

КОРТИКОТРОПИНОМА С МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ В ЗАДНЮЮ ЧЕРЕПНУЮ ЯМКУ

В.Н. Азизян¹, Е.И. Марова¹, А.Ю. Григорьев¹, А.М. Лапшина¹, Е.А. Карселадзе¹, А.И. Карселадзе²,
А.Х. Бежашев², И.А. Воронкова¹

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ, ²РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Представлено описание клинического наблюдения агрессивной кортикотропиномы с метастазированием в заднюю черепную ямку после проведения двух нейрохирургических удалений, гамма-терапии. В статье приведены клинические, рентгенологические, патоморфологические и иммуногистохимические данные.
Ключевые слова: агрессивная аденома гипофиза, агрессивная кортикотропинома, карцинома гипофиза.

The case report of aggressive adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-secreting pituitary adenoma with metastases into posterior cranial fossa after two surgical operations (transcranial and endoscopic endonasal interventions) and radiotherapy is presented. This article enlightens the clinical, neuroradiological, histological and immunohistochemical data of the presented patient.

Key words: aggressive pituitary adenoma, aggressive adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secreting pituitary adenoma, pituitary carcinoma.

Аденомы гипофиза — опухоли, развивающиеся из клеток аденогипофиза, составляют до 10—15% от всех объемных образований головного мозга [12, 13].

Хотя большинство аденом гипофиза являются доброкачественными опухолями, для многих из них (до 55%) характерен инвазивный рост в окружающие ткани (твердую мозговую оболочку, костные структуры). В ряде случаев они могут иметь с клинической точки зрения более агрессивное развитие (быстрый и частый рецидив, значительный рост или отсутствие должного эффекта от проводимой стандартной терапии) [14, 15].

По классификации ВОЗ от 2004 г. аденомы гипофиза разделяют на типичные, атипичные и карциномы. Большинство аденом являются типичными, для них характерны редкие митозы, уровень пролиферации Ki-67 менее 3%. Для атипичных аденом характерно такие морфологические признаки, как инвазивный рост, более высокий митотический индекс, уровень индекса пролиферации Ki-67 равный или более 3%, а также экспрессия белка p53. Частота атипичных аденом колеблется от 2,7 до 15%. Для аденокарцином характерно развитие как краниоспинальных, так и системных метастазов, несмотря на то что все классические морфологические признаки, характерные для злокачественных опухолей, могут и не наблюдаться (полиморфизм, атипия ядер, митозы). Карциномы встречаются редко и составляют около 0,2% от всех опухолей гипофиза [16].

По данным ряда авторов, к опухолям с более высокой вероятностью инвазивного роста или рецидивирования относят тиреотропиномы, макропролактиномы (особенно у мужчин), гормонально неактивные опухоли, в том числе и гормонально «немые» кортикотропиномы, имеющие положительную реакцию на аденокортикотропный гормон (АКТГ) при иммуногистохимическом исследовании, но без клинических

признаков гиперкортицизма [7]. Как было указано выше, патоморфологические признаки злокачественного роста часто отсутствуют у подобных опухолей, что вносит определенные трудности при постановке диагноза и определении дальнейшего прогноза и выбора тактики лечения [1—3, 5].

Однако, несмотря на данную классификацию аденом гипофиза по ВОЗ, нет четкой корреляции между их гистологической картиной и биологическим поведением. Часто типичные аденомы могут проявлять себя более агрессивно, чем атипичные или карциномы [17].

Приводим редкое наблюдение кортикотропиномы с метастазированием в заднюю черепную ямку.

Клиническое наблюдение

Пациент М., 42 лет, поступил в отделение нейроэндокринологии Эндокринологического научного центра в феврале 2011 г. с жалобами на увеличение массы тела в течение 6 мес, округление и покраснение лица, повышение артериального давления, двоение в глазах, шаткость походки.

Манифестация заболевания с сентября 2007 г., когда стал отмечать выпадение полей зрения. При осмотре офтальмолога выявлена битемпоральная гемианопсия и атрофия зрительных нервов. По данным МРТ головного мозга от 26.03.08, было выявлено объемное образование хиазмально-селлярной области с эндо-супра-инфраселлярным ростом (рис. 1). В апреле 2008 г. проведена транскраниальная аденомэктомия. По результатам гистологического исследования — крупноклеточная хромофобная аденома гипофиза. После операции стал отмечать увеличение массы тела (на 10 кг), постепенное изменение внешности (округление черт лица, увеличение живота).

В сентябре 2008 г. был проведен курс гамма-терапии с 4 полей, конформно, в суммарной

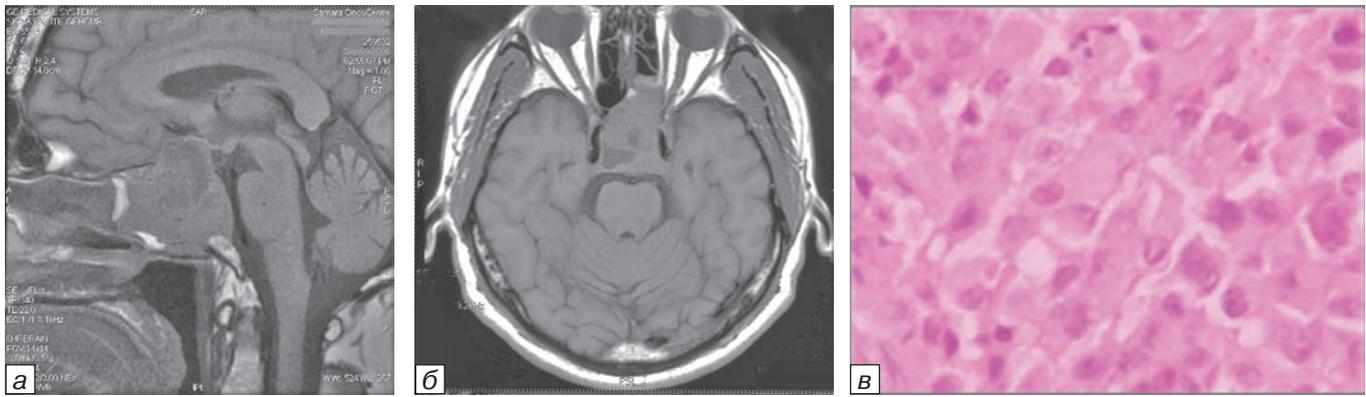


Рис. 1. Эндо-супра-инфраселлярная аденома гипофиза. А, б на МР-томограммах в режиме Т1 до проведения транскраниального удаления опухоли; в — гистологическая структура опухоли (x 400) (окраска гематоксилин и эозином).
 Fig. 1. Pituitary adenoma with endo-supra-infrasellar extensions. A, б MRI (T1) before transcranial removal of tumor; в — histological structure of tumor(x 400) (hematoxylin and eosin stain).

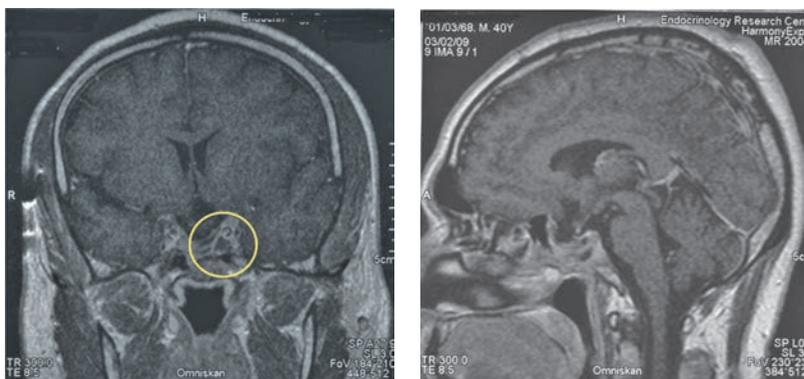


Рис. 2. МРТ головного мозга после первой операции и гамма-терапии. а — визуализируется остаточная ткань опухоли (обведена желтым контуром); б — опухоль в задней черепной ямке отсутствует.
 Fig. 2. Brain MRI after first operation and radiotherapy. а — the residual tissue of tumor is marked by yellow contour; б — there is no mass lesion in posterior cranial fossa

очаговой дозе 50 Грей. В последующем больной стал отмечать периодическое выделение прозрачной бесцветной жидкости из носа.

В феврале 2009 г. поступил на стационарное лечение в ФГБУ ЭНЦ была диагностирована назальная ликворея. При обследовании по данным гормонального анализа крови: кортизол утром — 97,0 нмоль/л (123 — 626), вечером — 48,4 нмоль/л (46 — 270), АКТГ утром — 115,6 пг/мл (7,0 — 66,0) вечером — 101,8 пг/мл (0 — 30). Уровень свободного кортизол в суточной моче от 05.02.09: 18,9 нмоль/л (60,0 — 413,0).

По данным МРТ-исследования головного мозга в полости турецкого седла определяется ткань неоднородной структуры (с множественными кистозными изменениями), размерами до 1,7 x 2,2 x 2,1 см, умеренно и неоднородно накапливающая контрастное вещество (рис. 2).

В связи с наличием назальной ликвореи и остатков опухоли были проведены трансназальное удаление остаточной ткани аденомы гипофиза и пластика ликворной фистулы. По данным гистологического исследования (рис. 3): базофильная аденома гипофиза. При иммуногистохимическом

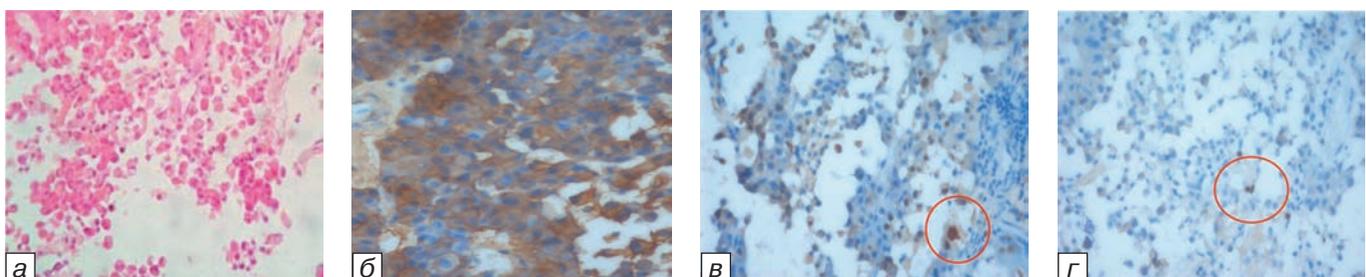


Рис. 3. Гистологическое строение ткани удаленной аденомы гипофиза после второй операции. А — фрагменты аденомы гипофиза из оксифильных и хромофобных клеток (окраска гематоксилином и эозином) (x20); б — иммуноэкспрессия АКТГ в клетках опухоли (x40); в — иммуноэкспрессия P53 (ядра клеток с экспрессией окрашены в темно-коричневый цвет); г — иммуноэкспрессия Ki-67 (до 2,3%) (x20).
 Fig. 3. The histological structure of tissue of removed pituitary adenoma after the second operation. А — the fragments of pituitary adenoma consisting of oxyphilic and chromophobe cells (hematoxylin and eosin stain) (x20); б — immunoeexpression of ACTH in tumor cells (x40); в — immunoeexpression of P53 (cell nuclei with expression are colored with deep brown); г — immunoeexpression of Ki-67 (up to 2,3%) (x20).

исследовании клетки опухоли дают положительную реакцию на АКТГ (60% клеток), кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) и дофаминовые рецепторы 2-го типа. Уровень Ki-67 — 2,3%, p53 — положительный.

После проведенного эндоскопического трансназального удаления аденомы гипофиза наблюдали регресс симптомов заболевания. В послеоперационном периоде развились надпочечниковая недостаточность, вторичный гипотиреоз, в связи с чем проведена гормональная заместительная терапия глюкокортикостероидами, которые пациент принимал в течение 1,5 лет, L-тироксин в дозе 50 мкг в сутки.

По данным МРТ головного мозга через 1 год после второй операции визуализирована остаточная ткань аденомы гипофиза размерами 2,6 x 1,6 см. Еще через 6 мес стало повышаться артериальное давление, стала беспокоить головная боль, появилось двоение в глазах. Вновь стало отмечаться кушингоидное изменение внешности.

В неврологическом статусе: диплопия, усиливающаяся при взгляде вверх и вправо. Грубый горизонтальный маятникообразный нистагм, при взгляде вверх — ротаторный. Нарушение координации. Атаксия.

При гормональном исследовании крови: АКТГ утром 729,0 пг/мл (7—66), вечером 647,6 пг/мл

(0—30), кортизол утром 856,6 нмоль/л (123—626), вечером 748,1 нмоль/л (45—270), ТТГ 0,259 мМЕ/л (0,250—3,500), Т4 свободный 9,6 пмоль/л (9,0—20,0), Т3 свободный 3,5 пмоль/л (2,5—5,5), пролактин 64,1 МЕ/л (60—510), пролактин биоактивный 38 мМЕ/л (73—380), СТГ 0,1 нг/мл (0—1,2), тестостерон 1,6 нмоль/л (11,0—33,5), ФСГ 4,0 Ед/л (1,6—9,7), ЛГ 0,8 Ед/л (2,5—11,0).

Суточная экскреция свободного кортизола 6958 нмоль/сут (60 — 413). Малая дексаметазоновая проба отрицательная.

По данным МРТ головного мозга от 24.02.2011 выявлено гидроцефальное расширение желудочковой системы. В области правого мосто-мозжечкового отверстия и верхней части позвоночного канала определялось объемное образование, накапливающее контрастное вещество, размерами 6,1 x 3,5 x 4,6 см, неправильной формы, неоднородной структуры с множественными кистами. В полости расширенного, деформированного турецкого седла слева и в области левого кавернозного синуса определяется продолженный рост аденомы гипофиза, размеры опухоли 1,7 x 2,5 x 2,1 см (рис. 4).

На основании проведенного исследования был диагностирован продолженный рост аденомы гипофиза. Опухоль правого мостомозжечкового угла с распространением в позвоночный канал.

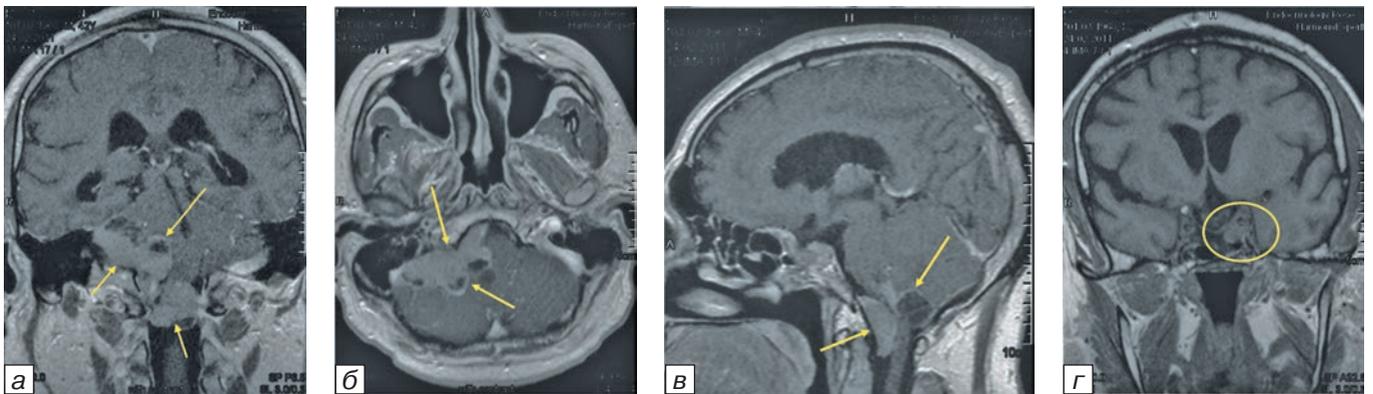


Рис. 4. На фронтальных (а), аксиальных (б) и сагиттальных (в) МРТ снимках в области правого мосто-мозжечкового угла, краниовертебрального перехода визуализируется кистозная опухоль (указана желтыми стрелками), интенсивно накапливающая контрастное вещество; г — продолженный рост опухоли (обведена желтым) в sella-рной области.
Fig. 4. The cystic mass lesion (shown by yellow arrows) with intense accumulation of contrast agent is observed at the region of right cerebello-pontine angle and craniovertebral junction (frontal (a), axial (б) and sagittal (в) MRi scans); г — continued tumor growth (marked by yellow) in sellar region.

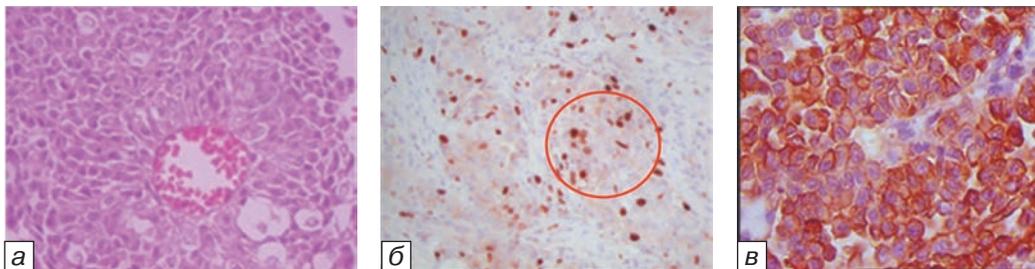


Рис. 5. Гистологическая структура опухоли: а — (x 200) (окраска гематоксилин и эозином); б — экспрессия Ki-67 (до 5 %) (x 200); окрашенные в темно-коричневый цвет ядра (обведены красным контуром); в — положительная иммуногистохимическая реакция на АКТГ (x 250); коричневая окраска цитоплазмы.
Fig. 5. The histological structure of tumor: а — (x 200) (hematoxylin and eosin stain); б — expression of Ki-67 (up to 5 %) (x 200); cell nuclei with expression are colored with deep brown (marked by red contour); в — positive immunohistochemical reaction to ACTH (x 250); brown coloration of cytoplasm.

22.03.2011 г. выполнено удаление петрокли-
вальной опухоли справа, распространявшейся
в позвоночный канал. При интраоперационной
ревизии обнаружена опухоль серо-малиново-
го цвета, разнородной консистенции, местами
инфильтрировавшая твердую мозговую обо-
лочку задней поверхности пирамиды височной
кости.

По данным гистологического исследования на
основании микроскопической и иммуногистохи-
мической картины опухоль была расценена как
атипичная кортикотропинома.

При иммуногистохимическом исследовании
выявлена экспрессия опухолевыми клетками ЦК
(цитокератин) — 18, синаптофизина, хромогра-
нина А и АКТГ, число положительных к Ki-67
ядер в зонах наиболее активной пролиферации
составляет не более 5% (рис. 5).

При сравнении образцов ткани опухоли, полу-
ченных после второй и третьей операций, выра-
женных различий в строении кортикотропином
не обнаружено, однако отмечается рост пролифе-
ративной активности в виде повышения индекса
метки Ki-67 с 2,3 до 5%.

В послеоперационном периоде развился парез
лицевого нерва, двусторонний бульбарный син-
дром, что потребовало наложения трахеостомы.
Отмечена нормализация показателей артериально-
го давления, гликемии, снижение уровня АКТГ до
16,5 пмоль/л (1,5—14), кортизола до 87,7 нмоль/л
(170—550), что свидетельствовало о возникнове-
нии надпочечниковой недостаточности, в связи с
чем назначена заместительная глюкокортикоидная
терапия. Пациент для дальнейшего лечения был

переведен медицинское учреждение по месту жи-
тельства.

Через 10 мес после операции на контрольных
МР-снимках головного мозга в области правой
гемисферы мозжечка определяется объемное об-
разование неправильной формы, с нечеткими,
неровными контурами, с участками кистозной
структуры, общим размером 2,3 x 2,2 см. В поло-
сти турецкого седла аденома размерами 2,8 x 2,1 см,
распространяющаяся в просвет основной пазухи
и в левый кавернозный синус (рис. 6).

В анализе крови на гормоны на фоне пре-
жней заместительной терапии отмечается повы-
шение уровня АКТГ до 277,10 пг/мл (7,9—66,1),
кортизол утром 508,07 нмоль/л (150,0—770,0),
пролактин 82,16 мМЕ/мл (105,0—540,0), ТТГ 0,26
мкМЕ/мл (0,23—3,4). Полученные данные сви-
детельствовали о продолженном росте опухоли.
Было предложено хирургическое лечение, одна-
ко на тот момент пациент воздержался от его
проведения. При контрольной МРТ в мае 2012
г. был выявлен спонтанный регресс опухоли в
правом мосто-мозжечковом углу, но дальнейшая
отрицательная динамика в росте эндо-супра-
латеро(S)инфраселлярной опухоли (рис. 7).

Пациенту была рекомендована лучевая тера-
пия, однако она не была проведена по неизвес-
тным причинам. При повторной МРТ в ноябре
2012 г. визуализирован дальнейший значимый
рост аденомы гипофиза (рис. 8).

Состояние пациента резко ухудшилось в июне
2013 г. в связи с развитием острого нарушения
мозгового кровообращения, в результате чего па-
циент умер.

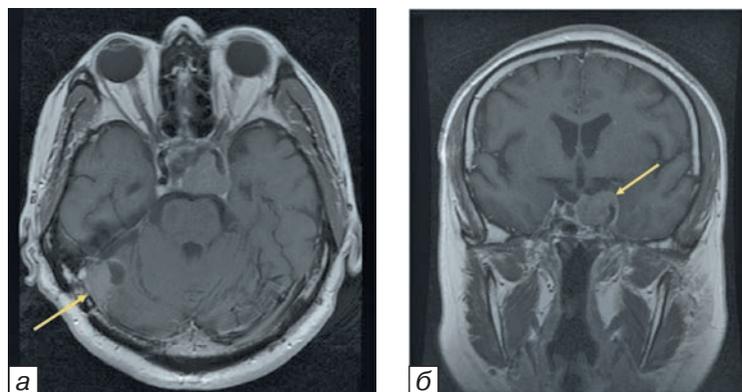


Рис. 6. Контрольные МР-томограммы с контрастным усилением; а — выявляется остаточная ткань опухоли в области правого гемисферы мозжечка; б — выраженный рост аденомы гипофиза в селлярной области — эндо-супра-латеро(S)селлярный рост. Опухоль указана желтыми стрелками.

Fig. 6. The control MRI scans with contrast enhancement; a — the residual tumor tissue is revealed at the region of right cerebellar hemisphere; б — the expressed growth of pituitary adenoma in sellar region — endo-supra-latero(S)sellar extension. The tumor is marked by yellow arrows.

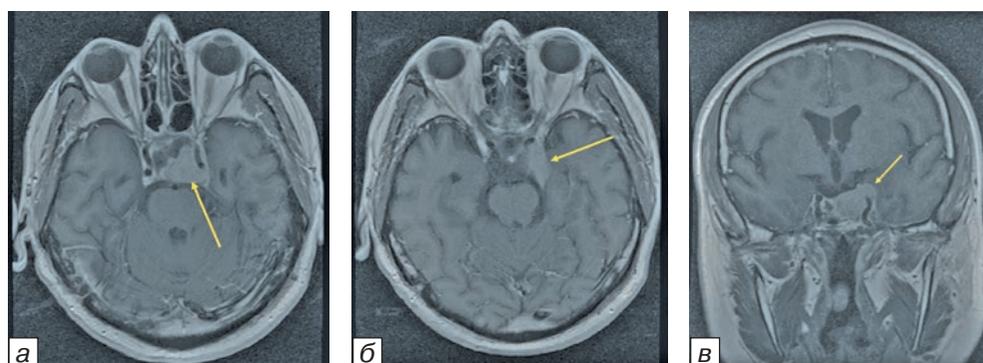


Рис. 7. Динамика роста опухоли (указана желтыми стрелками). а — регресс опухоли в области правой гемисферы мозжечка; б и в — отрицательная динамика в эндо-супра-латеро(S)селлярной аденомы гипофиза.

Fig. 7. The dynamics of tumor growth (yellow arrows). а — tumor regress in right cerebellar hemisphere; б and в — negative growth of endo-supra-latero(S)sellar pituitary adenoma.

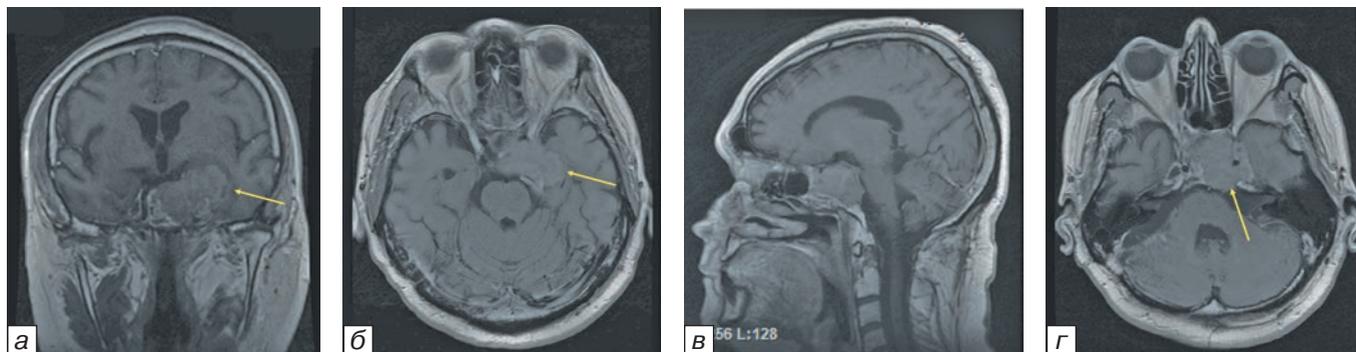


Рис. 8. Дальнейший рост опухоли (указана желтыми стрелками) с компрессией медиальных отделов левой височной доли. А — коронарный, б — горизонтальный, в — сагиттальный срезы; г — опухоль в области правой гемисферы мозжечка не визуализируется.

Fig. 8. The continued tumor growth (yellow arrows) with compression of medial parts of temporal lobe. A — coronal, б — horizontal, в — sagittal scans; г — there is no tumor in right cerebellar hemisphere.

Обсуждение

В описанном клиническом наблюдении гиперкортицизм носил фазовый характер. Заболевание манифестировало с нарушения зрительных функций. В дальнейшем после транскраниального удаления аденомы гипофиза неоднократно отмечалось повышение уровня АКТГ, появились клинические признаки гиперкортицизма. После трансназального удаления остаточной опухоли гипофиза развилась надпочечниковая недостаточность. Несмотря на радикальность проведенного оперативного вмешательства, рано был зафиксирован рецидив гиперкортицизма, связанный с продолженным ростом остаточной опухоли гипофиза и метастазированием ее в правый мосто-мозжечковый угол. После удаления опухоли петроклиальной области вновь наблюдалось клиническое и биохимическое улучшение состояния пациента.

Подобный агрессивный рост аденомы гипофиза с отдаленным распространением в структуры центральной нервной системы и другие органы и системы характерен для карциномы [9]. Чаще всего подобные опухоли в начале заболевания представляют собой гормонально неактивные макроаденомы гипофиза и выявляются лишь при появлении симптомов компрессии окружающих структур. У представленного в нашем наблюдении пациента опухоль первоначально компримировала хиазму с развитием хиазмального синдрома.

Наиболее сложным является вопрос о нозологической спецификации опухоли [11]. В предлагаемых современными классификациями новообразований гипофиза имеется рубрика «рак гипофиза», но этот диагноз скорее клинический, а не морфологический. Расценить опухоль гипофиза как карциному можно только ретроспективно, имея доказательства о наличии метастазов. Такие морфологические параметры, как клеточный полиморфизм, показатели пролиферативной активности опухолевых клеток, инвазия в окружающие структуры играют незначительную

роль при установлении прогноза при аденомах гипофиза [5, 6]. Несмотря на то что по данным гистологического и иммуногистохимического исследований у данного пациента верифицирована атипичная аденома гипофиза, нельзя исключить с учетом наличия метастаза в заднюю черепную ямку у пациента развитие аденокарциномы гипофиза.

В онкоморфологии имеется мнение о том, что формально морфологическая структура опухоли может не соответствовать ее биологии. В этом направлении необходимо проводить исследования для поиска прогностических маркеров иного характера, а именно молекулярно-генетического типа [10].

При поисках причин диссеминации процесса не следует сбрасывать со счетов и другие факторы анатомо-физиологического характера. Общеизвестно, что нейрохирургические вмешательства часто не абластичны. Возможно, у отдельных больных в результате хирургического лечения могут быть нарушены барьерные механизмы церебрального крово- и ликворообращения, что может способствовать дальнейшей диссеминации опухолевых клеток в соседние анатомические структуры головного мозга.

Учитывая характер роста и распространения подобных опухолей, необходим комплексный подход к их лечению [4, 8]. Методом выбора на данном этапе является максимально радикальное удаление опухоли в комбинации с радиохирургией, и возможно, химиотерапией.

В заключение следует указать на то, что в настоящее время нет четких прогностически значимых маркеров как клинических, так и иммуногистохимических, которые позволяют определить агрессивность аденомы гипофиза. Необходимо отметить, что ведутся разработки новых иммуногистохимических маркеров, что позволит своевременно диагностировать «агрессивные» аденомы гипофиза и тем самым дать возможность проводить адекватное лечение больных с такими опухолями.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Азизян Вилен Неронович — кандидат медицинских наук, нейрохирург, старший научный сотрудник ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ, e-mail: vazizyan@mail.ru

Марова Евгения Ивановна — проф., доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ

Григорьев Андрей Юрьевич — профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ

Лапшина Анастасия Михайловна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ

Карселадзе Екатерина Аполлоновна — врач-эндокринолог ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ

Карселадзе Аполлон Иродионович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом патологической анатомии опухолей человека РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Бекяшев Али Хасьянович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий нейрохирургическим отделением РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Воронкова Ия Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадашев Б.А., Коршунов А.Г., Астафьева Л.И., Акшулаков С.К. Классификация аденом гипофиза. Монография «Аденомы гипофиза. Клиника, диагностика, лечение» под ред. проф. Б.А. Кадашева. Глава 1.4. С.46–77. ООО «Издательство «Триада», 2007.
2. Лапшина А.М., Марова Е.И., Воронкова И.А. Гистологические и иммуногистохимические характеристики АКТГ-секретирующих опухолей. Архив патологии. 2013; 75(3), С.8–13.
3. Лапшина А.М., Юшков П.В., Марова Е.И. Глава 3. Патоморфология гипофиза и надпочечников при гиперкортицизме. Монография «Болезнь Иценко-Кушинга» под ред. акад. РАН и РАМН И.И. Дедова, член-корреспондента Г.А. Мельниченко. С.64–76. «УП Принт», 2011.
4. Марова Е.И. Глава 4. Болезнь Иценко-Кушинга. «Клиническая нейроэндокринология» под ред. акад. РАН и РАМН И.И. Дедова. С. 51–79. «УП Принт», 2011.
5. Asa S.L. Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? Arch Pathol Lab Med. 2008; 132: 1231–1240.
6. DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heits P.U., Eng C. World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press: Lyon, 2004.
7. Horvath E., Kovacs K., Smith H.S., Cusimano M., Singer W. Silent adenoma subtype 3 of the pituitary-immunohistochemical and ultrastructural classification: a review of 29 cases. Ultrastruct Pathol 2005; 29: 511–524.
8. Kolesnikova G.S., Lapshina A.M., Voronkova I.A., Marova E.I., Arapova S.D., Goncharov N.P., and Dedov I.I. Comparative analysis of clinical, hormonal and morphological studies in patients with neuroendocrine ACTH-producing tumors. International Journal of Endocrinology Volume 2013 (2013), Article ID 659232, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/659232>.
9. Mamelak A.N., Carmichael J.D., Park P., Bannykh S., Fan X., Bonnert H.V. Atypical pituitary adenoma with malignant features. Pituitary. 2011; 14(1): P92–97.
10. Mete O., Ezzat S., Asa S.L. Biomarkers of aggressive pituitary adenomas. Mol Endocrinol. 2012;49(2):R69–78.
11. Mete O., Asa S.L. Clinicopathological correlations in pituitary adenomas. Brain Pathol. 2012;22(4): P443–53.
12. Asa S.L. & Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors. Annu. Rev. Pathol. 4, 97–126 (2009).
13. Aflorei E.D., Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. J Neurooncol. 2014 May;117(3):379–94.
14. Meij B.P., Lopes M.B., Ellegala D.B., Alden T.D. & Laws E.R. Jr. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. J. Neurosurg. 96, 195–208 (2002).
15. Thapar K. et al. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody. Neurosurgery 38, 99–106 (1996).
16. Lloyd R.V. et al. in Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs (eds DeLellis, R.A. et al.) 10–13 (IARC Press, 2004)
17. Di Ieva A., Rotondo F., Syro L.V., Cusimano M.D., Kovacs K. Aggressive pituitary adenomas--diagnosis and emerging treatments. Nat. Rev. Endocrinol. 2014 Jul;10(7):423–35.