

# Новые подходы к диагностике и классификации аденом гипофиза

Расширенный реферат статьи Syro L.V., Rotondo F., Ramirez A., et al. Progress in the Diagnosis and Classification of Pituitary Adenomas // Front Endocrinol (Lausanne), 2015, Vol. 6, Art. 97.

Реферат подготовлен О.И. Виноградской.

Аденомы гипофиза встречаются в практике врачей довольно часто. Классификация аденом основана на их размере, инвазии в рядом расположенные структуры, гормональной активности, клинической манифестации, морфологических характеристиках, ответе на лечение и частоте рецидивов. Также аденомы делятся на спорадические и семейные. В большинстве случаев аденомы являются доброкачественными, однако некоторые из них склонны к рецидивированию, несмотря на проводимое лечение. Другой проблемой является гормональная активность аденом гипофиза. Новые способы ранней диагностики и пересмотр классификации аденом позволяют определить подгруппы пациентов со схожими характеристиками, что даст возможность найти индивидуальный подход в лечении каждого пациента. В данной статье мы рассмотрим новые подходы к диагностике и классификации подгрупп пациентов с аденомами гипофиза, лечение которых будет зависеть от подтипа аденомы.

## Введение

Аденомы гипофиза относятся к доброкачественным образованиям и составляют примерно 15–20 % от всех интракраниальных опухолей [1]. Клинические проявления заболевания представлены нарушением функции гипофиза, неврологическим дефицитом (особенно нарушением зрения) и/или инвазией параселлярно и/или в сфеноидальные синусы. Нормализация уровня гормонов при гормонально активных аденомах гипофиза представляет собой непростую задачу [2]. Морфологически аденомы гипофиза представляют собой гетерогенную группу опухолей [4]. Изначально их считали только спорадическими опухолями, однако постепенно стали появляться данные, что некоторые из них ассоциированы с семейными синдромами [3].

Надлежащая классификация аденом гипофиза, наряду с их ранней диагностикой, имеет первостепенное значение для лечения и определения прогноза [5]. Аденомы гипофиза классифицируют по клиническим, радиологическим и эндокринологическим характеристикам, по размеру и степени инвазии. До недавнего времени аденомы гипофиза подразделялись в зависимости от окраски гематоксилин-эозином на базофильные, ацидофильные, амфифильные и

хромофобные. По мере накопления новых данных, особенно результатов иммуногистохимических исследований, возникла новая классификация, основанная на способности аденом продуцировать гормоны. Электронная микроскопия принесла новые данные о типе клеток аденом и их ультраструктуре.

Несмотря на используемые протоколы в лечении аденом гипофиза, некоторые из них имеют агрессивное течение с тенденцией к выраженному росту, инвазией в окружающие ткани и склонностью к рецидивированию [6]. В настоящее время у нас нет признаков или биомаркеров, на основании которых можно было бы определить агрессивность аденом на раннем этапе диагностики [7]. В некоторой степени определить агрессивность аденомы помогает гистологическое исследование. В данной статье обсуждаются новые подходы к диагностике акромегалии и других подтипов аденом гипофиза, которые, по мнению авторов, заслуживают особого внимания в связи с их характерным течением, специфической диагностикой, лечением и наблюдением.

## Новые подходы к диагностике

*Ранняя диагностика акромегалии*  
Несмотря на то что для акромегалии характерна типичная клини-

ческая картина, постановка диагноза запаздывает на несколько лет. Постепенные изменения внешности, как правило, не заметны ни для самого пациента, ни для членов его семьи, друзей, врачей. Даже в настоящее время с учетом имеющихся чувствительных лабораторных тестов время постановки диагноза от момента манифестации заболевания существенно не сократилось. Наблюдение за 324 пациентами с акромегалией в одной клинике, но в разные периоды времени не показало различий между этими двумя группами по клиническим симптомам, размерам аденом и времени запаздывания постановки диагноза [8]. За последние 25 лет диагностика акромегалии на основании клинической картины практически не улучшилась, поэтому были предложены новые подходы для ранней диагностики заболевания. Так, используя фотографии пациентов с диагностированной акромегалией, Miller провел интересный эксперимент. Для оценки фотографий были привлечены врачи общей практики, эти же фотографии были загружены в компьютерную программу. Диагностическая точность компьютерной программы составила 86 %, а врачей общей практики — только 26 % [9]. Похожее исследование было



Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа	
<b>Аденома гипофиза</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Распространенность 40 %</li> <li>В 15 % случаев является первым признаком заболевания</li> <li>Пролактин 60 %</li> <li>Гормон роста 25 %</li> </ul>
<b>Комментарии</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Обычно макроаденома</li> <li>Часто имеется резистентность к медикаментозной терапии</li> <li>Высокая частота рецидивов</li> <li>Редко удается добиться нормализации уровня гормонов</li> </ul>

Семейные изолированные аденомы гипофиза	
<b>Аденома гипофиза</b>	<p><b>AIP-мутация</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ГР или ГР/пролактин 78–84 %</li> <li>Пролактин 11–13 %</li> <li>Гормонально неактивная аденома 5–7 %</li> </ul> <p><b>AIP-мутация не обнаружена</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ГР или ГР/пролактин 59 %</li> <li>Пролактин 25 %</li> <li>Гормонально неактивная аденома 15 %</li> </ul>
<b>Комментарии</b>	<p><b>У пациентов с AIP-мутацией</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Обычно макроаденомы</li> <li>Инвазивный рост на момент постановки диагноза</li> <li>Выраженная продукция гормона роста</li> </ul>

Карни-комплекс	
<b>Аденома гипофиза</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гиперплазия соматотрофов</li> <li>Соматотропинома 10–15 %</li> </ul>
<b>Комментарии</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Активный поиск Карни-комплекса необходимо проводить у пациентов с лентигинозом и синдромом Кушинга или акромегалией</li> </ul>

AIP — арилуглеводородный рецептор взаимодействующего белка; PRKAR1A — регуляторная субъединица 1-α протеинкиназы; ГР — гормон роста; АКТГ — аденокортикотропный гормон [3, 11, 21–23].

**Рисунок.** Характеристика спорадических и семейных аденом гипофиза

проведено и Schneider [10], в котором точность диагностики акромегалии по изменению черт лица на фотографиях пациентов для компьютерной программы составила 71,9 %, для экспертов — 63,2 % и для интернов — 42,1 %. Получается, что в обоих исследованиях компьютерная программа оказалась точнее врачей. Таким образом, оценка фотографий с помощью специальной компьютер-

ной программы позволяет диагностировать акромегалию на ранней стадии даже у пациентов, не попадающих на первый взгляд под подозрение. Этот инновационный подход открывает возможность того, что в ближайшем будущем, используя специализированное программное обеспечение, мобильные приложения, диагноз акромегалии будет устанавливаться на самой ранней стадии.

## Новые подходы к классификации

### Семейные аденомы гипофиза

Новые исследования показали, что некоторые аденомы гипофиза ассоциированы с семейными синдромами [3, 11], представляющими группу заболеваний с различными генетическими дефектами и разными фенотипами. Семейные формы аденом гипофиза встречаются в рамках синдрома множественных

эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1), изолированных семейных аденом гипофиза (FIPA) и Карни-комплекса (рисунк). Реже в рамках семейных форм встречаются соматотропиномы/параганглиомы [12], бластома гипофиза [13] и X-связанный акрогигантизм [14, 15]. Обсуждение этих заболеваний останется за рамками данной статьи.

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) представляет собой аутосомно-доминантное заболевание и характеризуется сочетанием опухолей гипофиза, паращитовидных желёз, эндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и коры надпочечников [16]. В основе заболевания лежит инактивация локализованного на хромосоме 11 (регион 11q13) гена *MEN1*, ответственного за синтез менина. Менин является классическим опухолевым супрессором, регулирующим транскрипцию, стабильность генома, пролиферацию. Отсутствие менина приводит к опухолевой трансформации клеток. У 5–10 % пациентов с синдромом МЭН-1 мутации гена *MEN1* не обнаруживаются. У совсем небольшого числа пациентов была обнаружена мутация гена *CDKN1B*. Обусловленный этой мутацией синдром был назван МЭН-4 [17]. Мутация гена *MEN1* обнаруживается у 70–95 % пациентов с синдромом МЭН-1. Также у большинства таких пациентов имеются указания на наличие ближайших родственников с синдромом МЭН-1 [16]. Диагноз устанавливается при наличии хотя бы двух эндокринных опухолей, характерных для синдрома, или в случае сочетания одной опухоли, типичной локализации и указаний в анамнезе на наличие родственника первой линии с синдромом МЭН-1. Аденомы гипофиза обнаруживаются у 10–60 % пациентов с МЭН-1. Именно аденомы гипофиза в 15 % случаев являются первым проявлением данного синдрома, при этом аденомы гипофиза, ассоциированные с синдромом МЭН-1, отличаются от спорадических аденом [18]. Для них характерна манифестация в более раннем возрасте, высокая частота макроаденом, часто

резистентных к медикаментозной терапии, с высокой частотой рецидива [18]. В основном аденомы представлены пролактиномой и соматотропиномой [19]. Другие виды аденом встречаются реже. В 90 % случаев при МЭН-1 встречается первичный гиперпаратиреоз, поэтому во всех случаях кажущихся на первый взгляд спорадических аденом гипофиза необходимо исключать гиперплазию/аденому/карциному паращитовидных желёз. Именно такой подход позволяет своевременно выявить пациентов с МЭН-1 (рисунк). При иммуногистохимическом исследовании удаленной ткани аденомы гипофиза при МЭН-1 в ядре клеток можно обнаружить менин [20].

Изолированные семейные аденомы гипофиза (FIPA) характеризуются наличием аденом гипофиза у двух или более членов одной семьи. До сих пор распространенность FIPA остается неизвестной, но, вероятно, является такой же, как и у МЭН-1 [21]. У 20 % семей с FIPA обнаружена мутация гена в регионе кодирования арилуглеводородного рецептора — взаимодействующего белка (*AIP*). При этом у 20 % пациентов младше 18 лет со спорадическими аденомами гипофиза также обнаруживается мутация *AIP* [11]. Для FIPA характерен аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью и большой вариабельностью между семьями. Семьи с FIPA разделяются на семьи с *AIP*-мутацией и без *AIP*-мутации, а в зависимости от фенотипа — на гомотипные, когда у членов семьи встречается один и тот же тип аденомы гипофиза, и гетерогенные, когда у членов семьи встречаются аденомы гипофиза разных типов. Между пациентами с *AIP*-мутацией и без *AIP*-мутации имеются некоторые различия (рисунк). Так, у пациентов с *AIP*-мутацией манифестация заболевания возникает достаточно рано (в 20–24 года), в основном заболевают мужчины (63,5 %), и в большинстве случаев (85 %) аденомы гипофиза представлены соматотропиномой или соматопролактиномой. У таких пациентов соматотропиномы достигают огромных размеров и часто склонны к инвазии

[22] (рисунк). В настоящее время недостаточно данных для оценки поведения аденом у пациентов, не имеющих *AIP*-мутацию. Диагноз FIPA, обусловленной мутацией *AIP*, выставляется на основании тщательного изучения секреторной активности аденомы гипофиза, данных визуализирующих методов исследования и гистологического описания. У пациентов с *AIP*-мутацией обнаруживается снижение экспрессии белка ядерного транслокатора арилуглеводородного рецептора (*ARNT*) и увеличение числа арилуглеводородных рецепторов (*AHR*) в ядрах клеток аденомы [23, 24]. Такое увеличение ядерных рецепторов *AHR* свидетельствует о потере сигнала от фосфодиэстеразы 2 типа, которая в норме регулирует циклический аденозин монофосфат (*cAMP*). Потеря сигнала сопровождается повышением концентрации *cAMP*, что в последующем приводит к образованию аденомы гипофиза [25].

Карни-комплекс представляет собой аутосомно-доминантный синдром, характеризующийся поражением кожных покровов (голубые невусы, пятнистая пигментация кожи, лентигиноз), развитием миксомы сердца, акромегалии, псаммоматозных меланотических шванном, злокачественных новообразований щитовидной железы, множественных гипозоогенных узловых образований щитовидной железы и пигментной узелковой гиперплазией надпочечников, проявляющейся синдромом Кушинга [26]. У большинства лиц с Карни-комплексом была выявлена инактивирующая мутация в гене *PRKAR1A*. Этот ген кодирует регуляторную субъединицу 1- $\alpha$  протеинкиназы А. Диагноз устанавливается на основании сочетания двух из вышеперечисленных проявлений или при наличии одного проявления в комбинации с инактивирующей *PRKAR1A* мутацией или с указанием в анамнезе на родственника первой линии с Карни-комплексом. Клиническая манифестация достаточно вариабельна даже среди членов одной семьи. В 1/3 случаев течение заболевания похоже на спорадическую форму аденом гипофиза. Самым частым проявлением Карни-комплекса (70 %) являются лен-

тигиноз, представляющий собой небольшие (2–10 мм) коричневаточерные пятна на губах, веках, ушах, наружных половых органах. Их можно обнаружить как при рождении, так и в период пубертата [26]. В большинстве случаев (60 %) эндокринным проявлением является АКТТ-независимый синдром Кушинга, обусловленный пигментной узелковой гиперплазией надпочечников, на втором месте — акромегалия как следствие соматотропиномы или гиперплазии передней доли гипофиза.

Во всех случаях обнаружения на первый взгляд спорадических аденом гипофиза необходимо провести дообследование для исключения семейной формы, поскольку течение и ответ на терапию у наследственных аденом хуже [18]. Необходимо исключить первичный гиперпаратиреоз, который встречается у 90 % пациентов с МЭН-1. Если имеются подозрения на наличие МЭН-1, то необходимо провести исследование по выявлению мутации *MEN1*. У пациентов младше 18 лет с аденомой гипофиза или у пациентов моложе 30 лет с макроаденомой необходимо провести скрининг на *AIP* и/или *MEN1* мутации [27]. У пациентов с лентигиномом в сочетании с синдромом Кушинга или акромегалией имеется высокая вероятность наличия Карни-комплекса (рисунок) [28].

## Новые подходы к морфологической классификации

### *Соматотропиномы*

Соматотропиномы составляют примерно 10–15 % от всех опухолей гипофиза и делятся на два типа: густогранулированные и слабогранулированные. Густогранулированные аденомы являются ацидофильными опухолями с высокой секрецией гормона роста [5, 29]. При иммуногистохимическом исследовании в перинуклеарном пространстве клеток таких аденом обнаруживается низкомолекулярный кератин. Слабогранулированные аденомы состоят из хромофобных и умеренно ацидофильных клеток с менее активной секрецией гормона роста. В цитоплазме содержатся парануклеарные

сферические зоны с выраженной экспрессией кератина. Присутствие таких фиброзных тел является очень характерным признаком для этого типа аденом [30]. Недавно проведенные исследования показали связь между этими подтипами опухолей и течением заболевания [31, 32]. Доктор Cuevas-Ramos с помощью кластерного анализа провел оценку клинических, гистологических и радиологических характеристик пациентов с акромегалией [31]. Все пациенты с акромегалией были разделены на три группы в зависимости от морфологических характеристик и агрессивности опухоли, ответа на лечение, экспрессии соматостатинных рецепторов, маркеров клеточного старения и исхода заболевания. В группу 1 вошли пациенты с макроили микросоматотропиномами, состоящими из густогранулированных клеток. Для таких аденом характерна высокая экспрессия соматостатинных рецепторов 2 подтипа и p21, ингибитора циклин-зависимой киназы [33, 34]. Вторую группу составили пациенты с соматотропиномами со смешанной грануляцией: густо- и слабогранулированными. В третью группу вошли пациенты со слабогранулированными соматотропиномами. Оказалось, что именно у пациентов третьей группы преобладали макроаденомы с агрессивным течением. Исход у таких пациентов был крайне неблагоприятным, несмотря на применение различных способов лечения. Такое разделение на густо- и слабогранулированные соматотропиномы позволяет определить их агрессивность и прогноз заболевания, что может быть полезным при наборе пациентов в клинические исследования [5, 35, 36]. Оценка экспрессии соматостатинных рецепторов 2 и 5 подтипов помогает прогнозировать эффективность лечения [37–39].

### *Аденомы из клеток Crooke*

АКТТ-секретирующие аденомы составляют примерно 10–15 % от всех опухолей гипофиза и представлены тремя морфологическими типами. Самым часто встречаемым типом являются густогранулированные аденомы, состоящие из базофильных или амфифильных, PAS-позитивных клеток, иммунопозитивных

по АКТТ и низкомолекулярному кератину в перинуклеарном пространстве. При электронной микроскопии вокруг ядер обнаруживаются многочисленные секреторные гранулы и пучки нитей кератина. Такой тип аденом характерен для пациентов с болезнью Кушинга и синдромом Нельсона. Второй тип кортикотропином — слабогранулированные аденомы, он встречается довольно редко. При иммуногистохимическом исследовании обнаруживается низкомолекулярный кератин и различная активность в отношении секреции АКТТ.

Аденомы из клеток Crooke относятся к третьему типу АКТТ-секретирующих опухолей [40]. В 1935 г. Crooke впервые описал гистологические характеристики аденогипофиза у пациентов с синдромом Кушинга. Он заметил, что в присутствии АКТТ-секретирующей аденомы в неопухолевых кортикотрофах образуется интрацитоплазматическое гиалиновое кольцо. Это и есть клетки Crooke, т.е. кортикотрофы, которые при избытке глюкокортикоидов активно начинают накапливать перинуклеарный кератин. При иммуногистохимическом исследовании с помощью Cam5.2 вокруг ядер визуализируется плотное гиалиновое кольцо со сдвигом процесса синтеза АКТТ ближе к клеточной мембране. У ряда пациентов с АКТТ-секретирующими аденомами в большинстве клеток обнаруживаются массивные скопления гиалина, как в клетках Crooke при избытке глюкокортикоидов [40]. Причины, по которым клетки продолжают продуцировать АКТТ, при этом имея выраженные скопления гиалина, до сих пор остаются неизвестными. Аденомы, в которых более 50 % всех клеток являются клетками Crooke, называются аденомами из клеток Crooke [40, 41]. Как уже говорилось, эти клетки способны продуцировать АКТТ, что приводит к развитию болезни Кушинга в 75 % случаев. Также эти клетки могут быть гормонально неактивными. Для этих аденом характерно агрессивное течение с инвазией и высокой частотой рецидивов [41]. Такие пациенты требуют более тщательного наблюдения и комбинированного лечения.

*Агрессивные аденомы гипофиза*

По классификации ВОЗ опухоли гипофиза делятся на типичные, атипичные аденомы и карциномы [42]. Чаще всего встречаются типичные аденомы гипофиза, для которых характерен медленный неинвазивный рост, отсутствие клеточного и ядерного полиморфизма. Митозы выявляются очень редко, пролиферативный индекс Ki-67 < 3 %. Атипичная аденома представляет собой инвазивную опухоль с повышенным митотическим индексом, высоким пролиферативным индексом Ki-67 (> 3 %) и высоким содержанием в ядрах опухолевых клеток протеина p53. Как правило, диагноз карциномы гипофиза выставляется при цереброспинальном или системном метастазировании. Карциномы могут образовываться уже из существующих аденом или появляться *de novo* из неопухолевых клеток аденогипофиза. В большинстве случаев они относятся к АКТП- и пролактин-секретирующим опухолям [43]. Также карциномы могут продуцировать ГР, ТТГ, ФСГ, ЛГ, альфа-субъединицу или могут быть гормонально неактивными.

Разделение аденом на типичные и атипичные не отражает их поведение. Так, не все типичные аденомы являются доброкачественными и не все атипичные аденомы характеризуются тенденцией к рецидивированию и инвазивному росту. Для некоторых опухолей характерен высокий риск рецидивирования, резистентность к традиционному лечению, инвазия параселлярно и/или в сфеноидальные синусы, что часто требует повторных хирургических вмешательств. Такие опухоли представляют отдельный подтип и могут рассматриваться как агрессивные аденомы [6, 44, 45]. Морфологически они являются плеоморфными опухолями с высоким митозом и скоростью пролиферации. В таких случаях полезной может оказаться оценка индекса Ki-67 nuclear labeling с использованием антител MIB-1. Если индекс Ki-67 nuclear labeling выше 10 %, то опухоль относится к агрессивным аденомам. Однако такой подход пока окончательно не утвержден [7, 43]. Недавно по результатам исследова-

ния была предложена клиничко-патологическая классификация, основанная на маркерах пролиферации, инвазии в кавернозный и сфеноидальный синусы, размере опухоли [46]. Критериями инвазии служили данные гистологического и/или радиологического исследования, подтверждающие инвазию в кавернозный или сфеноидальный синус. Для оценки активности клеточной пролиферации оценивались два из трех следующих критериев: Ki-67 ≥ 3 %, два или более митоза на 10 полей зрения при большом увеличении и наличие p53 по данным иммуногистохимического исследования.

Аденомы гипофиза делились на 5 типов в зависимости от инвазии, пролиферации и метастазирования. После 8 лет наблюдения, в случае инвазивных и пролиферативных опухолей частота рецидивов и прогрессирования была выше. Более того, основываясь на том, что 6 из 8 карцином в этом наблюдении были классифицированы как инвазивные и пролиферативные, авторы предположили, что эти аденомы являются злокачественными, но без метастазирования, и предложили дать им название «*аденомы, подозрительные на злокачественность*» [47]. Другие авторы предлагают термин «*карцинома in situ*» или «*преметастатическая карцинома гипофиза, ограниченная турецким седлом*» [43, 48].

Агрессивные аденомы могут продуцировать ГР, пролактин, АКТП, ТТГ, ФСГ, ЛГ, альфа-субъединицу. Некоторые агрессивные аденомы могут быть гормонально неактивными и, соответственно, не иметь клинических проявлений, связанных с избытком гормонов. Возникает вопрос, обладают ли агрессивные аденомы злокачественным потенциалом. Вполне вероятно, что да, поскольку некоторые из них действительно являются карциномами без доказанного метастазирования. Это действительно важный вопрос, и ответ имеет решающее значение. Очевидно, необходим поиск новых маркеров, показывающих поведение агрессивных аденом и карцином. Карциномы могут развиваться двумя путями: *de novo* из нормальных неопухолевых клеток аденогипофиза или постепенной

трансформацией из простой аденомы в агрессивную аденому и карциному [1, 49]. Необходимы дальнейшие исследования для раннего выявления агрессивных опухолей гипофиза.

*Гипофизарные факторы транскрипции*

Процессы клеточной пролиферации находятся под влиянием специфических факторов транскрипции. Они также играют некоторую роль при цитодифференцировке и продукции гормонов клетками аденом. Их использование может помочь в классификации аденом. Аденомы гипофиза — это моноклональные доброкачественные образования, секретирующие определенные гормоны, что может указать на происхождение их дифференцированных клеток. Гипофизарный фактор транскрипции-1 (Pit-1) определяет продукцию ГР, пролактина и/или ТТГ. T-box фактор транскрипции TBX19 (Tpit) обнаруживается в кортикотрофах. Со-экспрессия альфа-рецептора эстрогенов (ER-α) и Pit-1 характерна для лактотрофов, что и запускает продукцию пролактина. Гуанин-аденин-тиамин-аденин-связывающий протеин 2 (GATA-2) играет важную роль в развитии тиротрофов. Одновременная экспрессия стероидогенного фактора 1, ER-α и GATA-2 характерна для гонадотрофов. Иммуногистохимическое исследование позволяет выявить различные транскрипционные факторы, что может помочь в классификации аденом гипофиза (таблица), особенно в случае низкой гормональной активности аденомы или при гормонально неактивных аденомах [4, 50].

Понимание пластичности клеток аденогипофиза изменило наши взгляды на классификацию аденом гипофиза [51]. Ранее считалось, что клетки гипофиза продуцируют только один гормон и не могут изменить свою морфологию и трансформироваться в другой тип клеток. Однако недавно эта концепция была признана неправильной благодаря новым данным, совершенно изменившим наш взгляд. В настоящее время было убедительно показано, что клетки аденогипофиза могут трансформироваться в дру-

**Таблица.** Классификация аденом гипофиза

Аденома	Гормоны	Фактор транскрипции
<i>Аденомы, продуцирующие гормон роста</i>		
Соматотропиномы:	ГР, $\alpha$ -субъединица	Pit-1
• густогранулированные		
• слабогранулированные		
Маммосоматотропиномы		
Соматопролактиномы		
Плюригормональные соматотропиномы	ГР, пролактин, $\alpha$ -субъединица, $\beta$ -ТТГ	
<i>Аденомы, продуцирующие пролактин</i>		
Пролактиномы:	Пролактин, $\alpha$ -субъединица	Pit-1
• слабогранулированные		
• густогранулированные		
Аденомы, состоящие из ацидофильных створчатых клеток	Пролактин, ГР	
<i>Аденомы, продуцирующие ТТГ</i>		
Тиреотропиномы	$\beta$ -ТТГ, $\alpha$ -субъединица	Pit-1, GATA-2
<i>Аденомы, продуцирующие АКТГ</i>		
Густогранулированные	АКТГ	Tpit
Слабогранулированные		
Аденомы из клеток Crooke		
<i>Аденомы, продуцирующие ФСГ, ЛГ</i>		
Гонадотропиномы	$\beta$ -ФСГ, $\beta$ -ЛГ, $\alpha$ -субъединица	SF-1, ER- $\alpha$ , GATA-2
<i>Плюригормональные аденомы</i>		
Молчащие аденомы 3 типа	Большое количество	Большое количество
<i>Гормонально неактивные аденомы</i>		
Нуль-клеточные аденомы гипофиза	Не продуцируют	Отсутствуют

## Литература

- Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors // Nat Rev Endocrinol (2011) 7 (5): 257–66. doi: 10.1038/nrendo.2011.40
- Melmed S. Medical progress: acromegaly // N Engl J Med (2006) 355 (24): 2558–73. doi: 10.1056/NEJMra062453
- Gadella MR, Trivellin G, Hernandez Ramirez LC, Korbonits M. Genetics of pituitary adenomas // Front Horm Res (2013) 41: 111–40. doi: 10.1159/000345673
- Mete O, Asa SL. Therapeutic implications of accurate classification of pituitary adenomas // Semin Diagn Pathol (2013) 30 (3): 158–64. doi: 10.1053/j.semip.2013.06.002
- Beatriz M, Lopes S. Growth hormone-secreting adenomas: pathology and cell biology // Neurosurg Focus (2010) 29 (4): E2. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10169
- Colao A, Grasso LF, Pivonello R, Lombardi G. Therapy of aggressive pituitary tumors // Expert Opin Pharmacother (2011) 12 (10): 1561–70. doi: 10.1517/14656566.2011.568478
- Heaney A. Management of aggressive pituitary adenomas and pituitary carcinomas // J Neurooncol (2014) 117 (3): 459–68. doi: 10.1007/s11060-014-1413-6
- Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed // Clin Endocrinol (2010) 72 (2): 203–8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03626.x
- Miller RE, Learned-Miller EG, Trainer P, Paisley A, Blanz V. Early diagnosis of acromegaly: computers vs clinicians // Clin Endocrinol (2011) 75 (2): 226–31. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04020.x
- Schneider HJ, Kosilek RP, Gunther M, Roemmler J, Stalla GK, Sievers C, et al. A novel approach to the detection of acromegaly: accuracy of diagnosis by automatic face classification // J Clin Endocrinol Metab (2011) 96 (7): 2074–80. doi: 10.1210/jc.2011-0237
- Lecoq AL, Kamenicky P, Guiochon-Mantel A, Chanson P. Genetic mutations in sporadic pituitary adenomas—what to screen for? // Nat Rev Endocrinol (2015) 11 (1): 43–54. doi: 10.1038/nrendo.2014.181
- Xekouki P, Szarek E, Bullova P, Giubellino A, Quezada M, Mastroiannis SA, et al. Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3PAs) and succinate dehydrogenase defects in human and mice // J Clin Endocrinol Metab (2015) 100 (5): E710–9. doi: 10.1210/jc.2014-4297
- de Kock L, Sabbaghian N, Plourde F, Srivastava A, Weber E, Bouron-Dal Soglio D, et al. Pituitary blastoma: a pathognomonic feature of germ-line DICER1 mutations // Acta Neuropathol (2014) 128 (1): 111–22. doi: 10.1007/s00401-014-1285-z
- Beckers A, Lodish M, Giampaolo T, Rostomyan L, Lee M, Faucz FR, et al. X-linked acrogerism (XLAG) syndrome: clinical profile and therapeutic responses // Endocr Relat Cancer (2015) 22 (3): 353–67. doi: 10.1530/ERC-15-0038
- Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, et al. Gigantism and acromegaly due to

гой тип клеток и могут продуцировать несколько гормонов, и даже могут изменять свою морфологию и фенотип. Факторы, влияющие на трансформацию клеток гипофиза, до сих пор неизвестны. Пластичность клеток аденогипофиза также меняет наши представления и об аденомах гипофиза. Процесс изменения морфологии и фенотипа клеток аденом гипофиза и их трансформация в другой тип клеток называется трансдифференцировкой. Более того, некоторые работы показали, что доброкачественные, медленно растущие аденомы могут трансформироваться в агрессивные аденомы или карциномы [52].

## Маркеры трансформации аденом гипофиза

Поиск новых, надежных маркеров, которые позволили бы предсказать поведение опухоли гипофиза, продолжается [1]. Некоторые найденные маркеры являются многообещающими. Однако их ценность в отношении прогноза трансформации опухоли гипофиза является спорной. В ранних исследованиях, изучавших такие маркеры, как галектин-3 и циклооксигеназа II (ЦОГ-2), были

получены противоречивые результаты. Продолжают изучаться и другие маркеры, например металлопротеиназы матрикса (MMP), p27, p21, эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), CD34, индуцированный гипоксией фактор 1 альфа и ген, ответственный за трансформацию аденом гипофиза (PTTG).

## Заключение

Точная классификация опухолей гипофиза является важным вопросом для исследований. Новые подходы к ранней диагностике, а также различные точки зрения на их классификацию может помочь определить подгруппы пациентов, имеющих сходные характеристики [31]. Выделение этих подгрупп даст возможность подобрать персонализированный вариант лечения. В подгруппах пациентов, обсуждаемых в данной статье, некоторые специфические характеристики позволяют предсказать клиническое течение заболевания и ответ на лечение. Новые методы помогут нам разработать более точную классификацию и персонализированные варианты лечения для пациентов с аденомами гипофиза [53].

- Xq26 microduplications and GPR101 mutation // *N Engl J Med* (2014) 371 (25): 2363–74. doi: 10.1056/NEJMoa1408028
16. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* (2010) 24 (3): 355–70. doi: 10.1016/j.beem.2010.07.003
  17. Scherthaner-Reiter MH, Trivellin G, Stratakis CA. MEN1, MEN4, and carney complex: pathology and molecular genetics // *Neuroendocrinology* (2015). doi: 10.1159/000371819
  18. Toledo SP, Lourenco DM Jr, Toledo RA. A differential diagnosis of inherited endocrine tumors and their tumor counterparts // *Clinics (Sao Paulo)* (2013) 68 (7): 1039–56. doi: 10.6061/clinics/2013 (07)24
  19. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, Kujas M, Heymann MF, Figarella-Branger D, et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients // *Am J Surg Pathol* (2008) 32 (4): 534–43. doi: 10.1097/PAS.0b013e31815ade45
  20. Theodoropoulou M, Cavallari I, Barzon L, D'Agostino DM, Ferro T, Arzberger T, et al. Differential expression of menin in sporadic pituitary adenomas // *Endocr Relat Cancer* (2004) 11 (2): 333–44. doi: 10.1677/erc.0.0110333
  21. Martucci F, Trivellin G, Korbonits M. Familial isolated pituitary adenomas: an emerging clinical entity // *J Endocrinol Invest* (2012) 35 (11): 1003–14. doi: 10.1007/BF03346742
  22. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliovaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study // *J Clin Endocrinol Metab* (2010) 95 (11): E373–83. doi: 10.1210/jc.2009-2556
  23. Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J, Quinton R, Lolli F, Hassan S, et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas // *J Clin Endocrinol Metab* (2008) 93 (6): 2390–401. doi: 10.1210/jc.2007-2611
  24. Boikos SA, Stratakis CA. Molecular genetics of the cAMP-dependent protein kinase pathway and of sporadic pituitary tumorigenesis // *Hum Mol Genet* (2007) 16 (Spec No 1): R80–7. doi: 10.1093/hmg/ddm019
  25. Bender AT, Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use // *Pharmacol Rev* (2006) 58 (3): 488–520. doi: 10.1124/pr.58.3.5
  26. Salpea P, Stratakis CA. Carney complex and McCune Albright syndrome: an overview of clinical manifestations and human molecular genetics // *Mol Cell Endocrinol* (2014) 386 (1–2): 85–91. doi: 10.1016/j.mce.2013.08.022
  27. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene // *Endocr Rev* (2013) 34 (2): 239–77. doi: 10.1210/er.2012-1013
  28. Syro LV, Builes CE, Di Ieva A, Sav A, Rotonondo F, Kovacs K. Improving differential diagnosis of pituitary adenomas // *Expert Rev Endocrinol Metab* (2014) 9 (4): 377–86. doi: 10.1586/17446651.2014.922412
  29. Yamada S, Aiba T, Sano T, Kovacs K, Shishiba Y, Sawano S, et al. Growth hormone-producing pituitary adenomas: correlations between clinical characteristics and morphology // *Neurosurgery* (1993) 33 (1): 20–7. doi: 10.1227/00006123-199307000-00003
  30. Obari A, Sano T, Ohyama K, Kudo E, Qian ZR, Yoneda A, et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas: difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including a transitional form // *Endocr Pathol* (2008) 19 (2): 82–91. doi: 10.1007/s12022-008-9029-z
  31. Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, Bonert VS, Gertych A, Mamelak AN, et al. A structural and functional acromegaly classification // *J Clin Endocrinol Metab* (2015) 100 (1): 122–31. doi: 10.1210/jc.2014-2468
  32. Kiseljak-Vassiliades K, Carlson N, Borges M, Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei K, Kerr J, et al. Growth hormone tumor histological subtypes predict response to surgical and medical therapy // *Endocrine* (2014) 49 (1): 1–11. doi: 10.1007/s12020-014-0383-y
  33. Chesnokova V, Melmed S. Pituitary senescence: the evolving role of Pttg // *Mol Cell Endocrinol* (2010) 326 (1–2): 55–9. doi: 10.1016/j.mce.2010.02.012
  34. Chesnokova V, Zonis S, Kovacs K, Ben-Shlomo A, Wawrowsky K, Bannykh S, et al. p21 (Cip1) restrains pituitary tumor growth // *Proc Natl Acad Sci USA* (2008) 105 (45): 17498–503. doi: 10.1073/pnas.0804810105
  35. Fougner SL, Casar-Borota O, Heck A, Berg JP, Bollerslev J. Adenoma granulation pattern correlates with clinical variables and effect of somatostatin analogue treatment in a large series of patients with acromegaly // *Clin Endocrinol* (2012) 76 (1): 96–102. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04163.x
  36. Mori R, Inoshita N, Takahashi-Fujigasaki J, Joki T, Nishioka H, Abe T, et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas in 242 acromegaly patients: classification according to hormone production and cytokeratin distribution // *ISRN Endocrinol* (2013) 2013: 723432. doi: 10.1155/2013/723432
  37. Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice // *Front Neuroendocrinol* (2013) 34 (3): 228–52. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.07.005
  38. Chinezu L, Vasiljevic A, Jouanneau E, Francois P, Borda A, Trouillas J, et al. Expression of somatostatin receptors, SSTR2A and SSTR5, in 108 endocrine pituitary tumors using immunohistochemical detection with new specific monoclonal antibodies // *Hum Pathol* (2014) 45 (1): 71–7. doi: 10.1016/j.humpath.2013.08.007
  39. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas // *J Mol Endocrinol* (2014) 52 (3): R223–40. doi: 10.1530/JME-14-0011
  40. Felix IA, Horvath E, Kovacs K. Massive Crooke's hyalinization in corticotroph cell adenomas of the human pituitary. A histological, immunocytological, and electron microscopic study of three cases // *Acta Neurochir (Wien)* (1981) 58 (3–4): 235–43.
  41. Di Ieva A, Davidson JM, Syro LV, Rotonondo F, Montoya JF, Horvath E, et al. Crooke's cell tumors of the pituitary // *Neurosurgery* (2015) 76 (5): 616–22. doi: 10.1227/NEU.0000000000000657
  42. Lloyd RV, Kovacs K, Young WF Jr, Farrell W, Asa SL, Trouillas J, et al. Pituitary tumors: introduction. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon: IARC Press (2004). p. 10–3.
  43. Heaney AP. Pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment // *J Clin Endocrinol Metab* (2011) 96 (12): 3649–60. doi: 10.1210/jc.2011-2031
  44. Di Ieva A, Rotonondo F, Syro LV, Cusimano MD, Kovacs K. Aggressive pituitary adenomas – diagnosis and emerging treatments // *Nat Rev Endocrinol* (2014) 10 (7): 423–35. doi: 10.1038/nrendo.2014.64
  45. Buchfelder M. Management of aggressive pituitary adenomas: current treatment strategies // *Pituitary* (2009) 12 (3): 256–60. doi: 10.1007/s11102-008-0153-z
  46. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up // *Acta Neuropathol* (2013) 126 (1): 123–35. doi: 10.1007/s00401-013-1084-y
  47. Trouillas J. In search of a prognostic classification of endocrine pituitary tumors // *Endocr Pathol* (2014) 25 (2): 124–32. doi: 10.1007/s12022-014-9322-y
  48. Pasquel FJ, Vincentelli C, Brat DJ, Oyesiku NM, Ioachimescu AG. Pituitary carcinoma in situ // *Endocr Pract* (2013) 19 (3): e69–73. doi: 10.4158/EP12351.CR
  49. Sav A, Rotonondo F, Syro LV, Di Ieva A, Cusimano MD, Kovacs K. Invasive, atypical and aggressive pituitary adenomas and carcinomas // *Endocrinol Metab Clin North Am* (2015) 44 (1): 99–104. doi: 10.1016/j.ecl.2014.10.008
  50. Al-Brahim NY, Asa SL. My approach to pathology of the pituitary gland // *J Clin Pathol* (2006) 59 (12): 1245–53. doi: 10.1136/jcp.2005.031187
  51. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors // *Annu Rev Pathol* (2009) 4: 97–126. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092259
  52. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas // *Neurosurgery* (2006) 59 (2): 341–53. doi: 10.1227/01.NEU.0000223437.51435.6E
  53. Puig Domingo M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine // *Clin Endocrinol* (2015). doi: 10.1111/cen.12731