

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АКТГ- СЕКРЕТИРУЮЩИХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

APPLICATION CATHETERIZATION OF CAVERNOUS SINUSES AND PET FOR THE DIAGNOSIS OF ACTH-SECRETING PITUITARY ADENOMAS

**K. Tihonov
V. Cherebillo
V. Dragoon**

Summary. The article presents the results of histological examination of the surgical material of ACTH-secreting pituitary adenomas. Data analysis was carried out on patients hospitalized in the neurosurgical department of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University from 2015 to 2022, who underwent endoscopic transsphenoidal adenectomy for ACTH-secreting pituitary adenomas. The issue of postoperative management of patients with corticotropinomas remains open and an important aspect in the treatment is a histological examination of the tumor with the possibility of predicting the benign course and the likelihood of recurrence of the disease.

Keywords: Pituitary adenoma, ACTH-secreting, corticotropinoma, histology, immunohistochemical examination.

Тихонов Константин Владиславович

Аспирант, ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
y94@bk.ru

Чербило Владислав Юрьевич

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
cherebillo@mail.ru

Драгун Вадим Михайлович

К.м.н., доцент, Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова; главный нейрохирург ленинградской области, заместитель главного врача по хирургии Ленинградской областной клинической больницы
dragun_vm@mail.ru

Аннотация. В статье представлены результаты гистологического исследования операционного материала АКТГ-секретирующих аденом гипофиза. Анализ данных проводился на пациентах госпитализированных в нейрохирургическое отделение ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова с 2015 по 2022 г., которым была выполнена эндоскопическая трансфеноидальная аденомэктомия по поводу АКТГ-секретирующих аденом гипофиза. Вопрос послеоперационного ведения пациентов с кортикотропиномами остаётся открытым и важным аспектом в лечении является гистологическое исследование опухоли с возможностью прогнозирования доброкачественного течения и вероятности рецидивирования заболевания.

Ключевые слова: аденома гипофиза, АКТГ-секретирующая, кортикотропинома, гистология, иммуногистохимическое исследование.

Введение

Кортикотропинома — аденома гипофиза, вырабатывающая АКТГ, выявляется практически в 100% случаев болезни Иценко-Кушинга [1]. Особенностью этого вида аденом гипофиза является склонность к злокачественной трансформации с последующим метастазированием. Методом выбора при лечении БК в настоящее время является трансфеноидальная эндоскопическая аденомэктомия (ТСЭА) [3–5,23].

Течение и клиническая картина данной опухоли гипофиза разнообразна и зависит как от уровня гормональной активности, так и от размеров опухоли. В обоих случаях при экстраселлярном росте опухолей

может происходить повреждение окружающих структур центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Подавляющее большинство кортикотропином являются доброкачественными новообразованиями. Однако вопрос, касающийся определения прогноза дальнейшего течения аденом гипофиза и эффективности различных видов лечения, остается открытым. Так, за последние несколько десятилетий проведено множество исследований для определения маркеров, которые могут быть ассоциированы с течением аденом гипофиза и повышенным злокачественным потенциалом: инвазивным ростом в окружающие структуры ЦНС, развитием рецидивов после различных видов лечения и появлением метастазов. В результате исследованы многочисленные молекулярные и иммуногистохимические маркеры, ко-

торые могут указывают на агрессивный потенциал аденом гипофиза.

Происхождение и патогенез АКТГ-продуцирующих опухолей. АКТГ-продуцирующие опухоли различной локализации происходят из группы клеток диффузной нэйроэндокринной системы (ДНЭС) [6,7]. Развитие любых опухолей — это стадийный процесс, включающий в себя инициацию, промоцию и прогрессию новообразований. Молекулярно-биологические исследования показали, что первично возникает активирующая мутация кортикотрофа, ведущая к моноклональной экспансии единственной трансформированной клетки. Это подтверждается наличием генных мутаций в исходных клетках — аллельная потеря в 1 lq13 (в 28% кортикотропином), мутации типа *gsp* (в 6%) [8,9]. Смешанные полигормональные кортикотропиномы, секретирующие, кроме АКТГ, гормон роста (ГР), пролактин и др., возникают из мультипотентных клеток-предшественников *de novo*. Некоторые авторы полагают [10], что поведение таких опухолей более агрессивное. Для уточнения деталей патогенеза полигормональных кортикотропином требуются дальнейшие исследования [11]. Роль промоторов в активизации уже трансформированных питуцитов (кортикотрофов) в процессах гиперплазии и роста опухоли играют гипоталамические гормоны в совокупности с местными ростовыми факторами [12]. Избыточная секреция кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), проопиомеланокортина (ПОМК), связанная с развитием гипертрофических изменений в паравентрикулярном и аркуатном ядрах гипоталамуса, дефект ингибирующих гормонов являются стимулами для чрезмерной клеточной пролиферации и способствуют опухолевой прогрессии [13].

Важную роль в развитии АКТГ-продуцирующих опухолей гипофиза играют такие местные ростовые факторы, как сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (СЭРФ), эпидермальный фактор роста, цитокины — интерлейкин-1, интерлейкин-6; фактор, подавляющий лейкемию, грелин. Полагают, что влияние ростовых факторов на клетки осуществляется через трансмембранные рецепторы. Факторы роста контролируют генную экспрессию, детерминацию и пролиферацию клеток гипофиза. Очевидно, что гиперэкспрессия ростовых факторов может приводить к неконтролируемому размножению кортикотрофов, в то время как продукция и активность факторов с антипролиферативной функцией снижаются (кортикотропин-ингибирующий фактор, соматостатин и дофамин).

В процессе онкогенеза на фоне постоянной избыточной стимуляции КРГ, ПОМК ГР кортикотрофы приобретают аномальную чувствительность к неспецифическим стимулам [1] за счет избыточной экспрессии

на мембранах этих клеток рецепторов к КРГ (R1), к вазопрессину (V3), к ГР [18,19]. После связывания с этими рецепторами соответствующих лигандов происходят активный синтез предшественников ПОМК и избыточного количества АКТГ, а также дифференцировка и повышенная пролиферация клеток.

Важнейшую роль в регуляции функции гипофиза играют соматостатин и дофамин, вызывая снижение гиперсекреции гормонов и уменьшение пролиферации клеток за счет воздействия на G-белки и снижения концентрации цАМФ в норме. В опухоли эти процессы нарушаются за счет изменения состава G-белков (*gsp*-мутации) и функциональной связи между молекулами рецепторов и эффекторами [20]. Роль рецепторов к соматостатину и допамину в кортикотропиномах и других АКТГ-продуцирующих опухолях до сих пор мало изучена. В кортикотропиномах ослаблено воздействие факторов, ингибирующих рост опухоли [20].

Рецепторы соматостатина обнаружены практически во всех органах и в большинстве опухолей различного происхождения. По данным количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и иммуногистохимического исследования (ИГХИ), выявлена экспрессия рецепторов соматостатина 3-го и 5-го субтипов в 50–83% кортикотропином, а 1-го субтипа — в 33% [21,22]. Изучение рецепторов соматостатина в кортикотропиномах необходимо для определения целесообразности назначения пациентам с БИК различных аналогов соматостатина.

Целью данного исследования было изучить патоморфологические особенности АКТГ-секретирующих аденом гипофиза и оценить их влияние на вероятность рецидивирования опухолевого процесса.

Пациенты и методы

В исследование включены 40 пациентов, госпитализированных в нейрохирургическое отделение ФБГОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова с 2015 по 2022 г., которым была выполнена эндоскопическая трансназальная аденомэктомия. В послеоперационном периоде у 20 пациентов была достигнута стойкая ремиссия, 20 пациентов были прооперированы повторно, ввиду развития рецидива опухолевого процесса.

Диагноз БИК устанавливался на дооперационном этапе по результатам гормональных анализов и инструментальных методов диагностики. При отсутствии визуализации аденомы гипофиза по результатам МРТ, а также при микроаденомах гипофиза, размерами <15мм, пациентам проводился селективный забор крови

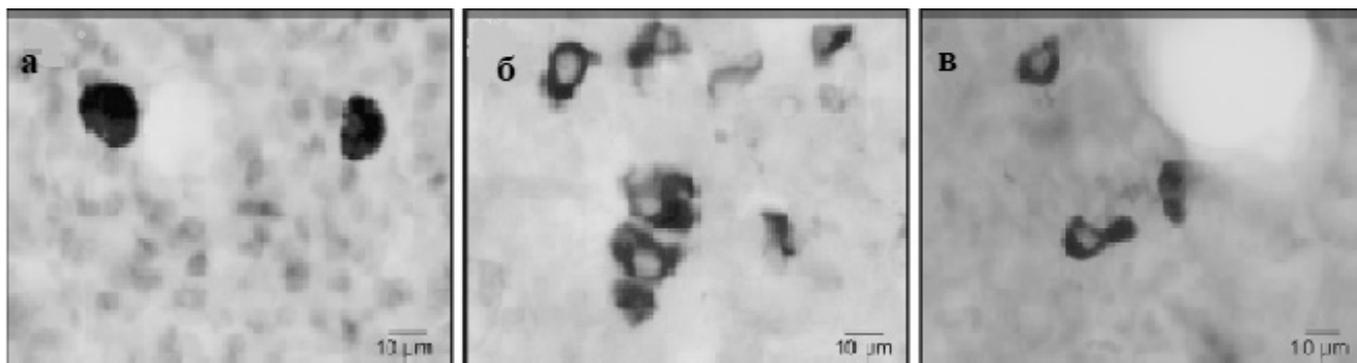


Рис.1. Клетки, продуцирующие гормоны: а-адренокортикотропный гормон (АКТГ), б-соматотропный гормон (СТГ), в-пролактин (ПРЛ).

из нижних каменистых синусов. Диагноз «БК» считали подтвержденным, если при иммуногистохимическом исследовании (ИГХИ) операционного материала была выявлена экспрессия АКТГ в клетках удаленной аденомы гипофиза. У пациентов с отрицательными результатами ИГХИ в послеоперационном периоде диагноз подтверждали при развитии ремиссии гиперкортицизма.

Гистологическая характеристика опухоли применима на начальном этапе морфологической диагностики аденом и не отражает их функционального состояния. Гистологическое исследование кортикотропином с окраской гематоксилином и эозином показала, что наиболее часто встречаются базофильные кортикотропиномы. Нередко в их клеточный состав, помимо базофильных клеток, входят эозинофильные или хромофобные [14].

В результате сдавления ткани аденом в турецком седле или сосудистых нарушений при быстром росте опухолей нередко развиваются некроз и кровоизлияния. Кистозные изменения были обнаружены у 5 пациентов (12,5%), что, вероятно, является следствием дистрофических и атрофических процессов с трансформацией выходящего из клеток секрета в кистозную жидкость.

Иммунорфологическая характеристика. По результатам ИГХИ можно судить, что бигормональные кортикотропиномы встречаются чаще моногормональных. Это связано с происхождением аденом из клеток ДНЭС. Такие аденомы характеризуются тем, что в их состав входят клетки с разным типом секреторной активности, или в одних клетках и даже в одних и тех же гранулах содержатся 2 гормона [15]. Ввиду избыточной секреции доминирующего гормона, особенность течения заболевания была в пользу гиперсекреции АКТГ и проявлялась типичной клинической картиной болезни Иценко-Кушинга. Повышение в крови уровня других

гормонов обычно не регистрируется по разным причинам: малое количество клеток опухоли, способных секретировать их; синтез неполноценных молекул гормонов; нарушение проникновения в кровотоки и быстрый распад. При ИГХИ кортикотропином обычно выявляется такое сочетание гормонов: АКТГ-СТГ, АКТГ-ПРЛ [14].

Кроме того, при помощи ИГХИ возможно определение маркеров биологического поведения опухолей, которые, вероятно, позволят установить прогноз дальнейшего течения заболевания. Экспрессия галектина-3 выявлена в опухолях гипофиза, секретирующих АКТГ или пролактин. Галектин-3 способствует росту опухоли, угнетает апоптоз, влияет на ангиогенез новообразования и обеспечивает его метастазирование [16].

Ki-67 — это белок, который экспрессируется делящимися клетками во все активные фазы клеточного цикла и отсутствует в покоящихся клетках. Ki-67 считается специфическим маркером пролиферации, с помощью которого определяют ростовую фракцию опухоли. Ki-67 значительно чаще определяется в инвазивных аденомах гипофиза, чем в неинвазивных, и чаще выявляется в рецидивных опухолях по сравнению с первичными очагами [17].

Выводы

По результатам патоморфологического исследования АКТГ-секретирующих аденом гипофиза было выполнено сравнение двух групп пациентов по 20 человек. У первой группы пациентов в послеоперационном периоде достигнута стойкая ремиссия, у второй отмечалось рецидивирование заболевания. Явной взаимосвязи между патоморфологическими особенностями опухоли и вероятности рецидивирования не наблюдается. У всех пациентов, по клеточному составу, аденомы были базофильными. При ИГХИ большинство аденом являются бигормональными с доминирующей секрецией АКТГ.

Индекс пролиферации Ki-67 в АКТГ-секретирующих аденомах гипофиза в нашем исследовании варьировал от 0 до 3% у одного пациента с ремиссией значение достигло 5%, у двоих пациентов с ремиссией — 3,7%, у одного

пациента с рецидивом — 3,6%. Несмотря на то, что Ki-67 >3% ассоциирован со злокачественным потенциалом, наблюдение за этим больным в течение года не выявило признаков злокачественного роста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / Мельниченко, Г.А. [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2015. — Т. 61. — № 2. —
2. Григорьев А.Ю. Нейрохирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко — Кушинга и акромегалией // Международный эндокринологический журнал. — 2011. — Т. 5. — № 37.
3. Postoperative Complications of Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery: A Meta-Analysis / J. Fang [et al.] // Physicians Surg Pak. — 2018. — Vol. 28, № 7. — P. 554–559.
4. Dallapiazza, R.F. Outcomes of endoscopic transsphenoidal pituitary surgery / R.F. Dallapiazza, J.A. Jane Jr. // Endocrinol Metab Clin North Am. — 2015. — Vol. 44, № 1. — P. 105–115.
5. Starke, R.M. Endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing disease: techniques, outcomes, and predictors of remission / R.M. Starke, D.L. Reames, C.J. Chen // Neurosurgery. — 2013. — Vol. 72, № 2. — P. 240–247
6. Бычков М.Б., Дребуадзе Э.Н., Большакова С.А. // Практическая онкол. — 2005. — Т. 6, N 4. — С. 213–217.
7. Имянитов Е.Н. // Практическая онкол. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 202–204.
8. Amar AP, Weiss MH (2003) Pituitary anatomy and physiology. Neurosurg Clin N Am 14:11–23.
9. Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. // Практическая онкол. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 220–225.
10. Marcello D., Shlomo M. // Arq. Brasil. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 49, N 5. — P. 12–14.
11. Марова Е.И. Нейроэндокринология. Клинические очерки. — Ярославль. 1999. — С. 7–40; 132–138.
12. Machado M., de Sa S., Correa-Giannelia M.L. et al. // Hormones. — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 57.
13. Пальцев М.А., Пауков В.С., Улумбекова Э.Г. Патология. — М., 2002. — С. 432–439.
14. McKeever P.E., Koppelman M.C, Metcalf D. et al. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 14, N 4. — P. 765–789.
15. Kontogeorgos G. // Hormones. — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 28.
16. Jin I., Kiss D., Ruebel K. // Endocr. Pathol. — 2005. — Vol. 16, N2. — P. 107–114.
17. Mastronardi L. // Abstract 6-th European Workshop on Pituitary Adenomas. — Berlin, 1995. — P. 33.
18. LiVolsi V.A., Asa S.L. Endocrine Pathology. — Edinburgh, 2002. — P. 46–48.
19. Machado M., de Sa S., Correa-Giannelia M. L. et al. // Hormones. — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 57.
20. Spada A., Vallar L. // Trends Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 71, N3. — P. 355–360.
21. Boscaro M., Bertherat J., Ludlam W. et al. // Hormones. — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 56.
22. Hoffland L.J., van der Hoek J., Feelders R. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 152, N 4. — P. 645–654.
23. Черемилло, В.Ю. Эндоскопическая трансфеноидальная хирургия аденом гипофиза / В.Ю. Черемилло, А.В. Полежаев, В.Р. Гофман // Журн«Нейрохирургия» — 2007. — № 2. — С 75.

© Тихонов Константин Владиславович (y94@bk.ru),

Черемилло Владислав Юрьевич (cherebillo@mail.ru), Драгун Вадим Михайлович (dragun_vm@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»