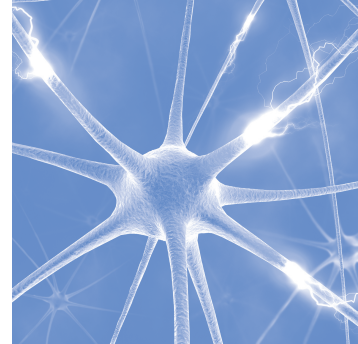


Прогноз отдаленных результатов хирургического и медикаментозного лечения пациентов с синдромом акромегалии



Пронин В.С.¹,
Анциферов М.Б.^{1, 2},
Алексеева Т.М.²,
Пронин Е.В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы», 119034, г. Москва, Российская Федерация

В представленном обзоре обсуждаются проблемы прогнозирования отдаленных результатов хирургического и медикаментозного лечения пациентов с акромегалией с учетом множественных патоморфологических вариантов соматотрофных аденом. Отмечено, что редко гранулированные соматотрофные аденомы характеризуются большими размерами, экстракеллярным и инвазивным ростом, негативным хирургическим прогнозом и резистентностью к аналогам соматостатина 1 генерации (АС1). Напротив, плотно гранулированные аденомы отличаются доброкачественным течением, небольшими размерами, высоким процентом радикального удаления и хорошей чувствительностью к АС1. Среди дифференциально диагностических предикторов выделяют особенности опухолевого развития, характер рецепторной экспрессии, величину индекса Ki-67, интенсивность сигнала на T2-взвешенных МР-изображениях, результативность краткосрочной терапии АС1 и т.д. Дальнейшее совершенствование диагностических и прогностических моделей на основе клинико-морфологического сопоставления позволит реализовать стратегию прецизионного и персонализированного подхода к лечению пациентов с синдромом акромегалии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пронин В.С., Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин Е.В. Прогноз отдаленных результатов хирургического и медикаментозного лечения пациентов с синдромом акромегалии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 4. С. 48–59. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-4-48-59>

Статья поступила в редакцию 26.10.2022. **Принята в печать** 28.11.2022.

Ключевые слова:

акромегалия; соматотрофные аденомы гипофиза; лабораторно-инструментальная диагностика; предикторы эффективности хирургического и медикаментозного лечения; аналоги соматостатина

Prognosis of long-term results of surgical and drug treatment of patients with acromegaly syndrome

Pronin V.S.¹,
Antsiferov M.B.^{1, 2},
Alekseeva T.M.², Pronin E.V.²

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

² Endocrinology Dispensary of the Moscow Health Department, 119034, Moscow, Russian Federation

This review discusses the problems of predicting long-term results of surgical and drug treatment of patients with acromegaly, taking into account multiple pathomorphological variants of somatotrophic

adenomas. It was noted that rarely granular somatotrophic adenomas are characterized by large size, extrasellar and invasive growth, negative surgical prognosis and resistance to 1st generation somatostatin analogues (SA1). On the contrary, densely granular adenomas are characterized by a benign course, small size, high percentage of radical removal and good sensitivity to SA1. Among the differential diagnostic predictors, there are: peculiarities of tumor development, the nature of receptor expression, the value of the Ki-67 index, the intensity of the signal on T2-weighted MR-images, the effectiveness of short-term therapy of SA1, etc. Further improvement of diagnostic and prognostic models based on clinical and morphological comparison will make it possible to implement a strategy of precision and personalized approach to the treatment of patients with acromegaly syndrome.

Funding. The study had no sponsor support.

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

For citation: Pronin V.S., Antsiferov M.B., Alekseeva T.M., Pronin E.V. Prognosis of long-term results of surgical and drug treatment of patients with acromegaly syndrome. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2022; 11 (4): 48–59. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-4-48-59> (in Russian)

Received 26.10.2022. **Accepted** 28.11.2022.

Keywords:

acromegaly;
somatotrophic
pituitary adenomas;
laboratory and
instrumental
diagnostics;
predictors of the
effectiveness
of surgical and
drug treatment;
somatostatin
analogues

Акромегалия представляет собой синдром, объединяющий различные морфологические подтипы соматотрофных аденом гипофиза¹, которые, несмотря на принадлежность к единому PIT1-зависимому семейству и общей ацидофильной клеточной линии, тем не менее отличаются по гистологическому строению, гормональной и пролиферативной активности, агрессивности интракраниального роста и чувствительности к предъявляемому лечению [1, 2]. Гетерогенность состава объясняет наличие известных клинических проблем курации акромегалии и указывает на необходимость использования прецизионного подхода при планировании лечебной стратегии.

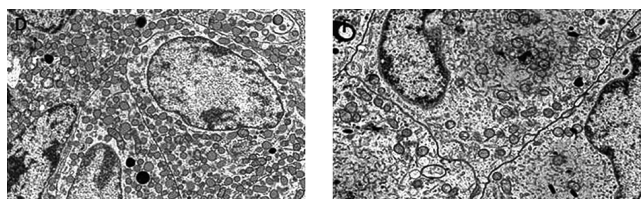
Аденомы, секретирующие гормон роста (ГР) (соматотропиномы), составляют 10–15% всех клинически значимых неоплазм гипофиза, занимая 3-е место после пролактин-секретирующих (50–60%) и гормонально-неактивных (20–40%) аденом. Наиболее распространенным гистологическим подтипом соматотропином, встречающимся в 30–50% случаев, считают спорадические плотно гранулированные аденомы (ПГА), формирующиеся в IV–VI декадах жизни и отличающиеся сохранной видовой специализацией, медленным ростом аденомы в пределах турецкого седла и высокой секреторной активностью. Помимо ГР, ПГА секретирует и α -субъединицу, определение которой может иметь дифференциально диагностическое значение. Данная форма акромегалии характеризуется поздней манифестацией, скрытым характером течения и маловыраженными орофациальными изменениями, что проявляется, как правило, запоздалой диагностикой и широким спектром инвалидизирующих 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 ПГА проявляется хорошей чувствительностью к аналогам соматостатина 1 генерации (АС1) [3, 4].

В 15–35% случаев причиной акромегалии становится менее дифференцированная редко гранулированная аденома

(РГА), проявляющаяся повышенной митотической активностью с экстраселлярным и инвазивным ростом, приводящим к развитию интраселлярной и интракраниальной компрессии, зрительным и нейрососудистым нарушениям. В клетках РГА отмечается относительно меньшая экспрессия 2-го и большая экспрессия 5-го п/т СР, что обуславливает резистентность к АС1 и хорошую чувствительность к аналогам соматостатина 2 генерации (АС2). В связи с низкой клеточной дифференцировкой секреторная активность клеток не столь высока, как у ПГА, что обращает часть энергии на митотическое деление. Повышенная пролиферативная активность (Ki-67 >3%) и низкое содержание адгезивного белка Е-кадгерина способствуют активному и инвазивному характеру опухолевого роста. Этот наиболее проблемный для курации подтип соматотрофных аденом манифестирует в молодом возрасте, отличается выраженным масс-эффектом, рецидивирующим течением и резистентностью к лучевому и медикаментозному воздействию. В связи с высоким риском малигнизации редко гранулированные соматотрофные аденомы в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) внесены в группу агрессивных нейроэндокринных гипофизарных опухолей, требующих активного комбинированного лечения и пожизненного динамического контроля (см. рисунок) [5–7].

Что же касается смешанных опухолей, секретирующих ГР и пролактин, то они также проблемны для курации в силу множественности первичных и вторичных гормональных нарушений и неоднозначной чувствительности к традиционной фармакотерапии. Так, например, биологическое поведение смешанных соматолактотрофных аденом и их чувствительность к лечению определяются цитологическим составом соматотрофного компонента бицеллюлярной опухоли и, при наличии редко гранулированных клеток, эти опухоли также отличаются негативным лечебным прогнозом. Маммосоматотрофные аденомы относятся к моноцеллюлярным аденомам, в которых каждая клетка секретирует ГР и пролактин, характеризуются наследственной предрасположенностью,

¹ Согласно 5-й редакции Классификации эндокринных и нейроэндокринных опухолей Всемирной организации здравоохранения от 2022 г., соматотрофные аденомы именуется как соматотрофные гипофизарные нейроэндокринные опухоли [1].



Ультраструктурные признаки плотно и редко гранулированных соматотрофных аденом [7]

ранней манифестацией (активным линейным ростом), а также высокой секреторной активностью. Поскольку эти опухоли состоят из плотно гранулированных клеток, они отличаются чувствительностью к АС1 и низкой интенсивностью сигнала на T2-взвешенных магнитно-резонансных (МР) изображениях.

Кроме того, выделяют редко встречающиеся опухоли PIT-1-линии (плюригормональные и малодифференцированные неоплазмы, а также опухоли ацидофильных стволовых клеток), которые характеризуются инвазивным ростом и негативным прогнозом. Большинство из ГР-секретирующих опухолей относится к спорадическим, однако примерно в 5% случаев наблюдаются клинические симптомокомплексы, обусловленные врожденными генетическими нарушениями (синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го и 4-го типов, комплекс Карни, синдром Мак-Кьюна–Олбрайта, семейная изолированная гипофизарная аденома, X-сцепленный акрогигантизм и т.д.). Эти опухоли манифестируют в раннем возрасте, клинически проявляются гигантизмом, отличаются быстрым ростом, агрессивным течением и резистентностью к терапии [4, 8].

Таким образом, существующие внутригрупповые различия в биологическом поведении ГР-секретирующих аденом, их способности к резидуальному росту, восприимчивости к лекарственным препаратам диктуют необходимость проведения опухоль-ориентированного дифференциально-диагностического поиска для установления конкретного варианта соматотрофной аденомы как неперемного условия для разработки эффективного лечебного пособия. К сожалению, наблюдаемое в клинической практике игнорирование синдромального подхода проявляется в унифицированных схемах фармакотерапии акромегалии методом *ex juvantibus* со «слепым» подбором подходящего лекарственного препарата, что в случае неверного решения чревато дальнейшим прогрессированием заболевания и сокращением срока дожития.

В отличие от традиционной практики, при которой «один препарат рекомендуется всем пациентам», персонализированная и прецизионная медицина представляет собой перспективную модель практического здравоохранения, при которой проводимые методы лечения адаптируются к индивидуальным особенностям каждого пациента на основе прогнозируемой реакции и диагностического тестирования. Прецизионный подход в эндокринологической практике предполагает использование клинических, гуморальных, визуализационных и патоморфологических предикторов для предварительной стратификации клинически однородных пациентов с четким клиническим прогнозом и реакцией на лечение [9, 10].

В настоящее время в научной литературе широко обсуждаются отдельные биомаркеры и обобщенные клинимоρφологические предикторные модели, способные прогно-

зировать возможность послеоперационной ремиссии, риск рецидива (или продолженного роста резидуальной опухоли), а также долгосрочную эффективность медикаментозного пособия с учетом иммунологического фенотипа и клинических характеристик соматотрофной аденомы. Трудности с внедрением полученных данных в клиническую практику связаны с технической сложностью определения генетических и иммуногистохимических предикторов, а также отсутствием доказательных отрезных точек анализируемых величин, что не позволяет ориентироваться только на отдельные биомаркеры. Поэтому наиболее перспективными направлениями считаются стратификация диагностических признаков и апробация прогностических моделей с использованием современных возможностей статистического анализа и искусственного интеллекта. Например, установлено, что интенсивность опухолевого сигнала на T2-взвешенных МР-изображениях может косвенно указывать на морфологический вариант соматотрофной аденомы и соответственно прогнозировать чувствительность к лечению аналогами соматостатина.

Так, ПГА проявляются низкой интенсивностью сигнала по сравнению с окружающими образованиями (интактной частью гипофиза, серым или белым веществом коры головного мозга), тогда как для РГА характерна высокая интенсивность сигнала, обусловленная, как полагают, кистозной дегенерацией, апоптозом или некрозом опухолевых клеток. Внедрение этого диагностического признака в отечественную клиническую практику позволит облегчить выбор лечебной стратегии [11–13].

Доказано, что стойкий биохимический контроль служит основным фактором, определяющим качество жизни и выживаемость пациентов при акромегалии. Современное лечебное пособие включает способы оперативного лечения, медикаментозной терапии и лучевого воздействия. Каждая из этих опций имеет переменную эффективность и специфические побочные эффекты, которые необходимо учитывать при планировании лечебной программы. Критериями биохимической ремиссии при лечении акромегалии будут: соответствующий возрастной норме уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), спорадический уровень ГР <1 мкг/л и величина ГР-надира при использовании перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы <0,4 мкг/л (при использовании высокочувствительного метода определения ГР). С учетом возрастных и лабораторных колебаний нормальных значений ИФР-1 рекомендовано использование унифицированного показателя ИФР-1 индекса, отражающего величину превышения ИФР-1 выше верхней возрастной нормы (ВВН): ИФР-1 индекс = ИФР-1/ВВН, целевое значение которой должно быть ≤ 1 [14, 15]. К сожалению, в ряде ретроспективных исследований практикуется вольное обращение с целевым показателем ремиссии, в которых допускается повышение величины ИФР-индекса до 1,2 и 1,3, что не совпадает с консенсусными соглашениями [16]. Такое искусственное улучшение статистических показателей повышает рейтинг регистра, но негативно отражается на лечебном прогнозе, поскольку исключает необходимость терапевтической коррекции.

Цель данной работы – обсуждение приоритетности клинимоρφологических предикторов и валидации независимых переменных, определяющих прогноз эффективности лечебных

мероприятий, включая хирургическое пособие и долговременное использование АС1.

Предикторы эффективности хирургического лечения

Опухоли аденогипофизарного происхождения – вторые по частоте встречаемости внутричерепные опухоли у взрослых с показателем распространенности 1 случай на 1000 жителей. Более чем 95% аденом гипофиза имеют спорадический характер и не относятся к генетическим синдромным расстройствам. Большинство аденогипофизарных опухолей доброкачественные, однако примерно 50% аденом инвазивные, а некоторые из них проявляют «агрессивное поведение» с быстрым ростом, рецидивами и резистентностью к стандартным методам лечения. В силу гетерогенности акромегалии эффективность ее лечения зависит от учета возрастных, клинических и патоморфологических особенностей заболевания, определяющих логику мультидисциплинарного подбора персонализированных лечебных мероприятий [17, 18].

Согласно международным рекомендациям, эндоскопическая аденомэктомия с использованием трансназального трансфеноидального доступа является первой линией медицинского пособия с высоким шансом полного излечения и облегчения клинического статуса у большинства пациентов с акромегалией. При этом показатели послеоперационной (п/о) биохимической ремиссии варьируют от 32 до 85% в зависимости от размера опухоли, выраженности инвазии кавернозного синуса, квалификации нейрохирурга и используемых критериев контроля. При запоздалой диагностике и больших размерах опухоли с супраселлярным и параселлярным ростом радикальная аденомэктомия возможна лишь в 40–60% случаев. Неоднозначность хирургических исходов способствовала развитию прогностического направления, определяющего результативность планируемого хирургического пособия и вероятность подключения адъювантного лечения. Помимо динамики п/о гормональных параметров, среди клинических биомаркеров, позволяющих прогнозировать вероятность ремиссии, выделяют исходные показатели гормональной и пролиферативной активности аденомы, ее объем и характер экстраселлярного распространения, а также радиологические признаки инвазивного роста. Позднее в общий список были добавлены радиометрические и иммунофенотипические характеристики соматотрофных аденом [7, 19, 20].

По данным С. Тауэса [Taweesomboonut и соавт.], частота ремиссии после трансфеноидального удаления микро- и макроаденом составляет 100 и 44% соответственно. Проведенный многофакторный анализ показал, что сочетание высокой дооперационной величины ИФР-1 индекса ($\geq 2,5$) и наличие 3–4-й степени увеличения аденомы по шкале Knosp – неблагоприятные прогностические факторы в отношении радикальности предстоящего оперативного вмешательства, указывающие на необходимость последующего адъювантного лечения [21].

Традиционными маркерами радикальности оперативного лечения служат показатели ИФР-1 и результаты контрольной магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые рекомендуется определять не ранее чем через 12 нед после проведенного вмешательства. При этом в литературе активно

обсуждается опция отсроченной послеоперационной ремиссии, при которой нормализация ИФР-1 наступает не через 3 мес, а через 6 мес и более. Наличие этого феномена объясняется тем, что остаточные опухолевые клетки постепенно некротизируются в результате послеоперационной ишемии, вследствие чего окончательное заключение о результативности хирургического лечения и необходимости назначения вторичной терапии рекомендуется делать спустя 6 мес после операции после контрольного определения уровней ГР-надира и ИФР-1 [20].

Однако предлагаемые контрольные сроки мало устраивают как врачей, поскольку сохраняют неопределенность в успешности хирургического пособия, так и пациентов, в связи с тем что вызывают оправданное беспокойство за дальнейшую судьбу. Поэтому неслучайно в последние годы предпринимаются попытки сокращения длительности интригующей паузы до 6 нед с дополнительным выделением промежуточных отрезных точек динамики ГР и ИФР-1 в качестве предикторов исхода оперативного вмешательства [13].

В ретроспективном исследовании Т. Кардинал и соавт. было показано, что предоперационный уровень ИФР-1 и величина ГР в 1-й день после операции обратно коррелируют с гормональной ремиссией. Падение концентрации ГР в первые 1–2 дня после операции $\leq 1,55$ нг/мл служит предиктором ее успешности. При этом чувствительность этого показателя, по данным авторов, составила 75%, специфичность – 59%. Средний спорадический уровень ГР у пациентов, достигших ремиссии, был 1,6 против 9,5 нг/мл у больных с сохраняющейся активностью. В сходной работе А. Мохейдин и соавт. было установлено, что величина ГР-надира при проведении перорального глюкозотолерантного теста через 24–48 ч после операции $< 1,15$ нг/мл служит лучшим предиктором ремиссии с чувствительностью 73% и специфичностью 85% [22, 23].

Поскольку ни один отдельный маркер не способен независимо предсказать послеоперационный исход, обычно используются прогностические модели и номограммы, включающие комплекс разноплановых предикторов и позволяющие существенно повысить их чувствительность и специфичность. В работе N. Agraval и соавт. представлен метаанализ ретроспективных исследований с выделением факторов, влияющих на результативность хирургического вмешательства. Отмечено, что молодой возраст пациентов, большой объем опухоли, исходно высокие уровни ГР и ИФР-1, наличие признаков инвазии кавернозного синуса могут быть предикторами нерадикальной аденомэктомии [23, 24].

Х. Антунес и соавт. изучали ранние критерии п/о ремиссии, которую регистрировали при нормализации уровня ИФР-1 и снижении уровня ГР < 1 мкг/л через 3 мес после операции. В результате проведенного анализа было установлено, что уровень ГР $< 1,57$ мкг/л через 24 и 48 ч после операции предсказывает ремиссию с 93% чувствительностью и 86% специфичностью, тогда как содержание ИФР-1 индекса $< 2,3$ через 1 нед после операции предсказывает вероятное наступление биохимической ремиссии с 86% чувствительностью и 93% специфичностью. Показано, что наличие инвазии в кавернозный синус – наиболее значимый признак нерадикальной аденомэктомии [25]. По мнению А.А. Свансона и соавт., ведущими предикторами благоприятного п/о исхода служат

отсутствие инвазии и низкий предоперативный уровень ИФР-1 индекса [26].

В работе L. Heng и соавт. была предложена предиктивная модель, позволяющая с высокой степенью вероятности прогнозировать наличие редко гранулированной аденомы, отличающейся агрессивным поведением и склонностью к рецидивированию. В исследование были включены 44 пациента с ПГА и 39 больных с РГА. В ходе сопоставления данных предоперационного обследования с результатами морфологического диагноза было установлено, что больные с РГА отличались молодым возрастом, большими размерами аденомы, высокой степенью инвазии и низкой чувствительностью к введению октреотида. Таким образом, размеры опухоли, степень инвазии по шкале Кпоср, величина ГР-индекса и процент снижения ГР на фоне введения октреотида считаются независимыми переменными, комбинация которых позволила составить градуированную шкалу для прогнозирования РГА с величиной площади под кривой (AUC) 0,84 и высокими показателями чувствительности и специфичности [27].

Отдельной темой можно выделить прогнозирование риска продолженного роста резидуальной опухоли и п/о рецидива, что представляется архиважным для определения стратегии активного динамического контроля. Согласно данным, представленным J.W. Lucas и соавт., продолженный рост наблюдается у 12–58% больных с резидуальными аденомами. Даже при радикальной аденомэктомии у 10–20% прооперированных пациентов в течение ближайших 5–10 лет регистрируют рецидив заболевания. Отмечено, что сам факт присутствия резидуальной ткани – ведущее условие продолженного роста. Согласно наблюдениям, общая частота рецидивов через 5, 10 и 15 лет составила 25, 43 и 61% соответственно. При этом была выявлена обратная корреляция между возрастом пациента и риском дальнейшего роста остаточной ткани. Также показано, что риск п/о роста остаточной ткани за пределами турецкого седла был в 3,7 раза выше, чем таковой при резидуальных опухолях, ограниченных sellarной областью. Поэтому для пациентов с экстраселлярным остатком опухолевой ткани следует применять более активные стратегии лечения [28, 29].

Представляет интерес клиническое исследование P.U. Freda и соавт., по итогам которого заключили, что риск п/о рецидива повышается у людей с достигнутой нормализацией ИФР-1, но нарушенным подавлением ГР на фоне перорального глюкозотолерантного теста. Таким образом, патологическое значение ГР-надира может указывать на присутствие автономного образования [30].

В прогностическую модель продолженного роста опухоли L. Lu и соавт. предлагают включить такие маркеры, как молодой паспортный возраст пациентов; высокий предоперационный уровень секреторной активности; признаки инвазивного роста; объем и локализацию резидуальной ткани; сохранение псевдокапсулы; наличие агрессивного морфологического подтипа [31].

Возрастные и гендерные факторы. В настоящее время доказано, что существует обратная зависимость между возрастом манифестации заболевания и пролиферативной активностью опухолевой ткани. Согласно данным A.K. Watts и соавт., скорость резидуального роста аденомы у больных моложе 41 года в 4,2 раза выше по сравнению с пациентами

старшей возрастной группы. Поэтому молодой возраст считают предиктором риска продолженного роста и рецидива аденомы. Что же касается гендерных особенностей опухолевого развития, то у мужчин отмечается более высокое содержание ИФР-1 по сравнению с женщинами. Однако в работе S.H. Park и соавт. на большой клинической выборке (463 пациента) было показано, что у женщин в менопаузе относительно чаще отмечали инвазию в кавернозный синус и низкий процент п/о ремиссии по сравнению с мужчинами <50 лет [32–34].

Высокая гормональная активность опухоли, обусловленная ее большими размерами, традиционно упоминается в качестве предиктора нерадикальной аденомэктомии во многих ретроспективных исследованиях [24].

Размер аденомы. Установлено, что большой исходный размер соматотрофной аденомы снижает вероятность тотальной резекции и негативно влияет на п/о прогноз и частоту рецидивов. Так, при объеме аденомы менее или более 10 см³ радикальная аденомэктомия регистрируется в 90 и 40% случаев соответственно. Отмечено, что 3-я и 4-я степени увеличения аденомы по шкале Кпоср указывают на высокий риск резидуального роста [35].

Инвазивность. Инвазивные составляют примерно 15% всех типов аденом гипофиза. Поскольку эти опухоли часто проникают в кавернозный синус, клиновидную пазуху, внутреннюю сонную артерию и супраселлярное пространство, их хирургическое удаление представляет определенные сложности даже для опытного нейрохирурга. Как уже отмечалось, степень параселлярной инвазии аденом в кавернозный синус остается важным предиктором риска нерадикальных хирургических пособий, продолженного роста и рецидива заболевания. Признаки инвазии оценивают предоперационно – с помощью методов лучевой диагностики, интраоперационно – с использованием эндоскопов высокого разрешения и при гистологическом анализе.

Следует отметить, что соматотрофные аденомы поражают медиальную стенку кавернозного синуса гораздо чаще, чем другие гипофизарные аденомы, поэтому частота радикального удаления таких опухолей крайне низкая. Эта хирургическая проблема наиболее характерна для редко гранулированных соматотрофных аденом, входящих в разряд опухолей «высокого риска» и отличающихся продолженным ростом и плохим прогнозом [36]. В процессе проведения логистического регрессионного анализа A. Mohyeldin и соавт. были выделены 3 статистически значимые независимые переменные, указывающие на высокий риск инвазии медиальной стенки кавернозного синуса: степень увеличения опухоли по шкале Кпоср >2; мужской пол; наличие агрессивной формы соматотрофной аденомы [23]. В настоящее время разрабатывают радиомические модели, позволяющие установить инфильтративный характер опухолевого роста и способствовать выбору оптимальной хирургической стратегии [35].

Сохранение псевдокапсулы. Дополнительным негативным моментом хирургического пособия, предрасполагающим к рецидивированию, стало сохранение псевдокапсулы аденомы, формирование которой происходит в результате компрессионного воздействия растущей опухоли на пограничные ткани, что приводит к ишемии, некрозу и фиброзу окружающей паренхимы. Отмечено, что клетки аденомы нередко

проникают в псевдокапсулу, тем самым способствуя рецидиву и препятствуя достижению полной ремиссии. Авторы делают вывод, что иссечение псевдокапсулы при удалении аденомы имеет важное значение для профилактики рецидива [19, 31]. (Комментарий от автора: «С позиции терапевта хотелось бы отметить, что предлагаемое широкое иссечение ткани гипофиза окружающей опухоль, безусловно, улучшает хирургическую статистику, но чревато развитием пангипопитуитаризма, чему имеется немало примеров. Современные возможности лекарственной терапии позволяют контролировать ситуацию при развитии рецидива, не вызывая инвалидизации пациента».)

Пролиферативную активность оценивают по величине митотического индекса, выраженности экспрессии Ki-67 и содержанию белка p53. Митотический индекс отражает количество митозов, подсчитанных в 10 полях высокой мощности (HPF) при увеличении в 400 раз. Значение митотического индекса более 2/10 HPF характерно для высокопролиферативных опухолей, включая гипофизарную карциному. Индекс Ki-67 используют в аналитической диагностике опухолей гипофиза с 1996 г. и в настоящее время считают ведущим маркером продолженного пролиферативного роста.

В работе М. Wang и соавт. были ретроспективно проанализированы данные 178 пациентов с аденомами гипофиза с выделением предикторов, указывающих на высокий уровень Ki-67 (>3%). В процессе многофакторного регрессионного анализа было показано, что молодой возраст, обильное кровоснабжение опухоли и эрозия спинки турецкого седла – независимые маркеры высокого значения пролиферативного индекса Ki-67, а следовательно, риска резидуального роста. В аналитической работе Y. Chen и соавт. было отмечено, что такие независимые факторы, как индекс массы тела (≥ 25 кг/м²), 4-я степень увеличения по шкале Knosp, парциальная резекция, величина Ki-67 ($\geq 3\%$), служат предикторами п/о прогрессии опухолевого роста или рецидива аденом гипофиза [37, 38].

К предикторам низкого риска рецидивирования относят: старший возраст; опухоль малых размеров; невысокий уровень секреторной активности; доброкачественный морфологический подтип; п/о лучевую терапию. Как показала клиническая практика, стереотаксическая радиотерапия (радиохирургия) может ингибировать рост аденомы и снижать частоту резидуального роста. По данным L. Lu и соавт., частота рецидивов у пациентов, которые не получали лучевую терапию, поступательно увеличивалась в течение периода наблюдения, достигнув 72% через 15 лет. Напротив, у пациентов, своевременно получивших радиотерапию, частота рецидивов стабилизировалась на уровне 9% через 10 лет [31].

Таким образом, приведенные данные указывают на практическую значимость совершенствования прогностических моделей, позволяющих определять дальнейший сценарий заболевания и потребность в последующей медикаментозной терапии.

Предикторы чувствительности к аналогам соматостатина I генерации

Существующая проблема медикаментозной терапии акромегалии заключается в гетерогенном морфологическом и фенотипическом составе ГР-секретирующих аденом, от-

личающихся по рецепторному фенотипу, сценариям биологического поведения и чувствительности к терапии. Ее решение связано с выделением и верификацией клинических и биологических предикторов, позволяющих на долечном этапе стратифицировать группы пациентов, чувствительных к планируемому лечению.

Современная фармакотерапия акромегалии включает в себя 3 класса препаратов: АС1 и АС2, неселективные и селективные агонисты дофамина и антагонист рецепторов ГР. Синтетические аналоги соматостатина воздействуют на СР аденоматозных клеток, обеспечивая дозозависимую блокаду секреции ГР и торможение клеточного роста. В настоящее время идентифицировано 5 различных подтипов СР, среди которых 2-й п/т является главной мишенью для таргетного использования АС1. Клетки соматотрофных аденом преимущественно содержат 2-й и 5-й п/т СР, а также D2 рецепторы, выраженность мембранной экспрессии которых служит ключевым фактором в реализации супрессивного действия лечебных препаратов. Активизация СР и специфических белков, принимающих участие в передаче внутриклеточного сигнала (AIP, ZAC 1, RKIP, E-кадгерин, β -аррестин), способствует супрессии секреции ГР, ингибированию пролиферации, клеточной миграции и ангиогенеза. Антисекреторное действие осуществляется путем диссоциации Gi белкового рецепторного комплекса с последующим снижением активности аденилатциклазы, приводящим к открытию калиевых каналов, гиперполяризации клеточной мембраны и закрытию кальциевых каналов. Возникшие в результате активизации рецептора изменения ионной проницаемости приводят к критическому снижению внутриклеточной концентрации ионов кальция и циклического аденозинмонофосфата, которая блокирует секрецию ГР [11, 39].

Вторая важная опция лечебного влияния АС1 – уменьшение объема опухолевой ткани. По данным A. Colao и соавт., наибольшее уменьшение объема (около 50% исходного) происходит в течение 1-го года лечения. Было выявлено наличие прямой корреляции между экспрессией 2-го п/т СР в аденоматозных клетках, с одной стороны, и степенью уменьшения опухолевого объема, а также выраженностью биохимической чувствительности к октреотиду ЛАР в качестве адьювантной терапии. В ходе клинического исследования PRIMARYS отмечено, что у 63% больных, получавших ланреотид Аутожел, было достигнуто достоверное ($\geq 20\%$) уменьшение объема опухоли в течение 48 нед. При этом величина снижения уровня ИФР-1) на фоне лечения была наиболее значимым предиктором уменьшения опухолевой массы [40, 41].

В зависимости от гистологического подтипа соматотрофной аденомы отмечалось характерное различие в рецепторной экспрессии, которое можно использовать в терапевтической цели. Так, ПА преимущественно экспрессируют 2-й п/т СР, тогда как РГА, отдельные виды сомато-лактотрофных опухолей и низкодифференцированные формы – преимущественно 5-й п/т СР. Это обстоятельство указывает на возможность дифференцированного медикаментозного лечения акромегалии с учетом результатов молекулярного фенотипирования [42].

Согласно международным рекомендациям, АС1, воздействующие преимущественно на 2-й п/т СР, считаются первой

линией вторичной или первичной медикаментозной терапии акромегалии, эффективность использования которых в неселективной выборке, по мнению разных авторов, не превышает 50%, поскольку, кроме ПГА, присутствуют и другие морфологические варианты соматотрофных аденом, клетки которых экспрессируют преимущественно 5-й п/т СР. Тем не менее традиционный ответ на резистентность к АС1 – постепенная эскалация дозы до максимально высоких концентраций с последующим подключением препарата 2-й линии – селективного агониста дофамина (каберголина). При наличии дофаминовых D2 рецепторов каберголин можно использовать у больных с «чистыми» и смешанными соматотрофными опухолями, независимо от уровня пролактина [43].

Более успешной практикой можно назвать переключение на мультилигандный АС2 генерации длительного действия – пасиреотид ЛАР, который, в отличие от октреотида, обладает вдвое меньшим сродством ко 2-му п/т и более высоким (в 5 и 40 раз) сродством к 3-му и 5-му п/т СР. Эта особенность действия обеспечивает скорый контроль акромегалии у больных, ранее длительно и безуспешно принимавших АС1. Отмечено, что в реальной клинической практике биохимическая ремиссия на фоне лечения пасиреотидом ЛАР достигается примерно у 54% пациентов, устойчивых к АС1. При этом отмечена корреляция между чувствительностью к пасиреотиду и повышенной интенсивностью МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях.

К сожалению, несмотря на высокую антисекреторную и антитуморозную активность, прием данного препарата примерно в 60% случаев сопровождается нарушением углеводного обмена, что ограничивает его клиническое использование за пределами резистентной группы. Дальнейшая разработка мультилигандных препаратов позволит унифицировать фармакотерапию различных подтипов соматотрофных аденом. В связи с этим большие надежды возлагаются на проходящий клинические испытания препарат велдореотид (соматоприм), оказывающий меньший гипергликемический эффект [11, 45, 46].

Следует отметить, что в современных консенсусных соглашениях всем больным (без учета морфологического диагноза) в качестве вторичной или первичной фармакотерапии методом проб и ошибок рекомендуются АС1. Поскольку чувствительность к АС1, по данным разных авторов, наблюдается в 40–50% случаев, неудивительно, что у половины пациентов данное назначение будет заведомо неэффективно в связи с принципиально иным рецепторным фенотипом опухолевых клеток. Отсюда возникает вопрос: какой при проведении традиционной терапии должна быть оптимальная длительность пробного лечения АС1 для выяснения правильности или ошибочности их назначения?

Эта тема имеет свою историю и, несмотря на 30-летний опыт применения аналогов соматостатина, сохраняет свою актуальность. Первоначально никакой временной регламентации не существовало и потому период неэффективной терапии АС1, как правило, заканчивался развитием гипопизарной недостаточности вследствие повторного хирургического и/или лучевого лечения либо спонтанной апоплексии гипофиза. Позднее этот интервал сократился до 12 мес при максимальных дозах АС1 [43]. Последующая практика показала, что в 20–25% случаев при многолетнем использовании АС1 в максималь-

ных дозах не удается достичь контроля акромегалии [47]. Поэтому ввиду бессмысленности и опасности длительного использования таргетного препарата при отсутствии зоны его приложения данный пробный лечебный период в условиях неясной терапевтической перспективы был сокращен до 6 мес [7, 11, 44]. В настоящее время обсуждается тема 3-месячного пробного лечения, цель которого – выделить полярные группы чувствительных и резистентных пациентов как носителей плотно или редко гранулированных соматотрофных аденом, требующих различного лечебного пособия.

По данным Московского регистра больных акромегалией, в процессе проведенного ретроспективного клинко-морфологического исследования было показано что у больных с ПГА зарегистрирован более высокий процент снижения уровня ИФР-1 через 3 мес от начала лечения АС1, чем у пациентов с РГА [68 против 24% (*Me*) ($p=0,049$)], а также стойкая нормализация концентрации ИФР-1 на протяжении всего периода лечения. Напротив, у больных с РГА, несмотря на более высокие дозы АС1 и длительное лечение, достичь биохимической ремиссии не удалось. Итоговая величина ИФР-1 индекса составила $1,7 \pm 0,8$ при РГА против $0,9 \pm 0,4$ у больных с ПГА ($p=0,000$). Отмечена корреляционная связь между процентами снижения уровня ИФР-1 через 3 и 6 мес от начала вторичной фармакотерапии ($r=0,76$), а также уровнем ИФР-1 через 12 мес от начала лечения ($r=-0,60$) и длительностью неэффективной медикаментозной терапии ($r=-0,53$), $p<0,001$. Результаты множественного регрессионного анализа показали, что наиболее значимыми независимыми признаками, ассоциированными с процентом снижения уровня ИФР-1 через 3 мес лечения АС1, будут:

1. Длительность эффективной медикаментозной терапии АС1 (мес) ($\beta=0,56$; $p=0,034$).
2. Выраженность экспрессии 2-го п/т СР ($\beta=0,42$; $p=0,011$).
3. Разница баллов экспрессии 2-го и 5-го п/т СР ($\beta=0,39$; $p=0,015$).
4. Итоговый уровень ИФР-1 индекса на фоне лечения ($\beta=-0,45$; $p=0,006$).

Авторы заключают, что результативность краткосрочного (3-месячного) лечения коррелирует с выраженностью экспрессии 2-го п/т СР и может стать дополнительным предиктором эффективности (неэффективности) долгосрочного использования АС1 [48]. Этот вывод согласуется с данными, приведенными М. R. Gadelha и соавт., которые определили, что экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты 2-го п/т СР коррелировала со снижением уровней ГР и ИФР-1 после 3 и 6 мес лечения октреотидом, а также с уменьшением объема опухоли. Также было отмечено, что при наличии ПГА шансы хорошего ответа на АС1 были более чем в 10 раз выше, чем при РГА [7, 10].

Признание факта множественности патоморфологических вариантов соматотрофных опухолей способствовало развитию опухоль-ориентированной диагностики по определению предикторов, указывающих на наличие определенного гистологического подтипа и особенность рецепторной экспрессии опухолевых клеток, включая оценочные пробы, секреторные и морфологические характеристики опухоли, иммуногистохимический анализ оперативно удаленного материала и интенсивность опухолевого сигнала на T2-взвешенных МР-изображениях. Среди предикторов чувствительности к АС1

выделяют женский пол, старший возраст, небольшое превышение уровней ГР и ИФР-1, наличие *GNAS*-мутации и плотно гранулированной аденомы, высокую экспрессию 2-го п/т СР, низкую величину пролиферативного индекса Ki-67, выраженный ответ на острый тест с октреотидом, а также выявление гипоинтенсивной аденомы на T2-взвешенных МР-изображениях. Напротив, присутствие AIP-мутации, редко гранулированной аденомы, гиперинтенсивного опухолевого сигнала на T2-взвешенных изображениях ассоциируются с низкой чувствительностью к АС1 [11, 37, 49, 50].

По данным S. Störmann и соавт., наилучшие результаты 12-месячного лечения АС1 выявлены у пациентов старше 53 лет, женского пола, при наличии высокой экспрессии СР 2-го п/т [51]. Согласно заключению E.T. Durtus и соавт., старший паспортный возраст, невысокие исходные уровни ГР и ИФР-1 на момент постановки диагноза, малый объем опухоли, гипоинтенсивность опухоли на T2-взвешенных МР-изображениях и наличие плотно гранулированной аденомы позволяют прогнозировать хороший биохимический ответ на терапию АС1 [52]. M. Puig-Domingo и соавт. предлагают при выборе терапевтической стратегии ориентироваться на данные интенсивности опухолевого сигнала на T2-взвешенных МР-изображениях в сочетании с результатами острых тестов с октреотидом и Сигнифором, что позволяет с большей степенью вероятности определить наиболее перспективный препарат [44].

Что же касается предикторов резистентности к октреотиду и чувствительности к пасиреотиду, то к ним относятся: молодой возраст, мужской пол, большие размеры опухоли, высокая секреторная активность, наличие редко гранулированной аденомы, высокая мембранная экспрессия 5-го п/т СР и низкое соотношение между 2-м и 5-м п/т СР, а также низкая экспрессия белка цинкового пальца (*ZAC 1*), регулирующего апоптоз и остановку клеточного цикла. Таким образом, молекулярное фенотипирование и идентификация клинико-патологических маркеров служат необходимыми инструментами для подбора оптимального лечебного препарата [15, 53–55].

В работе L. Kasuki и соавт. представлены результаты иммуногистохимического анализа опухолевого материала у 31 больного акромегалией, предварительно получавших лечение АС1. Отмечено, что более высокие показатели Ki-67 (отрезная точка 2,3%) коррелируют с низкой чувствительностью к АС1. Уровень Ki-67 был выше в РГА по сравнению с ПГА ($p=0,047$). Также было показано, что более высокая экспрессия 2-го п/т СР и наличие ПГА статистически значимо коррелировали с чувствительностью к АС1. Авторы заключают, что величина Ki-67, равно как и экспрессия 2-го п/т СР могут быть независимыми предикторами эффективности использования АС1 [56].

В работе J. Gil и соавт. в прогностическую модель сценария опухолевого развития, помимо традиционных клинических, гормональных и опухоль-ориентированных признаков, была включена экспрессия Е-кадгерина – кальций-зависимого мембранного белка, принимающего участие в регуляции межклеточной адгезии, клеточной подвижности и пролиферации эпителиальных клеток. Сниженная экспрессия данного белка при развитии опухоли блокирует способность к адгезии клеток друг к другу, обеспечивая опухолевым клеткам более инвазивный фенотип, увеличивая их способность к мигра-

ции, выживаемости, что способствует развитию отдаленных метастазов. В ходе регрессионного анализа было отмечено, что наиболее значимым прогностическим биомаркером, определяющим чувствительность к АС1, считается Е-кадгерин, чувствительность которого составляла 73%. Вторым по значимости независимым фактором стала экспрессия 2-го п/т СР. Комбинация этих двух предикторов повышала точность прогноза до 80%. Таким образом, низкая экспрессия Е-кадгерина служит маркером не только агрессивного поведения опухоли, но и резистентности к АС1 [57].

В итоге следует отметить, что обилие научных исследований по данной тематике подчеркивает актуальность разработки прогностических моделей, направленных на диагностику и лечение конкретных морфологических подтипов соматотрофных аденом. К сожалению, допускаемые некоторыми авторами разночтения относительно критериев контроля акромегалии затрудняют объективную оценку значимости отдельных предикторов, что противоречит международным рекомендациям. Понятно, что при разных целевых значениях контроля акромегалии (например, при величинах ИФР-1 индекса ≤ 1 или $\leq 1,3$) предполагаются разновеликие показатели отрезных точек прогностических независимых переменных, что осложняет выработку консолидированного прогностического протокола.

На наш взгляд, ведущим системообразующим фактором, позволяющим стратифицировать различные клинико-патологические маркеры, стал конкретный морфологический подтип соматотрофной аденомы, который будет предиктором 1-й степени, отражающим особенности биологического функционирования автономных опухолевых клеток с более или менее прогнозируемым поведением. Выявленные при этом иммунофенотипические характеристики, показатели митотической активности и особенности реакции на таргетную терапию позволят определить дальнейшую лечебную стратегию и оптимальную схему медикаментозной терапии. В таблице представлены наиболее значимые биомаркеры, отражающие характеристики наиболее распространенных плотно и редко гранулированных соматотрофных аденом.

Однако при всей видимой очевидности ситуации нельзя не отметить работы, в которых подчеркивается, что сочетание знаковых предикторов (экспрессии 2-го п/т СР, наличие гипоинтенсивного сигнала на T2-взвешенных МР-изображениях, выявление ПГА), хотя и повышает лечебный прогноз, но еще не гарантирует эффективность долгосрочного лечения АС1. В результате метанализа, проведенного S. Ezzat и соавт., было показано, что даже при хорошей экспрессии 2-го п/т СР примерно половина позитивных опухолей клинически не реагировала на АС1 [58]. Поскольку в данном случае речь, скорее всего, идет о пострецепторных нарушениях, то среди предикторов чувствительности к АС1 очевидным биомаркером может стать сама реакция аденомы на введение таргетного препарата. Известно, что чувствительность клеток к АС1 зависит как от выраженности рецепторной экспрессии 2-го п/т СР, так и от функциональной целостности множественных внутриклеточных составляющих пострецепторного вектора, блокирующего в итоге патологическую секрецию ГР. Поэтому положительная реакция на октреотид с выраженным снижением уровня ГР (и соответственно ИФР-1) позволяет судить о комплексной интактности рецепторных и пострецепторных

Предикторная характеристика плотно и редко гранулированных соматотрофных аденом

Детерминанты	Плотно гранулированная аденома	Редко гранулированная аденома
Возраст дебюта	>40 лет	<40 лет
Размер опухоли	Микро-, макроаденома	Макро-, гигантская аденома
Локализация опухоли	В пределах турецкого седла	Экстраселлярное распространение
Инвазия в кавернозный синус	Нехарактерна	3-я и 4-я степени опухолевой инвазии по шкале Knosp
Способность к резидуальному росту и рецидивированию	Низкая	Высокая
Интенсивность МР-сигнала на T2-взвешенном изображении	Гипоинтенсивный	Гиперинтенсивный
Экспрессия 2-го п/т СР	Высокая	Низкая, отсутствует
Экспрессия 5-го п/т СР	Низкая, отсутствует	Высокая
Оценочный тест с октреотидом	Положительный	Отрицательный
Чувствительность к АС1	Высокая	Низкая, отсутствует
Индекс пролиферации Ki-67	Низкий (<3%)	Высокий (>3%)
Экспрессия α-субъединицы	Высокая	Отсутствует
Экспрессия цитокератина	Низкая	Высокая
Экспрессия Е-кадгерина	Низкая	Высокая
GNAS-мутация	Положительная	Отрицательная
AIP-мутация	Отрицательная	Положительная

механизмов и соответственно о перспективности планируемой длительной лекарственной терапии.

Безусловно, радиологическое и/или иммуногистохимическое подтверждение наличия ПГА крайне важно для определения доброкачественного характера клинического течения аденомы, однако оно не гарантирует абсолютную чувствительность к АС1. Поэтому дополнительными предикторами успешной терапии АС1, на наш взгляд, могут быть результаты оценочных тестов с октреотидом и исходы краткосрочного лечения АС1, позволяющие выделить селективную группу для успешного проведения пожизненной медикаментозной терапии. Безусловно, данный биомаркер не заменяет необходимости определения иммунофенотипа соматотрофной

аденомы, указывающего на клинический сценарий дальнейшего развития, но может иметь прикладное значение при выборе наиболее эффективного лекарственного препарата.

В заключение хотелось бы отметить, что в настоящее время выделены разноплановые предикторы, позволяющие прогнозировать результативность хирургического вмешательства и долгосрочную эффективность фармакотерапии в зависимости от имеющегося морфотипа соматотрофной аденомы. Дальнейшее совершенствование диагностических и прогностических моделей на основе клинико-морфологического сопоставления позволит реализовать стратегию прецизионного и персонализированного подхода к лечению пациентов с синдромом акромегалии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пронин Вячеслав Сергеевич (Vyacheslav S. Pronin)* – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: vspronin@yandex.ru

<http://orcid.org/0000-0001-5045-798X>

Анциферов Михаил Борисович (Mikhail B. Antsiferov) – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист эндокринолог ДЗМ, президент ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>

E-mail: antsiferov@rambler.ru

Алексеева Татьяна Марковна (Tatiana M. Alekseeva) – врач-эндокринолог высшей категории ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>

Пронин Евгений Вячеславович (Evgeny V. Pronin) – врач-эндокринолог ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: r-wp@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0001-6094-3623>

ЛИТЕРАТУРА

1. Asa S.L., Mete O., Perry A., Osamura R.Y. Overview of the 2022 WHO Classification of pituitary tumors // *Endocr. Pathol.* 2022. Vol. 33, N 1. P. 6–26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09703-7>
2. Lopes M.B.S. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary // *Acta Neuropathol.* 2017. Vol. 134, N 4. P. 521–535. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1769-8>
3. Mete O., Lopes M.B. Overview of the 2017 WHO Classification of pituitary tumors // *Endocr. Pathol.* 2017. Vol. 28. P. 228–243. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>
4. Akirov A., Asa S.L., Amer L., Shimon I. et al. The clinicopathological spectrum of acromegaly // *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8, N 11. Article ID 1962. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8111962>
5. Dekkers O.M., Karavitaki N., Pereira A.M. The epidemiology of aggressive pituitary tumors (and its challenges) // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020. Vol. 21, N 2. P. 209–212. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09556-7>
6. Trouillas J., Jaffrain-Rea M.-L., Vasiljevic A., Dekkers O. et al. Are aggressive pituitary tumors and carcinomas two sides of the same coin? Pathologists reply to clinician's questions // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020. Vol. 21, N 2. P. 243–251. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09562-9>
7. Tomasik A., Stelmachowska-Banas M., Maksymowicz M., Czajka-Oraniec I. et al. Clinical, hormonal and pathomorphological markers of somatotroph pituitary neuroendocrine tumors predicting the treatment outcome in acromegaly // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. Article ID 957301. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.957301>
8. Chang M., Yang C., Bao X., Wang R. Genetic and epigenetic causes of pituitary adenomas // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020. Vol. 11. Article ID 596554. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.596554>
9. Основы персонализированной и прецизионной медицины : учебник / под ред. С.В. Сучкова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 654 с.
10. 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. Vol. 35, N 2. P. 206–216. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.2.206>
11. Gadelha M.R., Wildemberg L.E., Kasuki L. The future of somatostatin receptor ligands in acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022. Vol. 107, N 2. P. 297–308. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab726>
12. Пржиялковская Е.Г., Османова П.О., Мамедова Е.О., Луценко А.С. и др. Прединтервенционные биомаркеры в лечении акромегалии: обзор литературы // *Вестник РАМН*. 2019. Т. 74, № 6. С. 430–440. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn1181>
13. Nista F., Corica G., Castelletti L., Khorrani K., Campana C. 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. Vol. 12. Article ID 677919. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.677919>
14. Fleseriu M., Biller B.M.K., Freda P.U., Gadelha M.R. et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines // *Pituitary*. 2021. Vol. 24, N 1. P. 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>
15. Liu C.-X., Wang S.-Z., Heng L.-J., Han Y. et al. Predicting subtype of growth hormone pituitary adenoma based on magnetic resonance imaging characteristics // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2022. Vol. 46, N 1. P. 124–130. DOI: <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001249>
16. Coopmans E.C., Korevaar T.I.M., van Meyel S.W.F., Daly A.F. et al. Multivariable prediction model for biochemical response to first-generation somatostatin receptor ligands in acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. Vol. 105, N 9. P. 2964–2974. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa387>
17. Mete O., Cintosun A., Pressman I., Asa S.L. Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophysial tumors // *Mod. Pathol.* 2018. Vol. 31. P. 900–909. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0016-8>
18. Aflorei E.D., Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas // *J. Neurooncol.* 2014. Vol. 117. P. 379–394. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1354-5>
19. Lu L., Wan X., Xu Y., Chen J. et al. Development and validation of a prognostic model for post-operative recurrence of pituitary adenomas // *Front. Oncol.* 2022. Vol. 12. Article ID 882049. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.882049>
20. Dai C., Fan Y., Li Y., Bao X. et al. Development and interpretation of multiple machine learning models for predicting postoperative delayed remission of acromegaly patients during long-term follow-up // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020. Vol. 11. P. 643. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00643>
21. Taweessomboonyat C., Oearsakul T. Prognostic factors of acromegalic patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma after transsphenoidal surgery // *World Neurosurg.* 2021. Vol. 146. P. e1360–e1366. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.12.013>
22. Cardinal T., Collet C., Wedemeyer M., Singer P.A. et al. Postoperative GH and degree of reduction in IGF-1 predicts postoperative hormonal remission in acromegaly // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. Article ID 743052. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.743052>
23. Mohyeldin A., Katznelson L.E., Hoffman A.R., Asmaro K. et al. Prospective intra-operative and histologic evaluation of cavernous sinus medial wall invasion by pituitary adenomas and its implications for acromegaly remission outcomes // *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12, N 1. Article ID 9919. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12980-1>
24. Agrawal N., Ioachimescu A.C. Prognostic factors of biochemical remission after transsphenoidal surgery for acromegaly: a structured review // *Pituitary*. 2020. Vol. 23, N 5. P. 582–594. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01063-x>
25. Antunes X., Ventura N., Camilo G.B., Wildemberg L.E. et al. Predictors of surgical outcome and early criteria of remission in acromegaly // *Endocrine*. 2018. Vol. 60, N 3. P. 415–422. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1590-8>
26. Swanson A.A., Erickson D., Donegan D.M., Jenkins S.M. et al. Clinical, biological, radiological, and pathological comparison of sparsely and densely granulated somatotroph adenomas: a single center experience from a cohort of 131 patients with acromegaly // *Pituitary*. 2021. Vol. 24, N 2. P. 192–206. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01096-2>
27. Heng L., Liu X., Guo W., Zhang S. et al. Preoperative prediction of granulation pattern subtypes in GH-secreting pituitary adenomas // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2021. Vol. 95, N 1. P. 134–142. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14465>
28. Lucas J.W., Bodach M.E., Tumialan L.M., Oyesiku N.M. et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guideline on primary management of patients with nonfunctioning pituitary adenomas // *Neurosurgery*. 2016. Vol. 79, P. E533–E535. DOI: <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001389>
29. Kariki M., Sun J., Yadav C.P., Zhao B. Large and giant pituitary adenoma resection by microscopic trans-sphenoidal surgery: surgical outcomes and complications in 123 consecutive patients // *J. Clin. Neurosci.* 2017. Vol. 44, P. 310–314. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.07.015>
30. Freda P.U., Bruce J.N., Reyes-Vidal C., Singh S. et al. Prognostic value of nadir GH levels for long-term biochemical remission or recurrence in surgically treated acromegaly // *Pituitary*. 2021. Vol. 24, N 2. P. 170–183. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01094-4>
31. Lu L., Wan X., Xu Y., Chen J. et al. Prognostic factors for recurrence in pituitary adenomas: recent progress and future directions // *Diagnostics (Basel)*. 2022. Vol. 12, N 4. Article ID 977. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040977>

* Автор для корреспонденции.

32. Watts A.K., Easwaran A., McNeill P., Wang Y.Y. et al. Younger age is a risk factor for regrowth and recurrence of nonfunctioning pituitary macroadenomas: results from a single Australian center // *Clin. Endocrinol.* 2017. Vol. 87. P. 264–271. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.13365>

33. Park S.H., Ku C.R., Moon J.H., Kim E.H. et al. Age- and sex-specific differences as predictors of surgical remission among patients with acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 103, N 3. P. 909–916. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01844>

34. Boguslawska A., Gilis-Januszewska A., Godlewska M., Nowak A. et al. Sex and age differences among patients with acromegaly // *Pol. Arch. Intern. Med.* 2022. Vol. 132, N 6. Article ID 16232. DOI: <https://doi.org/10.20452/pamw.16232>

35. Zhang C., Heng X., Neng W., Chen H. et al. Prediction of high infiltration levels in pituitary adenoma using MRI-based radiomics and machine learning // *Chin. Neurosurg. J.* 2022. Vol. 8. P. 21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41016-022-00290-4>

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

37. Wang M., Shen M., He W., Yang Y. et al. The value of an acute octreotide suppression test in predicting short-term efficacy of somatostatin analogues in acromegaly // *Endocr. J.* 2016. Vol. 63, N 9. P. 819–834. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0175>

38. Chen Y., Cai f., Cao J., Gao F. et al. Progression after transnasal sphenoidal surgical treatment of large and giant pituitary adenomas and establish a nomogram to predict tumor prognosis // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021. Vol. 12. Article ID 793337. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.793337>

39. Campana C., van Koetsveld P.M., Feelders R.A., de Herder W.W. et al. Digital quantification of somatostatin receptor subtype 2a immunostaining: a validation study // *Eur. J. Endocrinol.* 2022. Vol. 187, N 3. P. 399–411. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-22-0339>

40. Colao A., Auriemma R.S., Pivonello R. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly // *Pituitary.* 2016. Vol. 19. P. 210–221. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0677-y>

41. Petersenn S., Houchard A., Sert C., Caron P.J. 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. Vol. 23, N 2. P. 171–181. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01020-3>

42. Rass L., Rahvar A.H., Matschke J., Satger W. et al. Differences in somatostatin receptor subtype expression in patients with acromegaly: new directions for targeted therapy? // *Hormones (Athens).* 2022. Vol. 21, N 1. P. 79–89. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42000-021-00327-w>

43. Colao A., Auriemma R.S., Lombardi G., Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly // *Endocr. Rev.* 2011. Vol. 32. P. 247–271. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2010-0002>

44. Puig-Domingo M., Bernabéu I., Picó A., Biagetti B. et al. Pasireotide in the personalized treatment of acromegaly // <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33796079/> // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021. Vol. 12. Article ID 648411. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.648411>

45. Chiloiro S., Costa D., Lauretta R., Mercuri V. et al. Partial response to first generation SSA guides the choice and predict the outcome of second line therapy in acromegaly // *Endocrine.* 2022. Vol. 78, N 2. P. 343–353. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03158-w>

46. Coopmans E.C., Schneiders J.J., El-Sayed N., Eler N.S. et al. T2-signal intensity, SSTR expression, and somatostatin analogs efficacy predict response to pasireotide in acromegaly // *Eur. J. Endocrinol.* 2020. Vol. 182, N 6. P. 595–605. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0840>

47. Kasuki L., Wildemberg L.E., Gadelha M. Management of endocrine disease: personalized medicine in the treatment of acromegaly // *Eur. J. Endocrinol.* 2018. Vol. 178, N 3. P. R89–R100. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-1006>

48. Пронин Е.В., Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Урусова Л.С. и др. Оптимизация медикаментозного лечения акромегалии (клинико-морфологическое сопоставление) // *Фарматека.* 2022. Т. 29. № 4. С. 44–52. DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.4.44-52>

49. Liu W., Xie L., He M., Shen M. et al. Expression of somatostatin receptor 2 in somatotropinoma correlated with the short-term efficacy of somatostatin analogues // *Int. J. Endocrinol.* 2017. Vol. 2017. Article ID 9606985. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/9606985>

50. Tortora F., Negro A., Grasso L.F.S., Colao A. et al. Pituitary magnetic resonance imaging predictive role in the therapeutic response of growth hormone-secreting pituitary adenomas // *Gland Surg.* 2019. Vol. 8, suppl. 3. P. S150–S158. DOI: <https://doi.org/10.21037/gs.2019.06.04>

51. Störmann S., Schopohl J., Bullmann C., Terkamp C. et al. Multicenter, observational study of lanreotide autogel for the treatment of patients with acromegaly in routine clinical practice in Germany, Austria and Switzerland // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2021. Vol. 129, N 3. P. 224–233. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1247-4713>

52. Durmus E.T., Atmaca A., Kefeli M., Caliskan S. 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. Vol. 67. Article ID 101502. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2022.101502>

53. Amarawadena W.K.M.G., Liyanarachchi K.D., Newell-Price J.D.C., Ross R.J.M. et al. Pasireotide: successful treatment of a sparsely granulated tumour in a resistant case of acromegaly // *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2017. Vol. 2017, N 1. Article ID 17-0067. DOI: <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0067>

54. Venegas-Moreno E., Vazquez-Borrego M.C., Dios E., Gros-Herguido N. et al. Association between dopamine and somatostatin receptor expression and pharmacological response to somatostatin analogues in acromegaly // *J. Cell. Mol. Med.* 2018. Vol. 22, N 3. P. 1640–1649. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13440>

55. Kontogeorgos G., Markussis V., Thodou E., Kyroidimou E. et al. Association of pathology markers with somatostatin analogue responsiveness in acromegaly // *Int. J. Endocrinol.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9529452/> 2022. Vol. 2022. P. 8660470. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/8660470>

56. Kasuki L., Wildemberg L.E., Neto L.V., Marcondes J. et al. Ki-67 is a predictor of octreotide control with octreotide LAR independent of SSTR2 status and relates to cytokeratin pattern // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 169, N 2. P. 217–223. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0349>

57. Gil J., Marques-Pamies M., Sampedro M., Webb S.M. et al. Data mining analyses for precision medicine in acromegaly: a proof of concept // *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12, N 1. Article ID 8979. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12955-2>

58. Ezzat S., Caspar-bell G.M., Chik C.L., Denis M.-C. et al. Predictive markers for postsurgical medical management of acromegaly: a systematic review and consensus treatment guideline // *Endocr. Pract.* 2019. Vol. 25, N 4. P. 379–393. DOI: <https://doi.org/10.4158/ep-2018-0500>

REFERENCES

1. 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: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09703-7>

2. 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: <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1769-8>

3. Mete O., Lopes M.B. Overview of the 2017 WHO Classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol.* 2017; 28: 228–43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>

4. Akirov A., Asa S.L., Amer L., Shimon I., et al. The clinicopathological spectrum of acromegaly. *J Clin Med.* 2019; 8 (11) 1962. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8111962>

5. Dekkers O.M., Karavitaki N., Pereira A.M. The epidemiology of aggressive pituitary tumors (and its challenges). *Rev Endocr Metab Disord.* 2020; 21 (2): 209–12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09556-7>

6. Trouillas J., Jaffrain-Rea M.-L., Vasiljevic A., Dekkers O., et al. Are aggressive pituitary tumors and carcinomas two sides of the same coin? Pathologists reply to clinician's questions. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020; 21 (2): 243–51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09562-9>

7. Tomasiak A., Stelmachowska-Banas M., Maksymowicz M., Czajka-Oraniec I., 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: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.957301>

8. Chang M., Yang C., Bao X., Wang R. Genetic and epigenetic causes of pituitary adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 596554. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.596554>

9. Fundamentals of personalized and precision medicine: Textbook. In: S.V. Suchkov (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2020: 654 p. (in Russian)

10. 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: <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.2.206>

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: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab726>

12. Przhivalkovskaya E.G., Osmanova P.O., Mamedova E.O., Lutsenko A.S., et al. Predictive biomarkers in the treatment of acromegaly: a literature review. *Vestnik RAMN [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2019; 74 (6): 430–40. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn1181>

13. Nista F., Corica G., Castelletti L., Khorrami K., Campana C., 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: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.677919>

14. Fleseriu M., Biller B.M.K., Freda P.U., Gadelha M.R., et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021; 24 (1): 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>

15. Liu C.-X., Wang S.-Z., Heng L.-J., Han Y., 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: <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001249>

16. Coopmans E.C., Korevaar T.I.M., van Meyel S.W.F., Daly A.F., et al. Multivariable prediction model for biochemical response to first-generation somatostatin receptor

- ligands in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105 (9): 2964–74. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa387>
17. Mete O., Cintosun A., Pressman I., Asa S.L. Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophysial tumors. *Mod Pathol.* 2018; 31: 900–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0016-8>
 18. Aflorei E.D., Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol.* 2014; 117: 379–94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1354-5>
 19. Lu L., Wan X., Xu Y., Chen J., et al. Development and validation of a prognostic model for post-operative recurrence of pituitary adenomas. *Front Oncol.* 2022; 12: 882049. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.882049>
 20. Dai C., Fan Y., Li Y., Bao X., et al. Development and interpretation of multiple machine learning models for predicting postoperative delayed remission of acromegaly patients during long-term follow-up. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 643. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00643>
 21. Taweesoomboonyat C., Oearsakul T. Prognostic factors of acromegalic patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma after transsphenoidal surgery. *World Neurosurg.* 2021; 146: e1360–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.12.013>
 22. Cardinal T., Collet C., Wedemeyer M., Singer P.A., et al. Postoperative GH and degree of reduction in IGF-1 predicts postoperative hormonal remission in acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 743052. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.743052>
 23. Mohyeldin A., Katznelson L.E., Hoffman A.R., Asmaro K., et al. Prospective intraoperative and histologic evaluation of cavernous sinus medial wall invasion by pituitary adenomas and its implications for acromegaly remission outcomes. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 9919. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12980-1>
 24. Agrawal N., Ioachimescu A.C. Prognostic factors of biochemical remission after transsphenoidal surgery for acromegaly: a structured review. *Pituitary.* 2020; 23 (5): 582–94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01063-x>
 25. Antunes X., Ventura N., Camilo G.B., Wildemberg L.E., et al. Predictors of surgical outcome and early criteria of remission in acromegaly. *Endocrine.* 2018; 60 (3): 415–22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1590-8>
 26. Swanson A.A., Erickson D., Donegan D.M., Jenkins S.M., et al. Clinical, biological, radiological, and pathological comparison of sparsely and densely granulated somatotroph adenomas: a single center experience from a cohort of 131 patients with acromegaly. *Pituitary.* 2021; 24 (2): 192–206. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01096-2>
 27. Heng L., Liu X., Guo W., Zhang S., et al. Preoperative prediction of granulation pattern subtypes in GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021; 95 (1): 134–42. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14465>
 28. Lucas J.W., Bodach M.E., Tumialan L.M., Oyesiku N.M., et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guideline on primary management of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2016; 79: E533–5. DOI: <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001389>
 29. Karki M., Sun J., Yadav C.P., Zhao B. Large and giant pituitary adenoma resection by microscopic trans-sphenoidal surgery: surgical outcomes and complications in 123 consecutive patients. *J Clin Neurosci.* 2017; 44: 310–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.07.015>
 30. Freda P.U., Bruce J.N., Reyes-Vidal C., Singh S., et al. Prognostic value of nadir GH levels for long-term biochemical remission or recurrence in surgically treated acromegaly. *Pituitary.* 2021; 24 (2): 170–83. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01094-4>
 31. Lu L., Wan X., Xu Y., Chen J., et al. Prognostic factors for recurrence in pituitary adenomas: recent progress and future directions. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12 (4): 977. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040977>
 32. Krawiec A.K., Easwaran A., McNeill P., Wang Y.Y., et al. Younger age is a risk factor for regrowth and recurrence of nonfunctioning pituitary macroadenomas: results from a single Australian centre. *Clin Endocrinol.* 2017; 87: 264–71. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.13365>
 33. Park S.H., Ku C.R., Moon J.H., Kim E.H., et al. Age- and sex-specific differences as predictors of surgical remission among patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103 (3): 909–16. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem.2017-01844>
 34. Boguslawska A., Gilis-Januszewska A., Godlewska M., Nowak A., et al. Sex and age differences among patients with acromegaly. *Poi Arch Intern Med.* 2022; 132 (6): 16232. DOI: <https://doi.org/10.20452/pamw.16232>
 35. Zhang C., Heng X., Neng W., Chen H., et al. Prediction of high infiltration levels in pituitary adenoma using MRI-based radiomics and machine learning. *Chin Neurosurg J.* 2022; 8: 21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41016-022-00290-4>
 36. Raverot G., Dantony E., Beauvy J., Vasiljevic A., et al. Risk of recurrence in pituitary neuroendocrine tumors: a prospective study using a five-tiered classification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102 (9): 3368–74. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00773>
 37. Wang M., Shen M., He W., Yang Y., et al. The value of an acute octreotide suppression test in predicting short-term efficacy of somatostatin analogues in acromegaly. *Endocr J.* 2016; 63 (9): 819–34. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.E116-0175>
 38. Chen Y., Cai F., Cao J., Gao F., et al. Progression after transnasal sphenoidal surgical treatment of large and giant pituitary adenomas and establish a nomogram to predict tumor prognosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 793337. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.793337>
 39. Campana C., van Koetsveld P.M., Felders R.A., de Herder W.W., et al. Digital quantification of somatostatin receptor subtype 2a immunostaining: a validation study. *Eur J Endocrinol.* 2022; 187 (3): 399–411. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-22-0339>
 40. Colao A., Auriemma R.S., Pivonello R. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2016; 19: 210–21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0677-y>
 41. Petersenn S., Houchard A., Sert C., Caron P.J., 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: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01020-3>
 42. Rass L., Rahvar A.H., Matschke J., Satger W., et al. Differences in somatostatin receptor subtype expression in patients with acromegaly: new directions for targeted therapy? *Hormones (Athens).* 2022; 21 (1): 79–89. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42000-021-00327-w>
 43. Colao A., Auriemma R.S., Lombardi G., Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev.* 2011; 32: 247–71. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2010-0002>
 44. Puig-Domingo M., Bernabéu I., Picó A., Biagetti B., et al. Pasireotide in the personalized treatment of acromegaly. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33796079/> *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 648411. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.648411>
 45. Chilairo S., Costa D., Lauretta R., Mercuri V., 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: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03158-w>
 46. Coopmans E.C., Schneiders J.J., El-Sayed N., Erler N.S., 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: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0840>
 47. Kasuki L., Wildemberg L.E., Gadelha M. Management of endocrine disease: personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2018; 178 (3): R89–100. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-1006>
 48. Pronin E.V., Antsiferov M.B., Alekseeva T.M., Urusova L.S., et al. Optimization of drug treatment of acromegaly (clinical and morphological comparison). *Farmateka [Pharmateka].* 2022; 29 (4): 44–52. DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2022.4.44-52> (in Russian)
 49. Liu W., Xie L., He M., Shen M., et al. Expression of somatostatin receptor 2 in somatotropinoma correlated with the short-term efficacy of somatostatin analogues. *Int J Endocrinol.* 2017; 2017: 9606985. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/9606985>
 50. Tortora F., Negro A., Grasso L.F.S., Colao A., et al. Pituitary magnetic resonance imaging predictive role in the therapeutic response of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Gland Surg.* 2019; 8 (suppl 3): S150–8. DOI: <https://doi.org/10.21203/3.2019.06.04>
 51. Störmann S., Schopohl J., Bullmann C., Terkamp C., et al. Multicenter, observational study of lanreotide autogel for the treatment of patients with acromegaly in routine clinical practice in Germany, Austria and Switzerland. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021; 129 (3): 224–33. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1247-4713>
 52. Durmus E.T., Atmaca A., Kefeli M., Caliskan S., 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: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2022.101502>
 53. Amarawardena W.K.M.G., Liyanarachchi K.D., Newell-Price J.D.C., Ross R.J.M., et al. Pasireotide: successful treatment of a sparsely granulated tumour in a resistant case of acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017; 2017 (1): 17-0067. DOI: <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0067>
 54. Venegas-Moreno E., Vazquez-Borrego M.C., Dios E., Gros-Herguido N., et al. Association between dopamine and somatostatin receptor expression and pharmacological response to somatostatin analogues in acromegaly. *J Cell Mol Med.* 2018; 22 (3): 1640–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13440>
 55. Kontogeorgos G., Markussis V., Thodou E., Kyrodinou E., et al. Association of pathology markers with somatostatin analogue responsiveness in acromegaly. *Int J Endocrinol.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9529452/> 2022; 2022: 8660470. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/8660470>
 56. Kasuki L., Wildemberg L.E., Neto L.V., Marcondes J., et al. Ki-67 is a predictor of acromegaly control with octreotide LAR independent of SSTR2 status and relates to cytokeratin pattern. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169 (2): 217–23. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0349>
 57. Gil J., Marques-Pamies M., Sampedro M., Webb S.M., et al. Data mining analyses for precision medicine in acromegaly: a proof of concept. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 8979. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12955-2>
 58. Ezzat S., Caspar-bell G.M., Chik C.L., Denis M.-C., 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: <https://doi.org/10.4158/ep-2018-0500>