

ПИНЕОБЛАСТОМА: УСПЕШНОЕ КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Т. Демичева, кандидат медицинских наук,

В. Атаманов, кандидат медицинских наук,

Е. Макарова

Пермский государственный медицинский университет
им. акад. Е.А. Вагнера

E-mail: rue-royal@inbox.ru

Представлено клиническое наблюдение редкого заболевания – пинеобластомы. У пациента оказалось успешным комбинированное лечение (операция, лучевая терапия, химиотерапия). Рассмотрены отдаленные осложнения лечения, а также их причины.

Ключевые слова: пинеобластома, химиотерапия, лучевая терапия, пан-гипопитуитаризм.

Термин «пинеалома» впервые предложен Краббе в 1916 г. для обозначения первичных опухолей шишковидной железы, представляющих собой новообразования из клеток пинеальной паренхимы. Пинеобластома – злокачественная эмбриональная опухоль со слабой дифференциацией. Встречается она крайне редко (<0,1% всех внутричерепных опухолей) в детском возрасте и преимущественно у мальчиков [1, 2]. Опухоль образуется из паренхиматозных клеток или пиноцитов – клеток, из которых состоит шишковидное тело. Локализуется в пинеальной области (задние отделы III желудочка, область четверохолмной цистерны). Более благоприятный вариант – пинеоцитомы [3].

Симптомы пинеобластомы разнообразны, часто зависят от возраста ребенка, месторасположения и размера опухоли. Опухоль обнаруживается при проведении компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Диагноз верифицируется при биопсии. Для оценки распространенности опухолевого процесса исследуют ликвор на наличие в нем опухолевых клеток, выполняют КТ или МРТ спинного мозга.

В лечении пинеобластом используют весь классический арсенал онкологов: как оперативное удаление опухоли, так и облучение в комбинации с химиотерапией (ХТ).

В самых ранних публикациях на эту тему приводили рекомендации по консервативному ведению пациентов с пинеобластомами. Из инвазивных манипуляций осуществляли только биопсию или частичное удаление опухоли с целью верификации диагноза. Это делалось для минимизации смертности во время операций [4].

В последнее десятилетие благодаря совершенствованию микрохирургической техники и стандартизации доступа к пинеальной области нейрохирурги стали применять более агрессивную тактику, которая дает лучшие результаты. Сегодня стандарты ведения пациентов с пинеобластомой предусматривают этапный подход: на 1-м этапе – максимально полное удаление ткани опухоли (радикальная операция); на 2-м – облучение головного и спинного мозга (25–40 Гр на весь спинной и головной мозг + 45–55 Гр на ложе опухоли); на 3-м – системная полихимиотерапия: применение 2–3 цитостатических препаратов (винкристин, цисплатин/карбоплатин, циклофосфамид, этопозид, кармустин). Отказ от оперативного

вмешательства и облучение в сочетании с ХТ показано при неоперабельных опухолях, прорастающих в ствол мозга либо сосудистые сплетения. Описаны случаи применения гамма-ножа для устранения таких образований [5–7].

Прогноз при пинеобластоме зависит от ряда факторов:

- возраст — у детей до 5 лет заболевание протекает злокачественно: 5-летняя выживаемость — 15 против 57% у детей ≥ 6 лет;
- метастазы; 2-летняя выживаемость у пациентов без диссеминации — 56%, при наличии метастазов — 37%;
- размер и распространенность опухоли;
- схема лечения: наиболее эффективным считается радикальное удаление опухоли (5-летняя выживаемость — 84%, в случаях субтотальной резекции и при наличии остаточной ткани опухоли — лишь 53%); после операции крайне важно применение комбинации облучения с ХТ — 2-летняя выживаемость в этом случае равна 60%.

При проведении после хирургического вмешательства только лучевой терапии (ЛТ), либо только ХТ 2-летняя выживаемость снижается до 31–35% [8].

У детей, получавших ЛТ по поводу новообразований головного мозга, 10-летняя выживаемость достигает 44% [9]. Увеличение продолжительности жизни пациентов ставит перед врачами проблему своевременной диагностики отсроченных эффектов оперативного лечения, облучения и ХТ.

Приводим клинический пример.

Больной Л., 19 лет, поступил в Краевую клиническую больницу с жалобами на головные боли. До 11 лет пациент рос и развивался нормально. В июле 2005 г. появились жалобы на головные боли, тошноту, рвоту. В связи с нарастанием общемозговой симптоматики был госпитализирован в отделение детской неврологии Городской клинической больницы Перми. Состояние при поступлении тяжёлое: выраженные общемозговые и менингеальные симптомы. АД — 100/60 мм рт. ст. В гемограмме: л. — до $12,6 \cdot 10^9/\text{л}$. На электроэнцефалограмме: эпилептиформная активность в виде комплексов «острая–медленная волна» в затылочных отведениях билатерально с проведением в передние отделы при функциональных пробах. Ликвор — с примесью свежей крови, белок — 0,726 г/л, цитоз — 17/3. На КТ головного мозга: в проекции среднего мозга, задних отделов III желудочка визуализируется объемное образование неправильной формы, неравномерно повышенной плотности, 30×8 мм, без видимого перифокального отека; объемное образование суживает четверохолмную цистерну. Смещения срединных структур не определяется. Субарахноидальное пространство не расширено. Кости свода и основания черепа не изменены. Заключение: образование пинеальной области (не исключается сосудистая патология). Проводилась дегидратационная терапия, получал депакин, диакарб, аспаркам, аскорутин. На фоне лечения общемозговая и менингеальная симптоматика регрессировала. В ноябре 2005 г. проведено лечение в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Из фокальной симптоматики имело место ограничение зрения вверх и в стороны. Была выполнена операция — субтотальное удаление опухоли задних отделов III желудочка. Гистологическое заключение: пинеобластома. При проведении контрольной МРТ головного и спинного мозга отмечен участок локального накопления контрастного вещества в задних отделах III желудочка размером 6×4 мм. Цитологическое исследование люмбального ликвора на

наличие опухолевых клеток в послеоперационном периоде не проводилось. Учитывая гистологический вариант опухоли и возраст ребенка, на 1-м этапе в Районном научном центре рентгенодиагностики с ноября по декабрь 2005 г. провели ЛТ: на головной мозг — в дозе 35 Гр, на спинной мозг — в дозе 35 Гр, локально на ложе опухоли — в дозе 55 Гр с одновременной ХТ: винкристин — $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в неделю. Осложнения в ходе терапии: винкристиновая энтеропатия, лучевой дерматоз. После выписки рекомендован прием дексаметазона — 2 таблетки в сутки в течение 2 нед с постепенной отменой. При МРТ головного мозга в январе 2006 г. (после ЛТ): в области III желудочка дополнительных образований и очагов патологического накопления контрастного вещества не выявлено. Очагов патологического изменения МР-сигнала в веществе больших полушарий, стволовых структурах, мозжечке нет. Косвенные признаки нарушения ликворооттока и повышения внутричерепного давления отсутствуют. Опухолевых клеток при цитологическом исследовании ликвора не обнаружено.

В январе 2007 г. проведена ХТ по протоколу НИТ-2000, 8 курсов (винкристин — 1,8 мг; №3; цисплатин — 86 мг, №1; ломустин — 80 мг, №1). Лечение дало осложнения в виде токсической нейропатии, общетоксического синдрома, токсической энтеропатии, цитопении, двусторонней нейросенсорной тугоухости. Проводились посиндромное лечение осложнений, гемотрансфузии, применялось парентеральное питание. На фоне ХТ с мая 2006 г. больной получал 2 мг/сут дексаметазона. В июле 2006 г. выявлено снижение уровня кортизола до 52 нмоль/л. Терапия дексаметазоном в той же дозе продолжена до 2 мес с последующим снижением дозы и отменой препарата. Препарат был отменен в связи с появлением эрозивного гастрита, остеопороза по данным рентгенографии стоп. Через 1 нед после отмены дексаметазона уровень кортизола оставался низким, в связи с чем был назначен кортеф — 2,5 мг 3 раза в сутки. В динамике уровень кортизола — 48 нмоль/л. По данным рентгенографии костей рук в ноябре 2006 г.: выраженный остеопороз. Зоны роста закрыты, костный возраст соответствует 13 годам. Денситометрия всего тела от 24.11.06: остеопения (Z-критерий — 1,6). Назначены препараты кальция и витамина D. Данные осмотра: рост — 148 см (рост матери — 168 см, отца — 178 см), масса тела — 38 кг. Темпы роста хорошие (за 1 год вырос на 6 см). Половое развитие по Таннеру — 1, тестикулы — 6 мл. Признаки пубертата появились до болезни. Данные, свидетельствующих о надпочечниковой недостаточности, нет. Исследование гормонального спектра: лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 0,37 мМЕ/мл; фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — 3,07 мМЕ/мл; пролактин — 16,62 (1,0–18,0) нг/мл, тиреотропный гормон (ТТГ) — 2,89 мМЕ/мл; T_4 св. — 14,0 пмоль/л; кортизол — 26 нмоль/л на фоне приема кортефа.

МРТ головного мозга от марта 2007 г.: в области III желудочка дополнительных образований и очагов патологического накопления контрастного вещества не выявлено, очаги патологического изменения МР-сигнала в веществе больших полушарий, стволовых структурах, мозжечке отсутствуют. Срединные структуры головного мозга не смещены. Желудочки мозга несколько расширены (без отрицательной динамики), форма их не изменена. Боковые желудочки симметричны. Косвен-

ных признаков нарушения ликворооттока и повышения внутричерепного давления не обнаружено. Базальные ликворные цистерны не расширены, не деформированы. Субарахноидальное пространство больших полушарий и мозжечка — без особенностей.

В апреле 2007 г. была проведена проба с синактеном депо. В ходе пробы стимуляция выброса кортизола произошла, данных за надпочечниковую недостаточность нет. По заключению невролога и сурдолога: у ребенка имеют место энцефалопатия, токсическая полинейропатия, двусторонняя нейросенсорная тугоухость I степени. Денситометрия позвоночника 2008 г.: остеопения (дефицит накопления костной массы — 33%). С момента заболевания отмечается выраженный кариес. Проводилось протезирование зубов. С 2009 г. отмечаются признаки энцефалопатии. При МРТ от января 2012 г. в веществе головного мозга определяются очаговые глиозные изменения, не накапливающие контрастное вещество (постлучевые изменения). При исследовании уровня ТТГ отмечено его повышение до 10,2 мМЕ/мл; уровень Т4 — 10,56 пмоль/л. При УЗИ щитовидной железы (ЩЖ) выявлены 2 образования в правой доле. Учитывая анамнез ребенка, неоднократно выполняли пункционную биопсию образований. Заключение специалиста Эндокринологического научного центра РАМН (биопсия от 10.02.12): признаков атипии не обнаружено, коллоидный зоб. УЗИ мошонки от февраля 2012 г.: УЗ-признаки неизмененных органов мошонки. Объем яичек уменьшен: объем левого яичка — 5,7 мл, правого — 6 мл. Денситометрия: остеопенический синдром II степени. В динамике — относительно незначительное повышение минеральной плотности костной ткани (Z-критерий — 1,2; увеличение на 4%). Обращает на себя внимание снижение уровня соматотропного гормона (СТГ), уровень тестостерона — на нижней границе нормы, умеренно повышен уровень ФСГ, имеются данные о наличии гипотиреоза. Пролактин — 7,96 нг/мл; СТГ — 0,459 нг/мл (<1); ТТГ — 15,5 (0,4–4,0) мМЕ/л; Т3 — 7,31 (2,76–6,45) пмоль/л; Т4 — 9,38 (11,5–22,7) пмоль/л; антитела к тиреоидной пероксидазе — 12,3 (<35) ед/мл; кортизол — 577,0 (138–690) нмоль/л; адренокортикотропный гормон (АКТГ) — 77,2 пг/мл (<46 мг/мл); ЛГ — 6,84 (0,8–7,6) мМЕ/л; ФСГ — 12,9 (0,7–11,1) мМЕ/л; тестостерон — 9,08 (8,5–55,2) нмоль/л; инсулиноподобный фактор роста-1 — 195 (116,5–343,5) нг/мл; секс-гормон-связывающий глобулин — 13,9 (13–71) нмоль/л. Проведена проба с 1 мг глюкагона с определением уровней СТГ, кортизола, АКТГ исходно и на 90, 120, 150, 180, 210, 240-й минутах. На фоне введения глюкагона стимуляции выброса АКТГ и кортизола не произошло (уровень АКТГ снизился с 77,2 до 13,9 пг/мл, кортизол — с 577 до 211 нмоль/л). Уровень СТГ был снижен исходно, пик выброса на 150-й минуте — до 2,87 нг/мл. Заключение: нельзя исключить надпочечниковую и соматотропную недостаточность.

С 26.03.13 по 12.04.13 проводилось лечение и обследование в эндокринологическом отделении Пермской краевой клинической больницы. Гормональные исследования: уровень пролактина — 4,53 (1,0–18,0) нг/мл; ЛГ — 2,4 мМЕ/мл; ФСГ — 13,3 мМЕ/мл; тестостерона — 3,8 нг/мл; ТТГ — 3,0 мМЕ/мл; Т4 — 13,4 пмоль/л; АКТГ — 6,41 пмоль/л; кортизола — 469,2 нмоль/л; паратгормона — 40,2 (15–65) пг/мл. В условиях стационара была проведена проба с инсулином (10 ЕД внутри-

венно) и определением уровней АКТГ, кортизола, СТГ исходно и через 15, 30, 45, 60, 90, 120 мин. Адекватного ответа в виде стимуляции секреции гормонов не произошло. УЗИ ЩЖ от 29.03.13: суммарный объем — 5,2 см³; контуры ровные, нечеткие, васкуляризация скудная; справа в месте перехода перешейка в долю и по передней поверхности правой доли лоцируется гипоэхогенное неоднородное образование 1,7×0,7 см, васкуляризованное перинодально необильно; в нижних отделах доли — гипоэхогенное образование с гиперэхогенным включением по периферии — 0,5×0,4 см (коллоидная киста). Выписан с диагнозом: парциальная гипоталамо-гипофизарная недостаточность как исход комбинированного лечения пинеобластомы III желудочка (хирургическое лечение, ЛТ, ХТ); вторичная относительная недостаточность коры надпочечников; вторичный гипогонадизм; соматотропная недостаточность; сопутствующие заболевания: токсическая нейропатия; двусторонняя нейросенсорная тугоухость I степени; очаговая энцефалопатия; узловой зоб; коллоидная киста в правой доле ЩЖ; первичный гипотиреоз, компенсированный; осложнения: диффузная остеопения. Рекомендован прием препаратов левотироксина, кальция, в стрессовых ситуациях предусмотреть введение кортизона.

Нами представлен случай успешного лечения редкой опухоли — пинеобластомы — у ребенка 11 лет. Данное наблюдение характеризовалось быстрым развитием симптомов заболевания. Спустя 8 лет после операции рецидива опухоли не возникло. Прогноз изначально не был плохим, поскольку диагноз поставлен мальчику в возрасте старше 5 лет, отсутствовали метастазы, проведено комплексное лечение (радикальная операция, ЛТ и ХТ).

На данный момент у пациента имеются следующие осложнения лечения: парциальная гипоталамо-гипофизарная недостаточность, выраженная остеопения, первичный гипотиреоз, первичный гипогонадизм, очаговая энцефалопатия (по данным МРТ); сохраняются токсическая полинейропатия, двусторонняя нейросенсорная тугоухость. Наиболее значимое осложнение, которое необходимо своевременно диагностировать, — гипоталамо-гипофизарная недостаточность, развивающаяся практически у каждого ребенка, лечившегося по поводу опухолей мозга [10]. Типичное осложнение у детей, подвергшихся краниальному и краниоспинальному облучению, — соматотропная недостаточность (встречается в 85% случаев) [10]. Дефицит гормона роста развивается при облучении в дозе >30 Гр [11]. При облучении в дозе >40 Гр риск соматотропной недостаточности дополняется высоким риском развития гиперпролактинемии и снижением уровня тропных гормонов. При облучении в дозе >50 Гр пангипопитуитаризм развивается в течение последующих 10 лет у 60% больных [12]. Гипоталамо-гипофизарная недостаточность у нашего пациента проявляется дефицитом гормона роста и относительной надпочечниковой недостаточностью, которая впоследствии будет прогрессировать. Гипоталамо-гипофизарная недостаточность связана с высокодозной ЛТ на область головного мозга. Эндокринный дефицит наблюдается у 88% взрослых, подвергшихся в детстве ЛТ по поводу негипофизарных опухолей головного мозга, тогда как у тех, кому выполнялась только операция, нарушений гормонального фона не выявляется [13]. Следует отметить, что в случаях, когда к краниальному добавляли краниоспинальное облучение, гораздо чаще встречались гипотиреоз (в 23% случаев) и гипогонадизм, что и наблюдалось у пациента. Системный остеопороз и остеопения

также, как правило, развиваются после облучения спинного мозга. [14]. Гипогонадизм у таких больных связан не только с ЛТ, но и (в большей степени) – с ХТ и использовавшимися химиопрепаратами. Нарушение половой функции наблюдается в 37,5% случаев у лиц, получавших ХТ по поводу опухолей головного мозга. Наиболее гонадотоксичными препаратами считаются циклофосфамид, мельфолан, хлорамбуцил, хлорметин [15]. Препарат цисплатин, который входил в курс лечения пациента, также обладает гонадотоксичностью средней степени [15].

Таким образом, пациенты, получавшие комплексное лечение внегипофизарных опухолей головного мозга, составляют группу риска по развитию пангипопитуитаризма и иных эндокринных нарушений. Такие больные должны состоять на учете для определения риска развития эндокринной дисфункции, своевременного выявления гормональных нарушений и их адекватной компенсации.

Литература

1. Herrick M., Rubinstein L. The cytological differentiating potential of pineal parenchymal neoplasms (true pinealomas). A clinicopathological study of 28 tumours // *Brain*. – 1979; 102: 289–320.
2. Lee J., Wakabayashi T., Yoshida J. Management and survival of pineoblastoma: an analysis of 34 adults from the brain tumor registry of Japan // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. – 2005; 45: 132–41; disc. 141–2.
3. Ромоданов А.П., Мосийчук Н.М. Нейрохирургия / Киев: Выща школа, 1990; с. 17–105.
4. Jooma R., Kendall B. Diagnosis and management of pineal tumors // *J. Neurosurg.* – 1983; 58: 654–65.
5. Antoneli C., Ribeiro Kde C., Sakamoto L. et al. Trilateral retinoblastoma // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2007; 48: 306–10.
6. Gilheaney S., Saad A., Chi S. et al. Outcome of pediatric pineoblastoma after surgery, radiation and chemotherapy // *J. Neurooncol.* – 2008; 89: 89–95.
7. Tate M., Sughrue M., Rutkowski M. et al. The Long-Term Postsurgical Prognosis of Patients With Pineoblastoma // *Cancer*. – 2012; 118: 173–9.
8. Hinkes B., von Hoff K., Deinlein F. et al. Childhood pineoblastoma: experiences from the prospective multicenter trials HIT-SKK87, HIT-SKK92 and HIT91 // *J. Neuro-Oncol.* – 2007; 81 (2): 217–23. DOI:10.1007/s11060-006-9221-2.
9. Jenkin D. FRCP Long-Term Survival of Children with Brain Tumors // *Oncology*. – 1996; 10: 715–9.
10. Mulhern R., Merchant T., Gajjar A. et al. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood // *Lancet Oncol.* – 2004; 5 (7): 399–408.
11. Larsson B. Radiobiological properties of beams of high energy protons // *Radiat. Res.* – 1967; 7: 304–11.
12. Schmiegelow M., Lassen S., Poulsen H. et al. Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2000; 53 (2): 191–7.
13. Benesch M., Lackner H., Sovinz P. et al. Late sequela after treatment of childhood low-grade gliomas: a retrospective analysis of 69 long-term survivors treated between 1983 and 2003 // *J. Neurooncol.* – 2006; 78 (2): 199–205.
14. Agha A., Sherlock M., Brennan S. Hypothalamic-Pituitary Dysfunction after Irradiation of Nonpituitary Brain Tumors in Adults // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 1990; 12: 6355–60
15. Sonmezer M., Oktay K. Fertility preservation in female patients // *Hum. Reprod. Update*. – 2004; 10 (3): 251–66.

PINEOBLASTOMA: SUCCESSFUL COMBINATION TREATMENT

T. Demicheva, Candidate of Medical Sciences; **V. Atamanov**, Candidate of Medical Sciences; **E. Makarova**
Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University

The paper describes a clinical case of pineoblastoma, a rare disease. Its combination treatment (surgery, radiotherapy, chemotherapy) has proven successful. The long-term complications due to treatment and their causes are considered.

Key words: pineoblastoma, chemotherapy, radiotherapy, panhypopituitarism.