

Современные возможности опухоль-ориентированной диагностики и лечения акромегалии

М.Б. Анциферов¹, А.В. Петряйкин², Т.М. Алексеева¹, Е.В. Пронин¹, А.Н. Хоружая², С.М. Тамаева³

¹ Эндокринологический диспансер ДЗМ, Москва, Россия

² Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий, Москва, Россия

³ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Modern possibilities of tumor-oriented diagnostics and treatment of acromegaly

M.B. Antsiferov¹, A.V. Petryaikin², T.M. Alekseeva¹, E.V. Pronin¹, A.N. Khoruzhaya², S.M. Tamaeva³

¹ Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Обоснование. Акромегалия является гетерогенным заболеванием, объединяющим множество гистологических подтипов соматотрофных опухолей, различающихся по клинико-патологическим проявлениям, конечному размеру, сценарию развития, иммунологическому профилю и чувствительности к лечению.

Цель исследования: проведение комплексной клинико-морфологической и радиологической стратификации соматотрофных опухолей с целью уточнения опухолевого морфотипа и прогнозирования успешности предлагаемого лечения.

Методы. Обследованы 82 больных акромегалией, перенесших нерадикальную аденомэктомию и длительно получавших аналоги соматостатина 1-й генерации (АС1). Результаты лечения были сопоставлены с клиническими, иммунофенотипическими и радиологическими особенностями соматотрофных опухолей.

Результаты. Установлено, что плотногранулированные соматотрофные опухоли (ПСО) отличались выраженной экспрессией 2-го подтипа (п/т) соматостатиновых рецепторов (СР) и хорошей чувствительностью к АС1, тогда как редкогранулированные соматотрофные опухоли (РСО) отличались большими размерами, низкой экспрессией 2-го п/т СР и резистентностью к АС1. При радиологическом исследовании ПСО и РСО проявляли сравнительную гипо- или гиперинтенсивность опухолевого сигнала на T2-взвешенных изображениях (ВИ) МРТ. По итогам лечения АС1 у больных ПСО достигнута биохимическая ремиссия, тогда как у пациентов с РСО сохранялась активность заболевания.

Заключение. Результаты работы подтверждают наличие принципиальных клинико-морфологических и радиологических различий между ПСО и РСО, а также необходимость дифференцированного подхода к фармакотерапии акромегалии. Величина снижения инсулиноподобного фактора роста-1 через 3–6 месяцев лечения более 55% от исходного уровня является дополнительным предиктором долгосрочной эффективности АС1. Внедрение показателя относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2 ВИ в клиническую практику позволит улучшить диагностику акромегалии и оптимизировать лечебную стратегию.

Ключевые слова: акромегалия, соматотрофные опухоли, подтипы соматостатиновых рецепторов, T2-взвешенные МР изображения, медикаментозная терапия, аналоги соматостатина

Для цитирования: Анциферов М.Б., Петряйкин А.В., Алексеева Т.М., Пронин Е.В., Хоружая А.Н., Тамаева С.М. Современные возможности опухоль-ориентированной диагностики и лечения акромегалии. Фарматека. 2023;30(3): 78-88. doi: 10.18565/pharmateca.2023.3.78-88

Background. Acromegaly is a heterogeneous disease combining many histological subtypes of somatotrophic tumors which differ in clinical and pathological manifestations, final size, development scenario, immunological profile, and sensitivity to treatment.

Objective. Comprehensive clinical, morphological and radiological stratification of somatotrophic tumors in order to clarify the tumor morphotype and predict the success of the proposed treatment.

Methods. We examined 82 patients with acromegaly who underwent non-radical adenomectomy and received 1st generation somatostatin analogues (SA1) for a long time. The results of treatment were compared with the clinical, immunophenotypic and radiological features of somatotrophic tumors.

Results. It was found that densely granulated somatotrophic tumors (DGST) were characterized by a pronounced expression of the 2nd subtype somatostatin receptors (SR) and good sensitivity to SA1, while sparsely granulated somatotrophic tumors (SGST) were larger, with low expression of the 2nd subtype SR and resistance to SA1. During radiological examination, DGST and SGST showed comparative hypo- or hyperintensity of the tumor signal on T2-weighted MRI. Based on the results of SA1 treatment, biochemical remission was achieved in patients with DGST, while disease activity remained in patients with SGST.

Conclusion. The results of the work confirm the existence of fundamental clinical, morphological and radiological differences between DGST and SGST, as well as the need for a differentiated approach to the pharmacotherapy of acromegaly. The magnitude of the decrease in insulin-like growth factor-1 after 3–6 months of treatment of more than 55% of the initial level was an additional predictor

of the long-term effectiveness of SA1. The introduction of the indicator of the relative intensity of the tumor signal on T2-weighted MRI into clinical practice will improve the diagnosis of acromegaly and optimize the treatment strategy.

Keywords: acromegaly, somatotrophic tumors, somatostatin receptor subtypes, T2-weighted MRI images, drug therapy, somatostatin analogues

For citations: Antsiferov M.B., Petryaikin A.V., Alekseeva T.M., Pronin E.V., Khoruzhaya A.N., Tamaeva S.M. Modern possibilities of tumor-oriented diagnostics and treatment of acromegaly. *Farmateka*. 2023;30(3):78-88. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2023.3.78-88

Актуальность

В настоящее время доказано, что акромегалия является не мономорфным, а гетерогенным заболеванием, объединяющим множество более или менее дифференцированных гистологических подтипов соматотрофных опухолей, различающихся клинико-патологическими проявлениями, конечным размером, сценарием развития, иммунологическим профилем и чувствительностью к лечению. Согласно классификации ВОЗ от 2022 г., среди нейроэндокринных гипофизарных соматотрофных опухолей выделяют 7 спорадических или генетически детерминированных гистологических подтипов. Чаще встречаются моноцеллюлярные (плотногранулированные, редкогранулированные, маммосоматотрофные) и бицеллюлярные (сомато-лактотрофные) неоплазии. Реже наблюдаются низкодифференцированные морфотипы (зрелые плюригормональные опухоли PIT1-линии, незрелые опухоли PIT1-линии и опухоли из ацидофильных стволовых клеток), характеризующиеся небольшой секреторной активностью, но ускоренным и инвазивным ростом [1–3].

Наиболее распространенными гистологическими подтипами, в первую очередь нуждающимися в дифференцированной диагностике, являются плотно- и редкогранулированные соматотрофные опухоли (ПСО и РСО), принципиально отличающиеся выраженностью цитоплазматического присутствия гормон роста (ГР)-содержащих гранул, рецепторным фенотипом, клиническим течением и лечебным прогнозом.

ПСО, наблюдаемые в 30–50% случаев, как правило, формируются в возрасте 40–60 лет, отличаются сохранной видовой специализацией, медленным интраселлярным ростом и высокой секреторной активностью. Данный

морфотип характеризуется поздней манифестацией, скрытым характером течения и маловыраженными соматическими изменениями, что, как правило, проявляется запоздалой диагностикой и широким спектром инвалидирующих полиорганных и обменных нарушений, негативно влияющих на качество и продолжительность жизни пациентов. Тем не менее сохранность рецепторного фенотипа с доминирующей экспрессией 2-го подтипа (п/т) соматостатиновых рецепторов (СР) в клетках ПСО проявляется хорошей чувствительностью к аналогам соматостатина 1-й генерации (АС1).

В 15–35% случаев причиной акромегалии являются менее дифференцированные РСО, проявляющиеся ускоренным экстраселлярным и инвазивным ростом, приводящим к развитию интракраниальной компрессии, зрительным и нейро-сосудистым нарушениям.

Для РСО характерна повышенная митогенная активность клеток ($Ki-67 > 3\%$), способствующая ускоренному нарастанию опухолевой массы. Сниженная экспрессия адгезивного белка Е-кадгерина приводит к нарушению межклеточных связей и обеспечивает опухолевым клеткам способность к инфильтративному росту, миграции и развитию отдаленных метастазов. В клетках РСО отмечается относительно меньшая плотность 2-го п/т СР, что обуславливает резистентность к АС1. Этот наиболее проблемный для курации морфотип манифестирует в молодом возрасте, отличается выраженным масс-эффектом, рецидивирующим течением и резистентностью к лучевому и медикаментозному воздействию. В связи с высоким риском малигнизации РСО внесены в группу агрессивных нейроэндокринных гипофизарных опухолей, требующих активного комбинированного лечения

и пожизненного динамического контроля [4–6].

В связи с гетерогенностью соматотрофных опухолей в научной литературе широко обсуждаются отдельные биомаркеры и обобщенные клинико-морфологические предикторные модели, способные прогнозировать возможность послеоперационной ремиссии, риск рецидива (или продолженного роста резидуальной опухоли), а также долгосрочную эффективность медикаментозного лечения с учетом иммунологического фенотипа и клинических характеристик соматотрофной опухоли [7, 8].

Комплекс лечебных мероприятий при акромегалии включает трансфеноидальную хирургию, медикаментозное лечение и лучевую терапию, причем, как правило, доминируют комбинированные схемы лечения. Методом выбора является эндоскопическая аденомэктомия с использованием трансназального трансфеноидального доступа, позволяющая при микроаденомах в 80–90% случаев достигать полной ремиссии заболевания. Однако в связи с запоздалой диагностикой у 70% вновь выявленных пациентов регистрируется макроаденома гипофиза с экстраселлярным и инвазивным ростом, что снижает эффективность радикальной аденомэктомии до 40–60% и требует подключения медикаментозной или лучевой терапии. К негативным прогностическим факторам нейрохирургического вмешательства относятся молодой возраст при постановке диагноза, высокое исходное содержание ГР и инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1), большие размеры опухоли и ускоренный ее рост, инвазия в твердую мозговую оболочку и кавернозный синус, эрозия дна турецкого седла, выявление при гистологическом исследовании редкогранулированной

опухоли. Около половины прооперированных пациентов с эндо-экстраселлярными опухолями гипофиза нуждаются во вторичной медикаментозной терапии в связи с наличием остаточной опухолевой ткани и сохраняющейся активностью заболевания [9, 10].

Современная фармакотерапия акромегалии включает препараты центрального и периферического действия. К первым относятся синтетические аналоги соматостатина, а также селективные агонисты дофамина (каберголин). Препарат периферического действия (пэгвисомант) является антагонистом рецепторов ГР, обеспечивающим достижение контроля акромегалии путем конкурентного блокирования его биологического действия.

Аналоги соматостатина (АС) занимают особое место в медикаментозном лечении акромегалии, поскольку обладают выраженным антисекреторным и антипролиферативным действием. В настоящее время выделяют 2 генерации АС, отличающиеся по доминирующему воздействию на определенные подтипы соматостатиновых рецепторов (СР). АС 1-й генерации (АС1) – октреотид и ланреотид, преимущественно связываются со 2-м п/т СР и потому наиболее эффективно действуют на больных с ПСО. Доказано, что контроль акромегалии при использовании ланреотида (Соматулин Аутожел) в качестве первичной или вторичной медикаментозной терапии (МТ) в селективной выборке наблюдается у 72–80% больных. При сниженной экспрессии 2-го п/т СР методом выбора является АС 2-й генерации (пасиреотид), действующий на 5-й подтип СР, который обладает наибольшим эффектом при лечении РСО. Чувствительность к АС, как правило, оценивается по величине ИРФ-1 и ИРФ-1 индекса (ИИ), характеризующего степень превышения концентрации ИРФ-1 верхней возрастной нормы. Согласно международным рекомендациям, критерием контроля акромегалии является величина ИИ ≤ 1 [11–13].

С учетом реально существующей множественности гистологических подтипов соматотропином, выбор оптимального лечебного препарата

напрямую зависит от совокупности клинических, радиологических и морфологических предикторов специфической рецепторной экспрессии. Это безусловно усложняет клиническую задачу, но в большей степени соответствует реальной ситуации. Если говорить о перспективных направлениях совершенствования диагностической и лечебной помощи больным акромегалией, то они связаны прежде всего с реализацией прецизионного и персонализированного подхода к лечению больных с синдромом акромегалии. Стратификация характерных признаков заболевания и практическая возможность определения конкретного опухолевого морфотипа позволяют не только предсказывать дальнейший характер клинического течения заболевания, но и подбирать больному оптимальную схему лечения, способную обеспечивать скорейшее достижение биохимической ремиссии.

На современном этапе перехода к персонализированной медицине первоочередными задачами, направленными на совершенствование опухоль-ориентированной диагностики и лечения пациентов с синдромом акромегалии в России, являются:

1. Внедрение в клиническую практику иммуногистохимического анализа (ИГА) опухолевой ткани для определения особенностей рецепторной экспрессии и выраженности пролиферативной активности опухолевых клеток.
2. Использование фармакотерапевтического тестирования для прогнозирования долгосрочной эффективности АС1 генерации и оптимизации лекарственной терапии.
3. Совершенствование радиологического обследования больных акромегалией с внедрением в итоговый протокол данных об интенсивности опухолевого сигнала на Т2-взвешенных МР изображениях для прогнозирования гистологического подтипа соматотрофных опухолей и чувствительности к АС.

Цель работы: проведение комплексной клиничко-морфологической и радиологической стратификации соматотрофных опухолей с целью уточнения опухолевого морфотипа и

прогнозирования успешности предлагаемого лечебного пособия.

Предикторы гистологического морфотипа и рецепторной экспрессии соматотрофных опухолей

В настоящее время «золотым» стандартом в дифференциальной диагностике морфологического строения соматотрофных опухолей является ИГА фрагментов удаленной опухоли, который позволяет судить об особенностях рецепторной экспрессии и пролиферативной активности опухолевых клеток. Это позволяет аргументированно использовать таргетный принцип МТ, гарантирующий достижение долгосрочного терапевтического успеха. Среди предикторов чувствительности к АС1 выделяют женский пол, старший возраст, небольшое превышение уровней ГР и ИРФ-1, наличие *GNAS*-мутации и плотногранулированной опухоли, высокую экспрессию 2-го подтипа СР, низкую величину пролиферативного индекса Ki-67, выраженный ответ на острый тест с октреотидом, а также выявление гипointенсивной опухоли на Т2-взвешенных МР изображениях. Напротив, присутствие *AIP*-мутации, редкогранулированной опухоли, гиперинтенсивного опухолевого сигнала на Т2-взвешенных изображениях ассоциируются с низкой чувствительностью к АС1 [11, 14–16].

Методы

Проведено ретроспективное клиничко-морфологическое сопоставление с целью изучения клинических и иммунофенотипических особенностей ПСО и РСО, влияющих на сценарий клинического течения и чувствительность к традиционной терапии АС1. Обследованы 82 пациента (29 мужчин) с акромегалией, перенесших нерадикальную аденомэктомию и длительно принимавших АС1 продленного действия. Гистологический и иммуногистохимический анализы фрагментов биопсийного материала проведены в Референс-центре иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (директор – член-корреспондент РАН

Н.Г. Мокрышева). PCO подтверждена у 49, PCSO – у 33 больных. Гендерное соотношение в группах было сходное, доля мужчин составила 36,7 и 36,4% соответственно. В качестве вторичной МТ больные получали ланреотид (Соматулин Аутожель 120 мг/28–56 дней), октреотид (Октреотид Депо, Октреотид Лонг – 10–30 мг/28 дней). Длительность лечения составила $29,9 \pm 20,4$ месяца (Me – 23,5 месяца).

Дизайн исследования одобрен ЛЭК при РМАНПО.

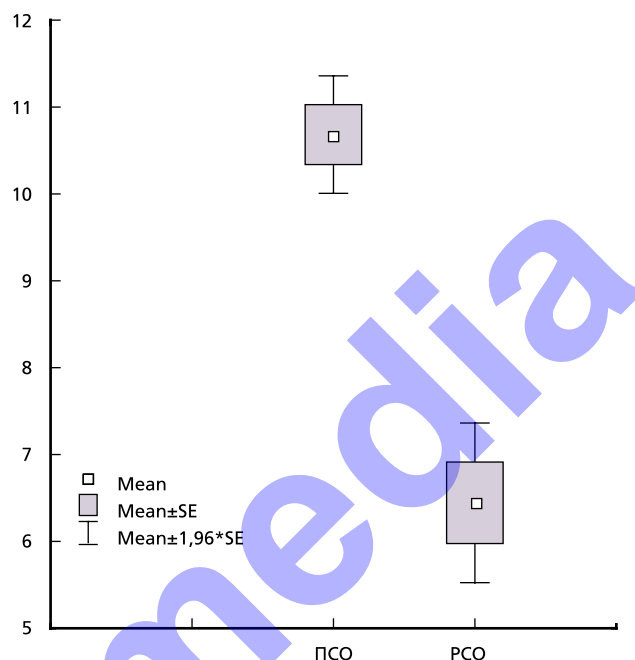
Результаты и их обсуждение

В табл. 1 и 2 представлены сравнительные иммунологические и клинические характеристики выделенных групп пациентов (PCO, PCSO). Выявлено наличие статистически значимых различий между основными иммунологическими показателями, которое подтверждает присутствие разных рецепторных фенотипов, обуславливающих чувствительность к AC1.

Как следует из табл. 1, PCO отличаются от PCSO более высоким титром АТ к ГР, доминирующей экспрессией 2-го п/т СР, более высокой разницей и соотношением баллов по IRS (immunoreactive score) между 2-м и 5-м подтипами СР, а также меньшей пролиферативной активностью опухолевых клеток.

Как следует из табл. 2, больные PCO статистически значимо отличаются более старшим возрастом диагноза, меньшей гормональной активностью, небольшими размерами опухоли и хорошей чувствительностью к AC1 на всем протяжении лечебного периода. Экспрессия 2-го п/т в PCO составляет $10,7 \pm 2,2$ против $6,6 \pm 3,5$ баллов IRS в

Рис. 1. Экспрессия 2-го п/т СР в PCO и PCSO (баллы IRS)



PCO ($p=0,0001$). Напротив, больные PCSO обладают прямо противоположными характеристиками с низкой чувствительностью к AC1, обусловленной в первую очередь меньшей экспрессией 2-го п/т СР (рис. 1).

На рис. 2 представлена динамика уровня ИРФ-1 на фоне длительного лечения AC1 в зависимости от опухолевого морфотипа. На графике видно, что у больных с PCO уже через 3 месяца от начала лечения AC1 достигнута медикаментозная ремиссия, которая сохранялась на всем протяжении МТ. Напротив, пациентам с PCSO, несмотря на длительное лечение AC1 в макси-

мальных дозах с подключением каберголина, так и не удалось достичь биохимической ремиссии. В последующем эта проблема решена добавлением к терапии пэгвисоманта (рис. 2).

В отличие от пациентов с PCO, у больных с PCSO в силу низкой экспрессии 2-го п/т СР длительный прием AC1 в максимальных дозах не привел к желаемой биохимической ремиссии, поскольку не был соблюден принцип таргетной терапии. Таким образом, определение рецепторного фенотипа является ведущим условием адекватного планирования лекарственной терапии.

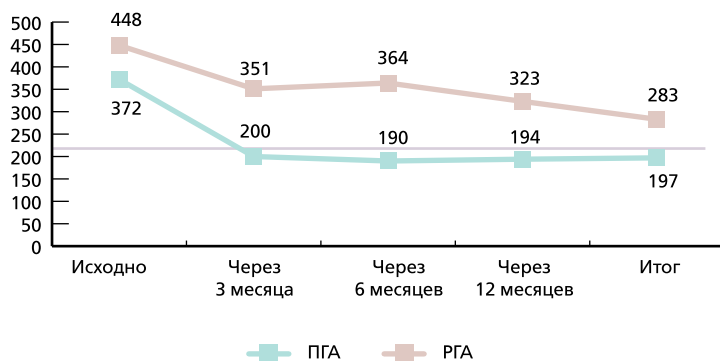
Таблица 1. Результаты ИГА пациентов с PCO и PCSO [M (s)]

	% клеток с АТ к ГР	Экспрессия 2 п/т СР по IRS (баллы)	Экспрессия 5 п/т СР по IRS, баллы	Разница баллов 2-5 СР	Соотношение 2/5 СР	Ki-67, %
PCO	82,8±14,9	10,7±2,2	4,4±3,1	6,2±2,7	3,5±2,6	4,6±3,1
PCSO	67,1±25,0	6,6±3,5	5,9±3,0	0,6±4,4	1,5±1,6	8,5±8,7
p	0,0217	0,0000	0,0372	0,0000	0,0001	0,0148

Таблица 2. Сравнительные клинические и гормональные характеристики больных PCO и PCSO [M (s)]

	Возраст диагноза, годы	Уровень ИРФ-1 до МТ (нг/мл)	Исходный объем опухоли (см³)	% снижения ИРФ-1 на фоне лечения AC1 через			Итоговая величина ИИ
				3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	
PCO	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
PCSO	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

Рис. 2. Динамика уровня ИРФ-1 [нг/мл (Ме)] на фоне лечения АС1 у больных с ПСО и РСО



Фармакотерапевтическое тестирование

Практика показала, что эффективность препаратов центрального действия зависит непосредственно от рецепторного фенотипа опухолевых клеток (экспрессии 2-го, 5-го п/т СР и D2-рецепторов). Следует отметить, что значительная часть пациентов в силу разных причин не имеет иммунофенотипического «паспорта» (наличие противопоказаний или отказ от операции, отсутствие морфологической лаборатории, необходимых реагентов, низкое качество биопсийного материала и т.п.). Отсутствие необходимых сведений служит причиной лечения методом *ex juvantibus* без надежной гарантии на успех. Согласно литературным данным, при традиционной фармакотерапии АС1 в качестве препарата 1-й линии достижение контроля акроме-

галии в неселективной выборке наблюдается в 40–55% случаев. Это создает известные клинические проблемы для большой когорты частично резистентных и «нечувствительных» пациентов, включая прогрессирование полиорганных нарушений и продолженный рост опухоли вследствие недифференцированного подхода к МТ [17–19].

Несмотря на существующие данные, согласно которым у 25% больных, длительно получающих АС1 в максимальных дозах, не удается достичь контроля акромегалии, тем не менее сохраняется практика многолетнего ожидания клинического эффекта и инертности в изменении лечебной стратегии, способствующих дальнейшему повышению коморбидности «резистентных» пациентов. Такой подход наиболее опасен для больных с РСО, отличающихся высоким риском малигнизации.

К сожалению, в настоящее время отсутствует согласованное мнение относительно контрольного срока для оценки феномена первичной резистентности. Одни авторы предлагают 12-месячный срок пробного лечения АС. Другие считают, что уровень ГР через 3 месяца и содержание ИРФ-1 в крови через 6 месяцев от начала лечения служат предиктором эффективности дальнейшей лекарственной терапии. На современном этапе в случае отсутствия данных о рецепторном фенотипе опухолевых клеток могут быть использованы иные предикторы эффективности МТ АС, к которым относятся оценочные пробы с октреотидом и сигнифором, фармакотерапевтическое тестирование и определение интенсивности опухолевого сигнала на Т2-взвешенных МР изображениях [20–23].

Фармакотерапевтическое тестирование позволяет косвенно оценивать не только рецепторный фенотип опухолевых клеток, но и интактность пострецепторных механизмов, принимающих непосредственное участие в реализации супрессивного действия АС1 на секрецию ГР. В табл. 3. представлены результаты внутригруппового корреляционного анализа между величинами снижения уровня ИРФ-1 (в %) на всем протяжении лечения (через 3, 6, 12 месяцев от начала терапии и при последнем визите). Величина снижения уровня ИРФ-1 через 3 и 6 месяцев лечения АС1 обратно коррелирует с его итоговыми результатами (табл. 3).

В табл. 4 представлены результаты корреляционного анализа между сте-

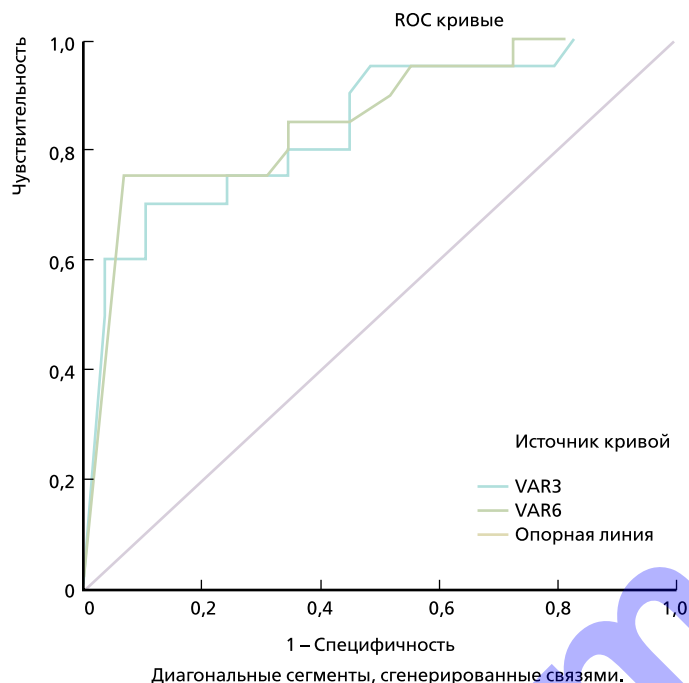
Таблица 3. Корреляционная связь между величинами снижения ИРФ-1 (в %) через 3, 6, 12 месяцев и итоговым уровнем ИИ на фоне лечения АС1 ($p < 0,0001$)

Снижение ИРФ-1 (%) от начала лечения		Снижение ИРФ-1 (%) от начала лечения, месяцы		Итоговый уровень ИИ
		через 6	через 12	
Снижение ИРФ-1 (%) от начала лечения	Через 3 месяца	0,81	0,81	-0,60
	Через 6 месяцев	–	0,69	-0,73
	Через 12 месяцев	–	–	-0,57

Таблица 4. Корреляция между величинами снижения уровня ИРФ-1 на различных сроках лечения АС1 и выраженностью рецепторной экспрессии

Снижение уровня ИРФ-1 (%) после начала лечения через:	Экспрессия 2-го п/т СР (баллы по IRS)	Разница баллов по IRS между 2-м и 5-м п/т СР	Соотношение баллов IRS между 2-м и 5-м п/т СР
3 месяца	0,44	0,47	0,43
p	0,0005	0,0002	0,0009
6 месяцев	0,37	0,46	0,46
p	0,0087	0,0009	0,0010
12 месяцев	0,47	0,34	0,28
p	0,0005	0,0161	0,0460

Рис. 3. Прогностическая значимость величин снижения уровня ИРФ-1 через 3 и 6 месяцев для оценки эффективности долгосрочного лечения АС1



пению снижения уровня ИРФ-1 (%) в выбранных временных интервалах и экспрессией 2-го п/т СР, а также разницей и соотношением 2-го и 5-го подтипов. Наличие прямой корреляции между величинами снижения уровня ИРФ-1 и выраженностью абсолютной и относительной экспрессии 2-го подтипа СР указывает на прогностическую значимость данных показателей для оценки рецепторного фенотипа опухолевых клеток. Таким образом, результаты 3–6-месячного фармакотерапевтического тестирования коррелируют с абсолютной и относительной экспрессией 2-го п/т СР опухолевых клеток и могут служить предиктором гистологического подтипа соматотрофной опухоли и эффективности долгосрочного лечения АС1.

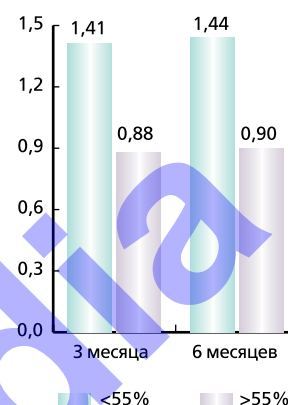
Результаты ROC-анализа прогностических возможностей 3–6-месячных фармакотерапевтических маркеров для оценки долгосрочной эффективности лечения представлены на рис. 3.

Площадь под кривой маркера 3-месячного лечения составила 0,841 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,725–0,957), 6-месячного лечения – 0,853 (95% ДИ: 0,741–0,966); чувстви-

тельность предикторов составила 70 и 75%, специфичность – 83 и 88% соответственно. Отрезные точки снижения ИРФ-1 через 3 и 6 месяцев составили 55% от исходного уровня (рис. 3). Как показали результаты ретроспективного анализа, у больных с уровнем снижения ИРФ-1 через 3 месяца от начала лечения менее или более 55% величина итогового ИИ составила $1,56 \pm 0,65$ против $0,90 \pm 0,22$ ($p=0,0000$), а через 6 месяцев – $1,65 \pm 0,65$ против $0,98 \pm 0,28$ ($p=0,0000$) соответственно (рис. 4).

Таким образом, использование фармакотерапевтического тестирования позволяет судить о рецепторном фенотипе опухолевых клеток и о долгосрочной эффективности АС1. Снижение ИРФ-1 >55% от исходного уровня через 3–6 месяцев лечения АС1 свидетельствует о сохранности как рецепторного аппарата, так и пострецепторных механизмов и предсказывает стойкую биохимическую ремиссию. Напротив, отсутствие биохимического и опухолевого ответа на предлагаемое лечение пациентов с РСО, входящих в группу высокого риска, предполагает своевременный переход на другие формы лечения.

Рис. 4. Итоговые величины ИИ при снижении ИРФ-1 через 3–6 месяцев менее или более 55% от исходного уровня на фоне лечения АС1 (Ме)

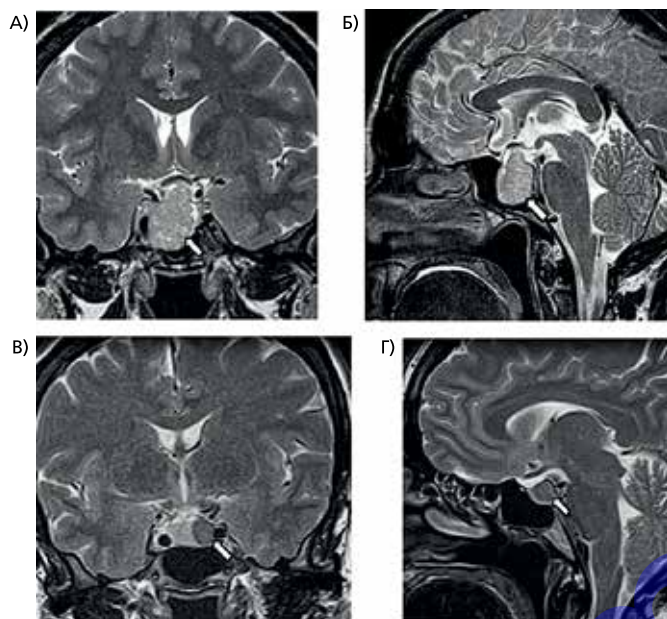


Представленные выводы согласуются с мнением M. Puig-Domingo et al., которые предлагают оценивать чувствительность к АС1 по итогам 6-месячного лечения в максимальных дозах с последующей стратификацией по величине ИИ. При этом выделяются следующие группы больных: А) чувствительные к АС1 (ИИ <1), Б) частично резистентные ($1,0 < \text{ИИ} < 1,3$) и В) резистентные к АС1 (ИИ $\geq 1,3$). Поскольку, согласно международным рекомендациям, критерием контроля акромегалии является величина ИИ ≤ 1 , то последние две группы, претерпевшие терапевтическую неудачу, нуждаются в фармакологическом маневре [24].

Определение сравнительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-взвешенных МР изображениях

За последние десятилетия накопились научные данные, указывающие на возможность с помощью МРТ судить не только о наличии неоплазии гипоталамуса, его размерах и направлении роста, но и предсказывать присутствие конкретного морфотипа соматотрофной опухоли, а следовательно, его клинические свойства. Исследования показали, что в отличие от других тропных опухолей ГР-секретирующие неоплазии отличаются вариативностью интенсивности сигнала на T2 ВИ МРТ, что свиде-

Рис. 5. Примеры T2-взвешенных МРТ-изображений пациентов из созданной базы до инициирования лечения



А) Б) – корональные и сагитальные изображения РСО; В) Г) – аналогичные МРТ проекции у пациентки с ПСО. РСО имеет большую интенсивность сигнала относительно серого вещества головного мозга, тогда как ПСО выглядит более «темным» образованием. Аденомы на рисунках обозначены белыми стрелочками.

тельствует об их патоморфологическом различии.

Связь между T2-взвешенной интенсивностью сигнала опухоли гипофиза и ответом на вторичную МТАС1 у пациентов с акромегалией впервые изучена М. Puig-Domingo et al. Были обследованы 62 пациента с активной акромегалией, прошедших нерадикальное хирургическое вмешательство. Резидуальная опухоль была классифицирована на гипер- и гипоинтенсивные неоплазии на T2 ВИ. В дальнейшем пациенты в течение 12 месяцев получали АС1 в максимально эффективных дозах с последующим гормональным и МР-контролем. Было отмечено, что уже через 6 месяцев у 71% пациентов с T2-гипоинтенсивностью наступила нормализация уровня ИРФ-1 по сравнению с 20% пациентов с T2-гиперинтенсивными опухолями. Через 12 месяцев лечения у 62% больных T2-гипоинтенсивной группы сохранялся контроль акромегалии, тогда как в гиперинтенсивной группе положительной динамики не наблюдалось. Авторы заключают, что использование показателя интен-

сивности опухолевого сигнала позволяет прогнозировать долгосрочную результативность вторичной МТАС1 [25]. Последующие работы подтвердили первоначальные результаты. Было продемонстрировано, что T2-взвешенный сигнал МРТ прогнозирует реакцию соматотропиномы не только на АС1, но и на АС2, поскольку наличие гиперинтенсивного опухолевого сигнала служит показанием к назначению аналога соматостатина 2-й генерации (Пасиреотида ЛАР), влияющего на 5-й п/т СР [24, 26, 27].

При сравнительном исследовании показано, что высокая относительная интенсивность сигнала на T2 ВИ характерна для редкогранулированных соматотрофных опухолей (РСО), отличающихся большими размерами, слабой грануляцией и резистентностью к АС1. Напротив, плотногранулированные соматотрофные опухоли (ПСО), как правило, отличаются низкой сравнительной интенсивностью опухолевого сигнала, замедленным ростом и хорошей чувствительностью к АС1. Потенциальные преимущества

использования интенсивности опухолевого сигнала на T2 ВИ закреплены в международных рекомендациях для дифференцированной диагностики соматотрофных опухолей и оптимизации лечебного пособия [13, 28, 29].

В настоящее время радиологами используются 3 способа классификации интенсивности опухолевого сигнала на T2 ВИ – один качественный (визуальный) и два количественных (метод соотношения сигналов и метод трех тканей) [30].

Качественный метод наиболее простой и включает визуальную оценку интенсивности опухоли относительно окружающих тканей. Для этого применяется корональное T2 ВИ опухоли гипофиза. В качестве контрольной ткани используется серое вещество лобной доли. Опухоль регистрируется как гипоинтенсивная при опухолевом сигнале ниже серого вещества или как гиперинтенсивная при сигнале выше серого вещества. Этот способ легкодоступен для опытного радиолога, однако лишен стандартизации и воспроизводимости в силу вариабельности субъективного восприятия.

Способ соотношения сигналов предполагает сравнение интенсивности двух зон интересов (опухоли и нормальной ткани гипофиза) с вычислением относительной интенсивности. При этом оптимальной зоной интереса является здоровая часть гипофиза, которую легче обозначить при наличии микроаденомы. В качестве основы для сравнения можно использовать серое вещество височной доли, поскольку оно имеет схожую интенсивность сигнала с нормальной тканью гипофиза. Другие авторы в качестве компаратора предлагают использовать серое или белое вещество лобной доли, путамен, варолиев мост или ножку мозжечка.

Способ трех тканей включает количественную оценку интенсивности трех зон интересов (опухоли, серого вещества и ткани белого вещества). Трехтканевый метод более дифференцированный, позволяющий также выделять изоинтенсивные опухоли. Согласно расчетам, относительная гиперинтенсивность опухоли регистрируется при значениях интенсивности сигнала выше серого вещества, изоинтенсивность – при

85

Рис. 6. Относительная интенсивность сигнала ПСО и РСО на T2 ВИ
[Me (25/75%) Min/Max]

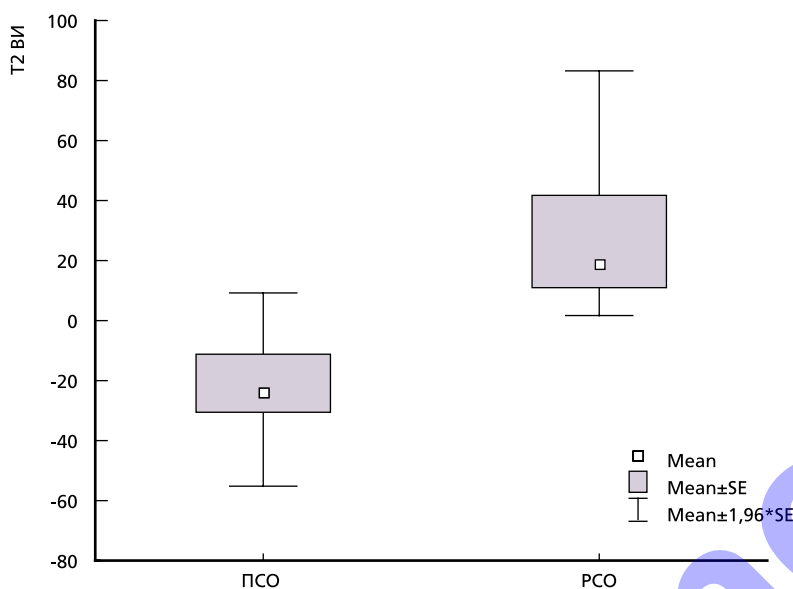
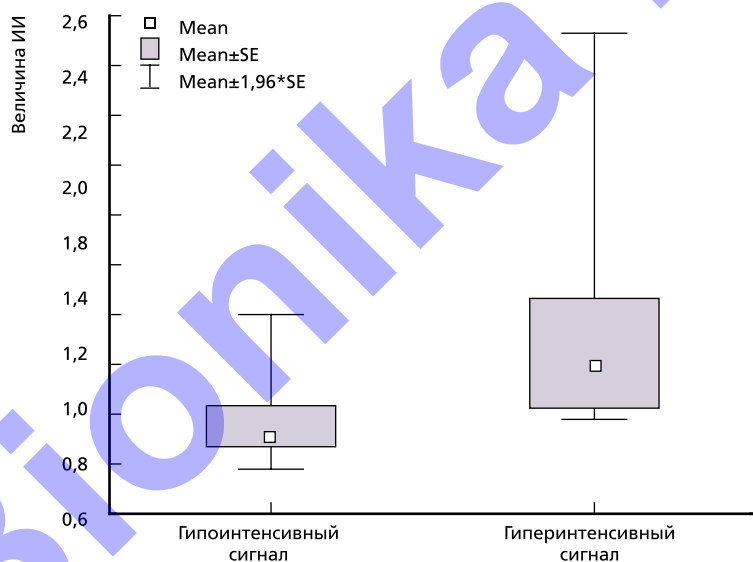


Рис. 7. Итоговая величина ИИ у больных с относительным гипо- и гиперинтенсивными сигналами на T2 ВИ



Полученные результаты пилотного исследования показали, что при визуальной оценке ПСО выглядят более «темными» относительно серого вещества головного мозга и сохранной ткани аденогипофиза, тогда как РСО, напротив, отличаются более ярким изображением относительно ткани сравнения (рис. 5).

При проведении количественной оценки во всех проанализированных случаях установлено, что ПСО имеют статистически значимый низкий относительный сигнал на T2 ВИ по сравнению с РСО: $-22,2 \pm 18,8$ против $28,6 \pm 26,5$ ($p=0,0011$). При сопоставлении до- и послеоперационных МРТ-исследований показано, что оперативное вмешательство не влияет на

исходную интенсивность опухолевого сигнала резидуальной опухоли. Это доказывает валидность послеоперационного анализа и согласуется с литературными данными (рис. 6) [25].

В связи с немногочисленной выборкой в данном пилотном исследовании авторам не удалось выявить значимых различий в отношении исходной гормональной активности, объемных характеристик, выраженности инвазии соматотропином в окружающие ткани и особенностей накопления и вымывания контраста. Все эти сведения мы намерены обсудить позже по мере накопления клинического материала. Однако, по данным ИГА, выявлено статистически значимое межгрупповое различие, касающееся экспрессии 2-го п/т СР: $10,6 \pm 1,9$ против $5,7 \pm 3,4$ балла по IRS ($p=0,0031$), разницей и соотношением 2-го и 5-го п/т: $7,6 \pm 2,7$ против $0,6 \pm 4,8$ ($p=0,041$) и $5,5 \pm 3,7$ против $1,7 \pm 1,9$ ($p=0,0216$), у больных гипо- (ПСО) и гиперинтенсивными (РСО) опухолями соответственно. Наблюдаемое абсолютное или относительное доминирование 2-го п/т СР у больных с гипоинтенсивным относительным сигналом отразилось на итоговой величине ИИ на фоне лечения АС1: $0,97 \pm 0,19$ против $1,36 \pm 0,52$ у пациентов с гиперинтенсивным относительным сигналом ($p=0,0157$; рис. 7).

В данной работе представлен первый отечественный опыт цифровой радиологической дифференциальной диагностики соматотрофных опухолей, результаты которого согласуются с литературными данными. В работе L. Liu et al. показано, что у 83,3% больных ПСО сравнительная интенсивность опухолевого сигнала на T2 ВИ была <1 , тогда как у 53% больных с РСО >1 . В исследовании F. Tortora et al. предпринята оценка 12-месячной эффективности первичной МТ АС1 у «наивных» больных акромегалией с T2-гипо- и гиперинтенсивными опухолями. Критериями эффективной терапии считались снижение уровней ИРФ-1 $\geq 50\%$, ГР $\geq 80\%$ от исходного уровня, а также уменьшение опухолевого объема $\geq 20\%$. Результаты показали более выраженные биохимический и опухолевый ответы больных с гипо-

интенсивными опухолями по сравнению с гиперинтенсивными. Авторы заключают, что T2-взвешенная МРТ представляет собой потенциальный инструмент для уточнения патоморфологического строения соматотрофных опухолей, клинического прогноза и наиболее оптимальной схемы лечения [35–37].

Также указывается, что гистологическая структура опухолевой ткани и ее радиологическая характеристика служат манифестным проявлением определенного клеточного фенотипа, тесно ассоциированного с эффективностью к АС. Отмечено, что сочетание выраженной экспрессии 2-го подтипа СР и гипоинтенсивности опухолевого сигнала на T2-взвешенных МР изображениях характеризуется как соматостатин-чувствительный морфологический фенотип с хорошим лечебным прогнозом при использовании АС1 [15, 20, 35]. Это подчеркивает эффективность и надежность комплексного

обследования для решения клинических задач.

Заключение

Таким образом, существующая множественность гистологических подтипов соматотрофных опухолей вызывает необходимость совершенствования методов клинко-морфологической стратификации с целью уточнения опухолевого морфотипа и прогнозирования успешности предлагаемого лечебного пособия. Внедрение в клиническую практику клинических, радиологических и морфологических методов опухоль-ориентированной диагностики будет способствовать расширению возможностей диагностического поиска и реализации персонализированного подхода к лечению пациентов с синдромом акромегалии.

Представленные предварительные данные подтверждают наличие значимых количественных различий относительной интенсивности опухолево-

го сигнала на T2 ВИ между ПСО и РСО, что в дальнейшем может быть использовано в дифференциальной диагностике соматотрофных опухолей и прогнозировании лечебных исходов. Как было показано, гипоинтенсивные опухоли отличаются большей чувствительностью к АС1 по сравнению с гиперинтенсивными соматотропинами, что следует учитывать при назначении лекарственной терапии. Поскольку МРТ головного мозга obligatно проводится при обследовании всех пациентов с акромегалией, представляется практически важным включение показателя интенсивности сигнала на T2 ВИ в унифицированный протокол радиологического анализа.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Akirov A., Asa S.L., Amer L., et al. The Clinicopathological Spectrum of Acromegaly. *J Clin Med*. 2019;8(11):1962. Doi: 10.3390/jcm8111962
2. Asa S.L., Kucharczyk W., Ezzat S. Pituitary acromegaly: not one disease. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(3):C1–C4. Doi: 10.1530/ERC-16-0496.
3. Asa S.L., Ezzat S. An Update on Pituitary Neuroendocrine Tumors Leading to Acromegaly and Gigantism. *J Clin Med*. 2021;10(11):2254. Doi: 10.3390/jcm10112254
4. Lopes M.B.S. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol*. 2017;134(4):521–35. Doi: 10.1007/s00401-017-1769-8.
5. Asa S.L., Mete O., Perry A., Osamura R.Y. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6–26. Doi: 10.1007/s12022-022-09703-7.
6. Kontogeorgos G., Thodou E., Osamura R.Y., Lloyd R.V. High-risk pituitary adenomas and strategies for predicting response to treatment. 2022;21(1):1–14. Doi: 10.1007/s42000-021-00333.
7. Ezzat S., Caspar-Bell G.M., Chik C.L., et al. Predictive markers for postsurgical medical management of acromegaly: a systematic review and consensus treatment guideline. *Endocr Pract*. 2019;25(4):379–93. Doi: 10.4158/EP-2018-0500.
8. Lu L., Wan X., Xu Y., et al. Prognostic Factors for Recurrence in Pituitary Adenomas: Recent Progress and Future Directions. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(4):977. Doi: 10.3390/diagnostics12040977.
9. Tomasik A., Stelmachowska-Banas M., Maksymowicz M., et al. Clinical, hormonal and pathomorphological markers of somatotroph pituitary neuroendocrine tumors predicting the treatment outcome in acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:957301. Doi: 10.3389/fendo.2022.957301.
10. Taweesomboonyat C., Oearsakul T. Prognostic Factors of Acromegalic Patients with Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma After Transsphenoidal Surgery. *World Neurosurg*. 2021;146:e1360–e1366. Doi: 10.1016/j.wneu.2020.12.013
11. Gadelha M.R., Wildemberg L.E., Kasuki L. The Future of Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(2):297–308. Doi: 10.1210/clinem/dgab726.
12. Antsiferov M.B., Alekseeva T.M., Pronin E.V., Pronin V.S. Predictors of acromegaly clinical history and treatment effectiveness (based on Moscow register data). *Endocrinology (News, Opinions, Training)*. 2020;10(3):26–38. Doi: 10.33029/2304-9529-2020-9-3-26-38.
13. Fliseriu M., Biller B.M.K., Freda P.U., et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1–13. Doi: 10.1007/s11102-020-01091-7.
14. Petersenn S., Houchard A., Sert C., et al. Predictive factors for responses to primary medical treatment with lanreotide autogel 120 mg in acromegaly: post hoc analyses from the PRIMARYS study. *Pituitary*. 2020;23(2):171–81. Doi: 10.1007/s11102-019-01020-3.
15. Durmus E.T., Atmaca A., Kefeli M., et al. Age, GH/IGF-1 levels, tumor volume, T2 hypointensity, and tumor subtype rather than proliferation and invasion are all reliable predictors of biochemical response to somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly: A clinicopathological study. *Growth Horm IGF Res*. 2022;67:101502. Doi: 10.1016/j.ghir.2022.101502.
16. Pronin E.V., Antsiferov M.B., Alekseeva T.M., et al. Optimization of drug treatment of acromegaly (clinical and morphological comparison). *Pharmateca*. 2022;29(4):44–52. Doi: 10.18565/pharmateca.2022.4.44–52.
17. Coopmans E.C., Korevaar T.I.M., van Meyel S.W.F., et al. Multivariable Prediction Model for Biochemical Response to First-Generation Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly. *J*

- Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):dgaa387. Doi: 10.1210/clinem/dgaa387.
18. Chiloiro S., Costa D., Lauretta R., et al. Partial response to first generation SSA guides the choice and predict the outcome of second line therapy in acromegaly. *Endocrine.* 2022;78(2):343–53. Doi: 10.1007/s12020-022-03158-w.
 19. Pronin V.S., Antsiferov M.B., Alekseeva T.M., Dorofeeva L.G. The Present and future of pharmacotherapy of acromegaly. *Pharmateca.* 2012;16:20–8.
 20. Kasuki L., Wildemberg L.E., Gadelha M.R. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(3):R89–R100. Doi: 10.1530/EJE-17-1006.
 21. Angelousi A., Koumarianou A., Chatzellis E., Kaltsas G. Resistance of neuroendocrine tumors to somatostatin analogs. *Expert Rev of Endocrinology Metab.* 2023;18(1):33–52. Doi: 10.1080/17446651.2023.2166488.
 22. Puig-Domingo M., Bernabeu I., Pico A., et al. Pasireotide in the Personalized Treatment of Acromegaly *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:648411. Doi: 10.3389/fendo.2021.648411
 23. Nista F., Corica G., Castelletti L., et al. Clinical and Radiological Predictors of Biochemical Response to First-Line Treatment With Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly: A Real-Life Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:677919. Doi: 10.3389/fendo.2021.677919.
 24. Puig-Domingo M., Gil J., Sampedro-Nunez M., et al. Molecular profiling for acromegaly treatment: a validation study. *Endocr Relat Cancer.* 2020;27:375–89. Doi: 10.1530/ERC-18-0565.
 25. Puig-Domingo M., Resmini E., Gomez-Anson B., et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4973–78. Doi: 10.1210/jc.2010-0573.
 26. Coopmans E.C., Schneiders J.J., El-Sayed N., et al. T2-signal intensity, SSTR expression, and somatostatin analogs efficacy predict response to pasireotide in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(6):595–605. Doi: 10.1530/EJE-19-0840.
 27. Ku C.R., Melnikov V., Zhang Z., Lee E.J. Precision Therapy in Acromegaly Caused by Pituitary Tumors: How Close Is It to Reality? *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020;35(2):206–16. Doi: 10.3803/EnM.2020.35.2.206.
 28. Dogansen S.C., Yalin G.Y., Tanrikulu S., et al. Clinicopathological significance of baseline T2-weighted signal intensity in functional pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018;21(4):347–54. Doi: 10.1007/s11102-018-0877-3.
 29. Gadelha M.R., Barbosa M.A., Lamback E.B., et al. Pituitary MRI Standard and Advanced Sequences: Role in the Diagnosis and Characterization of Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):1431–40. Doi: 10.1210/clinem/dgab901.
 30. Ferres A., Reyes L., Di Somma A., et al. Neuroendocrine Tumors (PitNET): Tertiary Reference Center, Single Senior Surgeon, and Long-Term Follow-Up. *Cancers (Basel).* 2022;15(1):267. Doi: 10.3390/cancers15010267.
 31. Shen M., Zhang Q., Liu W., et al. Predictive value of T2 relative signal intensity for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Neuroradiology.* 2016;58(11):1057–65. Doi: 10.1007/s00234-016-1728-4.
 32. Lewis D., Roncaroli F., Kearney T., et al. Quantitative Magnetic Resonance-Derived Biomarkers as Predictors of Function and Histotype in Adenohypophyseal Tumours. *Neuroendocrinology.* 2022;112:276–86. Doi: 10.1159/000516823.
 33. Bonneville F., Riviere L-D., Petersen S., et al. MRI T2 signal intensity and tumor response in patients with GH-secreting pituitary macroadenoma: PRIMARYS post-hoc analysis. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(3):155–64. Doi: 10.1530/EJE-18-0.
 34. Potoraci I., Petrossian P., Daly A.F., et al. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(11):871–81. Doi: 10.1530/ERC-16-0356.
 35. Liu C-X., Wang S-Z., Heng L-J., et al. Predicting Subtype of Growth Hormone Pituitary Adenoma based on Magnetic Resonance Imaging Characteristics. *J Comput Assist Tomogr.* 2022;46(1):124–30. Doi: 10.1097/RCT.0000000000001249.
 36. Tortora F., Negro A., Grasso L.F.S., et al. Pituitary magnetic resonance imaging predictive role in the therapeutic response of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Gland Surg.* 2019;8(Suppl 3):S150–58. Doi: 10.21037/gs.2019.06.04.
 37. Alhambra-Exposito M.R., Ibanez-Costa A., Moreno-Moreno P., et al. Association between radiological parameters and clinical and molecular characteristics in human somatotropinomas. *Sci Rep.* 2018;8:6173. Doi: 10.1038/s41598-018-24260-y.

Поступила / Received: 21.03.2023

Принята в печать / Accepted: 30.03.2023

Автор для связи: Евгений Вячеславович Пронин, врач-эндокринолог, Эндокринологический диспансер ДЗМ, Москва, Россия; r-wp@mail.ru
Corresponding author: Evgeniy V. Pronin, Endocrinologist, Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; r-wp@mail.ru

ORCID:

Анциферов М.Б. (Antsiferov Mikhail B.), <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>
 Петрайкин А.В. (Petrayaikin Alexey V.), <https://orcid.com/0000-0003-1694-4682>
 Алексеева Т.М. (Alekseeva Tatiana M.), <https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>
 Пронин Е.В. (Pronin Evgeniy V.), <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>
 Хоружая А.Н. (Khoruzhaya Anna N.), <https://orcid.com/0000-0003-4857-5404>
 Тамаева С.М. (Tamaeva Safi M.), <https://orcid.com/0009-0006-4140-0942>