
Часть III

**ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ
ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ**

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА С СИНДРОМОМ АКРОМЕГАЛИИ

*А.С. Балканов, П.Ю. Поляков, Р.С. Тишенина, А.П. Калинин,
О.А. Быченков*
МОНИКИ

Опухоли гипофиза в большинстве своем являются доброкачественными эпителиальными опухолями. Они составляют 10-15% от общего количества интракраниальных опухолей [1]. В свою очередь, около 30% аденом гипофиза являются источником гиперсекреции соматотропного гормона гипофиза (СТГ) [17], приводящего к синдрому акромегалии. Клиническая картина этого заболевания была впервые описана Marie в 1886 г., но только в 1909 г. Cushing выдвинул предположение об аденоме гипофиза как об источнике гиперсекреции СТГ.

В 98% случаев причиной акромегалии является аденома гипофиза (т.н. соматотропинома). Возникновение аденомы гипофиза связывают с генными мутациями [3]. Это предположение подтверждается тем, что приблизительно у 40% больных с акромегалией выявлен онкоген, получивший название *gsp*, который повышает уровень сАМФ в СТГ-продуцирующих гипофизарных клетках, что является причиной их опухолевого перерождения и гиперсекреции СТГ [4, 13, 14, 16].

Лечение аденомы гипофиза должно преследовать две цели: нормализацию содержания СТГ в плазме крови и уменьшение размеров аденомы гипофиза, вызывающей нарушения функции прилегающих отделов ЦНС, чаще всего зрительных нервов [13,18]. На настоящий момент известны три метода лечения соматотропином гипофиза, отвечающие этим целям. Это оперативное удаление соматотропиномы гипофиза через трансфеноидальный доступ [10], лучевая терапия и медикаментозное лечение. Операция получила название трансфеноидальной микроаденомэктомии. По данным целого ряда авторов, нормализация содержания СТГ в плазме крови после трансфеноидальной микроаденомэктомии происходит у 60% больных [6,12]. Однако у 20-26% из них в разные сроки после операции диагностируют рецидив акромегалии, что требует реоперации или применения альтернативных методов лечения.

Результаты оперативного лечения больных акромегалией во многом зависят от размеров соматотропиномы гипофиза. Трансфеноидальная микроаденомэктомия эффективна у 90% больных с эндоселлярной микросоматотропиномой гипофиза и лишь у 30-40% больных с экстраселлярными макроаденомами. В последней группе у 15% больных имели место тяжелые послеоперационные осложнения (менингит, ринорея, кровоизлияния и др.) и у 17% больных – частичный или пангипопитуитаризм [7]. Таким образом, трансфеноидальную микроаденомэктомию соматотропиномы гипофиза предпочтительнее проводить при наличии эндоселлярной микроаденомы гипофиза. С учетом существующих противопоказаний для оперативного лечения и

III. ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

относительно небольшого числа больных, у которых выявлена микросоматотропинома гипофиза без экстраселлярного роста, контингент больных, которым показано оперативное лечение, крайне незначителен.

Наиболее распространенным вариантом лучевой терапии является облучение соматотропином гипофиза на гамма-терапевтических установках до суммарной очаговой дозы 40-60 Гр. [2, 5, 8, 9, 15]. В этом случае нормализация СТГ в плазме крови в среднем наблюдается у 70-80% больных акромегалией. Однако следует отметить, что нормализация СТГ после облучения соматотропином гипофиза происходит не сразу, она растянута во времени [2]. По сообщениям ряда авторов, процесс нормализации СТГ в плазме крови иногда занимает несколько лет, что является одним из основных недостатков этого метода лечения.

Многими авторами рекомендуется проведение комбинированного метода, который подразумевает проведение оперативного лечения с последующей лучевой терапией на ложе удаленной соматотропиномы. При сравнении результатов комбинированного и лучевого методов лечения экстраселлярных соматотропином гипофиза становится очевидным, что они практически одинаковы (82% и 70-80% соответственно) [18]. Однако при комбинированном методе лечения частота возникновения осложнений возрастает, поскольку к уже перечисленным выше послеоперационным осложнениям дополнительно у 10-25% больных после проведения лучевой терапии на втором этапе комбинированного лечения возникают явления частичного гипопитуитаризма [2, 17].

Таким образом, при одинаковой эффективности риск возникновения серьезных осложнений при комбинированном методе лечения почти в два раза выше.

Медикаментозный метод лечения соматотропином гипофиза является наиболее молодым методом лечения этой патологии из всех, используемых ныне, и применяется при неэффективности оперативного или лучевого лечения.

Таким образом, к лечению соматотропиномы гипофиза необходим дифференцированный подход. Видимо, лишь у части больных с экстраселлярными соматотропиномами гипофиза метод мегавольтного облучения может применяться в качестве основного лечебного пособия. Вопрос в том, как еще до начала лечения выявить больных, проведение облучения которым окажется заведомо эффективным. С этой целью на основе ретроспективного анализа некоторых данных обследования больных с диагнозом соматотропинома гипофиза с синдромом акромегалии мы попытались выявить факторы, влияющие на прогноз лучевой терапии.

В основу настоящего исследования положены собственные клинические наблюдения, охватывающие опыт лечения 103 больных с соматотропиномой гипофиза и синдромом акромегалии в радиологическом отделении МОНИКИ в период с 1980 по 1996 гг. Это только те пациенты, которым ранее было отказано в проведении оперативного лечения из-за имеющихся противопоказаний, или те, кто сам отказал-

III. ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

ся от предложенной нейрохирургической помощи. Среди них 17 мужчин и 86 женщин в возрасте от 19 до 69 лет (средний возраст мужчин 39,7 г., женщин – 44,2 г.).

Все больные – жители Московской области, и основанием для их первичного осмотра в поликлиническом отделении МОНИКИ являлось направление от районных специалистов. Диагноз акромегалия основывался на типичных клинических данных и рентгенологическом обследовании, включающем рентгенографическое исследование черепа в двух проекциях, что необходимо для выявления изменений размера и стенок турецкого седла, характерных для аденомы гипофиза. С 1987 г. для определения размеров соматотропиномы гипофиза и направлений её роста мы использовали метод компьютерной томографии головного мозга. Одновременно больные проходили ультразвуковое исследование органов брюшной полости и рентгенологическое исследование лёгких для исключения экстракраниальных причин акромегалии.

Завершающим этапом диагностики у больных с аденомой гипофиза и синдромом акромегалии было определение содержания в крови гормонов: СТГ, тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4), пролактина и кортизола. Содержание СТГ в плазме или сыворотке крови определялось методом двойного радиоиммунологического анализа ELSA-hGH. Если при исследовании гормонов плазмы крови СТГ был выше 10 нг/мл, содержание СТГ определялось повторно и на основании результатов, полученных в обоих исследованиях, вычислялось среднее значение СТГ в крови. Больные с рентгенологическими и клиническими признаками аденомы гипофиза и акромегалии, но с нормальным (<10 нг/мл) СТГ в плазме крови в исследование не включены.

Лучевая терапия больным, поступившим на лечение, проводилась в условиях радиологического стационара МОНИКИ на аппаратах дистанционной гамма-терапии с энергией пучка 1,25 мэВ в стационарном режиме облучения с 2-3 полей, размер которых, как правило, составлял 4×4 или 5×5 см. Облучение проводилось по схеме классического фракционирования дозы: РОД-2 Гр 5 раз в неделю до СОД-60 Гр. После завершения лучевой терапии исследование СТГ в крови проводили в динамике: непосредственно после окончания лечения и далее каждые последующие 6 месяцев до тех пор, пока в течение трёх последних исследований СТГ в крови не стабилизировался на цифрах ниже 10 нг/мл. Далее СТГ в крови определяли не реже одного раза в год.

Контрольная компьютерная томография головного мозга больным, которым был проведён курс лучевой терапии по поводу соматотропиномы с синдромом акромегалии, проводилась, как правило, раз в 1 год после завершения лечения.

Определение содержания соматотропного гормона гипофиза в крови у больных с соматотропиномой гипофиза в динамике до проведения облучения и изучение особенностей изменения его содержания после лучевой терапии в течение 2-8 лет показало следующее.

III. ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

Содержание СТГ в крови до начала лечения у больных составило в среднем $28,15 \pm 1,57$ нг/мл, тогда как у здоровых не превышало 10 нг/мл. На момент окончания лучевой терапии уже у 28 (27%) из 103 больных выявлено снижение концентрации СТГ в крови в среднем на 35%, у остальных больных содержание СТГ в крови не изменилось. К концу 6-го месяца наблюдения за больными содержание СТГ составило в среднем $19,9 \pm 1,42$ нг/мл и достоверно отличалось от исходного уровня ($p < 0,05$). В течение следующего полугодия отмечалось дальнейшее снижение, и к концу первого года после завершения лучевой терапии его содержание в крови составило в среднем $15,10 \pm 1,20$ нг/мл (53% от исходного уровня). В течение второго года наблюдения скорость снижения содержания СТГ в крови несколько замедлилась и к концу второго года наблюдения этот показатель равнялся $11,96 \pm 1,02$ нг/мл (42% от исходного уровня). В течение последующих трех лет содержание СТГ в крови уменьшалось ежегодно на 7-5% и через 5 лет после окончания лечения равнялось $6,69 \pm 0,7$ нг/мл, т.е. не отличалось от содержания СТГ у здоровых людей. При исследовании содержания СТГ в крови в период через 6-8 лет после окончания лечения дальнейшего его снижения не выявлено.

Из 103 больных, вошедших в данное исследование, у 76 наблюдалось стойкое снижение СТГ в крови ниже 10 нг/мл после проведения лучевой терапии. Вместе с тем, у 27 (26,2%) больных уровень СТГ в крови на момент последнего осмотра, т.е. через 2-8 лет, оставался выше нормы.

В этой связи больные были разделены на две группы, и был проведен анализ динамики показателей СТГ в крови в каждой группе как отдельно, так и в сравнительном аспекте. В 1-ю группу вошли 76 больных, у которых содержание СТГ в крови после лечения нормализовалось, во 2-ю – 27 больных с повышенным содержанием СТГ в крови после лечения.

В 1-й группе содержание СТГ в крови до начала лечения в среднем составляло $24,28 \pm 1,41$ нг/мл. Незначительное уменьшение содержания СТГ в крови у этих больных отмечалось уже на момент окончания лучевой терапии. К концу 6-го месяца наблюдения уровень СТГ в крови составил $16,5 \pm 1,33$ нг/мл ($p < 0,05$), т.е. уменьшился на 34% по сравнению с первоначальным значением. По истечении 1 года после проведения лучевой терапии содержание СТГ в крови у этой группы больных уменьшилось в общем на 48% и составило $12,95 \pm 1,28$ нг/мл. В течение второго года после окончания лечения отмечено замедление скорости снижения содержания СТГ в крови. В этот период содержание СТГ в крови уменьшилось лишь на 14% и к концу второго года наблюдения этот показатель составил $9,39 \pm 1,06$ нг/мл, т.е. 38% от исходного уровня. В дальнейшем ежегодное снижение концентрации СТГ имело постоянный характер и не превышало 6% (рис.1).

Во 2-й группе больных содержание СТГ в крови до лечения было достоверно выше, чем в 1-й группе и составляло $40,88 \pm 3,82$ нг/мл ($p < 0,05$). Незначительное снижение содержания СТГ в крови в этой

III. ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

группе также зафиксировано сразу после окончания лучевой терапии. К концу первых 6 месяцев наблюдения содержание СТГ в крови составляло $32,74 \pm 4,23$ нг/мл, то есть уменьшилось на 20% по сравнению с исходным уровнем. В течение следующего полугода уровень СТГ в крови снизился ещё на 22%, то есть за 1 год концентрация СТГ в крови уменьшилась на 42% и составила к концу 1 года наблюдения $23,98 \pm 2,56$ нг/мл ($p < 0,05$). В течение второго года после окончания лучевой терапии уровень СТГ в крови понизился только на 11% и составил к концу второго года $19,38 \pm 2,69$ нг/мл, то есть 47% от исходного уровня. В период с 3-го по 5-й годы продолжало наблюдаться медленное снижение СТГ в крови. В общей сложности, за этот интервал времени его содержание снизилось на 13% и составило в среднем $14,28 \pm 0,82$ нг/мл. При дальнейшем наблюдении не отмечено достоверного изменения содержания СТГ в плазме крови у этой группы больных (рис. 1).

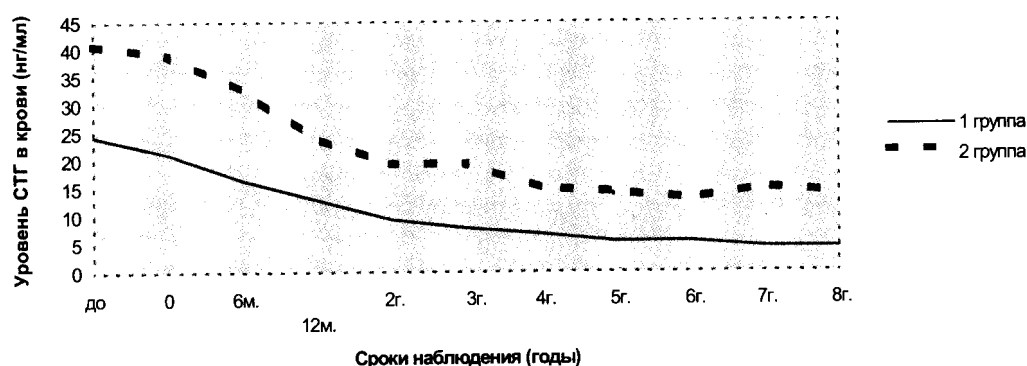


Рис. 1. Динамика изменения содержания СТГ в крови в группе 1 и группе 2.

Далее мы попытались проанализировать темпы и сроки наступления нормализации уровня СТГ в крови в зависимости от его исходного уровня у больных 1-й группы. Эти результаты представлены на рис. 2 и 3. Анализ этих данных показывает, что максимальные темпы нормализации уровня СТГ в крови наблюдаются в течение первых двух лет после завершения лучевой терапии. В эти сроки она наступила у 62 больных, у остальных 14 процесс нормализации протекал значительно медленнее и занял от 2 до 7 лет. При этом выявлена четкая зависимость сроков наступления нормализации СТГ в крови от его исходного уровня. Если исходный показатель СТГ в крови не превышал $17,08 \pm 2,07$ нг/мл, то процесс нормализации СТГ в крови завершался к концу 6-го месяца. При исходном уровне СТГ в крови $24,92 \pm 1,90$ нг/мл время нормализации составляло не менее 6-24 мес. У больных с содержанием СТГ в крови до лечения $36,60 \pm 3,10$ нг/мл нормализация завершалась в ещё более поздние сроки — от 2 до 7 лет.

Как видно из рис. 1, несмотря на разные исходные и конечные уровни СТГ в крови больных 1-й и 2-й групп, наиболее существенное снижение этого показателя в обеих группах происходило к концу второго года наблюдения.

III. ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

В заключение стоит отметить, что в 1-й группе из 76 больных, у которых результатом проведения дистанционной гамма-терапии явилась нормализация содержания СТГ в крови, в течение всего периода наблюдения не выявлено ни одного с рецидивом заболевания.

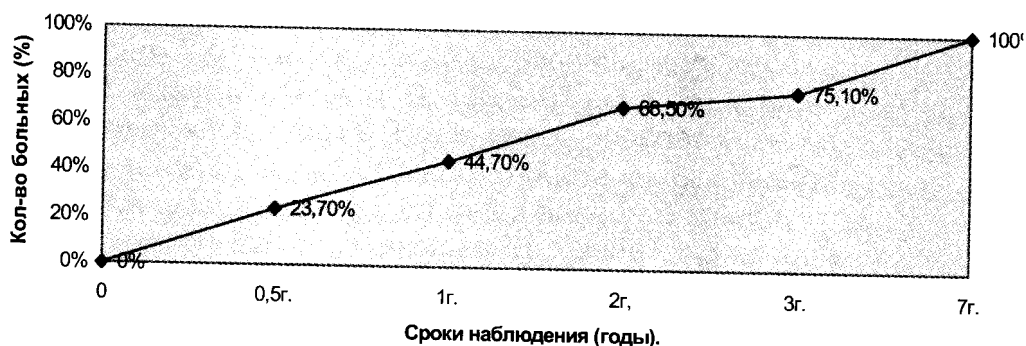


Рис. 2. Темпы нормализации уровня СТГ в крови в зависимости от сроков наблюдения у больных 1-й группы.

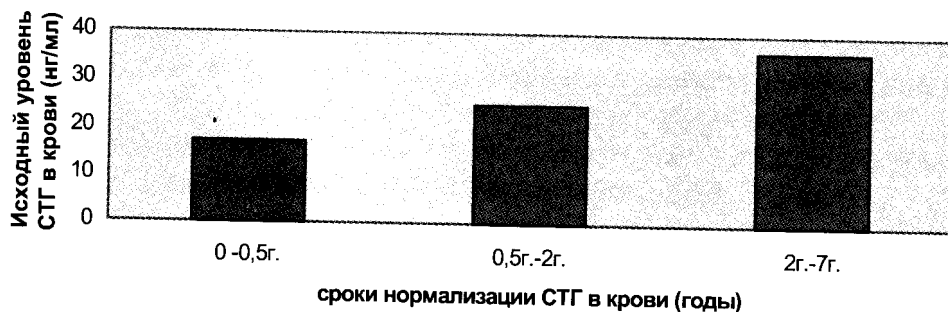


Рис. 3. Сроки нормализации уровня СТГ в крови в зависимости от исходного уровня у больных 1-й группы.

По нашим данным, применение метода дистанционной гамма-терапии у 103 больных с соматотропиномой гипофиза и синдромом акромегалии, у которых по тем или иным причинам не было проведено оперативное лечение, у 76 больных (73,8% — 1-я группа) удалось достичь стойкого снижения СТГ в крови до уровня менее 10 нг/мл, что сравнимо с данными других авторов. Мы проанализировали результаты 27 (26,2% — 2-я группа) неудач в нашем исследовании и выявили достоверно более высокое содержание СТГ в крови до начала лечения у этих больных и у 76 больных с благоприятным исходом лечения — $40,88 \pm 3,82$ нг/мл и $24,28 \pm 1,41$ нг/мл соответственно. Наши данные согласуются с результатами тех исследователей, которые в своих работах сообщают, что чем выше содержание СТГ в крови до проведения лучевой терапии по поводу соматотропиномы гипофиза с синдромом акромегалии, тем меньше вероятность того, что после лечения СТГ в крови нормализуется. Объяснения этому феномену мы в литературе не нашли.

Нами установлено, что в случае нормализации показателей СТГ в крови после лучевой терапии максимальные темпы этого процесса

отмечаются в первые 2 года и наступают у 68,5% больных. Эти данные согласуются с мнением других авторов, утверждающих, что, как правило, нормализация СТГ в крови после лучевой терапии, если она происходит, имеет место в среднем через 2 года после окончания лечения [2]. Что касается уменьшения абсолютных показателей СТГ в крови, то максимальное их снижение в 1-й и 2-й группах наблюдалось в течение 1 года после завершения лечения и составляло соответственно 48 и 42%. В течение второго года наблюдения скорость снижения СТГ в крови резко замедлилась и составила всего 11-14% в год. В дальнейшем скорость снижения СТГ в крови существенно снизилась и составила всего 5-7% в год. Таким образом, выявлен бифазный характер снижения СТГ в крови при лучевой терапии соматотропином гипофиза: быстрое снижение в течение 1 года после завершения облучения и медленное – в течение последующего периода наблюдения. Этот универсальный характер изменения гиперсекреции СТГ соматотропиновой гипофиза после лучевой терапии позволяет рассчитать вероятную степень и сроки снижения СТГ в крови под воздействием лучевой терапии, т.е. может быть использован в качестве критерия оценки её эффективности. Используя выявленную закономерность и применённую нами методику расчёта, можно предположительно вычислить критический уровень СТГ в крови, при увеличении которого проведение лучевой терапии в самостоятельном режиме нецелесообразно из-за низкой вероятности нормализации этого показателя в крови после лечения. По нашему мнению, этот уровень СТГ в крови до лечения составляет 40 нг/мл и более. Вышеизложенное подтверждается тем, что во второй группе из 27 больных с неудовлетворительными результатами лечения уровень СТГ до лечения в среднем составил $40,88 \pm 3,82$ нг/мл. Если содержание СТГ в крови ниже уровня, указанного выше, то, опираясь на те же самые критерии оценки уровня СТГ в крови при обследовании больных с аденомой гипофиза с синдромом акромегалии, можно с большой долей вероятности предположить сроки его нормализации после завершения облучения. Так, по нашим данным, если уровень СТГ в крови до лечения составляет в среднем $17,08 \pm 2,07$ нг/мл, то скорее всего нормализацию следует ожидать в ближайшие 6 месяцев после завершения лечения. От 6 месяцев до 2 лет необходимо для снижения СТГ в крови после облучения у больных с уровнем СТГ в крови до лечения в среднем $24,92 \pm 1,90$ нг/мл. Ещё более длительный период времени занимает снижение СТГ в крови до уровня менее 10 нг/мл, если его содержание до лечения находилось на уровне $36,60 \pm 3,10$ нг/мл. Как правило, этот процесс занимает от 2 до 7 лет.

Таким образом, результаты наших исследований дают нам возможность ещё до начала лучевой терапии по поводу соматотропиновой гипофиза с синдромом акромегалии прогнозировать эффективность лучевого лечения в зависимости от исходного уровня СТГ в крови. У больных, у которых содержание СТГ в крови при обследовании не превышает 20 нг/мл, проведение дистанционной гамма-терапии приведёт к практически 100% быстрому излечению в течение 1 года после окончания лечения. Если содержание СТГ в крови при

III. ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

обследовании превышает в среднем 25 нг/мл, то следует помнить о том, что применение лучевой терапии в самостоятельном режиме либо приведёт к нормализации содержания СТГ в крови через довольно длительный период времени после завершения лучевой терапии, либо не приведёт к излечению вовсе. У этих больных, по нашему мнению, при отсутствии противопоказаний должен применяться только комбинированный метод лечения: транссфеноидальная микроаденомэктомия с последующей лучевой терапией. Если соматотропинома гипофиза является эндоселлярной, то, вне всякой зависимости от содержания СТГ в крови у этих больных, им должно быть предложено оперативное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самотокин Б.А., Хилько В.А. Опухоли гипофиза и хиазмально-селлярной области. – Л., 1985.
2. Aloia J.F., Roginski M.S., Archambeau J.O. // Am. J. Med. – 1974. – V.267, № 2. – P.81-87.
3. Boggild M.D., Jenkinson S., Pistorello M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 1994. – V. 78, № 2. – P. 387-392.
4. Dotsch J., Kiess W., Hanze J. et al. // J. Clin. Endocrinol. – 1996. – V.81, № 11. – P.3839-3842.
5. Eastman R.C., Gorden P., Roth J. // J. Clin. Endocrinol. – 1979. – V. 48, № 6. – P.931-940.
6. Eden S., Bengtsson B.A., Albertsson-Wikland K. et al. // Acta Endocrinol. – 1989. – V.120, № 1. – P.113-120.
7. Fonseca V.A., Dandona P., Havard CWH. // Brit. Med. J. – 1987. – V.294, № 6569. – P.413-414.
8. Lamberg B.A., Kivikangas V., Vartianen J. et al. // Acta Endocrinol. – 1976. – V.82, №2. – P. 267-281.
9. Lawrence J.H., Tobias C.A., Linfoot J.A. et al. // J. Clin. Endocrinol. – 1970. – V.31. – P.180.
10. Lindholm J., Giwercman B., Giwercman A. et al. // J. Clin. Endocrinol. – 1987. – V.27, №5. – P.553-562.
11. Levy A., Lightman S.L. // Brit. Med. J. – 1994. – V.308, № 6936. – P.1087-1091.
12. Little M.D., Shalet S.M., Swindell R., Beardwell C.G., Sutton M.L. // Clin. Endocrinol. – 1990. – V.32, № 2. – P.261-270.
13. Melmed S. // N. Engl. J. Med. – 1990. – V.322, №14. – P.966-978.
14. Melmed S., Ho K., Klibanski A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 1995. – V.80, №12. – P.3395-3402.
15. Rush S.C., Newall J. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1989. – V.17. – P.165-169.
16. Shimon I., Melmed S. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 1997. – V.82, №6. – P.1675-1681.
17. Snyder R.J., Fowble B.F., Schatz N.J. et al. // Am. J. Med. – 1986. – V.81, № 3. – P.457-462.
18. Wass J.A.H., Laws E.R., Randall R.V. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 1986. – V.15, №3. – P.683-707.