

УДК 617.73-006:723-03:615.357-006-432

DOI: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.143018

Урманова Ю.М., Алимова К.Б.

Ташкентский педиатрический медицинский институт,

 Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр  
 эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова, г. Ташкент, Республика Узбекистан

## Гигантские аденомы гипофиза: распространенность, особенности диагностики и клинического течения

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(5):539-542. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.143018

**Резюме.** На основании обзора литературы установлено, что в диагностическом комплексе при гигантских аденомах гипофиза, помимо клинического обследования, необходимо применение полного комплекса нейровизуализационных методов с определением расположения хиазмы, степени распространения опухоли на основание черепа и деструкции последнего. Хирургическое лечение является методом выбора при установлении диагноза гигантской аденомы гипофиза, исключение составляют единичные случаи соматотропин- и пролактинсекретирующих опухолей, при которых возможно проведение лечения агонистами дофамина. При этом при гигантских аденомах гипофиза (диаметр более 4 см) отсутствует единый алгоритм оптимальной хирургической стратегии.

**Ключевые слова:** гигантские аденомы гипофиза; диагностика; лечение

### Определение

По классификации Всемирной организации здравоохранения 2004 г. выделяют только две разновидности опухолей гипофиза — аденому и аденокарциному. Доброкачественные опухоли гипофиза (аденомы) составляют около 10 % от всех внутричерепных новообразований. В литературе периодически проводятся систематизация и пересмотр различных классификаций аденом гипофиза и способов их лечения. Наиболее сложными для удаления являются гигантские аденомы. Летальность в этой группе больных достигает, по данным разных авторов, 20–30 % [1].

Аденома гипофиза представляет собой опухоль эндокринной системы, проявлениями которой служат гипер- или гипосекреция гормонов передней доли гипофиза, а также клинические симптомы, вызванные воздействием новообразования на окружающие sellarную область анатомические структуры. Среди интракраниальных опухолей аденомы гипофиза занимают третье место, составляя от 7,3 до 18 % всех верифицированных опухолей мозга и

поражая лиц преимущественно работоспособного возраста, на который приходится около 75 % всех случаев заболевания [2].

Опухоли гипофиза в 95,7 % случаев являются доброкачественными и медленно растущими, однако развитие у пациентов нейроофтальмологических и эндокринологических нарушений, а ряде случаев — очаговых неврологических симптомов, вызывает необходимость принятия решения о возможности оперативного, лучевого или иных методов лечения. Различают микропролактиномы (размер до 10 мм), макропролактиномы (более 10 мм) или гигантские пролактиномы (более 4 см) [3].

Вместе с тем в литературе нет однозначной классификации опухолей гипофиза по размерам. Так, отсутствуют классификации аденом гипофиза, отражающие в полной мере размеры опухоли, пути ее распространения, характер роста, гормональную активность, что представляет определенные трудности для формирования развернутого клинического диагноза, тактики хирургического лечения и коррекции гормональных нарушений [4–6]. Широко

© «Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal» / «Международный эндокринологический журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2018  
 © Издавец Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для корреспонденции: Урманова Юлдуз Махамовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, детской эндокринологии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, ул. Богишамол, 223, г. Ташкент, 100140, Республика Узбекистан; e-mail: yulduz.urmanova@mail.ru  
 For correspondence: Yulduz Urmanova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of endocrinology, pediatrics endocrinology, Tashkent pediatric medical institute, Bagishamal st., 223, Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan; e-mail: yulduz.urmanova@mail.ru

обсуждается, несмотря на доказанную в ряде работ эффективность, целесообразность применения лучевого лечения при гигантских аденомах гипофиза в связи с большим количеством осложнений [7]. По гормональной активности среди аденом выделяют гормонально-активные: пролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы, тиреотропиномы, опухоли со смешанной гормональной продукцией и гормонально-неактивные.

## Распространенность

Дизайн эпидемиологического исследования макроаденом гипофиза [2] для оценки их распространенности включал ретроспективный анализ пациентов, диагностированных с 2000 до 2011 г. Показатели заболеваемости составляют для пролактином 35,0/100 000, для гормонально-неактивной аденомы гипофиза — 25,9/100 000 и для СТГ-секретирующей опухоли гипофиза — 12,5/100 000 в год. Показатель заболеваемости у мужчин был равен 46,3/100 000, у женщин — 104,8/100 000 в год. У женщин отмечалась более низкая частота макроаденом, чем у мужчин (29,5 против 75 %;  $p < 0,001$ ). При этом макроаденомы диагностировали в более позднем возрасте по сравнению с микроаденомами (48 против 34,5;  $p < 0,001$ ) [2].

По данным М. Gruppetta и J. Vassallo [1], распространенность макроаденом составляла 40–67/100 000. Гигантские гипофизарные аденомы (более 40 мм) наблюдались в 4–8 % от всей когорты. Гигантские пролактиномы составили 4–7 % от всех пролактином.

Краниофарингиомы являются гистологически доброкачественными опухолями, однако иногда они могут иметь неблагоприятный прогноз [8]. При этом установлено влияние размера опухоли на клиническое течение краниофарингиом.

**Клиническая картина.** По мере роста опухоли отмечается последовательное выпадение тропной функции гипофиза со снижением уровней лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тиреотропного гормона и адренкортикотропного гормона на фоне функциональной гиперпролактинемии [10]. Эндокринным проявлением аденомы гипофиза может быть частичный или полный (при макроаденомах) гипопитуитаризм [9, 10], нередко следствием этого являются расстройства репродуктивного здоровья.

При этом наиболее частыми начальными симптомами являлись снижение потенции (у 57,9 % пациентов), дефекты полей зрения (у 11,6 % больных), головная боль (у 11,3 %) [11]. По данным других авторов [12], репродуктивные нарушения могут иметь место у 78,3 % больных с неактивными аденомами гипофиза.

**Диагностика гигантских аденом гипофиза.** Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет исследовать структуру гипофиза, выявить и оценить размер и распространенность объемных образований гипофиза (аденомы, кисты, краниофарингиомы и др.), определить наличие кровоизлияний и их

давность, оценить эффективность консервативного и хирургического лечения. МРТ позволяет выявить опухоль, а также оценить ее положение в турецком седле и взаимоотношения с окружающими структурами мозга, прежде всего с хиазмой и зрительными нервами.

Несмотря на ведущую роль в диагностике аденом гипофиза инструментальных методов обследования, анамнестические и клинические данные помогают диагностировать наличие аденомы на более ранних этапах заболевания.

У некоторых аденом гипофиза наблюдается агрессивное течение, однако подавляющее большинство имеет доброкачественный характер [11]. При наблюдении длительностью  $15,2 \pm 4,8$  года за 50 пациентами, оперированными по поводу опухоли размером свыше 30 мм, проанализированы три биомаркера ткани: p53, Ki-67 и c-erbB2. Опухоли были отнесены, согласно комбинации гистологических и радиологических особенностей, в пределах от атравматичного и непролиферативного (1А) к инвазивно-пролиферативному характеру (2В). Маркеры опухолей 2А и 2В составляли 42 и 52 % соответственно. Наличие p53 ( $p = 0,003$ ), параселлярная инвазия ( $p = 0,03$ ) и маркер 2В ( $p = 0,01$ ) были связаны с худшим исходом болезни. Параселлярная инвазия преобладает как сильный прогнозирующий фактор рецидива опухоли. Выраженный супраселлярный рост рассматривается как параметр инвазии с влиянием на прогноз болезни [11].

J.A. Landeiro и соавт. [12] сообщили о хирургическом лечении (эндоскопическая трансфеноидальная хирургия) 35 пациентов с гигантскими гормонально-неактивными гипофизарными аденомами. Самые частые дооперационные жалобы (нарушения остроты зрения и дефекты поля зрения) наблюдались в 25 (71,2 %) и 23 случаях (65,7 %) соответственно. Улучшение остроты и дефицита поля зрения после хирургического лечения отмечалось у 20 (80 %) и 17 пациентов (73,9 %) соответственно. После хирургического лечения 18 пациентов (51,4 %) нуждались в гормональной заместительной терапии. Уровень рецидива в опухолях с маркерами Ki-67 составлял 7,7 % (2 пациента).

Оригинальное исследование было выполнено Е. Espinosa и соавт. [10]. Его цель состояла в том, чтобы охарактеризовать клинический спектр гигантских пролактином в сравнении с негигантскими пролактиномами. Анализ был сосредоточен на клиническом, биохимическом анализах и характеристике объема опухоли, а также на реакции на лечение агонистами дофамина. Среди 292 пациентов с пролактиномами, обнаруженными в период между 2008 и 2015 г., у 47 (16 %) данные соответствовали диагностическим критериям для гигантских пролактином (42 мужчины). Наиболее распространенными жалобами были нарушения зрения, головная боль, половая дисфункция. Гипогонадотропный гипогонадизм был зарегистрирован у 87 % больных. Лечение каберголином привело к нормализации уровней пролактина в 68 % и уменьшению на 50 %

объема опухоли у 87 % пациентов с гигантскими пролактиномами. Нормализация уровня пролактина и уменьшение на 50 % объема опухоли достигнуты у 55 % ( $n = 26$ ) пациентов с гигантскими пролактиномами и у 66 % пациентов без гигантских макропролактином ( $p = 0,19$ ). Улучшение зрения наблюдалось у 68 % пациентов. Лечение каберголином было одинаково эффективным у больных с гигантскими пролактиномами и макропролактиномами в отношении достижения целей лечения, хотя средняя доза препарата была немного выше в группе больных с гигантскими пролактиномами. Кроме впечатляющих размеров и значительного увеличения уровня пролактина, клиническое течение гигантских пролактином не отличается от макропролактином. Эти опухоли очень чувствительны к лечению каберголином и в оперативном лечении нуждаются редко.

М.О. Choňan и соавт. [13] в 2016 году предложили новый объемный порог в  $20 \text{ см}^3$  как наиболее точный для МРТ гигантских аденом гипофиза. По их мнению, краниохвостовой показатель является наименее полезным. Пещеристая инвазия пазухи остается лучшим показателем неполной резекции.

**Лечение гигантских аденом гипофиза.** Комплексное обследование больных (определение гормонов сыворотки крови, использование тестов для определения того или иного вида гормональной недостаточности; компьютерная томография и/или МРТ; развитие оптической техники и микрохирургии) позволяет значительно улучшить результаты оперативного лечения. Расширилась возможность более радикального удаления опухолей при одновременном снижении послеоперационной летальности. Однако, несмотря на достигнутые успехи, проблема лечения больных с аденомами гипофиза далека от своего решения [14–18].

Тем не менее к настоящему моменту не существует алгоритма коррекции гормональных нарушений у больных с аденомами гипофиза в раннем и отдаленном послеоперационных периодах, что в значительной степени определяет качество жизни.

Гигантские гипофизарные аденомы с максимальным диаметром по крайней мере 40 мм продолжают вызывать высокие хирургические риски, несмотря на успехи в микрохирургической и/или эндоскопической хирургии.

Так, японские авторы пришли к выводу, что дооперационная эмболизация гигантской гипофизарной аденомы является полезной процедурой, которая может потенциально уменьшить заболеваемость и смертность от этой разрушительной опухоли [16].

Н. Nishioka и соавт. [16] представили серию гигантских гормонально-неактивных аденом и указали на ограничения эффективной и безопасной резекции гигантской опухоли гипофиза. В общей сложности 93 пациента (72,7 %) перенесли полную или субтотальную резекцию опухоли. Авторы пришли к выводу, что независимо от хирургического

подхода крупное внутричерепное вытяжение, конфигурация неправильной формы и инвазия являются факторами, ограничивающими эффективную резекцию.

По данным Т. Graillon и соавт. [8], транскраниальный подход к удалению опухоли остается востребованным при гигантских и инвазивных аденомах гипофиза в условиях недоступности трансфеноидального подхода. При этом следует учитывать возможность возникновения сосудистых осложнений, нарушений зрения, дооперационные симптомы пациентов и доброкачественные особенности опухоли.

С. Нап и соавт. [14] проанализировали хирургические исходы болезни у 62 больных с гигантскими (диаметр более 4 см) неактивными аденомами гипофиза. В течение четырехлетнего наблюдения у 49 пациентов (79 %) наблюдалось улучшение функции зрения. Не зарегистрировано случаев послеоперационного кровотечения или смертности. У восьми пациентов (12,9 %) был рецидив. Данные S. Yano и соавт. [19] указывают на послеоперационное улучшение дефицитов поля зрения у 92 % больных.

## Выводы

В диагностическом комплексе при гигантских аденомах гипофиза, помимо клинического обследования, необходимо применение полного комплекса нейровизуализационных методов с определением расположения хиазмы, степени распространения опухоли на основание черепа и деструкции последнего.

Хирургическое лечение является методом выбора при установлении диагноза гигантской аденомы гипофиза, исключение составляют единичные случаи СТГ- и пролактинсекретирующих опухолей, при которых возможно проведение лечения агонистами дофамина. При этом при гигантских аденомах гипофиза (диаметр более 4 см) отсутствует единый алгоритм оптимальной хирургической стратегии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## References

1. Gruppeta M, Vassallo J. Epidemiology and radiological geometric assessment of pituitary macroadenomas: population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(2):223-31. doi: 10.1111/cen.13064.
2. Gruppeta 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.
3. Raverot G, Burman P, McCormack AI, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jan;178(1):G1-G24. doi: 10.1530/EJE-17-0796.
4. Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German pituitary tumor registry.

*Eur J Endocrinol.* 2007;156(2):203-216. doi: 10.1530/eje.1.02326.

5. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol.* 2017 Oct;134(4):521-535. doi: 10.1007/s00401-017-1769-8.

6. Sanchez-Tejada L, Sanchez-Ortiga R, Lamas C, et al. Contribution of molecular analysis to the typification of the non-functioning pituitary adenomas. *PLoS One.* 2017 Jul 10;12(7):e0180039. doi: 10.1371/journal.pone.0180039.

7. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol.* 2017 Sep;28(3):228-243. doi: 10.1007/s12022-017-9498-z.

8. Graillon T, Castinetti F, Fuentes S, et al. Transcranial approach in giant pituitary adenomas: results and outcome in a modern series. *J Neurosurg Sci.* 2017 Jan 12. doi: 10.23736/S0390-5616.16.03889-3.

9. Yosef L, Ekkehard KM, Shalom M. Giant craniopharyngiomas in children: short- and long-term implications. *Childs Nerv Syst.* 2016;32(1):79-88. doi: 10.1007/s00381-015-2961-6.

10. Espinosa E, Sosa E, Mendoza V, Ramirez C, Melgar V, Mercado M. Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas? *Endocrine.* 2016;52(3):652-9. doi: 10.1007/s12020-015-0791-7.

11. Zakir JC, Casulari LA, Rosa JW, et al. Prognostic Value of Invasion, Markers of Proliferation, and Classification of Giant Pituitary Tumors, in a Georeferred Cohort in Brazil of 50 Patients, with a Long-Term Postoperative Follow-Up. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:7964523. doi: 10.1155/2016/7964523.

12. Landeiro JA, Fonseca EO, Monnerat AL, Taboada GF, Cabral GA, Antunes F. Nonfunctioning giant pituitary adenomas: Invasiveness and recurrence. *Surg Neurol Int.* 2015;6:179. doi: 10.4103/2152-7806.170536.

13. Chohan MO, Levin AM, Singh R, et al. Three-dimensional volumetric measurements in defining endoscope-guided giant adenoma surgery outcomes. *Pituitary.* 2016;19(3):311-21. doi: 10.1007/s11102-016-0709-2.

14. Han S, Gao W, Jing Z, Wang Y, Wu A. How to deal with giant pituitary adenomas: transsphenoidal or transcranial, simultaneous or two-staged? *J Neurooncol.* 2017;132(2):313-321. doi: 10.1007/s11060-017-2371-6.

15. Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis O, de Angelis M, Chiaramonte C, Solari D. Endoscopic Endonasal Extended Approaches for the Management of Large Pituitary Adenomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2015;26(3):323-31. doi: 10.1016/j.nec.2015.03.007.

16. Nishioka H, Hara T, Nagata Y, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Yamada S. Inherent Tumor Characteristics That Limit Effective and Safe Resection of Giant Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 2017;106:645-652. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.043.

17. Omodaka S, Ogawa Y, Sato K, Matsumoto Y, Tominaga T. Preoperative embolization and immediate removal of a giant pituitary adenoma: a case report. *MC Res Notes.* 2017;10(1):63. doi: 10.1186/s13104-017-2383-5.

18. Patil CG, Veeravagu A, Prevedello DM. Outcomes after repeat transsphenoidal surgery for recurrent Cushing's disease. *Neurosurgery.* 2008 Aug;63(2):266-70; discussion 270-1. doi: 10.1227/01.NEU.0000313117.35824.9F.

19. Yano S, Hide T, Shinjima N. Efficacy and Complications of Endoscopic Skull Base Surgery for Giant Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 2017;99:533-542. doi: 10.1016/j.wneu.2016.12.068.

Получено 07.07.2018 ■

Урманова Ю.М., Алімова К.Б.

Ташкентський педіатричний медичний інститут, Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр ендокринології ім. акад. Я.Х. Туракулова, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

### Гігантські аденоми гіпофіза: поширеність, особливості діагностики і клінічного перебігу

**Резюме.** На підставі огляду літератури встановлено, що в діагностичному комплексі при гігантських аденомах гіпофіза, крім клінічного обстеження, необхідне застосування комплексу методів нейровізуалізації із визначенням розташування хіазми, ступеня поширення пухлини на основу черепа і деструкції останнього. Хірургічне лікування розглядається методом вибору при встановленні діагнозу гігантської

аденоми гіпофіза, виняток становлять поодинокі випадки соматотропін- і пролактинсекретуючих пухлин, при яких можливе лікування агоністами дофаміну. При цьому при гігантських аденомах гіпофіза (діаметр понад 4 см) відсутній єдиний алгоритм оптимальної хірургічної стратегії.

**Ключові слова:** гігантські аденоми гіпофіза; діагностика; лікування

Yu.M. Urmanova, K.B. Alimova

Tashkent Pediatric Medical Institute, Ya.Kh. Turakulov Republican Specialized Research and Practice Medical Center of Endocrinology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

### Giant pituitary adenomas: prevalence, features of diagnosis clinical course

**Abstract.** Based on the review of the literature, it is established that in the diagnostic complex with giant pituitary adenomas, in addition to clinical examination, it is necessary to use a full range of neuroimaging methods with determination of the chiasm location, the degree of tumor spread to the base of the skull and destruction of the latter. Surgical treatment is the method of choice when establishing the

diagnosis of the giant pituitary adenoma, except for isolated cases of growth hormone and prolactin secreting tumors, in which treatment with dopamine agonists is possible. In this case, giant pituitary adenomas (diameter more than 4 cm) are still a problem, and there is no agreement on the optimal surgical strategy.

**Keywords:** giant pituitary adenomas; diagnosis; treatment