

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕМОЗОЛОМИДА В ЛЕЧЕНИИ АГРЕССИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

П.Л. Калинин, Л.И. Астафьева, И.В. Чернов, Г.Л. Кобяков, Д.В. Фомичев, Ю.Ю. Трунин

*ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;
Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16*

Контакты: Илья Валерьевич Чернов ichernov@nsi.ru

Введение. Термин «агрессивная аденома гипофиза» возник в результате преобразования термина «атипичная аденома гипофиза», который использовался в классификации Всемирной организации здравоохранения для аденом гипофиза с более высоким индексом мечения Ki-67 ($\geq 3\%$), увеличенным числом митозов и экспрессией белка p53. Однако не все опухоли с такими признаками являлись агрессивными, и в настоящее время согласно руководству Европейского общества эндокринологов по лечению агрессивных опухолей гипофиза и карцином 2018 г. агрессивные опухоли гипофиза определяют как опухоли, характеризующиеся инвазивным и необычно быстрым или клинически значимым ростом, который происходит несмотря на использование стандартных протоколов лечения (фармакологического, хирургического и лучевого).

На сегодняшний день в литературе имеется множество работ, описывающих различные схемы применения темозоломида и показания к его назначению. Эффективность терапии, по данным разных авторов, колеблется от 29 до 81 %, при этом средняя эффективность варьирует в пределах 40–45 %.

Цель работы – представить собственный опыт применения темозоломида в лечении пациентов с агрессивными опухолями гипофиза.

Материалы и методы. В исследование были включены 3 пациента: 1 мужчина (45 лет) и 2 женщины (61 и 29 лет). Всем пациентам сначала была проведена хирургическая резекция опухоли с последующей лучевой терапией. Решение о начале лечения темозоломидом было принято соответствующей медицинской комиссией под наблюдением местного комитета по этике.

Результаты. У всех пациентов достигнут хороший ответ на терапию темозоломидом в виде уменьшения размера опухоли и снижения уровня пролактина в случаях пролактиномы.

Заключение. Наиболее важным в лечении пациентов с агрессивными аденомами гипофиза является их ранняя диагностика, возможность которой зависит от выявления специфических идентифицирующих маркеров агрессивности, однако на данный момент такие маркеры, к сожалению, не обнаружены.

Ключевые слова: агрессивная аденома гипофиза, пролактинома, темозоломид, ранняя диагностика

Для цитирования: Калинин П.Л., Астафьева Л.И., Чернов И.В. и др. Опыт применения темозоломида в лечении агрессивных аденом гипофиза. Нейрохирургия 2024;26(4):54–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-54-64>

Experience using temozolomide in the treatment of aggressive pituitary adenomas

P.L. Kalinin, L.I. Astafyeva, I.V. Chernov, G.L. Kobyakov, D.V. Fomichev, Yu.Yu. Trunin

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Contacts: Ilya Valерьевич Чернов ichernov@nsi.ru

Background. The term “aggressive pituitary adenoma” arose as a result of transforming the term “atypical pituitary adenoma”, which was used in WHO classification for pituitary adenomas with specifications of higher labeling index Ki-67 ($\geq 3\%$) and increased number of mitoses with expression of the p53 proteins. However, not all tumors with these features were aggressive, and currently, according to the European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for the management of aggressive pituitary tumors and carcinomas (2018), aggressive pituitary tumors are labeled as tumors that have invasive and unusually rapid or clinically significant growth which occurs despite the use of standard treatment protocols (pharmacological, surgical and radiation).

Till date, there are numerous papers in literature describing various schemes and indications for the use of temozolomide. The efficiency of ongoing therapy, according to different authors, varies from 29 to 81 %, with an average effectiveness ranging between 40–45 %.

Aim. To present our own experience of using temozolomide in the treatment of patients with aggressive pituitary tumors. **Materials and methods.** Three patients were included in the study, one male (45 years old) and 2 females (61 and 29 years old). All three patients included in the study first underwent surgical resection followed by radiation therapy if no response/hormonal activity didn't resume. The decision to start temozolomide protocol was held by concerned medical commission under supervision of local ethical committee.

Results. All patients responded well to temozolomide therapy with decrease in the size of tumor and decrease in levels of prolactin in cases of prolactinoma.

Conclusion. The most important step in treating patients with aggressive pituitary adenomas is their early diagnosis, which could be possible only if the specific identifying markers of aggressiveness were found, which unfortunately are not found yet.

Keywords: aggressive pituitary adenoma, prolactinoma, temozolomide, early diagnosis

For citation: Kalinin P.L., Astafyeva L.I., Chernov I.V. et al. Experience using temozolomide in the treatment of aggressive pituitary adenomas. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2024;26(4):54–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-4-54-64>

ВВЕДЕНИЕ

Термин «агрессивная аденома гипофиза» возник в результате трансформации термина «атипическая аденома гипофиза», который ранее применялся в классификации Всемирной организации здравоохранения 2004 г. (Tumours of Endocrine Organs) и подразумевал аденомы гипофиза с индексом мечения (ИМ) Ki-67 ≥ 3 %, повышенным количеством митозов и экспрессией белка p53 [1]. Однако не все опухоли, обладающие указанными признаками, проявляли агрессивный характер роста, и в настоящее время согласно руководству Европейского общества эндокринологов по лечению агрессивных опухолей и карцином гипофиза 2018 г. агрессивными опухолями гипофиза (АОГ) считают образования, характеризующиеся инвазивным ростом и необычно быстрым или клинически значимым темпом роста, который происходит несмотря на применение стандартных методов лечения (хирургического, лучевого и медикаментозного). ИМ Ki-67 ≥ 3 %, повышенное количество митозов ($>2/10$ в поле зрения) и экспрессия белка p53 являются не облигатными признаками, а предикторами агрессивного характера роста, и встречаются в 81, 63 и 73 % случаев соответственно [2, 3]. В отличие от аденом гипофиза, распространенность которых, по современным европейским данным, составляет примерно 1:1000 в общей популяции [4–6], распространенность АОГ достоверно неизвестна. В связи с неэффективностью традиционных методов лечения этого заболевания постоянно ведется поиск новых методов, одним из которых стала химиотерапия. Препаратором 1-й линии химиотерапии при АОГ в настоящее время является темозоломид (ТМЗ) – алкилирующий препарат из группы имидазотетразинов, ранее применявшимся только для терапии глиобластом, меланом и нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Этот препарат начали использовать в лечении АОГ с 2006 г. [7, 8]. Предпосылкой к его применению стали

данные о его эффективности в лечении пролактин-секретирующих карцином, при которых он вызывал значимое уменьшение опухоли и снижение секреции пролактина (ПРЛ) [9–11]. В исследовании К. Kovac и соавт. было показано, что ТМЗ вызывает микрокровоизлияния, некроз с последующим фиброзом опухоли, а также значимое снижение пролиферативной активности опухолевых клеток и, как следствие, уменьшение размеров АОГ [7]. Клинически это проявляется уменьшением симптомов масс-эффекта опухоли, включая регресс зрительных нарушений. Указанный эффект возникает в течение первых 2 мес химиотерапии, и помимо изменения размеров опухоли по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) снижается опухолевая секреция гормонов (ПРЛ, аденокортикотропного гормона при их гиперпродукции) [9].

В настоящее время в литературе представлено множество работ, описывающих различные схемы лечения ТМЗ и показания к его применению. Частота положительного ответа на проводимую терапию, по данным разных авторов, варьирует от 29 до 81 %, средняя эффективность такой терапии составляет 40–45 % [2, 3, 12–15]. В отечественной литературе подобных исследований мы не обнаружили, что побудило нас поделиться опытом применения ТМЗ в нашей практике.

Цель работы – представить собственный опыт применения ТМЗ в лечении пациентов с АОГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 3 пациента (1 мужчина 45 лет и 2 женщины 61 и 29 лет) с АОГ, получившие лечение и находящиеся под наблюдением в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (далее – НМИЦ нейрохирургии). В 2 случаях опухоли были гормонально активными (пролактиномы), в 1 случае – гормонально неактивной. Согласно руководству Европейского общества эндокринологов 2018 г.

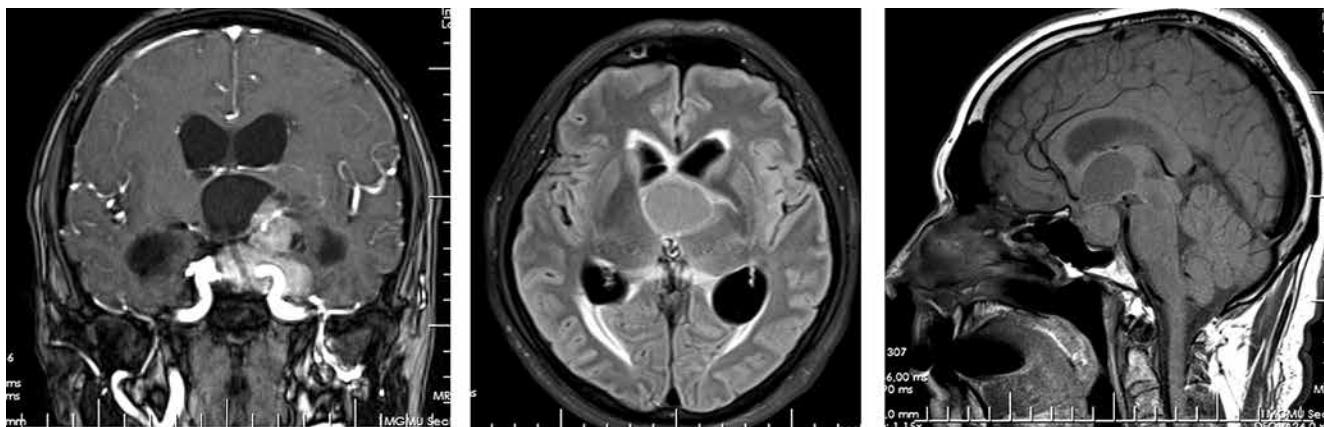


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы пациента С. до 2-й операции. Визуализируется аденона гипофиза крупных размеров с кистозным компонентом, вызывающая окклюзионную гидроцефалию

Fig. 1. Magnetic resonance images of male patient S. before the 2nd surgery. Large pituitary adenoma with a cystic component causing obstructive hydrocephalus is visualized

к агрессивным относят опухоли с быстрым агрессивным ростом, который происходит несмотря на применение стандартных методов лечения.

Всем пациентам, включенным в наше исследование, ранее были проведены хирургическое, лучевое лечение и в случае ПРЛ-секретирующих опухолей — терапия каберголином в максимально допустимых дозах (до 9 таблеток в неделю). У всех пациентов по данным МРТ отмечен продолженный рост опухоли. Наличие полиморфизма ядер, повышенного количества митозов и ИМ Ki-67 $\geq 3\%$ служило дополнительным подтверждением агрессивности опухоли, однако не являлось ее критерием. В каждом случае решение о назначении ТМЗ и протоколе его применения принималось после обсуждения на врачебной комиссии и с согласия локального этического комитета.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническое наблюдение 1

Пациент С., 45 лет, поступил в НМИЦ нейрохирургии. В клинической картине имели место зрительные нарушения, дипlopия, нарушение памяти, корсаковский синдром, сонливость. Из анамнеза известно, что за 4 года до настоящей госпитализации было выполнено эндоскопическое трансназальное удаление аденоны гипофиза в другой клинике. После операции отмечалось кратковременное улучшение зрительных функций с последующим их ухудшением. Со слов родственников известно, что пациент ранее получал каберголин, однако уровень ПРЛ до операции и в динамике неизвестен. При поступлении в НМИЦ нейрохирургии по данным МРТ-исследования выявлены крупная эндосупралатеро(С)ретроселлярная опухоль (продолженный рост), окклюзионная гидроцефалия (рис. 1). Уровень ПРЛ составил 87946 мЕд/л (норма 45–375 мЕд/л). В связи с фармакорезистентным характером опухоли проведено ее трансназальное удаление.

По данным компьютерной томографии, выполненной после операции, удалена эндосупралатеральная часть

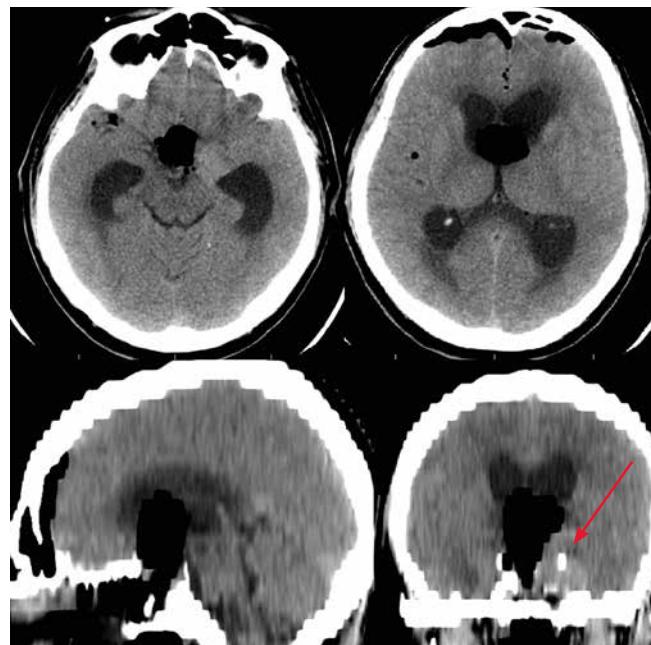


Рис. 2. Компьютерные томограммы пациента С. на 1-е сутки после операции. Определяется остаток опухоли в левом кавернозном синусе (стрелка), эндосупраселлярный компонент опухоли удален

Fig. 2. Computed tomography images of male patient S. on day 1 after surgery. Residual tumor in the left cavernous sinus is visible (red arrow), endosuprasellar component of the tumor was resected

опухоли, опорожнена супраселлярная киста опухоли, отмечены уменьшение размеров желудочковой системы, отсутствие окклюзии на уровне III желудочка (рис. 2). При гистологическом исследовании выявлены полиморфизм ядер, положительная экспрессия синаптофизина и повышение ИМ Ki-67 до 10–15 %. В неврологическом статусе после операции наблюдалось некоторое улучшение состояния в виде уменьшения слабости. Уровень ПРЛ после операции составил 91531 мЕд/л (норма 70–414 мЕд/л).

Через 2 мес после операции ввиду повторного развития окклюзионной гидроцефалии (также отмечено

повышение уровня ПРЛ до 123 564 мЕд/л) пациенту выполнено вентрикулоперитонеальное шунтирование, а через 6 мес проведена стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ) с суммарной очаговой дозой (СОД) облучения 56 Гр (снимки не сохранились).

Через год после СЛТ обнаружены продолженный рост опухоли, расширение желудочковой системы (рис. 3), повышение уровня ПРЛ до 469 000 мЕд/л (на фоне постоянного приема каберголина в дозе 3,5 мг/нед), ввиду чего констатирован агрессивный характер adenомы гипофиза (спустя 6 лет после 1-й операции) и пациенту начата терапия ТМЗ (схема 5/23), на фоне которой через 1 мес уровень ПРЛ снизился до 298 272 мЕд/л (см. рис. 3). При МРТ через 3 мес после начала терапии ТМЗ отмечены уменьшение размеров опухоли, регресс гидроцефалии, трансформация некоторых солидных узлов опухоли в кистозные.

На фоне продолжения химиотерапии через 1,5 года у пациента отмечена отрицательная динамика в виде продолженного роста опухоли и повышения уровня ПРЛ до значений >400 тыс. мЕд/л (рис. 4, 5).

Пациент продолжил прием ТМЗ и до настоящего времени в клинику больше не обращался.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Б., 61 года, поступила в НМИЦ нейрохирургии с жалобами на двоение в глазах, слабость, утомляемость. Из анамнеза известно, что в возрасте 48 лет пациентка оперирована трансназально по поводу эндосеклярной пролактиномы (показатели ПРЛ неизвестны). Через 11 лет после операции появились жалобы на головные боли, при обследовании выявлено повышение уровня ПРЛ (цифры неизвестны), в связи с чем пациентка самостоятельно принимала каберголин в дозе от 1 до 2 мг в неделю.

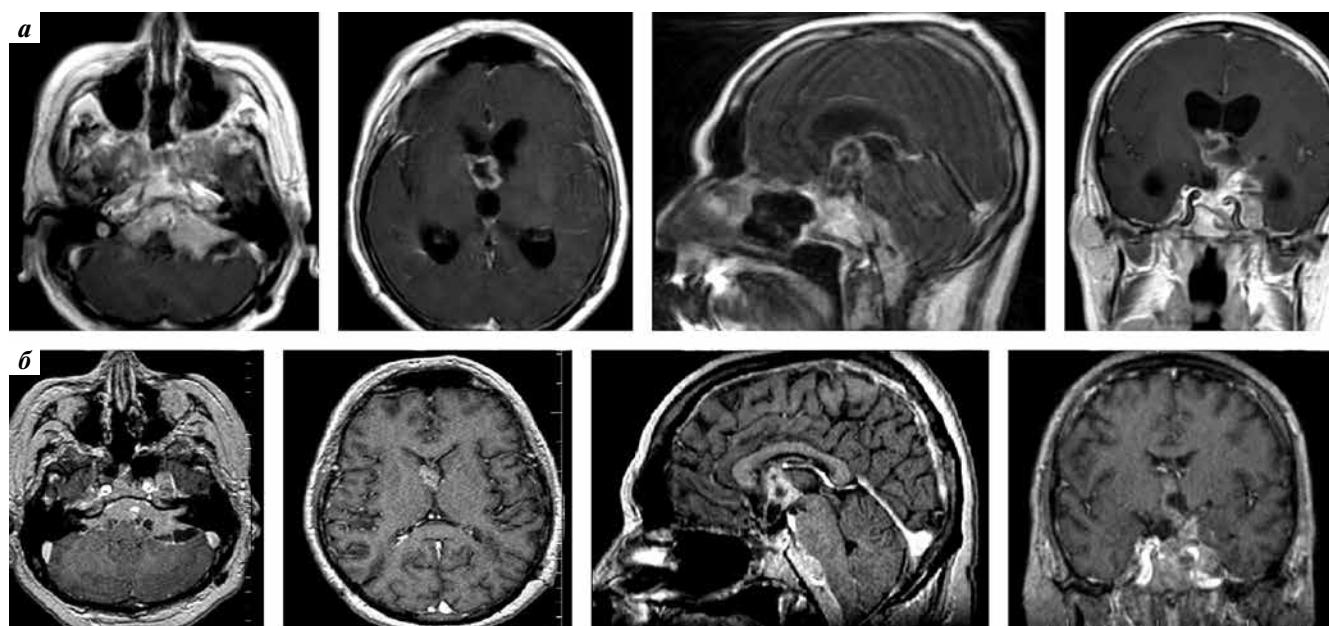


Рис. 3. Магнитно-резонансные томограммы пациента С.: а – до начала терапии темозоломидом; б – через 3 мес после начала терапии темозоломидом

Fig. 3. Magnetic resonance images of male patient S.: a – prior to temozolomide therapy; б – 3 months after the start of temozolomide therapy

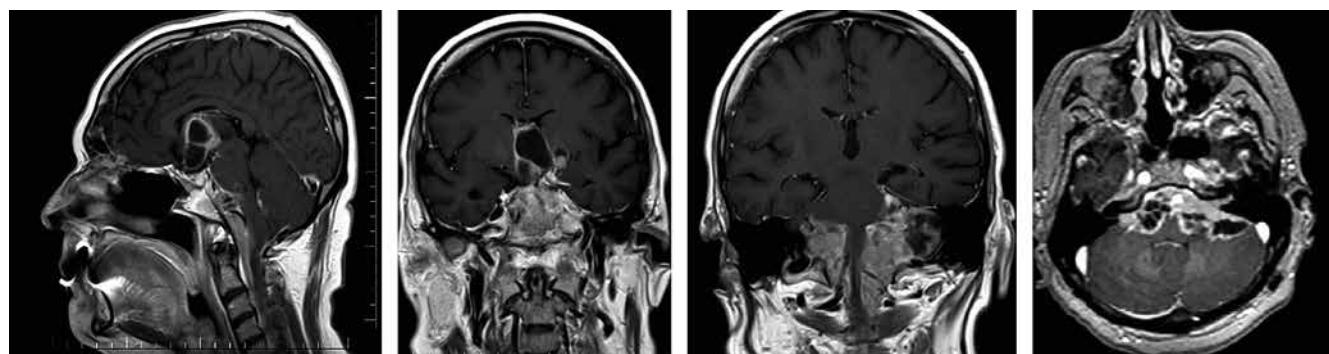


Рис. 4. Магнитно-резонансные томограммы пациента С. через 1,5 года после начала терапии темозоломидом. Отмечается рост опухоли

Fig. 4. Magnetic resonance images of male patient S. 1.5 years after the start of temozolomide therapy. Tumor growth is observed

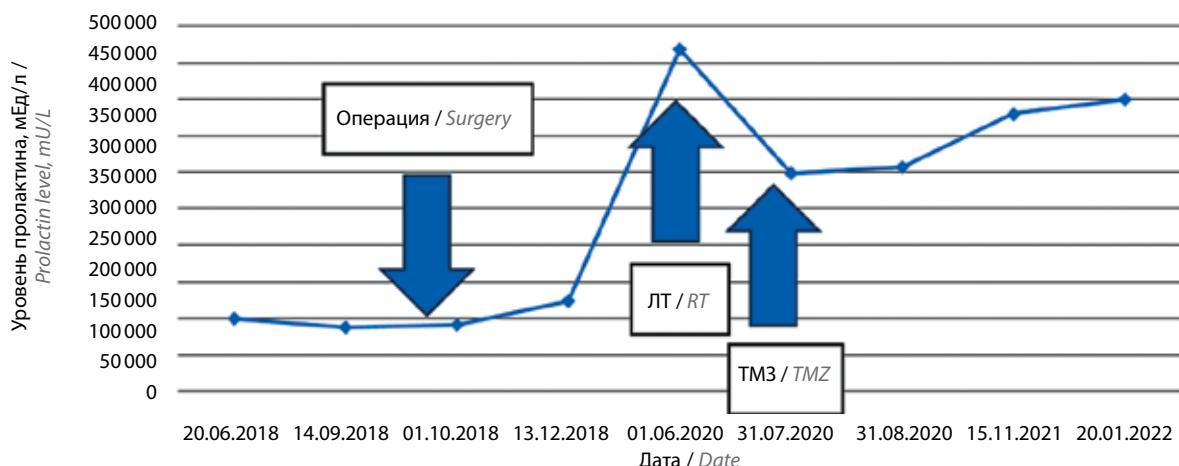


Рис. 5. Динамика уровня пролактина у пациента С. на фоне проводимого лечения. Здесь и на рис. 9: ЛТ – лучевая терапия; ТМЗ – терапия темозоломидом

Fig. 5. Prolactin level dynamics in patient S. during treatment. Here and on Fig. 9: RT – radiation therapy; TMZ – temozolomide therapy

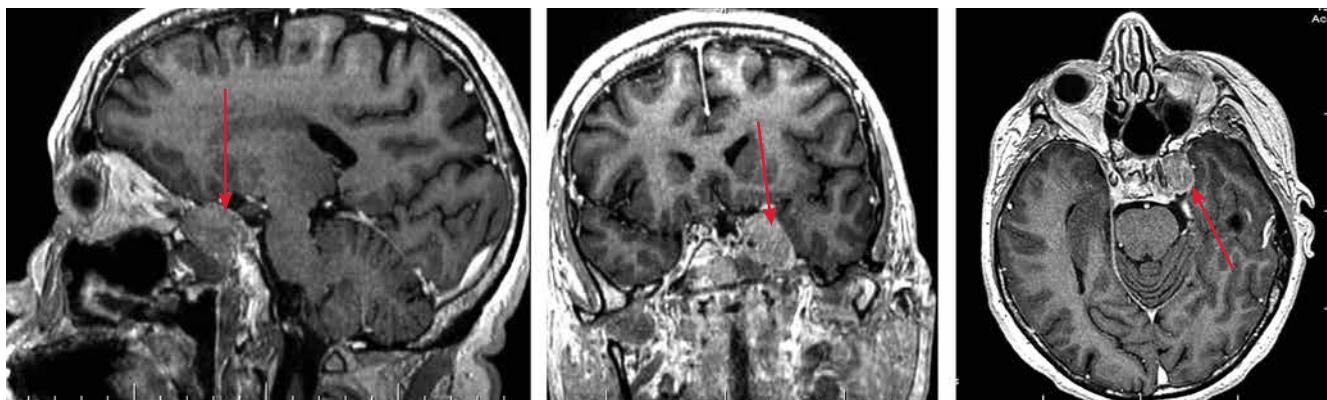


Рис. 6. Магнитно-резонансные томограммы пациентки Б. до лучевой терапии. Опухоль в области левого кавернозного синуса (стрелки)

Fig. 6. Magnetic resonance images of female patient B. prior to radiation therapy. Tumor in the left cavernous sinus (arrows)

При поступлении по данным МРТ выявлена эндо-супралатеро(С)селярная опухоль гипофиза. Уровень ПРЛ составил 36 676 мЕд/л (норма 40–530 мЕд/л). С учетом фармакорезистентного характера опухоли проведено ее субтотальное трансназальное удаление. При гистологическом исследовании обнаружены единичные митозы, ИМ Ki-67 – 12–14 %. После операции уровень ПРЛ снизился до 1172 мЕд/л.

Длительное время пациентка получала лечение каберголином (4 мг/нед) с последующей самостоятельной отменой терапии в связи с отсутствием эффекта. Через 4 года после 2-й операции у пациентки вновь появились боли в глазах и головные боли. Уровень ПРЛ составил 23 863 мЕд/л. Пациентка возобновила прием каберголина в дозе 4 мг/нед, однако на фоне приема препарата уровень ПРЛ не снизился (29 405 мЕд/л). При МРТ выявлен продолженный рост опухоли в левом кавернозном синусе (рис. 6). Через 5 лет после 2-й операции на линейном ускорителе Cyberknife проведен курс СЛТ в режиме гипофракционирования с СОД 30 Гр.

Через 2 года после лучевой терапии по данным МРТ роста опухоли не обнаружено, при этом структура опухоли стала кистозной (рис. 7). Также отмечено снижение уровня ПРЛ до 2428 мЕд/л (норма 102–496 мЕд/л) на фоне приема каберголина.

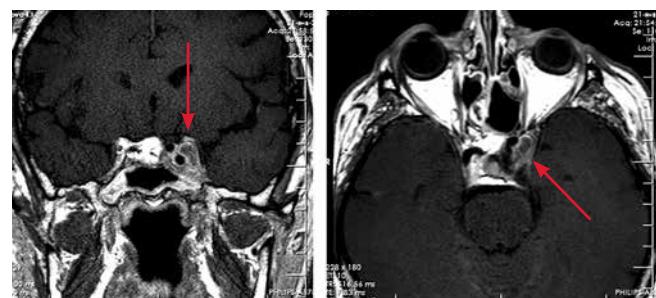


Рис. 7. Магнитно-резонансные томограммы пациентки Б. через 2 года после лучевой терапии. Частичная кистозная трансформация опухоли (стрелки)

Fig. 7. Magnetic resonance images of female patient B. 2 years after radiation therapy. Partial cystic transformation of the tumor

Через 5 лет после СЛТ у пациентки вновь появилось двоение в глазах. При МРТ выявлен продолженный рост опухоли (рис. 8), уровень ПРЛ повысился до 50679 мЕд/л. Констатирован агрессивный характер роста опухоли.

Начата терапия ТМЗ 200 мг/м²–390 мг по схеме 5/23, на фоне которой после 3 курсов уровень ПРЛ снизился до 15044 мЕд/л. После отмены ТМЗ через 6 мес отмечены увеличение уровня ПРЛ до 14970 мЕд/л, ухудшение состояния в виде нарастания глазодвигательных нарушений, в связи с чем вновь начата терапия ТМЗ, на фоне которой уровень ПРЛ постепенно снизился до 550 мЕд/л (рис. 9). Стоит отметить, что в начале каждого курса лечения ТМЗ у пациентки наблюдались выраженные тошнота и рвота.

При МРТ после 6 курсов ТМЗ отмечено уменьшение размеров опухоли (рис. 10). Глазодвигательные функции оставались стабильными.

Клиническое наблюдение 3

Пациент К., 29 лет, поступил в НМИЦ нейрохирургии с жалобами на головные боли, снижение либидо и потенции, снижение зрения. При обследовании обнаружена гормонально неактивная эндосупраселлярная опухоль гипофиза. Выполнено трансназальное удаление опухоли. При гистологическом исследовании выявлена аденома гипофиза с митозами и полиморфизмом ядер, ИМ Ki-67 – 5–6 %. При контрольной МРТ через 2 мес после операции в обоих кавернозных синусах определялась остаточная ткань опухоли, накапливающая контрастное вещество, в связи с чем через 5 мес после операции проведена СЛТ с СОД 54 Гр (рис. 11).

В течение нескольких лет пациент нигде не наблюдался. Через 6 лет при поступлении в НМИЦ нейрохирургии отмечены нарушение памяти, сонливость, элементы дезориентации. При МРТ выявлена гигантская

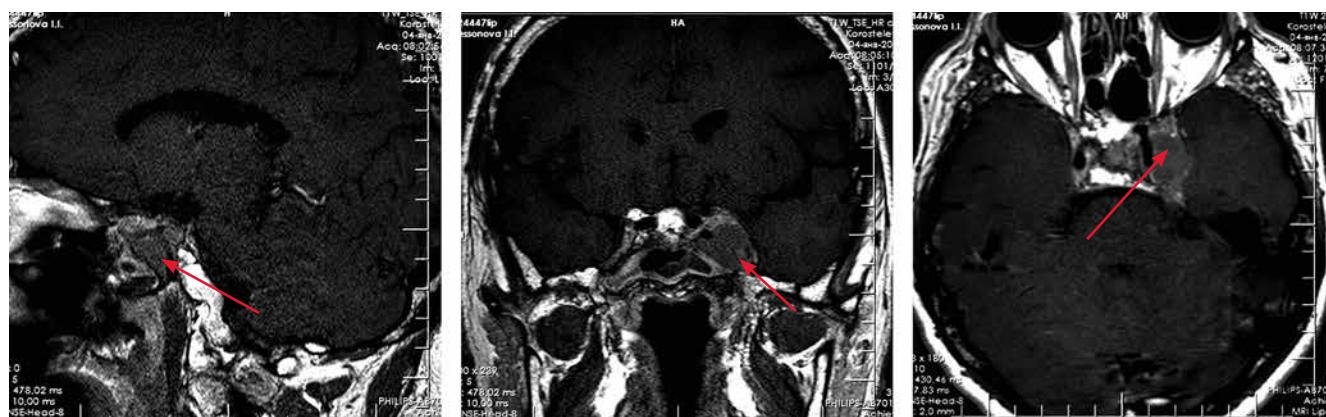


Рис. 8. Магнитно-резонансные томограммы пациентки Б. через 5 лет после лучевой терапии. Визуализируется продолженный рост опухоли (стрелки)

Fig. 8. Magnetic resonance images of female patient B. 5 years after radiation therapy. Continued tumor growth (arrows) is visualized

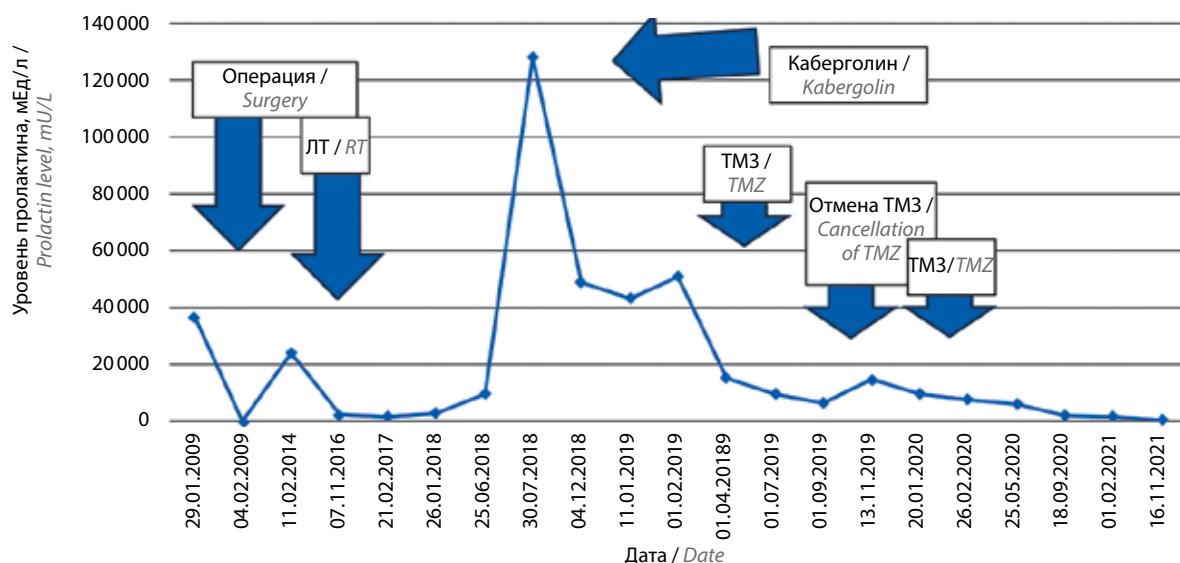


Рис. 9. Динамика уровня пролактина у пациентки Б. на фоне лечения

Fig. 9. Prolactin level dynamics in female patient B. during treatment



Рис. 10. Магнитно-резонансные томограммы пациентки Б. через 1,5 года после начала химиотерапии. Уменьшение размеров опухоли (стрелки)
Fig. 10. Magnetic resonance images of female patient B. 1.5 years after the start of chemotherapy. Decreased tumor size (arrows)

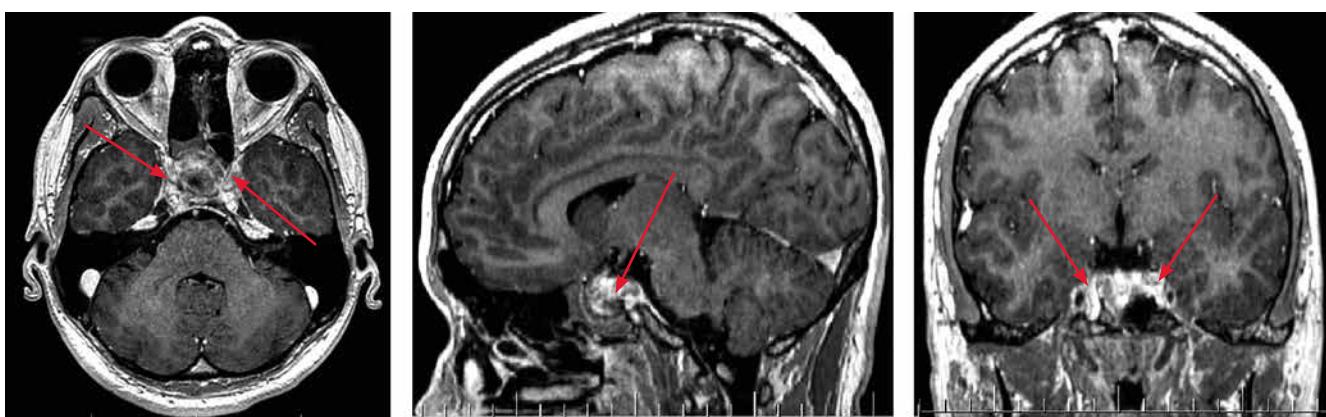


Рис. 11. Магнитно-резонансные томограммы пациента К. через 5 мес после операции, перед лучевой терапией. Стрелками указаны остатки опухоли
Fig. 11. Magnetic resonance images of male patient K. 5 months after surgery, prior to radiation therapy. Residual tumor is indicated by arrows

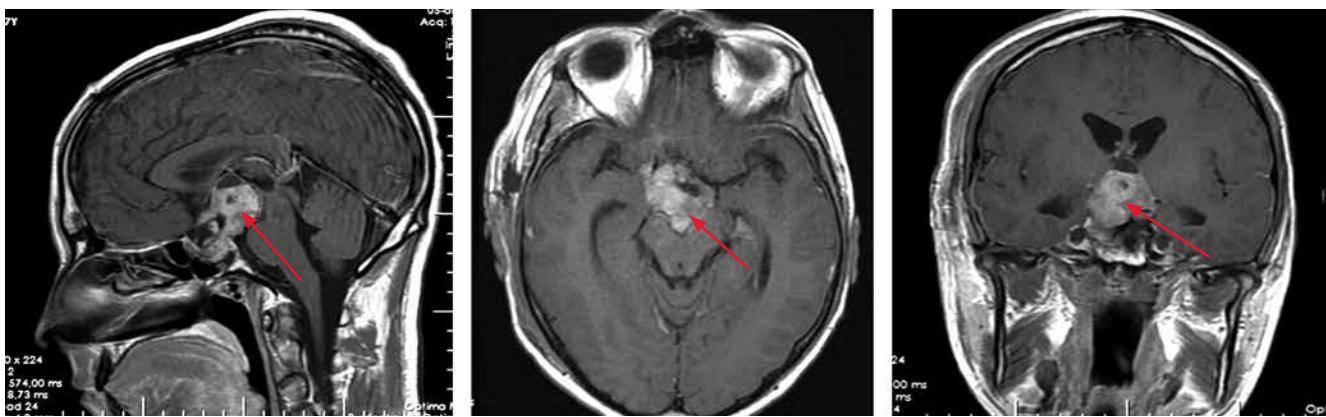


Рис. 12. Магнитно-резонансные томограммы пациента К. через 1 мес после повторной операции. Частичное удаление опухоли, регресс окклюзионной гидроцефалии. Стрелками указаны остатки опухоли
Fig. 12. Magnetic resonance images of male patient K. 1 month after repeat surgery. Partial resection of the tumor, regression of obstructive hydrocephalus. Residual tumor is indicated by arrows

эндосупраселлярная опухоль с развитием окклюзионной гидроцефалии (снимки недоступны). Выполнено частичное удаление опухоли транскраниальным доступом. По данным МРТ через 1 мес после операции обнаружены

остатки опухоли супрапатеро(D-S)селлярной локализации, гидроцефалия (рис. 12). Проведена СЛТ с СОД 57 Гц.

При контрольной МРТ через 6 мес значимой динамики в размерах опухоли не зафиксировано (рис. 13).

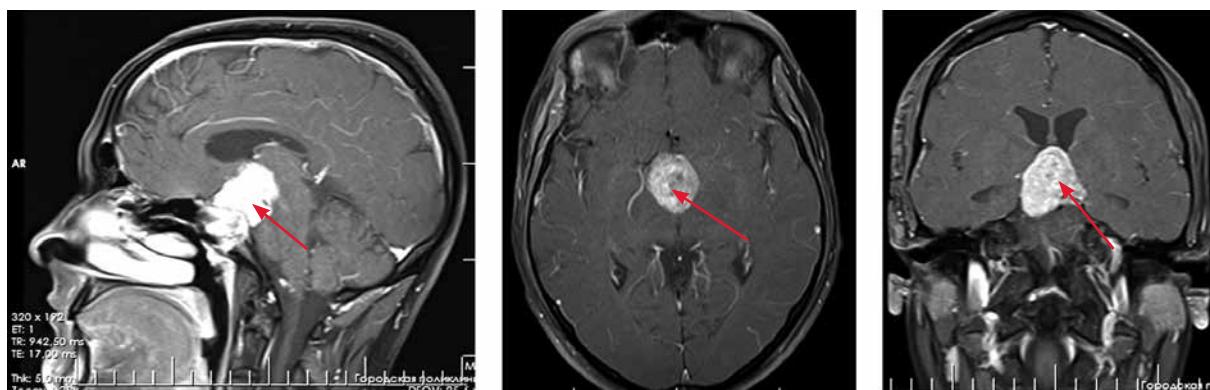


Рис. 13. Магнитно-резонансные томограммы пациента К. через 6 мес после 2-го курса лучевой. Стрелками указаны остатки опухоли
Fig. 13. Magnetic resonance images of male patient K. 6 months after the 2nd chemotherapy course. Residual tumor is indicated by arrows

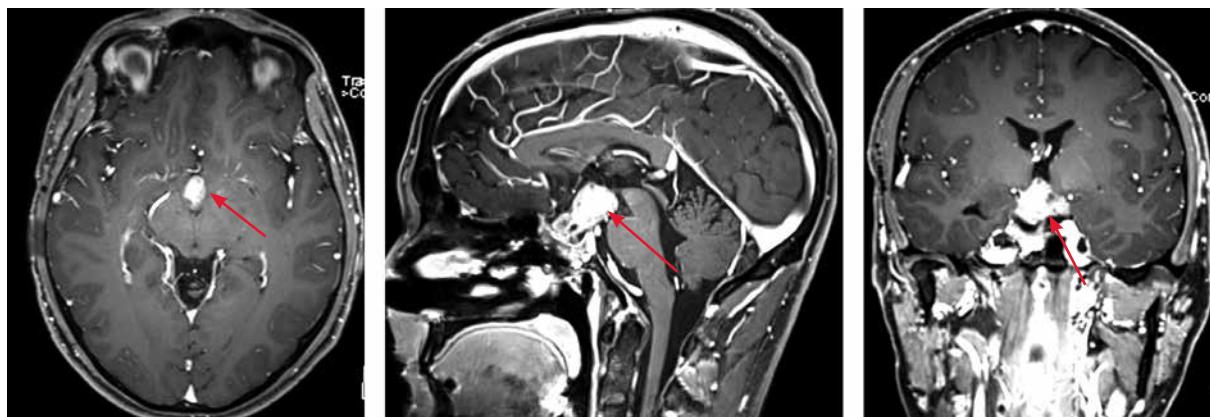


Рис. 14. Магнитно-резонансные томограммы пациента К. после 3 курсов терапии темозоломидом. Отмечается уменьшение опухоли (стрелки)
Fig. 14. Magnetic resonance images of male patient K. after 3 courses of temozolomide therapy. Tumor shrinkage (arrows) is observed

С учетом анамнеза, высокого показателя Ki-67, рецидивирующего характера заболевания и отсутствия положительной динамики в размерах опухоли после лучевого лечения констатирован агрессивный характер опухоли. Назначен ТМЗ 200 мг/м²–360 мг по схеме 5/23, на фоне чего после 3 курсов отмечено уменьшение размеров опухоли (рис. 14). Пациент продолжает терапию ТМЗ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Темозоломид представляет собой алкилирующее цитостатическое химиотерапевтическое средство 2-го поколения, относящееся к группе имидазотетразинов, которые были впервые синтезированы в 1987 г. [16]. ТМЗ метилирует О⁶-позицию гуанина в ДНК, что в итоге приводит к апоптозу клетки [17]. К настоящему времени в мировой литературе накоплено не так много работ, посвященных лечению агрессивных аденом гипофиза ТМЗ. Научное сообщество находится в начальной стадии изучения эффективности и целесообразности этой терапии, поскольку во многих случаях эффект ТМЗ носит временный характер при высокой частоте рецидивов и продолженного роста опухолей [3, 15].

В первых опубликованных отчетах об эффективности ТМЗ в лечении агрессивных аденом гипофиза сообщалось о положительном эффекте у 75 % пациентов, но более поздний (за последние 14 лет) анализ как больших, так и малых серий наблюдений показал среднюю эффективность терапии 45 %, что является более объективной оценкой [12–14]. Самая большая серия наблюдений пациентов с агрессивными аденомами гипофиза включает 125 человек [3]. Одно клиническое испытание монотерапии ТМЗ завершено в июле 2020 г., однако результаты еще не были опубликованы (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00601289>), также есть 2 клинических испытания по оценке эффективности лучевой терапии отдельно или в комбинации с ТМЗ (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04244708>) и эффективности комбинации капецитабина с ТМЗ (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03930771>).

Химиотерапию ТМЗ пациентам с аденомами гипофиза назначают только после того, как опухоль будет признана агрессивной, что стало возможным благодаря введению критериев агрессивности в руководстве Европейского общества эндокринологов 2018 г. Так, агрессивная аденома гипофиза не может быть диагностирована

непосредственно после 1-й операции в силу отсутствия специфических генетических или иммуногистохимических маркеров агрессивности. Диагноз устанавливают по скорости рецидивирования/продолженного роста опухоли и характеру ответа на стандартные методы лечения [2], что отдаляет назначение ТМ3 и, возможно, снижает вероятность благоприятного исхода заболевания. В нашей серии наблюдений с момента начала заболевания до подтверждения агрессивного характера роста опухоли (этот временной период совпадает с назначением ТМ3) прошло в среднем 8 лет. При этом опухоли стали агрессивными, несмотря на изначально радикальное удаление, что также было показано G. Raverot и соавт., которые отметили независимость агрессивности от результата 1-й операции по удалению опухоли [18]. Возраст пациентов, представленных в нашей работе, составил 29, 45 и 61 год, что несколько не соответствует данным литературы, согласно которым агрессивные аденомы гипофиза чаще встречаются у молодых пациентов [19, 20].

По данным J.S. Kim и соавт., чаще рецидивируют и, соответственно, приобретают статус агрессивных аденомы гипофиза крупных размеров [20], что отмечено и в нашей серии наблюдений (у 2 из 3 пациентов первоначально опухоли были крупных размеров). В нашей серии у 2 из 3 пациентов опухоль была ПРЛ-секретирующей, что соответствует данным литературы, согласно которым агрессивными чаще становятся гормонально активные опухоли [3, 21].

Безусловными преимуществами ТМ3 перед другими химиотерапевтическими препаратами являются возможность орального приема и его способность проникать через гематоэнцефалический барьер [13], при этом абсорбция препарата из желудочно-кишечного тракта практически не зависит от приема пищи [9].

Схемы применения ТМ3, представленные в разных публикациях, отличаются. В нашей работе мы использовали общепринятую терапевтическую дозировку: 150–200 мг/м² в сутки по схеме 5/28 [9]. Существуют также схемы 7/14 (150 мг/м²), 21/28 (85–100 мг/м²) [22] и 28/28 (50 мг/м²) [23]. Схемы 7/14 и 21/28 основаны на модели клеточной пролиферации Нортон–Саймона, согласно которой доза химиотерапии будет иметь фиксированную скорость уничтожения клеток, независимо от размера опухоли [24]. Уменьшение временного интервала между приемами препарата повышает эффективность терапии за счет снижения возможности клеточной регенерации между циклами [25]. Также применяется Stupp model (ТМ3 75 мг/м² в день в течение месяца параллельно с лучевой терапией с последующим переходом на курс 5/28 – суммарно до 6 мес), эффективность которой составляет около 76 % [14, 26, 27], что подтверждается данными и других авторов, отмечающих благоприятный эффект комбинации ТМ3 и лучевой терапии [3, 13]. Однако с учетом в целом небольшого количества

наблюдений говорить о преимуществах той или иной схемы преждевременно.

Для прогнозирования ответа опухоли на лечение ТМ3 ведется поиск генетических маркеров. Одним из факторов, определяющих положительный эффект терапии ТМ3, является низкая экспрессия в опухоли метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT). Так, полный ответ можно ожидать только в случае слабой экспрессии MGMT, в то время как при выраженной экспрессии MGMT даже частичный ответ встречается лишь в четверти случаев [3, 12, 28], что схоже с результатами при лечении злокачественных глиом [29]. Это связано с тем, что белок MGMT удаляет алкилированные участки ДНК и противодействует проапоптотическому эффекту ТМ3 [30].

В некоторых работах показано, что предиктором ответа опухоли на терапию ТМ3 является иммунопозитивность к белку, репарирующему ошибочно спаренные нуклеотиды (DNA mismatch repair protein, MSH6) [15, 31], однако в других работах эти данные опровергаются [12, 28]. В нашей работе ИМ Ki-67 >3 % и повышенное количество митозов выявлены у всех пациентов. ТМ3 оказался эффективен во всех 3 наблюдениях, тогда как в литературе отмечено отсутствие корреляции между наличием этих факторов и ответом на лечение [2, 12, 13, 15]. Интересно, что, по данным ряда авторов, гормонально активные аденомы гипофиза лучше отвечают на терапию ТМ3 [3, 32], в нашей серии наблюдений у обоих пациентов с проглатиномами достигнут ответ на терапию ТМ3 (как уменьшение опухоли, так и снижение уровня ПРЛ) уже после 1 курса химиотерапии.

Терапия ТМ3 требует тщательного наблюдения за состоянием пациента с акцентом на гематологические параметры и функцию печени [2]. Наиболее частыми осложнениями химиотерапии ТМ3 являются цитопения, слабость, тошнота и рвота [3]. В некоторых случаях цитопения приобретает выраженный характер, ввиду чего приходится прекращать терапию ТМ3 [13, 14, 33]. В нашей серии наблюдений ни у одного из пациентов не развились осложнения со стороны кроветворной системы, равно как ни у одного из пациентов на фоне химиотерапии ТМ3 не возникло гормональной недостаточности, что также было показано в работе M. Sherlock и соавт., которые отметили, что причиной последней, вероятно, является, лучевая терапия или хирургическое вмешательство [34]. У 1 пациента (клиническое наблюдение 2) отмечались тошнота и рвота на фоне приема препарата в начале каждого курса.

Сведений о продолжительности жизни пациентов с агрессивными аденомами гипофиза немного. Так, по данным D. Bengtsson и соавт., безрецидивная выживаемость выше у пациентов, у которых наблюдался ответ на лечение ТМ3, – 44 мес по сравнению с 16 мес у пациентов с отсутствием ответа на лечение [12].

Средняя продолжительная жизни пациентов с АОГ с момента постановки диагноза аденомы гипофиза составляет около 11 лет — с наиболее высокими показателями среди тех, у кого отмечался продолженный рост на фоне терапии ТМЗ [3]. Пятилетняя выживаемость пациентов с АОГ на фоне применения ТМЗ, по данным литературы, составляет 57,4 % [35].

Лечение пациентов с АОГ — крайне сложная задача, требующая мультидисциплинарного подхода. ТМЗ вселил определенную надежду на благоприятный

исход у этой категории пациентов, однако протокол лечения, сроки начала терапии и ее длительность остаются неизученными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее важным этапом решения проблемы лечения агрессивных аденом гипофиза является их раннее распознавание, что станет возможным лишь в случае выявления специфических маркеров агрессивности, которые, к сожалению, в настоящее время еще не обнаружены.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. 3rd edn. Lyon: IARC Press, 2004.
2. Raverot G., Burman P., McCormack A. et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2018;178(1):G1–24. DOI: 10.1530/EJE-17-0796
3. McCormack A., Dekkers O.M., Petersenn S. et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol* 2018;178(3):265–76. DOI: 10.1530/EJE-17-0933
4. Agustsson T.T., Baldvinsdottir T., Jonasson J.G. et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol* 2015;173(5):655–64. DOI: 10.1530/EJE-15-0189
5. Grupetta M., Mercieca C., Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary* 2013;16(4):545–53. DOI: 10.1007/s11102-012-0454-0
6. Karavitaki N. Prevalence and incidence of pituitary adenomas. *Ann Endocrinol (Paris)* 2012;73(2):79–80. DOI: 10.1016/j.ando.2012.03.039
7. Kovacs K., Horvath E., Syro L.V. et al. Temozolomide therapy in a man with an aggressive prolactin-secreting pituitary neoplasm: morphological findings. *Hum Pathol* 2007;38(1):185–9. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.07.014
8. Syro L.V., Uribe H., Penagos L.C. et al. Antitumour effects of temozolomide in a man with a large, invasive prolactin-producing pituitary neoplasm. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(4):552–3. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02653.x
9. Ortiz L., Syro L., Scheithauer B. et al. Temozolomide in aggressive pituitary adenomas and carcinomas. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67(Suppl 1):119–23. DOI: 10.6061/clinics/2012(Sup01)20
10. Fadul C.E., Kominsky A.L., Meyer L.P. et al. Pituitary carcinomas respond to temozolomide. *Neuro Oncol* 2004;6:374.
11. Zhu Y., Shahinian H., Hakimian B. et al. Temodar: novel treatment for pituitary carcinoma. *Abstr US Endocr Soc* 2004;138:43–5.
12. Bengtsson D., Schröder H.D., Andersen M. et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1689–98. DOI: 10.1210/jc.2014-4350
13. Losa M., Bogazzi F., Cannavo S. et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. *J Neurooncol* 2016;126(3):519–25. DOI: 10.1007/s11060-015-1991-y
14. Lasolle H., Cortet C., Castinetti F. et al. Temozolomide treatment can improve overall survival in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2017;176(6):769–77. DOI: 10.1530/EJE-16-0979
15. Hirohata T., Asano K., Ogawa Y. et al. DNA Mismatch Repair Protein (MSH6) correlated with the responses of atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas to temozolomide: the National Cooperative Study by the Japan Society for Hypothalamic and Pituitary Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(3):1130–6. DOI: 10.1210/jc.2012-2924
16. Stevens M.F., Hickman J.A., Langdon S.P. et al. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res* 1987;47(22):5846–52.
17. Knizhnik A.V., Roos W.P., Nikolova T. et al. Survival and death strategies in glioma cells: autophagy, senescence and apoptosis triggered by a single type of temozolomide-induced DNA damage. *PLoS One* 2013;8(1):e55665. DOI: 10.1371/journal.pone.0055665
18. Raverot G., Dantony E., Beauvy J. et al. Risk of recurrence in pituitary neuroendocrine tumors: a prospective study using a five-tiered classification. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(9):3368–74. DOI: 10.1210/jc.2017-00773
19. Trouillas J., Roy P., Sturm N. et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol* 2013;126(1):123–35. DOI: 10.1007/s00401-013-1084-y
20. Kim J.S., Lee Y.S., Jung M.J., Hong Y.K. The predictive value of pathologic features in pituitary adenoma and correlation with pituitary adenoma recurrence. *J Pathol Transl Med* 2016;50(6):419–25. DOI: 10.4132/jptm.2016.06.30
21. Delgrange E., Daems T., Verhelst J. et al. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol* 2009;160(5):747–52. DOI: 10.1530/EJE-09-0012
22. Bush Z.M., Longtine J.A., Cunningham T. et al. Temozolomide treatment for aggressive pituitary tumors: correlation of clinical outcome with O⁶-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation and expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):E280–90. DOI: 10.1210/jc.2010-0441
23. Moshkin O., Syro L., Scheithauer B. et al. Aggressive silent corticotroph adenoma progressing to pituitary carcinoma. The role of temozolomide therapy. *Hormones* 2011;10:162–7. DOI: 10.14310/horm.2002.1307
24. Clarke J.L., Iwamoto F.M., Sul J. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy followed by either dose-dense or metronomic temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3861–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7944
25. Liu L., Gerson S.L. Targeted modulation of MGMT: clinical implications. *Clin Cancer Res* 2006;12(2):328–31. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2543
26. Zhong C., Yin S., Zhou P., Jiang S. Pituitary atypical adenoma or carcinoma sensitive to temozolomide combined with radiation therapy: a case report of early identification and management. *Turk Neurosurg* 2014;24(6):963–6. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.9629-13.1

27. Kamiya-Matsuoka C., Cachia D., Waguespack S.G. et al. Radiotherapy with concurrent temozolamide for the management of extraneural metastases in pituitary carcinoma. *Pituitary* 2016;19(4):415–21. DOI: 10.1007/s11102-016-0721-6
28. Zacharia B.E., Gulati A.P., Bruce J.N. et al. High response rates and prolonged survival in patients with corticotroph pituitary tumors and refractory cushing disease from capecitabine and temozolamide (CAPTEM). *Neurosurgery* 2014;74(4):E447–55. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000251
29. Hegi M.E., Diserens A.-C., Gorlia T. et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolamide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):997–1003. DOI: 10.1056/NEJMoa043331
30. Almalki M.H., Aljoaib N.N., Alotaibi M.J. et al. Temozolamide therapy for resistant prolactin-secreting pituitary adenomas and carcinomas: a systematic review. *Hormones (Athens)* 2017;16(2):139–49. DOI: 10.14310/horm.2002.1729
31. Murakami M., Mizutani A., Asano S. et al. Mechanism of acquiring temozolamide resistance during transformation of atypical prolactinoma into prolactin-producing pituitary carcinoma: case report. *Neurosurgery* 2011;68(6):E1761–7. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318217161a
32. Halevy C., Whitelaw B.C. How effective is temozolamide for treating pituitary tumours and when should it be used? *Pituitary* 2017;20(2):261–6. DOI: 10.1007/s11102-016-0745-y
33. Bruno O.D., Juárez-Allen L., Christiansen S.B. et al. Temozolamide therapy for aggressive pituitary tumors: results in a small series of patients from Argentina. *Int J Endocrinol* 2015;2015:587893. DOI: 10.1155/2015/587893
34. Sherlock M., Reulen R.C., Alonso A.A. et al. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11):4216–23. DOI: 10.1210/jc.2009-1097
35. Ji Y., Vogel R.I., Lou E. Temozolamide treatment of pituitary carcinomas and atypical adenomas: systematic review of case reports. *Neurooncol Pract* 2016;3(3):188–95. DOI: 10.1093/nop/npv059

Вклад авторов

П.Л. Калинин, Л.И. Астафьева, И.В. Чернов, Г.Л. Кобяков, Д.В. Фомичев, Ю.Ю. Трунин: сбор данных для анализа, наблюдение за пациентами, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

P.L. Kalinin, L.I. Astafyeva, I.V. Chernov, G.L. Kobyakov, D.V. Fomichev, Yu.Yu. Trunin: collecting data for analysis, monitoring patients, reviewing the literature on the topic of the article, article writing the text of the.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.Л. Калинин / P.L. Kalinin: <https://orcid.org/0000-0001-9333-9473>
 Л.И. Астафьева / L.I. Astafyeva: <https://orcid.org/0000-0003-4480-1902>
 И.В. Чернов / I.V. Chernov: <https://orcid.org/0000-0002-9789-3452>
 Г.Л. Кобяков / G.L. Kobyakov: <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>
 Д.В. Фомичев / D.V. Fomichev: <https://orcid.org/0000-0002-5323-1000>
 Ю.Ю. Трунин / Yu.Yu. Trunin: <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local ethics committee of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study and to publications of their data.