

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ПРОЛАКТИН-СЕКРЕТИРУЮЩЕЙ КАРЦИНОМЫ ГИПОФИЗА



© Л.И. Астафьева*, П.Л. Калинин, Ю.Ю. Трунин, Г.Л. Кобяков, Ю.Г. Сиднева

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Карцинома гипофиза (метастатическая нейроэндокринная опухоль гипофиза) — опухоль гипофиза с подтвержденными краниоспинальными и/или системными метастазами. Эти опухоли встречаются редко, составляя всего 0,1–0,5% новообразований гипофиза, и характеризуются высокой смертностью. В представленном случае у молодого пациента с 25-летним анамнезом агрессивной многократно рецидивирующей пролактин-секретирующей опухоли гипофиза с последующей ее трансформацией в карциному гипофиза с интракраниальным метастазированием на фоне стандартной терапии (удаление метастаза, лучевое лечение и терапия каберголином) отмечена длительная ремиссия заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: агрессивные опухоли гипофиза; карцинома гипофиза; метастазы; гипофизарная нейроэндокринная опухоль; каберголин, темозоломид.

EFFICACY OF STANDARD METHODS IN THE TREATMENT OF PROLACTIN-SECRETING PITUITARY CARCINOMA

© Ludmila I. Astafyeva*, Pavel L. Kalinin, Yury Y. Trunin, Grigoriy L. Kobayakov, Yuliya G. Sidneva

Burdenko Neurosurgery Center, Moscow, Russia

Pituitary carcinoma (metastatic neuroendocrine tumor of the pituitary gland) is the pituitary tumor with confirmed craniospinal and/or systemic metastases. These tumors are extremely rare accounting for only 0.1% to 0.5% of all pituitary tumours and are characterized by high mortality. In the presented case, pituitary carcinoma with intracranial metastasis was diagnosed in a young patient 25 years after manifestation of an aggressive recurrent prolactin-secreting pituitary tumor. Standard therapy (removal of metastasis, radiation therapy, cabergoline therapy) resulted in a long-term remission of the disease.

KEYWORDS: aggressive pituitary tumors; pituitary carcinoma; metastases; pituitary neuroendocrine tumor; cabergoline; temozolomide.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Карцинома гипофиза (КГ, метастатическая нейроэндокринная опухоль гипофиза — PitNET) — опухоль гипофиза с подтвержденными краниоспинальными и/или системными метастазами [1, 2]. КГ встречаются редко, составляя всего 0,1–0,5% новообразований гипофиза. Заболеваемость КГ составляет 1–4 случая на 1 млн населения. Однако эти цифры могут быть занижены, поскольку до 75% исторических диагнозов КГ были поставлены только при посмертном вскрытии. КГ обычно манифестируют на 4–6-м десятилетии жизни со средним возрастом на момент постановки диагноза 45 лет. Описаны редкие случаи КГ и в детском, и пожилом возрасте [3, 4].

Анализ ранее опубликованных случаев КГ указывает на высокую смертность (66%) в течение 1 года после постановки диагноза КГ в исследовании Pernicone PJ [5], 55% случаев в исследовании Yoo F, при этом среднее время от диагностирования КГ до смерти составляло всего 10 месяцев [6].

В представленном клиническом наблюдении у молодого мужчины лактотрофная КГ с интракраниальным метастазированием диагностирована через 15 лет после хирургического и лучевого методов лечения агрессив-

ной рецидивирующей опухоли гипофиза. Последующее хирургическое и лучевое лечение метастазов и назначение адекватной дозы каберголина привело к длительной ремиссии заболевания.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Мужчина 35 лет в ноябре 2015 г. обратился с жалобами на головные боли, опущение правого верхнего века.

Из анамнеза: в 1998–1999 гг. (впервые в возрасте 18 лет) был трижды оперирован транскраниальным доступом в различных клиниках по поводу рецидивирующей опухоли правого кавернозного синуса, вызывающей глазодвигательные нарушения (двоение и птоз справа), расцененной по клинико-рентгенологическим данным первоначально как менигиома кавернозного синуса. Результат гистологического диагноза (от 3-й операции, проведенной в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко): аденома гипофиза с митозами (иммуногистохимическое исследование не проводилось).

После третьей операции впервые было проведено гормональное исследование крови и выявлено повышение уровня пролактина (ПРЛ) более 10 000 мЕд/л (30–360). Получал терапию бромокриптином в течение



1,5 года (доза препарата не известна), однако в связи с отсутствием снижения уровня ПРЛ прием препарата самостоятельно прекратил. В январе 2000 г. проведен курс дистанционной гамма-терапии на область турецкого седла (РОД 1,8Гр, СОД 49,8Гр), далее к врачам не обращался.

В 2015 г. в связи с появлением жалоб на головные боли было проведено МРТ-исследование головного мозга, выявившее объемные образования правой височной области и области задней поверхности пирамиды височной кости, убедительных данных за продолженный рост опухоли в области правого кавернозного синуса нет (рис. 1).

Госпитализирован в НМИЦН для проведения нейрохирургического лечения. В неврологическом статусе: общемозговая симптоматика, очаговая симптоматика в виде грубого пареза III нерва справа, недостаточности V нерва справа, а также зрительные нарушения (острота зрения OD-0,2, OS-1,0, битемпоральная гемианопсия) в виде поражения правого зрительного нерва.

Гормональный анализ крови: ПРЛ — 62 521 мЕд/л (45–375), свТ4 — 6,2 пмоль/л (11,5–22,7), ТТГ — 0,53 мЕд/л (0,4–4,0), кортизол — 30 нмоль/л (119–618), тестостерон — 0,0 нмоль/л (12–35), ЛГ 0,7 Е/л (15–9,3), ФСГ 1,1 Е/л (1,4–18,1), инсулино-подобный фактор роста 1 — 55,9 нг/мл (115–307). Диагностированы гиперпролактинемия, пангипопитуитаризм (гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм, СТГ-дефицит). В дооперационном периоде назначена терапия препаратами гидрокортизона, левотироксина.

02.11.15 г. проведено удаление опухоли правой височной доли. Гистологический диагноз: фрагменты обильно васкуляризированной солидной опухоли, состоящей из крупных клеток с округлыми ядрами, име-

ющих тенденцию к формированию периваскулярных структур, отмечаются митозы. Иммуногистохимическое исследование выявило экспрессию ПРЛ, синаптофизина, хромогранина А, виментина (в сосудах, строме и капсуле), CD34 (в сосудах), ИМ Ki 67 до 10%. С учетом локализации опухолевого очага, морфологической картины и иммунофенотипа опухоли диагностирован метастаз пролактин-секретирующей карциномы гипофиза.

Пациенту была проведена ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ — получены данные о наличии активной опухолевой ткани в костях основания черепа справа. Других очагов патологического накопления радиофармпрепарата не выявлено (рис. 2).

После операции отмечено снижение уровня ПРЛ до 53 538 мЕд/л, начата терапия каберголином в дозе 1 мг с постепенным повышением до 2 мг в неделю. Отмечена нормализация ПРЛ (380 мЕд/л) в августе 2016 г. По данным МРТ не отмечено продолженного роста опухоли (рис. 3).

В январе 2016 г. проведена адьювантная стереотаксическая радиотерапия на роботизированном линейном ускорителе CyberKnife: к очагам в области проведенной операции и в базальных отделах правого и левого полушарий головного мозга подведено за 6 фракций СОД 85 Гр (суммарно на все очаги).

С декабря 2017 г. к таблетированной терапии гидрокортизоном и левотироксином добавлен трансдермальный гель тестостерона. При ежегодных контрольных осмотрах с 2018-го по 2023 гг. рецидива опухоли не выявлено (рис. 4). На фоне приема каберголина 2 мг в неделю сохраняется нормопролактинемия (ПРЛ — 149 мЕд/л). Состояние пациента удовлетворительное, он самостоятельно себя обслуживает и ведет обычный образ жизни.

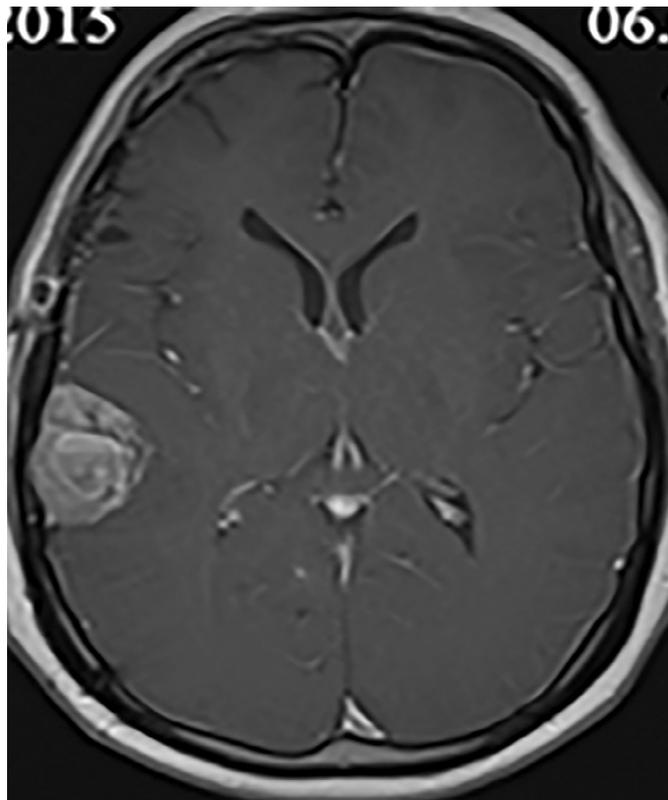
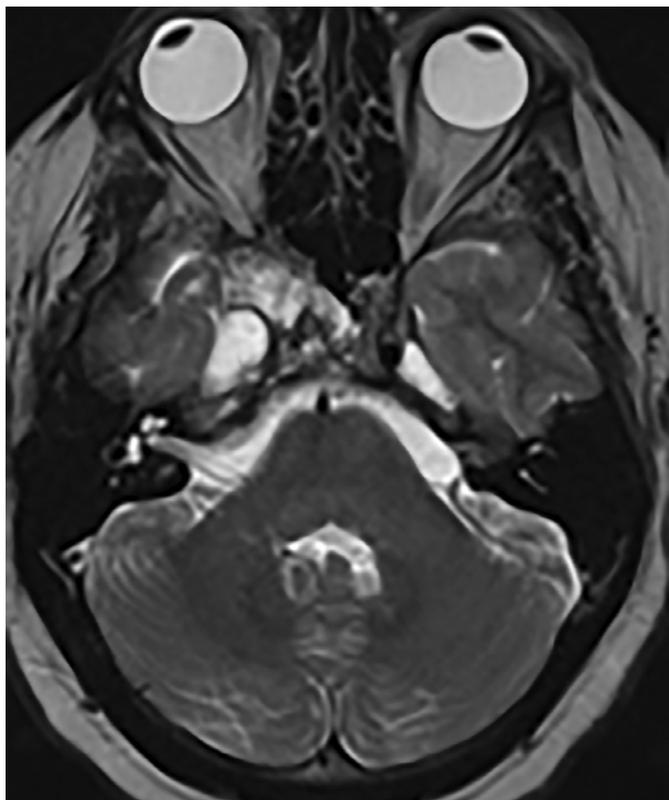


Рисунок 1. МРТ головного мозга пациента С. 35 лет визуализируются опухоли правой височной области и области задней поверхности пирамиды височной кости.

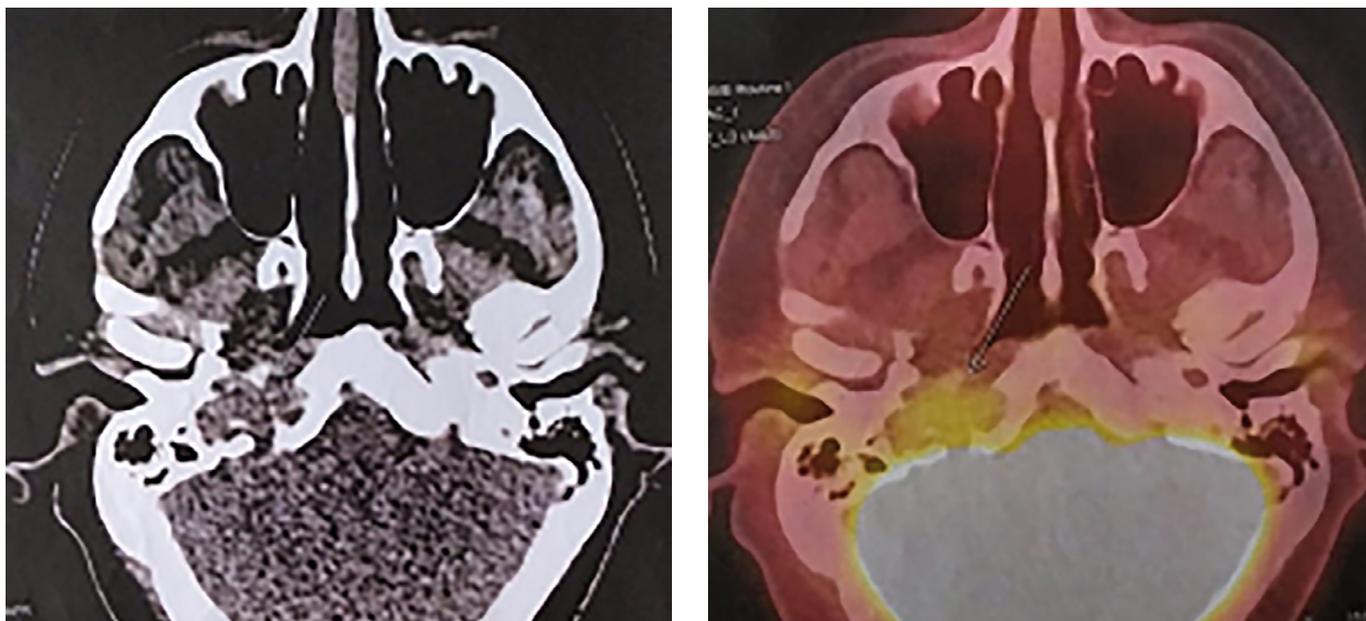


Рисунок 2. На серии ПЭТ/КТ выявляются очаги патологического накопления ^{18}F -ФДГ: в большом крыле клиновидной кости справа с макс SUV 4,85, по КТ — мягкотканное образование, деструктирующее клиновидную кость и прилегающие участки скаты и пирамиды правой височной кости с образованием внекостного компонента, распространяющегося интракраниально и дистально по ходу внутренней сонной артерии до уровня C1, размерами около 2,8x1,5 см (указано стрелкой).

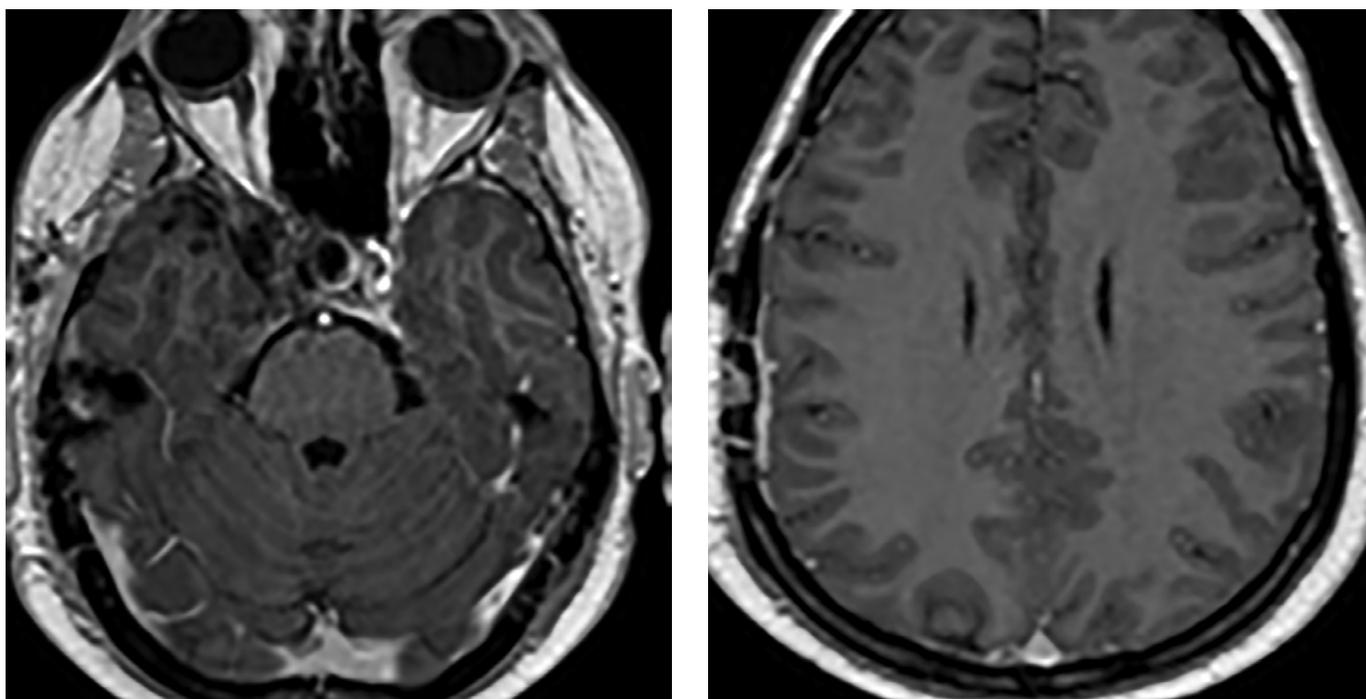


Рисунок 3. МРТ (январь 2016 г.) — данных за рецидив опухоли не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интервал между диагностикой аденомы гипофиза и началом ее агрессивного поведения в литературе очень вариабелен: некоторые опухоли проявляют агрессивные черты с момента постановки диагноза, в то время как в других случаях опухоль может находиться в «состоянии покоя» в течение многих лет с последующим быстрым ростом и даже развитием метастазов [2]. Представляют ли такие изменения трансформацию *de novo* в злокачественную опухоль или результат медленного прогрессирования опухоли, предрасположенной к агрессивному поведению, является предметом дискуссий [3].

В недавно опубликованном исследовании Европейского общества эндокринологов (ESE, 2022 г.) было включено 50 пациентов с КГ. Средний возраст при постановке диагноза КГ составлял 48 лет, и эти опухоли преобладали у мужчин. КГ представляли в большинстве случаев гормонально-активные опухоли гипофиза; преобладающими были кортикотрофные и лактотрофные типы опухолей, которые выявлялись в 38 и 32% случаев соответственно [7].

Начальная клиническая картина КГ обычно отражает инвазивный характер опухоли; большинство клинических проявлений являются результатом «масс-эффекта» опухоли, включая головные боли, нарушения

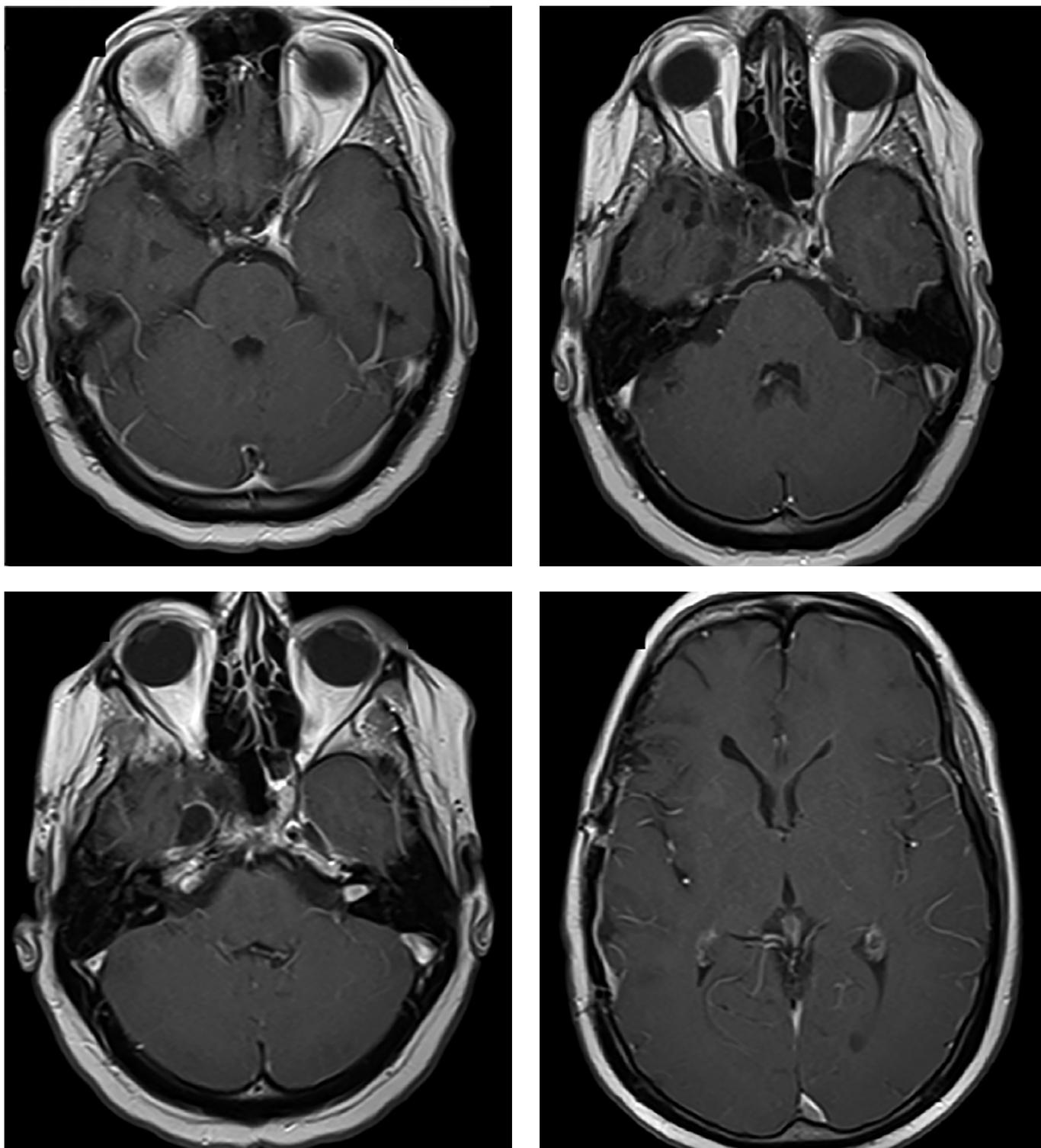


Рисунок 4. МРТ (2020–2023 гг.) — не отмечено продолженного роста опухоли.

зрения, глазодвигательные нарушения. Диагнозу КГ могут предшествовать появление таких редких симптомов, как потеря слуха, атаксия, двигательные нарушения или опухоли в области шеи, что требует дальнейшего диагностического поиска. Метастазы редко доминируют в клинической картине на ранних стадиях заболевания, а иногда обнаруживаются только после смерти [3].

Среднее время обнаружения метастазов после постановки диагноза опухоли гипофиза составляет от 5 до 9 лет (диапазон 0,5–34 года). Насколько известно, нет сообщений о метастатических поражениях, предшествующих диагностике опухоли гипофиза [3].

Метастатическое распространение обычно включает ЦНС (головной, спинной мозг, твердую и мягкую мозговую оболочку) и отдаленные органы, такие как скелет и печень, реже — легкие и шейные лимфатические узлы. ЦНС является первой локализацией метастазов примерно у половины пациентов. В анализе, проведенном Yoo F, в 43% случаев метастазы были интракраниальными, в 37,5% — спинальными. Метастазы в печень наблюдались в 14%, в шейные лимфатические узлы и кости — в 11 и 10% случаев соответственно [6].

В настоящее время руководство ESE рекомендует выполнять расширенную оценку для поиска вторичных локализаций с использованием визуализации (КТ или МРТ)

и/или функциональной визуализации (ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой и с Ga68-DOTA-TATE в случаях со специфическими симптомами (неврологические жалобы или боли в шее и/или спине) или с явными несоответствиями между биохимическими и рентгенологическими данными [2].

Ранняя идентификация опухолей гипофиза с риском прогрессирования в КГ в настоящее время невозможна, и никакая комбинация гистологических, иммуногистохимических или ультраструктурных признаков не могут распознать аденому гипофиза, которая будет прогрессировать в карциному [3, 7].

Основной целью гистологической оценки КГ является подтверждение гипофизарного происхождения метастазов. Биопсия метастазов КГ особенно важна для дифференциального диагноза с метастатическим поражением негипофизарного злокачественного новообразования, тем самым влияя на прогноз и лечение.

Первоначально в лечении КГ применяют стандартные методы: хирургические, лучевые и медикаментозные. При лактотрофных КГ в качестве первичного метода используется каберголин в максимально переносимых дозах. Однако в большинстве случаев КГ резистентны к этой терапии, и требуется назначение химиотерапии, препаратом выбора которой является темозоломид [2].

В настоящее время показано, что пациенты, которые реагируют на темозоломид, имеют явное преимущество в выживаемости. Однако даже при лечении темозоломидом в исследовании ESE (2022 г.) медиана выживаемости после обнаружения метастазов составила всего 5,1 года (95% ДИ, 2,7–7,5) [8].

В представленном нами наблюдении у молодого мужчины заболевание манифестировало инвазивной опухолью гипофиза с преимущественным врастанием в кавернозный синус, и расцененной вследствие этого как менингиома кавернозного синуса. В клинической картине доминировали глазодвигательные нарушения вследствие одностороннего опухолевого поражения III и V нервов. Учитывая быстрый рост опухоли, пациент был трижды оперирован транскраниальным доступом в течение 1,5 года с момента диагностирования заболевания. Несмотря на отсутствие как своевременной гормональной диагностики, так и адекватной терапии агонистами дофамина, последующее после операции лучевое лечение привело к длительной стабилизации заболевания. Рецидив был диагностирован через 15 лет в виде манифестации интракраниальных метастазов с их

гистологически подтвержденным гипофизарным генезом с экспрессией ПРЛ и высокими митотическим и пролиферативным индексами.

Последующая после операции терапия каберголином привела к стойкой нормализации уровня ПРЛ. Учитывая злокачественный характер опухоли, через 6 мес после операции проведена стереотаксическая радиотерапия. На фоне продолжения терапии каберголином сохраняется нормопрولاктинемия с отсутствием рецидива опухоли в течение всего последующего 8-летнего периода наблюдения. Тем не менее, учитывая возможный рецидив опухоли, пациент нуждается в постоянном динамическом наблюдении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на появление современных (темозоломид) и экспериментальных методов (пептидной рецепторной радионуклидной терапии, молекулярно-таргетной и иммунотерапии) [9], стандартные методы лечения аденомы гипофиза, в частности каберголин, могут быть эффективны и в лечении КГ.

Учитывая редкую встречаемость этой патологии и малочисленность клинических исследований, наблюдение и выбор оптимального метода лечения пациентов с агрессивными опухолями и карциномами гипофиза на каждом этапе заболевания должен осуществляться междисциплинарной командой врачей-экспертов, обладающих необходимой квалификацией и имеющих опыт лечения этой патологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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».

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (в журнале «Проблемы эндокринологии»).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Asa SL, Mete O, Perry A, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33:6–26. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09703-7>
- Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas; European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1): G1-G24. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0796>
- Burman P, Casar-Borota O, Gustavo Perez-Rivas L, Dekkers OM. Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas: From Pathology to Treatment. *The J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(7):1585–1601. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad098>
- De Sousa SMC, McCormack AI. Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas. *Pituitary Disease and Neuroendocrinology* Editor: Levy M, Korbonits M. January 5, 2022. www.endotext.org
- Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, et al. Pituitary carcinoma. *Cancer.* 1997;79(4):804–812. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19970215\)79:4<804::AID-CNCR18>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19970215)79:4<804::AID-CNCR18>3.0.CO;2-3)
- Yoo F, Kuan EC, Heaney AP, et al. Corticotrophic pituitary carcinoma with cervical metastases: case series and literature review. *Pituitary.* 2018;21:290–301. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0872-8>
- Кадашев Б.А., Астафьева Л.И., Шишкина Л.В., Ротин Д.Л. Современный взгляд на проблему карциномы гипофиза // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* — 2010. — Т. 21. — № 4 (82). — С. 52–58 [Kadashev BA, Astafeva LI, Shishkina LV, Rotin DL. Sovremennyy vzglyad na problemu karcinomy gipofiza // *Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN.* 2010;21(4):52–58 (InRuss.)]

8. Burman P, Trouillas J, Losa M, McCormack A, Petersenn S, Popovic V, Theodoropoulou M, Raverot G, Dekkers OM; ESE survey collaborators. Aggressive pituitary tumours and carcinomas, characteristics and management of 171 patients. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(4):593-605. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-22-0440>
9. Robertson IJ, Gregory TA, Waguespack SG, Penas-Prado M, Majd NK. Recent Therapeutic Advances in Pituitary Carcinoma. *J Immunother Precis Oncol.* (2023)6(2):74-83. doi: <https://doi.org/10.36401/JIPO-22-25Oxford Academic>

Рукопись получена: 09.11.2023. Одобрена к публикации: 07.12.2023. Опубликовано online: 30.10.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Астафьева Людмила Игоревна**, д.м.н. [**Ludmila I. Astafyeva**, MD, PhD]; ул. 4-я Тверская-Ямская 16, Москва, Российская Федерация, 125047 [address: 16, 4th Tverskaya-Yamskaya street, Moscow 125047, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4480-1902>; SPIN-код: 4209-4723; e-mail: Last@nsi.ru

Калинин Павел Львович, д.м.н. [Pavel L. Kalinin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9333-9473>; SPIN-код: 1775-7421; e-mail: PKalinin@nsi.ru

Кобяков Григорий Львович, д.м.н. [Grigory L. Kobyakov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>; SPIN-код: 6138-9206; e-mail: gkobiyakov@nsi.ru

Трунин Юрий Юрьевич, д.м.н. [Yury Y. Trunin MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>; SPIN-код: 7538-8520; e-mail: PKalinin@nsi.ru

Сиднева Юлия Геннадьевна, к.м.н. [Yuliya G. Sidneva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2733-5874>; SPIN-код: 5128-9059; e-mail: ysidneva@nsi.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Астафьева Л.И., Калинин П.Л., Трунин Ю.Ю., Кобяков Г.Л., Сиднева Ю.Г. Эффективность стандартных методов в лечении пролактин-секретирующей карциномы гипофиза // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №5. — С. 40-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13401>

TO CITE THIS ARTICLE:

Astafyeva LI, Kalinin PL, Trunin YY, Kobyakov GL, Sidneva YG. Efficacy of standard methods in the treatment of prolactin-secreting pituitary carcinoma. *Problems of Endocrinology.* 2024;70(5):40-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13401>