

О.Г.Черненко¹
О.М.Іванова¹
М.О.Гук¹
Е.А.Даневич¹
С.О.Руденко²
В.П.Сільченко²
Т.А.Малишева¹

¹ ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України
Київ

Ключові слова: аденома гіпофіза, інвазивність, морфологічна діагностика.

Надійшла: 21.08.2016

Прийнята: 12.09.2016

УДК: 616.432 – 006.55.04 – 091.8

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА КРИТЕРІЇ ІНВАЗИВНОСТІ АДЕНОМ ГІПОФІЗА

Реферат. Аденоми гіпофіза (АГ) – переважно доброякісні пухлини, що походять із залозистої тканини передньої частки гіпофізу. Інвазивність аденоми гіпофіза, яка включає своєрідний характер поширення та ступеня деструктивного росту пухлини за межі арахноїдальної капсули, не знаходить досі однозначної кореляції з іншими морфологічними критеріями та морфофункціональними характеристиками пухлини. Проаналізовано результати діагностики і лікування 41 пацієнта з аденомами гіпофіза з клінічними ознаками інвазивного характеру росту, які були прооперовані в клініці трансфеноїдальної нейрохірургії позамозкових пухлин ДУ «Інститут нейрохірургії НАМН України» у 2012-2014 роках. Пухлини проростали стінки кавернозних синусів, розповсюджувались супраселлярно чи в клиноподібну пазуху, іноді – у ділянку гіпоталамуса чи інфраселлярно у порожнину носа та пазуху основної кістки – екстракраніально. В 42% спостережень виявлялись опосередковані ознаки „активності” пухлини – ядерний поліморфізм, ділянки „фетальної” будови, інвазію пухлини в оболонки головного мозку. В 41,5% спостережень встановлено підвищення мітотичної та проліферативної активності в пухлині. Індекс мічення Ki-67 в 60% випадків перевищує 4%.

Morphologia. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 320-324.

© О.Г.Черненко, О.М.Іванова, М.О.Гук, Е.А.Даневич, С.О.Руденко, В.П.Сільченко, Т.А.Малишева, 2016

✉ rudenko-7@ukr.net

Chernenko O., Ivanova O., Guk N., Danevych E., Rudenko S., Sil'chenko V., Malysheva T. Morphological characteristic and criteria of invasiveness of pituitary adenomas.

ABSTRACT. Background. Pituitary adenomas (PA) are benign tumors, originated from the anterior pituitary tissue in the most cases. The notion of "invasiveness" is important in the planning phase of their treatment and capability for the prediction of the results. **Objective.** Invasiveness of pituitary adenomas, which includes the peculiar nature of the spread and extent of destructive tumor growth beyond the arachnoid capsule, still can not demonstrate unambiguous correlation with other morphological criteria and morpho-functional characteristics of the tumor. **Methods.** In this article the experience of diagnostics and treatment of 41 patients with pituitary adenomas with clinical manifestations of invasive growth is considered. Among them 29 (71%) women and 12 (29%) men aged from 19 to 75 years old. Prerequisite for inclusion in the study group was the intraoperative confirmation of tumor invasion. **Results.** In the most cases tumors grew through the wall of the cavernous sinuses, suprasellar spread or grew in sphenoid sinus. Spread of the tumor in the hypothalamic region and infrasellar into the nasal cavity and sinus of the sphenoid bone were observed rarely. Indirect signs of tumor "activity" – a nuclear polymorphism, sites "fetal" structure were identified in 42% of cases. Increased mitotic and proliferative activities of the tumor were observed in 41.5% of cases. **Conclusion.** Morphological criteria of pituitary adenoma invasiveness require further improvement.

Key words: pituitary adenoma, invasiveness, morphological diagnosis.

Citation:

Chernenko O, Ivanova O, Guk N, Danevych E, Rudenko S, Sil'chenko V, Malysheva T. [Morpho-logical characteristic and criteria of invasiveness of pituitary adenomas]. *Morphologia*. 2016;10(3):320-4. Ukrainian.

Вступ

Аденоми гіпофіза (АГ) – у більшості спостережень, доброякісні пухлини, що походять із залозистої тканини передньої частки гіпофізу. За даними світової літератури АГ складають до 10-11% усіх пухлин центральної нервової системи (ЦНС) [1, 2].

Патогенез розвитку аденом гіпофіза вивчений недостатньо. Існує концепція первинного

ураження гіпоталамуса, із вторинним залученням аденогіпофіза, а також концепція первинного ураження гіпофіза, наслідком якого є розвиток і прогресія пухлини [3]. Гормонально-неактивні аденоми гіпофіза не викликають чітких ендокринно-обмінних порушень [2, 4].

Важливим на етапі планування тактики лікування і можливості прогнозування результатів слід вважати поняття „інвазивності” АГ. Це

поняття має широке розповсюдження як на клініко-діагностичному рівні, та включає проростання пухлиною стінок кавернозних синусів, кісток основи черепа та діафрагми турецького сідла з утворенням екстраселлярних вузлів АГ, так і при інтраопераційній оцінці, маючи на увазі інфільтрацію пухлиною твердої мозкової оболони (ТМО) та прилеглих і оточуючих структур [4, 5, 6].

Інвазивність аденоми гіпофіза, яка включає своєрідний характер поширення та ступеня деструктивного росту пухлини за межі арахноїдальної капсули, не знаходить досі однозначної кореляції з іншими морфологічними критеріями, та морфо-функціональними характеристиками пухлини. Також і клініко-морфологічна констатація інвазивного росту АГ не завжди корелює з агресивним перебігом та частотою захворювання вцілому, а також появою, наприклад, клітинної атиpii [4, 7, 8].

Заслугує на увагу думка Кадишева Б.А. та співавторів (2007 р.), за якою автор виділяє поняття „атипова аденома гіпофізу”, та найбільш сучасна тенденція виділяти „агресивні” пухлини гіпофізу, що пов’язують в своєму розумінні поєднання інвазивності та несприятливого клінічного перебігу захворювання [2, 7]. Пухлини розміром до 10мм з інтраселлярним ростом відносять до мікроаденом, діаметром більше 10мм з супраселлярним розповсюдженням – до макроаденом, понад 20мм – до гігантських аденом [2, 9, 10]. Діагноз ІАГ встановлюється за допомогою КТ- та МРТ-досліджень в 55-75% випадків, коли пухлина сягає значних розмірів, з появою порушення зору, головним болем, вегетативними розладами, пов’язаними із гіпертерзією і дислокаційним синдромом [4, 11, 12]. Слід наголосити, що розподіл АГ за даними світлової мікроскопії на еозинофільні, хромофобні та базифільні, на сьогодні не задовольняє вимогам клініцистів, так, як не відображає показники функціональної активності [13, 14]. В зв’язку з цим діагностика та прогнозування ризику розвитку ІАГ є однією з складних проблем для нейрохірургії, ендокринології, та морфологічної діагностики. Крім того, сучасне морфо-функціональне субтипуння аденом гіпофізу, й досі не має чітких критеріїв, які відображають характер та активність прогресії пухлини.

Мета: вивчення інвазивності аденом гіпофізу (ІАГ) незалежно від розмірів пухлини та клінічної групи АГ для покращення ефективності їх морфологічної діагностики і персоналізації лікування.

Матеріали та методи

Проаналізовано 41 спостереження аденом гіпофізу з клінічними ознаками інвазивного характеру росту, які були прооперовані в клініці трансфеноїдальної нейрохірургії позамозкових пухлин ДУ «Інститут нейрохірургії НАМН Укра-

їни» у 2012-2014 роках. Серед них 29 жінок (71%) та 12 чоловіків (29%), у віці від 19 до 57 років. Усім пацієнтам на доопераційному етапі проведено комплексне дослідження (клінічні, інструментальні, лабораторні дослідження та здійснені їх співставлення). Загальний стан хворих оцінювали за шкалою Карнавського. Клінічні методи включали: огляд нейрохірурга з оцінкою неврологічного статусу, нейроофтальмолога, отоневролога та ендокринолога. Усім пацієнтам проведено МРТ дослідження та КТ, та/або рентгенографію кісток основи черепа. Обов’язковою умовою включення в групу дослідження була наявність інструментальних передопераційних ознак інвазивного поширення пухлини, та інтраопераційне підтвердження інвазії. До таких критеріїв ми віднесли деструкцію структур турецького сідла із поширенням за спинку сідла (ретроселлярно), викликаючи її узурацію в основну пазуху, комірки основної пазухи або параселлярно за класифікацією Кносп та співавт. III-IV ст. [3,7,13], або ж формування «відшнурованих» супра-, анте-, ретроселлярних вузлів пухлини.

Гістологічні дослідження матеріалу проводили після хірургічного видалення пухлин, у відповідності з критеріям класифікації ВООЗ. Досліджували фрагменти і ділянки тканини, де візуально пухлина вросла в оточуючі структури (оглядові та спеціальні методики). Парафінову проводку та забарвлення виконували за загальноприйнятими методиками. Дослідження проводили за допомогою мікроскопа Leica (Німеччина) з використанням об’єктивів $\times 10-80$ та окуляра $\times 10$. З кожної групи окремих гістологічних варіантів АГ методом випадкових чисел відібрані зразки для імуногістохімічного (ІГХ) типуння. В якості первинних антитіл застосовували моноклональні або поліклональні антитіла фірми DAKO і Diagnostics BioSystems з застосуванням системи візуалізації EnVision+ (DAKO). Використовували первинні антитіла до маркера інтегральної проліферативної активності – Ki-67 (клон MIB-1) рецепторів соматостатину, пролактину у відпрацьованих розведеннях. Морфометричні вимірювання виконували за допомогою окуляр-мікрометра Leica (Німеччина). Для електронно-мікроскопічного дослідження, зразки тканини фіксували в 2,5% глутаральдегіді та 1% розчині чотириокису осмію. Дегідратацію проводили спиртами з висхідними концентраціями, потім заливали в аралдит. Ультратонкі зрізи вивчали в електронних мікроскопах EM-400T фірми „PHILIPS” (Нідерланди) за прискорювальної напруги 80 кВ та ПЭМ100-01 „SELMF” (Україна).

Кількісно оцінювали площу клітин та відстані між ними за допомогою програми Відеотест Морфологія 5,0; вивчали 5 полів зору під мікроскопом при збільшенні об’єктиву $\times 20$. Порівняль-

на оцінку отриманих даних проведена з використанням Кокс-тесту і методу Вілкоксона–Гехана. Всі розрахунки здійснені за допомогою програми Statistica 6.0.

Результати та їх обговорення

В усіх пацієнтів діагноз «аденома гіпофіза» був підтверджений світловою мікроскопією. Випадки, що відповідали вищевказаним критеріям, аналізували всі по мірі проведення оперативних втручань. Дослідження включали, як вперше виявлені пухлини, так і продовжений ріст АГ. Критерії відбору за розмірами новоутворень та темпами їх росту не брали до уваги. Розподіл за клінічними групами показано в табл. 1.

Таблиця 1
Розподіл пухлин за клінічними групами

Тип пухлини	Кількість спостережень
Гормонально-неактивні	8
Пролактин-секретуючі	10
СТГ-секретуючі	10
АКТГ-секретуючі	13

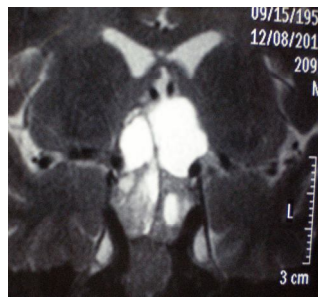


Рис. 1 А, Б. МРТ випадку інвазивної гормонально-неактивної аденоми гіпофіза.

Крім стандартного клініко-лабораторного обстеження у хворих з ІАГ проводилось визначення радіоімунним методом вмісту тропних гормонів гіпофізу в крові (пролактин, соматотропний гормон, аденокортикотропний гормон, тиреотропний гормон), а також гормонів, що продукуються периферичними ендокринними залозами (Т3, Т4, кортизол, статеві гормони).

МСКТ та МРТ – інформативний діагностичний інструмент для обґрунтування топічних орієнтирів та критеріїв інвазії, які важливі на доопераційному етапі для раціонального планування хірургічного втручання при аденомах гіпофізу з метою оптимізації доступу, способу та обсягу втручання. Особливе значення в оцінці змін анатомії цієї зони обумовлено удосконаленням нейрохірургічних технологій і доступів. В зв'язку зі значною індивідуальною варіативністю змін анатомії селлярної ділянки та своєрідністю порушень розташування важливих анатомічних структур перед- та післяопераційна оцінка даних КТ та МРТ проводилася за певним планом, що дозволяє визначити основні хірургічні орієнтири, оптимізувати доступ. Варіанти ІАГ зображені на рис. 1-3.

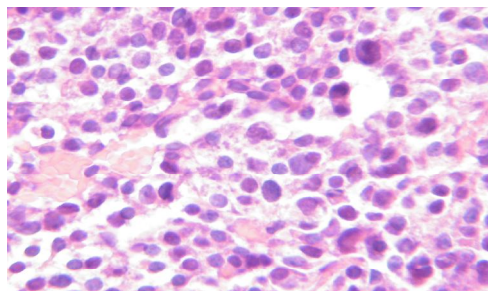


Рис.1В. Гістологічна будова інвазивної аденоми гіпофіза перехідного типу. Проліферат хромобних та еозинофільних аденоцитів із наявними мітозами. Забарвлення гематоксиліном та еозином, х 400.

Гістологічно ІАГ були розподілені: 17 – хромофобні, 21 – перехідного типу, 3 – еозинофільні аденоми (Рис. 1В). Пухлинні клітини мають округлу чи полігональну форму, утворюють солідні чи периваскулярні структури з формуванням псевдорозеток; у 8 випадках в структурі аденоми були виявлені ділянки «фетальної будови». Онкоцитарні ділянки виявили в 4 досліджуваних пухлинах.

При комплексному морфологічному дослідженні виявлено, що фрагменти пухлин мають м'яку консистенцію та жовтувато-коричневий колір. На розрізі часто видно кістозні зміни та крововиливи різної давності. Пухлини в більшості випадків проростали стінки кавернозних синусів, розповсюджувались супраселлярно чи в клиноподібну пазуху.

Ядерний поліморфізм виявлено у 6 спостереженнях, а фокальний ангиоматоз з ангиопроліферацією в 4, інвазія пухлини в оболонки головного мозку була гістологічно підтверджена в 5 випадках (Рис. 3А.).

При морфологічному дослідженні приділяли увагу виявленню відносних ознак „біологічної агресивності” у вигляді підвищеної мітотичної активності в пухлинах, що були виявлені в 17 випадках (41,5 %). В 17 випадках фігури мітозів були відсутні, або зустрічались в незначній кількості (в 6 випадках), не більше 1 на 10 полів зору при суттєвішому збільшенні – х 400 (14,6%) (Рис. 1 А). Оцінка проліферативної активності ІАГ визначалася за індексом мічення Ki-67. Індекс мічення Ki-67 до 2% спостерігався в 21 випадку, в 3 випадках становив до 3%, в 17 випадках становив 4-8%, в 3 випадках ІМ Ki-67 був вище 10%, однак розподіл цих «проліферативно

реженнях, а фокальний ангиоматоз з ангиопроліферацією в 4, інвазія пухлини в оболонки головного мозку була гістологічно підтверджена в 5 випадках (Рис. 3А.).

активних» зон був не рівномірним (Рис.2А). Індекс мічення Кі-67 був вищим в хромофобних аденомах гіпофіза.

Рідше спостерігалось поширення пухлини у

ділянку гіпоталамуса чи інфраселлярно у порожнину носа та пазуху основної кістки – екстракраніально (Рис. 3 А.Б).

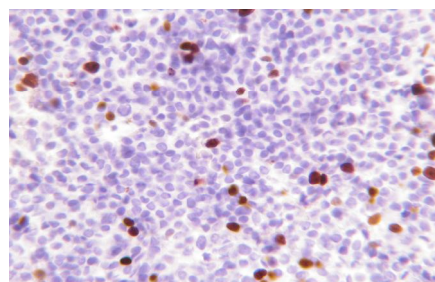
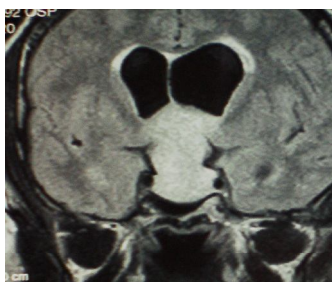
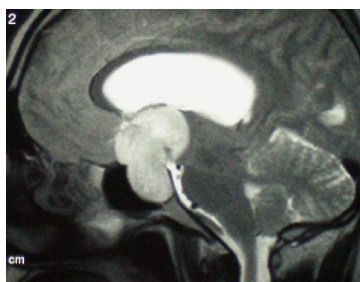


Рис. 2 А, Б. МРТ випадку інвазивної гормонально-неактивної аденоми гіпофізу, що обумовлює оклюзійну гідроцефалію.

Рис. 2 В. Визначення проліферативної активності клітин хромофобної аденоми гіпофіза – свідчення швидкого темпу її росту. (антитіла до Кі - 67), $\times 100$.

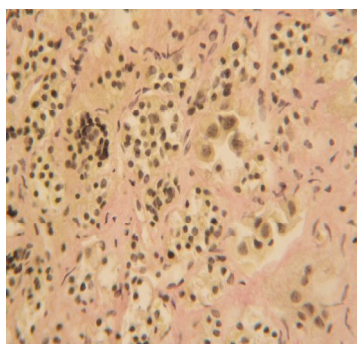


Рис. 3А. Вростання аденоми еозинофільного типу в стінку кавернозної пазухи із дистрофічними змінами в ТМО. Забарвлення гематоксилином та пікрофуксином, $\times 400$.

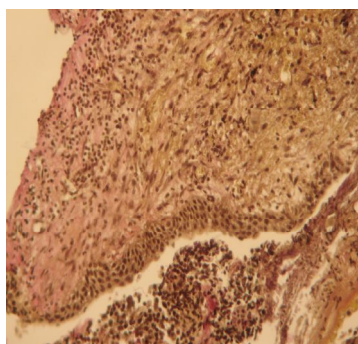


Рис. 3Б. Вростання хромофобної аденоми у слизову основної пазухи. Підгостре реактивне запалення слизової. Забарвлення гематоксилином та пікрофуксином, $\times 400$.

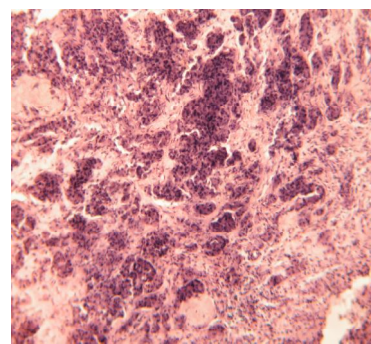


Рис. 3В. Вростання хромофобної аденоми в порожнину основної пазухи із дегенеративно-дистрофічними змінами передіснюючої тканини. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 100$.

При ультраструктурному дослідженні ІАГ виявили характерне утворення судинно-клітинних комплексів з формуванням псевдопапілярних розеток. Клітини у переважній більшості спостережень – полігональні з ексцентрично розташованим ядром та помірно розвиненою цитоплазмою, що містить паралельно розташовані цистерни гранулярної цитоплазматичної сітки, помірно виражений комплекс Гольджі, численні мікротрубочки; кількість мітохондрій варіювала, вони були видовженої форми із помірно кількістю невеликих секреторних гранул розміром 100–250нм. Відмічені як кількісні, так і якісні зміни мітохондрій. Більшість мітохондрій патологічно змінені – булавовидні розширення з просвітленим матриксом та частковою або повною відсутністю крист, пухирцевоподібні розширення мітохондрій з втратою крист (кристоліз).

Гранули округлої форми варіюють за електронною щільністю, частіше відмічаються електронно-щільні гранули, оточені одношаровою мембраною, та вони нерідко прилягають до клі-

тинної мембрани або розташовані в клітинних відростках. Ступінь виразності оксифілії цитоплазми варіює в залежності від вмісту та характеристик мітохондрій: в конкретних спостереженнях останні сприймають оксифільні барвники. Ядро клітини велике, округлої форми з дисперсним еухроматином та глибокими гетерохроматину вздовж каріолемми.

Підсумок

Клініко-інструментально-морфологічні співставлення із залученням інтраопераційних, гістологічних, імуногістохімічних та ультраструктурних даних дозволило виявити гетерогенність групи ІАГ. В 42% спостережень виявлялись опосередковані ознаки „активності” пухлини – ядерний поліморфізм, ділянки „фетальної” будови, інвазію пухлини в оболонки головного мозку. В 41,5% спостережень встановлено підвищення митотичної та проліферативної активності в пухлинах. Індекс мічення Кі-67 в 60% випадків перевищував 4%. Морфологічні критерії агресивності АГ та клініко-морфологічні співставлення для виявлення кореляцій потребують подальшо-

го поглибленого вивчення, а виявлені і систематизовані структурні критерії сприятимуть інди-

відуалізації лікувальної тактики із забезпеченням високої її якості.

Літературні джерела References

1. Astafieva LI, Kadashev BA, Kalinin PL, Kutin MA, Shkarubo AN, Fomichev DV, Faizullaev RB, Alekseev SN, Sidneva YuG, Tenedieva VD, Tropinskaya OF. [Clinical presentation, diagnostics and results of primary conservative treatment of large and giant prolactin-secreting pituitary adenomas]. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N N Burdenko*. 2008;(4):36-9. Russian.
2. Kadashev BA. [Pituitary adenomas: clinical presentation, diagnostics, treatment]. *Adenomy gipofiza: klinika, diagnostika, lechenie*. Moscow, Tver: Triada X; 2007. 368 p. Russian.
3. Vaks VV, Dedov II. [Possibilities of pituitary adenomas drug therapy]. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N N Burdenko*. 2005;(2):30-7. Russian.
4. Marova YeI. [Neuroendocrinology: clinical essays]. Yaroslaval; 1999. p. 81-144. Russian.
5. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV. *Diagnosis and Management of Pituitary Tumors*. Totowa, New Jersey: Humana press; 2001.
6. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Scheithauer BW. Pathology of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2003;14(1):25-39.
7. Kadashev BA. [Neoplasms of diencephalic-hypothalamic area : neuroendocrine aspects. Replacement therapy of hypothalamic-pituitary insufficiency]. In: [Proceedings of the 2nd Russian scientific and practical conference "Topical problems of neuroendocrinology"]. Moscow; 2001. p. 22-5. Russian.
8. Kurosaki M, Lüdecke DK, Flitsch J, Saeger W. Surgical treatment of clinically nonsecreting pituitary adenomas in elderly patients. *Neurosurgery*. 2000 Oct;47(4):843-8; discussion 848-9.
9. Cappabianca P, Cavallo LM, Solari D, Stagno V, Esposito F, de Angelis M. Endoscopic endonasal surgery for pituitary adenomas. *World Neurosurg*. 2014 Dec;82(6 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.wneu.2014.07.019.
10. Dehdashti AR, Gentili F. Current state of the art in the diagnosis and surgical treatment of Cushing disease: early experience with a purely endoscopic endonasal technique. *Neurosurg Focus*. 2007;23(3):E9.
11. Ayuk J, McGregor EJ, Mitchell RD, Gittoes NJ. Acute management of pituitary apoplexy – surgery or conservative management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Dec;61(6):747-52.
12. Levy MJ, Jäger HR, Powell M, Matharu MS, Meeran K, Goadsby PJ. Pituitary volume and headache: size is not everything. *Arch Neurol*. 2004 May;61(5):721-5.
13. Cherebillo VYu, Gofman VR, Polezhayev AV. [Trans-sphenoidal surgery of large and giant pituitary adenomas with the use of intraoperative endovideomonitoring. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N N Burdenko*. 2005; (1):12-5. Russian.
14. Arafah BM, Nasrallan MR. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer*. 2001 Dec;8(4):287-305.

Черненко О.Г., Иванова О.М., Гук М.О., Даневич Е.А., Руденко С.О., Сільченко В.П., Малишева Т.А. Морфологическая характеристика и критерии инвазивности аденом гипофиза.

Реферат. Аденомы гипофиза (АГ) – в своем большинстве, доброкачественные опухоли, происходящие из ткани аденогипофиза. Важным на этапе планирования тактики их лечения и возможности прогнозирования результатов необходимо считать понятие „инвазивности”. Инвазивность аденом гипофиза, которая включает своеобразный характер распространения и степень деструктивного роста опухоли за пределы арахноидальной капсулы, до сих пор не находит однозначной корреляции с другими морфологическими критериями и морфо-функциональными характеристиками опухоли. В данной статье рассматривается опыт диагностики и лечения 41 пациента с аденомами гипофиза с клиническими проявлениями инвазивного характера роста, которые были прооперированы в клинике трансфеноидальной нейрохирургии внемозговых опухолей ГУ «Институт нейрохирургии НАМН Украины» в 2012-2014 годах. Опухоли в большинстве случаев прорастали стенки кавернозных синусов, распространялись супраселлярно или в клиновидную пазуху. Реже наблюдалось распространение опухоли в гипоталамическую область и инфраселлярно в полость носа и пазуху основной кости. В 42% наблюдений выявлялись косвенные признаки „активности” опухоли – ядерный полиморфизм, участки „фетального” строения. В 41,5% наблюдений установлено повышение митотической и пролиферативной активностей в опухоли. Индекс мечения Ki-67 в 60% случаев превышал 4%.

Ключевые слова: аденома гипофиза, инвазивность, морфологическая диагностика.