

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЭТ-КТ С ¹⁸F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Гусева К.А., Цой У.А., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Введение. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией на сегодняшний день не является широко используемым методом диагностики аденом гипофиза, но рассматриваются перспективы его применения, в частности, для визуализации негативных по данным магнитно-резонансной томографии микроаденом, а также для обнаружения остаточной опухолевой ткани и раннего выявления рецидивов.

Цель. Морфологическое обоснование диагностики микроаденом гипофиза с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещённой с рентгеновской компьютерной томографией с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой.

Материалы и методы. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала аденом гипофиза с маркёром GLUT-1: 3 пролактиномы, 10 кортикотропином, 3 нулевоклеточных аденомы, 4 соматотропиномы, 6 гипофизов без патологии (аутопсийный материал). Совмещённая позитронная эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография головного мозга с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой была выполнена всем пациентам с кортикотропинами и соматотропинами.

Результаты. При иммуногистохимическом исследовании с антителом к GLUT1

в группе с пролактиномами отмечалось окрашивание клеток опухоли в 1 случае из 3; в группе с кортикотропинами отмечалось окрашивание в 8 случаях из 10. Всем пациентам из этой группы на дооперационном этапе в дополнение к магнитно-резонансной томографии была выполнена совмещённая позитронная эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография головного мозга с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, подтвердившая диагноз микроаденомы. В группах с нулевоклеточными аденомами и соматотропинами окрашивание клеток опухоли не определялось. В группе с соматотропинами также была выполнена совмещённая позитронная эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография головного мозга с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, подтвердившая диагноз микроаденомы. Статистический анализ выявил достоверную разницу в экспрессии GLUT1 в группах с различными типами аденом с преобладанием экспрессии в кортикотропинах; выявил достоверную разницу в экспрессии GLUT1 в группе с кортикотропинами и аденогипофизами без патологии с превалированием экспрессии GLUT1 в кортикотропинах.

Выводы. Полученные результаты морфологически обосновывают применение позитронно-эмиссионной томографии, совмещённой с рентгеновской компьютерной томографией с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой только у лиц с подозрением на микрокортикотропиному.

Ключевые слова: кортикотропинома; пролактинома; соматотропинома; нулевоклеточная аденома гипофиза; позитронная эмиссионная томография; ^{18}F -ФДГ

**PATHOMORPHOLOGICAL RATIONALE FOR USING ¹⁸F-
FLUORODEOXYGLUCOSE PET-CT FOR THE DIAGNOSIS OF
PITUITARY ADENOMA**

Guseva K.A., Tsoi U. A., Ryzhkova D.V., Mitrofanova L.B.

*Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of
the Ministry of Health of the Russian Federation, 197341, Russian Federation, St.
Petersburg, 2 Akkuratova Street*

Abstract

Introduction. Positron emission tomography/computed tomography is not currently a widely used method for diagnosing pituitary adenomas, but potential applications are being considered, in particular for visualizing microadenomas that are not visible on magnetic resonance images, as well as for detecting residual tumor fragments and early detection of relapses.

Objective. Morphological assessment of the validity of pituitary microadenomas diagnosis using positron emission tomography/computed tomography with ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose.

Materials and methods. Histological and immunohistochemical examination of the surgical material of pituitary adenomas with the GLUT-1 marker: 3 prolactinomas, 10 corticotropinomas, 3 null-cell adenomas, 4 somatotropinomas, and 6 normal pituitary glands (autopsy material). All patients with corticotropinomas and somatotropinomas underwent combined positron emission and computed tomography with ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose.

Results. Immunohistochemical study with GLUT1 antibody in the group with prolactinomas showed staining of tumor cells in 1 case out of 3; in the group with corticotropinomas staining was observed in 8 cases out of 10. All patients from this group underwent positron emission tomography/computed tomography with ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose in addition to magnetic resonance imaging at the preoperative stage, which confirmed the diagnosis of microadenoma. In the groups with null-cell

adenomas and somatotropinomas, tumor cell staining was not detected. In the group with somatotropinomas, a positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -Fluorodeoxyglucose scan was also performed, which confirmed the diagnosis of microadenoma. Statistical analysis revealed a significant difference in GLUT1 expression in groups with different types of adenomas, with GLUT1 expression predominating in corticotropinomas; it also revealed a significant difference in GLUT1 expression in the group with corticotropinomas and adenohypophysis without pathology, with GLUT1 expression predominating in corticotropinomas.

Conclusions. The obtained results morphologically justify the use of positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -Fluorodeoxyglucose only in individuals with suspected microcorticotropinoma.

Key words: corticotropinoma; prolactinoma; somatotropinoma; null cell adenoma; positron emission tomography; ^{18}F -FDG.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflict of interest: no.

Для корреспонденции: Гусева Ксения Алексеевна ksuha.gus@yandex.ru

For correspondence: Guseva Ksenia Alekseevna ksuha.gus@yandex.ru

Введение

Основным методом инструментальной диагностики аденом гипофиза является магнитно-резонансная томография (МРТ). Она позволяет с большей точностью выявить образование гипофиза, оценить его размеры, направление роста и степень инвазии окружающих тканей [1]. Тем не менее, чувствительность МРТ снижается у пациентов с синдромом «пустого турецкого седла» и персистенцией болезни Кушинга после хирургического лечения, обусловленной остаточной опухолевой тканью или рецидивом опухоли, несмотря на использование специализированных программ сбора данных МРТ [2]. В случае, когда пациент имеет противопоказания для проведения МРТ, проводится компьютерная томография (КТ), которая может быть

неинформативной для микроаденом гипофиза [3].

Известно, что в новообразованиях происходят более активные процессы метаболизма и пролиферации, благодаря чему удаётся визуализировать опухолевый процесс с помощью совмещенной позитронной эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ). Хорошо известно, что рентгеновская КТ уступает МРТ в идентификации микроаденом гипофиза, поэтому точная топическая диагностика аденомы гипофиза реализуется путем совмещения ПЭТ- и МРТ-изображений, либо с использованием ПЭТ/МРТ-сканера, либо путем программного совмещения ПЭТ- и МРТ-изображений, полученных на различных аппаратах [4; 5]. В отечественных и зарубежных исследованиях рассматриваются перспективы применения ПЭТ для визуализации МРТ-негативных микроаденом, а также для обнаружения остаточной опухолевой ткани и раннего выявления рецидивов.

Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП), меченные позитрон-излучающими изотопами, являются субстратами биохимических реакций клеток живого организма или их синтетическими аналогами, нейротрансмиттерами, лигандами к клеточным рецепторам.

Согласно зарубежным литературным источникам для диагностики аденом гипофиза могут использоваться следующие меченые аминокислоты (^{11}C -метионин и ^{18}F -ДОФА) и лиганды к соматостатиновым рецепторам различных подтипов (^{68}Ga -DOTANOC, ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTATATE). ^{68}Ga -DOTANOC имеет высокое сродство к SSTR5 и в меньшей степени к SSTR3 и SSTR2; ^{68}Ga -DOTATOC показывает сродство к SSTR2, а ^{68}Ga -DOTATATE связывается только с SSTR2 [6; 7]. Трансмембранный транспорт меченых аминокислот осуществляется при участии L-тип аминокислотных транспортеров 1 и 2 (LAT1 и LAT2) [8]. Согласно данным литературы, наибольшее число публикаций посвящено ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином – меченым аналогом аминокислоты, поскольку для аденом гипофиза характерен повышенный метаболизм аминокислот [9]. Тем не менее, отмечается высокий физиологический захват

^{11}C -метионина нормальной тканью гипофиза, на фоне которого идентификация микроаденом гипофиза затруднительна (Рисунок 1).

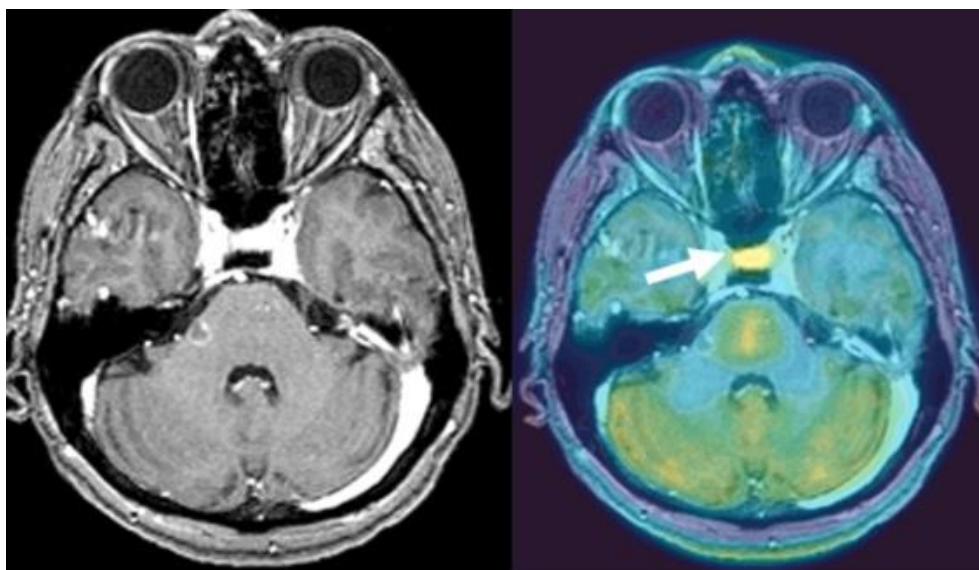


Рисунок 1. МРТ и совмещенное ПЭТ/МРТ (программное совмещение) с ^{11}C -метионином – меченым аналогом аминокислоты. Физиологическое накопление ^{11}C -метионина в нормальной ткани гипофиза (указано стрелкой). Архив отделения радиологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Для выявления экспрессии D2, D3 также может использоваться ^{18}F -фаллиприд, ^{11}C -раклоприд (имеет сродство к рецепторам дофамина DR2, DR3) и ^{11}C —раклоприд (имеет сродство к рецепторам дофамина DR2) [10].

^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) – широко распространённый радиофармацевтический лекарственный препарат для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). ^{18}F -ФДГ попадает в клетку под действием глюкозотранспортных белков (GLUT), имеющих 7 изоформ [11]. Диагностические возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике аденом гипофиза продемонстрированы в единичных зарубежных и отечественных публикациях. При этом сведения о чувствительности этого метода весьма противоречивы. В исследовании P. Chittiboина и соавторов (2015) ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ имела преимущества по сравнению со стандартной SEMPT, но существенно уступала по чувствительности SPGR-MPT (40% и 70%

соответственно) [12]. По результатам другого исследования, чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для диагностики аденом гипофиза составила 79,2% [13]. В исследованиях У. Цой с соавторами было доказано преимущество использования коэффициента дифференциального накопления аденома/референсная область при диагностике МРТ-негативных продуцирующих адренокортикотропный гормон (АКТГ) опухолей с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [14; 15], в котором установлены высокие значения показателей чувствительности и специфичности (90,6–100% и 89,5% соответственно).

Цель исследования: морфологическое обоснование диагностики аденом гипофиза с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Материалы и методы

Исследование одноцентровое ретроспективное когортное. Изучены истории болезни пациентов с аденомами гипофиза: 3 пациента с пролактиномами (3 женщины возрастом 57-66 лет), 10 пациентов с кортикотропиномами (7 женщин 27-58 лет, 3 мужчин 29-54 лет), 3 пациента с нулевоклеточными аденомами (1 мужчина возрастом 45 лет и 2 женщины возрастом 38, 62 лет), 4 пациента с соматотропиномами (1 мужчина 53 лет, 3 женщины 53-65 лет). В каждом случае диагноз аденомы гипофиза подтверждён гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (ИГХИ). Всем пациентам было выполнено хирургическое удаление аденомы в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальном медицинском исследовательском центре имени В. А. Алмазова» (ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»). Во всех случаях у пациентов с кортикотропиномами и соматотропиномами для идентификации опухоли было выполнено ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в отделе ядерной медицины и радиоизотопной диагностики Центра на аппарате Discovery 710, компании GE, США. МРТ выполнялось на отделении лучевой диагностики Центра на аппарате «MAGNETOM VIDA 3.0 T» фирмы Siemens, Германия. Для подтверждения гормонального типа аденомы

выполняли иммуноокрашивание с антителами к мышинному моноклональному АКТГ в разведении 1:300 (клон АН26 Diagnostic BioSystems, Нидерланды); кроличьему поликлональному ТТГ (РТУ, Cell Marque, США); мышинному моноклональному ФСГ в разведении 1:50 (клон С10, ДАКО, Дания); мышинному моноклональному ЛГ в разведении 1:50 (клон С93, ДАКО, Дания); кроличьему поликлональному СТГ в разведении 1:100 (BioGenex, США); кроличьему поликлональному пролактину в разведении 1:200 (ДАКО, Дания). Клинически значимой считали экспрессию в 5% клеток опухоли и более. Экспрессия обозначалась в процентах от общего количества клеток аденомы. В качестве группы контроля взято 6 аденогипофизов (2-х женщин возрастом 68 и 73 лет и 4-х мужчин возрастом 56-68 лет) без документированной патологии (аутопсийные случаи).

В каждой группе проведено ИГХИ с маркёром глюкозотранспортного белка GLUT-1 (кроличье моноклональное антитело SA0377, Thermo Fisher Scientific, разведение 1:100, США). Клинически значимой считали мембранную экспрессию в клетках опухоли. Экспрессия обозначалась в процентах от общего количества клеток аденомы.

Для поиска статистических различий между тремя группами использовался непараметрический метод, а именно критерий Крускала-Уоллиса; для поиска статистических различий между двумя группами использовался непараметрический метод, а именно критерий Манна-Уитни. Расчёт производился с помощью онлайн-калькулятора на сайте <https://www.statskingdom.com>. Принят уровень значимости $\alpha=0,05$. Для оценки корреляции двух переменных применялся ранговый корреляционный анализ Спирмена, проведённый с помощью OpenOffice Calc.

Все процедуры, выполненные в исследовании, соответствуют этическим стандартам национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации. От каждого пациента было получено информированное добровольное согласие. На проведение научной работы по

морфологическому исследованию аденом гипофиза было получено разрешение Этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (протокол №10-25 от 06.10.2025).

Результаты исследования

Исследованы 3 пациента с пролактиномами, 10 пациентов с кортикотропинами, одна из которых была рецидивирующей, 3 пациента с нулевоклеточными аденомами, 4 пациента с соматотропинами. Пациенты с пролактиномами предварительно получали терапию агонистом дофамина — каберголином в высоких дозах (более 2 мг в неделю, более 6 месяцев), один из пациентов с соматотропиномой получал терапию октреотидом в дозировке 20 мг в течение 12 лет, затем в дозировке 30 мг в течение 2 лет.

В группе с пролактиномами при ИГХИ с антителом к GLUT1 отмечалось мембранное окрашивание клеток опухоли в 1 из 3 случаев в 20% клеток (Таблица 1, рисунок 2).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика экспрессии GLUT1 в аденомах гипофиза и нормальном аденогипофизе

№	пол	Возраст, лет	Клинический диагноз	ИГХИ* GLUT1, %	с
1	Женский	27	Кортикотропинома	60	
2	Женский	48	Кортикотропинома	75	
3	Мужской	29	Кортикотропинома	60	
4	Женский	58	Кортикотропинома	70	
5	Женский	42	Кортикотропинома	0	
6	Мужской	52	Кортикотропинома	15	
7	Женский	39	Кортикотропинома	20	
8	Женский	46	Кортикотропинома	0	
9	Женский	42	Кортикотропинома	50	

10	Мужской	54	Кортикотропинома	5
11	Мужской	45	Нулевоклеточная аденома	0
12	Женский	38	Нулевоклеточная аденома	0
13	Женский	62	Нулевоклеточная аденома	0
14	Женский	57	Пролактинома	0
15	Женский	66	Пролактинома	0
16	Женский	64	Пролактинома	20
17	Женский	53	Соматотропинома	0
18	Мужской	53	Соматотропинома	0
19	Женский	64	Соматотропинома	0
20	Женский	65	Соматотропинома	0
21	Женский	73	Гипофиз без патологии	10
22	Женский	68	Гипофиз без патологии	0
23	Мужской	59	Гипофиз без патологии	0
24	Мужской	56	Гипофиз без патологии	0
25	Мужской	68	Гипофиз без патологии	15
26	Мужской	58	Гипофиз без патологии	10

* ИГХИ — иммуногистохимическое исследование.

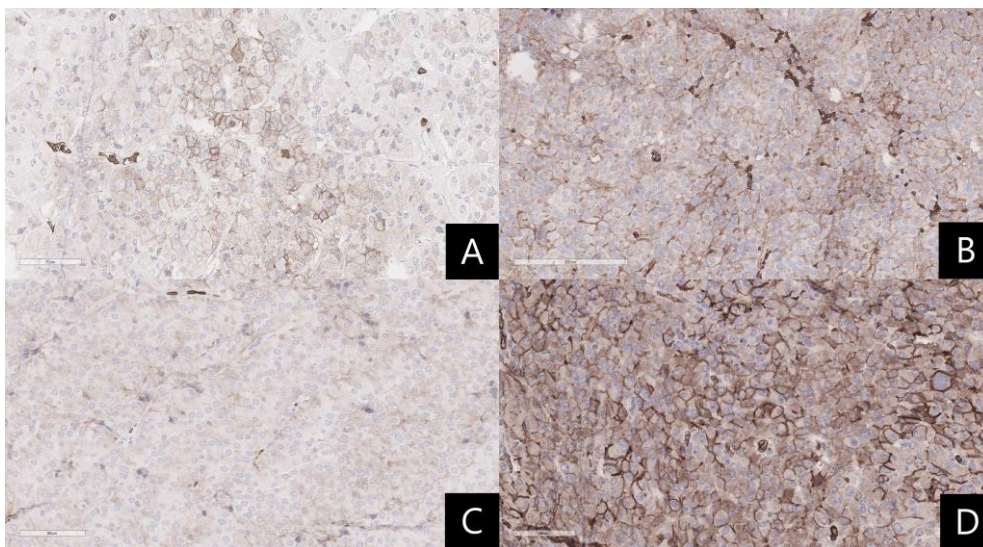


Рисунок 2. Иммуногистохимическое исследование с антителом к GLUT1 (коричневое окрашивание) в нормальном аденогипофизе пациента Г. 58 лет — экспрессия в 10% клеток (А); в пролактиноме пациента Ц. 64 лет — экспрессия 20% клеток (В); в нулевоклеточной аденоме пациента Р. 62 лет — экспрессия отсутствует (С); в кортикотропиноме пациентки Л. 27 лет — экспрессия в 75% клеток (D); x400

В группе с кортикотропиномами при ИГХИ с антителом к GLUT1 отмечалось мембранное окрашивание в 8 случаях из 10. При этом в 1 случае окрашивание отмечалось в 5% клеток, в 1 случае - в 15% клеток, в 1 случае - в 20% клеток, в 1 случае - в 50% клеток, в 2 случаях - в 60% клеток, в 1 случае - в 70% клеток, в 1 случае - в 75% клеток, в 2 случаях окрашивание не определялось. Всем пациентам из этой группы в дополнение к МРТ была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, подтвердившая диагноз микроаденомы (рисунок 3,4). Кроме того, в части кортикотропином было произведено сопоставление экспрессии GLUT1 и АСТН, по результатам которого экспрессия GLUT1 отмечалась в тех же клетках, что и АСТН, хотя и не в каждой клетке, экспрессирующей АСТН (что можно заметить, обратив внимание на процент экспрессии в клетках опухоли АСТН и GLUT1 в каждом отдельном случае) (Табл. 2).

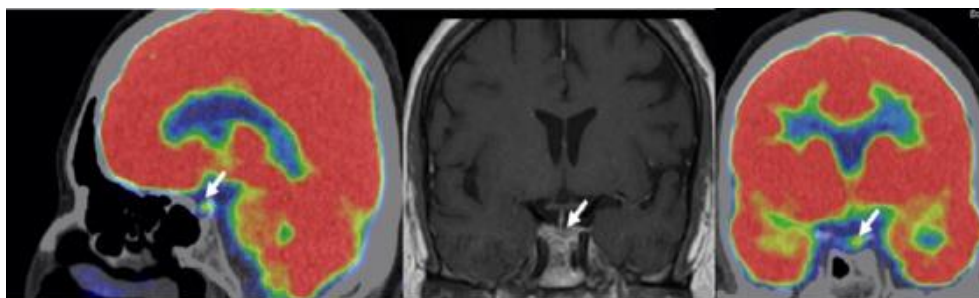


Рисунок 3. Совмещение ПЭТ с 18F-ФДГ и МРТ при визуализации кортикотропиномы (указана стрелками) пациентки Л., 27 лет. Архив отделения радиологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

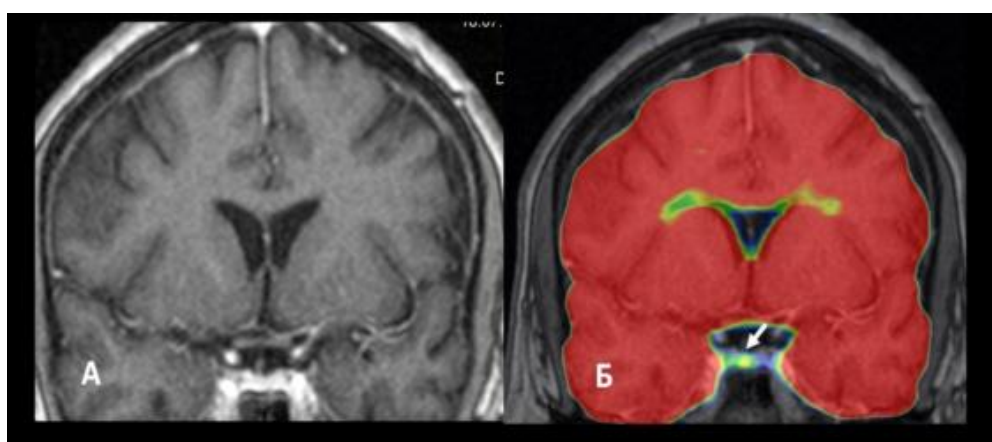


Рисунок 4. Совмещение ПЭТ с 18F-ФДГ и МРТ при визуализации микроаденомы (указана стрелкой) пациентки Х., 48 лет. Архив отделения радиологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Таблица 2.

Сравнение локализации экспрессии АСТН и GLUT1 в кортикотропиномах

№	ИГХИ с GLUT1, %	Сравнение с экспрессией АСТН
1	60	Клетки с экспрессией GLUT1 соответствуют клеткам с экспрессией АСТН, но клеток, экспрессирующих АСТН, больше (100% клеток опухоли)

2	70	Клетки с экспрессией GLUT1 соответствуют клеткам с экспрессией АСТН, но клеток, экспрессирующих АСТН, больше (100% клеток опухоли)
3	15	Клетки с экспрессией GLUT1 соответствуют клеткам с экспрессией АСТН, но клеток, экспрессирующих АСТН, больше (70% клеток опухоли)
4	20	Клетки с экспрессией GLUT1 соответствуют клеткам с экспрессией АСТН, но клеток, экспрессирующих АСТН, больше (100% клеток опухоли)
5	50	Клетки с экспрессией GLUT1 соответствуют клеткам с экспрессией АСТН, но клеток, экспрессирующих АСТН, больше (90% клеток опухоли)
6	5	Клетки с экспрессией GLUT1 соответствуют клеткам с экспрессией АСТН, но клеток, экспрессирующих АСТН, больше (100% клеток опухоли)

В группе с нулевоклеточными аденомами при ИГХИ с антителом к GLUT1 окрашивание клеток опухоли не отмечалось.

В группе с соматотропинами при ИГХИ с антителом к GLUT1 окрашивание клеток опухоли не отмечалось.

В группе с аденогипофизами без патологии при ИГХИ с антителом к GLUT1 отмечалось мембранное окрашивание клеток в 3 из 6 случаев в 10% клеток в 2 случаях и в 15% клеток в 1 случае.

Были приняты и проверены следующие нулевые гипотезы:

1. Не существует достоверной разницы в экспрессии GLUT1 в группах с различными типами аденом;
2. Не существует достоверной разницы в экспрессии GLUT1 в группе с пролактиномами в сравнении с аденогипофизами без документированной патологии;

3. Не существует достоверной разницы в экспрессии GLUT1 в группе с кортикотропинами в сравнении с нормальными аденогипофизами;
4. Не существует достоверной разницы в экспрессии GLUT1 в группе с нулевоклеточными аденомами в сравнении с аденогипофизами без патологии;
5. Не существует достоверной разницы в экспрессии GLUT1 в группе с соматотропинами в сравнении с аденогипофизами без патологии.

При проверке гипотезы о существовании достоверной разницы в экспрессии GLUT1 в группах с различными типами аденом при проведении поиска статистических различий между группами непараметрическим методом, получен критерий Крускала-Уоллиса H, равный 8.0945, что не входит в 95% области приемлемости [0, 0.0441], а это позволяет отвергнуть нулевую гипотезу. Таким образом, существует достоверная разница в экспрессии GLUT1 в группах с различными типами аденом с наибольшей экспрессией в кортикотропинах (рисунок 5).

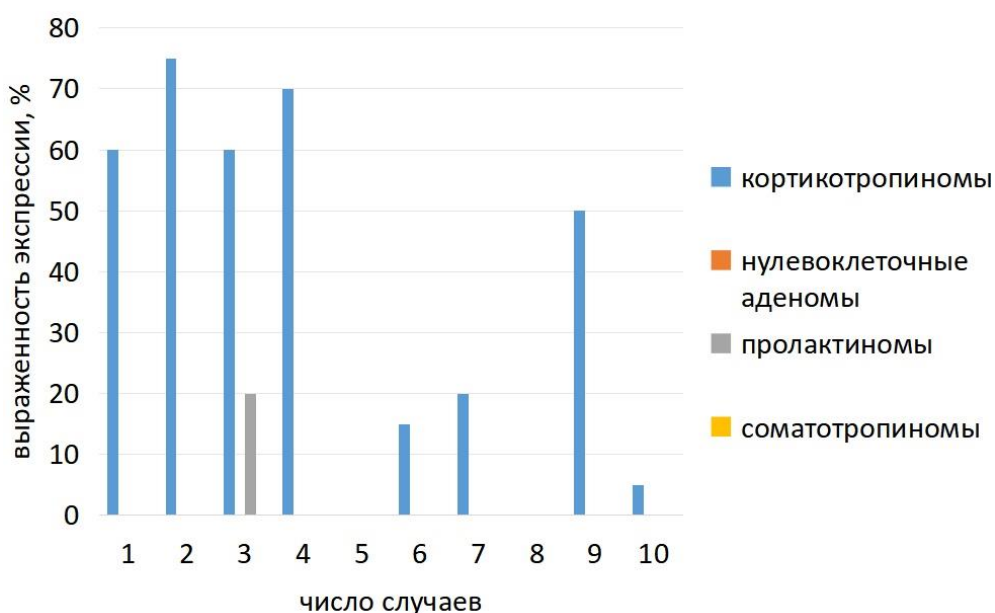


Рисунок 5. Диаграмма выраженности экспрессии GLUT1 (в баллах) при иммуногистохимическом исследовании пролактином, кортикотропином, нулевоклеточных аденом, соматотропином

экспрессии GLUT1 в группе с пролактиномами в сравнении с нормальными аденогипофизами критерий Манна-Уитни был $U=9$ и находился в 95%-ной области принятия $[0; 16.8811]$. Таким образом, нельзя отвергнуть утверждение о том, что нет достоверной разницы в экспрессии GLUT1 в пролактиномах и нормальном аденогипофизе (рисунок 6).

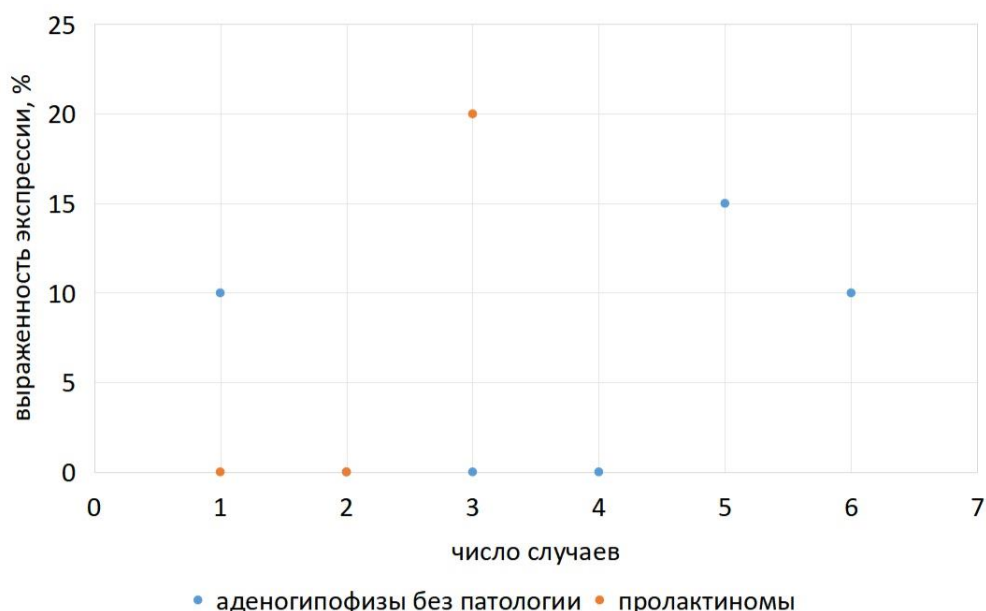


Рисунок 6. График экспрессии GLUT1 в пролактиномах и аденогипофизах без патологии

При проверке гипотезы о существовании достоверной разницы в экспрессии GLUT1 в группе с кортикотропинами в сравнении с аденогипофизами без патологии при проведении поиска статистических различий между группами непараметрическим методом, полученный критерий Манна-Уитни=15,5, не входит в 95%-ную область принятия $[0; 5.6302]$. Таким образом, мы можем отвергнуть нулевую гипотезу и принять утверждение о том, что существует достоверная разница в экспрессии GLUT1 в группе с кортикотропинами и аденогипофизами без патологии с превалированием экспрессии GLUT1 в кортикотропинах (рисунок 7).

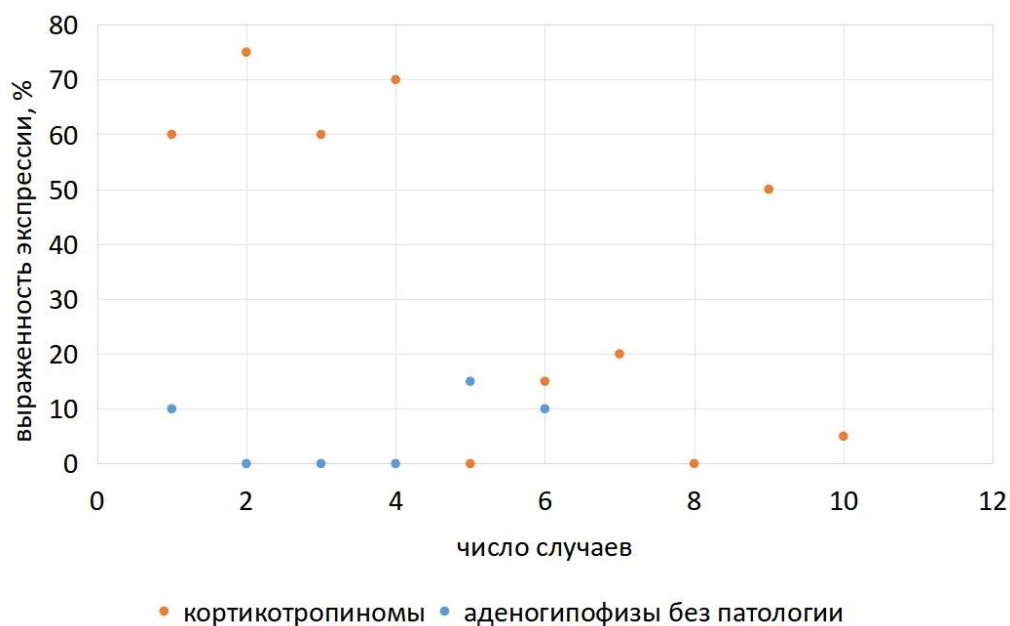


Рисунок 7. График экспрессии GLUT1 в кортикотропиномах и аденогипофизах без патологии

При проверке гипотезы о существовании достоверной разницы в экспрессии GLUT1 в группе с соматотропиномами в сравнении с аденогипофизами без документированной патологии при проведении поиска статистических различий между группами непараметрическим методом, получен критерий Манна-Уитни $U=8$, находящийся в 95%-ной области принятия $[0 : 16.3387]$. Таким образом, нельзя отвергнуть утверждение о том, что нет достоверной разницы в экспрессии GLUT1 в группе с соматотропиномами в сравнении с нормальными аденогипофизами.

При проверке гипотезы о существовании достоверной разницы в экспрессии GLUT1 в группе с нулевоклеточными аденомами в сравнении с аденогипофизами без документированной патологии при проведении поиска статистических различий между группами непараметрическим методом, получен критерий Манна-Уитни $U=4,5$, находящийся в 95%-ной области принятия $[0 : 16.3387]$. Таким образом, нельзя отвергнуть утверждение о том, что нет достоверной разницы в экспрессии GLUT1 в группе с нулевоклеточными аденомами в сравнении с нормальными аденогипофизами.

При анализе корреляционных взаимосвязей экспрессии GLUT1 у пациентов с кортикотропиномами и аденогипофизами без патологии была выявлена отрицательная умеренная связь ($r_s = -0,31$, $p < 0,05$). Обнаружено отсутствие корреляционных взаимосвязей экспрессии GLUT1 у пациентов с нулевоклеточными аденомами и аденогипофизами без патологии, соматотропиномами и аденогипофизами без патологии ($r_s = 0$, $p < 0,05$). При анализе корреляционных взаимосвязей экспрессии GLUT1 у пациентов с пролактиномами и аденогипофизами без патологии было выявлено отсутствие корреляционных взаимосвязей ($r_s = 0$, $p < 0,05$).

На основании описанных выше статистических расчётов сделаны следующие выводы:

- Существует достоверная разница в экспрессии GLUT1 в группах с различными типами аденом с преобладанием экспрессии в кортикотропиномах. Причём локализация экспрессии GLUT1 соответствует локализации экспрессии АСТН в клетках опухоли, хотя присутствует и не во всех клетках, экспрессирующих АСТН.
- Нет достоверной разницы в экспрессии GLUT1 в пролактиномах и нормальном аденогипофизе.
- Нет достоверной разницы в экспрессии GLUT1 в соматотропиномах и нормальном аденогипофизе.
- Существует достоверная разница в экспрессии GLUT1 в группе с кортикотропиномами и аденогипофизами без патологии с превалированием экспрессии GLUT1 в кортикотропиномах.
- Нет достоверной разницы в экспрессии GLUT1 в группе с нулевоклеточными аденомами в сравнении с аденогипофизами без документированной патологии.

Обсуждение полученных результатов

Как упоминалось выше, на настоящий момент основным методом для

выявления аденом гипофиза является МРТ. Однако, существуют пациенты с противопоказаниями к этому методу, кроме того у больных после хирургического или лучевого лечения МРТ-диагностика рецидива опухоли гипофиза затруднена из-за наличия рубцовых изменений в тканях [16].

В качестве альтернативного метода может использоваться ПЭТ/КТ. Актуальным остаётся вопрос выбора РФЛП для идентификации аденом гипофиза с помощью ПЭТ/КТ [17]. В предыдущем исследовании [18] мы выяснили, что экспрессия DR2, SSTR2 и SSTR5 достоверно не отличается в аденомах гипофиза и в нормальном аденогипофизе, что свидетельствует о потенциально низкой чувствительности меченых DOTA-пептидов и ^{11}C -раклоприда в идентификации МРТ-негативных аденом гипофиза.

Учитывая достоверное различие в степени экспрессии глюкозотранспортного белка GLUT1 в нормальной ткани гипофиза и клетках аденом гипофиза, можно предположить, что ^{18}F -ФДГ является радиофармацевтическим препаратом выбора при кортикотропиномах. Результаты настоящего исследования также продемонстрировали межгрупповое различие экспрессии GLUT1 не только по сравнению с нормальной тканью аденогипофиза, но и при различных гормональных типах аденом. Превалирование экспрессии GLUT1 наблюдалось в кортикотропиномах (экспрессия отмечалась в тех же клетках, что и экспрессия АСТН), поэтому можно предположить, что использование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет идентифицировать этот тип аденомы гипофиза, что и было подтверждено результатами ПЭТ/КТ с данным РФЛП у 10 пациентов.

Согласно зарубежным литературным источникам, ПЭТ/КТ с двумя РФЛП считается перспективным способом идентификации микроаденом. В исследовании Zhao X с соавторами (2014) ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{18}F -ФДГ позволяет дифференцировать остаточную опухолевую ткань и рецидивную опухоль от нормальной ткани гипофиза благодаря разным паттернам накопления данных радиофармпрепаратов [19]. Избыточная

фиксация ^{18}F -ФДГ отмечается только в тканях аденомы, в то время как ^{68}Ga -DOTA-TATE более интенсивно накапливается в нормальной ткани гипофиза [20].

Однако, учитывая результаты нашего исследования - отсутствие достоверной разницы в экспрессии GLUT1 в пролактиномах и нулевоклеточных аденомах по сравнению с таковой в нормальном гипофизе, следует ожидать низкую информативность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в топической диагностике этих типов аденом гипофиза.

Ограничением проведённого исследования является использование небольшой выборки, что снижает мощность статистического анализа. Для более точных выводов требуется большее количество наблюдений.

Заключение

Иммуногистохимическое исследование выявило, что экспрессия GLUT1 достоверно выше в кортикотропинах по сравнению с пролактиномами, соматотропинами, нулевоклеточными аденомами и нормальным аденогипофизом, что морфологически обосновывает применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ только у лиц с подозрением на МРТ-негативную кортикотропину.

Список литературы

1. Григорьев А. Ю., Азизян В. Н., Иващенко О. В., Старков Г. Ю. Диагностика и новые возможности лечения аденом гипофиза. *Проблемы эндокринологии*. 2023; 69(2): 4-10. <https://doi.org/10.14341/probl13199>
2. Chowdhury I.N., Sinaii N., Oldfield E.H., et al. A change in pituitary magnetic resonance imaging protocol detects ACTH-secreting tumours in patients with previously negative results. *Clinical Endocrinology*. 2010; 72(4): 502-506. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03646.x. Epub 2009 Jun 2. PMID: 19500112; PMCID: PMC2866063
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., др. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия». *Ожирение и метаболизм*. 2023;

20(2):170-188. <https://doi.org/10.14341/omet13002>

4. Bashari W.A., Senanayake R., Fernández-Pombo A., et al. Modern imaging of pituitary adenomas. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019; 33(2): 101278. doi: 10.1016/j.beem.2019.05.002. Epub 2019 May 28. PMID: 31208872.
5. Астафьева Л.И., Чернов И.В., Чехонин И.В., и др. Аденомы гипофиза: современные принципы диагностики и лечения. *Нейрохирургия*. 2020; 22(4): 94-111. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2020-22-4-94-111>
6. Reubi J.C., Schär J.C., Waser B., et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2000; 27(3): 273-282. doi: 10.1007/s002590050034. PMID: 10774879.
7. Wild D., Mäcke H.R., Waser B., et al. 68Ga-DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2005; 32(6): 724. doi: 10.1007/s00259-004-1697-4. PMID: 15551131._
8. Calabria F.F., Chiaravalloti A., Jaffrain-Rea M.L., et al. 18F-DOPA PET/CT Physiological Distribution and Pitfalls: Experience in 215 Patients. *Clinical Nuclear Medicine*. 2016; 41(10): 753-760. doi: 10.1097/RLU.0000000000001318. PMID: 27454592.
9. Feng Z., He D., Mao Z., et al. Utility of 11C-Methionine and 18F-FDG PET/CT in Patients With Functioning Pituitary Adenomas. *Clinical Nuclear Medicine*. 2016; 41(3): 130-4. doi: 10.1097/RLU.0000000000001085. PMID: 26646998.
10. Trigt V.R., Bakker L.E.H., Lu H., et al. Clinical use of [18F]fluoro-ethyl-L-tyrosine PET co-registered with MRI for localizing prolactinoma remnants. *Pituitary*. 2024; 27(5): 614-624. doi: 10.1007/s11102-024-01430-y. Epub 2024 Jul 23. PMID: 39042164; PMCID: PMC11513721.

11. Центр Н.В., Эртман А.Э., Рыжкова Д.В. ПЭТ/КТ с различными радиофармпрепаратами в диагностике медуллярного рака щитовидной железы: обзор. *Лучевая диагностика и терапия*. 2023; 14(2): 31-41. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-31-41>.
12. Chittiboina P., Montgomery B.K., Millo C., et al. High-resolution (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging for pituitary adenoma detection in Cushing disease. *Journal of Neurosurgery*. 2015; 122(4): 791–797. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS14911>.
13. Seok H., Lee E.Y., Choe E.Y., et al. Analysis of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings in patients with pituitary lesions. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2013; 28(1): 81–88. <https://doi.org/10.3904/kjim.2013.28.1.81>.
14. Цой У.А., Рыжкова Д.В., Черebilло В.Ю., и др. Способ диагностики МРТ-негативных АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза. пат. 2699218 от 03.09.2019 RU2018135814A. <https://doi.org/10.1530/endoabs.81.EP640>.
15. Tsoy U., Kuritsyna N., Savello A., et al. A method for evaluating the results of brain 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of MRI-negative ACTH-producing pituitary adenomas. *European Congress of Endocrinology*. 2022; 81. <https://doi.org/10.1530/endoabs.81>.
16. Tang B.N., Levivier M., Heureux M., et al. 11C-methionine PET for the diagnosis and management of recurrent pituitary adenomas. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2006; 33(2): 169–178. <https://doi.org/10.1007/s00259-005-1882-0>.
17. Almuhaideb A., Papathanasiou N., Bomanji J. 18F-FDG PET/CT imaging in oncology. *The Annals of Saudi Medicine*. 2011; 31(1): 3-13. doi: 10.4103/0256-4947.75771. PMID: 21245592; PMCID: PMC3101722.
18. Гусева К.А., Лазарева А.А., Мацуева И.А., и др. Вызывают ли агонисты дофамина фиброз? Сравнительное морфологическое исследование различных аденом гипофиза. *Медлайн.ру*. 2025; 26(7): 142-169.

<https://medline.ru/public/art/tom26/art7.html>

19. Zhao X., Xiao J., Xing B., et al. Comparison of (68)Ga DOTATATE to 18F-FDG uptake is useful in the differentiation of residual or recurrent pituitary adenoma from the remaining pituitary tissue after transsphenoidal adenectomy. *Clinical Nuclear Medicine*. 2014; 39(7): 605–608. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000457>.

20. Хорошавина А.А., Орлова Г.А., Рыжкова Д.В. Радионуклидная диагностика эндогенного АКТГ-зависимого гиперкортицизма: обзор. *Лучевая диагностика и терапия*. 2023; 14(4): 19-27. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-4-19-27>.

References

1. Grigoriev A.Y., Azizyan V.N., Ivashchenko O.V., Starkov G.Y. Diagnosis and new treatment options for pituitary adenomas. *Problems of Endocrinology*. 2023; 69(2): 4-10. <https://doi.org/10.14341/probl13199> (In Russian)
2. Chowdhury I.N., Sinaii N., Oldfield E.H., et al. A change in pituitary magnetic resonance imaging protocol detects ACTH-secreting tumours in patients with previously negative results. *Clinical Endocrinology*. 2010; 72(4): 502-506. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03646.x. Epub 2009 Jun 2. PMID: 19500112; PMCID: PMC2866063
3. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Dzeranova L.K., et al. Clinical guidelines ‘Hyperprolactinemia’ (draft). *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):170-188. <https://doi.org/10.14341/omet13002> (In Russian)
4. Bashari W.A., Senanayake R., Fernández-Pombo A., et al. Modern imaging of pituitary adenomas. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019; 33(2): 101278. doi: 10.1016/j.beem.2019.05.002. Epub 2019 May 28. PMID: 31208872.
5. Astafyeva L.I., Chernov I.V., Chekhonin I.V., et al. Pituitary adenomas: current principles of diagnosis and treatment. *Russian journal of neurosurgery*. 2020; 22(4):

- 94-111. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2020-22-4-94-111> (In Russian)
6. Reubi J.C., Schär J.C., Waser B., et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2000; 27(3): 273-282. doi: 10.1007/s002590050034. PMID: 10774879.
7. Wild D., Mäcke H.R., Waser B., et al. ⁶⁸Ga-DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2005; 32(6): 724. doi: 10.1007/s00259-004-1697-4. PMID: 15551131.
8. Calabria F.F., Chiaravalloti A., Jaffrain-Rea M.L., et al. ¹⁸F-DOPA PET/CT Physiological Distribution and Pitfalls: Experience in 215 Patients. *Clinical Nuclear Medicine*. 2016; 41(10): 753-760. doi: 10.1097/RLU.0000000000001318. PMID: 27454592.
9. Feng Z., He D., Mao Z., et al. Utility of ¹¹C-Methionine and ¹⁸F-FDG PET/CT in Patients With Functioning Pituitary Adenomas. *Clinical Nuclear Medicine*. 2016; 41(3): 130-4. doi: 10.1097/RLU.0000000000001085. PMID: 26646998.
10. Trigt V.R., Bakker L.E.H., Lu H., et al. Clinical use of [¹⁸F]fluoro-ethyl-L-tyrosine PET co-registered with MRI for localizing prolactinoma remnants. *Pituitary*. 2024; 27(5): 614-624. doi: 10.1007/s11102-024-01430-y. Epub 2024 Jul 23. PMID: 39042164; PMCID: PMC11513721.
11. Tsentr N.V., Ertman A.E., Ryzhkova D.V. PET/CT with various radiopharmaceuticals in the complex diagnosis of medullary thyroid carcinoma: a review. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023; 14(2): 31-41. (In Russian) <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-31-41>
12. Chittiboina P., Montgomery B.K., Millo C., et al. High-resolution (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging for pituitary adenoma detection in Cushing disease. *Journal of Neurosurgery*. 2015; 122(4): 791–797. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS14911>.
13. Seok H., Lee E.Y., Choe E.Y., et al. Analysis of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose

- positron emission tomography findings in patients with pituitary lesions. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2013; 28(1): 81–88. <https://doi.org/10.3904/kjim.2013.28.1.81>
14. Tsoy U.A., Ryzhkova D.V., Cherebillo V.Yu., et al. Method of diagnosis of MRI-negative ACTH-producing pituitary adenomas. 2699218 03.09.2019 RU2018135814A. (In Russian).
15. Tsoy U., Kuritsyna N., Savello A., et al. A method for evaluating the results of brain 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of MRI-negative ACTH-producing pituitary adenomas. *European Congress of Endocrinology*. 2022: 81. <https://doi.org/10.1530/endoabs.81>
16. Tang B.N., Levivier M., Heureux M., et al. 11C-methionine PET for the diagnosis and management of recurrent pituitary adenomas. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2006; 33(2): 169–178. <https://doi.org/10.1007/s00259-005-1882-0>.
17. Almuhaideb A., Papathanasiou N., Bomanji J. 18F-FDG PET/CT imaging in oncology. *The Annals of Saudi Medicine*. 2011; 31(1): 3-13. doi: 10.4103/0256-4947.75771. PMID: 21245592; PMCID: PMC3101722.
18. Guseva K.A., Lazareva A.A., Matsueva I.A., et al. Do dopamine agonists cause fibrosis? Comparative morphological study of various pituitary adenomas. *Medline.ru*. 2025; 26(7): 142-169. <https://medline.ru/public/art/tom26/art7.html> (In Russian)
19. Zhao X., Xiao J., Xing B., et al. Comparison of (68)Ga DOTATATE to 18F-FDG uptake is useful in the differentiation of residual or recurrent pituitary adenoma from the remaining pituitary tissue after transsphenoidal adenomectomy. *Clinical Nuclear Medicine*. 2014; 39(7): 605–608. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000457>. Khoroshavina A.A., Orlova G.A., Ryzhkova D.V. Radioisotope diagnostics of endogenous ACTH-dependent hypercorticism: a review. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023; 14(4): 19-27. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-4-19-27> (In Russian)