

## МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА КРИТЕРІЇ ІНВАЗИВНОСТІ АДЕНОМ ГІПОФІЗА

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»,  
м. Київ

**Вступ.** 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 морфо-функціональними характеристиками пухлини.

**Мета.** Вивчення морфологічної структури аденом гіпофізу та виявлення критеріїв інвазивності незалежно від розмірів пухлини та клінічної групи АГ для покращення ефективності їх морфологічної діагностики і персоніфікації лікування.

**Матеріали і методи.** 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.

**Результати.** 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%. Морфологічні критерії агресивності АГ та клініко-морфологічні співставлення для виявлення кореляцій потребують подальшого поглибленого вивчення, а виявлені і систематизовані структурні критерії сприятимуть індивідуалізації лікувальної тактики.

**Ключові слова:** аденома гіпофіза, інвазивність, морфологічна діагностика.

**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) [1,3]. 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 [2]. Гормонально-неактивні аденоми гіпофіза не викликають чітких ендокринно-обмінних порушень [3,5].

На етапі планування тактики лікування і можливості прогнозування результатів важливим слід вважати поняття „інвазивності” АГ. Це поняття має широке розповсюдження як на клініко-діагностичному рівні, 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 оболонки (ТМО) та прилеглих і оточуючих структур [5, 10].

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 в цілому, а також появою, наприклад, клітинної атиpii [4-6,10].

Заслуговує на увагу думка Кадашева 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 [3,4]. Пухлини розміром до 10 мм з інтраселлярним ростом відносять до мікроаденом, діаметром більше ніж 10 мм з супраселлярним розповсюдженням – до макроаденом, понад 20 мм – до гігантських аденом [3,9, 10]. За допомогою КТ- та МРТ-досліджень не інвазивні аденоми гіпофіза (НАГ) діагностуються в 55-75% випадків [8]. Діагноз інвазивної аденоми гіпофіза (ІАГ) встановлюється переважно, коли пухлина сягає значних розмірів, з появою порушення зору, головним болем, вегетативними розладами, пов'язаними із гіпертерзією і дислокаційним синдромом [5,10]. Слід наголосити, що розподіл АГ за даними світлової мікроскопії на еозинофільні, хроматофобні та базофільні, на сьогодні не задовольняє вимогам клініцистів, оскільки не відображає показники функціональної активності [6,7]. У 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, до цього часу не має чітких критеріїв, які могли б відображати характер та активність прогресії пухлини.

**Мета.** Вивчення морфологічної структури аденом гіпофізу та виявлення критеріїв інвазивності незалежно від розмірів пухлини й клінічної групи АГ для покращення ефективності їх морфологічної діагностики і персоналізації лікування.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано 41-е спостереження аденом гіпофізу з клінічними ознаками інвазивного характеру росту, які були прооперовані в клініці трансфеноїдальної нейрохірургії позамозкових пухлин ДУ «Інститут нейрохірургії НАМН України» у період 2012-2014 років. Серед них 29 жінок (71%) та 12 чоловіків (29%), у віці від 19 до 57 років. Всім 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. Всім 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], або ж формування «відшнурованих» супра-, анте-, ретроселлярних вузлів пухлини.

Гістологічні дослідження матеріалу проводили після хірургічного видалення пухлин, відповідно до критерія класифікації ВООЗ. Досліджували

## НЕЙРОХІРУРГІЯ

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) типування. 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 чотирьохокису 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 „SELM” (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  $\times 20$ . Порівняльна оцінка 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.

*Таблиця*

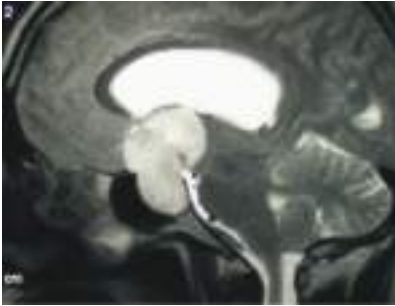
**Розподіл пухлин за клінічними групами**

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

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

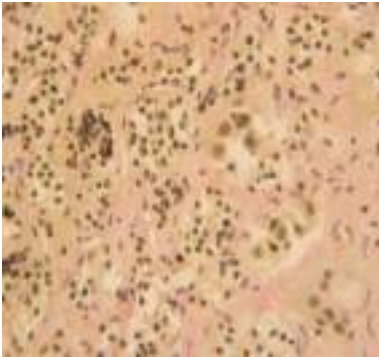
Гістологічно ІАГ були розподілені таким чином: 17 – хромобластні, 21 – перехідного типу, 3 – еозинофільні аденоми. Пухлинні клітини мають округлу

чи полігональну форму, утворюють солідні чи периваскулярні структури з формуванням псевдорозеток; у 8-ми випадках в структурі аденоми були виявлені ділянки «фетальної будови».

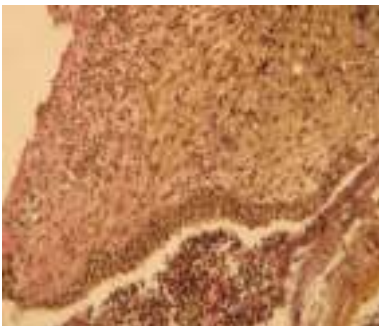


**Рис. МРТ випадку інвазивної гормонально-неактивної аденоми гіпофіза**

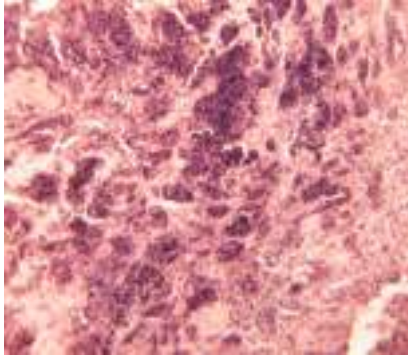
При комплексному морфологічному дослідженні виявлено, що фрагменти пухлин мають м'яку консистенцію та жовтувато-коричневий колір. На розрізі часто видно кістозні зміни та крововиливи різної давності. Пухлини в більшості випадків проростали стінки кавернозних синусів, розповсюджувались супраселлярно чи в клиноподібну пазуху. Рідше спостерігалось поширення пухлини у ділянку гіпоталамуса чи інфраселлярно у порожнину носа та пазуху основної кістки – екстракраніально (рис. 2 А, Б).



**Рис. 2 А. Вростання аденоми еозинофільного типу в стінку кавернозної пазухи із дистрофічними змінами в ТМО. Гематоксилін – пікрофуксин, 400x**



**Рис. 2 Б. Вростання хромофобної аденоми у слизову основної пазухи. Підгостре реактивне запалення слизової. Гематоксилін – пікрофуксин, 125x**



**Рис. 2 В. Вростання хромофобної аденоми в порожнину основної пазухи із дегенеративно - дистрофічними змінами передіснучої тканини. Гематоксилін – еозин, 125x**

Ядерний поліморфізм виявлено у 6-х спостереженнях, а фокальний ангіоматоз з ангіопроліферацією – у 4-х, інвазія пухлини в оболонки головного мозку була гістологічно підтверджена в 5-ти випадках (рис. 2 А).

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

При ультраструктурному дослідженні ІАГ виявили характерне утворення судинно-клітинних комплексів з формуванням псевдоапілярних 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 помірною кількістю невеликих секреторних гранул розміром 100–250 нм. Відмічені як кількісні, так і якісні зміни мітохондрій. Більшість мітохондрій патологічно змінені – булавовидні розширення з просвітленим матриксом та частковою або повною відсутністю крист, пухирцеподібні 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 клітинної 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.

**Висновки.** Клініко-інструментально-морфологічні співставлення із залученням інтраопераційних, гістологічних, імуногістохімічних та ультрареконструктивних 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 мітотичної та проліферативної активності в пухлинах. Індекс мічення Ki-67 в 60% випадків перевищував 4%. Морфологічні критерії агресивності АГ та клініко-морфологічні співставлення для виявлення кореляцій потребують подальшого поглибленого вивчення, а виявлені і систематизовані структурні критерії сприятимуть індивідуалізації лікувальної тактики із забезпеченням її достатньо високої якості.

#### Література

1. Клиническая картина, диагностика и результаты первичной медикаментозной терапии больших и гигантских пролактинсекретирующих аденом гипофиза / Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Калинин П.Л. и др. // Вопросы нейрохирургии. – 2008. – № 4. – С. 36-39.
2. Вакс В.В., Дедов И.И. Возможности медикаментозной терапии опухлей гипофиза // Вопросы нейрохирургии. – 2005. – № 2. – С. 30-37.
3. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение. – Москва; Тверь: ООО «Триада X», 2007. – 368 с.
4. Кадашев Б.А. Новообразование гипоталамо-диэнцефальной области: нейроэндокринологические аспекты // Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности: Материалы конф. – М., 2001. – С. 22-25.
5. Нейроэндокринология. Клинические очерки, под редакцией Маровой Е.И. – Ярославль, 1999. – С. 81-144.
6. Чербилло В.Ю., Гофман В.Р., Полежаев А.В. Трансфеноидальная хирургия больших и гигантских аденом гипофиза с применением интраоперационного эндовидеомониторинга // Вопр. нейрохир. – 2005. – № 1. – С. 12-15.
7. Dehdashti A.R., 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. – Vol. 23, N 3. – E9.
8. Arafah B.M., Nasrallah M.R. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management // Endocrinol. Relat. Cancer. – 2001. – Vol. 4. – P. 287-305.
9. Acute management of pituitary apoplexy – surgery or conservative management? / Ayuk J., McGregor E.J., Mitchell R.D., Gittoes N.J. // Clin. Endocrinol. – 2004. – Vol. 61. – P. 747-752.
10. Endoscopic endonasal surgery for pituitary adenomas / Cappabianca P., Cavallo L.M., Solari D., Stagno V., Esposito F., de Angelis M. // World Neurosurg. – 2014. – Vol.82, N6 Suppl. – S. 3-11.

*О.Г. Черненко, О.Н. Иванова, Н.А. Гук, Е.А. Даневич,  
Т.А. Малышева*

## **Морфологическая характеристика и критерии инвазивности аденом гипофиза**

**ДУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова  
НАМН Украины», г. Киев**

**Вступление.** 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.

**Цель.** Изучение морфологической структуры аденом гипофиза и выявление критериев инвазивности независимо от размеров опухоли клинической группы АГ для улучшения эффективности их диагностики и персонализации лечения.

**Материалы и методы.** 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 внеозгловых опухолей ГУ «Институт нейрохирургии НАМН Украины» в 2012-2014 годах.

**Результаты.** 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%. Морфологические критерии агрессивности АГ и клиничко-морфологические сопоставления для выявления корреляций требуют дальнейшего изучения, а выявленные структурные критерии будут способствовать индивидуализации тактики лечения.

**Ключевые слова:** аденома гипофиза, инвазивность, морфологическая диагностика.

*O. G. Chernenko, O. M. Ivanova, M. O. Guk, O. O. Danevych,  
T. A. Malysheva*

## **Morphological characteristic and criteria of invasiveness of pituitary adenomas**

**SI “Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov of the  
NAMS of Ukraine”**

**Introduction.** Pituitary adenomas (PA) are benign tumors, which originate from the anterior pituitary tissue in the most cases. The notion of "invasiveness" is important in the planning phase of tactics of their treatment and capability for the prediction of the results. 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 find an unambiguous correlation with other morphological criteria and morpho-functional characteristics of the tumor.

**Aim.** To study morphological structure of pituitary adenomas and to determine the criteria for invasiveness despite tumor size and PA clinical group for the improvement of the efficiency of morphological diagnosis and individual therapy.

**Materials and methods.** There are analyzed the results of diagnostics and treatment of 41 patients with pituitary adenomas with clinical manifestations of invasive growth, who were operated in Clinic of Transsphenoidal Neurosurgery of Extracerebral Tumors of SI "Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of the NAMS of Ukraine" in 2012-2014.

**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 area and infrasellar into the nasal cavity and sinus of the sphenoid bone was rarely observed. Indirect signs of tumor "activity" – a nuclear polymorphism, sites "fetal" structure were identified in 42% of cases. The increase of mitotic and proliferative activities in the tumor was observed in 41.5% of cases. Index of Ki-67 in 60% of cases was more than 4%.

**Key words:** pituitary adenoma, invasiveness, morphological diagnosis.

**Відомості про авторів:**

**Черненко Оксана Григорівна** – к. мед. н., лікар-патологоанатом. ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України». Адреса: 04050, Київ, вул. Платона Майбороди, 32.

**Іванова Ольга Миколаївна** – н. с. лабораторії електронної мікроскопії.

**Гук Микола Олександрович** - к.мед.н., нейрохірург відділення транссфеноїдальної хірургії аденом гіпофіза.

**Даневич Олена Олександрівна** - нейрохірург відділення транссфеноїдальної хірургії аденом гіпофіза. ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України». Адреса: 04050, Київ, вул. Платона Майбороди, 32.

**Малишева Тетяна Андріївна** – д. мед. н., начальник відділу нейропатоморфології. ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України». Адреса: 04050, Київ, вул. Платона Майбороди, 32.

УДК 616.133.33–004.6–007.271:616–089.819.5–089.843

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2016

*Д.В.Щеглов, В.М.Загородній, С.В.Конотопчик,  
О.П.Коваленко, І.І. Аль-Кашкиш*

## ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЕНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНИМИ АНЕВРИЗ- МАМИ СУДИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ СКЛАДНОЇ БУДОВИ З ВИКОРИСТАННЯМ АСИСТУЮЧОЇ ТЕХНІКИ

ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії  
НАМН України», Київ

**Вступ.** Артеріальні аневризми (АА) головного мозку відносяться до однієї з найнебезпечніших судинних захворювань центральної нервової системи. Лікування АА головного мозку — лише хірургічне.

**Мета.** Вивчити віддалені результати лікування хворих з артеріальними аневризмами (АА) судин головного мозку складної будови з використанням асистуючої техніки.