

## Иммуногистохимические и рентгенологические особенности гормонально-неактивных аденом гипофиза

А.К. ЛИПАТЕНКОВА<sup>1\*</sup>, д.м.н. Л.К. ДЗЕРАНОВА<sup>1</sup>, к.м.н. Е.А. ПИГАРОВА<sup>1</sup>, к.м.н. Н.С. ДАЛАНТАЕВА<sup>1</sup>, д.м.н. Л.И. АСТАФЬЕВА<sup>2</sup>, к.м.н. Л.В. ШИШКИНА<sup>2</sup>, А.П. ЭКТОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва

Гормонально-неактивные аденомы (НАГ) составляют около 30% всех гипофизарных образований, и в связи с отсутствием специфических маркеров, как правило, выявляются на поздних стадиях, что значительно затрудняет диагностику и лечение.

Цель — исследовать иммуноэкспрессию тропных гормонов гипофиза, хромогранина А (ХгА), секретогранина II (СгII) и секретоневрина (Сн) в ткани НАГ, определить взаимосвязь морфологических, иммуногистохимических и рентгенологических особенностей НАГ.

Материал и методы. В исследование включены 50 пациентов с верифицированным диагнозом НАГ. Выполнено морфологическое и иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии тропных гормонов гипофиза, индекса пролиферации ki-67, ХгА, СгII и Сн. По результатам МРТ проведена оценка размеров, распространения и инвазивности опухолей.

Результаты. Среди морфологических типов преобладали «немые» гонадотропиномы — 24 (51,1%) случая. Положительная реакция с антителами (АТ) к АКГГ выявлена в 6 (12,7%) случаях, к СТГ — в 5 (10,6%). В 25,5% случаев определены гормон-негативные аденомы. Медиана ki-67 составила 2% (мин. — 0,5%, макс. — 7%). Экспрессия ХгА, СгII и Сн определена в 83, 93,6, 85,1% аденом соответственно. Иммуноэкспрессия ХгА является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении инвазивного роста опухолевой ткани, AUC=0,705. Достоверных корреляций между экспрессией АКГГ, СТГ, СгII, Сн, ki-67 и инвазивным ростом не получено.

Выводы. НАГ обладают скрытым секреторным потенциалом. ХгА, СгII и Сн могут использоваться в качестве иммуногистохимических маркеров НАГ.

Ключевые слова: гормонально-неактивные аденомы гипофиза, хромогранин А, секретогранин II, секретоневрин, ki-67, инвазивный рост.

## The immunohistochemical and radiological features of nonfunctioning pituitary adenomas

A.K. LIPATENKOVA<sup>1</sup>, L.K. DZERANOVA<sup>1</sup>, E.A. PIGAROVA<sup>1</sup>, N.S. DALANTAIEVA<sup>1</sup>, L.I. ASTAFIEVA<sup>2</sup>, L.V. SHISHKINA<sup>2</sup>, A.P. EKOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Moscow

Pituitary adenomas without clinically active hypersecretion are summarized under the term nonfunctioning pituitary adenomas (NFPAs). Since there are no specific serum markers, the differential diagnosis and treatment imply special difficulties.

Aim. To investigate the immunohistochemical and radiological features of NFPAs and assess the granins — chromogranin A (CgA), secretogranin II (SgII), secretoneurin (Sn) as immunohistochemical markers of NFPAs.

Material and methods. 50 pituitary adenomas excised surgically were immunostained to reveal pituitary hormones, ki-67, CgA, SgII, Sn. All patients underwent MRI, invasive growth was estimated due to J.Hardy classification (1973).

Results. 24 (51,1%) were gonadotropic tumors, 12 (25,5%) — null cell adenomas. Immunopositivity for ACTH was determined in 6 cases (12,7%), for GH in 5 (10,6%) cases, for PRL in 4 (8,5%). The median level of ki-67 was 2% (min. — 0,5%, max. — 7%). The CgA, SgII, Sn immunopositivity was found in 83, 93,6, 85,1% respectively, being more expressed in gonadotropinomas and null cell adenomas. Invasive growth was detected in 28 (44%) cases, among the invasive adenomas 22 tumors were giant. CgA expression is adverse prognostic factor, area under the curve (AUC) with 0,705. We did not find any correlation between ACTH-, STH-, CgII- and Sn- immunopositivity, ki-67 and invasive growth.

Conclusions. Our work shows that a majority of NFPAs are truly secreting adenomas with significant numbers comprising potentially hazardous cortico- and somatotropinomas. CgA, SgII and Sn have a high expression in most of the NFPAs.

Keywords: nonfunctioning pituitary adenomas, chromogranin A, secretogranin II, secretoneurin, ki-67, invasive growth.

doi: 10.14341/probl20156164-9

Согласно данным литературы [1], в 30% случаев оперативное вмешательство в хиазмально-селлярной области выполняется по поводу неактивных аденом гипофиза (НАГ). НАГ не сопровождаются биохимическими и клиническими признаками гиперпродукции гормонов, поэтому в основном диагностируются на стадии макроаденом и проявляют-

ся симптомами, обусловленными наличием объемного образования в полости «турецкого» седла (неврологические и зрительные нарушения, гипопитуитаризм, гиперпролактинемия и др.) [2]. Согласно данным МРТ, для НАГ характерен экстраселлярный рост; опухолевая ткань часто распространяется более чем в одном направлении. Параселлярный рост

с прорастанием в кавернозные синусы свидетельствует об инвазивной природе образования и более неблагоприятном течении заболевания [3, 4].

Иммуноэкспрессия тропных гормонов гипофиза определяется более чем в 50% случаев НАГ, что свидетельствует о скрытом секреторном потенциале этих аденом. В зависимости от реакции с антителами (АТ) к ЛГ/ФСГ, АКТГ, СТГ, ТТГ, ПРЛ выделяют «немые» гонадо-, кортико-, сомато-, тиреотропиномы, пролактиномы и ноль-клеточные опухоли (отсутствии экспрессии) [5]. Для «немых» кортико- и соматотропином характерен более неблагоприятный прогноз и больший риск рецидива, чем для аденом других морфологических типов [6]. В настоящее время активно изучается роль гранинов в качестве иммуногистохимических маркеров НАГ. Гранины относятся к уникальному классу гликопротеинов, регулирующих процессы синтеза пептидных гормонов, их предшественников и нейротрансмиттеров, а также контролирующих механизмы высвобождения гормонов из нейроэндокринных клеток. Учитывая влияние гранинов на синтез и секрецию биологически активных пептидов, в том числе тропных гормонов гипофиза, обсуждается возможность их использования в качестве иммуногистохимических маркеров соответствующих опухолей, позволяющих оценить скрытую функциональную активность последних [7].

Цель — изучение иммуноэкспрессии тропных гормонов гипофиза, хромогранина А, секретогранина II и секретоневрина в ткани НАГ, определение взаимосвязи морфологических, иммуногистохимических и рентгенологических особенностей НАГ.

## Материал и методы

Протокол исследования одобрен этическим комитетом на базе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (протокол №16 от 24.10.12). Всеми участниками подписано информированное согласие на использование биоматериала в настоящем исследовании.

В исследование включены 50 пациентов с верифицированным диагнозом гормонально-неактивной макроаденомы гипофиза, которым проведена трансназальная аденомэктомия в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ и ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России за период 2012—2014 гг. Соотношение женщин к мужчинам в обследуемой группе составило 1,3:1, медиана возраста пациентов —  $52,5 \pm 12$  лет (от 22 до 77 лет).

Отсутствие гормональной гиперсекреции подтверждено результатами лабораторных анализов,

включающих определение уровней ТТГ, св.Т4, пролактина, АКТГ, кортизола, СТГ, ИРФ-1, ЛГ, ФСГ, эстрадиола (у женщин) и тестостерона (у мужчин), ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (МДП). Всем пациентам проведено МРТ головного мозга с оценкой размеров и характера распространения опухолевой ткани (супра-, пара-, ретро-, инфра- и антеселлярный рост). Объем опухоли (V) рассчитан по формуле:

$$V = 0,5 \times \text{длина (мм)} \times \text{ширина (мм)} \times \text{высота (мм)}.$$

Критерием включения в исследование было наличие показаний к оперативному вмешательству по поводу основного заболевания. Таким образом, все опухоли являлись макроаденомами с диаметром 1 см и более характеризовались экстраселлярным ростом. Аденомы разделены на макроаденомы (более 1 см в диаметре) и гигантские опухоли (более 4 см в диаметре) [8]. Для оценки инвазивного роста аденом использована классификация J. Hardy [9]. В нашем исследовании к неинвазивным опухолям относились образования Grade I и Grade II A, к инвазивным — Grade III—IV (A—E).

Для морфологического исследования фрагменты удаленной ткани фиксировали в течение 4 ч в 10% забуференном нейтральном формалине при  $56^\circ\text{C}$ , после чего материал промывали в проточной воде в течение 5 мин. Проводилась автоматизированная гистологическая проводка (Leica TP1020); образцы заливали в парафин и готовили срезы толщиной 3—5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Срезы исследовали при увеличениях  $\times 40$ ,  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$  с использованием светового микроскопа (Zeiss Axio Scope A1, Германия). Анализировали особенности гистологического строения опухоли: ее структуру (трабекулярная, солидная, смешанная), наличие очагов некроза, выражен-

### Сведения об авторах:

*Липатенкова Анна Константиновна* — асп. отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, email: a.lipatenkova@gmail.com;

*Дзеранова Лариса Константиновна* — д.м.н., гл. н.с. отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ Минздрава России;

*Пигарова Екатерина Александровна* — к.м.н., в.н.с. отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ Минздрава России;

*Далантаева Надежда Сергеевна* — к.м.н., н.с. отд. непрерывного и дистанционного образования ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, *Астафьева Людмила Игоревна* — д.м.н., в.н.с. 8-е нейрохирургическое отделение ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»;

*Шишкина Людмила Валентиновна* — к.м.н., зав. отд. нейрорепатоморфологии ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»;

*Эткова Анастасия Павловна* — врач, отд. патоморфологии ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России

ность полиморфизма ядер и уровень митотической активности.

Для автоматизированного иммуногистохимического исследования использовали иммуностейнер Dako Autostainer Link 48 с применением первичных антител ( $n=47$ ). Оценивали экспрессию ЛГ, ФСГ, ТТГ, пролактина, АКТГ, СТГ, ki-67, хромогранина А (ХГА), секретогранина II (СгII) и секретоневрина (Сн). Микрофото выполнены на сканирующем аппаратном комплексе Aperio AT2 («Leica Biosystems», США). Реакции с АТ к тропным гормонам гипофиза оценивали полуколичественно по 4 степеням: 0 — нет окрашенных клеток; I (слабая реакция) — окрашено до 10% клеток; II (умеренная реакция) — окрашено более 10%, но менее 50% клеток; III (выраженная реакция) — окрашено более 50% клеток.

Использовали следующие первичные АТ: моноклональные АТ к ТТГ (1:50, Dako, M3503, Дания), ФСГ (1:50, Dako, M3504, Дания), ЛГ (1:50, Dako, M3502, Дания), Ki-67 (ready to use, Dako, IR626, Дания), поликлональные АТ к СТГ (1:400, Dako, A0570, Дания), АКТГ (1:75, Dako, Дания), моноклональные АТ к ХГА (ready to use, Dako, SK200, Дания), поликлональные АТ к СгII (1:600, Abcam, ab126935, Великобритания), поликлональные АТ к Сн (1:1000, SantaCruz Pharm, США).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программ Microsoft Office Excel 2003, Statistica for Windows, v.6.0 («StatSoft Inc.», США) и SPSS Statistics, v.17.0 («SPSS Inc.», США).

## Результаты

По результатам МРТ среди НАГ в 16 случаях визуализировались гигантские аденомы диаметром более 4 см. Средний объем образований составил 16282 мм<sup>3</sup>, мин. — 2295 мм<sup>3</sup>, макс. — 79350 мм<sup>3</sup>. Супраселлярный рост опухоли с компрессией перекреста зрительного нерва наблюдался в 49 (98%) случаях, параселлярный с инвазией в кавернозные синусы — у 20 пациентов [40%, S (34%) > D (26%)]; инфраселлярный — у 13 (26%), ретроселлярный — у 6 (12%), антеселлярный определен — у 1 (2%) пациента. Распространение опухолевой ткани более чем в двух направлениях наблюдалось у 22 (44%) пациентов. По классификации J. Hardy, инвазивные аденомы, характеризовавшиеся местно-деструктивным инвазивным ростом, определялись в 28 (56%) случаях. Ни в одном из наблюдений метастазы не выявлены (Grade V).

Очаги некроза со следами кровоизлияния и прилежащими к нему участками фиброза выявлены в 6 (12%) случаях. Ангиоматоз стромы в опухолевой ткани наблюдался у 5 (10%) больных. Митозы обнаружены в 11 (22%) наблюдениях, полиморфизм ядер — в 10 (20%).

При иммуногистохимическом исследовании в 74,5% случаев НАГ экспрессировали один или несколько тропных гормонов гипофиза (см. таблицу). Преобладали «немые» гонадотропиномы с положительной иммунной реакцией на ЛГ и/или ФСГ 24 (51,1%) случая. Плюригормональные опухоли с экспрессией двух и более тропных гормонов гипофиза (за исключением сочетанной реакции на ЛГ и ФСГ) обнаружены в 7 (14,9%) наблюдениях. Положительная иммунная реакция с АТ к АКТГ выявлена в 6 случаях, из них в 4 — в сочетании с экспрессией других гормонов (ПРЛ, СТГ, ФСГ). Изолированная положительная иммунная реакция на СТГ определялась в 2 случаях, еще в 2 — совместно с ЛГ и ПРЛ, в 1 — с АКТГ. В 25,5% случаев имели место гормон-негативные аденомы.

Для оценки пролиферативного потенциала НАГ исследована иммуноэкспрессия ki-67. По классификации ВОЗ [10], разработанной для опухолей эндокринной системы, индекс пролиферации Ki-67 >3% свидетельствует об инвазивном росте аденомы и более агрессивном течении заболевания. В нашем исследовании медиана ki-67 составила 2% (мин. — 0,5%, макс. — 7%). Мы не выявили зависимости показателя Ki-67 от пола, возраста больных, размера опухоли и положительной реакции с АТ к тропным гормонам гипофиза. При сравнении ki-67 в группах инвазивных и неинвазивных аденом, статистически значимой разницы получено не было ( $p>0,05$ ). Однако медиана уровня ki-67 в случае инвазивных опухолей была несколько выше, чем при неинвазивных опухолях (1,75 и 1% соответственно).

При иммуногистохимическом анализе удаленной ткани НАГ определена выраженная иммуноэкспрессия гванинов (рис. 1). Экспрессия ХГА выявлена в 39 (83%) наблюдениях, чаще в случае «немых» гонадотропином (в 23 из 24) и в гормон-негативных опухолях (в 10 из 12) с преобладанием II и III степени окрашивания. Положительная реакция с АТ к СгII выявлена в 44 (93,6%) наблюдениях; во всех

Иммуноэкспрессия тропных гормонов гипофиза в ткани НАГ

Иммуноэкспрессия	Количество (%)
Негативная реакция	12 (25,5)
ЛГ и/или ФСГ	24 (51,1)
ПРЛ	4 (8,5)
СТГ	5 (10,6)
АКТГ	6 (12,8)
ТТГ	0
Плюригормональная реакция	
ЛГ/СТГ	1 (2,1)
АКТГ/ПРЛ	2 (4,3)
АКТГ/СТГ	1 (2,1)
АКТГ/ФСГ	1 (2,1)
ЛГ/ФСГ/ПРЛ	1 (2,1)
ЛГ/СТГ/ПРЛ	1 (2,1)

случаях «немых» гонадо-, кортико- и соматотропном преобладала III степень окрашивания. Экспрессия СгII отсутствовала в 3 гормон-негативных опухолях. Положительная реакция с АТ к Сн наблюдалась в 40 (85,1%) случаях. Отсутствие иммунной реакции отмечено в 4 из 12 случаев гормон-негативных аденом, в 1 из 24 случаев «немых» гонадотропином, в 1 из 6 — «немых» кортикотропином, в 1 из 4 «немых» соматотропином. Мы не выявили корреляций между экспрессией гонадинов и морфологическими типами НАГ. Тем не менее имела место тенденция к усилению иммунной реакции на границы среди «немых» гонадотропином с преобладанием III степени окрашивания.

При сопоставлении рентгенологических и иммуногистохимических данных выявлены отрицательные корреляционные связи между размером опухоли и экспрессией гормонов гипофиза в ткани НАГ. При окрашивании на ЛГ и АКТГ развитие гигантской макроаденомы маловероятно; коэффициенты корреляции составили  $r=-0,365$  ( $p=0,014$ ) и  $r=-0,355$  ( $p=0,014$ ) соответственно. Также нами обнаружена обратная связь между супраселлярным распространением опухолевой ткани и иммунореактивностью ПРЛ —  $r=-0,354$  ( $p=0,009$ ).

При сравнении инвазивных (56%) и неинвазивных (44%) аденом, значимой разницы в иммуноэкспрессии тропных гормонов гипофиза выявлено не было. Тем не менее инвазивный рост опухоли выявлялся в 5 из 6 «немых» кортикотропином, что может указывать на более агрессивное поведение данного типа опухоли.

Статистически значимых корреляций между иммуноэкспрессией СгII и Сн в ткани, с одной стороны, и размерами и распространением аденомы, с другой, не выявлено. При оценке чувствительности и специфичности позитивной реакции с АТ к ХгА в рамках ROC-анализа определена прогностическая значимость данного фактора в отношении инвазивного роста опухолевой ткани. Чем выше иммуноэкспрессия ХгА в ткани, тем больше вероятность инвазии в окружающие структуры (чувствительность — 80%, специфичность — 72%, диагностическая точность — 76,6 %); площадь под кривой (AUC) = 0,705 (рис. 2).

## Обсуждение

Положительная реакция на один или несколько гормонов гипофиза отмечена в 74,5% случаев. Наши результаты подтверждают данные F. Golkowski и соавт. [11], согласно которым в 34 (62,9%) из 54 аденом гипофиза позитивное иммуногистохимическое окрашивание ткани не сопровождалось повышением уровня соответствующих гормонов в плазме крови [11]. В нашем исследовании преобладали «немые» гонадотропиномы и гормон-негативные опу-

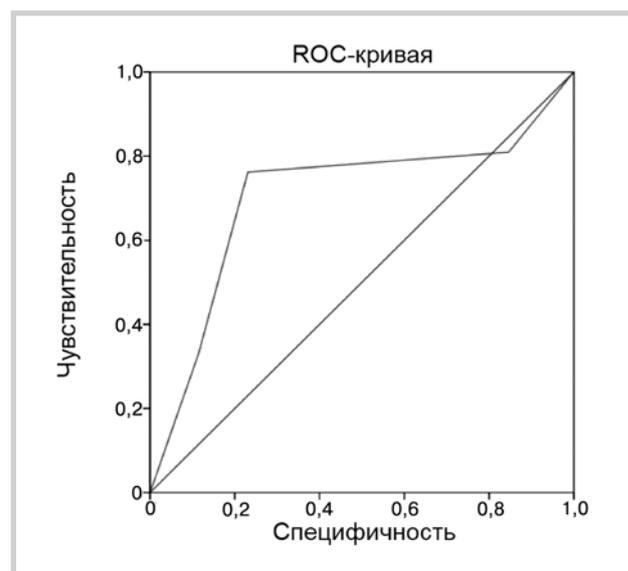


Рис. 2. Иммуноэкспрессия хромогранина А — предиктор инвазивного роста НАГ, площадь под кривой (AUC)=0,705.

холи, что соответствует данным литературы [12]. Для этих морфологических типов НАГ характерно более благоприятное течение и меньший риск рецидива после оперативного лечения [13].

Иммуноэкспрессия АКТГ выявлена в 6 (12,8%) случаях. Она с равной частотой определялась у мужчин и женщин. Четыре из 6 «немых» кортикотропином были представлены гигантскими аденомами; при этом средний индекс пролиферации составил 1,75%, что сопоставимо с показателями в НАГ других гистологических типов. Параселлярный рост опухоли с инвазией в кавернозные синусы отмечен в половине наблюдений. По данным литературы [14, 15], для «немых» кортикотропином с экспрессией АКТГ характерно более агрессивное течение; они чаще встречаются у женщин. «Немые» кортикотропиномы чаще, чем другие типы НАГ инвазируют кавернозные синусы. Это, возможно, лежит в основе увеличения частоты рецидивов таких опухолей в более короткие сроки после операции. Индекс пролиферации ki-67 в большинстве «немых» кортикотропином остается низким (менее 5%), и не может использоваться в качестве предиктора рецидива после хирургического лечения [16].

Положительная реакция с АТ к СТГ отмечалась в 5 (10,6%) случаях, в основном, в сочетании с окрашиванием на другие тропные гормоны гипофиза, что подтверждает данные литературы [17]. Гигантские размеры опухоли определялись в 1 из 5 случаев, параселлярное распространение — в 3. По многим данным, «немые» соматотропиномы чаще диагностируются у пациентов молодого возраста и характеризуются инвазивным ростом и высоким индекс-

сом ki-67, что обуславливает большую частоту рецидивов в послеоперационном периоде [13, 17]. В нашем исследовании медиана возраста пациентов с «немыми» соматотропиномами составляла 51,8 года. Мы не выявили значимого повышения уровня индекса пролиферации по сравнению с НАГ других типов; средний показатель ki-67 равнялся 1,5%.

Корреляций между индексом пролиферации, размером аденомы и направлением ее роста, в том числе при инвазии кавернозных синусов, выявлено не было. Значимые различия показателей ki-67 при НАГ разных гистологических типов также отсутствовали. В работе G. Chacko и соавт. [4] показано, что гигантские аденомы диаметром более 4 см с деформацией полости III желудочка имеют более высокий пролиферативный потенциал и чаще представляют собой «немые» гонадотропиномы. Однако мы получили противоположные результаты, выявив обратную корреляцию между гигантскими аденомами и экспрессией ki-67. H. Madsen и соавт. [18], применив экспрессионные микрочипы, сравнили 5 гигантских инвазивных гонадотропином и 7 гонадотропином диаметром менее 4 см (без инвазии кавернозных синусов); корреляций между индексом пролиферации и агрессивным ростом не было.

Мы выявили высокую иммуноэкспрессию различных гранинов в удаленной ткани НАГ. Реакция с АТ к ХгА, СгII и Сн наблюдалась в 83, 93,6 и 85,1% случаев соответственно. Полученные данные подтверждают способность НАГ к синтезу биологически активных пептидов, Эти гранины могут служить иммуногистохимическими маркерами такой способности. Данных об экспрессии различных гранинов в ткани НАГ в литературе недостаточно. Наиболее изученным иммуногистохимическим маркером является ХгА. M. Pawlikowski и соавт. [19] продемонстрировали экспрессию ХгА в 70,7% случаев НАГ, при этом в 100% гонадотропином и нольклеточных аденом. СгII и Сн влияют на синтез и секрецию гликопротеиновых гормонов, в особенности ЛГ. В исследованиях на золотых рыбках E. Zhao и соавт. [20] показали, что гонадолиберин повышает экспрессию СгII и Сн. Повышение уровня Сн приводило к активации гонадотрофов и увеличению синтеза и секреции ЛГ. Схожие результаты получены и на мышинных моделях [21]. В нашем исследовании значимой корреляции между экспрессией гранинов и ЛГ/ФСГ получено не было. Однако отмечена тенденция к более выраженной экспрессии СгII и Сн в «немых» гонадотропиномах. В этих опухолях позитивная реакция на СгII и Сн наблюдалась в большинстве случаев с преоблада-

нием II и III степени окрашивания. Возможно, для обнаружения связи между гранинами и гликопротеиновыми гормонами необходимы исследования на больших выборках.

Таким образом, НАГ обладают скрытым секреторным потенциалом, несмотря на отсутствие биохимических признаков гормональной гиперсекреции. Высокая экспрессия гранинов в удаленной ткани указывает на способность клеток к синтезу биологически активных пептидов, даже в случае гормон-негативных опухолей. Вопрос о взаимосвязи между экспрессией тропных гормонов гипофиза, пролиферативным потенциалом и инвазивным ростом опухоли остается открытым. Необходимо дальнейшие рандомизированные исследования с участием большего числа пациентов, направленные на изучение иммуногистохимических и рентгенологических особенностей НАГ.

## Выводы

1. По данным иммуногистохимического анализа, большинство НАГ (74,5% случаев) способны секретировать один или более тропных гормонов гипофиза. Наиболее часто отмечалась положительная реакция с АТ к ЛГ/ФСГ (51,1%), экспрессия АКТГ и СТГ наблюдалась в 14,8 и 10,6% случаев. Отсутствие экспрессии тропных гормонов отмечено в 25,5% случаев.

2. Для НАГ характерна высокая экспрессия хромогранина А (83%), секретогранина II (93,6%) и секретоневрина (85,1%). Иммуноэкспрессия хромогранина А является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении инвазивного роста опухоли.

3. НАГ характеризуются умеренной пролиферативной активностью (медиана ki-67 — 2%), не имеющей значимых различий в инвазивных и неинвазивных аденомах.

## Конфликт интересов отсутствует.

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.К. Липатенкова, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова.

Сбор и обработка материала — А.К. Липатенкова, Л.И. Астафьева, Л.В. Шишкина, А.П. Эктова.

Статистическая обработка данных — А.К. Липатенкова.

Редактирование — Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова, Н.С. Далантаева.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Scheithauer BW, Horvath E, Lloyd RV, Kovacs K. Pathology of pituitary adenomas and pituitary hyperplasia. In: Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV (eds). *Pituitary Tumors*. Totowa, The Humana Press Inc., 2001. pp. 91–163.
2. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение. — М., Тверь: ООО «Триада X», 2007. — 368 с. [Kdashhev BA. *Adenomy gipofiza: klinika, diagnostika, lechenie*. Moscow, Tver': LLC Triada X; 2007. 368 p. (in Russ.)]
3. Greenman Y, Ouaknine G, Veshchev I, et al. Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(6):763-769. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01784.x.
4. Chacko G, Chacko AG, Lombardero M, et al. Clinicopathologic correlates of giant pituitary adenomas. *J Clin Neurosci*. 2009;16(5):660-665. doi: 10.1016/j.jocn.2008.08.018.
5. 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):580-584; discussion 584-585. doi: 10.1227/01.NEU.0000290906.53685.79.
6. Mayson SE, Snyder PJ. Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2014;117(3):429-436. doi: 10.1007/s11060-014-1425-2.
7. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med*. 2003;348(12):1134-1149. doi: 10.1056/NEJMra021405.
8. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary Adenomas with Invasion of the Cavernous Sinus Space. *Neurosurgery*. 1993;33(4):610-618. doi: 10.1227/00006123-199310000-00008.
9. Hardy J. Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors. In: Kohler PO, Ross GT, (eds). *Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Proceedings of a conference sponsored jointly by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Cancer Institute*. Bethesda, 1973. P. 179-198.
10. De Lellis R, Lloyd RV, Heitz P, Eng C, (eds). *World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of Endocrine Organs*. IARC Press: Lyon; 2004.
11. Gołkowski F, Trofimiuk M, Buziak-Bereza M, et al. Pituitary tumors: hormonal status and immunohistochemical evaluation. *Przegl Lek*. 2003;60(5):338-341.
12. Young WF, Scheithauer BW, Kovacs KT, et al. Gonadotroph Adenoma of the Pituitary Gland: A Clinicopathologic Analysis of 100 Cases. *Mayo Clin Proc*. 1996;71(7):649-656. doi: 10.1016/s0025-6196(11)63002-4.
13. Mayson SE, Snyder PJ. Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2014;117(3):429-436. doi: 10.1007/s11060-014-1425-2.
14. Cooper O, Ben-Shlomo A, Bonert V, et al. Silent corticogonadotroph adenomas: clinical and cellular characteristics and long-term outcomes. *Horm Cancer*. 2010;1(2):80-92. doi: 10.1007/s12672-010-0014-x.
15. Baldeweg SE, Pollock JR, Powell M, Ahlquist J. A spectrum of behaviour in silent corticotroph pituitary adenomas. *Br J Neurosurg*. 2005;19(1):38-42. doi: 10.1080/02688690500081230.
16. Pawlikowski M, Kunert-Radek J, Radek M. "Silent" corticotropinoma. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(3):347-350.
17. Wade AN, Baccon J, Grady MS, et al. Clinically silent somatotroph adenomas are common. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(1):39-44. doi: 10.1530/eje-11-0216.
18. Madsen H, Borges TM, Knox AJ, et al. Giant pituitary adenomas: pathologic-radiographic correlations and lack of role for p53 and MIB-1 labeling. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(8):1204-1213. doi: 10.1097/PAS.0b013e31821e8c96.
19. Pawlikowski M, Gruszka A, Radek M, Kunert-Radek J. Chromogranin A in pituitary adenomas: immunohistochemical detection and plasma concentrations. *Folia histochemica et cytobiologica / Polish Academy of Sciences, Polish Histochemical and Cytochemical Society*. 2004;42(4):245-247.
20. Zhao E, Grey CL, Zhang D, et al. Secretoneurin is a potential paracrine factor from lactotrophs stimulating gonadotropin release in the goldfish pituitary. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;299(5):R1290-1297. doi: 10.1152/ajpregu.00407.2010.
21. Zhao E, McNeilly JR, McNeilly AS, et al. Secretoneurin stimulates the production and release of luteinizing hormone in mouse L{beta}T2 gonadotropin cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(2):E288-297. doi: 10.1152/ajpendo.00070.2011.