

Е.Ю. Ильина¹, Н.А. Стребкова², Э.С. Кузнецова², В.А. Петеркова²¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова² Институт детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, Москва

Краниофарингиомы у детей и подростков: диагностика и лечение

Контактная информация:

Ильина Елена Юрьевна, аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: (499) 124-43-01, e-mail: el_ilina@mail.ru

Статья поступила: 18.10.2011 г., принята к печати: 15.11.2011 г.

Краниофарингиома — редкая эмбриогенная опухоль sellарной и/или параселлярной области с низкой степенью малигнизации и достаточно высокой частотой рецидивирования. Многообразие топографо-анатомических вариантов затрудняют хирургическое лечение. Несмотря на благоприятный исход и удовлетворительные результаты лечения, у большинства пациентов качество жизни после проведенного лечения снижается из-за осложнений, связанных с анатомической близостью опухоли к зрительному нерву, зрительной хиазме, гипофизу и гипоталамусу. Анатомическая локализация краниофарингиом обуславливает высокую частоту эндокринных нарушений. В обзоре приводятся основные принципы диагностики и лечения болезни, осложнения, связанные как с опухолевым ростом, так и лечебными манипуляциями. В качестве потенциального метода терапии данной патологии рассматривается применение интерферона α .

Ключевые слова: краниофарингиома, гипоталамическое ожирение, пангипопитуитаризм.

67

Эпидемиология и патогенез

Краниофарингиома — доброкачественная эпителиальная опухоль с внутричерепной локализацией, развивающаяся вследствие нарушения процесса инволюции эмбриональных клеток краниофарингиального пути (кармана Ратке). Существуют противоречивые гипотезы относительно эмбрионального происхождения опухоли: согласно первой гипотезе, краниофарингиома происходит из эктодермальных остатков кармана Ратке, согласно второй — из остатков эмбрионального эпителия передней доли гипофиза и передней воронки гипоталамуса [1, 2]. До 30–50% всех случаев болезни (при общей частоте 0,5–2 новых случая на 1 млн населения в год) наблюдаются в детском и подростковом возрасте [2]: пик заболеваемости приходится на воз-

раст 5–14 лет (преобладает адамантиноподобная краниофарингиома по гистологическому типу с формированием кист) [3]. У взрослых пик заболеваемости приходится на возраст 50–75 лет, с преобладанием преимущественно папиллярного гистологического типа. У 70% пациентов с краниофарингиомами адамантиноподобного типа выявляется мутация в гене β -катенина, которая не обнаруживается при папиллярном типе болезни. Таким образом, считается, что мутация в гене β -катенина является характерной генетической особенностью адамантиноподобных краниофарингиом и способна играть решающую роль в гистогенезе и развитии этих новообразований [4, 5].

По данным немецкого детского онкологического регистра (German Childhood Cancer Registry), за период

E.Y. Ilyina¹, N.A. Strebkova², E.S. Kuznetsova², V.A. Peterkova²¹ Sechenov First Moscow State Medical University² Pediatric Endocrinology Institute FGBU ENC, Moscow

Craniopharyngomas in children and adolescents: diagnostics and treatment

Craniopharyngoma is a rare embryogenic tumor of sellar or parasellar region with low malignization rates and quite high incidence of relapses. High variability of anatomic localizations makes surgical treatment quite complicated. Regardless satisfactory treatment results and positive outcomes, post-surgical complications may dramatically lower patient's quality of life. Also anatomical localization of craniopharyngomas stipulates high incidence of endocrine disorders. This review contains main diagnostic and treatment principles, complications linked to either tumor growth or to treatment. The authors discuss interferone α use as a potential treatment method

Key words: craniopharyngioma, hypothalamic obesity, panhypopituitarism.

с 1980 по 2007 гг. получены данные о 496 пациентах, у которых краниофарингиома была диагностирована в возрасте ≤ 18 лет. В указанной группе распределение по полу составило 1:1, а средний возраст на момент постановки диагноза — 8 лет. Трехлетняя выживаемость составила 97%, пятилетняя — 93%, десятилетняя — 93%. Выживаемость пациентов, у которых краниофарингиома диагностирована в 1980-х, была ниже по сравнению с пациентами, у которых диагноз поставлен в 1990-х годах (пятилетняя выживаемость, соответственно, 91 и 98%; $p < 0,05$) [1, 2].

Локализация

В зависимости от анатомо-топографического варианта (места первичного роста и расположения опухоли) выделяют три основных локализации краниофарингиом: **эндосупраселлярные** — располагаются в полости турецкого седла и по мере своего роста приподнимают диафрагму, располагаясь антехиазмально; **стебельные** — происходят из ножки гипофиза, образуя многочисленные кисты на основании мозга; **интра-экстравентрикулярные** — гистогенетически связаны с воронкой дна III желудочка, часто разрушают его, вызывая при росте окклюзию ликворных путей. Встречаются также более редкие формы: **субселлярные** (растут из основной пазухи); **интравентрикулярные** (расположены в III желудочке, дно III желудочка при этом остается интактным).

Клинические проявления

Краниофарингиома в большинстве случаев диагностируется уже на поздней стадии, иногда через несколько лет после первых симптомов. Клиническая картина в дебюте болезни, как правило, включает в себя неспецифические проявления внутричерепной гипертензии, такие как головная боль и тошнота. В дальнейшем манифестируют зрительные (62–84%) и гормональные нарушения (52–87%). Вследствие поражения структур гипоталамо-гипофизарной оси нарушается секреция гормона роста (75%), гонадотропинов (40%), адренокортикотропного (25%) и тиреотропного гормонов (25%). Центральный несахарный диабет наблюдается до операции у 17% пациентов [6].

Нарушение циркуляции цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) вследствие роста опухоли провоцирует образование гидроцефалии различной степени тяжести.

Анализ антропометрических данных, полученных в процессе регулярных медицинских осмотров до диагностирования краниофарингиомы у 90 детей, показал, что нарушение темпов роста можно выявить уже в возрасте 12 мес, что рассматривается ранним симптомом заболевания. Увеличение массы тела — более позднее проявление, наблюдаемое незадолго до постановки диагноза [6]. При проведении дифференциальной диагностики, как правило, наблюдается сочетание следующих симптомов: головная боль, зрительные нарушения, отставание в росте, полидипсия и полиурия, что говорит в пользу краниофарингиомы. Дифференциальную диагностику следует проводить с аденомой гипофиза, глиомой гипоталамуса и зрительного тракта, кистами кармана Ратке, эпидермоидными опухолями, герминомами, гистиоцитомой клеток Лангерганса, аневризмой, арахноидальными кистами, коллоидными кистами третьего желудочка.

Лучевая диагностика

Компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) определяют краниофарингиому как опухоль, в большинстве случаев имеющую кистозный компонент,

интраселлярной и/или супраселлярной области. КТ лучше выявляет кальцификацию, которая наблюдается более чем в 90% случаев. Интенсивность краниофарингиомы на МРТ крайне изменчива, поскольку зависит от содержания белка в кистах. Сolidные части опухоли и оболочки кисты, часто с несколько неоднородной структурой, интенсивны на T_1 -взвешенных изображениях. Сочетание solidных, кистозных и петрифицированных компонентов опухоли служит важным диагностическим критерием, характерным для краниофарингиом [3]. Выявленная в ходе МРТ интраселлярная и/или супраселлярная опухоль требует проведения дополнительного обследования, в том числе КТ для выявления петрификатов [7].

Хирургическое лечение

В настоящее время методом выбора при лечении первичных пациентов с краниофарингиомой является радикальное удаление опухоли. В случае крупного кистозного разрастания, особенно у младенцев и детей ≤ 3 лет, предпочтительным вариантом лечения считается стереотаксическая или открытая имплантация интراكистозного катетера с подкожным резервуаром (система Оммайя), позволяющая уменьшить объем кисты, нормализовать циркуляцию ЦСЖ, отсрочить проведение лучевой терапии или радикального удаления.

Операционный доступ зависит от локализации и размера краниофарингиомы. Трансфеноидальные операции позволяют удалять опухоли, располагающиеся эндосупраселлярно. При другой локализации, как правило, опухоль удаляется транскраниально. Трансфеноидальная эндоскопическая хирургия позволяет минимизировать риск осложнений, связанных с повреждением структур гипоталамуса [8].

В настоящее время остается открытым вопрос выбора оптимальной стратегии лечения краниофарингиомы у детей и подростков: запланированное первичное радикальное удаление опухоли или частичная резекция ее с последующей лучевой терапией [9–15]. Многие авторы критически относятся к радикальной резекции из-за риска интраоперационного повреждения гипоталамических структур и большой вероятности рецидива (23%) у детей раннего возраста, несмотря на видимое полное иссечение [16]. После субтотальной резекции опухоль рецидивировала у 70–90% пациентов. Процент рецидива после неполной резекции с последующей лучевой терапией составляет 21% [17, 18]. В связи с этим интересны данные многоцентрового проспективного исследования, проведенного в период с 2001 по 2006 г. (KranioPharyngeom, 2000) и включавшего 117 детей с впервые выявленной краниофарингиомой. Исследователи определили, что риск рецидива после полной резекции опухоли был на 80% ниже, чем после неполного удаления. Кроме того, риск прогрессирования опухоли у облученных на 88% ниже, чем в группе пациентов без лучевой терапии [19]. Тем не менее, окончательное решение относительно объема хирургического вмешательства может принять только нейрохирург во время проведения операции. Проспективное исследование отдаленных результатов хирургического лечения краниофарингиом у детей показало, что качество жизни в статистически значимой степени зависит от опытности оперирующего нейрохирурга [20].

Лучевая терапия

Объем облучаемых тканей определяется на основании данных КТ и/или МРТ. Разрешение современных медицинских методов визуализации позволяет исполь-

зовать малый предел безопасности (не превышающий 5 мм) в зависимости от конфигурации опухоли. Для минимизации риска повреждения прилегающих к опухоли структур и обеспечения максимально эффекта лучевой терапии целесообразно использовать трехмерное моделирование.

В настоящее время накоплен лишь небольшой опыт применения стереотаксической радиохирургии (Гамма-нож) при лечении первичной или рецидивирующей краниофарингиомы у детей. Однако имеющиеся данные демонстрируют, что однократное облучение не позволяет добиться удовлетворительного лечебного эффекта.

Внутрикистозная инстиляция интерферона α

Исследование, проведенное Pettorini с соавт., выявило присутствие катионных пептидов α -дефенинов в кистозной жидкости краниофарингиом, что позволило авторам высказать предположение о роли нарушений механизмов врожденной иммунной защиты в развитии данного типа опухолей [21].

Некоторые исследования демонстрируют положительный эффект лечения кистозных краниофарингиом с использованием внутрикистозного введения интерферона (ИФН) α , оказывающего цитотоксический эффект на клетки плоского эпителия стенки опухоли и не оказывающего негативного влияния на ткани мозга [21]. Предполагается, что ИФН α запускает апоптотические процессы в клетках опухоли, в связи с чем происходит уменьшение размеров кистозных краниофарингиом.

Недостаточный опыт использования ИФН α в лечении опухолевых процессов и отсутствие четких представлений о механизмах его действия на клетки опухолей не позволяет в настоящее время широко рекомендовать использование защитного белка для лечения краниофарингиом и требует проведения дополнительных исследований в этой области.

Постоперационные осложнения и качество жизни пациентов

Зрительные нарушения. По данным французского исследования, 42% пациентов имели нарушения зрения на момент диагностирования краниофарингиомы: офтальмоскопия выявила папиллярную атрофию в 35–45% и отек диска зрительного нерва — в 20–35% случаев [16]. Нарушение полей зрения (битемпоральная гемианопсия) обнаружено у 36% пациентов на момент диагностирования. Острота зрения улучшилась после радикального удаления краниофарингиомы у 66% пациентов, после субтотальной резекции — у 46%.

Эндокринные нарушения. У 85–95% пациентов развиваются нарушения гипоталамо-гипофизарных функций, вплоть до пангипопитуитаризма [22, 23]. Вследствие поражения гипоталамо-гипофизарной оси нарушается секреция гормона роста (88–100%), гонадотропинов (80–95%), а также адренокортикотропного (55–88%), тиреотропного (35–95%) и антидиуретического (80–93%) гормонов [24]. После удаления краниофарингиомы полное восстановление предоперационных эндокринных нарушений наступает лишь в единичных случаях [25]. Таким образом, проведение адекватной гормональной заместительной терапии после оперирования краниофарингиомы становится особенно актуальным, так как позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов.

По последним данным, доказана безопасность и высокая эффективность заместительной терапии рекомбинантным гормоном роста у детей и подростков после удаления краниофарингиомы. Длительное применение

рекомбинантного гормона роста у прооперированных детей не увеличивает риск рецидива или продолжения роста опухоли [19].

Нервно-психические нарушения. Гипоталамическая область является центром регуляции различных поведенческих и функциональных процессов. В настоящее время известно, что поражение гипоталамуса часто связано с эмоциональной лабильностью, приступами ярости, аномальным сексуальным поведением, а также нарушением памяти и интеллектуальных способностей, сна, терморегуляции, пищевого поведения. Исследования функциональных способностей у детей и подростков после удаления краниофарингиомы выявили выраженные нарушения, прямо пропорциональные размеру опухоли и степени поражения гипоталамуса [24, 26, 27].

Гипоталамическое ожирение и расстройство пищевого поведения. Развитие выраженного ожирения наблюдается у 25–60% детей и подростков после хирургического лечения краниофарингиомы [25, 28]. Основными факторами риска развития ожирения у данной группы пациентов являются локализация опухоли, степень вовлечения в патологический процесс гипоталамуса, объем и доступ нейрохирургического лечения, а также наличие избыточной массы тела или ожирения на момент, предшествующий операции [6, 29]. Прибавка веса происходит в результате нарушения функционирования центров гипоталамуса, ответственных за насыщение, чувство голода и энергетический баланс, что приводит к гиперфагии, вегетативным нарушениям, снижению расхода энергии и гиперинсулинемии. При этом контроля над массой тела практически невозможно добиться путем соблюдения диеты и изменения образа жизни. В 1940-х годах в ходе исследований на крысах было показано, что повреждение вентромедиальной области гипоталамуса, паравентрикулярного и дорсомедиального ядер проявляется гиперфагией и ожирением [30]. В противоположность, повреждение латеральной части гипоталамуса вызывает снижение аппетита. Данная информация привела к развитию гипотезы двойного контроля над процессами питания со стороны центров насыщения и голода, соответственно, вентромедиального и латерального гипоталамуса. Дальнейшие исследования показали, что в вентромедиальном гипоталамусе располагаются нейроны, отвечающие за энергетический обмен, реагирующие на уровень глюкозы и содержащие рецепторы к нейропептидам, а в латеральном гипоталамусе — нейроны, экспрессирующие орексин (гипокретин) — нейропептид, участвующий в контроле бодрствования и потребления пищи, и анорексиген- α — меланинконцентрирующий гормон [31]. В настоящее время не существует общепринятой фармакологической терапии ожирения у детей и подростков после удаления краниофарингиомы, эффективность которой была бы подтверждена контролируемые клиническими исследованиями.

Качество жизни. Благодаря внедрению новых диагностических возможностей, микрохирургии, современной лучевой терапии, а также развитию нейрореаниматологии и эндокринологии послеоперационная летальность снизилась до 0–4%, а продолжительность жизни больных значительно увеличилась. Большое внимание уделяется качеству жизни пациентов после удаления опухоли, их социальной адаптации и реабилитации. Наиболее весомое отрицательное влияние на качество жизни пациентов, безусловно, оказывает ожирение. Гипоталамическое ожирение — сложная медицинская и социально значимая проблема, требующая разработки новых терапевтических стратегий, которые позволят достичь успеха

в лечении болезни и значительно улучшить качество жизни пациентов. Для достижения наилучших результатов необходимо пожизненное адекватное наблюдение данной группы пациентов многопрофильной командой врачей (нейрохирургом, эндокринологом, офтальмологом, неврологом, нейропсихологом).

Перспективы

Многолетний международный опыт лечения детей и подростков с краниофарингиомой показывает, что радикальная хирургия далеко не всегда является оптималь-

ным вариантом лечения вследствие высокого риска неблагоприятных осложнений. Необходимы поиски инновационной стратегии лечения пациентов, перенесших неполную резекцию, из-за высокой вероятности рецидивирования опухоли. Для лучшего прогнозирования течения болезни и минимализации неблагоприятных осложнений необходима ранняя диагностика, разработка стратегий нейрохирургического и радиотерапевтического лечения, а также выработка оптимальной тактики полеоперационного ведения многопрофильной командой специалистов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muller H.L., Kaatsch P., Warmuth-Metz M. et al. Childhood craniopharyngioma — diagnostic and therapeutic strategies // *Monatsschr Kinderheilkunde*. — 2003; 151: 1056–1063.
2. Muller H.L. et al. Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up. *Horm // Res*. — 2008; 69: 193–202.
3. Muller-Scholden J., Lehrnbecher T., Muller H.L. Radical surgery in a neonate with craniopharyngioma // *Pediatr. Neurosurg*. — 2001; 33: 265–269.
4. Oikonomou E. et al. Beta-catenin mutations in craniopharyngiomas and pituitary adenomas // *J. Neurooncol*. — 2005; 73: 205–209.
5. Hofmann B.M. et al. Nuclear beta-catenin accumulation as reliable marker for the differentiation between cystic craniopharyngiomas and Rathke cleft cysts: a clinico-pathologic approach // *Am. J. Surg. Pathol*. — 2006; 30: 1595–1603.
6. Muller H.L., Emser A., Faldum A. et al. Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2004; 89: 3298–3305. Doi: 10.1210/jc.2003–031751.
7. Warmuth-Metz M., Gnekow A., Muller H.L., Sorensen N. Differential diagnosis of suprasellar tumors in children // *Klin. Pediatr*. — 2004; 216: 323–330.
8. Fahlbusch R., Honegger J., Paulus W. et al. Surgical management of craniopharyngiomas: experience with 168 patients // *J. Neurosurg*. — 1999; 90: 237–250.
9. Fischer E.G., Welch K., Shillito J. et al. Craniopharyngiomas in children: long-term effects of conservative surgical procedures combined with radiation therapy // *J. Neurosurg*. — 1990; 73: 534–540.
10. Hetelekidis S., Barnes P.D., Tao M.L. et al. 20-year experience in childhood craniopharyngioma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. — 1993; 27: 189–195.
11. Merchant T.E., Kiehna E.N., Sanford R.A. et al. Craniopharyngioma: the St. Jude Children's Research Hospital experience 1984–2001 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. — 2002; 53: 533–542.
12. Rajan B., Ashley S., Gorman C. et al. Craniopharyngioma: long-term results following limited surgery and radiotherapy // *Radiother. Oncol*. — 1993; 26: 1–10.
13. Tomita T., Bowman R.M. Craniopharyngiomas in children: surgical experience at Children's Memorial Hospital // *Childs. Nerv. Syst*. — 2005; 21: 729–746.
14. Yasargil M.G., Curcic M., Kis M. et al. Total removal of craniopharyngiomas: approaches and long-term results in 144 patients // *J. Neurosurg*. — 1990; 73: 3–11.
15. Muller H.L. More or less: treatment strategies in childhood craniopharyngioma // *Childs. Nerv. Syst*. — 2006; 22: 156–157.
16. Choux M., Lena G., Genitori L. Craniopharyngioma in children // *Neurochirurgie*. — 1991; 37 (Suppl. 1): 1–174.
17. Becker G., Kortmann R.D., Skalej M., Bamberg M. The role of radiotherapy in the treatment of craniopharyngeoma: indications, results, side effects // *Front. Radiat. Ther. Oncol*. — 1999; 33: 100–113.
18. Einhaus S.L., Sanford R.A. Craniopharyngiomas. In: *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*/A.L. Albright, I.F. Pollack, P.D. Adelson (ed.). — New York, Thieme, 1999. — P. 545–562.
19. Muller H.L. et al. Analyses of treatment variables for patients with childhood craniopharyngioma — results of the multicenter prospective study trial craniopharyngioma-2000 after three years of follow up // *Horm. Res. Paediatr*. — 2010; 73: 175–180.
20. Sanford R.A. Craniopharyngioma: results of survey of the American Society of Pediatric Neurosurgery // *Pediatr. Neurosurg*. — 1994; 21 (Suppl. 1): 39–43.
21. Pettorini B.L., Inzitari R., Massimi L. et al. The role of inflammation in the genesis of the cystic component of craniopharyngiomas // *Childs. Nerv. Syst*. — 2010; 26 (12): 1779–1784.
22. DeVile C.J., Grant D.B., Hayward R.D., Stanhope R. Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma // *Arch. Dis. Child*. — 1996; 75: 108–114.
23. Merchant T.E., Goloubeva O., Pritchard D.L. et al. Radiation dose-volume effects on growth hormone secretion // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. — 2002; 52: 1264–1270.
24. Muller H.L., Bruhnken G., Emser A. et al. Longitudinal study on quality of life in 102 survivors of childhood craniopharyngioma // *Childs. Nerv. Syst*. — 2005; 21: 975–980.
25. Honegger J., Buchfelder M., Fahlbusch R. Surgical resection of craniopharyngiomas: endocrinological results // *J. Neurosurg*. — 1999; 90: 251–257.
26. Muller H.L., Gebhardt U., Faldum A. et al. Functional capacity and body mass index in patients with sellar masses: cross-sectional study on 403 patients diagnosed during childhood and adolescence // *Childs. Nerv. Syst*. — 2005; 21: 539–545.
27. Fisher P.G., Jenab J., Goldthwaite P.T. et al. Outcomes and failure patterns in childhood craniopharyngiomas // *Childs. Nerv. Syst*. — 1998; 14: 558–563.
28. Muller H.L. Childhood craniopharyngioma: current strategies in laboratory diagnostics and endocrine treatment // *Lab. Med*. — 2003; 27: 377–385.
29. Muller H.L., Bueb K., Bartels U. et al. Obesity after childhood craniopharyngioma — German multicenter study on preoperative risk factors and quality of life // *Klin. Padiatr*. — 2001; 213: 244–249. Doi: 10.1055/s-2001–16855.
30. Hetherington A., Ranson S. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat // *Anat. Rec*. — 1940; 78: 149–172. Doi: 10.1002/ar.1090780203.
31. Cone R.D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system // *Nat. Neurosci*. — 2005; 8: 571–578. Doi: 10.1038/nn1455.