

УДК 616-006.6-009.7:616.432-089.856-0.89.819-085.832.9

*А.В. Цыганков*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА СЕЛЕКТИВНОЙ ТРАНСНАЗАЛЬНОЙ ТРАНССФЕНОИДАЛЬНОЙ КРИОДЕСТРУКЦИИ АДЕНОГИПОФИЗА У БОЛЬНЫХ С III–IV СТАДИЕЙ ОНКОПРОЦЕССА**

Обследовано 63 онкобольных в III–IV стадии процесса, которым проведено оперативное вмешательство методом стереотаксической селективной трансназально-трансфеноидальной криодеструкции аденогипофиза. Достигнуто полное купирование болевого синдрома у 59 пациентов (94 %), частичное – у 2 (3 %). Результаты обследования показали достоверное снижение соматотропного, тиреотропного, адренокортикотропного гормона и пролактина у оперированных больных. Применение данного метода позволяет достичь купирования болевого синдрома в первые часы после вмешательства и сохранить противоболевой эффект на протяжении жизни пациента.

**Ключевые слова:** *стереотаксическая криодеструкция, аденогипофиз, болевой синдром онкобольных III–IV стадии, улучшение качества жизни.*

В настоящее время одной из важнейших задач онкологии в паллиативном лечении онкобольных является улучшение качества жизни пациентов (купирование болевого синдрома, дезинтоксикация).

Онкологический процесс III–IV стадии сопровождается наличием метастазов, которые поражают различные органы и ткани и вызывают болевой синдром. Показатели выживаемости и качества жизни у больных с множественным поражением скелета существенно ниже, чем у пациентов без костных метастазов [1]. В течение последних 50 лет предпринимаются попытки купировать боль различными методами [2–5], в том числе и хирургической, химической или лучевой гипофизэктомией. Такое лечение пациентов требует участия широкого круга специалистов: онкологов, хирургов, нейрохирургов, радиологов, специалистов в области противоболевой терапии и паллиативной медицины.

Успех терапии зависит от множества факторов, среди которых морфологическая принадлежность опухоли, количество и локализация метастазов в различные органы, вид костного поражения (остеолитический или остеобластический), степень выраженности болей до лечения.

Разработаны различные методы воздействия на аденогипофиз, в том числе и криодеструкция. Впервые положительный эффект от

гипофизэктомии при метастатическом раке молочной железы был получен в 1953 г. R. Luft et H. Olivercona [6]. Однако долгое время данное лечение оставалось травматичным и сопровождалось рядом серьезных осложнений (нарушение зрения, пангипопитуитаризм, сахарный диабет и др.) [7–9]. Одним из первых методов абляции гипофиза стало интерстициальное облучение путем имплантации в гипофиз радиоактивного изотопа Иттрий90, описанное W. Greening и S. Thompson в 1966. С развитием радиотерапии и появлением протонных ускорителей открылись новые возможности для неинвазивного, безопасного воздействия на внутренние ткани и органы с целью абляции и лечения [10, 11]. Б.В. Кондратьев с соавт. выполнили абляцию передней доли гипофиза при помощи протонного ускорителя 98 больным диссеминированным и местно-распространенным раком простаты. У 70 % больных отмечался выраженный анальгезирующий эффект, лучевых осложнений выявлено не было. Положительный эффект наступал через 6–12 месяцев после лечения в виде стабилизации опухолевого процесса и снижения уровня тропных гормонов гипофиза, следствием чего была отмена гормонотерапии [12].

Целью исследования было повысить эффективность противоболевого лечения и улучшения качества жизни онкобольных III–IV стадии заболевания.

© А.В. Цыганков, 2015

**Материал и методы.** Обследовано и прооперировано 63 больных с III–IV стадией онкологического процесса, из них 47 с гормонозависимыми и 16 с гормононезависимыми новообразованиями. Возраст пациентов колебался от 14 до 81 года, среди них было 30 мужчин и 33 женщины. У всех пациентов было проведено комплексное исследование, включавшее клинические, лабораторные, функциональные и специальные методы диагностики, в том числе определение уровня гормонов гипофиза. Все больные были осмотрены нейроофтальмологом, оториноларингологом, невропатологом, терапевтом, эндокринологом до и после операции. Распределение больных по группам следующее:

Виды новообразования	Количество больных
<b>Гормонозависимые</b>	47
Рак простаты	20
Рак молочной железы	20
Рак щитовидной железы	7
<b>Гормононезависимые</b>	16
Рак мочевого пузыря	1
Меланома	2
Аденокарцинома кишечника	7
Аденокарцинома легких	6

Криодеструкция проводится следующим образом [13–16].

- Голову больного помещают в стереотаксический аппарат и неподвижно закрепляют специальными фиксаторами.

- В заранее выбранный носовой ход вводят направляющий трепан. Ориентируясь по внешним признакам, инструмент направляют на область дна турецкого седла. Проводят рентген-контроль положения направляющего трепана во фронтальной и сагиттальной плоскостях.

- Выполняют стереотаксические расчеты коррекции углов, на которые необходимо сместить направляющий трепан во фронтальной и сагиттальной плоскостях.

- С помощью стереотаксического прибора корректируют направление трепана и выполняют рентген-контроль положения направляющего трепана в двух плоскостях.

- Накладывают фрезевое отверстие в передней стенке основной пазухи с помощью направляющего трепана, который входит в основную пазуху.

- В направляющий трепан вводят эндоскоп и под визуальным контролем трепан про-

двигают ко дну турецкого седла. Рентген-контроль проводят в двух плоскостях.

- С помощью внутренней фрезы направляющего трепана накладывают фрезевое отверстие в дне турецкого седла и перфорируют капсулу гипофиза.

- Вводят кризонд в гипофиз, выполняют рентген-контроль его положения (в двух проекциях). Следом выполняют селективную криодеструкцию аденогипофиза.

- Через 3 минуты кризонд удаляют, зону крионекроза (видимую часть) осматривают с помощью жесткого эндоскопа. Инструменты извлекают.

- Носовые ходы на 24 часа тампонируют мазовыми турундами.

**Результаты и их обсуждение.** Купирование болевого синдрома наблюдалось через несколько часов после операции. Из 63 прооперированных больных полное купирование болевого синдрома наблюдалось у 59 (94 %), частичное – у 2 (3 %), отсутствие эффекта – у 2 (3 %), таблица.

У наблюдаемой группы пациентов рецидив болей не наступил.

Максимальный период наблюдения отдельных пациентов составил 7 лет. Побочные эффекты наблюдались у 10 из 63 пациентов: головная боль – у 6, гипопитуитарный синдром – у 2, ликворея – у 2.

У всех пациентов были исследованы концентрации гормонов гипофиза в сыворотке крови до и после оперативного вмешательства (рисунок). Отмечалось достоверное снижение уровня гипофизарных гормонов: СТГ с 15–25 до 5–10 мкМЕ/мл, ТТГ с 100–115 до 15–25 мкг/мл, пролактин со 100–110 до 15–30 нг/мл; АКТГ со 100–150 до 75–120 пкг/мл.

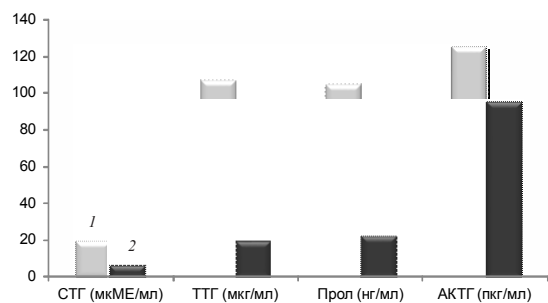
На сегодняшний день механизм развития противоболевого эффекта вследствие частичного или полного разрушения гипофиза достоверно неизвестен. Большинство онкологических пациентов с болевым синдромом испытывают облегчение при использовании морфина. Одной из гипотез может являться морфиноподобный эффект, развивающийся после абляции аденогипофиза. Известно, что препроопиомеланокортин, являющийся предшественником эндорфина и содержащийся в гипофизе и *nucleus arcuata* гипоталамуса, способен оказывать морфиноподобное действие и купировать болевой синдром. Возможно,

## Наблюдения пациентов после оперативного вмешательства

Время наблюдения после вмешательства	Опухоль	Количество случаев			% выживаемости пациентов
		с полным обезболиванием	с неполным обезболиванием	без обезболивания	
1 нед	H	45	1	1	100,0
	N	14	1	1	
	H+N	59	2	2	
3 нед	H	45	1	1	100,0
	N	14	1	1	
	H+N	59	2	2	
1 мес	H	44	1	1	98,4
	N	14	1	1	
	H+N	58	2	2	
2 мес	H	44	1	0	96,8
	N	14	1	1	
	H+N	58	2	1	
3 мес	H	44	1	0	96,8
	N	14	1	1	
	H+N	58	2	1	
6 мес	H	44	1	0	96,8
	N	14	1	0	
	H+N	58	2	0	
12 мес	H	44	1	0	95,2
	N	14	1	0	
	H+N	57	2	0	

Примечание. H – гормонозависимые опухоли; N – гормонезависимые опухоли.

имеет место повышение уровня эндорфина в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости после криодеструкции гипофиза [17, 18]. Предполагается, что вмешательство запускает высвобождение препроопиомеланокортина в кровь и спинномозговую жидкость, что способствует реализации противоболевого эффекта.



Уровень гормонов до (1) и после (2) вмешательства

## Выводы

1. Стереотаксическая селективная трансназально-трансфеноидальная криодеструкция аденогипофиза является одним из эффективных методов купирования болевого синдрома у онкологических больных III–IV стадии процесса.

2. Стереотаксическая селективная трансназально-трансфеноидальная криодеструкция аденогипофиза имеет ряд преимуществ перед другими методиками (лучевой, радиоизотопной и др.): миниинвазивность методики, низкая травматичность и, как следствие, низкий процент осложнений; длительность вмешательства, в среднем, 30 минут; наступление обезболивающего эффекта в течение первых часов после операции; сохранение про-

тивоболевого ефекта на весь період спостереження за пацієнтом, незалежно від ступеня гормональної активності пухлики; можливість виконання втручання у пацієн-

тов з важкою соматичною патологією; відсутність необхідності застосування дорожнього обладнання і витратних матеріалів.

### Література

1. *Smith H.S.* Painful osseous metastases / H.S. Smith // *Pain Physician*. – 2011. – Vol. 14 (4). – P. 373–405.
2. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer / A. Dafermou, P. Colamussi, M. Giganti, et al. // *Europ. J. Nucl. Med.* – 2001. – Vol. 28. – P. 788–798.
3. Metastron Users Group. Less pain does equal better quality of life following strontium-89 therapy for metastatic prostate cancer / S.L. Turner, S. Gruenewald, N. Spry, et al. // *Brit. J. Cancer*. – 2001. – Vol. 84. – P. 297–302.
4. High-dose, single-fraction image guided intensitymodulated radiotherapy for metastatic spinal lesions / Y. Yamada, M.H. Bilsky, D.M. Lovelock, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 71. – P. 484–490.
5. Multifractionated image-guided and stereotactic intensity modulated radiotherapy of paraspinal tumors: a preliminary report / Y. Yamada, D.M. Lovelock, K.M. Yenice, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 62. – P. 53–61.
6. *Luft R.* Experiences with hypophysectomy in man / R. Luft, H. Olivecrona // *J. Neurosurg.* – 1953. – Vol. 10. – P. 301–316.
7. Repeat pituitary ablation for advanced prostatic cancer / O. Khan, J. Allen, G. Williams, et al. // *Postgraduate Med. J.* – 1985. – Vol. 61. – P. 433–434.
8. *Morrice G.* Chemical hypophysectomy for cancer pain / G. Morrice // *Advances in Neurology*. – 1977. – Vol. 4. – P. 707–714.
9. Hypophysectomy in the treatment of disseminated carcinoma of the breast and prostate gland / G.T. Tindall, S.S. Ambrose, J.H. Christy, J.M. Patton // *South Med. J.* – 1976. – Vol. 69. – P. 579–583.
10. Gamma knife pituitary radiosurgery for Intractable pain: new treatment trial of thalamic pain syndrome / M. Hayashi, T. Taira, T. Ochiai, et al. // *J. Neurosurg.* – 2005. – Vol. 102. – P. 38–41.
11. Gamma knife in the treatment of pituitary adenomas: results of a single center / F.A. Zeiler, M. Bieder, A. Kaufmann // *Can J. Neurol. Sci.* – 2013. – Vol. 40 (4). – P. 546–552.
12. Стереотаксическа лучева абляція гіпофіза узким пучком протонів як етап системного лікування місцево-розповсюдженого і метастатического раку передстательної залози / Б.В. Кондратьєв, В.М. Виноградов, Р.А. Шалєк і др. // *Сибірск. онкол. журнал*. – 2008. – Приложение № 1. – С. 69–70.
13. Пат. України на винахід «Спосіб кріохірургічного лікування пухлин гіпофізу» / Сіпінтий В.І., Циганков О.В., Сторчак О.А. та ін. - № 14852 А; заявл. 27.03.96; опубл. 18.02.1997. Бюл. № 1.
14. Деклараційний патент України на винахід «Спосіб лікування раку передміхурової залози» / Лісовий В.М., Сіпінтий В.І. Циганков О.В. та ін. - № 33983 А; заявл. 06.05.1999; опубл. 15.02.2001 // *Промислова власність*. – 2001. – Бюл. № 1.
15. *Lesovoy V.* Stereotactic transnasal-transsphenoidal endoscopic miniinvasive selective cryodestruction of adenomas hypophysis and adenohypophysis in hormone-dependent prostate cancer and breast cancer / V. Lesovoy, V. Pyatikop, A. Tsygankov // *EANS 2011 14-th congress of Neurosurgery*. – Rome; 9–14 October, 2011. – P. 1468
16. Стереотаксическа селективна трансназальна трансфеноїдальна криодеструкція аденоми гіпофіза і аденогіпофіза при гормонозависимом раке простати і раке молочної залози з ендоскопією / В.Н. Лесовой, В.А. Пятікоп, А.В. Цыганков і др. // *Матер. конф. нейрохірургів України, г. Судак, 2011.* – Судак, 2011. – С. 25.
17. *Воробьев Н.А.* Возможности лучевой терапии при метастатическом поражении костей / Н.А. Воробьев // *Практическая онкология*. – 2011. – Т. 12, № 3. – С. 117–123.
18. *Lesovoy V.* Stereotactic transnasal-transsphenoidal endoscopic selective cryodestruction of adenomas hypophysis and adenohypophysis in hormone-dependent cancer / V. Lesovoy, V. Pyatikop, A. Tsygankov // *15th WFNS World congress of Neurosurgery, Seoul. Korea, 2013.*

*А.В. Циганков*

**ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДУ СЕЛЕКТИВНОЇ ТРАНСНАЗАЛЬНОЇ ТРАНССПЕНОЇДАЛЬНОЇ КРІОДЕСТРУКЦІЇ АДЕНОГІПОФІЗУ У ХВОРИХ З ІІІ–ІV СТАДІЄЮ ОНКОПРОЦЕСУ**

Обстежено і прооперовано 63 хворих в ІІІ–ІV стадії онкопроцесу. Всім хворим було виконано оперативне втручання методом стереотаксичної трансназально-транссфеноїдальної кріодеструкції аденогіпофізу. Досягнутий повний регрес больового синдрому у 59 пацієнтів (94 %), частковий – у 2 (3 %). Показано достовірне зниження соматотропного, тиреотропного і адренкортикотропного гормону та пролактину у оперованих хворих. Доведено, що застосування даного методу дозволяє досягнути редукції больового синдрому в першу добу після втручання і зберегти протибольовий ефект до кінця життя пацієнта.

**Ключові слова:** *стереотаксична кріодеструкція, аденогіпофіз, больовий синдром онкохворих ІІІ–ІV стадій, поліпшення якості життя.*

*A.V. Tsygankov*

**EFFICIENCY METHOD OF SELECTIVE TRANSNASAL TRANSSPHENOIDAL CRYODESTRUCTION OF ADENOHYPHYSIS IN PATIENTS WITH STAGE ІІІ–ІV ONCOLOGICAL DISEASES**

We examined and operated 63 cancer patients with stage ІІІ–ІV process. Patients underwent surgery by stereotactic selective transnasal transsphenoidal cryoablation of adenohypophysis. Complete pain relief was achieved in 59 patients (94%), partial – in 2 patients (3%). The results showed a significant decrease in somatotrophic hormone, thyroid stimulating hormone, adrenocorticotrophic hormone and prolactin levels in patients operated on. Application of this method allows to achieve relief of pain in the first hours after the intervention and save the analgesic effect during the patient's life.

**Key words:** *stereotactic cryodestruction, adenohypophysis, pain in patients with stage ІІІ–ІV oncological disease, improving quality of life.*

*Поступила 23.09.14*