

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АДЕНОМ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Семен Венедиктович Петров¹, Яна Сергеевна Абузова², Насима Фелюровна
Гизатуллина³, Евгения Олеговна Соколова⁴

^{1, 3, 4} Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

^{1, 2, 3, 4} Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, Россия

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер, Казань, Россия

¹ semyonp@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2480-9675>

⁴ <https://orcid.org/0000-0002-5342-3678>

Аннотация

Введение. Клинико-морфологическая характеристика аденом гипофиза остается актуальной проблемой, имеющей большое значение ввиду поражения лиц трудоспособного возраста. Цель работы – выделение клинически-значимых морфологических и иммуногистохимических особенностей аденом гипофиза. Материал и методы. За период с 2020–2022 гг. исследовали операционный материал, полученный после трансназального удаления опухолей (62 случая). После стандартного гистологического исследования выполняли иммуногистохимическую верификацию гормонального статуса новообразования, определяли индекс Ki-67. В работе были использованы моноклональные ткане- и органоспецифические антитела, антитела к гормонам гипофиза. **Результаты.** Исследованы 62 аденомы: 25 у мужчин и 37 у женщин. Наиболее часто аденома гипофиза диагностирована в возрасте от 51 до 70 лет. Аденомы встречались в основном небольших и средних размеров с преобладанием супра- и латероселлярного расположения. Гормон-позитивных аденом было 41, «немых» новообразований, без признаков синтеза трофных гормонов, – 21. Среди гормон-позитивных аденом преобладали гонадотропиномы и кортикотропиномы. Индекс Ki67 на нашем материале не превышал 1–2%, что является благоприятным прогностическим фактором для низкого рецидивирования аденом. **Обсуждение.** В отличие от ранее опубликованных работ, в нашем материале преобладали гонадотропиномы и кортикотропиномы. Выделены наиболее важные в диагностическом плане маркеры, которые применены для целей повседневной морфологической верификации аденом гипофиза. **Заключение.** Особенностью работы являлось преобладание гормон-позитивных аденом небольших размеров. В то же время гормон-позитивные опухоли довольно долго не давали клинических проявлений и протекали скрытно. Низкая пролиферативность исследованных аденом являлась благоприятным прогностическим признаком.

Ключевые слова: аденомы гипофиза, морфология, иммуногистохимия.

Для цитирования: Петров С.В., Абузова Я.С., Гизатуллина Н.Ф., Соколова Е.О. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика аденом передней доли гипофиза. Уральский медицинский журнал 2023;22(2):84-92. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-84-92>.

© Петров С.В., Абузова Я.С., Гизатуллина Н.Ф., Соколова Е.О., 2023

© Petrov S.V., Abuzova Y.S., Gizatullina N.F., Sokolova E.O., 2023

CLINICAL-MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF ADENOMAS OF THE ANTERIOR PITUITARY LOBE

Semen V. Petrov¹, Yana S. Abuzova², Nasima F. Gizatullina³, Evgeniya O. Sokolova⁴^{1, 3, 4} Kazan State Medical University, Kazan, Russia^{1, 2, 3, 4} Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia¹ Republican Clinical Oncologic Dispensary, Kazan, Russia¹ semyonp@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2480-9675>⁴ <https://orcid.org/0000-0002-5342-3678>

Abstract

Introduction Clinical and morphological characterization of pituitary adenomas remains a topical problem of great importance in view of lesions in persons of working age. **Purpose of work** was to identify clinically relevant morphological and immunohistochemical features of pituitary adenomas. **Material and Methods** Sixty-two adenomas were studied: 25 in men and 37 in women. Pituitary adenoma was most frequently diagnosed between 51 and 70 years of age. Adenomas were mostly of small and medium size with predominance of supra- and laterosellar location. There were 41 hormone-positive adenomas and 21 “dumb” neoplasms without signs of trophic hormone synthesis. Gonadotropinomas and corticotropinomas prevailed among hormone-positive adenomas. Ki67 index in our material did not exceed 1–2%, which is a favorable prognostic factor for low recurrence of adenomas. **Results** 62 adenomas were studied, 25 in men and 37 in women. Vast majority of adenomas were diagnosed at the age of 51 to 70 years. Adenomas mainly had small and medium size, with a predominance of supra- and laterosellar localization. Out of 62 adenomas 41 were hormone-positive, and 21 were “silent” neoplasms without signs of synthesis of trophic hormones. Among hormone-positive adenomas, most were gonadotropinomas and corticotropinomas. The Ki67 index in our material did not exceed 1–2%, which is a favorable prognostic factor for low recurrence of adenomas. **Discussion** In contrast to previously published works, gonadotropinomas and corticotropinomas prevailed in our material. The most diagnostically important markers were identified and applied for routine morphological verification of pituitary adenomas. **Conclusion** The predominance of hormone-positive adenomas of small size was a peculiarity of the work. At the same time, hormone-positive tumors had no clinical manifestations for quite a long time and were latent. Low proliferativity of the studied adenomas was a favorable prognostic sign.

Keywords: pituitary adenomas, morphology, immunohistochemistry.

For citation:

Petrov SV, Abuzova YS, Gizatullina NF, Sokolova EO. Clinical-morphological and immunohistochemical characteristics of adenomas of the anterior pituitary lobe. Ural medical journal 2023;22(2):84-92. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-84-92>

ВВЕДЕНИЕ

Аденомы передней доли гипофиза/нейроэндокринные опухоли (PitNET) - это опухолевая пролиферация гормон-продуцирующих клеток, в части случаев сопровождающаяся эндокринными нарушениями в организме. Эти новообразования составляют 16 % всех первичных опухолей головного мозга, возникают спонтанно без четко определенных факторов риска [1, 2]. В то же время до настоящего времени продолжается обсуждение роли оральных противозачаточных средств в возникновении этих опухолей у женщин.

Ежегодно в России и странах СНГ выявляется около 3 тысяч вновь заболевших человек [3, 4]. Опухоли могут вызывать клинические симптомы

двумя путями: за счет гормональной секреции и путём непосредственного сдавления/разрушения тканей, окружающих турецкое седло. Раковые опухоли передней доли гипофиза встречаются редко (0,1% всех опухолей этого органа) [5]. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. Аденома долгое время может не давать никаких симптомов, медленно прогрессирует, выявить ее на начальных стадиях возможно только при помощи тщательного диагностического обследования. Возникнуть аденома может в любом возрасте, но чаще всего от нее страдают люди работоспособного возраста. Необходимо отметить небольшой процент этих опухолей, встречающихся в детском возрасте (2% от всех гипофизарных аденом).

Описаны следующие классификационные подходы в оценке аденом гипофиза: топографоанатомический, гистологический, гистогенетический, функциональный.

Топографоанатомическая классификация аденом гипофиза включает в себя следующие новообразования: 1) эндоселлярные – опухоли, не выходящие за пределы турецкого седла; 2) эндоекстраселлярные – с распространением опухоли за пределы турецкого седла; 3) Супраселлярные – распространение опухоли в полость черепа; 4) латероселлярные – распространение опухоли в кавернозный синус и/или под твердую мозговую оболочку (ТМО), выстилающую дно средней черепной ямки; 5) инфраселлярные – рост опухоли в основную пазуху и/или в носоглотку; 6) антеселлярные – распространение в решетчатый лабиринт и/или орбиту; 7) ретроселлярные – распространение опухоли в заднюю черепную ямку, под ТМО ската [6].

По характеру гистологического строения/роста различают несколько типов аденом: а) диффузный тип, когда опухоль представлена плотно расположенными клетками овальной или полигональной формы; б) синусоидный тип, когда опухолевая ткань образована клеточными тяжами, между которыми расположены кровеносные капилляры; в) папиллярный тип, когда цилиндрический эпителий, располагаясь на узких полосках стромы, создает вид многочисленных папиллярных структур [7].

Одна из классификаций аденом гипофиза по размеру [6] включает в себя: 1) микроаденомы (наибольший диаметр до 10 мм, нет изменений размеров турецкого седла); 2) небольшие аденомы (16 – 25 мм); 3) средние (26 – 35 мм); 4) большие (36 – 59 мм); 5) гигантские (больше 60 мм). В классификации ВОЗ различают только микро- (наибольший диаметр до 10 мм) и макро-аденомы гипофиза (диаметром более 1 см) [2].

До недавнего времени аденомы гипофиза из-за способности по-разному окрашиваться гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией и другими гистохимическими методами подразделялись на ацидофильные, базофильные, хромофобные и смешанные. Однако эта классификация не имела большого практического значения для онкоморфолога, так как не получено существенной корреляции морфологии клеток с гормональной активностью аденомы и клинической картиной заболевания.

С 1995 года используется классификация аденом гипофиза, ориентированная на гормональную активность опухоли и соответствующую терминологию (например, соматотропинома, пролактинома и т.д.). Такое деление аденом стало возможным благодаря использованию методов иммуногистохимии. Согласно этой классификации различают СТГ-, АКТГ-, ФСГ-, ГТГ-, ЛГ-, ТТГ- вырабатывающие аденомы, пролактиному, смешанные типы аденом и гормонально - неактивные опухоли. Несколько

позже была представлена классификация аденом гипофиза, объединяющая радиологические и гистологические характеристики инвазивности и пролиферативной активности опухолей [8]. В качестве основных критериев агрессивного поведения опухоли предложены инвазия в кавернозные синусы и наличие двух из трех морфологических признаков (индекс Ki-67 3% и более 2 митозов на 10 полей зрения при большом увеличении (HPF); иммунореактивность p53). На основании этих критериев опухоли гипофиза автором разделены на три класса: 1-й класс – неинвазивные, 2-й класс – инвазивные и 3-й класс – метастатические новообразования (карциномы) [8].

В последние годы в онкоморфологии особое внимание уделяется анализу иммуногистохимических маркеров нового класса — транскрипционных факторов (или факторов транскрипции, ТФ). Так, например, гипофизарный фактор транскрипции-1 (Pit-1) выявлен в соматотропиноме, T-box фактор транскрипции TPIT, а также GATA2 обнаружены в кортикотропиноме, рецепторы эстрогенов (ER α) в пролактиноме, стероидогенный фактор-1 (SF-1) в гонадотропиноме [1, 2, 9]. Использование ТФ позволяет определить клеточную линию в гормонально неактивных и активных опухолях, а также более аккуратно верифицировать тип аденомы [2].

Таким образом, к настоящему времени исследование аденом гипофиза остается актуальной проблемой, имеющей важное значение ввиду поражения мужчин и женщин трудоспособного возраста.

Цель работы – выделение клинически-значимых морфологических и иммуногистохимических особенностей аденом гипофиза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Операционный материал получен после эндоскопического эндоназального удаления опухолей в отделении нейрохирургии Межрегионального клинко-диагностического центра, г. Казань. Проведено сплошное статистическое наблюдение за 3 года (период с 2020–2022 гг.). Всего было исследовано 62 аденомы: 25 у мужчин и у 37 женщин. В 2020 году исследовалось 23 случая аденом гипофиза, из них 9 случаев у мужчин (39%) и 14 случаев у женщин (61%). В 2021 году исследовалось 28 случаев аденом гипофиза, из них 13 случаев мужчин (46%) и 15 случаев женщин (54%). В 2022 году исследовалось 11 случаев аденом гипофиза, из них 3 мужчин (27%) и 7 женщин (63%).

Фиксация материала осуществлялась в забуференном формалине в течение не более 24 часов с последующим изготовлением парафиновых блоков. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Во всех случаях выполнялась иммуногистохимическая верификация гормонального статуса новообразования с обязательной оценкой индекса Ki-67. Использовались моноклональные антитела фирмы DAKO к соматотропному гормону (СТГ), про-

лактину, адренокортикотропному гормону (АКТГ), фолликулостимулирующему гормону (ФСГ), лютеотропному гормону (ЛГ), тиреотропному гормону (ТТГ). Применяли также антитела к нейрон-специфической энolahе (NSE), кислому глиальному фибриллярному белку (КГФБ), синаптофизину, хромогранину-А, цитокератинам (ЦКР) широкого спектра, клон MNF116, ЦКР высокой молекулярной массы клон 34бетаЕ12, ЦКР №8, эпителиальному мембранному антигену (ЭМА), белку S100 (поликлональные антитела).

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с помощью программ Microsoft Excel 2007 и Biostatistica (S.A. Glantz, McGraw Hill, США).

Исследования выполнялись в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских

исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди больных преобладали женщины (60%), что расходится с большинством литературных данных. Наиболее часто аденома гипофиза встречалась в возрасте от 51 до 70 лет (77% за 3 года), в меньшем количестве – в возрасте от 31 до 50 лет (58% за 3 года), в редких случаях новообразования наблюдались в возрасте от 21 до 30 лет (10,35% за 3 года) и старше 71 года (6,75% за 3 года), что соответствует средним статистическим данным по возрастным критериям возникновения аденом гипофиза. В результате исследования размеры большинства опухолей оказались небольшими (табл. 1).

Таблица 1.

Распределение аденом гипофиза по размерам

Размер	Число и доля аденом					
	2020		2021		2022	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Микроаденомы – до 10 мм	2	8,6	6	23	3	27,3
Небольшие размеры – 16-25 мм	10	43,5	7	27,0	6	54,7
Средние размеры – 26-35 мм	7	30,5	8	30,8	1	9
Больших размеров – 36-59 мм	4	17,4	4	15,4	1	9
Гигантские – более 60 мм	-		1	3,8	-	
Всего	23	100	26*	100	11	100

* в 2 случаях МРТ предоперационного не было

По локализации аденом полученные данные распределились следующим образом (табл.2).

Таблица 2.

Распределение аденом по локализации в турецком седле

Расположение	Число и доля аденом					
	2020		2021		2022	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эндоселлярное	1	4,3	3	11,5	2	18,1
Эндокстраселлярное	2	8,6	4	15,3	-	-
Супраселлярное	11	47,8	15	57,6	3	27,2
Латероселлярное	9	39,1	4	15,3	6	54,5
Всего	23	100	26	100	11	100

Таким образом, в исследованном материале встречались в основном аденомы небольших и средних размеров, но при этом с преобладанием супра- и латероселлярного расположения, что объясняет длительное скрытое протекание аденом без клинических проявлений и возникновении жалоб при сдавлении хиазмальных путей и поражении кавернозного синуса. Карцинома гипофиза не встречалась.

По нашим данным за исследуемый период с 2020 по 2022 гг. были диагностированы гормон-активные аденомы среди 66,1% пациентов, среди которых в 2020 году они были обнаружены у 7 мужчин (30,4%) и у 9 женщин (39,1%), в 2021 году

– у 6 мужчин (21,4%) и 11 женщин (39,2%), в 2022 году – у 3 мужчин (27,2%) и 5 женщин (45,4%), что говорит о преобладании гормон-продуцирующих опухолей у женщин (66,1%).

Остальные аденомы (21 наблюдение из 62 исследуемых случаев) были гормон-неактивными (33,9%). Считается, что «немые» соматотропиномы имеют больший размер и тенденцию к инвазивному росту [10, 11]. Некоторые из них проявляют черты агрессивного течения со множеством рецидивов и устойчивы к лечению темодалом [4, 12]. По результатам исследования операционного материала гормон-позитивные опухоли распределились следующим образом (табл. 3).

Таблица 3.

Динамика встречаемости различных аденом

Вид аденом	Число и доля аденом					
	2020		2021		2022	
	абс	%	абс	%	абс	%
Всего аденом	23	100	28	100	11	100
Всего гормон-неактивных аденом	7	30,4	11	39,3	3	27,3
Всего гормон-активных аденом	16	69,6	17	60,7	8	72,7
Гонадотропиномы	7	43,75	9	32,1	4	50
Кортикотропиномы	4	25	2	11,7	2	25
Соматотропиномы	3	18,7	2	11,7	1	12,5
Пролактиномы	2	12,5	-	-	1	12,5
Смешанные аденомы	-	-	4	17,6	-	-

Необходимо отметить тот факт, что аденомы гипофиза не разделяются по формальным критериям степени злокачественности (Grade), которые общеприняты для нейроэндокринных опухолей легкого и желудочно-кишечного тракта, а также для глиальных опухолей центральной нервной системы [2].

После многочисленных поисков прогностических морфологических маркеров течения аденомы эксперты ВОЗ остановились на числе митозов и индексе Ki-67 [2, 13, 14, 15, 16]. По результатам исследования гонадотропином на операционном материале индекс Ki67 не превышал 1–2%, что является благоприятным прогностическим фактором

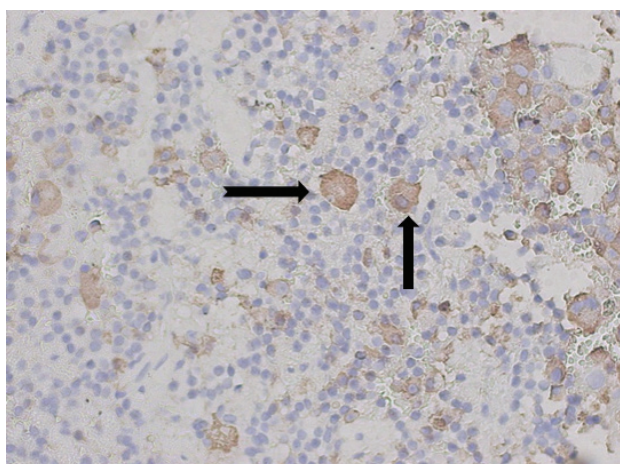


Рис. 1. Позитивная иммуногистохимическая реакция с антителами к соматостатину в части опухолевых клеток. Иммунопероксидазный метод с диаминобензидином в качестве хромогена. Увеличение $\times 400$.

Из 62 изученных нами аденом 11 опухолей были рецидивными (17,7% всех случаев за 2020–2022гг.). В 2 случаях рецидивные аденомы были гормон-негативны, в 3 случаях наблюдались кортикотропиномы и гонадотропиномы, в 1 случае пролактинома и в 5-ти наблюдениях - смешанная аденома.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные многочисленные исследования с различными cito- и тканеспецифическими маркерами позволили систематизировать иммуногистохимические особенности аденом гипофиза и выделить наиболее важные в диагностическом плане

для низкого рецидивирования аденом.

По нашим данным аденомы гипофиза с иммунофенотипом соматотропиномы (рис. 1) в 5 случаях клинически сопровождалась акромегалией с увеличением сыровоточного уровня СТГ и ИФР-1. Кортикотропиномы (рис. 2) в 3 случаях у женщин были связаны с приемом оральных контрацептивов, при этом в крови отмечалось повышение уровня пролактина, кортизола, АКТГ, а в 1 случае был выставлен клинический диагноз болезни Иценко-Кушинга. В 5 случаях гормон-позитивные по данным иммуногистохимии опухоли гипофиза в клинике не вызвали изменения сыровоточного уровня гормонов.

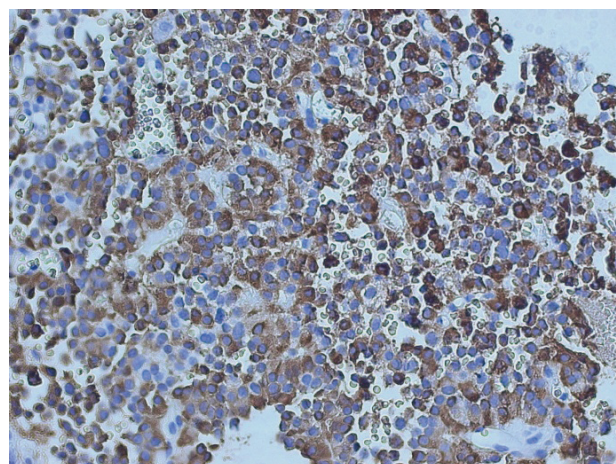


Рис. 2. Позитивная иммуногистохимическая реакция с антителами к аденокортикотропному гормону в большинстве опухолевых клеток. Иммунопероксидазный метод с диаминобензидином в качестве хромогена. Увеличение $\times 400$.

маркеры.

Из белков промежуточных филаментов положительная реакция опухолевых клеток выявляется чаще всего при исследовании цитокератинов. Причем иммунореактивность клеток не зависит от типа их гормональной активности. Чаще используют моноклональные антитела к ЦКР №8, №18 по каталогу Молла, которые окрашивают более 90% опухолей [15]. Моноклональные антитела к кислому глиальному фибриллярному белку дают позитивную реакцию в единичных клетках опухолей, что отличает их от опухолей задней доли гипофиза. Большинство новообразований аденогипофиза показывает негативную реакцию на другие белки

промежуточных филаментов: виментин, нейрофиламенты, десмин. Белок S-100 выявляется в виде слабой положительной реакции в единичных опухолевых клетках вне зависимости от варианта опухоли. Эпителиальный мембранный антиген выявляется в половине аденом, что следует учитывать при расширении панели антител, используемых для первичной морфологической верификации новообразований неясного гистогенеза.

Практически всегда наблюдается выраженная реакция неопластических клеток на нейрон-специфическую энolahу и белок синаптических везикул – синаптофизин. Иммуногистохимическая реакция на эти маркеры не зависит от степени и характера гормональной активности опухоли и выявляется преимущественно в виде цитоплазматической зернистости.

Хромогранин А в различных аденомах выявляется неравномерно. Монофункциональные соматотропиномы и пролактиномы реагируют на данный маркер негативно, в то время как смешанные полифункциональные аденомы, в которых преобладающим компонентом является продукция СТГ, в большинстве клеток дают положительную реакцию. Все ФСГ-, ЛГ-продуцирующие аденомы и гормонально неактивные опухоли являются хромогранин А позитивными.

Использование МКАТ к гормонам аденогипофиза помогает не только максимально точно диагностировать аденому гипофиза, но и определить характер ее гормональной активности [2, 6, 12]. Для решения вопроса адекватного лечения аденом, необходимо знать функциональное разделение аденом гипофиза по тому гормону, который продуцируется опухолью.

Считается, что соотношение гормон - позитивных к гормон - негативным аденомам составляет 60% к 40%. В нашем материале преобладали гонадотропиномы и кортикотропиномы, в то время как в литературе утверждается, что из всех гормонально - активных аденом наиболее часто встречаются пролактиномы (в 40–50% случаев) и гонадотропиномы (в 25–30%). С одинаковой частотой (10–15%) выявляются СТГ-продуцирующие опухоли и кортикотропиномы. Значительно реже наблюдаются ТТГ-вырабатывающие опухоли (менее 2%). Большинство опухолей аденогипофиза являются смешанными и способны продуцировать более одного гормона, хотя по клиническим проявлениям может преобладать выработка какого-либо одного гормона [8, 9, 11, 14, 15]. К примеру, у пациентов с акромегалией довольно часто (35–71%) выявляется высокий уровень пролактина в сыворотке крови. Также нередко при пролактиноме в крови обнаруживаются высокий уровень СТГ (86–96 %). Значительно

реже находят сочетание этих вариантов аденом с АКТГ-, ФСГ-, ЛГ-, ТТГ-продуцирующими опухолями. Очень частым является сочетание ФСГ-, ТТГ- и ЛГ-вырабатывающих аденом.

Клинически неактивные аденомы могут по-разному проявлять свои иммуногистохимические свойства: в большинстве случаев в гормон неактивных опухолях клетки не реагируют с моноклональными антителами к гормонам, либо выявляется слабо положительная реакция в единичных клетках [2, 4, 5, 10, 16–19, 20–22]. Иногда обнаруживается высокая иммунореактивность клеток при отсутствии каких-либо клинических проявлений опухоли и низком содержании гормонов в сыворотке крови [12, 16, 18, 23, 24]. Объяснением этому факту могут служить изменения экспрессии специфических факторов транскрипции аденогипофиза, трансляционные и посттрансляционные дефекты синтеза гормонов в аденоме, изменения процессов «упаковки» в аппарате Гольджи, нарушенное высвобождение гормонов из клеток опухоли, секреция биологически неактивных форм гормона или его предшественника [10, 25, 26, 27, 28]. Пролактиномы у мужчин чаще имеют инвазивный рост и более устойчивы к антагонистам дофамина, чем такие же опухоли у женщин [3].

Рецидивы аденом и, особенно, метастазирование (а это уже злокачественная опухоль, т.е. нейроэндокринноклеточный рак, НЭК) встречаются редко. Если они имеют место, то это чаще АКТГ или пролактин-вырабатывающие или гормон-неактивные опухоли. Рецидивы и метастазы опухолей гипофиза часто сопровождаются изменением функциональной специализации: опухоль начинает вырабатывать другие гормоны, отличные от исходной опухоли [2, 5, 7, 13, 16, 23]. Это объясняется мультигормональностью большинства опухолей гипофиза, либо активацией иного гормон - образующего клона [29].

Некоторое время назад в оборот онкоморфологов был введен термин плотно- и редко-гранулированные аденомы, отличающиеся типом распределения цитоплазматических белков-цитокератинов [2, 15]. Плотно-гранулированные опухоли при использовании моноклональных антител к цитокератинам «простых» эпителиев № 8, № 18 дают диффузное цитоплазматическое (рис. 3.) или перинуклеарное окрашивание. Редко-гранулированные аденомы окрашиваются в виде «dot-like», «Golgi like» реакции или т.н. «фиброзных телец» (рис. 4). Объяснением этому феномену может служить аналогия с алкогольным гиалином в гепатоцитах, который на электронно-микроскопическом уровне является очаговым агрегатом белков промежуточных филаментов, состоящих из цитокератинов.

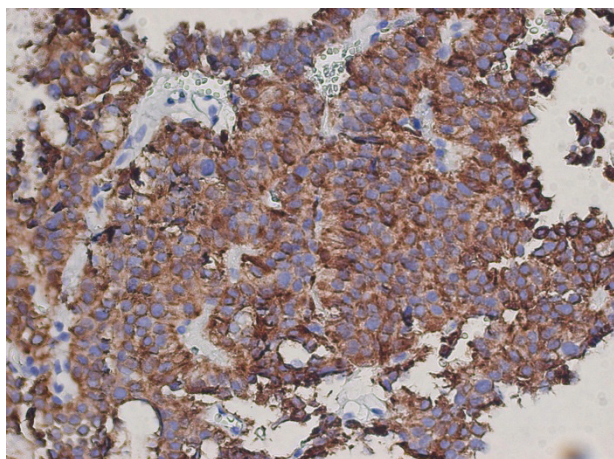


Рис. 3. Позитивная равномерная цитоплазматическая иммуногистохимическая реакция с антителами к цитокератину № 8 во всех опухолевых клетках. Иммунопероксидазный метод с диаминобензидином в качестве хромогена. Увеличение $\times 400$.

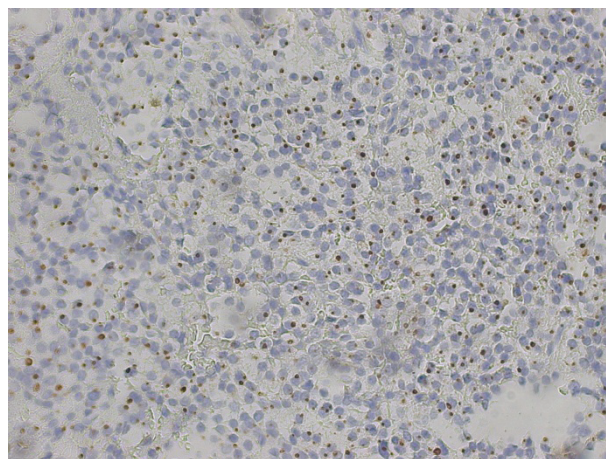


Рис. 4. Иммуногистохимическая реакция с антителами к цитокератину № 8 в виде перинуклеарных пятен "dot-like" во многих опухолевых клетках. Иммунопероксидазный метод с диаминобензидином в качестве хромогена. Увеличение $\times 400$.

Иммуногистохимия позволяет выявить степень гранулярности цитоплазмы клеток, что, по мнению ряда исследователей, имеет важное прогностическое значение: есть наблюдения, позволяющие утверждать, что опухоли со слабо выраженной гранулярностью (гистологический вариант хромофобный) являются прогностически неблагоприятным вариантом, в то время как аденомы с выраженной гранулярностью имеют более благоприятное течение [2, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преобладание в нашем материале гормон-по-

зитивных аденом небольших размеров является особенностью работы. В то же время гормон-позитивные опухоли клинических проявлений довольно долго не давали и протекали скрытно. Низкая пролиферативность исследованных аденом являлась благоприятным прогностическим признаком. Иммуногистохимический анализ является важным дополнительным методом для оценки гормонального статуса и прогноза аденом гипофиза.

Несмотря на ряд исключений, иммуногистохимический метод в настоящее время является решающим при дифференциальной диагностике опухолей аденогипофиза.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
2. Central nervous system tumours. WHO classification of tumours. Lyon (France): IARC; 2021. 4th ed., vol.6.
3. Дедов И.И., Вакс В.В. Клиническая нейроэндокринология. Москва ; 2011. С. 170–204.
Dedov II, Vaks VV. Clinical neuroendocrinology. Moscow ; 2011.pp. 170–204.
4. Липатенкова А.К., Дзеранова Л.К., Пигарова Л.К. с соавт. «Немые» аденомы гипофиза: обзор литературы и описание серии клинических случаев. Ожирение и метаболизм 2015;12(2):40–46.
Lipatenkova AK, Dzeranova LK, Pigarova EA et al. Silent pituitary adenomas: review and clinical cases. *Obesity and metabolism* 2015;12(2):40–46. (In Russ.).
5. Lenders N, McCormack A. Malignant transformation in non-functioning pituitary adenomas (pituitary carcinoma). *Pituitary* 2018; 21(2):217–229. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0857>.
6. Asa SL. Tumors of the Pituitary Gland. Fascicle 15, 4th Series. The Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC. 2011; pp. 340–350.
7. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol* 2017;134(4):521–535. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1769-8>.
8. Trouillas J, Roy P, Sturm N et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years postoperative follow-up. *Acta Neuropathol* 2013;126(1):123–135. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1084-y>.
9. Sjostedt E, Bollerslev J, Mulder J et al. A specific antibody to detect transcription factor T-Pit: a reliable marker of corticotroph cell differentiation and a tool to improve the classification of pituitary neuroendocrine tumours. *Acta Neuropathol* 2017;134(4):675–677. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1768-9>.
10. Еремкина А.К., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.К. с соавт. Морфофункциональные особенности гормонально-неактивных аденом гипофиза. Архив патологии 2019;81(1):71–78. <https://doi.org/10.17116/patol2019810171>.
Eremkina AK, Dzeranova LK, Pigarova EK et al. Morphofunctional features of non-functioning pituitary adenomas. *Archive of pathology* 2019;81(1):71–78. (In Russ.).
11. Астафьева Л.И., Марова Е.И., Кадашев Б.А., Коршунов А.Г. Сравнительное исследование пролактинсекретирующих и гормонально-неактивных аденом гипофиза у больных с умеренной гиперпролактинемией. Проблемы

эндокринологии 2006;(3):30–33.

Astafyeva LI, Marova YI, Kadashev BA, Korshunov AG. Comparative study of prolactin-secreting and hormonally inactive pituitary adenomas in patients with moderate hyperprolactinemia. *Problems of Endocrinology* 2006;52(3):30–33. . (In Russ.).

12. Ротин Д.Л., Астафьева Л.И., Кадашев Б.А. с соавт. Гормонально-неактивная аденома гипофиза. Морфологическая, иммуногистохимическая и электронно-микроскопическая характеристика. Архив патологии 2012;(2):6–9.

Rotin DL, Astaf'eva LI, Kadashev BA et al. Hormonally inactivated pituitary adenoma: morphological, immunohistochemical and electron-microscopic characteristic. *Archive of pathology* 2012;(2):6–9. . (In Russ.).

13. Raverot G, Dantony E, Beauvy J et al. Risk of recurrence in pituitary neuroendocrine tumors: a prospective study using a five-tiered classification. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(9):3368–3374. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00773>.

14. Лапшина А.М., Марова Е.И. Оценка биологического поведения АКТГ-секретирующих опухолей гипофиза при помощи различных методов. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко 2015;79(6):107114. <https://doi.org/10.17116/neiro2015796107-114>.

Lapshina AM, Marova EI. Evaluation of the biological behavior of ACTH-secreting pituitary tumors using various methods. *Issues of N.N. Burdenko Neurosurgery = Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko* 2015;79(6):107114.

15. Obari A, Sano T, Ohyama K 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. <https://doi.org/10.1007/s12022-008-9029-z>.

16. Пржиялковская Е.Г., Абросимов А.Ю., Григорьев А.Ю. Прогностическое значение экспрессии Ki-67, CD31 и VEGF в соматотропиномах. Архив патологии 2010;(1):35–38.

Przhiyalkovskaya EG, Abrosimov AI, Grigoriev AY. Prognostic value of the expression Ki-67, CD31, and VEGF in somatotropinomas. *Archive of pathology* 2010;(1):35–38. (In Russ.).

17. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer* 2017;24(4):5–8. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0004>.

18. Липатенкова А.К. Гранины в качестве иммуногистохимических и биохимических маркеров гормонально-неактивных аденом гипофиза: Дис. канд. мед. наук. 2016. с. 63–69.

Lipatenkova AK. Granins as immunohistochemical markers in pituitary adenoma. Dissertation of Candidate of Medical Sciences. 2016. pp. 63–69. (In Russ.).

19. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary* 2018;21(2):111–118. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0869-3>.

20. Mayson SE, Snyder PJ. Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2014;117(3):429–436. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1425-2>.

21. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(5):625–638. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.005>.

22. Brochier S, Galland F, Kujas M et al. Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(2):193–200. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0255>.

23. Sanmillan JL, Torres-Diaz A, Sanchez-Fernandez JJ et al. Radiological predictors for extent of resection in pituitary adenoma surgery. A single-center study. *World Neurosurg* 2017;108:436–446. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.017>.

24. Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(4):447–460. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.01.002>.

25. Kobayashi I, Oka H, Naritaka H et al. Expression of Pit-1 and growth hormone-releasing hormone-receptor mRNA in human pituitary adenomas: difference among functioning, silent, and other nonfunctioning adenomas. *Endocr Pathol* 2002;13(2):83–98. <https://doi.org/10.1385/EP:13:2:8326>.

26. Yamada S, Ohyama K, Taguchi M et al. A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2007;61(3):580–585. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000290906.53685.79>.

27. Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary* 2015;18(2):225–231. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0624-3>.

28. Langlois F, Lim DST, Yedinak CG et al. Predictors of silent corticotroph adenoma recurrence; a large retrospective single center study and systematic literature review. *Pituitary* 2018;21(1):32–40. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0844-4>.

29. Azzalin A, Appin CL, Schniederjan MJ et al. Comprehensive evaluation of thyrotropinomas: single-center 20-year experience. *Pituitary* 2016;19(2):183–193. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0697-7>.

Сведения об авторах:

С.В. Петров – доктор медицинских наук, профессор;

Я.С. Абузова – врач-патологоанатом;

Н.Ф. Гизатуллина – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом;

Е.О. Соколова – врач-патологоанатом, ассистент кафедры.

Information about the authors:

S.V. Petrov – Doctor of Science (Medicine), Professor;

Y.S. Abuzova – Pathologist;

N.F. Gizatullina – Ph.D. in medicine, Pathologist;

E.O. Sokolova – Pathologist, Department assistant.

Конфликт интересов отсутствует.

Conflicts of interests The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Работа выполнена в инициативном порядке на собственные средства ав-

торов.

Funding source This work was done on the authors' own initiative and at their own expense.

Этическая экспертиза не требуется.

Ethics approval is not required.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 28.02.2023; одобрена после рецензирования 30.03.2023; принята к публикации 01.04.2023.

The article was submitted 28.02.2023; approved after reviewing 30.03.2023; accepted for publication 01.04.2023.