

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОМАТОТРОПИНОМ

Р.В. Плетнев, В.Ю. Черebilло, А.С. Шатилова, С.А. Байрамова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
 Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Роман Владимирович Плетнев Ramzesman2101@yandex.ru

Введение. Акромегалия – редкое заболевание, связанное с гиперпродукцией инсулиноподобного фактора роста 1 вследствие наличия у пациента аденомы гипофиза. Для таких пациентов лечение 1-й линии – хирургическое удаление образования с целью нормализации гормонального статуса. Хирургическое лечение может быть неэффективным по следующим причинам: опухоли больших размеров (по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга), высокие показатели уровня инсулиноподобного фактора роста 1 до операции, инвазии опухоли в кавернозный синус. Поиск новых предикторов рецидива опухолей остается актуальной проблемой.

Цель исследования – обнаружение новых маркеров агрессивного течения опухолей гипофиза.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинской документации 90 пациентов с аденомой гипофиза, секретирующей соматотропный гормон, которым выполнено трансфеноидальное эндоскопическое удаление аденомы гипофиза.

Результаты. Интраоперационные характеристики опухоли, такие как цвет солидного компонента, плотность опухоли, степень васкуляризации, сопоставлены с лабораторными и инструментальными данными, а также с результатами хирургического лечения через год наблюдения.

Заключение. Такие интраоперационные характеристики аденомы гипофиза, секретирующей соматотропный гормон, как багрово-серый цвет солидного компонента, высокая васкуляризация, а также плотно-эластичная консистенция опухоли, могут рассматриваться как факторы высокого риска в отношении продолженного роста опухоли в первые 6 мес после хирургического лечения или рецидива заболевания в течение года наблюдения.

Ключевые слова: акромегалия, трансфеноидальная хирургия, рецидив акромегалии

Для цитирования: Плетнев Р.В., Черebilло В.Ю., Шатилова А.С., Байрамова С.А. Интраоперационная характеристика соматотропином. Нейрохирургия 2023;25(1):36–46. DOI: 10.17650/1683-3295-2023-25-1-36-46

Intraoperative characteristics of somatotropinomas

R. V. Pletnev, V. Yu. Cherebillo, A. S. Shatilova, S. A. Bayramova

Acad. I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Roman Vladimirovich Pletnev Ramzesman2101@yandex.ru

Background. Acromegaly is a rare disease associated with insulin-like growth factor 1 hyperproduction due to the presence of pituitary adenoma in the patient. The first-line treatment of such patients is surgical removal of the formation in order to normalize hormonal status. The main predictors of the ineffectiveness of surgical treatment and relapse of the disease are large tumor size, tumor invasion into the cavernous sinus, and high preoperative levels of growth hormone, as well as Ki-6 % expression. The search for additional risk factors for disease recurrence, which according to various sources is approximately 30 % after primary surgical treatment, is an urgent task for researchers. In our work, we studied the intraoperative characteristics of the tumor, size of pituitary adenomas according to preoperative magnetic resonance imaging of the brain, degree of invasion of the tumor into the cavernous sinus according to the Knosp classification and compared them with disease outcomes after a year of follow-up after surgical treatment.

Aim. To identify new markers of aggressive progression of pituitary tumors.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical documentation, protocols of operations of 90 patients aged between 19 and 73 years with the diagnosis of growth hormone-secreting pituitary adenoma was performed. The diagnosis was confirmed based on clinical picture, laboratory and instrumental examination methods. All patients underwent endoscopic transsphenoidal removal of pituitary adenoma by one surgeon in one medical institution between 2017 and 2019.

Results. Intraoperative characteristics of the tumor, such as the color of the solid component, density, degree

of vascularization were compared with the results of laboratory and instrumental data, as well as the results of surgical treatment after a year of follow-up.

Conclusion. Such intraoperative characteristics of growth hormone-secreting pituitary adenomas as the purplish-gray color of the solid component, high vascularization, as well as dense-elastic consistency of the tumor, can be considered high risk factors for continued tumor growth in the first 6 months after surgical treatment or relapse of the disease during a year of follow-up.

Keywords: acromegaly, transsphenoidal surgery, recurrence of GH-secreting adenomas

For citation: Pletnev R.V., Cherebillo V.Yu., Shatilova A.S., Bayramova S.A. Intraoperative characteristics of somatotrophic adenomas. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2023;25(1):36–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2023-25-1-36-46

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия — редкое заболевание, распространенность которого составляет от 2,8 до 13,7 случая на 100 тыс. населения, а частота — от 0,2 до 1,1 случая на 100 тыс. населения. В большинстве случаев оно связано с развитием аденомы гипофиза, секретирующей соматотропный гормон (СТГ) [1, 2]. Системные осложнения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, костно-суставной систем, нарушения углеводного и минерального обмена, а также высокие риски новообразований желудочно-кишечного тракта способствуют снижению качества жизни и служат причиной высокой смертности у таких пациентов [3, 4]. В настоящее время при акромегалии применяются следующие методы лечения: хирургический и медикаментозный (аналогами соматостатина, антагонистами рецепторов гормона роста, агонистами дофамина), реже применяется лучевая терапия (дистанционная гамма-терапия, радиохирургия) [5]. Эффективность перечисленных методов лечения различна, но следует признать, что большинство клиницистов придерживается той точки зрения, что методом выбора служит хирургическое лечение с применением как эндоскопических, так и микрохирургических методик удаления опухоли. Имеются данные, что при сравнении микрохирургического и эндоскопического подхода при лечении акромегалии эффективность каждого примерно одинаковая и составляет 68 % [6]. Цель оперативного лечения — нормализация уровней СТГ и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) за счет тотального удаления опухоли, а при невозможности радикального удаления — за счет уменьшения ее массы [7–10]. Пациенты, которые не смогли достигнуть гормональной ремиссии после хирургического лечения, направляются на лечение с помощью дополнительных методов консервативной, лучевой терапии [5, 11].

Основные предикторы неэффективности хирургического лечения и рецидива заболевания — большие размеры опухоли, ее инвазия в кавернозный синус и высокие предоперационные уровни гормона роста, а также экспрессия Ki-67, выявляемая при выполнении иммуногистохимического исследования операционного материала.

Необходим поиск дополнительных факторов риска рецидива заболевания, который, по различным источникам, составляет около 30 %, в целях проведения необходимых диагностических мероприятий (оральный глюкозотолерантный тест, уровень ИФР-1 в динамике) и применения дополнительных методов консервативного и радиохирургического лечения после хирургического удаления опухоли [12–16].

В представленной работе изучались интраоперационные характеристики опухоли, размеры аденомы гипофиза по данным предоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, степень инвазии опухоли в кавернозный синус по классификации Е. Knosp, затем в зависимости от перечисленных характеристик проводился анализ исходов заболевания через год наблюдения после проведенного хирургического лечения.

Цель работы — изучить интраоперационные характеристики СТГ-секретирующих аденом гипофиза и оценить их влияние на исход хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации, протоколы операций 90 пациентов в возрасте от 19 до 73 лет с диагнозом «СТГ-секретирующая аденома гипофиза». Диагноз подтвержден на основании клинической картины, лабораторных и инструментальных методов исследования. Возрастная медиана выборки — 53 года (Q_1 – Q_3 ; 42–60 лет). Число женщин в выборке составило 67 (74,4 %), мужчин — 23 (25,6 %). Всем пациентам выполнено эндоскопическое трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза одним хирургом в одном медицинском учреждении за период с 2017 по 2019 г. Первичное хирургическое лечение получали 70 (77,8 %) пациентов. У 20 (22,2 %) больных оперативное вмешательство было повторным в связи с рецидивом заболевания: у них на фоне биохимической ремиссии через год наблюдения появились повторные стойкие повышения уровня ИФР-1. Чистые соматотропиномы верифицированы по результатам гистологического заключения у 75 (83,3 %), смешанные аденомы — у 15 (16,7 %)

пациентов. Существуют различные классификации аденом гипофиза, чаще всего они выделяют микро- (<10 мм) и макроаденомы (>10 мм). В НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России большими принято называть аденомы от 35 до 60 мм, гигантскими — более 60 мм [16].

В исследуемой выборке не было пациентов с гигантскими размерами образования, поэтому все больные по размеру аденомы гипофиза распределены на 3 группы. По данным нейровизуализации макроаденома гипофиза (10–35 мм) определялась у 57 (63,3 %) пациентов, микроаденома (<10 мм) — у 17 (18,9 %), большая аденома (>35 мм) — у 16 (17,8 %). Результаты лечения оценивались через год после операции. Рецидив заболевания устанавливался на основании результатов нейровизуализации и повышенного уровня ИФР-1 от половой и возрастной нормы через год после оперативного лечения. Ремиссия достигнута у 58 (64,4 %) больных, у 32 (35,6 %) установлен рецидив заболевания. Остаточная опухолевая ткань диагностирована после оперативного лечения на основании результатов МРТ головного мозга в проекции оперативного вмешательства в виде остаточного опухолевого фрагмента (менее 1 см),

накапливающего контрастный препарат. У всех пациентов с остаточной опухолевой тканью имелись признаки биохимической ремиссии (нормальный уровень ИФР-1) в течение 6–12 мес после хирургического удаления опухоли.

Продолженный рост опухоли устанавливался на основании результатов МРТ головного мозга после оперативного лечения, а также стойкого повышения уровня ИФР-1 в течение первых 6 мес после операции. Остаточная опухоль обнаружена у 29 (32,2 %) больных, ее отсутствие — у 61 (67,8 %), продолженный рост диагностирован у 10 (12,5 %) пациентов, его отсутствие — у 70 (87,5 %). У большинства ($n = 82$, 94,1 %) опухоль распространялась за пределы турецкого седла. Супраселлярный рост отмечался у 47 (49,4 %) пациентов, ретроселлярное распространение опухоли — у 8 (9 %), инфраселлярный рост выявлен практически во всех случаях (83 пациента, 93,3 %), атероселлярное распространение опухоли — у 61 (31,5 %). Почти всем ($n = 72$, 93,5 %) больным выполнено радикальное удаление опухоли по данным интраоперационной визуализации, однако тотальное удаление подтверждено только у 61 (67,8 %) пациента после выполнения МРТ головного мозга. Небольшой части ($n = 5$, 5,9 %) больных

Таблица 1. Описательная статистика биохимического статуса пациентов до и после оперативного лечения

Table 1. Descriptive statistics of the patients' biochemical status before and after surgical treatment

Показатель Indicator	Медиана, Me Median, Me	Интерквартильный размах, Q_1-Q_3 Interquartile range, Q_1-Q_3	Число паци- ентов, абс. Number of patients, abs.	Минимальное значение Minimum value	Максимальное значение Maximum value
Дооперационный СТГ, нг/мл Preoperative GH, ng/mL	10	5–26	67	2	170
Изменение дооперационного СТГ от половой/возрастной нормы, нг/мл Change in preoperative GH compared to sex/age normal value, ng/mL	8,80	3,53–27,76	49	0,01	164,7
СТГ в 1-е сутки после операции, нг/мл GH on day 1 after surgery, ng/mL	2,50	1,57–5,01	58	0,03	31,3
Изменение СТГ в 1-е сутки после опера- ции от нормального значения, нг/мл Change in GH on day 1 after surgery compared to normal value, ng/mL	2,15	0,89–11,12	15	0,04	26,3
Дооперационный ИФР-1, нг/мл Preoperative IGF-1, ng/mL	601	450,25–823,75	68	186	1283
Изменение дооперационного ИФР-1 от половой/возрастной нормы, нг/мл Change in preoperative IGF-1 compared to sex/age normal value, ng/mL	359	228–605	65	0	1096
ИФР-1 через год после операции, нг/мл IGF-1 one year after surgery, ng/mL	232	178,75–513,00	68	145	1043
Изменение ИФР-1 через год после опера- ции от возрастной/половой нормы, нг/мл Change in IGF-1 compared to sex/age normal value one year after surgery, ng/mL	338	212–456	29	115	856

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4, 5, 9: СТГ — соматотропный гормон; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1.

Note. Here and in Tables 2, 4, 5, 9: GH — growth hormone; IGF-1 — insulin-like growth factor 1.

удаление опухоли проведено субтотально, что зафиксировано в протоколе оперативного вмешательства, однако по данным нейровизуализации субтотальное удаление выполнено у 29 (32,2 %) пациентов.

При анализе степени инвазии опухоли в кавернозный синус, по результатам дооперационной МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, у 14 (15,6 %) больных опухоль не распространялась в кавернозный синус (Knosp 0). Инвазия в кавернозный синус, не переходящая за медиальную касательную линию супраклиноидного отдела внутренней сонной артерии (ВСА) и кавернозного сегмента ВСА (Knosp 1), отмечена у большинства ($n = 35$, 38,9 %). Опухоль локализовалась в пределах латеральной касательной линии супраклиноидного отдела ВСА и кавернозного сегмента ВСА у 16 (17,8 %) и 24 (26,7 %) пациентов (Knosp 2 и Knosp 3 соответственно). Полное окружение кавернозного сегмента ВСА опухолью (Knosp 4) выявлено у 1 (1,1 %) пациента.

Биохимический статус больных до оперативного лечения, в 1-е сутки после него, а также через год наблюдения представлен в результатах описательной статистики в категориальных и количественных переменных (табл. 1 и 2). Операционный материал исследован на наличие или отсутствие экспрессии Ki-67. Иммуногистохимический анализ проводился стрептавидин-биотин-пероксидазным методом по

Таблица 2. Описательная статистика категориальных переменных

Table 2. Descriptive statistics of categorical variables

Показатель Indicator	Характеристика Characteristic	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
1	2	3
Пол Sex	Женский Female	67 (74,4)
	Мужской Male	23 (25,6)
Уровень СТГ до операции Preoperative GH level	Повышенный Elevated	49 (73,1)
	Нормальный Normal	18 (26,9)
Уровень СТГ в 1-е сутки после операции GH level on day 1 after surgery	Повышенный Elevated	15 (25,9)
	Нормальный Normal	43 (74,1)
Дальнейшие изменения уровня СТГ от его исходного значения в 1-е сутки после операции Further changes in GH level compared to baseline on day 1 after surgery	Увеличение Increase	3 (9,4)
	Снижение Decrease	29 (90,6)

1	2	3
Аденомы Adenomas	СТГ-аденомы GH-adenomas	75 (83,3)
	Смешанные Mixed	15 (16,7)
Размер аденомы Adenoma size	Микроаденома Microadenoma	17 (18,9)
	Макроаденома Macroadenoma	57 (63,3)
	Большая аденома Large adenoma	16 (17,8)
Степень инвазии опухоли в каверноз- ный синус Cavernous sinus invasion grade	Knosp 0	14 (15,6)
	Knosp 1	35 (38,9)
	Knosp 2	16 (17,8)
	Knosp 3	24 (26,7)
	Knosp 4	1 (1,1)
Распространение опухоли Tumor advancement		
эндоселлярное endosellar	Нет Present	82 (91,1)
	Есть Absent	8 (8,9)
ретроселлярное retrosellar	Нет Present	81 (91)
	Есть Absent	8 (9)
антеселлярное antesellar	Нет Present	82 (92,1)
	Есть Absent	7 (7,9)
супраселлярное suprasellar	Нет Present	42 (47,2)
	Есть Absent	47 (52,8)
инфраселлярное infrasellar	Нет Present	6 (6,7)
	Есть Absent	83 (93,3)
параселлярное parasellar	Нет Present	28 (31,5)
	Есть Absent	61 (68,5)
Характер операции Surgery type	Первичная, эндоскопическим транссфено- идальным способом Primary, endoscopic transsphenoidal technique	70 (77,8)
	Повторная Repeat	20 (22,2)

Окончание табл. 2
End of table 2

1	2	3
Степень радикальности удаления опухоли (по данным медицинской документации) The degree of radicality of tumor removal (per medical documentation)	Тотальное Total	72 (93,5)
	Субтотальное Subtotal	5 (6,5)
Уровень ИФР-1 через год после оперативного лечения IGF-1 level one year after surgery	Повышенный Elevated	32 (35,6)
	Нормальный Normal	58 (64,4)
Состояние через год после операции Condition one year after surgery	Ремиссия Remission	58 (64,4)
	Рецидив Recurrence	32 (35,6)
Остаточная ткань опухоли (МРТ головного мозга после операции) Residual tumor tissue (brain MRI after surgery)	Нет Present	61 (67,8)
	Есть Absent	29 (32,2)
Продолженный рост опухоли в течение 6 мес после операции Continued tumor growth in 6 months after surgery	Нет Present	70 (87,5)
	Есть Absent	10 (12,5)
Консистенция опухоли Tumor texture	Плотно-эластичная Dense elastic	60 (66,7)
	Мягко-эластичная Soft elastic	6 (6,7)
	Студенистая Gelatinous	24 (26,7)
Интраоперационный цвет солидного компонента опухоли Intraoperative color of solid tumor component	Багрово-серый Purplish-gray	27 (30,0)
	Беловато-розовый Whitish-pink	20 (22,2)
	Беловато-серый Whitish-gray	43 (47,8)
Интраоперационная степень васкуляризации опухоли Intraoperative tumor vascularization	Высокая High	53 (58,9)
	Низкая Low	37 (41,1)

Примечание. Здесь и в табл. 10: МРТ — магнитно-резонансная томография.

Note. Here and in Table 10: MRI — magnetic resonance imaging.

общепринятой схеме на парафиновых срезах. Реакцию выполняли с помощью тест-системы OmniTaq Universal Streptavidin/Biotin Immunoperoxidase Detection System (фирма Thermo Shandon). Для иммуногистохимического окрашивания использовали моноклональные мышиные антитела (DakoCytomation) к Ki-67 (MIB-1). Экспрессия Ki-67 по результатам иммуногистохимического исследования обнаружена у 54 (60 %) пациентов, не наблюдалась — у 36 (40 %).

При анализе протоколов оперативного лечения выделены 3 варианта опухолей, различающихся плотностью, которая оценивалась оперирующим хирургом на основе субъективных интраоперационных данных на этапе удаления опухоли. Первая группа — с мягко-эластичной консистенцией (у 6 пациентов, 6,7 %), вторая — с плотно-эластичной (у 60, 66,7 %), третья — со студенистой (у 24, 26,7 %). Нами проведен сбор данных в отношении цвета опухоли, который фиксировался в медицинской документации оперирующим хирургом на основании субъективной интраоперационной визуализации. Большинство опухолей были беловато-серыми (у 43 больных, 47,8 %) и багрово-серыми (у 27 больных, 30 %), реже встречались опухоли беловато-розового цвета (у 20 больных, 22,2 %).

Степень васкуляризации опухоли оценивалась и фиксировалась оперирующим хирургом в протоколе оперативного лечения на основе полученных субъективных интраоперационных данных на этапе удаления опухоли. Наша группа оценивала степень васкуляризации опухоли как высокую (у 53 больных, 58,9 %) при указании на ее обильное кровоснабжение, признаки на этапе удаления опухоли артериального или венозного кровотечения, требующего постоянного использования отсоса в проекции операционного поля. Низкая степень васкуляризации опухоли (у 37 больных, 41,1 %) зафиксирована в медицинской документации как низко кровоснабжаемая опухолевая ткань с признаками капиллярного кровотечения, требующего эпизодического использования операционного аспиратора каждые 5–10 с.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.1 (разработчик «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала ($ДИ$), при отсутствии нормального распределения — с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3), категориальные данные — с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение 2 групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при

условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. При сравнении 3 и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, применялся однофакторный дисперсионный анализ, апостериорные сравнения проводились с использованием критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни (2 группы) и критерия Краскела–Уоллиса (3 группы и более), апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма–Бонферрони, сравнение процентных долей при анализе 4-польных таблиц сопряженности — с помощью хи-квадрата Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10), а при анализе многопольных таблиц сопряженности — с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выполнен анализ цвета опухоли и степени ее васкуляризации в зависимости от уровня СТГ в 1-е сутки после оперативного лечения (табл. 3). Определены существенные различия в сравниваемых группах (используемые методы — критерий Краскела–Уоллиса, U-критерий Манна–Уитни). При сравнительном анализе интраоперационного цвета опухоли в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии Ki-67 (табл. 4) получены статистически значимые различия (хи-квадрат Пирсона).

Анализ группы пациентов, у которых произошло снижение уровня СТГ по сравнению с дооперационным значением, в зависимости от цвета опухоли (табл. 5) показал значимые различия (хи-квадрат Пирсона). Различия получены при сравнительном анализе размер аденом в зависимости от плотности и цвета опухоли (табл. 6). Плотность опухоли значимо отличалась только в группах пациентов с микроаденомами (<1 см) и большими (>35 см) аденомами (хи-квадрат Пирсона).

Таблица 3. Анализ уровня соматотропного гормона (СТГ) в 1-е сутки после оперативного лечения в зависимости от цвета опухоли и степени ее васкуляризации

Table 3. Analysis of growth hormone (GH) levels on the first day after surgical treatment, depending on the color of the tumor and degree of its vascularization

Интраоперационный показатель Intraoperative indicator	Характеристика Characteristic	Уровень СТГ в 1-е сутки после оперативного лечения, нг/мл GH level on day 1 after surgical treatment, ng/mL		Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)	Статистическая значимость различий <i>p</i> Statistical significance <i>p</i>
		Медиана, нг/мл Median, ng/mL	Q ₁ –Q ₃ , нг/мл Q ₁ –Q ₃ , ng/mL		
Цвет солидного компонента опухоли Color of solid tumor component	Багрово-серый Purplish-gray	11,71	5,46–18,74	11	<0,05
	Беловато-розовый Whitish-pink	1,74	1,19–3,04	15	
	Беловато-серый Whitish-gray	2,07	1,57–2,79	32	
Степень васкуляризации опухоли Tumor vascularization	Высокая High	2,91	1,83–5,93	33	
	Низкая Low	2,01	1,46–2,88	25	

Таблица 4. Анализ цвета опухоли в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии Ki-67

Table 4. Analysis of tumor color depending on the presence or absence of Ki-67 expression

Интраоперационный цвет солидного компонента опухоли Intraoperative color of solid tumor component	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)		Статистическая значимость различий <i>p</i> Statistical significance <i>p</i>
	без экспрессии Ki-67 without Ki-67 expression	с экспрессией Ki-67 with Ki-67 expression	
Багрово-серый Purplish-gray	11 (21)	16 (44)	<0,05
Беловато-розовый Whitish-pink	12 (22)	8 (23)	
Беловато-серый Whitish-gray	31 (57)	12 (33)	

Таблица 5. Анализ цвета опухоли в зависимости от уровня соматотропного гормона (СТГ) в 1-е сутки после оперативного лечения

Table 5. Tumor color depending on the dynamics of growth hormone (GH) on the first day after surgical treatment

Интраоперационный цвет солидного компонента опухоли Intraoperative color of solid tumor component	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)		Статистическая значимость различий p Statistical significance p
	с увеличением СТГ with increase in GH	со снижением СТГ with decrease in GH	
Багрово-серый Purplish-gray	3 (10)	4 (14)	<0,05
Беловато-розовый Whitish-pink	0 (0)	8 (27)	
Беловато-серый Whitish-gray	0 (0)	17 (59)	

Таблица 6. Цвет и плотность опухоли в зависимости от размера аденом

Table 6. Color and density of the tumor depending on adenoma size

Показатель Indicator	Характеристика Characteristic	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)			Статистическая значимость различий p Statistical significance p
		с микроаденомой (<10 мм) with microadenoma (<10 mm)	с макроаденомой (10–35 мм) with macroadenoma (10–35 mm)	с большой аденомой (>35 мм) with large adenoma (>35 mm)	
Консистенция опухоли Tumor consistency	Плотнo-эластичная Dense elastic	9 (53)	36 (63)	15 (94)	<0,05
	Мягко-эластичная Soft elastic	0 (0)	5 (9)	1 (6)	
	Студенистая Gelatinous	8 (47)	16 (28)	0 (0)	
Интраоперационный цвет солидного компонента опухоли Intraoperative color of solid tumor component	Багрово-серый Purplish-gray	2 (12)	14 (25)	11 (69)	
	Беловато-розовый Whitish-pink	5 (29)	14 (24)	1 (6)	
	Беловато-серый Whitish-gray	10 (59)	29 (51)	4 (25)	

Таблица 7. Анализ степени васкуляризации опухоли в зависимости от степени инвазии опухоли в кавернозный синус

Table 7. Analysis of the degree of tumor vascularization depending on the cavernous sinus invasion grade

Интраоперационная степень васкуляризации опухоли Intraoperative tumor vascularization	Распределение пациентов по степени инвазии опухоли в кавернозный синус, абс. (%) Distribution of patients according to the degree of tumor invasion into the cavernous sinus, abs. (%)					Статистическая значимость различий p Statistical significance p
	Knosp 0	Knosp 1	Knosp 2	Knosp 3	Knosp 4	
Высокая High	7 (50)	15 (43)	13 (81)	17 (71)	1 (100)	<0,05
Низкая Low	7 (50)	20 (57)	3 (19)	7 (29)	0 (0)	

При анализе степени инвазии опухоли в кавернозный синус в зависимости от степени васкуляризации (табл. 7, см. рисунок) получены значимые различия в исследуемых группах (хи-квадрат Пирсона).

При сравнении интраоперационных характеристик опухоли в зависимости от того, повторно или впервые были прооперированы пациенты (табл. 8), получены существенные различия в цвете солидного

компонента, а также плотности и степени васкуляризации опухоли (хи-квадрат Пирсона).

Кроме того, отношение шансов (ОШ) низкой степени васкуляризации опухоли в группе первично оперированных оказались выше в 20 раз по сравнению с группой повторно оперированных, ОШ статистически значимы (95 % ДИ 2,552–158,599). Также при анализе плотности, цвета и степени васкуляризации

опухоли в зависимости от уровня ИФР-1 и наличия рецидива заболевания через год после оперативного лечения (табл. 9) обнаружены статистически значимые различия (хи-квадрат Пирсона).

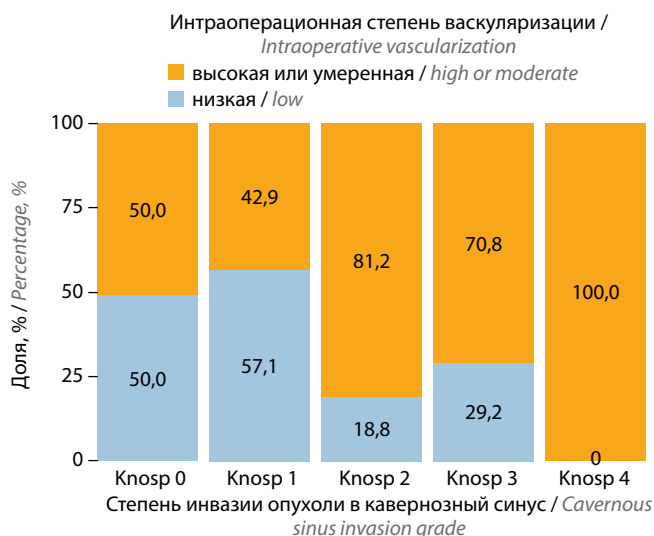
В группе рецидива ОШ низкой степени васкуляризации оказались ниже в 6,646 раза по сравнению с таковыми в группе ремиссии и статистически значимы (ОШ 0,150; 95 % ДИ 0,051–0,446), а в группе нормального уровня ИФР-1 были выше в 6,646 раза по сравнению с таковыми в группе повышенного уровня ИФР-1 и также статистически значимы (95 % ДИ 2,245–19,679).

Различия обнаружены при анализе интраоперационных характеристик опухоли в зависимости от наличия продолженного роста опухоли в ближайшие 6 мес после хирургического лечения и наличия остаточной опухоли через год после оперативного лечения (табл. 10).

ОБСУЖДЕНИЕ

В описываемом исследовании сопоставлены такие интраоперационные данные, как цвет, степень васкуляризации и плотность опухоли, с результатами хирургического лечения пациентов с акромегалией.

Багрово-серый цвет опухоли чаще встречался в образованиях, экспрессирующих индекс пролиферативной активности Ki-67 ($n = 16, 44\%$) (см. табл. 4), а также у повторно оперированных больных ($n = 19, 95\%$) (см. табл. 8). Кроме того, у пациентов с багрово-серым цветом опухоли был высокий уровень СТГ



Анализ интраоперационной степени васкуляризации опухоли в зависимости от степени ее инвазии в кавернозный синус

Analysis of intraoperative tumor vascularization depending on its cavernous sinus invasion grade

Таблица 8. Анализ интраоперационных характеристик опухоли в зависимости от первичности/повторности операции
Table 8. Analysis of intraoperative characteristics of the tumor depending on the primary/re-operated operation

Характеристика опухоли Characteristics of the tumor	Число прооперированных пациентов с опухолью, абс. (%) Number of operated patients with tumor, abs. (%)		Статистическая значимость различий p Statistical significance p
	первично primary	повторно repeat	
Консистенция: Consistency:			<0,05
Плотно-эластичная Dense elastic	41 (59)	19 (95)	
Мягко-эластичная Soft elastic	6 (8)	0 (0)	
Студенистая Gelatinous	23 (33)	1 (5)	
Интраоперационный цвет солидного компонента: Intraoperative color of solid component:			
Багрово-серый Purplish-gray	8 (12)	19 (95)	
Беловато-розовый Whitish-pink	20 (28)	0 (0)	
Беловато-серый Whitish-gray	42 (60)	1 (5)	
Интраоперационная степень васкуляризации Intraoperative vascularization			
Высокая High	34 (49)	19 (95)	
Низкая Low	36 (51)	1 (5)	

Таблица 9. Анализ интраоперационных характеристик опухоли в зависимости от уровня ИФР-1 и наличия/отсутствия рецидива заболевания через год наблюдения

Table 9. Analysis of intraoperative characteristics of the tumor depending on the level of IGF-1 and presence/absence of disease recurrence after one year of follow-up

Характеристика опухоли Characteristics of the tumor	Число прооперированных пациентов, абс. (%) Number of operated patients, abs. (%)				Статистическая значимость различий <i>p</i> Statistical significance <i>p</i>
	Уровень ИФР-1 в пределах половой и возрастной нормы через год после операции IGF-1 level within the limits of sexual and age norm 1 year after surgery		Ремиссия забо- левания через год после операции Disease remission 1 year after surgery		
	Нет No	Да Yes	Нет No	Да Yes	
Консистенция: Consistency:					<0,05
Плотно-эластичная Dense elastic	27 (84)	33 (57)	33 (57)	27 (84)	
Мягко-эластичная Soft elastic	0	6 (10)	6 (10)	0	
Студенистая Gelatinous	5 (16)	19 (33)	19 (33)	5 (16)	
Интраоперационный цвет солидного компонента: Intraoperative color of solid component:					
Багрово-серый Purplish-gray	22 (69)	5 (8)	5 (10)	22 (69)	
Беловато-розовый Whitish-pink	4 (12)	16 (28)	16 (27)	4 (12)	
Беловато-серый Whitish-gray	6 (19)	37 (64)	37 (64)	6 (19)	
Интраоперационная степень васкуляризации Intraoperative vascularization					
Высокая или умеренная High or moderate	27 (85)	26 (45)	26 (45)	27 (85)	
Низкая Low	5 (15)	32 (55)	32 (55)	5 (15)	

в 1-е сутки после оперативного лечения (медиана 11,71 нг/мл, Q_1 – Q_3 5,46–18,74 нг/мл), а также в 100 % ($n = 3$) случаев наблюдалось увеличение уровня СТГ по сравнению с дооперационным. Снижение уровня СТГ в опухолях беловато-серого цвета отмечено в 17 (59 %) случаях (см. табл. 3 и 5). Багрово-серый цвет опухоли чаще был характерен для больших аденом ($n = 11$, 69 %), беловато-розовый ($n = 5$, 29 %) и беловато-серый ($n = 10$, 59 %) цвета чаще наблюдались у микроаденом (см. табл. 6). Опухоли багрово-серого цвета в 100 % ($n = 5$) случаев были удалены субтотально. Багрово-серый цвет опухоли в большинстве случаев оказался связан с высоким уровнем ИФР-1 ($n = 22$, 69 %) и рецидивом заболевания через год наблюдения после хирургического лечения. Также багрово-серый цвет ассоциировался с продолженным ростом опухоли в первые 6 мес после операции ($n = 8$, 80 %) и верифицированной остаточной опухолевой тканью ($n = 21$, 72 %) (см. табл. 9, 10). При опухолях с беловато-серым цветом ($n = 37$, 64 %) чаще наблюдались положительные исходы хирургического лечения.

Более высокий уровень СТГ в 1-е сутки после операции наблюдался у пациентов с высокой степенью

васкуляризации опухоли (медиана 2,91 нг/мл, Q_1 – Q_3 1,83–5,93 нг/мл) (см. табл. 3). Высокая васкуляризация опухоли часто наблюдалась у аденом с инвазией в кавернозный синус, а также у повторно оперированных больных ($n = 19$, 95 %) (см. табл. 7 и 9, см. рисунок). Кроме того, ОШ низкой степени васкуляризации в группе первично оперированных оказались выше в 20 раз по сравнению с группой повторно оперированных (95 % ДИ 2,552–158,599). ОШ низкой степени васкуляризации в группе рецидива были ниже в 6,646 раза по сравнению с группой ремиссии (ОШ 0,150; 95 % ДИ 0,051–0,446). Также установили, что ОШ низкой степени васкуляризации в группе пациентов с нормальным уровнем ИФР-1 через год после хирургического лечения оказался выше в 6,646 раза по сравнению с группой повышенного уровня ИФР-1 (95 % ДИ 2,245–19,679).

Выявлено, что плотно-эластичная консистенция характерна для больших аденом ($n = 15$, 94 %), студенистая – для микроаденом ($n = 15$, 94 %) (см. табл. 6). При этом плотно-эластичная консистенция чаще наблюдалась у повторно оперированных ($n = 19$, 95 %), первично оперированные пациенты имели мягко-эластичную или студенистую ($n = 23$, 33 %) консистенцию

Таблица 10. Анализ интраоперационных характеристик опухоли в зависимости от продолженного роста опухоли и наличия остаточной ткани опухоли (данные магнитно-резонансной томографии головного мозга)**Table 10.** Analysis of intraoperative characteristics of the tumor depending on the continued tumor growth and presence of residual tumor tissue (brain magnetic resonance imaging data)

Характеристика опухоли Characteristics of the tumor	Число пациентов с остаточной тканью опухоли через год наблюдения, абс. (%) Number of patients with residual tumor tissue after 1 year of follow-up (brain MRI data), abs. (%)		Число пациентов с продолженным ростом опухоли в течение 6 мес после лечения, абс. (%) Number of patients with continued tumor growth in the 6 months after treatment, abs. (%)	
	Нет No	Да Yes	Нет No	Да Yes
Консистенция: Consistency:				
Плотно-эластичная Dense elastic	35 (57)	25 (86)	45 (64)	9 (90)
Мягко-эластичная Soft elastic	5 (8)	1 (4)	6 (9)	0
Студенистая Gelatinous	21 (35)	3 (10)	19 (27)	1 (10)
Интраоперационный цвет солидного компонента: Intraoperative color of solid component:				
Багрово-серый Purplish-gray	6 (10)	21 (72)	18 (26)	8 (80)
Беловато-розовый Whitish-pink	17 (28)	3 (10)	16 (23)	1 (10)
Беловато-серый Whitish-gray	38 (62)	5 (18)	36 (51)	1 (10)
Интраоперационная степень васкуляризации Intraoperative vascularization				
Высокая High	28 (46)	25 (86)	40 (57)	8 (80)
Низкая Low	33 (54)	4 (14)	30 (43)	2 (20)

Примечание: $p > 0,05$ — продолженный рост опухоли; $p < 0,05$ — остаточная опухолевая ткань.**Note:** $p > 0.05$ — continued tumor growth; $p < 0.05$ — residual tumor tissue.

опухоли ($n = 6, 8 \%$). Повышенный уровень ИФР-1 ($n = 27, 84 \%$) и диагностированный рецидив заболевания через год после операции ($n = 27, 84 \%$) чаще наблюдались у больных с плотно-эластичной консистенцией опухоли. У пациентов с интраоперационной плотно-эластичной консистенцией опухоли ($n = 35, 57,4 \%$) в большинстве случаев на контрольных исследованиях обнаруживалась остаточная опухолевая ткань (см. табл. 6 и 8–10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Такие интраоперационные характеристики СТГ-секретирующих аденом гипофиза, как багрово-серый цвет солидного компонента, высокая васкуляризация и плотно-эластичная консистенция опухоли, могут рассматриваться как факторы высокого риска в отношении продолженного роста опухоли в первые 6 мес после операции и рецидива заболевания через год наблюдения после хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fleseriu M., Biller B.M.K., Freda P.U. et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. Pituitary 2021;24(1):1–13. DOI: 10.1007/s11102-020-01091-7
- Giustina A., Barkhoudarian G., Beckers A. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. Rev Endocr Metab Disord 2020;21(4):667–78. DOI: 10.1007/s11154-020-09588-z
- Rolla M., Jawiarczyk-Przybyłowska A., Halupczok-Żyła J. et al. Complications and comorbidities of acromegaly-retrospective study in Polish Center. Front Endocrinol (Lausanne) 2021;12:642131. DOI: 10.3389/fendo.2021.642131
- Jung I.H., Choi S., Ku C.R. et al. Revisiting the role of insulin-like growth factor-1 measurement after surgical treatment of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2021;106(7):e2589–99. DOI: 10.1210/clinem/dgab186
- Ghajar A., Jones P.S., Guarda F.J. et al. Biochemical control in acromegaly with multimodality therapies: outcomes from a pituitary center and changes over time. J Clin Endocrinol Metab 2020;105(3):e532–43. DOI: 10.1210/clinem/dgz187
- Григорьев А.Ю., Азизян В.Н. Ивашенко О.В. и др. Результаты хирургического лечения соматотропных аденом гипофиза.

- Эндокринная хирургия 2008;2(1):6–9. DOI: 10.14341/2306-3513-2008-1-6-9
- Grigorev A.Yu., Azizyan V.N., Ivashchenko O.V. et al. Results of surgical treatment of somatotrophic pituitary adenomas. *Endokrinnaia khirurgiya = Endocrine Surgery* 2008;2(1):6–9. (In Russ.) DOI: 10.14341/2306-3513-2008-1-6-9
7. Yao S., Chen W.L., Tavakol S. et al. Predictors of postoperative biochemical remission in acromegaly. *J Neurooncol* 2021;151(2):313–24. DOI: 10.1007/s11060-020-03669-4
 8. Unal T.C., Aydoseli A., Ozgen U. et al. A single-center experience of transsphenoidal endoscopic surgery for acromegaly in 73 patients: results and predictive factors for remission. *Br J Neurosurg* 2021;1–6:1947977. DOI: 10.1080/02688697.2021.1947977
 9. Shen M., Chen Z., Shou X. et al. 2010 versus the 2000 consensus criteria in patients with normalised insulin-like growth factor 1 after transsphenoidal surgery has high predictive values for long-term recurrence-free survival in acromegaly. *J Neuroendocrinol* 2021;33(5):e12958. DOI: 10.1111/jne.12958.
 10. Aydin S., Ozoner B., Sahin S. et al. A follow-up study on outcomes of endoscopic transsphenoidal approach for acromegaly. *Clin Neurol Neurosurg* 2020;198:106201. DOI: 10.1016/j.clineuro. 2020.106201
 11. Maia B., Kasuki L., Gadelha M.R. Novel therapies for acromegaly. *Endocr Connect* 2020;9(12):R274–85. DOI: 10.1530/EC-20-0433
 12. Циберкин А.И., Цой У.А., Черемилло В.Ю. и др. Оценка результатов трансфеноидальной аденомэктомии при акромегалии с применением различных критериев ремиссии. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко* 2019;83(1): 98–104. DOI: 10.17116/neiro20198301198
- Tsiberkin A.I., Tsoy U.A., Cherebillo V.Yu. et al. Evaluation of transsphenoidal adenomectomy outcomes in acromegaly using different remission criteria. *Zhurnal voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2019;83(1):98–104. (In Russ.) DOI: 10.17116/neiro20198301198
13. Swanson A.A., Erickson D., Donegan D.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: 10.1007/s11102-020-01096-2
 14. Циберкин А.И., Цой У.А., Черемилло В.Ю. и др. Различные способы определения гормона роста в раннем послеоперационном периоде для прогнозирования ремиссии акромегалии после трансфеноидальной аденомэктомии. *Российский медицинский журнал* 2020;26(1):6–9.
- Tsiberkin A.I., Tsoy U.A., Cherebillo V.Yu. et al. Different methods of growth hormone determination in the early postoperative period for prediction of acromegaly recurrence after transsphenoidal adenectomy. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation* 2020;26(1):6–9. (In Russ.)
15. Agrawal N., Ioachimescu A.G. Prognostic factors of biochemical remission after transsphenoidal surgery for acromegaly: a structured review. *Pituitary* 2020;23(5):582–94. DOI: 10.1007/s11102-020-01063-x
 16. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Калинин П.Л. и др. Выбор тактики лечения гигантских пролактинсекретирующих аденом гипофиза. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко* 2009;2:23–8.
- Astafyeva L.I., Kadashev B.A., Kalinin P.L. et al. Selection of treatment tactics for giant prolactin-secreting pituitary adenomas. *Zhurnal voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2009;(2):23–8. (In Russ.)

Вклад авторов

P.B. Плетнев: анализ данных, научное редактирование статьи;

V.Yu. Черемилло: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи;

A.C. Шатилова: сбор и обработка материалов;

S.A. Байрамова: сбор и обработка материалов.

Author's contribution

R.V. Pletnev: data analysis, scientific editing of the article;

V.Yu. Cherebillo: research design of the study, scientific editing of the article;

A.S. Shatilova: collection and processing of materials;

S.A. Bayramova: collection and processing of materials.

ORCID авторов/ ORCID of authors

P.B. Плетнев / R.V. Pletnev: <https://orcid.org/0000-0002-5743-8279>

V.Yu. Черемилло / V.Yu. Cherebillo: <https://orcid.org/0000-0001-5256-0905>

A.C. Шатилова / A.S. Shatilova: <https://orcid.org/0000-0002-5847-9435>

S.A. Байрамова / S.A. Bayramova: <https://orcid.org/0000-0002-1320-5772>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работы выполнялись без внешнего финансирования.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 31.05.2022. Принята к публикации: 24.11.2022.

Article submitted: 31.05.2022. Accepted for publication: 24.11.2022.