.268-332. doi:10.1210/er.2018-00115
2. Colao, A. Association between biochemical control and comorbidities in patients with acromegaly: an Italian longitudinal retrospective chart review study / A. Colao, L.F.S. Grasso, M. Di Cera [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2020. – Vol. 43. – No 4. – P.529-538. doi: 10.1007/s40618-019-01138-y
3. Melmed, S. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma / S. Melmed, U.B. Kaiser, M.B. Lopes [et al.] // *Endocr Rev.* – 2022. – Vol. 43. – No 6. – P.1003-1037. doi:10.1210/endrev/bnac010
4. Fleseriu, M. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines / M. Fleseriu, B.M.K. Biller, P.U. Freda [et al.] // *Pituitary.* – 2021. – Vol. 24. – No 1. – P.1-13. doi:10.1007/s11102-020-01091-7
5. Bogusławska, A. Sex and age differences among patients with acromegaly / A. Bogusławska, A. Gilis-Januszczyńska, M. Godlewska [et al.] // *Pol Arch Intern Med.* – 2022. – Vol. 132. – No 6. – P.16232. doi:10.20452/pamw.16232
6. Asa, S.L. Pituitary acromegaly: not one disease / S.L. Asa, W. Kucharczyk, S. Ezzat // *Endocr Relat Cancer.* – 2017. – Vol. 24. – No 3. – P.C1-C4. doi:10.1530/ERC-16-0496
7. Kasuki, L. Management of endocrine disease: Personalized medicine in the treatment of acromegaly / L. Kasuki, L.E. Wildemberg, M.R. Gadelha // *Eur J Endocrinol.* – 2018. – Vol. 178. – No 3. – P.R89-R100. doi:10.1530/EJE-17-1006
8. Bollerslev, J. Management of endocrine disease: Individualised management of acromegaly / J. Bollerslev, A. Heck, N.C. Olarescu // *Eur J Endocrinol.* – 2019. – Vol. 181. – No 2. – P.R57-R71. doi:10.1530/EJE-19-0124

9. Gliga, M.C. Immunohistochemical evaluation of biomarkers with predictive role in acromegaly: a literature review / M.C. Gliga, L.G. Tătăranu, M. Popescu [et al.] // Rom J Morphol Embryol. – 2023. – Vol. 64. – No 1. – P.25-33. doi:10.47162/RJME.64.1.03
10. Kim, K. Multiomics Approach to Acromegaly: Unveiling Translational Insights for Precision Medicine / K. Kim, C.R. Ku, E.J. Lee // Endocrinol Metab (Seoul). – 2023. – Vol. 38. – No 5. – P.463-471. doi:10.3803/EnM.2023.1820
11. Pînzariu, O. Metabolomics in acromegaly: a systematic review / O. Pînzariu, C.E. Georgescu // J Investig Med. – 2023. – Vol. 71. – No 6. – P.634-645. doi:10.1177/10815589231169452
12. Sampedro-Nuñez, M. Integrative clinical, hormonal, and molecular data associate with invasiveness in acromegaly: REMAH study / M. Sampedro-Nuñez, A.D. Herrera-Martínez, A. Ibáñez-Costa [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2024. – Vol. 190. – No 6. – P.421-433. doi:10.1093/ejendo/lvae045
13. Mete, O. Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophysial tumors / O. Mete, A. Cintosun, I. Pressman, S.L. Asa // Mod Pathol. – 2018. – Vol. 31. – No 6. – P.900-909. doi:10.1038/s41379-018-0016-8
14. Asa, S.L. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors / S.L. Asa, O. Mete, A. Perry, R.Y. Osamura // Endocr Pathol. – 2022. – Vol. 33. – No 1. – P.6-26. doi:10.1007/s12022-022-09703-7
15. Vuong, H.G. Clinical and prognostic significance of granulation patterns in somatotroph adenomas/tumors of the pituitary: a meta-analysis / H.G. Vuong, I.F. Dunn // Pituitary. – 2023. – Vol. 26. – No 6. – P.653-659. doi: 10.1007/s11102-023-01353-0
16. Kasuki, L. Definition and diagnosis of aggressive pituitary tumors / L. Kasuki, G. Raverot // Rev Endocr Metab Disord. – 2020. – Vol. 21. – No 2. – P.203-208. doi:10.1007/s11154-019-09531-x
17. Trouillas, J. Are aggressive pituitary tumors and carcinomas two sides of the same coin? Pathologists reply to clinician's questions / J. Trouillas, M.L. Jaffrain-Rea, A. Vasiljevic [et al.] // Rev Endocr Metab Disord. – 2020. – Vol. 21. – No 2. – P.243-251. doi:10.1007/s11154-020-09562-9

18. Puig-Domingo, M. Precision medicine in the treatment of acromegaly / M. Puig-Domingo, M. Marazuela // *Minerva Endocrinol.* – 2019. – Vol. 44. – No 2. – P.169-175. doi:10.23736/S0391-1977.18.02937-1
19. Puig-Domingo, M. Pasireotide in the Personalized Treatment of Acromegaly / M. Puig-Domingo, I. Bernabéu, A. Picó [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – P.648411. doi:10.3389/fendo.2021.648411
20. Mori, R. Clinicopathological Features of Growth Hormone-Producing Pituitary Adenomas in 242 Acromegaly Patients: Classification according to Hormone Production and Cytokeratin Distribution / R. Mori, N. Inoshita, J. Takahashi-Fujigasaki [et al.] // *ISRN Endocrinol.* – 2013. – Vol. 2013. – P.723432. doi:10.1155/2013/723432
21. Rymuza, J. Transcriptomic Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors Causing Acromegaly / J. Rymuza, P. Kober, N. Rusetska [et al.] // *Cells.* – 2022. – Vol. 11. – No 23. – P.3846. doi:10.3390/cells11233846
22. Сучков, С.В. Основы персонализированной и прецизионной медицины. Учебник / С.В. Сучков [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 654 с.
23. Ku, C.R. Precision Therapy in Acromegaly Caused by Pituitary Tumors: How Close Is It to Reality? / C.R. Ku, V. Melnikov, Z. Zhang, E.J. Lee // *Endocrinol Metab (Seoul).* – 2020. – Vol. 35. – No 2. – P.206-216. doi:10.3803/EnM.2020.35.2.206
24. Liu, W. Expression of Somatostatin Receptor 2 in Somatotropinoma Correlated with the Short-Term Efficacy of Somatostatin Analogues / W. Liu, L. Xie, M. He [et al.] // *Int J Endocrinol.* – 2017. – Vol. 2017. – P.9606985. doi:10.1155/2017/9606985
25. Nista, F. Clinical and Radiological Predictors of Biochemical Response to First-Line Treatment With Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly: A Real-Life Perspective / F. Nista, G. Corica, L. Castelletti [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – P.677919. doi:10.3389/fendo.2021.677919
26. Wildemberg, L.E. Machine Learning-based Prediction Model for Treatment of Acromegaly With First-generation Somatostatin Receptor Ligands / L.E. Wildemberg, A.H. da Silva Camacho, R.L. Miranda [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2021. – Vol. 106. – No 7. – P.2047-2056. doi:10.1210/clinem/dgab125

27. Akirov, A. The Clinicopathological Spectrum of Acromegaly / A. Akirov, S.L. Asa, L. Amer [et al.] // J Clin Med. – 2019. – Vol. 8. – No 11. – P.1962. doi:10.3390/jcm8111962
28. Potorac, I. T2-weighted MRI signal intensity as a predictor of hormonal and tumoral responses to somatostatin receptor ligands in acromegaly: a perspective / I. Potorac, A. Beckers, J.F. Bonneville // Pituitary. – 2017. – Vol. 20. – No 1. – P.116-120. doi:10.1007/s11102-017-0788-8
29. Kocak, B. Predicting response to somatostatin analogues in acromegaly: machine learning-based high-dimensional quantitative texture analysis on T2-weighted MRI / B. Kocak, E.S. Durmaz, P. Kadioglu [et al.] // Eur Radiol. – 2019. – Vol. 29. – No 6. – P.2731-2739. doi:10.1007/s00330-018-5876-2
30. Lim, D.S.T. Personalized Medical Treatment of Patients With Acromegaly: A Review / D.S.T. Lim, M. Fleseriu // Endocr Pract. – 2022. – Vol. 28. – No 3. – P.321-332. doi:10.1016/j.eprac.2021.12.017
31. Giampietro, A. Factors associated with disease control failure in acromegaly patients treated with pegvisomant: an ACROSTUDY analysis / A. Giampietro, S. Chiloiro, C. Urbani [et al.] // Endocr Connect. – 2024. – Vol. 13. – No 3. – P.e230247. doi:10.1530/EC-23-0247
32. Lavrentaki, A. Epidemiology of acromegaly: review of population studies / A. Lavrentaki, A. Paluzzi, J.A.H. Wass, N. Karavitaki // Pituitary. – 2017. – Vol. 20. – No 1. – P.4-9. doi:10.1007/s11102-016-0754-x
33. Guo, X. Patient Characteristics, Diagnostic Delays, Treatment Patterns, Treatment Outcomes, Comorbidities, and Treatment Costs of Acromegaly in China: A Nationwide Study / X. Guo, K. Wang, S. Yu [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. – Vol. 11. – P.610519. doi:10.3389/fendo.2020.610519
34. Crisafulli, S. Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis / S. Crisafulli, N. Luxi, J. Sultana [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2021. – Vol. 185. – No 2. – P.251-263. doi:10.1530/EJE-21-0216

35. Burton, T. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database / T. Burton, E. Le Nestour, M. Neary, W.H. Ludlam // *Pituitary*. – 2016. – Vol. 19. – No 3. – P.262-267. doi:10.1007/s11102-015-0701-2
36. Schneider, H.J. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels / H.J. Schneider, C. Sievers, B. Saller [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2008. – Vol. 69. – No 3. – P.432-435. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03221.x
37. Rosario, P.W. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population / P.W. Rosario // *Pituitary*. – 2011. – Vol. 14. – No 3. – P.217-221. doi:10.1007/s11102-010-0281-0
38. Maione, L. National acromegaly registries / L. Maione, P. Chanson // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. – 2019. – Vol. 33. – No 2. – P.101264. doi:10.1016/j.beem.2019.02.001
39. Cocchiara, F. Evaluation of acromegaly treatment direct costs with respect to biochemical control and follow-up length / F. Cocchiara, C. Campana, F. Nista [et al.] // *Pituitary*. – 2022. – Vol. 25. – No 2. – P.246-257. doi:10.1007/s11102-021-01193-w
40. Fleseriu, M. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management / M. Fleseriu, F. Langlois, D.S.T. Lim [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2022. – Vol. 10. – No 11. – P.804-826. doi:10.1016/S2213-8587(22)00244-3
41. Vilar, L. "Micromegaly": Acromegaly with apparently normal GH, an entity on its own? / L. Vilar, L.A. Naves, M.R.A. Martins, A. Ribeiro-Oliveira Jr // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. – 2024. – Vol. 38. – No 3. – P.101878. doi:10.1016/j.beem.2024.101878
42. Kerbel, J. Real World Data on the Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Acromegaly: A Registries-based Approach / J. Kerbel, A. Cano-Zaragoza, R. Espinosa-Dorado [et al.] // *Arch Med Res*. – 2023. – Vol. 54. – No 6. – P.102856. doi:10.1016/j.arcmed.2023.102856
43. Анциферов, М.Б. Селективный скрининг пациентов с ассоциированными соматическими заболеваниями как метод раннего выявления акромегалии / М.Б.

Анциферов, В.С. Пронин, Т.М. Алексеева [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т. 67. – №1. – С.20-30. doi:10.14341/probl12699

44. Уханова, Ю.А. Скрининг акромегалии среди пациентов с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза / Ю.А. Уханова, И.А. Иловайская // Проблемы Эндокринологии. – 2024. – Т. 70. – №2. – С. 4-10. doi:10.14341/probl13344

45. Мельниченко, Г.А. Основные слагаемые успешного лечения акромегалии / Г.А. Мельниченко, В.С. Пронин, Е.П. Гитель [и др.] // Доктор.Ру. – 2011. – Т. 10. – № 9. – С. 4-10.

46. Bolanowski, M. Acromegaly: Clinical Care in Central and Eastern Europe, Israel, and Kazakhstan / M. Bolanowski, Z. Adnan, M. Doknic [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. Vol. 13. – P.816426. doi:10.3389/fendo.2022.816426

47. Луценко, А.С. Всероссийский Регистр образований гипоталамо-гипофизарной области: клинико-статистический анализ данных по основным заболеваниям на 01.01.2023 / А.С. Луценко, Е.Г. Пржиялковская, О.К. Викулова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2023. – Т. 20. – №4. – С. 318-329. doi:10.14341/omet13054

48. Maione, L. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry / L. Maione, T. Brue, A. Beckers [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2017. – Vol. 176. – No 5. – P.645-655. doi:10.1530/EJE-16-1064

49. Amodru, V. Changes in multi-modality management of acromegaly in a tertiary centre over 2 decades / V. Amodru, N. Sahakian, C. Piazzola [et al.] // Pituitary. – 2024. – Vol. 27. – No 3. – P.294-302. doi:10.1007/s11102-024-01387-y

50. Labadzhyan, A. Molecular targets in acromegaly / A. Labadzhyan, S. Melmed // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – Vol. 13. – P.1068061. doi:10.3389/fendo.2022.1068061

51. Marrero-Rodríguez, D. The molecular biology of sporadic acromegaly / D. Marrero-Rodríguez, A. Moscona-Nissan, J. Sidauy-Adissi [et al.] // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2024. – Vol. 38. – No 3. – P.101895. doi:10.1016/j.beem.2024.101895

52. Venegas-Moreno, E. E-cadherin expression is associated with somatostatin analogue response in acromegaly / E. Venegas-Moreno, A. Flores-Martinez, E. Dios [et al.] // J Cell Mol Med. – 2019. – Vol. 23. – No 5. – P.3088-3096. doi:10.1111/jcmm.13851
53. Daniel, C.P. Acromegaly: Pathophysiological Considerations and Treatment Options Including the Evolving Role of Oral Somatostatin Analogs / C.P. Daniel, M.J. Wagner, G.E. Borne [et al.] // Pathophysiology. – 2023. – Vol. 30. – No 3. – P.377-388. doi:10.3390/pathophysiology30030029
54. Biagetti, B. Factors associated with therapeutic response in acromegaly diagnosed in the elderly in Spain / B. Biagetti, P. Iglesias, R. Villar-Taibo [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – Vol. 13. – P.984877. doi:10.3389/fendo.2022.984877
55. Găloiu, S. High mortality risk among women with acromegaly still persists / S. Găloiu, I.D. Toma, D.I. Tănasie [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2024. – Vol. 15. – P.1348972. doi:10.3389/fendo.2024.1348972
56. Liu, S. Patient-centered assessment on disease burden, quality of life, and treatment satisfaction associated with acromegaly / S. Liu, D.T. Adelman, Y. Xu [et al.] // J Investig Med. – 2018. – Vol. 66. – No 3. – P.653-660. doi:10.1136/jim-2017-000570
57. Camerini, S. Questionnaire and tools: clinical powerful instrument in acromegaly diagnosis and management / S. Camerini, A. Wennberg, M. Adriani [et al.] // J Endocrinol Invest. – 2022. – Vol. 45. – No 10. – P.1823-1834. doi:10.1007/s40618-022-01782-x
58. Rolla, M. Complications and Comorbidities of Acromegaly-Retrospective Study in Polish Center / M. Rolla, A. Jawiarczyk-Przybyłowska, J. Halupczok-Żyła [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021. – Vol. 12. – P.642131. doi:10.3389/fendo.2021.642131
59. Chiloiro, S. Second line treatment of acromegaly: Pasireotide or Pegvisomant? / S. Chiloiro, A. Bianchi, A. Giampietro [et al.] // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2022. – Vol. 36. – No 6. – P.101684. doi:10.1016/j.beem.2022.101684
60. Дедов, И.И. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии / И.И.

Дедов, Н.Н. Молитвословова, Л.Я. Рожинская, Г.А. Мельниченко // Проблемы Эндокринологии. – 2013. – Т. 59. – №6. – С. 4-18. doi:10.14341/probl20135964-18

61. Sherlock, M. Mortality in patients with pituitary disease / M. Sherlock, J. Ayuk, J.W. Tomlinson [et al.] // *Endocr Rev.* – 2010. – Vol. 31. – No 3. – P.301-342. doi:10.1210/er.2009-0033

62. Pivonello, R. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities / R. Pivonello, R.S. Auriemma, L.F. Grasso [et al.] // *Pituitary.* – 2017. – Vol. 20. – No 1. – P.46-62. doi:10.1007/s11102-017-0797-7

63. Esposito, D. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality / D. Esposito, O. Ragnarsson, G. Johannsson, D.S. Olsson // *Eur J Endocrinol.* – 2020. – Vol. 182. – No 6. – P.523-531. doi:10.1530/EJE-20-0019

64. Tang, Y. Quantitative proteomics revealed the molecular characteristics of distinct types of granulated somatotroph adenomas / Y. Tang, T. Xie, S. Wu [et al.] // *Endocrine.* – 2021. – Vol. 74. – No 2. – P.375-386. doi:10.1007/s12020-021-02767-1

65. Tang, Y. Analysis of Diffusion-Weighted and T2-Weighted Imaging in the Prediction of Distinct Granulation Patterns of Somatotroph Adenomas / Y. Tang, T. Xie, Y. Guo [et al.] // *World Neurosurg.* – 2024. – Vol. 182. – P.e334-e343. doi:10.1016/j.wneu.2023.11.107

66. Heng, L. Preoperative prediction of granulation pattern subtypes in GH-secreting pituitary adenomas / L. Heng, X. Liu, D. Jia [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2021. – Vol. 95. – No 1. – P.134-142. doi:10.1111/cen.14465

67. Guaraldi, F. Histopathology of growth hormone-secreting pituitary tumors: State of the art and new perspectives / F. Guaraldi, F. Ambrosi, C. Ricci [et al.] // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2024. – Vol. 38. – No 3. – P.101894. doi:10.1016/j.beem.2024.101894

68. Lopes, M.B. Growth hormone-secreting adenomas: pathology and cell biology / M.B. Lopes // *Neurosurg Focus.* – 2010. – Vol. 29. – No 4. – P.E2. doi:10.3171/2010.7.FOCUS10169

69. Cuevas-Ramos, D. A structural and functional acromegaly classification / D. Cuevas-Ramos, J.D. Carmichael, O. Cooper [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100. – No 1. – P.122-131. doi:10.1210/jc.2014-2468
70. Kasuki, L. Biomarkers of response to treatment in acromegaly / L. Kasuki, E. Lambach, X. Antunes, M.R. Gadelha // *Expert Rev Endocrinol Metab.* – 2024. – Vol. 19. – No 1. – P.71-80. doi:10.1080/17446651.2023.2293107
71. Bolfi, F. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis / F. Bolfi, A.F. Neves, C.L. Boguszewski, V.S. Nunes-Nogueira // *Eur J Endocrinol.* – 2018. – Vol. 179. – No 1. – P.59-71. doi:10.1530/EJE-18-0255
72. Berkmann, S. Prevalence and outcome of comorbidities associated with acromegaly / S. Berkmann, J. Brun, P. Schuetz [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* – 2021. – Vol. 163. – No 11. – P.3171-3180. doi:10.1007/s00701-021-04846-8
73. Shen, M. Predictive value of T2 relative signal intensity for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly / M. Shen, Q. Zhang, W. Liu [et al.] // *Neuroradiology.* – 2016. – Vol. 58. – No 11. – P.1057-1065. doi:10.1007/s00234-016-1728-4
74. Giustina, A. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission / A. Giustina, N. Biermasz, F.F. Casanueva [et al.] // *Pituitary.* – 2024. – Vol. 27. – No 1. – P.7-22. doi:10.1007/s11102-023-01360-1
75. Coopmans, E.C. Approach to the Patient With Treatment-resistant Acromegaly / E.C. Coopmans, A.J. van der Lely, S.J.C.M.M. Neggers // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2022. – Vol. 107. – No 6. – P.1759-1766. doi:10.1210/clinem/dgac037
76. Clemmons, D.R. Interpreting growth hormone and IGF-I results using modern assays and reference ranges for the monitoring of treatment effectiveness in acromegaly / D.R. Clemmons, M. Bidlingmaier // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2023. – Vol. 14. – P.1266339. doi:10.3389/fendo.2023.1266339
77. Arosio, M. Disease control of acromegaly does not prevent excess mortality in the long term: results of a nationwide survey in Italy / M. Arosio, V. Sciannameo, A.

Contarino [et al.] // J Endocrinol Invest. – 2024. – Vol. 47. – No 6. – P.1457-1465. doi:10.1007/s40618-023-02257-3

78. Portocarrero-Ortiz, L.A. The Mexican Acromegaly Registry: Clinical and Biochemical Characteristics at Diagnosis and Therapeutic Outcomes / L.A. Portocarrero-Ortiz, A. Vergara-Lopez, M. Vidrio-Velazquez [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2016. – Vol. 101. – No 11. – P.3997-4004. doi:10.1210/jc.2016-1937

79. Аметов, А.С. Болезнь Пьера Мари. История и современность / А.С. Аметов, В.С. Пронин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2017. – Т. 6 – № 1. – С. 11-25. doi:10.24411/2304-9529-2017-00021

80. Tritos, N.A. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas: A Review / N.A. Tritos, K.K. Miller // JAMA. – 2023. – Vol. 329. – No 16. – P.1386-1398. doi:10.1001/jama.2023.5444

81. Zhang, B. Structure and Function of Somatostatin and its Receptors in Endocrinology / B. Zhang, L. Xue, Z.B. Wu // Endocr Rev. – 2025. – Vol. 46. – No 1. – P.26-42. doi:10.1210/endrev/bnae022

82. Cheok, S.K. Ends of the spectrum best practices for early detection and multidisciplinary management of acromegaly / S.K. Cheok, S. Tavakoli-Sabour, R.T. Beck [et al.] // J Neurooncol. – 2025. – Vol. 171. – No 1. – P.1-9. doi:10.1007/s11060-024-04833-w

83. Астафьева, Л.И. Предикторы послеоперационной ремиссии акромегалии (Опыт ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко») / Л.И. Астафьева, А.Н. Шкарубо, И.В. Чернов [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2023. – Т. 87. – №6. – С. 76-84. doi: 10.17116/neiro20238706176

84. Agrawal, N. Prognostic factors of biochemical remission after transsphenoidal surgery for acromegaly: a structured review / N. Agrawal, A.G. Ioachimescu // Pituitary. – 2020. – Vol. 23. – No 5. – P.582-594. doi:10.1007/s11102-020-01063-x

85. Antunes, X. Predictors of surgical outcome and early criteria of remission in acromegaly / X. Antunes, N. Ventura, G.B. Camilo [et al.] // Endocrine. – 2018. – Vol. 60. – No 3. – P.415-422. doi:10.1007/s12020-018-1590-8

86. Maroufi, S.F. Assessment of multimodal treatment options in recurrent and persistent acromegaly: a systematic review and meta-analysis / S.F. Maroufi, M. Assar, M. Khorasanizadeh [et al.] // *J Neurooncol.* – 2024. – Vol. 168. – No 1. – P.13-25. doi:10.1007/s11060-024-04658-7
87. Bianchi, A. Multidisciplinary management of difficult/aggressive growth-hormone pituitary neuro-endocrine tumors / A. Bianchi, S. Chiloiro, A. Giampietro [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2023. – Vol. 14. – P.1123267. doi:10.3389/fendo.2023.1123267
88. Biagetti, B. Effectiveness of combined first-line medical treatment in acromegaly with prolactin cosecretion / B. Biagetti, M. Araujo-Castro, E.M. Torre [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2024. – Vol. 190. – No 6. – P.458-466. doi:10.1093/ejendo/lvae053
89. Ishida, A. Temozolomide and Capecitabine Treatment for an Aggressive Somatotroph Pituitary Tumor: A Case Report and Literature Review / A. Ishida, H. Shichi, H. Fukuoka [et al.] // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P.916982. doi:10.3389/fonc.2022.916982
90. Астафьева, Л.И. Агрессивные опухоли и карциномы гипофиза: современная классификация, достижения и перспективы в лечении / Л.И. Астафьева, П.Л. Калинин, Г.Л. Кобяков [и др.] // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.* – 2024. – Т. 88. – №3. – С.103-110. doi:10.17116/neiro202488031103
91. Shimon, I. Real-world value of cabergoline in the treatment of acromegaly / I. Shimon // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2024. – Vol. 38. – No 4. – P.101887. doi:10.1016/j.beem.2024.101887
92. Lamberts, S.W. Somatostatin analogs: future directions / S.W. Lamberts, A.J. van der Lely, W.W. de Herder, L.J. Hofland // *Metabolism.* – 1996. – Vol. 45. – No 8. – P.104-106. doi:10.1016/s0026-0495(96)90098-0
93. Kiseljak-Vassiliades, K. Differential somatostatin receptor (SSTR) 1-5 expression and downstream effectors in histologic subtypes of growth hormone pituitary tumors / K. Kiseljak-Vassiliades, M. Xu, T.S. Mills [et al.] // *Mol Cell Endocrinol.* – 2015. – Vol. 417. – P.73-83. doi:10.1016/j.mce.2015.09.016

94. Ben-Shlomo, A. Somatostatin agonists for treatment of acromegaly / A. Ben-Shlomo, S. Melmed // *Mol Cell Endocrinol.* – 2008. – Vol. 286. – No 1-2. – P.192-198. doi:10.1016/j.mce.2007.11.024
95. Gadelha, M.R. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly / M.R. Gadelha, L.E. Wildemberg, M.D. Bronstein [et al.] // *Pituitary.* – 2017. – Vol. 20. – No 1. – P.100-108. doi:10.1007/s11102-017-0791-0
96. Chin, S.O. Medical Treatment with Somatostatin Analogues in Acromegaly: Position Statement / S.O. Chin, C.R. Ku, B.J. Kim [et al.] // *Endocrinol Metab (Seoul).* – 2019. – Vol. 34. – No 1. – P.53-62. doi:10.3803/EnM.2019.34.1.53
97. Gomes-Porras, M. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review / M. Gomes-Porras, J. Cárdenas-Salas, C. Álvarez-Escolá // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21. – No 5. – P.1682. doi:10.3390/ijms21051682
98. Cella, D. Patient and Healthcare Provider Perspectives of First-Generation Somatostatin Analogs in the Management of Neuroendocrine Tumors and Acromegaly: A Systematic Literature Review / D. Cella, J. Evans, M. Feuilly [et al.] // *Adv Ther.* – 2021. – Vol. 38. – No 2. – P.969-993. doi:10.1007/s12325-020-01600-x
99. Дзеранова, Л.К. Эффективность терапии октреотидом пролонгированного действия у пациентки с акромегалией в качестве первичного лечения / Л.К. Дзеранова, М.И. Евлоева, М.А. Перепелова [и др.] // *Ожирение и метаболизм.* – 2023. – Т. 20. – №1. – С. 66-72. doi:10.14341/omet12960
100. Colao, A. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly / A. Colao, D. Ferone, P. Marzullo [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol. 86. – No 6. – P.2779-2786. doi:10.1210/jcem.86.6.7556
101. Fleseriu, M. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Management of Acromegaly Patients: What is the Role of Pre-Operative Medical Therapy? / M. Fleseriu, A.R. Hoffman, L. Katznelson, AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee // *Endocr Pract.* – 2015. – Vol. 21. – No 6. – P.668-673. doi:10.4158/EP14575.DSCR

102. Doknic, M. Medical treatment of acromegaly - When the tumor size matters: A narrative review / M. Doknic, M. Stojanovic, D. Miljic, M. Milicevic // *Growth Horm IGF Res.* – 2024. – Vol. 78. – P.101608. doi:10.1016/j.ghir.2024.101608
103. Gadelha, M. Evaluation of the Efficacy and Safety of Switching to Pasireotide in Patients With Acromegaly Inadequately Controlled With First-Generation Somatostatin Analogs / M. Gadelha, M. Bex, A. Colao [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2020. – Vol. 10. – P.931. doi:10.3389/fendo.2019.00931
104. Gadelha, M. Long-term Efficacy and Safety of Pasireotide in Patients With Acromegaly: 14 Years of Single-Center Real-World Experience / M. Gadelha, N.V. Marques, C. Fialho [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2023. – Vol. 108. – No 12. – P.e1571-e1579. doi:10.1210/clinem/dgad378
105. Muhammad, A. Efficacy and Safety of switching to Pasireotide in Acromegaly Patients controlled with Pegvisomant and Somatostatin Analogues: PAPE extension study / A. Muhammad, E.C. Coopmans, P.J.D. Delhanty [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2018. – Vol. 179. – No 5. – P.269-277. doi:10.1530/EJE-18-0353
106. Chiloiro, S. Pasireotide and Pegvisomant Combination Treatment in Acromegaly Resistant to Second-Line Therapies: A Longitudinal Study / S. Chiloiro, C. Bima, T. Tartaglione [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2019. – Vol. 104. – No 11. – P.5478-5482. doi:10.1210/jc.2019-00825
107. Gadelha, M.R. Refractory somatotroph adenomas / M.R. Gadelha, L. Kasuki // *Pituitary.* – 2023. – Vol. 26. – No 3. – P.266-268. doi:10.1007/s11102-023-01324-5
108. Coopmans, E.C. How to Position Pasireotide LAR Treatment in Acromegaly / E.C. Coopmans, A. Muhammad, A.J. van der Lely [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2019. – Vol. 104. – No 6. – P.1978-1988. doi:10.1210/jc.2018-01979
109. Breitschaft, A. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study / A. Breitschaft, K. Hu, K. Hermosillo Reséndiz [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2014. – Vol. 103. – No 3. – P.458-465. doi:10.1016/j.diabres.2013.12.011
110. Pirchio, R. Long-term pasireotide therapy in acromegaly: extensive real-life experience of a referral center / R. Pirchio, R.S. Auriemma, A. Vergura [et al.] // *J Endo-*

crinol Invest. – 2024. – Vol. 47. – No 8. – P.1887-1901. doi:10.1007/s40618-023-02299-7

111. Grottoli, S. Insights from an Italian Delphi panel: exploring resistance to first-generation somatostatin receptor ligands and guiding second-line medical therapies in acromegaly management / S. Grottoli, P. Maffei, A.S. Tresoldi [et al.] // J Endocrinol Invest. – 2024. doi:10.1007/s40618-024-02386-3

112. Iacovazzo, D. Factors predicting pasireotide responsiveness in somatotroph pituitary adenomas resistant to first-generation somatostatin analogues: an immunohistochemical study / D. Iacovazzo, E. Carlsen, F. Lugli [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2016. – Vol. 174. – No 2. – P.241-250. doi:10.1530/EJE-15-0832

113. Rass, L. Differences in somatostatin receptor subtype expression in patients with acromegaly: new directions for targeted therapy? / L. Rass, A.H. Rahvar, J. Matschke [et al.] // Hormones (Athens). – 2022. – Vol. 21. – No 1. – P.79-89. doi:10.1007/s42000-021-00327-w

114. Kuhn, E. Cabergoline in acromegaly / E. Kuhn, P. Chanson // Pituitary. – 2017. – Vol. 20. – No 1. – P.121-128. doi:10.1007/s11102-016-0782-6

115. Venegas-Moreno, E. Association between dopamine and somatostatin receptor expression and pharmacological response to somatostatin analogues in acromegaly / E. Venegas-Moreno, M.C. Vazquez-Borrego, E. Dios [et al.] // J Cell Mol Med. – 2018. – Vol. 22. – No 3. – P.1640-1649. doi:10.1111/jcmm.13440

116. Giraldi, E.A. The Role of Dopamine Agonists in Pituitary Adenomas / E.A. Giraldi, A.G. Ioachimescu // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2020. – Vol. 49. – No 3. – P.453-474. doi:10.1016/j.ecl.2020.05.006

117. Дзеранова, Л.К. Пэгвисомант и современные подходы к медикаментозному лечению акромегалии (обзор литературы и описание клинического случая) / Л.К. Дзеранова, А.А. Поваляева, А.А. Романова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16. – №4. – С. 73-79. doi:10.14341/omet12207

118. Haberbosch, L. Efficacy and Safety of Pegvisomant in the Treatment of Acromegaly / L. Haberbosch, C.J. Strasburger // Arch Med Res. – 2023. – Vol. 54. – No 8. – P.102884. doi:10.1016/j.arcmed.2023.102884

119. Grottoli, S. ACROSTUDY: the Italian experience / S. Grottoli, P. Maffei, F. Bogazzi [et al.] // *Endocrine*. – 2015. – Vol. 48. – No 1. – P.334-341. doi:10.1007/s12020-014-0393-9
120. Barraud, S. Pegvisomant treatment in acromegaly in clinical practice: Final results of the French ACROSTUDY (312 patients) / S. Barraud, P. Caron, I. Raingeard [et al.] // *Ann Endocrinol (Paris)*. – 2021. – Vol. 82. – No 6. – P.582-589. doi:10.1016/j.ando.2021.05.004
121. Fleseriu, M. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY / M. Fleseriu, D. Führer-Sakel, A.J. van der Lely [et al.] // *Eur J Endocrinol*. – 2021. – Vol. 185. – No 4. – P.525-538. doi:10.1530/EJE-21-0239
122. Ma, L. Combined therapy of somatostatin analogues with pegvisomant for the treatment of acromegaly: a meta-analysis of prospective studies / L. Ma, D. Luo, T. Yang [et al.] // *BMC Endocr Disord*. – 2020. – Vol. 20. – No 1. – P.126. doi:10.1186/s12902-020-0545-2
123. Franck, S.E. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly / S.E. Franck, A. Muhammad, A.J. van der Lely, S.J. Neggers // *Endocrine*. – 2016. – Vol. 52. – No 2. – P.206-213. doi:10.1007/s12020-015-0810-8
124. Neggers, S.J. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly / S.J. Neggers, S.E. Franck, F.W. de Rooij [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 99. – No 10. – P.3644-3652. doi:10.1210/jc.2014-2032
125. Strasburger, C.J. Increasing frequency of combination medical therapy in the treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant / C.J. Strasburger, A. Mattsson, P. Wilton [et al.] // *Eur J Endocrinol*. – 2018. – Vol. 178. – No 4. – P.321-329. doi:10.1530/EJE-17-0996
126. Bonert, V. Cost-Effectiveness and Efficacy of a Novel Combination Regimen in Acromegaly: A Prospective, Randomized Trial / V. Bonert, J. Mirocha, J. Carmichael [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2020. – Vol. 105. – No 9. – P.dgaa444. doi:10.1210/clinem/dgaa444

127. Iglesias, P. Multimodal therapy in aggressive pituitary tumors / P. Iglesias, R. Magallón, M. Mitjavila [et al.] // *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. – 2020. – Vol. 67. – No 7. – P.469-485. doi:10.1016/j.endinu.2019.08.004
128. Burman, P. Aggressive pituitary tumours and carcinomas, characteristics and management of 171 patients / P. Burman, J. Trouillas, M. Losa // *Eur J Endocrinol*. – 2022. – Vol. 187. – No 4. – P.593-605. doi:10.1530/EJE-22-0440
129. Biermasz, N.R. Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly / N.R. Biermasz, H. van Dulken, F. Roelfsema // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2000. – Vol. 85. – No 7. – P.2476-2482. doi:10.1210/jcem.85.7.6699
130. Knappe, U.J. Fractionated radiotherapy and radiosurgery in acromegaly: analysis of 352 patients from the German Acromegaly Registry / U.J. Knappe, D. Petroff, M. Quinkler [et al.] // *Eur J Endocrinol*. – 2020. – Vol. 182. – No 3. – P.275-284. doi:10.1530/EJE-19-0784
131. Kasuki, L. Innovative therapeutics in acromegaly / L. Kasuki, M.R. Gadelha // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. – 2022. – Vol. 36. – No 6. – P.101679. doi:10.1016/j.beem.2022.101679
132. Luo, M. Immunological signatures and predictive biomarkers for first-generation somatostatin receptor ligand resistance in Acromegaly / M. Luo, J. Yu, R. Tang // *J Neurooncol*. – 2024. – Vol. 167. – No 3. – P.415-425. doi:10.1007/s11060-024-04620-7
133. Wang, L. Clinicopathological Analysis of Densely and Sparsely Granulated Somatotroph Tumors of Pituitary / L. Wang, X. He, L. Lu [et al.] // *World Neurosurg*. – 2024. – Vol. 185. – P.e713-e720. doi:10.1016/j.wneu.2024.02.115
134. Colao, A. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly / A. Colao, R.S. Auriemma, G. Lombardi, R. Pivonello // *Endocr Rev*. – 2011. – Vol. 32. – No 2. – P.247-271. doi:10.1210/er.2010-0002
135. Colao, A. Beneficial effect of dose escalation of octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly / A. Colao, R. Pivonello, R.S. Auriemma // *Eur J Endocrinol*. – 2007. – Vol. 157. – No 5. – P.579-587. doi:10.1530/EJE-07-0383

136. Giustina, A. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial / A. Giustina, S. Bonadonna, G. Bugari [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2009. – Vol. 161. – No 2. – P.331-338. doi:10.1530/EJE-09-0372
137. Chiloiro, S. IGF-I levels during standard Lanreotide dose predicts biochemical outcome of high-frequency regimen in acromegaly / S. Chiloiro, A. Giampietro, P. Giambò [et al.] // *Pituitary.* – 2024. – Vol. 28. – No 1. – P.7. doi:10.1007/s11102-024-01479-9
138. Gadelha, M.R. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial / M.R. Gadelha, M.D. Bronstein, T. Brue [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2. – No 11. – P.875-884. doi:10.1016/S2213-8587(14)70169-X
139. Amarawardena, W.K.M.G. Pasireotide: successful treatment of a sparsely granulated tumour in a resistant case of acromegaly / W.K.M.G. Amarawardena, K.D. Liyanarachchi, J.D.C. Newell-Price [et al.] // *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* – 2017. – Vol. 2017. – P.17-0067. doi:10.1530/EDM-17-0067
140. Cardoso, L.M. Diagnosis and Management of Acromegaly: A Consensus Statement of the Pituitary Study Group of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism / L.M. Cardoso, P. Marques, M.T. Pereira [et al.] // *Endocrinol Insights.* – 2024. – Vol. 19. – P.1-30. doi:10.1159/000541671
141. Petersenn, S. Predictive factors for responses to primary medical treatment with lanreotide autogel 120 mg in acromegaly: post hoc analyses from the PRIMARYS study / S. Petersenn, A. Houchard, C. Sert [et al.] // *Pituitary.* – 2020. – Vol. 23. – No 2. – P.171-181. doi:10.1007/s11102-019-01020-3
142. Colao, A. Growth hormone-secreting tumor shrinkage after 3 months of octreotide-long-acting release therapy predicts the response at 12 months / A. Colao, R. Pivonello, R.S. Auriemma [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 93. – No 9. – P.3436-3442. doi:10.1210/jc.2008-0424
143. Mercado, M. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the prima-

ry therapy of patients with acromegaly / M. Mercado, F. Borges, H. Bouterfa [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2007. – Vol. 66. – No 6. – P.859-868. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02825.x

144. Störmann, S. Multicenter, Observational Study of Lanreotide Autogel for the Treatment of Patients with Acromegaly in Routine Clinical Practice in Germany, Austria and Switzerland / S. Störmann, J. Schopohl, C. Bullmann [et al.] // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2021. – Vol. 129. – No 3. – P.224-233. doi:10.1055/a-1247-4713

145. Giustina, A. Modern approach to resistant acromegaly / A. Giustina, L. di Filippo, M.M. Uygur, S. Frara // Endocrine. – 2023. – Vol. 80. – No 2. – P.303-307. doi:10.1007/s12020-023-03317-7

146. Giustina, A. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly / A. Giustina, P. Chanson, D. Kleinberg [et al.] // Nat Rev Endocrinol. – 2014. – Vol. 10. – No 4. – P.243-248. doi:10.1038/nrendo.2014.21

147. Gil, J. Molecular characterization of epithelial-mesenchymal transition and medical treatment related-genes in non-functioning pituitary neuroendocrine tumors / J. Gil, M. Marques-Pamies, E. Valassi [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2023. – Vol. 14. – P.1129213. doi:10.3389/fendo.2023.1129213

148. Пржиялковская, Е.Г. Предиктивные биомаркеры в лечении акромегалии: обзор литературы / Е.Г. Пржиялковская, П.О. Османова, Е.О. Мамедова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74. – №6. – С. 430-440. doi:10.15690/vramn1181

149. Голоунина, О.О. Резистентность к медикаментозному лечению акромегалии и пути ее преодоления / О.О. Голоунина, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова, Ж.Е. Белая // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – №2. – С. 150-162. doi:10.14341/omet12710

150. Шляхто, Е.В. Персонализированная медицина. История, современное состояние проблемы и перспективы внедрения / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Российский журнал персонализированной медицины. – 2021. – Т. 1. – №1. – С. 6-20.

151. Luque, R.M. The Molecular Registry of Pituitary Adenomas (REMAH): A bet of Spanish Endocrinology for the future of individualized medicine and translational

research / R.M. Luque, A. Ibáñez-Costa, L. Sánchez-Tejada [et al.] // *Endocrinol Nutr.* – 2016. – Vol. 63. – No 6. – P.274-284. doi:10.1016/j.endonu.2016.03.001

152. Kim, K. Differential gene expression and pathway analysis in growth hormone-secreting pituitary tumors according to granulation pattern / K. Kim, Y. Kim, S.H. Kim [et al.] // *Front Oncol.* – 2024. – Vol. 14. – P.1423606. doi:10.3389/fonc.2024.1423606

153. Yang, Y. Somatic GNAS mutations in acromegaly: prevalence, clinical features and gender differences / Y. Yang, Y. Yao, K. Deng [et al.] // *Endocr Connect.* – 2024. – Vol. 14. – No 1. – P.e240266. doi:10.1530/EC-24-0266

154. Dottermusch, M. Pituitary neuroendocrine tumors with PIT1/SF1 co-expression show distinct clinicopathological and molecular features / M. Dottermusch, A. Ryba, F.L. Ricklefs [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2024. – Vol. 147. – No 1. – P.16. doi:10.1007/s00401-024-02686-1

155. Gil, J. Data mining analyses for precision medicine in acromegaly: a proof of concept / J. Gil, M. Marques-Pamies, M. Sampedro [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12. – No 1. – P.8979. doi:10.1038/s41598-022-12955-2

156. Marques-Pamies, M. Predictors of Response to Treatment with First-Generation Somatostatin Receptor Ligands in Patients with Acromegaly / M. Marques-Pamies, J. Gil, M. Jordà, M. Puig-Domingo // *Arch Med Res.* – 2023. – Vol. 54. – No 8. – P.102924. doi:10.1016/j.arcmed.2023.102924

157. Wang, M. The value of an acute octreotide suppression test in predicting short-term efficacy of somatostatin analogues in acromegaly / M. Wang, M. Shen, W. He [et al.] // *Endocr J.* – 2016. – Vol. 63. – No 9. – P.819-834. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0175

158. Tomasik, A. Clinical, hormonal and pathomorphological markers of somatotroph pituitary neuroendocrine tumors predicting the treatment outcome in acromegaly / A. Tomasik, M. Stelmachowska-Banaś, M. Maksymowicz [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P.957301. doi:10.3389/fendo.2022.957301

159. Berton, A.M. Resistance to Somatostatin Analogs in Italian Acromegaly Patients: The MISS Study / A.M. Berton, N. Prencipe, L. Bertero [et al.] // J Clin Med. – 2022. – Vol. 12. – No 1. – P.25. doi:10.3390/jcm12010025
160. Marazuela, M. Predictors of biochemical response to somatostatin receptor ligands in acromegaly / M. Marazuela, R. Martínez-Hernandez, M. Marques-Pamies [et al.] // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2024. – Vol. 38. – No 4. – P.101893. doi:10.1016/j.beem.2024.101893
161. Soukup, J. Predictive and prognostic significance of tumour subtype, SSTR1-5 and e-cadherin expression in a well-defined cohort of patients with acromegaly / J. Soukup, H. Hornychova, M. Manethova [et al.] // J Cell Mol Med. – 2021. – Vol. 25. – No 5. – P.2484-2492. doi:10.1111/jcmm.16173
162. Mete, O. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Overview of the 2022 WHO Classification of Head and Neck Neuroendocrine Neoplasms / O. Mete, B.M. Wenig // Head Neck Pathol. – 2022. – Vol. 16. – No 1. – P.123-142. doi:10.1007/s12105-022-01435-8
163. Sano, T. Cytokeratin distribution and functional properties of growth hormone-producing pituitary adenomas / T. Sano, S. Yamada, T. Hi Rose, K. Hizawa // Endocr Pathol. – 1994. – Vol. 5. – No 2. – P.107-113. doi:10.1007/BF02921378
164. Obari, A. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas: difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including a transitional form / A. Obari, T. Sano, K. Ohyaama [et al.] // Endocr Pathol. – 2008. – Vol. 19. – No 2. – P.82-91. doi:10.1007/s12022-008-9029-z
165. Bakhtiar, Y. Relationship between cytokeratin staining patterns and clinicopathological features in somatotropinoma / Y. Bakhtiar, H. Hirano, K. Arita [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2010. – Vol. 163. – Vol. 4. – P.531-539. doi:10.1530/EJE-10-0586
166. Пронин, В.С. Акромегалия: Этиология, патогенез, клиника и лечение. Монография / В.С. Пронин, Н.Н. Молитвословова, Д.Е. Колода [и др.]. – М.: Корпорация Я, 2009. 242 с.
167. Swanson, A.A. Clinical, biological, radiological, and pathological comparison of sparsely and densely granulated somatotroph adenomas: a single center experience

from a cohort of 131 patients with acromegaly / A.A. Swanson, D. Erickson, D.M. Donegan [et al.] // *Pituitary*. – 2021. – Vol. 24. – No 2. – P.192-206. doi:10.1007/s11102-020-01096-2

168. Casar-Borota, O. The 2022 WHO classification of tumors of the pituitary gland: An update on aggressive and metastatic pituitary neuroendocrine tumors / O. Casar-Borota, P. Burman, M.B. Lopes // *Brain Pathol.* – 2025. – Vol. 35. – No 1. – P.e13302. doi:10.1111/bpa.13302

169. Chasseloup, F. KDM1A genotyping and expression in 146 sporadic somatotroph pituitary adenomas / F. Chasseloup, D. Regazzo, L. Tosca [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2024. – Vol. 190. – No 2. – P.173-181. doi:10.1093/ejendo/lvae013

170. Mete, O. Structure, Function, and Morphology in the Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors: the Importance of Routine Analysis of Pituitary Transcription Factors / O. Mete, S.L. Asa // *Endocr Pathol.* – 2020. – Vol. 31. – No 4. – P.330-336. doi:10.1007/s12022-020-09646-x

171. Soukup, J. Cytokeratin 8/18-negative somatotroph pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs, adenomas) show variable morphological features and do not represent a clinicopathologically distinct entity / J. Soukup, T. Cesak, H. Hornychova [et al.] // *Histopathology*. – 2021. – Vol. 79. – No 3. – P.406-415. doi:10.1111/his.14366

172. Kiseljak-Vassiliades, K. Growth hormone tumor histological subtypes predict response to surgical and medical therapy / K. Kiseljak-Vassiliades, N.E. Carlson, M.T. Borges [et al.] // *Endocrine*. – 2015. – Vol. 49. – No 1. – P.231-241. doi:10.1007/s12020-014-0383-y

173. Kovacs K., Horvath E. Tumors of the pituitary gland. In: W.H. Hartman (ed.). *Atlas of Tumor Pathology*, fascicle 21. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology. 1986. P.179-191.

174. Larkin, S. Granulation pattern, but not GSP or GHR mutation, is associated with clinical characteristics in somatostatin-naïve patients with somatotroph adenomas / S. Larkin, R. Reddy, N. Karavitaki [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2013. – Vol. 168. – No 4. – P.491-499. doi:10.1530/EJE-12-0864

175. Chinezu, L. Expression of somatostatin receptors, SSTR2A and SSTR5, in 108 endocrine pituitary tumors using immunohistochemical detection with new specific monoclonal antibodies / L. Chinezu, A. Vasiljevic, E. Jouanneau [et al.] // *Hum Pathol.* – 2014. – Vol. 45. – No 1. – P.71-77. doi:10.1016/j.humpath.2013.08.007

176. Botelho, L. Somatostatin receptors in pituitary somatotroph adenomas as predictors of response to somatostatin receptor ligands: A pathologist's perspective / L. Botelho, R.S. Dezone, L.E. Wildemberg [et al.] // *Brain Pathol.* – 2025. – Vol. 35. – No 1. – P.e13313. doi:10.1111/bpa.13313

177. Casar-Borota, O. Expression of SSTR2a, but not of SSTRs 1, 3, or 5 in somatotroph adenomas assessed by monoclonal antibodies was reduced by octreotide and correlated with the acute and long-term effects of octreotide / O. Casar-Borota, A. Heck, S. Schulz [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98. – No 11. – P.E1730-E1739. doi:10.1210/jc.2013-2145

178. Gatto, F. Somatostatin receptor expression and patients' response to targeted medical treatment in pituitary tumors: evidences and controversies / F. Gatto, M. Arvigo, D. Ferone // *J Endocrinol Invest.* – 2020. – Vol. 43. – No 11. – P.1543-1553. doi:10.1007/s40618-020-01335-0

179. Kato, M. Differential expression of genes related to drug responsiveness between sparsely and densely granulated somatotroph adenomas / M. Kato, N. Inoshita, T. Sugiyama [et al.] // *Endocr J.* – 2012. – Vol. 59. – No 3. – P.221-228. doi:10.1507/endocrj.ej11-0177

180. Ezzat, S. Predictive Markers for Postsurgical Medical Management of Acromegaly: A Systematic Review and Consensus Treatment Guideline / S. Ezzat, G.M. Caspar-Bell, C.L. Chik [et al.] // *Endocr Pract.* – 2019. – Vol. 25. – No 4. – P.379-393. doi:10.4158/EP-2018-0500

181. Yamada, S. Growth hormone-producing pituitary adenomas: correlations between clinical characteristics and morphology / S. Yamada, T. Aiba, T. Sano [et al.] // *Neurosurgery.* – 1993. – Vol. 33. – No 1. – P.20-27. doi:10.1227/00006123-199307000-00003

182. Tomasik, A. Pathologic Characteristics of Somatotroph Pituitary Tumors-An Observational Single-Center Study / A. Tomasik, M. Stelmachowska-Banaś, M. Maksymowicz [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11. – No 12. – P.3315. doi:10.3390/biomedicines11123315
183. Пржиялковская, Е.Г. Клинико-морфологические особенности соматотропином, определяющие послеоперационный прогноз при акромегалии: дис. ... канд. мед. наук / Е.Г. Пржиялковская. – Москва, 2010. – 109 с.
184. Bando, H. Differences in pathological findings and growth hormone responses in patients with growth hormone-producing pituitary adenoma / H. Bando, T. Sano, T. Ohshima [et al.] // *Endocrinol Jpn*. – 1992. – Vol. 39. – No 4. – P.355-363. doi:10.1507/endocrj1954.39.355
185. Puig-Domingo, M. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure / M. Puig-Domingo, E. Resmini, B. Gomez-Anson [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2010. – Vol. 95. – No 11. – P.4973-4978. doi: 10.1210/jc.2010-0573
186. Bonneville, F. MRI T2 signal intensity and tumor response in patients with GH-secreting pituitary macroadenoma: PRIMARYS post-hoc analysis / F. Bonneville, L.D. Rivière, S. Petersenn [et al.] // *Eur J Endocrinol*. – 2019. – Vol. 180. – No 3. – P.155-164. doi:10.1530/EJE-18-0254
187. Scânteie, C.L. The therapeutic response of somatotropinomas according to the T2-weighted signal intensity on the MRI / C.L. Scânteie, D.C. Leucuța, C. Ghervan // *Med Pharm Rep*. – 2021. – Vol. 94. – No 4. – P.425-433. doi:10.15386/mpr-1299
188. Ferrés, A. The Prognostic-Based Approach in Growth Hormone-Secreting Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET): Tertiary Reference Center, Single Senior Surgeon, and Long-Term Follow-Up / A. Ferrés, L. Reyes, A. Di Somma [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 15. – No 1. – P.267. doi:10.3390/cancers15010267
189. Coopmans, E.C. Potential antitumour activity of pasireotide on pituitary tumours in acromegaly / E.C. Coopmans, A.J. van der Lely, J.J. Schneiders, S.J.C.M.M. Neggers // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2019. – Vol. 7. – No 6. – P.425-426. doi:10.1016/S2213-8587(19)30113-5

190. Coopmans, E.C. T2-signal intensity, SSTR expression, and somatostatin analogs efficacy predict response to pasireotide in acromegaly / E.C. Coopmans, J.J. Schneiders, N. El-Sayed [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2020. – Vol. 182. – No 6. – P.595-605. doi:10.1530/EJE-19-0840
191. Dogansen, S.C. Clinicopathological significance of baseline T2-weighted signal intensity in functional pituitary adenomas / S.C. Dogansen, G.Y. Yalin, S. Tanrikulu [et al.] // *Pituitary.* – 2018. – Vol. 21. – No 4. – P.347-354. doi:10.1007/s11102-018-0877-3
192. Heck, A. Quantitative analyses of T2-weighted MRI as a potential marker for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly / A. Heck, K.E. Emblem, O. Casar-Borota [et al.] // *Endocrine.* – 2016. – Vol. 52. – No 2. – P.333-343. doi:10.1007/s12020-015-0766-8
193. Иловайская, И.А. Приверженность медикаментозной терапии аналогами соматостатина при акромегалии / И.А. Иловайская // *Медицинский совет.* – 2021. – Т. 15. – № 7. – С. 142-149. doi:10.21518/2079-701X-2021-7-142-149
194. Di Chiro, G. The volume of the sella turcica / G. Di Chiro, K.B. Nelson // *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* – 1962. – Vol. 87. – P.989-1008.
195. Gatto, F. Immunoreactivity score using an anti-sst2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly / F. Gatto, R.A. Feelders, R. van der Pas [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98. – No 1. – P.E66-E71. doi:10.1210/jc.2012-2609
196. Ioachimescu, A.G. Gender differences and temporal trends over two decades in acromegaly: a single center study in 112 patients / A.G. Ioachimescu, T. Handa, N. Goswami [et al.] // *Endocrine.* – 2020. – Vol. 67. – No 2. – P.423-432. doi:10.1007/s12020-019-02123-4
197. Fougner, S.L. Adenoma granulation pattern correlates with clinical variables and effect of somatostatin analogue treatment in a large series of patients with acromegaly / S.L. Fougner, O. Casar-Borota, A. Heck, [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2012. – Vol. 76. – No 1. – P.96-102. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04163.x

198. Bioletto, F. Radiomic Analysis in Pituitary Tumors: Current Knowledge and Future Perspectives / F. Bioletto, N. Prencipe, A.M. Berton [et al.] // J Clin Med. – 2024. – Vol. 13. – No 2. – P.336. doi:10.3390/jcm13020336
199. Boguszewski, C.L. Brazilian multicenter study on pegvisomant treatment in acromegaly / C.L. Boguszewski, M.K.P. Huayllas, L. Vilar [et al.] // Arch Endocrinol Metab. – 2019. – Vol. 63. – No 4. – P.328-336. doi:10.20945/2359-3997000000159
200. Araujo-Castro, M. Pegvisomant and pasireotide in PRL and GH co-secreting vs GH-secreting Pit-NETs / M. Araujo-Castro, B. Biagetti, E. Menéndez Torre [et al.] // Endocr Relat Cancer. – 2024. – Vol. 31. – No 7. – P.e240043. doi:10.1530/ERC-24-0043
201. Coopmans, E.C. Multivariable Prediction Model for Biochemical Response to First-Generation Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly / E.C. Coopmans, T.I.M. Korevaar, S.W.F. van Meyel [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2020. – Vol. 105. – No 9. – P.dgaa387. doi:10.1210/clinem/dgaa387
202. Godlewska-Nowak, M. Quantitative and qualitative assessment of a pituitary neuroendocrine tumor's T2-signal intensity in acromegaly - a call for unification / M. Godlewska-Nowak, A. Grochowska, G. Zieliński [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2024. – Vol. 15. – P.1441745. doi:10.3389/fendo.2024.1441745
203. Ruiz, S. Magnetic resonance imaging as a predictor of therapeutic response to pasireotide in acromegaly / S. Ruiz, J. Gil, B. Biagetti [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2023. – Vol. 99. – No 4. P.378-385. doi:10.1111/cen.14946
204. Древаль, А.В. Эффективность аналога соматостатина длительного действия Октреотида-депо в лечении больных с активной фазой акромегалии / А.В. Древаль, Ю.Г. Покрамович, Р.С. Тишенина // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – № 3. – С. 10–14. doi: 10.14341/probl201460310-14
205. Puig-Domingo, M. Molecular profiling for acromegaly treatment: a validation study / M. Puig-Domingo, J. Gil, M. Sampedro-Nuñez [et al.] // Endocr Relat Cancer. – 2020. – Vol. 27. – No 6. – P.375-389. doi:10.1530/ERC-18-0565
206. Basavilbaso, N.X.G. Pegvisomant in acromegaly: a multicenter real-life study in Argentina / N.X.G. Basavilbaso, M.C. Ballarino, D. Bruera [et al.] // Arch Endo-

crinol Metab. – 2019. – Vol. 63. – No 4. – P.320-327. doi:10.20945/2359-3997000000160

207. Yamaguchi, H. Long-term safety and treatment outcomes of pegvisomant in Japanese patients with acromegaly: results from the post-marketing surveillance / H. Yamaguchi, A. Shimatsu, A. Okayama, T. Sato // Endocr J. – 2020. – Vol. 67. – No 2. – P.201-210. doi:10.1507/endocrj.EJ19-0266

208. Neggers, S.J. Pegvisomant Treatment in Acromegaly / S.J. Neggers, A. Muhammad, A.J. van der Lely // Neuroendocrinology. – 2016. – Vol. 103. – No 1. – P.59-65. doi:10.1159/000381644

209. Marques-Pamies, M. Personalized Medicine in Acromegaly: The ACRO-FAST Study / M. Marques-Pamies, J. Gil, M. Sampedro-Nuñez [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2024. – Vol. 110. – No 1. – P.30-40. doi:10.1210/clinem/dgae444