

РОЛЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ПОВЫШЕНИИ ТОЧНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГИПОФИЗА



© В. Асаад, Н.В. Пачуашвили, Л.С. Урусова, Е.В. Бондаренко, А.М. Лапшина, М.В. Уткина, С.В. Попов, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова*

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Современная клиническая классификация и принципы лечения опухолей гипофиза в целом отталкиваются от анализа уровней гормонов в плазме крови. Однако такой подход не учитывает особенности гетерогенных и плюригормональных опухолей, представляющих значительные диагностические трудности. Иммуногистохимический анализ (ИГХ) является важным инструментом для изучения молекулярных особенностей удаленной опухоли, позволяя выявлять характеристики, неочевидные при стандартных биохимических тестах и клинической оценке.

ЦЕЛЬ. Изучение гетерогенности опухолей гипофиза и коэкспрессии гормонов путем сравнительного анализа клинико-гормональных и иммуногистохимических данных для оптимизации диагностики и классификации нейроэндокринных опухолей (НЭО) гипофиза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 10 образцов опухолей гипофиза. Проведен комплексный иммуногистохимический анализ, направленный на изучение экспрессии транскрипционных факторов и гипофизарных гормонов с целью выявления гетерогенности опухолей и возможной коэкспрессии гормонов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Анализ подтвердил наличие выраженной гетерогенности опухолей гипофиза, а также выявил случаи коэкспрессии гормонов в отдельных опухолях, которые могут оставаться незамеченными при изучении только клинических данных и результатов анализа крови пациента или при отсутствии ИГХ-исследования, на выявление всех основных гормонов и факторов транскрипции в тканях гипофиза. В ходе нашего исследования мы выявили гетерогенность в образцах опухолей гипофиза на уровне экспрессии транскрипционных факторов и гормонов. Например, в двух гормонально-активных кортикотропиномах, помимо экспрессии стандартных ИГХ маркеров, была обнаружена экспрессия GH и PIT1, тогда как в соматотропиномах выявлена отчетливая экспрессия SF1, транскрипционного фактора, высокоспецифичного для гонадотропных клеток. Кроме того, нами зафиксированы признаки гетерогенности в гормонально-неактивных опухолях гипофиза, таких как молчащие гонадотропиномы, в которых была выявлена экспрессия как SF1, так и TRIT.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты исследования подтвердили выраженную гетерогенность опухолей гипофиза и наличие экспрессии гормонов методом ИГХ-окрашивания, что свидетельствует о сложности их диагностики при использовании только клинико-гормональных методов. Комплексный иммуногистохимический анализ играет ключевую роль в точной классификации этих опухолей, что может способствовать совершенствованию диагностических и терапевтических подходов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденома гипофиза; опухоль гипофиза; иммуногистохимическое исследование; гормоны; гетерогенность; плюригормональная секреция.

THE ROLE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS IN IMPROVING THE DIAGNOSIS ACCURACY OF NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PITUITARY GLAND

© Walaa Asaad, Nano V. Pachuashvili, Lilia S. Urusova, Ekaterina V. Bondarenko, Anastasia M. Lapshina, Marina V. Utkina, Sergey V. Popov, Larisa K. Dzeranova, Ekaterina A. Pigarova*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: The current clinical classification and treatment principles for pituitary adenomas are primarily based on the analysis of hormone levels in blood plasma. However, this approach does not account for the heterogeneity and plurihormonal nature of these tumors, which pose significant diagnostic challenges. Immunohistochemical (IHC) analysis is a crucial tool for studying the molecular characteristics of resected tumors, enabling the identification of features that may not be apparent through standard biochemical tests and clinical evaluation.

Aim: To investigate the heterogeneity and hormone co-expression of pituitary adenomas through a comparative analysis of clinical, hormonal, and immunohistochemical data, aiming to optimize the diagnosis and classification of pituitary neuroendocrine tumors.

MATERIALS AND METHODS: The study included 10 pituitary adenoma samples. A comprehensive immunohistochemical analysis was performed to evaluate the expression of transcription factors and pituitary hormones to detect tumor heterogeneity and potential plurihormonal pituitary adenomas.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: The analysis confirmed significant heterogeneity of pituitary adenomas and identified cases of hormone co-expression in certain tumors, which may be overlooked when relying solely on clinical data and blood test results, or in the absence of IHC testing that covers all hormones and transcription factors in pituitary tissue. In our study, we identified heterogeneity in pituitary adenoma samples at the level of transcription factor and hormone expression. For example, in two hormonally active corticotropinomas, we observed not only the expression of standard IHC markers but also the unexpected expression of GH and PIT1. Notably, somatotropinomas exhibited distinct expression of SF1, a transcription factor typically specific to gonadotroph cells. Additionally, we identified signs of heterogeneity in hormone-inactive pituitary tumors — such as silent gonadotropinomas — where co-expression of both SF1 and TPIT was detected.

CONCLUSION: The results of the study confirmed significant heterogeneity of pituitary adenomas and the presence of hormone co-expression, indicating the complexity of their diagnosis when relying solely on clinical and hormonal methods. Comprehensive immunohistochemical analysis plays a key role in the accurate classification of these tumors, which may contribute to the improvement of diagnostic and therapeutic approaches.

KEYWORDS: *pituitary adenoma; pituitary tumor; immunohistochemical analysis; hormones; heterogeneity; plurihormonal secretion.*

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) представляют собой гетерогенную группу опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток (НК) различного эмбрионального происхождения, включая клетки, происходящие из эмбриональной кишки, эпителия и нейрального гребня. К ним относятся также нейроэндокринные опухоли (НЭО) гипофиза [1–3], которые могут быть клинически гормонально активными или неактивными. Современная клиническая классификация и принципы лечения НЭО гипофиза в целом отталкиваются от анализа уровней гормонов в плазме крови. По уровню гормонов можно оценить присутствие клеток из других клеточных линий и клеточный состав опухоли. Согласно действующей классификации ВОЗ 2022 г. [4], НЭО гипофиза классифицируются по клеточному происхождению, что требует проведения иммуногистохимического (ИГХ) исследования с антителами к аденогипофизарным гормонам и транскрипционным факторам PIT1, SF1 и TPIT [5].

Факторы транскрипции, регулирующие экспрессию генов, необходимы для формирования гормон-продуцирующих клеток передней доли гипофиза. Дисрегуляция ключевых факторов транскрипции может способствовать патогенезу опухолей гипофиза, изменяя процесс и пути дифференцировки клеточных линий, продукцию гормонов и прогрессию опухолей. Наиболее изученными факторами транскрипции при опухолях гипофиза являются PIT1 (POU1F1), SF1 (NR5A1) и TPIT (TBX19), которые определяют дифференцировку клеточных линий гипофиза и влияют на классификацию опухолей [6–8]. PIT1 играет ключевую роль в дифференцировке соматотрофов, лактотрофов и тиреотрофов, которые продуцируют, соответственно, гормон роста (GH), пролактин (PRL) и тиреотропный гормон (TSH). Предполагаемая траектория дифференцировки клеток передней доли гипофиза, которая в основном зависит от факторов транскрипции гипофиза (PIT-1, SF1, TPIT), показана на рисунке 1 (взято из [9] с изменениями).

Дисрегуляция экспрессии PIT1 связана с развитием соматотропных и лактоктотропных опухолей, что наиболее часто наблюдается при акромегалии и гиперпролактинемии [12, 13]. Аналогично SF1 является ключевым регулятором дифференцировки гонадотрофных клеток, и его экспрессия является маркером гонадотрофных клеток, которые секретируют лютеинизирующий гормон

(LH) и фолликулостимулирующий гормон (FSH) [14, 15]. Обнаружение SF1 в опухолях гипофиза имеет важное значение для их классификации и понимания их биологического поведения. TPIT, транскрипционный фактор из семейства T-box, необходим для дифференцировки кортикотрофных клеток, продуцирующих адренокортикотропный гормон (АКТН) [16, 17]. Гиперэкспрессия или мутации TPIT способствуют развитию кортикотрофных клеток, что приводит к болезни Кушинга вследствие избыточной секреции АКТН [18]. Иммуногистохимическая идентификация данных факторов транскрипции играет фундаментальную роль в классификации опухолей гипофиза, обеспечивая ценные сведения о происхождении опухолей, механизмах их патогенеза, позволяя корректировать терапевтические стратегии [19].

Классификация ВОЗ 2022 г. внесла ряд важных обновлений по сравнению с классификацией 2017 г. [20] в терминологию, молекулярную характеристику и классификацию опухолей гипофиза. Одним из наиболее значимых изменений стало замещение термина «*аденома гипофиза*» на «*нейроэндокринная опухоль (НЭО) гипофиза*», что лучше отражает нейроэндокринную природу этих опухолей и их потенциальную агрессивность. Кроме того, в классификацию 2022 г. был включен более широкий спектр молекулярных маркеров, таких как мутации в генах *USP8*, *USP48* и *GNAS*, что позволило уточнить подтипы опухолей и улучшить их прогноз развития. Также была акцентирована роль транскрипционных факторов (*TPIT*, *SF1*, *PIT1*) в определении подтипов опухолей, что привело к более точной классификации на основе их дифференцировки. Кроме того, обновленная классификация включает критерии для выявления опухолей с высоким риском рецидива и агрессивного течения. Еще одним важным уточнением стало улучшенное разграничение между функциональными и нефункциональными опухолями, что повышает точность диагностики и помогает в выборе тактики лечения. Эти изменения в совокупности способствуют более глубокому пониманию опухолей гипофиза и приводят их классификацию в соответствие с другими нейроэндокринными новообразованиями.

Учитывая наблюдаемый гетерогенный (среди гормонально-активных и неактивных опухолей) [21] и многокомпонентный характер ткани гипофиза, НЭО гипофиза демонстрируют широкий спектр разнообразных клинических проявлений.

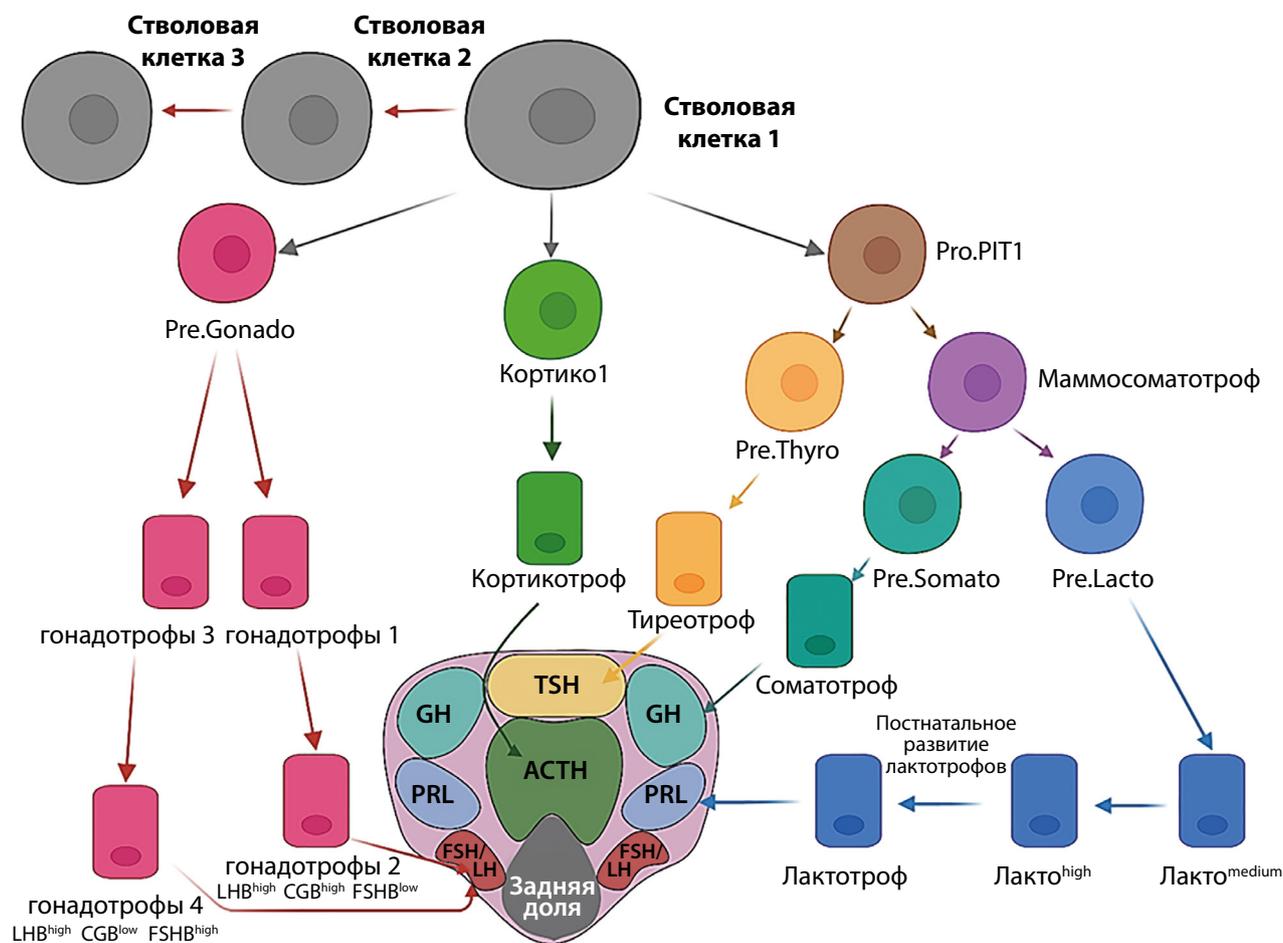


Рисунок 1. Траектория развития передней доли гипофиза на основании интегрированных данных из литературных источников [10, 11].

Процесс развития начинается со стволовой клетки (стволовая клетка 1). Стволовая клетка движется в направлении полностью дифференцированных гормон-секретирующих клеток (кортикотрофы, лактотрофы, соматотрофы, тиреотрофы и гонадотрофы 2 и 4). Стрелками указаны направления клеточной дифференцировки в горизонтальном разрезе гипофиза.

Плюригормональная аденома гипофиза (ПАГА) — это тип опухоли гипофиза, при котором вырабатываются два или более типа гормонов. Однако клиническая картина может значительно варьировать — от гиперсекреции одного или множества типов гормонов до полного отсутствия какой-либо симптоматики [22, 23]. Поскольку патогенез ПАГА остается неясным, а диагностические критерии неоднозначными, диагностика по-прежнему остается сложной задачей для клиницистов. Это подчеркивает важность внедрения различных диагностических технологий, позволяющих избежать как недостаточной, так и избыточной диагностики ПАГА, включая доступные традиционные методы визуализации, гистологические и иммуногистохимические исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования являлось изучение гетерогенности клеточного состава НЭО гипофиза при помощи широкой панели антител к транскрипционным факторам и гормонам гипофиза с последующим сравнительным анализом клинико-гормональных и иммуногистохимических данных для оптимизации диагностики и классификации НЭО гипофиза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На выбор пациентов

Исследование проводилось на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В исследование было включено 10 образцов НЭО гипофиза. Всем пациентам был установлен клинический диагноз в отделениях нейроэндокринологии и остеопороза и остеопатий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Основная информация о пациентах представлена в таблице 1.

Пациентам проводилась трансназальная аденомэктомия (отделение нейрохирургии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) с последующим патоморфологическим и ИГХ-исследованием ткани удаленной опухоли, на основании чего была проведена переклассификация НЭО гипофиза: 3 соматотропиномы: P1-P3, 3 кортикотропиномы P4-P6, 2 гормонально неактивная соматотропинома: P7-P8, и 2 гормонально неактивная гонадотропиномы P9-P10, Н/Д: нет данных.

Окончательный диагноз устанавливался на основании комплексного анализа клинической картины, результатов гормонального исследования, наличия/отсутствия ИГХ-окрашивания опухоли с антителами к аденогипофизарным гормонам и транскрипционным факторам.

Таблица 1. Диагноз, пол и возраст пациентов, включенных в исследование

Идентификационный номер пациента	Пол	Возраст (лет)	Клинический диагноз	Морфологический подтип опухоли	Характеристики и размер опухолей
P1	Ж	54	Акромегалия	Редкогранулированная соматотрофная опухоль	Эндо-инфра-латеро (D) селлярная макроаденома размерами 18x16x15 мм
P2	Ж	65	Акромегалия	Смешанная соматотрофная и лактотрофная опухоль	Эндо-инфра-латеро (S) селлярная макроаденома размерами 17x13,5x14x2 мм
P3	Ж	60	Акромегалия	Плюригормональная опухоль	Параселлярная (L) макроаденома размерами около 13x11x12 мм
P4	Ж	62	Болезнь Иценко-Кушинга	Плотногогранулированная кортикотрофная опухоль	Эндоселлярная аденома гипофиза. Размер: Н/Д
P5	М	28	Болезнь Иценко-Кушинга	Плотногогранулированная кортикотрофная опухоль	Эндосупраселлярная аденома размерами 13x21x13 мм
P6	Ж	48	Болезнь Иценко-Кушинга	Плотногогранулированная кортикотрофная опухоль	Эндоселлярная микроаденома размерами 8x9x6 мм
P7	Ж	33	Аденома гипофиза, клинически гормонально неактивная	Плотногогранулированная соматотрофная опухоль	Интрасупраселлярное образование с минимальным латеро (R) селлярным выбуханием, наибольшими размерами 27x31x22 мм
P8	Ж	41	Аденома гипофиза, клинически гормонально неактивная	Редкогранулированная соматотрофная опухоль	Эндо-супра-латеро (S,D) селлярная макроаденома размерами 45x35x24 мм
P9	Ж	78	Аденома гипофиза, клинически гормонально неактивная	Гонадотрофная опухоль	Эндосупраселлярная аденома гипофиза с максимальными размерами 15 мм
P10	М	66	Аденома гипофиза, клинически гормонально неактивная	Плюригормональная опухоль	Инфра-супра-латеро-селлярная макроаденома гипофиза размерами 34 x 28,5x26 мм

Таблица 2. Антитела, использованные для ИГХ-исследования образцов НЭО гипофиза

Название	Характеристика	Фирма производителя
Анти-POU1F1	кроличьи / поликлональные [ЛАМ1]	Novus Biologicals
Анти-TBX19	мышинные / клон CL6251 [ЛАМ2]	Abcam
Анти-SF-1	мышинные / клон EP434	Cell marque
Анти-СТГ	кроличьи / поликлональные	Dako
Анти-ПРЛ	кроличьи / поликлональные	Dako
Анти-АКТГ	мышинные / клон 02A3	Dako
Анти-ТТГ	мышинные / клон 0042	Dako
Анти-ЛГ	мышинные / клон C93	Dako
Анти-ФСГ	мышинные / клон C10	Dako

Иммуногистохимическое окрашивание (ИГХ)

Образцы опухолевой ткани фиксировали в 10% формалине, обрабатывали в гистологическом процессоре Leica ASP6025 и заливали парафином. Затем из парафиновых блоков с опухолевой тканью делали срезы толщиной 3 мкм с помощью микротомы и наносили их на предметные стекла, обработанные поли-L-лизином. Стекла окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Для ИГХ-исследования применяли антитела к транскрипционным факторам НЭО гипофиза — P1T1, TP1T1, SF-1 и антитела к гормонам — СТГ, ПРЛ, АКТГ, ТТГ, ЛГ и ФСГ (таблица 2). Все гистологические препараты сканировали с помощью системы Leica Aperio AT2 с 20-кратным увеличением для дальнейшего анализа.

Чтобы определить клеточный состав опухоли, выполнено иммуногистохимическое исследование с использованием широкой панели антител: ко всем гормонам гипофиза (пролактину (ПРЛ), аденокортикотропному гормону (АКТГ), соматотропному гормону (СТГ), тиротропному гормону (ТТГ), фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) и лютеинизирующему гормону (ЛГ)) и факторам транскрипции (P1T1, TP1T1, и SF1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований уровня гормонов в крови и ИГХ для всех пациентов представлены в таблице 3.

Анализ результатов ИГХ-исследования различных гормонов и транскрипционных факторов у всех пациентов показал, что окрашивание ряда образцов ткани опухолей гипофиза было характерным и соответствовало диагнозу, установленному на основе клинических симптомов и результатов гормонального исследования крови. Примерами таких пациентов являются P1 — соматотрофная опухоль, в которой выявлена экспрессия P1T-1 и СТГ (рис. 2).

Еще одним примером является случай (P8), классифицированный как опухоль типа гормонально неактивной соматотропиномы. Несмотря на то, что данная опухоль являлась клинически неактивной, в ее клетках была выявлена четкая положительная экспрессия P1T-1 и СТГ, в то время как экспрессия других транскрипционных факторов или гормонов не была обнаружена (рис. 3). Эти данные свидетельствуют о том, что она является высокодифференцированной соматотрофной опухолью и происходит из P1T-1 клеточной линии.

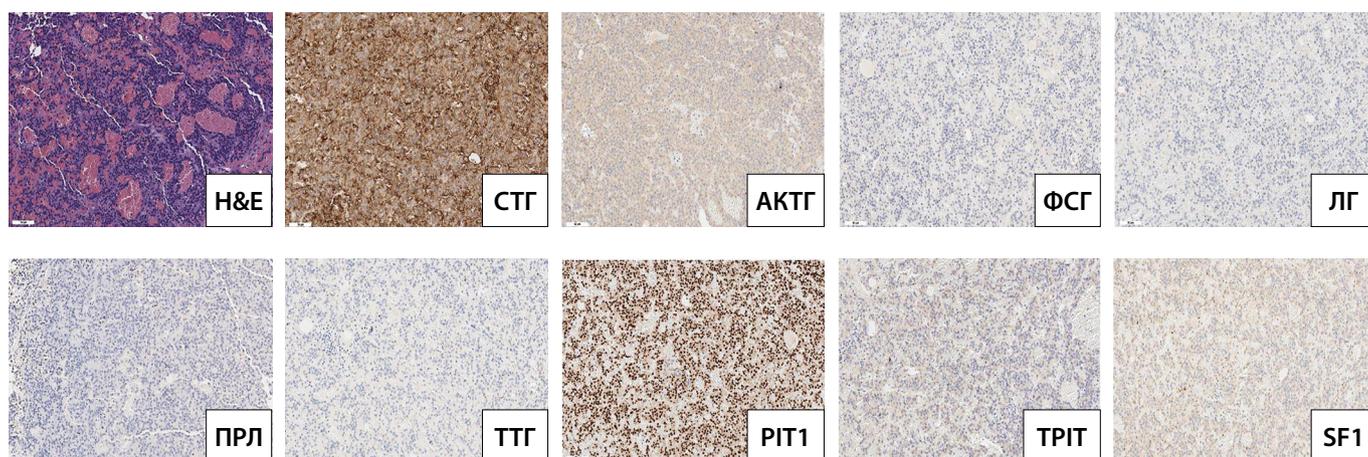


Рисунок 2. Анализ ИГХ для образца СА.

В большинстве опухолевых клеток выявлена экспрессия P1T-1, слабое очаговое цитоплазматическое окрашивание СТГ и экспрессия АКТГ в единичных клетках. Экспрессия SF-1, TP1T, пролактина, ТТГ, ЛГ и ФСГ в опухоли не выявлена.

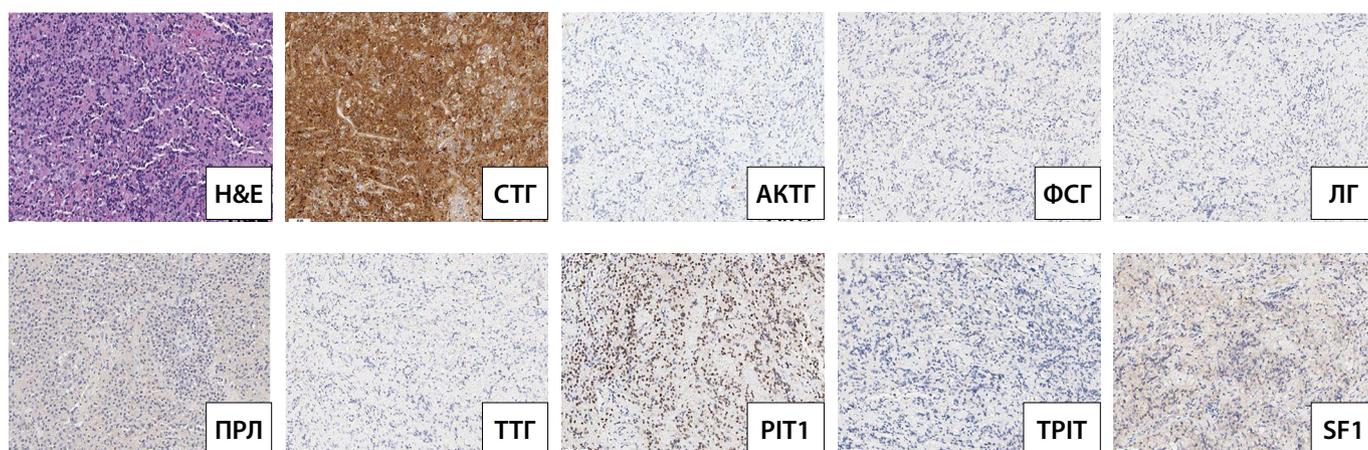


Рисунок 3. Анализ ИГХ для образца гормонально неактивной соматотропиномы.

Обнаружена четкая экспрессия СТГ и P1T-1 в большинстве опухолевых клеток. Экспрессия других транскрипционных факторов и гормонов отсутствовала.

Таблице 3. Анализ уровня гормонов в крови, наличия или отсутствия экспрессии транскрипционных факторов и гормонов в клетках НЭОГ

ID	Уровень гормонов в крови										Транскрипционные факторы			Ki-67, %	Экспрессия гормонов				
	ПРЛ	АКТГ	ТТГ	ЛГ	ФСГ	К	ССТ	Т	СТГ	Р1Т1	ТР1Т	SF-1	СТГ		ПРЛ	АКТГ	ТТГ	ЛГ	ФСГ
P1	578 мЕд/л	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	20 нг/мл	+	-	-	1,7	-	+/-	-	-	-	
P2	Н/Д	46,9 пг/мл	Н/Д	Н/Д	Н/Д	1,62 нг/мл	Н/Д	Н/Д	41,5 нг/мл	+	-	-	2	+	-	-	-	-	
P3	743,2 мЕд/л	Н/Д	0,72 мМЕ/мл	Н/Д	Н/Д	3,21 нг/мл	Н/Д	Н/Д	Н/Д	+	-	+	4,5	+	-	-	-	-	
P4	Н/Д	9,8 пг/мл	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	71,6 нмоль/л	Н/Д	Н/Д	+	+	-	3,2	-	+	-	-	-	
P5	406,8 мЕд/л	77,93 пг/мл	1,2 мМЕ/мл	4,9 МЕ/л	6,9 мМЕ/мл	0,05 нг/мл	363,6 нмоль/л	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	5	Н/Д	+	Н/Д	Н/Д	Н/Д	
P6	367,8 мЕд/л	80,28 пг/мл	5,4 мМЕ/мл	Н/Д	Н/Д	Н/Д	159,5 нмоль/л	Н/Д	Н/Д	-	+	-	6,6	-	+	-	-	-	
P7	304,6 мЕд/л	20,3 пг/мл	0,8 мМЕ/мл	5,6 МЕ/л	4,86 мМЕ/мл	Н/Д	267,7 нмоль/л	Н/Д	0,58 нг/мл	+	-	-	9,2	-	-	-	-	-	
P8	208,6 мЕд/л	72,4 пг/мл	1,51 мМЕ/мл	0,0 МЕ/л	0,46 мМЕ/мл	7,61 нг/мл	706,5 нмоль/л	Н/Д	1,63 нг/мл	+	-	-	5	+	-	-	-	-	
P9	2740,60 мЕд/л	28,7 пг/мл	0,001 мМЕ/мл	0,01 МЕ/л	13,1 мМЕ/мл	0,13 нг/мл	1617 нмоль/л	Н/Д	0,13 нг/мл	-	-	Н/Д	2,7	-	-	-	+	+	
P10	28,7 мЕд/л	26,5 пг/мл	4,96 мМЕ/мл	0,64 МЕ/л	0,82 мМЕ/мл	Н/Д	5,3 нмоль/л	Н/Д	Н/Д	+/-	-	+	3,2	-	+/-	+	+	+	

Примечание: ПРЛ — пролактин, АКТГ — аденокортикотропный гормон, ТТГ — тиреотропный гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, К — кортизол, ССТ — соматостатин, СТГ — соматотропный гормон, «+» обнаружена экспрессия белка, «-» не выявлена экспрессия белка, «+/-» наличие единичных позитивно-окрашенных клеток, Н/Д: Нет данных.

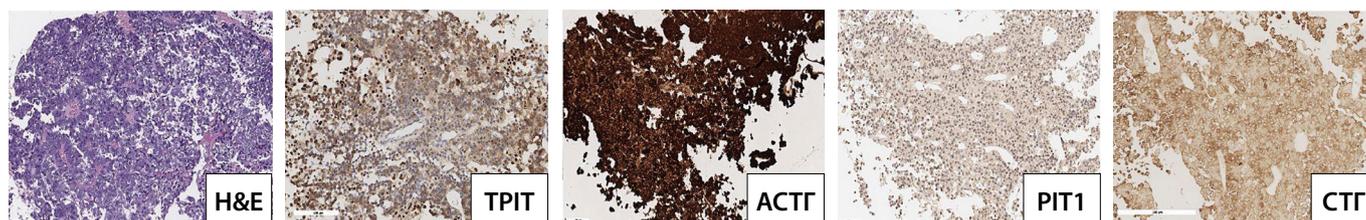


Рисунок 4. Анализ ИГХ для образца кортикотропиномы (P4).

В опухоли отмечается выраженное окрашивание цитоплазмы практически всех опухолевых клеток с антителами к АКТГ и ТРПТ, а также в части клеток PIT-1 и СТГ. Экспрессия SF-1, ЛГ и ФСГ, пролактина и ТТГ не выявлена.

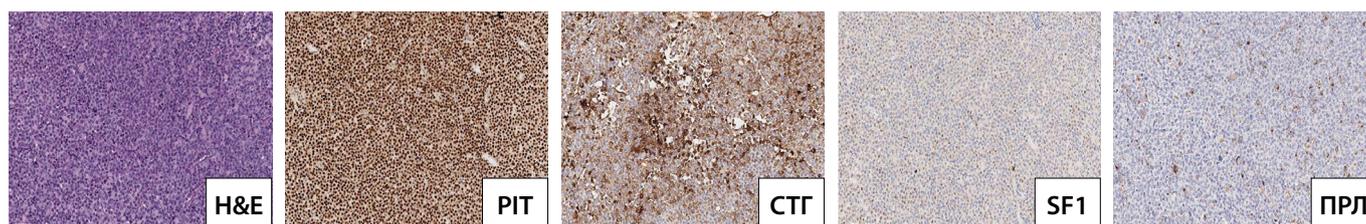


Рисунок 5. Анализ ИГХ для образца соматотропиномы (P3).

Была выявлена позитивная экспрессия PIT-1, SF1, очаговое окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток с антителами к СТГ, пролактину. Экспрессия других маркеров, таких как ТРПТ, ЛГ, ФСГ, АКТГ и ТТГ, не выявлена.

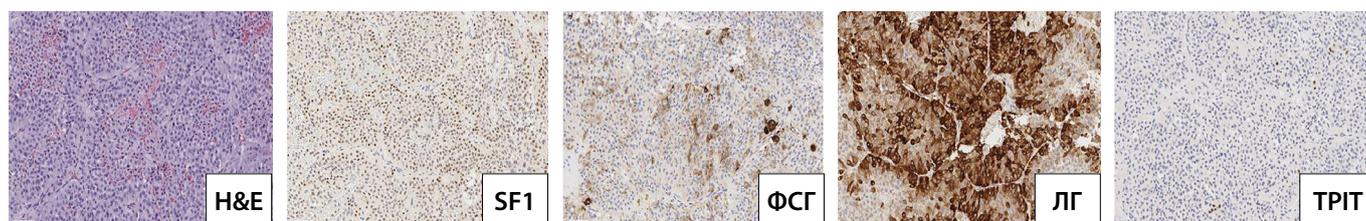


Рисунок 6. Анализ ИГХ в образце гормонально неактивная гонадотропиномы.

Была выявлена позитивная экспрессия в большинстве опухолевых клеток SF1, ЛГ и ФСГ, а также экспрессия АКТГ, ТТГ и PIT-1 в единичных опухолевых клетках, что может быть расценено как окрашивание нормальных клеток аденогипофиза, «замурованных» в опухоли.

Отсутствие клинических проявлений гиперсекреции СТГ и развития акромегалии может быть обусловлено низким уровнем секреции, синтезом неполноценных молекул указанного гормона, не способных связываться с соответствующими рецепторами и другими клеточными механизмами, препятствующими секреции гормона в кровотока [24–28].

Интересно, что в двух образцах кортикотропиномы (P4, P5) была выявлена экспрессия СТГ и PIT-1 наряду с ожидаемой экспрессией АКТГ и ТРПТ (рис. 4). Этим пациентам был установлен диагноз на основании клинических симптомов и уровня АКТГ и кортизола в крови. Однако гетерогенность опухолевой ткани клинически не проявлялась, и была выявлена только после проведения полного ИГХ-анализа данных образцов.

Мы также обнаружили, что соматотропные аденомы (P3) могут коэкспрессировать транскрипционный фактор SF1 наряду с PIT-1 (рис. 5), что указывает на наличие опухолевых клеток, дифференцированных из разных клеточных линий.

Гормонально неактивные гонадотропиномы (P10) также демонстрировали определенную степень гетерогенности, что выражалось в экспрессии ТРПТ в опухолевой ткани (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают высокую диагностическую ценность иммуногистохимического анализа при оценке морфофункциональной гетерогенности опухолей гипофиза. Традиционные клинические и биохимические методы часто оказываются недостаточными для выявления субпопуляций опухолевых клеток, поскольку они, в первую очередь, отражают доминирующий гормональный профиль, в то время как менее распространенные или скрытые линии дифференцировки могут оставаться вне поля зрения [29]. Недоучет подобных клеточных субпопуляций может привести к некорректной классификации опухолей, что, в свою очередь, способно повлиять на выбор схемы лечения и прогноз заболевания.

Наш анализ образцов опухолей гипофиза, основанный на использовании панели антител к гормонам (СТГ, ПРЛ и др.) и транскрипционным факторам (PIT-1, SF1, ТРПТ), продемонстрировал, что наряду с наиболее часто встречающимися коэкспрессирующими ПРЛ и СТГ аденомами (P2) существуют и более редкие формы опухолей, проявляющие сложные профили экспрессии. Например, было выявлено наличие соматотропной

аденомы, экспрессирующей SF1, а также обнаружены случаи коэкспрессии СТГ и АКТГ, что соответствует единичным упоминаниям подобных феноменов в литературе [30]. Особый интерес представляет наличие SF1 в соматотропной аденоме — согласно недавним данным [5], наличие SF1 в плотно гранулированных соматотропных НЭО гипофиза, совместно с PIT-1 может указывать на отдельный подтип опухоли с пониженной чувствительностью к стандартной терапии. Подобные находки подчеркивают необходимость расширения критериев классификации и индивидуализированного подхода к лечению пациентов.

Выявленная гетерогенность затрагивает не только гормонально активные, но и нефункционирующие аденомы гипофиза. Несмотря на то, что они традиционно рассматриваются как «молчащие» опухоли, ИГХ-исследования зачастую обнаруживают в них экспрессию определенных транскрипционных факторов и гормонов, которые остаются клинически неочевидными. В частности, нами показано, что в образце P10, классифицированном как гормонально неактивная гонадотропинома, выявлена экспрессия TRIT, что может свидетельствовать о скрытом потенциале кортикотрофной дифференцировки. Эти данные согласуются с результатами других работ, указывающих на то, что «молчащие» кортикотрофные аденомы при детальном морфологическом и молекулярном анализе могут проявлять сходство с АКТГ-продуцирующими опухолями, однако, в отличие от них, не демонстрируют типичных клинических проявлений синдрома Кушинга [31].

С точки зрения клинической практики результаты данного исследования подчеркивают, что расширенный морфологический анализ с использованием ИГХ должен стать стандартом в диагностике и последующей стратификации пациентов с опухолями гипофиза. Более точная типизация опухоли позволяет не только оптимизировать хирургическую тактику, но и рассмотреть дополнительные методы лечения, такие как аналоги соматостатина, агонисты дофамина или таргетные препараты, ориентированные на конкретные молекулярные мишени. В целом систематическое использование комплексного ИГХ-анализа в сочетании с клиническим и биохимическим обследованием пациента дает возможность более полно оценить гетерогенность опухоли, что может существенно повлиять на исход лечения.

Будущие исследования в данной области должны быть ориентированы на дальнейшее уточнение молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе

гетерогенного профиля опухолей гипофиза. Использование методов секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS), анализа экспрессии микроРНК и метилирования ДНК в сочетании с подробным ИГХ-профилированием позволит лучше понять патогенез и биологическое поведение опухоли. Предполагается, что глубокое молекулярное профилирование опухолей гипофиза позволит создавать персонализированные подходы к терапии, учитывающие как клинические, так и генетические особенности каждого пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные нами результаты в очередной раз подчеркивают важность комплексного морфологического подхода, основанного на детальном иммуногистохимическом анализе, в диагностике опухолей гипофиза. Выявление ранее недооцененных или редко встречающихся профилей экспрессии гормонов и транскрипционных факторов позволяет уточнить морфофункциональную классификацию опухоли, что, в свою очередь, играет ключевую роль при принятии клинических решений. Определение субпопуляций клеток, которые могут не давать очевидных клинических проявлений или не сопровождаться изменением уровня гормонов в крови, дает возможность своевременно скорректировать тактику лечения и выбрать наиболее эффективные терапевтические стратегии, включая использование современных таргетных препаратов, соматостатиновых аналогов и агонистов дофамина.

Стандартизация методов ИГХ-исследований и дальнейшее внедрение полученных результатов в рутинную клиническую практику могут повысить не только точность диагностики, но и эффективность лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-310).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Stefano E, De Castro F. An Overview of Altered Pathways Associated with Sensitivity to Platinum-Based Chemotherapy in Neuroendocrine Tumors: Strengths and Prospects. 2024;25(16)
2. White BE, Rous B, Chandrakumar K, Wong K, Bouvier C, Van Hemelrijck M, et al. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasia in England 1995-2018: A retrospective, population-based study. *The Lancet regional health Europe*. 2022;23:100510 doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2022.100510>
3. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991-1002 doi: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.09.002>
4. Asa SL, Mete O. 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>
5. Dottermusch M, Ryba A, Ricklefs FL, Flitsch J, Schmid S, Glatzel M, et al. Pituitary neuroendocrine tumors with PIT1/SF1 co-expression show distinct clinicopathological and molecular features. *Acta Neuropathologica*. 2024;147(1):16 doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-024-02686-1>
6. Xu J, Zhang S, Su W, Yang J, Yang L, Li X. Association between transcription factors expression and growth patterns of nonfunctioning pituitary adenomas. *Scientific Reports*. 2025;15(1):601

7. Cheok SK, Ruzevick J, Briggs RG, Cote DJ, Shah I, Gomez D, et al. A contemporary, multiinstitutional analysis of transcription factor lineage in pituitary adenomas: comparative study of neuroimaging, histopathology, and clinical outcomes. *Journal of neurosurgery*. 2025;1-9
8. Harris J, Gouhier A, Drouin J. Mechanisms in endocrinology: Pioneer transcription factors in pituitary development and tumorigenesis. *European journal of endocrinology*. 2021;184(1):R1-R15. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0866>
9. Asaad W, Utkina M, Shcherbakova A, Popov S, Melnichenko G, Mokrysheva N. scRNA sequencing technology for PitNET studies. *Frontiers in Endocrinology*. 2024; 15
10. Zhang S, Cui Y, Ma X, Yong J, Yan L, Yang M, et al. Single-cell transcriptomics identifies divergent developmental lineage trajectories during human pituitary development. *Nature Communications*. 2020;11(1):5275. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19012-4>
11. Zhang Q, Yao B, Long X, Chen Z, He M, Wu Y, et al. Single-cell sequencing identifies differentiation-related markers for molecular classification and recurrence prediction of PitNET. *Cell reports Medicine*. 2023;4(2):100934. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.100934>
12. Asa SL, Puy LA, Lew AM, Sundmark VC, Elsholtz HP. Cell type-specific expression of the pituitary transcription activator pit-1 in the human pituitary and pituitary adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1993;77(5):1275-80. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.77.5.8077321>
13. Tebani A, Jotanovic J, Hekmati N, Sivertsson Å, Gudjonsson O, Edén Engström B, et al. Annotation of pituitary neuroendocrine tumors with genome-wide expression analysis. 2021;9(1):181.
14. Asa SL, Bamberger AM, Cao B, Wong M, Parker KL, Ezzat S. The transcription activator steroidogenic factor-1 is preferentially expressed in the human pituitary gonadotroph. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(6):2165-70. doi: <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01284-6>
15. Zhao L, Bakke M, Krimkevich Y, Cushman LJ, Parlow AF, Camper SA, et al. Steroidogenic factor 1 (SF1) is essential for pituitary gonadotrope function. *Development (Cambridge, England)*. 2001;128(2):147-154. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.128.2.147>
16. Lamolet B, Pulichino AM, Lamonerie T, Gauthier Y, Brue T, Enjalbert A, et al. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins. *Cell*. 2001;104(6):849-59. doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00282-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00282-3)
17. Pulichino AM, Vallette-Kasic S, Tsai JP, Couture C, Gauthier Y, Drouin J. Tpit determines alternate fates during pituitary cell differentiation. *Genes & development*. 2003;17(6):738-47. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.1065703>
18. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;23(5):607-23
19. Sathyakumar R, Chacko G. Newer Concepts in the Classification of Pituitary Adenomas. *Neurology India*. 2020;68(Suppl 1). doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.287667>
20. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocrine pathology*. 2017;28(3):228-43. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>
21. Dai C, Kang J, Liu X, Yao Y, Wang H, Wang R. How to Classify and Define Pituitary Tumors: Recent Advances and Current Controversies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:604644. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.604644>
22. Shi R, Wan X, Yan Z, Tan Z, Liu X, Lei T. Clinicopathological characteristics of Plurihormonal pituitary adenoma. *Frontiers in Surgery*. 2022;9:826720. doi: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.826720>
23. Shou-se W. Immunopathological Study of Plurihormonal Pituitary Adenomas. *Clinical neurosurgery*. 2008
24. Asuzu DT, Alvarez R, Fletcher PA, Mandal D, Johnson K, Wu W, et al. Pituitary adenomas evade apoptosis via noxa deregulation in Cushing's disease. *Cell reports*. 2022;40(8):111223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111223>
25. Zhan X, Long Y. Exploration of molecular network variations in different subtypes of human non-functional pituitary adenomas. *Frontiers in Endocrinology*. 2016;7:13. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00013>
26. Zhan X, Desiderio DM. Nitroproteins from a human pituitary adenoma tissue discovered with a nitrotyrosine affinity column and tandem mass spectrometry. *Analytical biochemistry*. 2006;354(2):279-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2006.05.024>
27. Beranova-Giorgianni S, Zhao Y, Desiderio DM, Giorgianni F. Phosphoproteomic analysis of the human pituitary. *Pituitary*. 2006;9:109-20. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-006-8916-x>
28. Moreno CS, Evans C-O, Zhan X, Okor M, Desiderio DM, Oyesiku NM. Novel molecular signaling and classification of human clinically nonfunctional pituitary adenomas identified by gene expression profiling and proteomic analyses. *Cancer research*. 2005;65(22):10214-22. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0884>
29. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocrine pathology*. 2017;28(3):228-43. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>
30. Amir J, Guiot MC, Garfield N. Plurihormonal pituitary adenoma cosecreting ACTH and GH: a rare cause of Cushing's disease. *BMJ case reports*. 2022;15(11). doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-251451>
31. Cooper O, Ben-Shlomo A, Bonert V, Bannykh S, Mirocha J, Melmed S. Silent corticogonadotroph adenomas: clinical and cellular characteristics and long-term outcomes. *Hormones & cancer*. 2010;1(2):80-92. doi: <https://doi.org/10.1007/s12672-010-0014-x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Пигарова Екатерина Александровна**, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, ScD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID: 55655098500; Researcher ID: T-9424-2018; e-mail: kpigarova@gmail.com

Асаад Валаа [Walaa Asaad]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6871-2157>; e-mail: walaakasaad94@gmail.com

Пачуашвили Нано Владимировна, к.м.н. [Nano Pachuashvili]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8136-0117>; e-mail: npachuashvili@bk.ru

Урсова Лилия Сергеевна, д.м.н. [Liliya Urusova, ScD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; e-mail: liselivanova89@yandex.ru

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina Bondarenko, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; SPIN-код: 3564-7654; e-mail: bondarenko.ekaterina@endocrinentr.ru

Лапшина Анастасия Михайловна, к.м.н. [Anastasia Lapshina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>; SPIN-код: 7666-5950; e-mail: anastasya.lapshina@endocrinentr.ru

Уткина Марина Валерьевна, к.б.н., доцент [Marina Utkina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8144-4188>; e-mail: mv.utkina@ya.ru

Попов Сергей Владимирович, к.б.н., доцент [Sergey Popov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-3557>; e-mail: popov.sergey@endocrinentr.ru

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, ScD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 05.03.2025. Рукопись одобрена: 27.04.2025. Received: 05.03.2025. Accepted: 27.04.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:

Асаад В., Пачуашвили Н.В., Урусова Л.С., Бондаренко Е.В., Лапшина А.М., Уткина М.В., Попов С.В., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Роль иммуногистохимического анализа в повышении точности диагностики нейроэндокринных опухолей гипофиза // *Эндокринная хирургия*. — 2025. — Т. 19. — № 1. — С. 13-22. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13007>

TO CITE THIS ARTICLE:

Asaad W, Pachuashvili NV, Urusova LS, Bondarenko EV, Lapshina AM, Utkina MV, Popov SV, Dzeranova LK, Pigarova EA. The role of immunohistochemical analysis in improving the diagnosis accuracy of neuroendocrine tumors of the pituitary gland. *Endocrine Surgery*. 2025;19(1):13-22. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13007>