

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «Інститут нейрохірургії ім.акад.А.П.Ромоданова НАМН України»

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

ТЕСЛЕНКО ДМИТРО СЕРГІЙОВИЧ

УДК 616.432-006-033.2-089.168

**ДИСЕРТАЦІЯ
МЕТАСТАТИЧНЕ УРАЖЕННЯ ГІПОФІЗА.
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОГО
ЛІКУВАННЯ**

14.01.05 – нейрохірургія

Подається на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ (Тесленко Д.С.)

Науковий керівник:
Гук Микола Олександрович
Д-р мед. наук

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Тесленко Дмитро Сергійович. «Метастатичне ураження гіпофіза. Ретроспективний аналіз результатів хірургічного лікування». Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) зі спеціальності 14.01.05 — «Нейрохірургія» — ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ, 2021р.

В основу роботи покладено результати спостереження та лікування 73 хворих з метастатичним ураженням гіпофіза (метастазів в гіпофіз, МГ). Серед пацієнтів, у яких діагноз МГ верифіковано гістологічно (І група) онкологічний анамнез мав місце у 23 спостережень (65,7%). У 12 спостережень (34,3%) діагноз об'ємного ураження гіпофіза до хірургічного втручання виставлявся на основі даних нейровізуалізуючих методів діагностики, але відомостей про онкологічне захворювання в анамнезі не було. В інших 38 пацієнтів (52,1%), які знаходились на спостереженні та лікуванні у онколога за місцем проживання – метастаз в гіпофіз був поставлений діагноз на основі результатів нейровізуалізації, клінічних проявів, клінічного перебігу та комбінації цих факторів.

Метою дослідження було оптимізувати діагностику та хірургічне лікування при метастазах раку в гіпофіз шляхом розробки схеми (діагностичного алгоритму) у пацієнтів з підозрою на МГ та персоніфікації показів до хірургічного лікування цих пацієнтів.

Серед оперованих нами пацієнтів з приводу МГ вік хворих коливався від 26 до 72 років із середнім значенням $56,4 \pm 1,8$ років. Найбільш поширеною віковою групою була група від 61 до 70 років – 11 спостережень. Середній вік у групі неоперованих хворих становив $58,3 \pm 1,6$ років. Найбільш поширеною віковою групою також була група від 61 до 70 років. Статистично відмінної різниці між пацієнтами двох груп по віковій ознаці не було ($p > 0,211$). Середній вік пацієнтів чоловічої статі був $60,8 \pm 2,4$ років, а у пацієнтів жіночої статі $52,2 \pm 2,1$ років.

Всі пацієнти пройшли обстеження в умовах нейрохірургічного стаціонару згідно «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із аденомою

гіпофіза» (Наказ МОЗ України № 317 від 13.06.2008 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нейрохірургія»). Стандартний комплекс лабораторних досліджень включав аналізи крові, сечі, біохімічний аналіз крові, аналіз крові на гормони за уніфікованими методиками. Соматичний і неврологічний стан оцінювалися за загальноприйнятними показниками і синдромами.

Тривалий період від діагнозу ракового захворювання до моменту верифікації МГ у наших хворих свідчив про відносно пізню появу метастазу в гіпофіз. МГ з'являються на пізніх стадіях ракової хвороби, але характеризуються швидкими темпами росту. Звертає на себе увагу висока частка хворих із безсимптомним перебігом МГ – у нашій серії такі хворі мали значну чисельну перевагу у групі хворих, яким покази до проведення хірургічного втручання не були виставлені. Серед наших спостережень мав місце сильний кореляційний зв'язок між локалізацією первинного вогнища, що зумовило МГ та статтю пацієнтів: у чоловіків – це рак легень, у жінок – рак молочної залози. Ще однією демографічною особливістю МГ є їх поява у осіб зрілого та старечого віку. Клінічний перебіг у хворих на МГ характеризувався високою частотою зорових порушень, окорухових розладів, ендокринологічних симптомів, таких як нецукровий діабет, гіпопітуїтаризм. В значній мірі клінічна симптоматика була зумовлена швидкими темпами росту, великими розмірами МГ, частим поширенням в печеристу пазуху та такими топографічними особливостями, як ураження задніх відділів гіпофізу та стебла гіпофіза. Діагностика метастатичних пухлин комплексна, так як жоден з методів діагностики не має виняткову специфічність.

Всі пацієнти нашої вибірки були обстежені з допомогою МРТ як в стандартному режимі, так і з внутрішньовенним контрастуванням. Серед 35 пацієнтів, накопичення контрасту було добрим у 31 хворого, в той час як 4 (11,4%) пухлини слабо контрастувалися. Специфічні МРТ-знахідки при МГ були наступними: об'ємне ураження в гіпофізарної ніжці – 7 хворих (20,0%); гантелеподібна форма або звуження пухлини в діафрагмальному отворі – 16 пацієнтів (45,7%); втрата гіперінтенсивності нейрогіпофізу – 16 спостережень

(45,7%); підвищення контрастності твердої мозкової оболони навколо гіпофізарної ямки – 6 хворих (17,1%); ураження гіпоталамусу – 7 хворих (20,0%); гіперінтенсивність в зоровому тракті – 4 пацієнта (11,4%); і внутрішньопухлинний крововилив – 6 спостережень (17,1%) .

Хірургічне втручання пропонувалося пацієнтам, яким ще можна було проводити радикальне хірургічне втручання з приводу основного захворювання (II клінічна група) та хворим, які вже пройшли радикальне хірургічне втручання з приводу основного захворювання і знаходилися на стадії клінічної ремісії. Хірургічного лікування при МГ було показано при наявності МГ, прилеглого до зорового перехресту із наявністю зорових порушень, при локальному прогресуючому больовому синдромі, при наявності об'ємного утвору гіпофіза з невідомою гістологією. Показами для невідкладної госпіталізації в нейрохірургічний стаціонар пацієнта були: різке (до 0,1-0,2) і швидке (менше місяця) зниження зорових функцій одного або обох очей на тлі хіазмального синдрому, назальна лікворея в результаті руйнування МГ кісток основи черепа і твердої мозкової оболонки, крововилив в МГ з розвитком мас-ефекту.

З 35 хворих у 27 (77,2%) видалення МГ було мікрохірургічним. За доступом ці хворі поділялися на спостереження, видалення яких проводили транскраніально – 7 (20,0%) та трансфеноїдально – 20 (57,2%). Транскраніальне видалення МГ у всіх випадках проводилося із субфронтального доступу (в 3 випадках одностороннього, в 4 - двохстороннього). У 6 (17,1%) хворих хірургічні втручання носили ургентний характер: у 4 хворих проведено видалення МГ в зв'язку з інсультподібним перебігом хвороби, ще 2 пацієнта мало місце різке прогресування зорових порушень.

Серед наших хворих найбільше було пацієнтів зі ступенем інвазії печеристої пазухи Knosp Grade 4 – 12 (60,0%). Хворих, які мали ступінь інвазії Grade 2 і Grade 3, було 2 (10,0%) і 5 (25,0%) відповідно. Найменше було пацієнтів з Grade 1 інвазією - 1 спостереження (5,0%). Кореляції, між ступенем ураження печеристої пазухи та розмірами метастатичного ураження гіпофіза серед наших хворих не знайдено.

Тотальне видалення пухлини мало місце у 5 хворих (14,3%), субтотальне – у 12 хворих (34,3%), парціальне - у 16 хворих (45,7%), біопсія проведена 2 хворих (5,7%). Кращі показники радикальності мали місце при менших розмірах МГ, при незначному поширенні в верх та вниз від діафрагми турецького сідла, незначній кровоточивості метастазу, відсутності поширення в печеристу пазуху, у хворих 3 клінічної групи.

У нашому дослідженні 6 пацієнтів (17.1%) в передопераційному періоді мали нормальну гостроту і поля зору. У даній групі хворих негативної динаміки зорових функцій після операції не було виявлено в жодному випадку. У 19 хворих (65,5%) досягнуто поліпшення зору. Погіршення зору спостерігалось у 2 пацієнтів (6.9%), не відзначено будь-якої динаміки у 8 хворих (27,6%).

У досліджуваній групі серед пацієнтів з початково наявними окооруховими порушеннями (18 хворих), поліпшення після операції наступило в 9 спостережень (50,0%), не було динаміки у 6 пацієнтів (33,3%), погіршення відбулося в 3 випадках (16,7%). З 17 хворих без окоорухових порушень до операції в 4 випадках (23,5%) відзначена поява окоорухових порушень після операції.

Серед 9 пацієнтів, у яких були виявлені порушення функції гілок трійчастого нерва до операції, у 7 хворих відзначено поліпшення у вигляді зменшення оніміння в зоні іннервації нерва та/або регресі больового синдрому.

В післяопераційному періоді у хворих з наявним до операції гіпопітуїтарними порушеннями, не відзначено зміни ступеня вираженості гіпофізарної недостатності. Погіршення ендокринного статусу було пов'язано з появою гіпотиреозу, гіпокортицизма і спостерігалось у 3 хворих. В післяопераційному періоді нецукровий діабет з'явився у 4 пацієнтів у яких він був відсутнім. У 20 хворих, в яких нецукровий діабет мав місце до операції динаміки цього симптому не показали.

З 18 хворих, прооперованих з приводу МГ в ранньому післяопераційному періоді якість життя, оцінена згідно шкали Карновського >80 стан не погіршилася у 17 пацієнтів, у 1 якість життя погіршилась. З 17 хворих, в ранньому післяопераційному періоді якість життя яких до операції становила менше 80 балів

згідно шкали Карновського, стан не змінився у 5 пацієнтів, у 12 якість життя покращилась. Статистичний аналіз, проведений з метою порівняння ІК у групі наших хворих в доопераційному та післяопераційному періодах (порівняння середніх показників двох залежних вибірок) продемонстрував статистичну значимість покращення якості життя прооперованих нами хворих.

Аналіз результатів проведеного лікування хворих на МГ показав, що збільшення терміну загального виживання у оперованих пацієнтів порівняно із неоперованими хоча й мало місце, але не було статистично значимим. Отриманий результат дослідження вказує на те, що тривалість життя онкологічних хворих з МГ впершу чергу визначається контролем основного захворювання. При обґрунтованості показів, методів хірургічного втручання та об'єму видалення можна суттєво покращити якість життя у хворих на МГ. Особливо при використанні сучасних малоінвазивних ендоскопічних методик. В цілому кращих результатів вдається досягти у хворих молодшого віку, жіночої статі, з контрольованим основним онкологічним захворюванням, з гарним післяопераційним неврологічним статусом та якістю життя, в яких проведено видалення МГ в повному об'ємі. Позитивна динаміка якості життя хворих з МГ перед усім була пов'язана із регресом зорових порушень, локального больового синдрому, в меншій мірі окорухових порушень. Регресу чи вираженості проявів гормональних розладів, таких, як нецукровий діабет та гіпопітуїтаризм після хірургічного втручання не відбувається. Клінічне впровадження запропонованої у дослідженні лікувальної тактики та методів хірургічного втручання при метастатичних ураженнях гіпофіза сприятиме покращенню результатів лікування хворих з даною патологією.

Ключові слова: метастаз в гіпофіз, клініка, діагностика, хірургічне лікування, ендоскопічні доступи.

SUMMARY

Dmytro Teslenko. "Metastatic lesion of the pituitary gland. Retrospective analysis of surgery results." Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for scientific degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.05 - neurosurgery. The State Institution «Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov NAMS of Ukraine », Kyiv, 2021.

The work is based on the results of observation and treatment of 73 patients with metastatic pituitary lesions (metastases to the pituitary gland, PM). Among patients with histological diagnosis (I group) 23 had oncologic history (65.7%). In 12 cases (34.3%), the diagnosis of pituitary lesion prior to surgery was made on the basis of neuroimaging methods, but no history of cancer was available. In the other 38 patients (52.1%), PM was diagnosed based on neuroimaging findings, clinical manifestations, clinical course, and a combination of these factors. These histologically unverified tumors were classified as group II.

The aim of the study was to improve the diagnosis and to optimize the surgical treatment for metastatic pituitary lesions.

The patients age ranged from 26 to 72 years with an average 56.4 ± 1.8 years. The most common age was 61-70yrs - 11 cases. The mean age in the group of non-operated patients was 58.3 ± 1.6 yrs. The most common age in II group was 61-70 yrs also. There was no statistically significant age difference between both groups ($p > 0.211$). The mean age of male patients was 60.8 ± 2.4 yrs and that of female patients was 52.2 ± 2.1 yrs.

All patients were examined in a neurosurgical hospital in accordance with the "Clinical protocol for the provision of medical care to patients with pituitary adenoma" (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 317 from 13.06.2008 "On approval of clinical protocols for medical care in Neurosurgery). The standard set of laboratory tests included blood test, urine test and biochemical blood tests, gormonal blood tests using unified methods. Somatic and neurological status were assessed by conventional indicators and syndromes.

The long period from the diagnosis of cancer to the moment of pituitary metastasis verification showed a relatively late appearance of metastasis to the pituitary gland. PMs appear in the late period of cancer, but are characterized by rapid growth rates. Noteworthy is the high proportion of patients with asymptomatic course of pituitary metastasis in our series, such patients had a significant numerical advantage in the group of patients who were not exposed to surgery. Among our observations, there was a strong correlation between the localization of the primary lesion, which led to pituitary metastasis and the sex of patients: men had lung cancer and women had breast cancer. Another demographic feature of pituitary metastasis is their emergence in persons of mature and advanced age.

Clinical course in patients with pituitary metastasis was characterized by a high frequency of visual disturbances, oculomotor disorders, endocrinological symptoms such as diabetes insipidus, hypopituitarism. Clinical symptoms were due to rapid growth, large size of MP, frequent spread into the cavernous sinus, and such topographic features as lesions of the posterior pituitary and stalk. Diagnosis of pituitary metastasis is complex, as none of the diagnostic methods has exceptional specificity.

All patients in our sample were examined by MRI, both in routine mode and with intravenous contrast. Among 35 patients, contrast enhancement was good in 31 cases, while 4 (11.4%) tumors were poorly enhanced. Specific MRI findings in pituitary metastasis were as follows: volume lesion in the pituitary stalk - 7 cases (20.0%); dumbbell-shaped or narrowing of the tumor in the diaphragmatic opening - 16 cases (45.7%); loss of hyperintensity of the neurohypophysis - 16 cases (45.7%); increased enhanced of the dura mater around the pituitary fossa - 6 cases (17.1%); lesions of the hypothalamus - 7 patients (20.0%); hyperintensity in the optic tract - 4 patients (11.4%); and intra-tumor hemorrhage - 6 observations (17.1%).

Surgery was offered to patients who could still undergo radical surgery for the main cancer disease (clinical group II) and to patients who had already undergone radical surgery for the main cancer disease and were undergoing clinical remission. Surgical treatment for pituitary metastasis was shown in the presence of pituitary metastasis adjacent to the visual junction with the presence of visual disturbances, with local

progressive pain syndrome, in a case of pituitary lesion with unknown histology. Indications for immediate hospitalization to neurosurgical department were: acute (up to 0.1-0.2) and rapid (less than a month) decrease in visual functions of one or both eyes on the background of chiasmal syndrome; hemorrhage in pituitary metastasis with the development of mass effect.

Of the 35 patients in 27 (77.2%), the removal of pituitary metastasis was microsurgical. The transcranial removal was performed - 7 cases (20.0%) and transsphenoidal – in 20 cases (57.2%). Transcranial removal in all cases was performed from subfrontal access (in 3 cases unilateral, in 4 - bilateral). In 6 (17.1%) patients, surgical interventions were urgent: 4 patients underwent pituitary metastasis removal due to hemorrhage and 2 patients had a acute progression of visual disturbances.

The Knosp invasion Grade 4 was in 12 cases (60.0%). Patients with Grade 2 and Grade 3 invasion were 2 (10.0%) and 5 (25.0%), respectively. The least number of patients with Grade 1 infestation was 1 (5.0%). No correlation was found between the degree of cavernous sinus invasion and the size of pituitary metastasis.

Total tumor removal occurred in 5 patients (14.3%), subtotal - in 12 patients (34.3%), partial - in 16 patients (45.7%), biopsy was performed in 2 patients (5.7%). The best indices of radicality occurred at smaller sizes of pituitary metastasis, with a slight spread up and down from the diaphragm of the sella, a slight hemorrhage of metastasis, no invasion of cavernous sinus, in patients of 3 clinical groups.

In our study, 6 patients (17.1%) had normal vision and visual fields before operation. In this group there wasn't detected negative dynamic of visual functions after surgery. 19 patients (65.5%) had improved vision. Visual impairment was observed in 2 patients (6.9%), with no dynamics observed in 8 patients (27.6%).

Among patients with initially presenting oculomotor disorders (18 patients), improvement after surgery occurred in 9 cases (50.0%), there were no dynamic in 6 cases (33.3%), deterioration occurred in 3 cases (16, 7%). In 17 patients without oculomotor disorders before surgery in 4 cases (23.5%) the occurrence of oculomotor disorders after surgery was noted.

Among the 9 patients who had abnormalities of the trigeminal nerve branches before surgery, 7 patients had an improvement (100%) in the form of decreased numbness in the nerve innervation zone and / or regression of pain.

In the postoperative period in patients with hypopituitary disorders present before surgery, there was no change in the severity of pituitary insufficiency. Deterioration of endocrine status was associated with the onset of hypothyroidism, hypocorticism and was observed in 3 patients. In the postoperative period, diabetes insipidus appeared in 4 patients in whom it was absent. In 20 patients who had diabetes insipidus prior to surgery, the dynamic of this symptom wasn't shown.

Of the 18 patients operated on for pituitary metastasis in the early postoperative period, the quality of life, assessed according to the Karnovsky scale > 80 , did not deteriorate in 17 patients, and in 1 quality of life deteriorated.

Of the 17 patients in the early postoperative period whose quality of life before surgery was less than 80 points according to the Karnovsky scale, the condition did not change in 5 patients, in 12 the KPS improved.

Performed statistical analysis to compare KPS in the group of our patients in the preoperative and postoperative periods (comparing the average of two dependent samples) showed the statistical significance of improving the quality of life.

Analysis of the results in patients with pituitary metastasis showed increase in the overall survival in operated patients compared with non-operated patients, although there was, but was not statistically significant. The result of the study indicates that the life expectancy of cancer patients with pituitary metastasis is primarily determined by the control of the main cancer disease. The validity of impressions, surgery, and removal rates can significantly improve the quality of life in patients with pituitary metastasis. Especially when using modern minimally invasive endoscopic techniques.

Overall, better results can be achieved in younger patients, women, with a controlled major cancer, with good postoperative neurological status and quality of life, in which full removal of pituitary metastasis is performed.

The positive dynamic of quality of life in patients with pituitary metastasis were primarily related to the regression of visual disturbances, local pain syndrome, to a lesser

extent, oculomotor disorders. There is no regression or severity of hormonal disorders such as diabetes insipidus and hypopituitarism after surgery. Clinical implementation of the proposed therapeutic tactics and methods of surgery for metastatic pituitary lesions will improve the treatment outcomes of patients with this pathology.

Key words: pituitary metastasis, clinic, diagnostics, surgery, endoscopy.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гук НА, Тесленко ДС, Мумлєв АО. Трансназальна хірургія опухолей селлярной локализации с использованием активного люмбального дренирования. Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия. 2015;2(12):9-13.

(Особистий внесок дисертанта полягає в збиранні та обробці клінічного матеріалу, в участі у проведенні хірургічних втручань, підготовці статті до друку).

2. Паламар ОІ, Гук АП, Аксьонов РВ, Оконський ДІ, Тесленко ДС. Ендоскопічні методики в нейрохірургії. Україна. Здоров'я нації. 2017;1:114-124.

(Особистий внесок дисертанта полягає в участі у проведенні хірургічних втручань, підготовці статті до друку).

3. Гук АП, Тесленко ДС, Паламар ОІ, Оконський ДІ, Аксьонов РВ. Пластика передней стенки турецкого седла после эндоскопического эндоназального трансфеноидального удаления аденом гипофиза. Оториноларингология. Восточная Европа. 2017;7(3):286-292.

(Особистий внесок дисертанта полягає в участі у проведенні хірургічних втручань, підготовці статті до друку).

4. Тесленко ДС, Гук МО, Мумлєв АО, Яцик ВА, Оконський ДІ, Аксьонов РВ. Особливості хірургії метастатичних уражень гіпофіза. Эндоваскулярна нейрорентгенохирургія. 2017;3:34-40.

(Особистий внесок дисертанта полягає в участі у проведенні хірургічних втручань, підготовці статті до друку).

5. Гук МО, Тесленко ДС, Мумлєв АО, Яцик ВА, Оконський ДІ, Аксьонов РВ, Кубряк ДВ. Метастатичне ураження гіпофіза. Особливості діагностики та застосування хірургічного лікування. Український нейрохірургічний журнал. 2018;1:78-83.

(Особистий внесок дисертанта полягає в участі у проведенні хірургічних втручань, підготовці статті до друку).

6. Гук МО, Тесленко ДС, Мумлєв АО, Яцик ВА, Закордонєць ВО, Нахаба ОО, винахідники. Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова

НАМН України», патентовласник. Спосіб хірургічного лікування супраселлярних пухлин. Патент України №106697. 2016 трав. 10

(Особистий внесок дисертанта полягає у вивченні патентоспроможності розробки, участі у формуванні формули винаходу, написанні патенту).

7. Гук МО, Тесленко ДС, Яцик ВА. Хірургічне лікування метастазів в гіпофізі. Науково-практична конференція Інновації в нейрохірургії. 2015 квіт. 16; Київ. Київ; 2015. С. 39

(Особистий внесок дисертанта полягає в збиранні та обробці клінічного матеріалу, участі у написанні роботи).

8. Guk Mykola, Teslenko Dmytro, Yatsyk Viktor. Surgical treatment of metastases to the pituitary gland. WFNS 2015. 2015 September 8-12; Rome, Italy P. 129

(Особистий внесок дисертанта полягає у збиранні та обробці даних літератури, виконанні хірургічних втручань, участі у формулюванні висновків).

9. Гук МО, Тесленко ДС. Особливості інструментальної діагностики метастатичного ураження гіпофіза. VI з'їзд нейрохірургів України. 2017 черв. 14-16; Харків. Київ; 2017. С. 45

(Особистий внесок дисертанта полягає у збиранні та обробці даних літератури, клінічного матеріалу, виконанні хірургічних втручань, участі у формулюванні висновків).

10. Гук МО, Тесленко ДС. Особливості клінічного перебігу метастатичного ураження гіпофіза - IV науково-практична конференція. Інновації в нейрохірургії. 2017 квіт. 25-26; Київ. Київ; 2017. С. 73

(Особистий внесок дисертанта полягає у збиранні та обробці даних літератури, клінічного матеріалу, виконанні хірургічних втручань, участі у формулюванні висновків).

11. Guk M, Teslenko D. Clinical course specific features of pituitary metastatic lesion - EANS 2017. 2017 October 1-5; Venice, Italy P. 266

(Особистий внесок дисертанта полягає у збиранні та обробці даних літератури, клінічного матеріалу, виконанні хірургічних втручань, участі у формулюванні висновків).

12. Teslenko D, Guk M. Pituitary metastasis: is there place for surgery? EANS 2018. 2018 October 21-25; Brussels, Belgium P. 122

(Особистий внесок дисертанта полягає у збиранні та обробці даних літератури, клінічного матеріалу, виконанні хірургічних втручань, участі у формулюванні висновків).

13. Тесленко ДС. Аналіз виживання та якості життя хворих на метастатичне ураження селярної області у віддаленому періоді спостереження. Науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю національної академії медичних наук України. 2018 берез. 23; Київ. Київ; 2018. С. 137

(Особистий внесок дисертанта полягає у збиранні та обробці даних літератури, клінічного матеріалу, участі у формулюванні висновків).

14. Teslenko D, Guk M. Pituitary metastasis: to be surgery or not to be, that is the question? EANS 2019. 2019 September 24-28; Dublin, Ireland P.142

(Особистий внесок дисертанта полягає у збиранні та обробці даних літератури, клінічного матеріалу, виконанні хірургічних втручань, участі у формулюванні висновків).

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 18 |
| ВСТУП | 20 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ | 27 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ | 45 |
| 2.1 Матеріал дослідження | 45 |
| 2.1.1 Загальна характеристика матеріалу, критерії відбору спостережень | 45 |
| 2.1.2 Демографічна характеристика матеріалу | 47 |
| 2.2 Методи діагностики | 48 |
| 2.2.1 Клінічні методи | 48 |
| 2.2.1.1 Клінічні методи на донейрохірургічному етапі | 48 |
| 2.2.1.2 Клінічні методи на нейрохірургічному етапі | 49 |
| 2.2.2 Лабораторні методи | 51 |
| 2.2.3 Методи нейровізуалізації | 51 |
| 2.2.3.1 Магнітно-резонансна томографія головного мозку з контрастним посиленням | 51 |
| 2.2.3.2 Комп'ютерна томографія головного мозку в до- та післяопераційному періоді | 51 |
| 2.2.4 Методи хірургічного лікування | 52 |
| 2.2.5 Методи статистичного аналізу отриманих результатів | 53 |
| РОЗДІЛ 3. ДІАГНОСТИКА МЕТАСТАЗІВ В ГІПОФІЗ | 55 |
| 3.1 Клінічна діагностика метастазів в гіпофіз | 55 |
| 3.1.1 Верифікація первинного вогнища у хворих з метастазами в гіпофіз | 55 |
| 3.1.2 Тривалість анамнезу у хворих з метастазами в гіпофіз | 57 |
| 3.1.3 Клінічні прояви метастазів в гіпофіз | 58 |
| 3.1.3.1 Зорові розлади | 59 |

| | | |
|--|--|-----|
| 3.1.3.2 | Порушення функції черепних нервів | 61 |
| 3.1.3.3 | Ендокринні розлади | 64 |
| 3.2 | Інструментальна діагностика метастазів в гіпофіз | 64 |
| 3.2.1 | Магнітно-резонансна томографія в діагностиці метастазів в гіпофіз | 66 |
| 3.2.2 | Комп'ютерна томографія в діагностиці метастазів у гіпофіз | 76 |
| РОЗДІЛ 4. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАЗІВ В ГІПОФІЗ | | 83 |
| 4.1 | Мета та задачі хірургічного лікування метастазів в гіпофіз | 83 |
| 4.2 | Покази та протипокази до хірургічного лікування метастазів в гіпофіз | 83 |
| 4.3 | Передопераційна підготовка хворих з метастазами в гіпофіз | 85 |
| 4.4 | Особливості хірургічних втручань при метастазах в гіпофіз | 86 |
| 4.4.1 | Особливості транссфеноїдальних операцій з приводу метастазів в гіпофіз | 88 |
| 4.4.2 | Особливості транскраніальних операцій з приводу метастазів в гіпофіз | 91 |
| 4.4.3 | Особливості хірургічних втручань при метастазах в гіпофіз, зумовлених поширенням пухлини в печеристу пазуху та геморагічними порушеннями в її тканині. | 93 |
| 4.4.3.1 | Поширення метастазів в гіпофіз в печеристу пазуху | 93 |
| 4.4.3.2 | Апоплексія в метастази в гіпофіз та підвищена кровоточивість пухлини | 96 |
| 4.5 | Ведення хворих з метастазами в гіпофіз в післяопераційному періоді | 96 |
| РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАЗІВ В ГІПОФІЗ | | 100 |
| 5.1 | Ранній післяопераційний період | 100 |
| 5.1.1 | Аналіз радикальності хірургічних втручань | 100 |

| | |
|---|-----|
| 5.1.2 Динаміка неврологічної симптоматики | 103 |
| 5.1.3 Динаміка ендокринних розладів | 109 |
| 5.1.4 Динаміка якості життя хворих | 110 |
| 5.1.5 Ускладнення хірургічного лікування | 114 |
| 5.2 ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ | 116 |
| 5.2.1 Динаміка якості життя хворих | 116 |
| 5.2.2 Динаміка неврологічного статусу у віддаленому післяопераційному періоді | 117 |
| 5.2.3 Вживання хворих з метастазами в гіпофіз, прогноз | |
| РОЗДІЛ 6. ПІДСУМКИ ТА ОБГОВОРЕННЯ | 120 |
| ВИСНОВКИ | 141 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 143 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ | 144 |
| ДОДАТОК А | 156 |
| ДОДАТОК Б | 159 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

| | |
|------------------|--|
| АГ — | аденома гіпофіза |
| АКТГ — | адренкортикотропний гормон |
| АТ — | артеріальний тиск |
| ВООЗ — | Всесвітня організація охорони здоров'я |
| ВСА — | внутрішня сонна артерія |
| ВЧТ — | внутрішньочерепний тиск |
| ГА — | гіпофізарна апоплексія |
| ГНАГ — | гормонально-неактивна аденома гіпофіза |
| ІГХ — | імуногістохімія |
| КП — | клиновидна пазуха |
| КС — | кавернозний синус, печериста пазуха |
| КТ — | комп'ютерна томографія |
| ЛГ — | лютеїнізуючий гормон |
| МГ — | метастаз в гіпофіз, |
| МОЗ — | міністерство охорони здоров'я |
| МСКТ — | мультиспіральна комп'ютерна томографія |
| МР-ангіографія — | магнітно-резонансна ангіографія |
| МРТ — | магнітно-резонансна томографія |
| ПНП — | приносіві пазухи |
| ОФЕКТ — | одnofотонна емісійна комп'ютерна томографія |
| ПРЛ — | пролактин |

| | |
|--------|----------------------------------|
| ПСА — | передня сполучна артерія |
| СКТ — | спіральна комп'ютерна томографія |
| СТГ — | соматотропний гормон |
| ТМО — | тверда мозкова оболона |
| ТС — | турецьке сідло |
| ТТГ — | тіреотропний гормон |
| УЗДГ — | ультразвукова доплерографія |
| ФСГ — | фолікулостимулюючий гормон |
| ЧН — | черепні нерви |
| ЦНС — | центральна нервова система |
| FT4 — | вільний тироксин сироватки крові |

ВСТУП

Статистичні дані, представлені МОЗ України, свідчать: щороку майже 90 тис. жителів нашої країни вмирають від онкологічних захворювань, причому 35% померлих — особи працездатного віку. Через запізнілу діагностику таких захворювань залишається високою частка онкологічних хворих, які помирають протягом року після встановлення діагнозу (38–40%). Для порівняння — в розвинутих країнах світу цей показник не перевищує 30%. У 2019 р. в онкологічних установах системи МОЗ України на обліку перебувало 864 273 хворих (тобто 1835 хворих на 100 тис. населення), що на 3,7% більше, ніж у попередньому році. За останнє десятиріччя в Україні відзначається стійке зростання онкологічної захворюваності з 310,0 випадків на 100 тис. населення в 1995 до 328,5 в 2004 р. (у середньому на 0,6% щорічно). За розрахунками спеціалістів, до 2020 року кількість тих, хто вперше захворів на рак, в Україні може зрости до 200 тис. [<http://unci.org.ua>]. З ростом захворюваності і смертності населення від онкологічних захворювань збільшується число хворих і померлих від метастазів, в центральну нервову систему зокрема. Причиною цьому є збільшення тривалості життя онкологічних хворих, що в свою чергу є результатом покращення діагностики та лікування онкологічних захворювань. Частота метастатичного ураження головного мозку коливається від 10 до 20 випадків на 100 тис. населення. Серед інтракраніальних новоутворень на метастази в головний мозок припадає 10-20% [1-3].

Одним з рідкісних варіантів метастазування злоякісних пухлин в головний мозок вважаються метастази в структуру селярної області з залученням гіпофіза. Так як клінічна картина пацієнтів з метастазами в структуру селярної області вперше проявляється найчастіше нецукровим діабетом та зоровими порушеннями, ми розглядали ці пухлини, як метастаз в гіпофіз (МГ) [4-6]. Точних епідеміологічних даних про частоту метастазів в основу черепа немає. У літературі частота метастазування в гіпофіз варіює від 1 до 19% [3,5,7]. Звертає на себе увагу, що більшість досліджень, які наводяться епідеміологічні дані щодо МГ, базуються

на даних автопсій пацієнтів з онкологічною патологією. Але у більшості цих пацієнтів метастази не давали симптоматики або ж не були виявлені при житті пацієнта через системні ускладнень злоякісного процесу. Прикладом таких ускладнень можуть бути втрата ваги або ракова інтоксикація з симптомами з боку центральної нервової системи, які можуть маскувати ураження гіпофіза. Частота ж метастазів, що дають симптоматику, варіює від 4,5 до 7%. [3,5,7,20].

Діагностика метастатичних уражень гіпофіза є проблемною. Це обумовлено тим, що методи нейровізуалізації, незважаючи на високу чутливість, не володіють високою специфічністю [4,6,9,20]. Як вже було сказано особливістю клініки МГ є часто безсимптомний перебіг захворювання. Специфічний симптомокомплекс ураження селярної ділянки у таких хворих просто не встигає розвинути, оскільки основне захворювання на момент появи МГ часто знаходиться вже на термінальній стадії. У випадках симптомного перебігу захворювання клінічна симптоматика у хворих на МГ насамперед зумовлена специфічною топографією ураження і представлена гормональними розладами, порушеннями функцій зорового та ококорухових нервів, локальним больовим синдромом. Незважаючи на певні специфічні клінічні прояви (гіпопітуїтаризм, офтальмоплегія, локальний біль), дані нейровізуалізації (ураження стебла гіпофіза, деструктивні зміни турецького сідла), остаточний діагноз МГ можна встановити тільки на підставі результатів патоморфологічного, імуногістохімічних та генетичного досліджень [3,4,8], тобто, тільки комплексний підхід дозволяє поставити точний діагноз МГ. В літературі не наведено діагностичний алгоритм інструментального обстеження для хворих з ураженням гіпофіза при наявності та відсутності онкологічного анамнезу. Крім того, не вказано на чіткі клінічні критерії, які б визначали подальшу лікувальну тактику та загальний прогноз у таких хворих.

В нейрохірургії МГ залишаються маловивченою патологією. Дані літератури, присвячені хірургічним аспектам ведення таких хворих представлені описами поодиноких випадків, або вкрай малими серіями, що не дозволяє на їх основі формулювати покази та протипокази до нейрохірургічного лікування. Роботи, в яких автори представляють власний досвід хірургічного лікування МГ,

як правило не наводять чітких факторів, які впливають на радикальність втручання, забезпечують оптимальний клінічний ефект в післяопераційному періоді. Звертає на себе увагу відсутність даних щодо можливих інтра та післяопераційних ускладнень.

Серед авторів немає єдиного підходу щодо доступів при хірургічному видаленні МГ. В найбільших описаних хірургічних серіях (88 пацієнтів - 1975р. – Teears et al) хірургічні втручання виконувались переважно транскраніальним доступом. Даних про застосування ендоскопічної трансназальної трансфеноїдальної техніки в літературі вкрай обмаль. У той же час, ендоскопічна трансназальна техніка є оптимальною при ураженнях селярної та параселярної ділянки [3,5,6,9].

Мала чисельність серій, присвячених МГ зумовлює найбільшу проблему в лікуванні МГ – відсутність чіткої і пріоритетної мети хірургічного лікування даної патології. Більшість дослідників сходяться у висновку, що загальний прогноз у хворих на МГ є поганим і продовжити виживання пацієнтів тільки за рахунок видалення МГ не вдається. Тоді резонним постає питання доцільності хірургічного втручання при МГ взагалі. Найбільш авторитетні автори, роботи, яких присвячені хірургії МГ наголошують на покращенню якості життя хворих, як на пріоритетному завданні, що ставиться перед хірургічним втручанням з приводу МГ. Проте результати їх досліджень характеризуються певними розбіжностями, щодо власне отриманих результатів, а саме не зовсім зрозуміло відновлення яких саме порушень вдається досягнути в результаті видалення МГ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження пов'язано з плановими комплексними науковими роботами ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України»: «Розробити комбіновані методи лікування хворих на метастатичні пухлини субтенторіальної локалізації» за № державної реєстрації 0116U001033 (2016–2018 рр.) та «Вдосконалення методів лікування аденом гіпофізу з інфра-параселярним поширенням» за № державної реєстрації 0116U007020 (2017–2018 рр.) - виконавцем окремих фрагментів яких є дисертант.

Мета дослідження

Оптимізувати діагностику та хірургічне лікування при метастазах раку в гіпофіз шляхом розробки схеми діагностичного алгоритму інструментального обстеження для хворих з ураженням гіпофіза при наявності та відсутності онкологічного анамнезу та визначення показів до хірургічного лікування цих пацієнтів.

Завдання дослідження

1. Визначити частоту виявлення симптоматичного метастатичного ураження гіпофіза та середній інтервал між первинним діагнозом раку та виявленням метастазу раку в гіпофіз.
2. Дослідити найбільш характерні клінічні прояви метастазів раку в гіпофіз та оцінити інформативність (чутливість, специфічність) методів діагностики метастазів в гіпофіз, з урахуванням наявності або відсутності онкологічного анамнезу. Розробити оптимальний діагностичний комплекс при підозрі на метастатичне ураження гіпофіза.
3. Визначити покази та протипокази до хірургічного втручання у пацієнтів з метастатичним ураженням гіпофіза.
4. Оцінити радикальність видалення метастатичного ураження гіпофіза в залежності від хірургічного доступу та поширеності у печеристу пазуху.
5. Оцінити вплив обсягу нейрохірургічного втручання на тривалість та якість життя пацієнтів.

Об'єкт дослідження – метастатичне ураження гіпофіза.

Предмет дослідження – клініка, діагностика та хірургічне лікування метастатичного ураження гіпофіза.

Методи дослідження:

- 1) клінічні (неврологічне, загально-клінічне, офтальмологічне обстеження хворих)
- 2) інструментальні (КТ, МРТ як в нативних режимах, так і з контрастним підсиленням, а також із залученням спеціальних режимів та прогресивних методик)

- 3) лабораторні;
- 4) патоморфологічні;
- 5) статистичні (обробка результатів, стандартизовані опитувальні тести);

Наукова новизна

1. У роботі представлено перший у вітчизняній літературі опис великої репрезентативної серії хворих з метастазами в гіпофіз.
2. Вперше на великому клінічному матеріалі проведено аналіз хворих з метастазами в гіпофіз за гістологічною структурою, віком, статтю і клінічною картиною. Виділено специфічні і неспецифічні діагностичні ознаки і вибрано оптимальне їх поєднання з метою підвищення точності діагностики.
3. Обґрунтовано діагностичний комплекс та з'ясовано ступінь інформативності сучасних нейровізуалізуючих методів дослідження у діагностиці метастазів в гіпофіз.
4. Обґрунтовано та сформульовано покази та протипокази до проведення різних обсягів і видів хірургічного лікування в залежності від гістологічної структури, локалізації метастазів і стадії захворювання. Проведено порівняльний аналіз ефективності хірургічних доступів та обсягів нейрохірургічних втручань.
5. Встановлено прогностичні критерії у хворих з метастазами в гіпофіз.

Практична значимість

1. Розроблено оптимальну схему діагностики метастазів в гіпофіз в залежності від наявності чи відсутності онкологічного анамнезу.
2. На основі аналізу великого репрезентативного матеріалу визначено покази та протипокази до хірургічного лікування в залежності від клінічної картини, ступеню поширеності пухлини в печеристу пазуху і стану хворого.
3. Показана роль хірургічного втручання в лікуванні метастазів в гіпофіз, основною метою якого є покращення якості життя хворих в післяопераційному періоді.

4. Визначено фактори, що впливають на обсяг нейрохірургічного втручання, і оцінено його вплив на результати лікування та тривалість життя хворого.
5. Встановлено, що при хірургічних втручаннях з приводу метастазів в гіпофізі необхідне дотримання принципів абластики і антиабластики з метою запобігання контактному метастазуванню пухлини або метастазування по лікворних шляхах.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Особисто проведено патентно-інформаційний пошук і аналіз наукової літератури. Спільно з науковим керівником сформульовано мету і завдання дослідження, обговорені результати і висновки. Самостійно проведені клінічні дослідження й аналіз результатів проведених хірургічних втручань.

Дисертант особисто виконав аналіз і статистичну обробку результатів дослідження, написав всі розділи дисертації, зробив оформлення ілюстративного матеріалу.

Апробація результатів дослідження.

Основні наукові положення дисертації та результати досліджень доповідались та обговорювались на: 15th interim meeting of the world federation of neurosurgical societies (м.Рим, 2015); науково-практичній конференції «Інновації в нейрохірургії» (м. Київ, 2015); IV науково-практичній конференції «Інновації в нейрохірургії» (м. Київ, 2017); VI з'їзд нейрохірургів України (м. Харків, 2017); Міжнародній конференції європейської асоціації нейрохірургічних товариств 2017 (м.Відень, 2017); Міжнародній конференції європейської асоціації нейрохірургічних товариств 2018 (м. Брюсель, 2018); Науково-практичній конференції молодих вчених присвяченій 25-річчю національної академії медичних наук України (м.Київ, 2018); Міжнародній конференції європейської асоціації нейрохірургічних товариств 2019 (м. Дублін, 2019).

Публікації. Результати дисертаційної роботи відображені у 14 наукових роботах: з яких 5 статей. У тому числі з них 5 — статей у фахових періодичних виданнях, рекомендованих МОН України, 1 патент України на корисну модель, 8 тез доповідей на фахових з'їздах і конференціях.

Структура дисертації

Дисертація складається із вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, заключної частини, висновків, списку використаних джерел літератури, додатків.

Повний обсяг дисертації становить 162 сторінки машинопису. Робота ілюстрована 43 рисунками, 30 таблицями. Список літератури містить 94 джерела, у тому числі 6 кирилицею та 88 - латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Епідеміологія. З ростом захворюваності і смертності населення від онкологічних захворювань неминуче збільшується число хворих і померлих від метастазів не тільки у внутрішні органи і тканини, але і в центральну нервову систему. В даний час в усьому світі відзначається зростання числа новоутворень.

На сьогодні спостерігається чітка тенденція до збільшення частоти метастазів, в тому числі і в ЦНС. Це явища пов'язане із збільшення тривалості життя онкологічних хворих, що в свою чергу є результатом покращення діагностики та лікування онкологічних захворювань.

Так, за даними різних авторів, частота метастатичного ураження головного мозку коливається від 10 до 20 випадків на 100 тис. населення. Серед інтракраніальних новоутворень на метастази в головний мозок припадає 20-30% [1-3; 5-7].

Одним з рідкісних варіантів метастазування злоякісних пухлин в головний мозок вважаються метастази в гіпофіз [1-3; 5-7]. У літературі частота метастазування в гіпофіз варіює від 1 до 19%. Однак необхідно зробити наступне уточнення: метастази злоякісних новоутворень - порівняно часта знахідка при аутопсії пацієнтів з онкологічною патологією. Але у більшості цих пацієнтів метастази не давали симптоматики або ж не були виявлені при житті пацієнта через системні ускладнень злоякісного процесу. Прикладом таких ускладнень можуть бути втрата ваги або ракова інтоксикація з симптомами з боку центральної нервової системи, які можуть маскувати ураження гіпофіза [13]. Частота ж метастазів, що дають симптоматику, варіює від 4,5 до 7%. [3;5-7].

Слід зазначити, що епідеміологічні дані, які наводяться в нейрохірургічній періодиці, як правило, є результатом мета-аналізу кількох досліджень, які через малу чисельність серій самотійно не можуть надати достовірні та репрезентативні дані щодо реальної частоти даної патології. Цілеспрямованих багаторічних

проспективних і багаточисельних досліджень, присвячених МГ не велося. Більшість фундаментальних робіт, в яких є згадування про МГ, присвячені в переважній своїй більшості основній патології, наприклад раку легень, молочної залози, тощо і представлені результати діагностики, лікування МГ носять ретроспективний характер.

Історична довідка

Метастатичне ураження гіпофіза є рідкісним захворюванням. У 1857 році Венґамін першим повідомив про метастазування в гіпофіз (німецькою мовою) за результатами даних автопсії хворого з меланомою. Harvey Cushing був першим, хто повідомив про метастаз у гіпофіз (МГ) в англійській літературі в 1913 році [1]. Хоча МГ рідкісна патологія, протягом останніх десятиліть спостерігається ріст числа повідомлень про це захворювання [2-12]. Зареєстрована захворюваність коливається від 0,14 до 28 відсотків з більш високою частотою в серіях аутопсії [1, 4-7, 10, 13-22].

В таблиці 1.1 представлені існуючі серії досліджень, присвячених МГ. Звертає на себе увагу те, що ці роботи в переважній своїй більшості представлені поодинокими спостереженнями або малочисельними серіями.

Таблиця 1.1

Серії досліджень присвячені МГ (V. Gilard)

| Автори | Журнал | Рік | Кількість спостережень |
|------------------------|--|------|------------------------|
| Spinelli et al. [12] | World Journal of Surgical Oncology | 2012 | 1 |
| Eksi et al. [13] | Neurology India | 2014 | 1 |
| Fortunatti et al. [9] | Oncology Letters | 2015 | 3 |
| Kam et al. [8] | Asia–Pacific Journal of Clinical Oncology | 2015 | 1 |

| | | | |
|-----------------------------|--|------|----|
| Morita et al. [4] | Journal of Neurosurgery | 1998 | 36 |
| Marin et al. [14] | Mayo Clinic Proceedings | 1992 | 36 |
| Gurling et al. [15] | British Journal of Cancer | 1957 | 11 |
| Burkhardt et al. [16] | Pituitary | 2015 | 14 |
| Komminos et al. [10] | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | 2004 | 1 |
| Tears et al. [7] | Cancer | 1975 | 88 |
| Max et al. [17] | Neurology | 1981 | 28 |
| Kano et al. [18] | Surgical Neurology | 2009 | 18 |
| Hagerstrand et al. [19] | Acta pathologica et microbiologica Scandinavica | 1969 | 29 |
| Mori et al. [20] | Journal of Neurosurgery | 2006 | 13 |
| Roesmann et al. [21] | Cancer | 1970 | 5 |
| Ratti et al. [22] | SpringerPlus | 2013 | 1 |
| Abrams et al. [23] | Cancer | 1950 | 15 |
| Houck et al. [24] | Cancer | 1970 | 11 |
| Grisoli et al. [25] | Neuro-Chirurgie | 1974 | 19 |
| Kim et al. [2] | Journal of Korean Neurosurgical Society | 2012 | 1 |
| Zoli et al. [5] | World Neurosurgery | 2013 | 15 |
| He et al. [6] | Pituitary | 2015 | 1 |
| Tomita et al. [1] | Neurological surgery (No shinkei geka) | 2000 | 1 |
| Turaka et al. [26] | Tumori | 2012 | 4 |
| Hemet et al. [27] | La Revue de Me´decine Interne | 2009 | 4 |
| Lau et al. [28] | Journal of Clinical Pathology | 1998 | 1 |

| | | | |
|-----------------------|--|------|---|
| Aaberg et al. [29] | American Journal of Ophthalmology | 1995 | 3 |
| Couldwell et al. [30] | Journal of Neurosurgery | 1989 | 1 |
| Johnston et al. [31] | Indian Journal of Endocrinology and Metabolism | 2013 | 1 |
| Altay et al. [32] | International Journal of Surgical Oncology | 2012 | 6 |
| Sagoh et al. [33] | Neurological surgery (No shinkei geka) | 1996 | 2 |

Патогенез

Патогенез розвитку МГ залишається маловивченим і дискутабельним питанням. Звичайно, специфіка розвитку метастатичного ураження гіпофізу зумовлена його складними анатомо-топографічним особливостями та специфікою фізіологічних процесів, що відбуваються в цьому органі.

В літературі обговорюються чотири основні шляхи метастазування в гіпофіз [19]. Перший шлях - пряме надходження через кров в задню частку гіпофіза з подальшим ростом пухлини. Другий - метастази через кров потрапляють в стебло гіпофіза з подальшим вростанням в передню і задню частки. Третій шлях - метастазування через кровотік йде в спинку турецького сідла, печериста пазуха, а потім вторинний зростання йде в бік гіпофіза. Четвертий - поширення йде через оболонки з ураженням капсули гіпофіза.

За даними аутопсії було встановлено, що найбільш типовим місцем розташування метастазу усередині гіпофіза є задня частка. Це може бути пов'язано з особливостями кровопостачання. Гіпофіз має незалежне від гіпоталамуса кровопостачання, крім того, кровопостачання передньої і задньої часток гіпофіза які не залежать одне від одного. Задня частка гіпофіза отримує прямий потік крові

із системи циркуляції. Передня частка - кров'ю через окрему систему портальних судин. Невеликі артеріальні гілки від внутрішньої сонної артерії йдуть до гіпофіза, утворюючи сплетіння, від якого відходять численні капілярні петлі і тяжі - первинне сплетіння портальних судин гіпофіза, які проникають в тканину серединного узвишся і вступають в тісний зв'язок з нервовими волокнами гіпоталамо-гіпофізарного тракту. Кров з первинного сплетення збирається потім у великі портальні судини, що йдуть по передній або вентральній стінці ніжки гіпофіза, а з них виливається в синусоїдальні освіти передньої долі гіпофіза. Частий клінічний симптом у вигляді нецукрового діабету може бути пояснений саме цими особливостями кровопостачання. Недостатність передньої долі гіпофіза відбувається через закупорку судин пухлиною шляхом прямої інвазії передньої долі або її здавлення.

Клінічний перебіг метастазів в гіпофіз.

Діагностика МГ складна. За літературними даними, в 11,5-56,0% випадків метастатичні пухлини гіпофіза є першими проявами онкологічного захворювання [14-19; 21-25]. Відсутність онкологічного анамнезу, патогномонічних симптомів, специфічних ознак нейровізуалізації ускладнюють диференціальну діагностику між метастатичними ураженням гіпофіза і первинними пухлинами цієї локалізації [13; 22; 37]. Остаточна діагностика часто можлива лише на основі патоморфологічного і імуногістохімічного досліджень [17; 20; 26; 34; 52; 63; 71; 82]. За літературними даними, вік хворих з метастазами в гіпофіз коливається в межах 36-84 років (медіана - 65 років). Дана патологія у чоловіків і жінок діагностується приблизно з однаковою частотою [12; 19; 36; 57; 68; 73-84]. Гістогенез метастатичних пухлин гіпофіза, за даними літератури, такий: метастази раку легень мають місце в 36-38,5% випадків [16; 20; 39; 55; 67; 73; 85], метастази раку молочної залози в 9-33% спостережень [15-19; 63; 71; 80]. Описані поодинокі метастази раку підшлункової залози, прямої кишки, щитовидної залози, нирковоклітинного раку [12; 29; 33; 56; 66; 74-80].

Клінічні прояви МГ характеризуються загальноомозковою симптоматикою, порушенням секреції гормонів гіпофіза, окоруховими і зоровими порушеннями, симптомами ураження гілок трійчастого нерва [11; 39-41; 62-67].

Найбільш частим симптомом в багатьох дослідженнях вказується нецукровий діабет, який має місце у 29-71% випадків [19; 26; 34; 52-55]. Нецукровий діабет спостерігається у 60% хворих з метастазами в гіпофізі, в той час як при аденомі гіпофіза - в 1-2,5% випадків [13; 31; 68]. При цьому від 14 до 20% дорослих зі спонтанним нецукровий діабет мають метастаз в гіпофізі. Для метастазів в гіпофізі характерна інвазія в печеристу пазуху. Тому недостатність функції проходять там черепних нервів характерна для метастазів. Якщо у хворого є нецукровий діабет і офтальмоплегія з болями в області очного яблука з швидким прогресуванням захворювання, в першу чергу повинен бути запідозрений метастатичний процес.

У різних поєднаннях зустрічаються порушення секреторної функції аденогіпофіза. Гіпопітуїтаризм проявляється гіпотиреозом в 33,3%, гіпокортицизмом в 30,6%, гіперпролактинемією в 11,1% випадків. У 22,2% випадків описується пангіпопітуїтаризм [13; 23-29; 58; 67].

При метастазах в гіпофізі зорові порушення у вигляді зниження зору, а також звуження і випадання полів зору мають місце в 7-50% випадків [8; 20; 24; 39; 52]. Внаслідок частої і прогресуючої інвазії метастазів в печеристу пазуху спостерігається швидко наростаючий головний біль в поєднанні з окоруховими порушеннями і випадіннями чутливості на обличчі [16; 34; 71]. Частота окорухових порушень при метастатичних ураженнях гіпофізу досягає 15-43% [18; 25; 32; 59; 67; 70-74], при менінгіомах печеристої пазухи вони спостерігаються в 42% [11; 27], при хордома основи черепа - в 70% [16; 27; 34]. Окорухові порушення при аденомах гіпофіза зустрічаються значно рідше: в 6,7% - 8,3% [16; 23].

Непатогномонічними, але досить частими вважаються також симптоми випадання полів зору, фаціальні болі, когнітивний дефіцит. Вкрай важливою діагностичною інформацією має бути наявність в анамнезі злоякісної пухлини або метастазів в інші органи.

В таблиці 1.2 представлено збірні дані щодо частоти певних клінічних проявів МГ в різних дослідженнях.

Таблиця 1.2

Клінічні прояви МГ у різних серіях (Wenzhuan He)

| Автор | НД* | ГП** | ЗР*** | ОП**** | БС***** | всього |
|--------------------------|-----|------|-------|--------|---------|--------|
| Komninos et al. [28] | 86 | 45 | 53 | 41 | 30 | 190 |
| Iwai et al. [34] | 2 | 2 | 1 | 3 | 0 | 7 |
| Hirsch et al. [26] | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Gopan et al. [6] | 2 | 5 | 3 | | 3 | 5 |
| Moreno-Perez et al. [29] | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Pozzessere et al. [17] | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Takei et al. [46] | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Bhatoe et al. [49] | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Feiz-Erfan et al. [47] | 1 | 1 | 4 | 4 | 0 | 7 |
| Goglia et al. [52] | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Gur et al. [53] | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| Lin et al. [56] | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Williams et al. [63] | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Kano et al. [54] | 7 | 7 | 2 | 8 | | 18 |

| | | | | | | |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|-----|
| Peppa et al. [58] | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Riemenschneider et al. [60] | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| Santarpia et al. [61] | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Feletti et al. [50] | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Luu et al. [41] | 1 | 0 | 4 | 0 | 3 | 4 |
| Marsh et al. [57] | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| Prodam et al. [59] | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Fridley et al. [51] | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Current | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Pooled | 105 | 68 | 77 | 65 | 49 | 248 |
| Percentage | 42.34 | 27.42 | 31.05 | 26.21 | 19.76 | |
| 95 % CI | (21.83, 33.01) | (25.25, 36.85) | (20.70, 31.72) | (14.77, 24.75) | | |

*нецукровий діабет, **гіпопітуїтаризм, ***зорові розлади, ****офтальмоплегія, *****больовий синдром

Інструментальна діагностика метастазів в гіпофізі.

Онкологічний анамнез або конкурентне метастатичне ураження служать дуже важливою діагностичною інформацією, проте в 56-64% випадків симптоми ураження МГ є першими проявами онкологічного процесу [16; 23].

Доопераційна діагностика базується на вивченні даних анамнезу, клінічної картини і даних нейровізуалізації. Літні хворі з онкологічним анамнезом із симптомами нецукрового діабету і швидко прогресуючою офтальмоплегією

повинні обстежитися на предмет МГ [7; 19-21; 27; 34-42; 71; 83]. Диференціальну діагностику слід провести в першу чергу аденомою гіпофіза та краніофарингіомою [14; 20; 26; 31; 52].

Методи нейровізуалізації мають високу чутливість, але низьку специфічність при дослідженні даної патології. Існують деякі непрямі ознаки, що дозволяють диференціювати метастази в гіпофіз від аденоми гіпофіза. Найчастіше такими ознаками є: потовщення стебла гіпофіза та деструктивні (остеолітичні) зміни в області турецького сідла та схилу основної кістки [20-29; 34-39; 52; 63; 71; 84].

В останні десятиліття з виникненням методів нейровізуалізації (КТ, МРТ) зросла ступінь визначення вторинного ураження головного мозку, в тому числі і на більш ранній стадії. Відомо, що при виявленні за даними КТ об'ємного утворення і попередньому онкологічному анамнезі це утворення в 90% випадків є метастазом.

Аденома гіпофіза є доброякісною і найбільш поширеною пухлиною селярної області, на частку якого припадає 76,4% пухлин гіпофізарно-хіазмальної області. Таким чином, передопераційна диференціація МГ від аденоми гіпофіза на основі досліджень, візуалізації має виключно важливе значення.

Є ряд повідомлень щодо радіологічних проявів МГ. Звуження пухлини в діафрагмі турецького сідла, задокументовані в 44,7% випадків як повідомляється по Komninos et al., звуження або гантелеподібна форма може відображати інфільтративний ріст злоякісної пухлини, яка проходить через діафрагмальний отвір без його розширення і росте під та над ним. Набряк уздовж зорового перехрещення і тракту був вперше описаний у спостереженні краніофарингіоми і незабаром був відмічений і при інших ураженнях, включаючи МГ, але рідко можна побачити при аденомах гіпофіза. У цьому дослідженні було показано на 11.5% випадків.

Кісткові зміни, такі як деструкція навколишніх кісткових структур добре відомі симптоми. Kistler and Pribram повідомили, що розширення ТС виключає можливість МГ. Проведене дослідження показало, що довжина нижнього розширення була значно менше при МГ, в той час як довжина зростання вгору (супраселярно) була більше, ніж у нефункціонуючих аденомах гіпофіза. МГ може

проявлятися клінічними симптомами до розширення турецького сідла завдяки швидкому поширенню в напрямку догори.

Діагноз метастазу в гіпофіз за допомогою КТ або МРТ поставити неможливо. Збільшення або посилення сигналу від стебла гіпофіза зі збільшенням обсягу гіпофіза, що виявляється на КТ або МРТ - найбільш характерні знахідки.

Ступінь руйнування навколишніх структур, а також швидке прогресування цього руйнування, підтверджене рентгенологічно, також може вказувати на злоякісність процесу. Найбільш поширеними змінами на прицільних рентгенограмах турецького сідла є його ерозія, деструкція, деформація, зміна розмірів основної пазухи.

Хірургічне лікування метастазів в гіпофіз.

Нейрохірургічний метод поряд з променевою терапією є провідним в лікуванні метастатичних пухлин головного мозку взагалі і методом вибору при їх радіорезистентності, причому супутнє множинне ураження різних органів не є однозначним протипоказанням до нього [20; 26; 39; 77; 80].

Особливістю нейрохірургічної тактики в кожному конкретному випадку є необхідність оцінки загального стану пацієнта, технічної здійсненності хірургічного видалення метастатичних утворень з урахуванням ризику інвалідизації пацієнта, а також узгодження реалій і перспектив комплексного лікування, направлено на первинне джерело пухлини і її дисеміновані вогнища в різних ділянках організму.

Основною метою нейрохірургічної операції при МГ є їх радикальне видалення за умови атравматичного операції і мінімальному ризику післяопераційної інвалідизації пацієнта.

Ступінь радикальності хірургічного видалення МГ залежить головним чином від відносин пухлинної тканини до функціонально важливих структурах головного мозку.

У випадках несприятливого для хірургічної операції розташування

новоутворення слід дотримуватися особливого тактичного підходу, так званої циторедукції, при якій проводять видалення в межах допустимої для нейрохірургічного втручання частини пухлини, тим самим знижуючи інтенсивність вторинних факторів впливу метастазу на структури головного мозку і підвищуючи ефективність післяопераційної (променевої та хіміотерапії) терапії.

У виняткових випадках за показаннями може застосовуватися хірургічна паліативна тактика з метою декомпресії, а за умови розвитку ВЧГ здійснюють операції вентрикулярного шунтування.

В іншому випадку нейрохірургічний підхід може обмежуватися проведенням біопсії з метою уточнення морфологічної характеристики новоутворення.

Безпосередня тактика і техніка видалення МГ аналогічна такій при первинних пухлинах відповідної локалізації.

Планування нейрохірургічної операції проводять з урахуванням локалізації новоутворення, його розмірів, структури, кровопостачання, характеру зростання. Оцінюють безпосередній і віддалений ризики втручання з урахуванням віку, супутньої соматичної патології, загального стану пацієнта. Оскільки операції з видалення МГ, як правило, планові використовують наявний час для нівелювання можливих ризиків.

Вимога мінімізації травмування структур мозку лежить в основі визначення параметрів оптимального хірургічного доступу. Сучасні технології дозволяють видалити новоутворення з мінімального доступу.

Особливістю безпосередньої хірургічної техніки при хірургічних втручаннях з приводу метастазів (так само як і інших пухлин) в головному мозку є дотримання принципів онкологічної абластики. При цьому необхідно попередити травмування прилеглих функціонально значущих структур головного мозку.

Локалізація метастатичного пухлинного вогнища в області «турецького сідла» дозволяє застосовувати ендоскопічний трансназальний трансфеноїдальний доступ, через основну пазуху.

У ранньому післяопераційному періоді, крім заходів, спрямованих на корекцію гомеостазу, профілактику набряку мозку, епіприступів, інфекції,

тромбоемболії і постгеморагічної анемії, важливим є здійснювати активізацію пацієнта. Так, при відсутності протипоказань пацієнтів переводять на палатний режим вже в першу добу, в середньому продовжуючи стаціонарне лікування протягом тижня після операції.

До цього дня в нейроонкології триває обговорення питання про роль нейрохірургічного лікування при множинних метастазах в головний мозок. За даними літератури цікавим є спостереження де результати комбінованого лікування 28 пацієнтів з поодинокими і 18 - з множинними метастазами показали, що, якщо при множинних метастазах медіана виживання становила 5 місяців, то при солітарних - 12 місяців.

Ускладнювати метастатичний пухлинний процес в головному мозку можуть безліч вторинних змін - запалення, крововилив, тромбоз, некроз, формування кіст та ін.

Розвиток ускладнень нейрохірургічних втручань з приводу МГ залежать від різних факторів: характеру і локалізації первинної пухлини, локалізації інших метастазів (за наявності), тяжкості загального стану на момент операції, нейрохірургічної тактики і ін.

Імовірність ускладнень при хірургічних втручань з приводу МГ значно вище в порівнянні з доброякісними новоутвореннями (зокрема з аденомою гіпофіза).

Можливі післяопераційні ішемічні порушення, дуже часто лежать в основі неврологічного дефіциту, причому їх ризик вище, якщо перед операцією проводилася променева терапія.

Прогресивними технологіями високоефективних діагностики і лікування, які знаходять застосування або можуть в перспективі бути використані щодо МГ, є рентгенівська комп'ютерна томографія (в тому числі Мультизрізова високої роздільної здатності), магнітно-резонансні методи (МРТ, МР-перфузія, МР-трактографія, МР-спектроскопія, функціональна-МР, МР-венографія, МР-дифузія), позитронна емісійна томографія (в тому числі однофотонна емісійна КТ), інтраопераційна флуоресценція, фотодинамічна терапія, інтраопераційна нейронавігація, тривимірна реконструкція, віртуальне навігаційне тривимірне

планування операції із застосуванням мультимодальних зображень, лазерно-мікрохірургічні технології (вапоризація, термодеструкція, коагуляція, гемостаз), нейроендоскопія, променева терапія та інші. Однією з передових технологій дистанційної променевої терапії пухлин головного мозку є томотерапія. [20; 26; 39; 76; 81].

Вищевикладене дозволяє зробити висновок, що на сьогодні накопичено значний, але неоднозначний світовий досвід проведення нейрохірургічних операцій з приводу метастатических пухлин головного мозку.

Мабуть, медичні і соціальні результати хірургічних втручань при даній патології значною мірою визначаються ефективністю післяопераційного комбінованого лікування.

За даними більшості дослідників, не отримано статистично значущої різниці в термінах загального виживання між пацієнтами, що зазнали хірургічного втручання, і пацієнтами, які отримували променево і хіміотерапію з приводу МГ. За літературними даними, тривалість життя таких пацієнтів коливалася в межах від 2 до 22 міс. [3; 20; 26; 47; 54; 72; 82].

Хоча хірургічне лікування не збільшує тривалість життя, воно може привести до значного регресу симптоматики. Тому покази до хірургічного втручання повинні носити індивідуальний характер та бути обґрунтованими: показанням до хірургічного лікування можуть служити метастази з клінічними проявами, особливо ті, які викликають біль і порушення зору а також хірургічне втручання показано при невизначеному діагнозі.

Променева лікування метастазів в гіпофіз.

Важливим компонентом лікування метастатичних пухлин основи черепа та гіпофізу, зокрема, є променева терапія і радіохірургія, які можуть застосовуватися в якості як основного, так і ад'ювантного методу лікування метастазів основи черепа. На результати променевої терапії впливають такі фактори, як гістологічна структура пухлини, її розміри, терміни проведення лікування [9-11; 20; 32; 43; 56;

75; 81]. За даними різних авторів близько 70% хворих з метастазами основи черепа проходять променеву терапію з хірургічним втручанням або без нього.

M. Mehta et al. оцінили волюметричну відповідь на основі гістологічних характеристик метастатичного ураження гіпофіза та селярної ділянки: повну відповідь на проведене опромінення отримано в 100% випадків при лімфомах, у 67% - при меланомах і саркомах, в 50% - при недрібноклітинному раку легкого, в 33% - при дрібноклітинному раку легені, в 11% - при раку ниркового походження [18; 29; 32; 54; 62; 74].

M.L. Smith et al. відзначають відмінності в частоті локального контролю в залежності від розмірів метастатичної пухлини. При розмірі вогнища до 2 см³ відповідь на променеву терапію спостерігається в 78%, при розмірах ≥ 10 см³ - в 50% випадків. Зокрема, у 103 хворих з меланоною локальний контроль після стереотаксичної радіохірургії був отриманий в 75,2% спостереженнях при ураженнях діаметром < 2 см і в 42,3% випадках при більших утвореннях. При пухлинах інших гістотипів (n = 135) локальний контроль, протягом 1-2 років після лікування, спостерігався при пухлинах діаметром < 1 см в 78-86% випадків, тоді як при метастазах великих розмірів цей показник не перевищував 24-56% [4-7; 20; 37; 43; 79-82].

Стереотаксическая радіохірургія із застосуванням апаратів «Гамма-ніж» або «Кібер-ніж» заснована на можливості випромінювання великої дози під множинних дрібних фракціях, дана техніка дозволяє зробити конформне опромінення. Радіохірургічні методи при лікуванні метастазів селярної та параселярної ділянок, зазвичай, застосовують при рецидивах після попередньої променевої терапії або як первинне лікування. СТРТ в режимі гіпофракціонування і СТРХ є ефективними і безпечними методами лікування метастатичних пухлин основи черепа. Вони можуть використовуватися як при комплексному лікуванні після нейрохірургічних втручань, так і в якості самостійного методу. своєчасне застосування хірургічного втручання і променевих методів лікування дозволяє на тривалий термін контролювати зростання метастазів «радіорезистентних» пухлин в 70% випадків.

Клінічне поліпшення і контроль зростання пухлини після радіохірургічного впливу відзначаються в 61% і 67% випадків відповідно [6-7; 11; 23; 37; 71; 82]. Y. Iwai et al. повідомили, що 6 з 7 пацієнтів досягли регіонального контролю і поліпшення симптомів після стереотаксичної променевої терапії з граничною дозою у 10-14 Гр (в середньому 11,9 Гр) з використанням гамма-Knife [17; 20; 24; 35; 57; 62; 73; 80]. P.C. Francel et al. опублікували результати радіохірургії на апараті «Гамма-ніж» у 71 хворого, які спостерігалися протягом 1 року після опромінення. Пухлина залишилася незмінною (Контроль росту пухлини) або зменшилася в розмірах в 93%, при цьому в 34% випадків відзначалася регресія вогнищ [54; 66; 78]. Локальний контроль при лікуванні метастазів в головний мозок на установці «Гамма-ніж» був досягнутий в 88% випадків [16; 25].

З огляду на обмежений час виживання пацієнтів, поганий загальний стан, і нечутливість до звичайного багаторазового дозованим опромінення стереотаксичне випромінювання може стати засобом першого вибору променевої терапії для МГ у випадках без супутніх внутрішньочерепних метастазів.

Результати і прогноз

В своїх серіях автори вказують на вплив на тривалість ремісії хворих з метастатичними пухлинами гіпофіза таких основних чинників: віку хворих, радикальності хірургічного видалення пухлини; розмірів пухлини; анамнезу захворювання; відсутності вираженість перед- і післяопераційного неврологічного дефіциту; можливість проведення багатокомпонентної комбінованої терапії в повному обсязі, рівня контролю основного захворювання. Але слід зауважити певні обмеження цих даних та сумнівну достовірність, що в першу чергу пов'язано з малою чисельністю клінічних серій та часто протилежними даними.

Багато дослідників сходяться до думки, що прогноз захворювання в першу чергу пов'язаний з гістоструктурою пухлини і залежить в першу чергу від ступеня її диференціювання, а також схильності до метастазування. Найбільш частими первинними джерелами метастазування виступають рак легенів і рак молочної

залози.

Аналіз 1218 випадків МОГМ з недрібноклітинного раку легені показав, що перший рецидив розвинувся в 7,14% на протязі медіани спостереження 43,6 місяців. Порядку 2 років живуть не більше 2% пацієнтів з метастазами недрібноклітинного раку легені, 24% хворих на рак яєчників при середній виживання близько 8%. Деякі варіанти метастазу недрібноклітинного раку легенів характеризуються порівняно гіршим прогнозом (виживаність - 7 проти 10 місяців відповідно).

Причини високої частоти метастазування раку грудей в гіпофіз не відомі. Однак є теорія, що проліферації клітин раку молочної залози може сприяти середовище, багата гормонами, особливо пролактином [10-15; 20; 23; 32-37; 52; 63; 71; 82]. Медіана виживання при МОГМ з раку молочної залози становить 11-18 місяців. За даними аналізу 1466 випадків МОГМ, що виходять з молочної залози, в залежності від гістологічного типу первинної пухлини медіана тривалість життя пацієнтів склала від 4,9 місяців при маркер-негативному гістохімічному типі до 16,5 місяців при люмінальній HER2-позитивному варіанті. При раку молочної залози в різних вікових групах ризик метастазування відрізняється, серед пацієнтів 35 і менше років він найбільш високий і не залежить від гістологічного типу первинної пухлини, хоча прогноз виживання в цьому контингенті порівняно високий, особливо за відсутності ураження внутрішніх органів.

Загалом, лікування метастатичного ураження гіпофіза, як і переважної більшості злоякісних пухлин основи черепа є однією з найскладніших завдань онкології і нейрохірургії, що обумовлено інтенсивною васкуляризацією метастазів, їх тісним співвідношенням з великими судинами головного мозку і краніальних нервів, а також залученням даних структур в патологічний процес. Всі зазначені фактори ускладнюють радикальне видалення метастатичних пухлин і в більшості випадків нейрохірургічні втручання обмежуються тільки біопсією, нерадикальною резекцією пухлини або декомпресії нервових структур. Частота успішних хірургічних втручань при метастазах основи черепа становить близько 83% [15-18; 20; 52; 83; 85-90].

Прогноз для пацієнтів з МГ на думку абсолютної більшості дослідників поганий, але не через локалізацію, а через стадію первинного раку. Крім того, на момент постановки діагнозу, більш ніж у половини пацієнтів мають місце системні метастази. Медіана виживання в різних серіях коливається від 6 до 11 місяців; виживання рідко перевищує 3 роки. В серії Моріта та ін, троє з тридцяти шести пацієнтів вижили протягом 5 років після діагностики. Недавнє дослідження показало тривалий середній час виживання 11,8 місяців (від 3 до 43 місяців) в серії пацієнтів - 15 МГ. Медіана виживання становила 12,9 місяців у нашій серії. Беручи до уваги, що тільки 13,2% пацієнтів померли від прогресування ураження гіпофіза, покращене виживання може бути пов'язано з розвитком системного лікування та ведення хворих на пізніх стадій раку. Загалом, в літературі маловивченим є фактори, які впливають на виживання хворих з МГ як оперованих, так і неоперованих. Дискутабельним моментом взагалі є роль хірургічного втручання при МГ, наступної адьювантної терапії у виживанні таких хворих. Крім того, мало висвітлено віддалені результати лікування хворих на МГ, не відображено динаміку загальної якості життя у довготривалій перспективі.

Висновки до розділу 1

1). На сьогодні спостерігається чітка тенденція до збільшення частоти метастазів, в тому числі і в ЦНС. Це явища пов'язане із збільшення тривалості життя онкологічних хворих, що в свою чергу є результатом покращення діагностики та лікування онкологічних захворювань.

2). Метастази в гіпофіз є рідкісною патологією, яка в своїй більшості представленні поодинокими спостереженнями або малочисельними серіями. Частота симптомного метастазування в гіпофіз варіює від 1 до 19%.

3). Відсутність онкологічного анамнезу, патогномонічних симптомів, специфічних ознак нейровізуалізації ускладнюють диференціальну діагностику між метастатичними ураженням гіпофіза і первинними пухлинами цієї локалізації.

4). Клінічні прояви метастазів у гіпофіз характеризуються загальноомозковою

симптоматикою, гормональними розладами, окоруховими та зоровими порушеннями.

5). Лікування метастатичного ураження гіпофіза, як і переважної більшості злоякісних пухлин основи черепа є однією з найскладніших завдань онкології і нейрохірургії, що обумовлено інтенсивною васкуляризацією метастазів, їх тісним співвідношенням та залученням в процес великих судин головного мозку та краніальних нервів.

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях автора:

- Тесленко ДС, Гук МО, Мумлев АО, Яцик ВА, Оконський ДІ, Аксьонов РВ. Особливості хірургії метастатичних уражень гіпофіза. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2017; №3(21):34-40 DOI 10.26683/2304-9359-2017-3(21)-34-43.
- Гук МО, Тесленко ДС, Мумлев АО, Яцик ВА, Оконський ДІ, Аксьонов РВ, Кубряк ДВ. Метастатичне ураження гіпофіза. Особливості діагностики та застосування хірургічного лікування. Український нейрохірургічний журнал. 2018; №1:78-83

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріал дослідження

2.1.1 Загальна характеристика матеріалу, критерії відбору спостережень

Дисертаційна робота по вивченню перебігу захворювання на МГ та аналізу результатів лікування хворих з даною патологією виконана на базі ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України».

В її основу покладено результати лікування та спостереження 73 хворих з МГ, які знаходились на лікуванні та спостереженні в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України» з 2005 до 2015 року.

Діагноз МГ гістологічно підтверджено у 35 хворих (47,9%). Ці пацієнти були класифіковані як "гістологічно верифікована група" (надалі – I група).

Серед пацієнтів, у яких діагноз МГ верифіковано гістологічно онкологічний анамнез мав місце у 23 спостережень (65,7%). У 12 спостережень (34,3%) діагноз об'ємного ураження гіпофіза до хірургічного втручання виставлявся на основі даних нейровізуалізуючих методів діагностики, в цих пацієнтів відомостей про онкологічне захворювання в анамнезі не було. В інших 38 пацієнтів (52,1%), які знаходились на спостереженні та лікуванні у онколога за місцем проживання – метастаз в гіпофіз був поставлений діагноз на основі результатів нейровізуалізації, клінічних проявів, клінічного перебігу та комбінації цих факторів. Ці гістологічно неверифіковані пухлини були класифіковані як II група. Всі ці пацієнти знаходилися на диспансерному спостереженні по онкологічному захворюванню за місцем проживання - Рис. 2.1. Розподіл спостережень за наявністю онкологічного анамнезу представлено на Рис. 2.2.

Критерії відбору хворих в дослідження:

- Вік – старше 18 років

- Локалізація ураження – гіпофіз.
- прооперовані в одній установі (ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України»)
- глибина пошуку - з 2005 до 2015 рр.
- верифікованість гістологічного діагнозу (МГ), або наявність об'ємного утвору турецького сідла при онкологічному анамнезі.

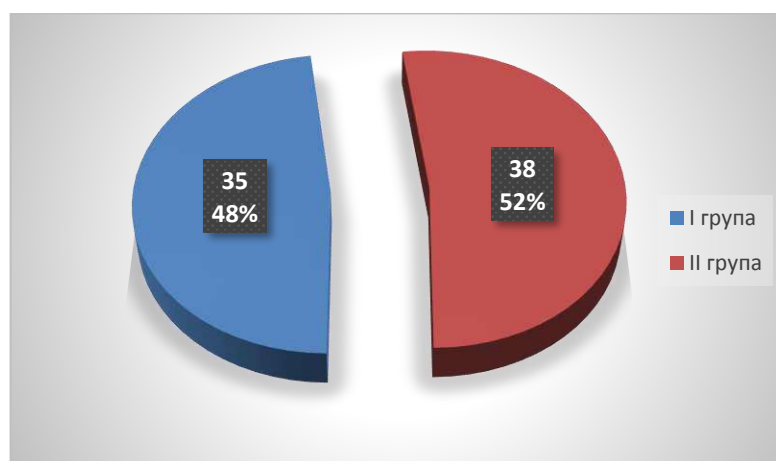


Рис. 2.1 загальний розподіл спостережень з МГ згідно пройденого хірургічного втручання

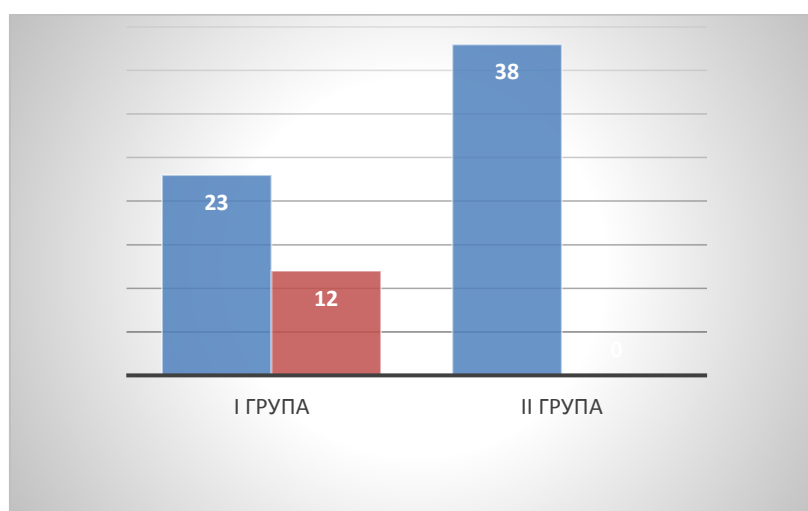


Рис. 2.2 Розподіл спостережень з МГ за наявністю онкологічного анамнезу

Критерії виключення спостережень з дослідження: вік молодше 18 років, хворі, оперовані в інших установах, інша причина летальності (не онкологія), важка поліорганна недостатність та відмова приймати участь у дослідженні.

2.1.2 Демографічна характеристика матеріалу

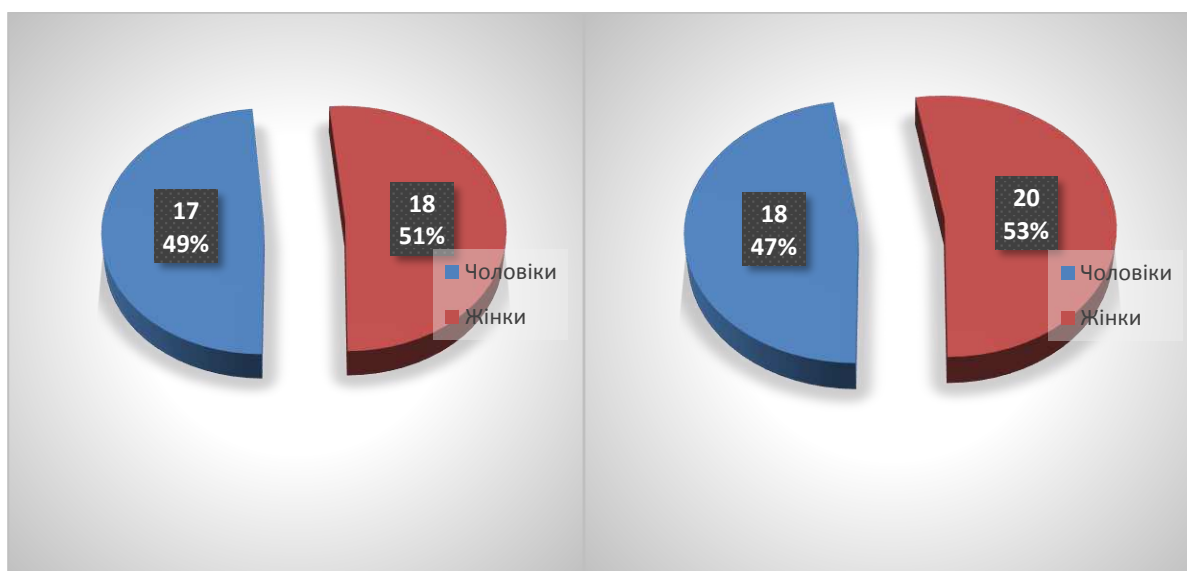


Рис. 2.3 Розподіл спостережень на МГ за статтю. А. досліджувана I група. Б. Контрольна II група

Серед оперованих нами пацієнтів з приводу МГ вік хворих коливався від 26 до 72 років із середнім значенням $56,4 \pm 1,8$ років. Найбільш поширеною віковою групою була група від 61 до 70 років – 11 спостережень (рис. 2.4). Середній вік у групі неоперованих хворих становив $58,3 \pm 1,6$ років. Найбільш поширеною віковою групою також була група від 61 до 70 років. Статистично відмінної різниці між пацієнтами двох груп по віковій ознаці не було ($p > 0,211$).

Середній вік пацієнтів чоловічої статі був $60,8 \pm 2,4$ років, а у пацієнтів жіночої статі $52,2 \pm 2,1$ років. Розподіл осіб різної статі в обох групах за віковою ознакою теж статистичної значимості не мав ($p = 0,121$).

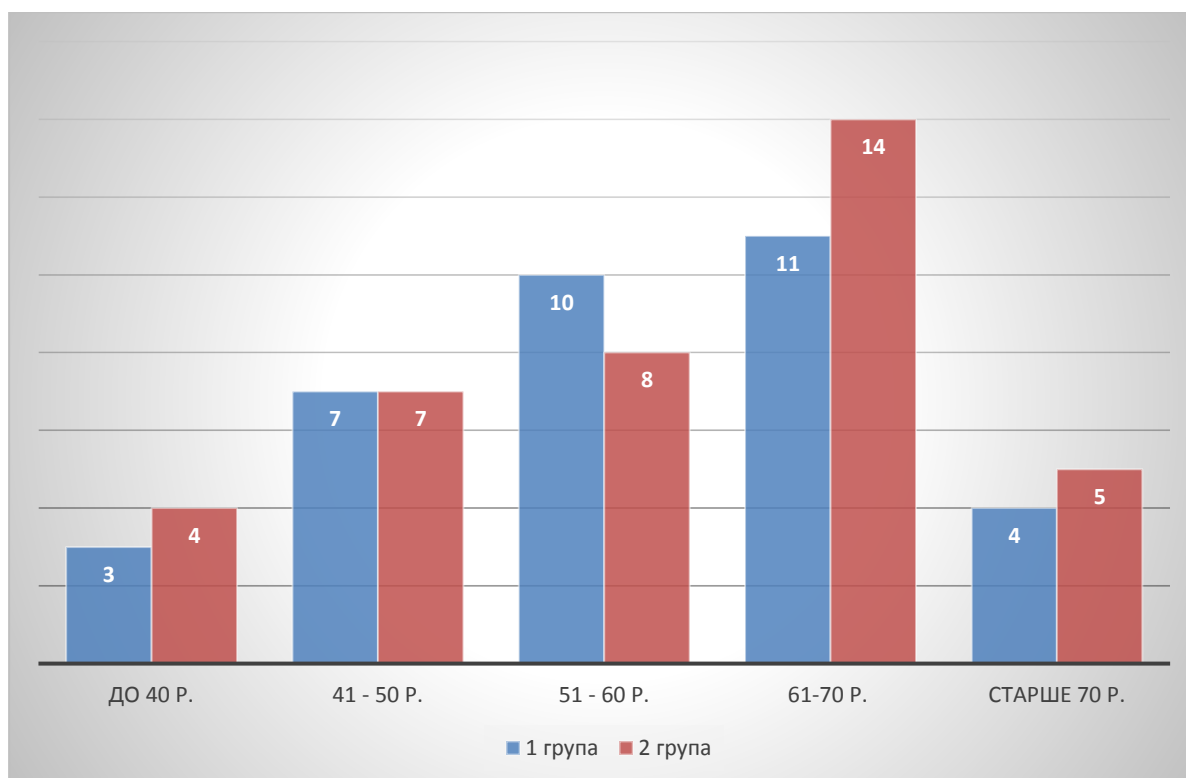


Рис. 2.4 Розподіл пацієнтів на МГ за віком (1 - досліджувана і 2 - контрольна групи)

2.2 Методи діагностики

2.2.1 Клінічні методи

2.2.1.1 Клінічні методи на донейрохірургічному етапі

Всі хворі на онкологічне захворювання, які до нас зверталися поділялися на 4 клінічні групи, в залежності до того, які методи лікування їм необхідні. Належність пацієнта до тієї чи іншої клінічної групи раку встановлювалася на підставі результатів загальноклінічного, лабораторного, інструментального обстеження в спеціалізованих онкологічних установах, в яких вони знаходилися на диспансерному спостереженні. В динаміці захворювання клінічна група раку могла змінюватися як в більшу, так і в меншу сторону.

1 клінічна група

Належать хворі, у яких є тільки підозра на рак. Протягом 10 днів хворі з цієї групи повинні пройти поглиблене дослідження, діагноз злоякісної пухлини повинен бути або підтверджений, або спростований. При підтвердженні хворий переводиться в іншу клінічну групу, при спростуванні знімається з обліку в онколога.

2 клінічна група

Це хворі із злоякісними пухлинами, які можуть бути повністю вилікувані від раку після застосування сучасних методів лікування або хворі, у яких можна досягти тривалої ремісії захворювання.

3 клінічна група

Це пацієнти, які є практично здоровими, тобто пройшли радикальне лікування і у них немає ознак раку. Вони знаходяться під наглядом онколога і при появі ознак захворювання переводяться назад в другу групу для вирішення питання про радикальне лікування або в четверту групу, якщо радикальне лікування не показано.

4 клінічна група

Це хворі з поширеними формами пухлин, коли радикальне лікування вже неможливо, навіть якщо планується проведення хірургічного, комбінованого або іншого лікування. Таким хворим, як правило, показана тільки паліативна допомога.

2.2.1.2 Клінічні методи на нейрохірургічному етапі

Нейроофтальмологічний огляд проводився всім пацієнтам до і після операції. Оцінювалася гострота зору, поля зору, ступінь наявних або виникли окорухових порушень. Також досліджувався очне дно на предмет наявності ознак внутрішньочерепної гіпертензії і / або атрофії дисків зорових нервів.

При неврологічному огляді оцінювалась наявність до операції осередкової і загально мозковою неврологічної симптоматики; після операції оцінювалася динаміка неврологічного статусу.

Отоневрологічний огляд проводився всім пацієнтам до операції з метою виключення гнійно-запальних процесів в порожнині носа і придаткових пазухах, так як вони є основним протипоказанням до проведення трансфеноїдальної операції. Крім того, огляд порожнини носа проводився з метою визначення його анатомічних особливостей: викривлення носової перетинки, наявність кісткових шипів на кістковій перегородки носа. В післяопераційному періоді ЛОР-лікарями оцінювалася наявність / відсутність ознак назальної ліквореї, проводився туалет порожнини носа [14].

Всім хворим проводилося ендокринологічний огляд. При огляді ендокринологом як до, так і після операції, визначалися гормональні порушення і в залежності від ступеня їх вираженості проводилася медикаментозна корекція.

Анестезіологічний огляд проводився з метою визначення ступеня операційного ризику; давалися рекомендації по доопераційну ведення і обстеження хворих з високим операційно-анестезіологічним ризиком.

На етапі підготовки пацієнтів до операції і в післяопераційному періоді при необхідності обстеження доповнювалося оглядом інших фахівців (терапевт, гематолог, кардіолог та ін.) [14].

Стан пацієнтів до операції і на момент виписки також було оцінено з використанням шкали Karnofsky Performance Index, що враховує соціальні можливості нейроонкологічних хворих:

- 100—практично здоровий, немає скарг;
- 90—нормальна активність, мінімальні симптоми;
- 80—нормальна активність із зусиллям, чіткі симптоми;
- 70—доглядає за собою, не може працювати;
- 60—не постійно вимагає допомоги;
- 50—потребує сторонньої допомоги;
- 40—інвалід, потребує спеціалізованої допомоги та догляду;

- 30—глибока інвалідність, госпітальний хворий;
- 20—вимагає підтримують життя заходів;
- 10—вмираючий хворий.

2.2.2 Лабораторні методи

Всім пацієнтам в до / післяопераційному періоді проводилися як традиційні лабораторні дослідження (загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, дослідження згортання крові, ЕКГ та ін.) так і радіоімунні методи визначення вмісту в крові тропних гормонів гіпофіза, а також гормонів, які продукуються периферійними ендокринними залозами. Всім хворим на етапі підготовки до операції виконувалося ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітини [14].

2.2.3 Методи нейровізуалізації

2.2.3.1 МРТ головного мозку з контрастним посиленням

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) - найбільш інформативний метод візуалізації новоутворень головного мозку. МРТ виконували на томографі, резистивний магніт якого має напруженість поля – 0,3-1,5 Тл.

Алгоритм аналізу даних нейровізуалізаційних досліджень включав в себе визначення величини пухлини, локалізацію, переважний напрямок росту, ступінь краніобазальної поширення і руйнування кісткових структур основи черепа, наявність або відсутність крововиливів в пухлину, співвідношення солідної і кістозної частин, їх розмірів, особливості розташування і локалізації.

Крім того, визначався ступінь інвазії пухлини в порожнину печеристої пазухи, наявність / відсутність вторинних вузлів пухлини. Також оцінювалася розташування МГ щодо шлуночкової системи головного мозку і ставлення до базальних відділах лобових і скроневих часток, наявність і вираженість деформації стовбура мозку.

Наявність ступеня інвазії в порожнину печеристої пазухи визначалася відповідно до класифікації Knosp Scale. Міра інвазії визначається співвідношенням каротидних ліній з межами ураження. Ці лінії (медіальна, медіанна, латеральна) проходять через над- і внутрішньо-печеристі частини внутрішньої сонної артерії в коронарній площині.

Grade 0: пухлина не поширюється за медіальну каротидну лінію

Grade I: пухлина поширюється за медіальну лінію, але не досягає медіанної лінії, так званої “внутрішньокаротидної лінії”

Grade II: пухлина виходить за медіанну лінію, але не виходить за латеральну лінію

Grade III: пухлина поширюється за латеральну лінію

Grade IV: пухлина повністю обгортається навколо сонних артерій.

2.2.3.2 Рентгенографія або КТ додаткових пазух носа

Рентгенографія або КТ додаткових пазух носа проводилася всім пацієнтам, яким було заплановано ендоскопічне ендоназальне трансфеноїдальне видалення пухлини, з метою виключення запальних змін в навколоносових пазухах та з метою уточнення кісткової анатомії для більш якісного планування хірургічного втручання.

2.2.3.3 Комп'ютерна томографія головного мозку в до- та післяопераційному періоді

Комп'ютерна томографія дозволяє візуалізувати кісткові структури основи черепа, що допомагає визначити збереження кісток черепа при поширеному інфра-параселярному рості пухлини. КТ головного мозку проводилася в післяопераційному періоді при наявності показань (наростання неврологічного дефіциту після операції, невпевненість хірурга в радикальності видалення пухлини), а також з метою виключення геморагічних ускладнень.

2.2.4 Методи хірургічного лікування

З 35 хворих у 27 (77,2%) видалення МГ було мікрохірургічним (Рис. 2.5). За доступом ці хворі поділялися на спостереження, видалення яких проводили транскраніально – 7 (20,0%) та трансфеноїдально – 20 (57,2%). Транскраніальне видалення МГ у всіх випадках проводилося із субфронтального доступу (в 3 випадках одностороннього, в 4 - двохстороннього).

Серед пацієнтів з МГ 8 пацієнтів були оперовані за допомогою стандартної методики ендоскопічного трансназального трансфеноїдального видалення, яка добре описана вітчизняними і зарубіжними авторами. При стандартному ендоскопічному доступі видалення пухлини з порожнини печеристої пазухи проводилося через дефект в медіальній стінці пазухи. Для видалення пухлин застосовувалися 0, 30-градусні ригідні 4 мм ендоскопи без використання мікроскопа та носорозширювача. Видалення пухлин проводилося за загальноприйнятою методикою за допомогою різних відсмоктувачів, пухлинних кусачок та кюреток.



Рис. 2.5 Розподіл спостережень за видом хірургічного лікування

2.3 Методи статистичного аналізу отриманих результатів

Ведення бази даних дослідження, попередні підготовчі розрахунки похідних показників, частотну характеристику ознак, побудова діаграм проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2016 (ліцензія № 01631-551-3027986-27852), все обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0 (ліцензія № STA862D175437Q).

Попередня оцінка характеру розподілу показників візуальним методом із застосуванням критерію Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk W test) виявила, що воно істотно відрізняється від нормального; це вимагало в подальшому використовувати засоби непараметричної статистики.

При аналізі кількісних показників для характеристики центральної закономірності і варіабельності ознак в групах вираховували медіану (Me) і міжквартильний інтервал з приведенням значень нижнього, 25% квартиля (LQ) і верхнього, 75% квартиля (UQ), результат для стислості висловлювали у вигляді Me [LQ; UQ]. Імовірність відмінностей в незалежних групах оцінювали за допомогою U критерію Манна-Уїтні (Mann-Whitney), в залежних групах - Вілкоксона (Wilcoxon).

Оцінку параметрів статистичної зв'язку показників проводили методом парної рангової кореляції по Спірмену (Spearman).

Якісні показники описували в абсолютних і відносних (процентних) величинах. Порівняння двох груп за якісною ознакою проводилося шляхом кутового перетворення Фішера (Fisher), більше двох груп - шляхом побудови таблиць спряженості з подальшим застосуванням методу максимальної правдоподібності критерію «хі-квадрат» (χ^2).

Висновки до розділу 2

- 1) Дисертація заснована на результатах ретроспективного дослідження серії з 73 пацієнтів, з метастатичним ураженням гіпофіза, які лікувалися в ДУ «Інститут нейрохірургії ім.акад. А.П.Ромоданова з 2005 по 2015 рр.
- 2) Проведено детальне клініко-лабораторно-інструментальне обстеження всім пацієнтам. Особливий акцент зроблено на нейровізуалізаційних методах діагностики (МСКТ і МРТ головного мозку та гіпофіза із внутрішньовенним контрастуванням).
- 3) Хірургічне лікування пацієнтів з метастатичним ураженням гіпофіза проведено в більшості випадків мікрохірургічно (27 пацієнтів), як транскраніально (7) так і трансфеноїдально (20). Ендоскопічна методика застосовувалась в 8 випадках, трансназальним доступом.

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях автора:

- Тесленко ДС, Гук МО, Мумлєв АО, Яцик ВА, Оконський ДІ, Аксьонов РВ. Особливості хірургії метастатичних уражень гіпофіза. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2017; №3(21):34-40 DOI 10.26683/2304-9359-2017-3(21)-34-43.
- Гук МО, Тесленко ДС, Мумлєв АО, Яцик ВА, Оконський ДІ, Аксьонов РВ, Кубряк ДВ. Метастатичне ураження гіпофіза. Особливості діагностики та застосування хірургічного лікування. Український нейрохірургічний журнал. 2018; №1:78-83

РОЗДІЛ 3

ДІАГНОСТИКА МЕТАСТАЗІВ У ГІПОФІЗ

3.1 Клінічна діагностика метастазів в гіпофіз

3.1.1 Верифікація первинного вогнища у хворих з метастазами в гіпофізі

Серед 35 хворих (Рис. 3), які склали дослідну (І групу) найбільш частою первинною пухлиною був рак легенів (34,3%), потім молочних залоз (22,9%), нирки (8,6%), прямої кишки, простати, крові (всі по 5,7%).

| Первинна локалізація | n | % |
|----------------------|----|-------|
| Гортань | 1 | 2,9 |
| Легені | 12 | 34,3 |
| Меланома | 1 | 2,9 |
| Молочна залоза | 8 | 22,9 |
| Нирка | 3 | 8,6 |
| Печінка | 1 | 2,9 |
| Підшлункова залоза | 1 | 2,9 |
| Простата | 2 | 5,7 |
| Пряма кишка | 2 | 5,7 |
| Шлунок | 2 | 5,7 |
| Щитоподібна залоза | 2 | 2,9 |
| Всього | 35 | 100,0 |

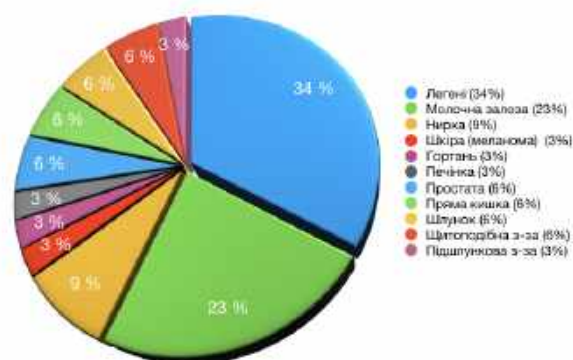


Рис. 3 Розподіл спостережень за місцем первинного росту

Серед 17 чоловіків, рак легенів був найбільш частою первинною пухлиною (52,9%), а потім нирки, пряма кишка, простата (всі по 11,7%). Серед 18 жінок, рак молочної залози був найбільш частим місцем первинного росту (44,4%), потім легень (16,6%), слідом гортань, крові, нирки, підшлункова залоза, меланома (всі по

5,5%). Статистично достовірно значущим було переважання в осіб чоловічої статі раку легень, а у жінок раку молочної залози, як первинних локалізацій.

Розподіл спостережень за місцем похідного росту у групах оперованих та неоперованих хворих (II група) був приблизно однаковим, що дозволяє нам стверджувати про однорідність груп хворих за походженням метастатичного ураження гіпофізу а також за такими ознаками, як вік та стать хворих, які розглядалися вище. Нормальність розподілу вказаних ознак перевірена тестом Колмогорова-Смірнова.

3.1.2 Тривалість анамнезу у хворих з метастазами в гіпофізі

Інтервал між виявленням МГ і первинної пухлини був відомим у всіх 73 спостереженнях. Виявлення МГ передувало діагнозу первинної пухлини у 15 з 73 випадків (20,5%). В інших 58 пацієнтів, середній інтервал між первинним діагнозом початкового раку і виявлення МГ $2,8 \pm 3,9$ років.

Тривалість ракового захворювання протягом 1 року мала місце у 21 хворих (36,2%), 2 роки в 20 (34,5%), 3 роки в 9 (15,5%), 4 роки в 8 (13,8%) пацієнтів.

Серед 21 пацієнта з МГ виявленого протягом 1 року після встановлення діагнозу первинної пухлини, найбільш частою первинною пухлиною був рак легені – 14 спостережень (66,7%). Серед 20 пацієнтів, у яких ураження гіпофіза було виявлено через 2 роки після встановлення діагнозу первинної пухлини, найбільш частою первинною пухлиною був рак молочної залози - 11 спостережень (55,0%). Серед 9 хворих з тривалістю ракового захворювання 3 роки найбільш частою первинною пухлиною був рак молочної залози - 11 спостережень (55,0%). Серед 8 хворих з тривалістю ракового захворювання 4 роки найбільш частою первинною пухлиною був рак нирки - 11 спостережень (55,0%).

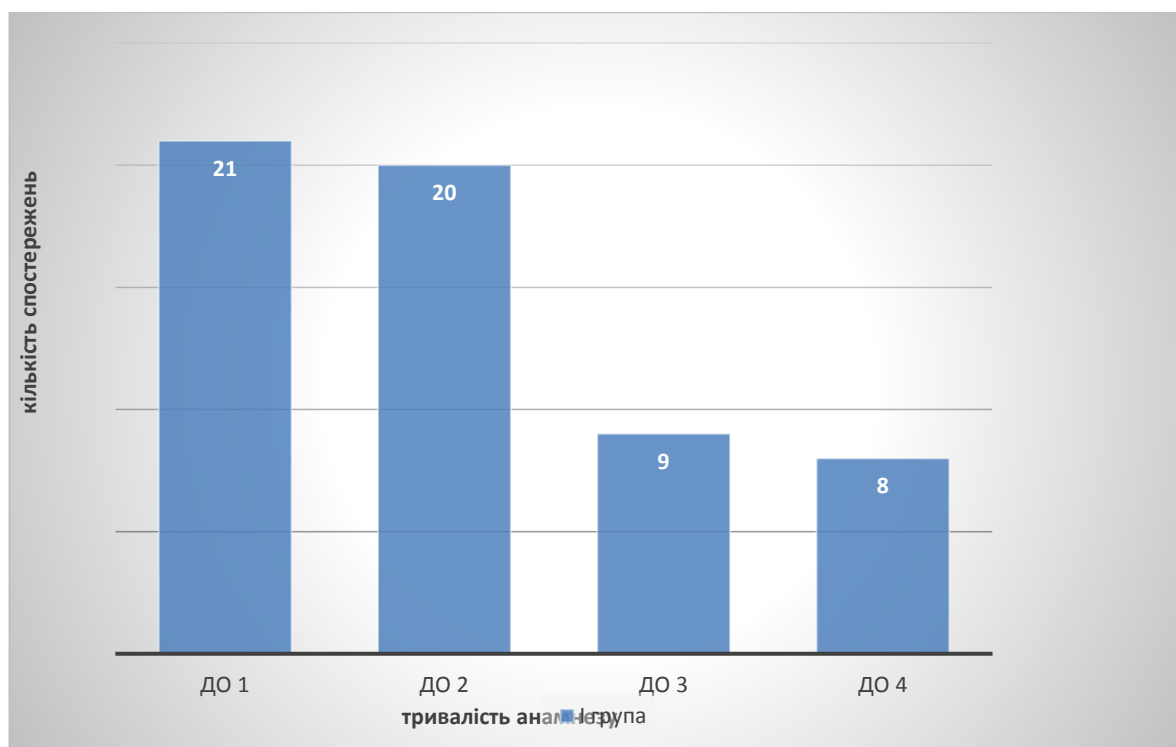


Рис. 3.1 Тривалість анамнезу у хворих на МГ з діагностованим первинним вогнищем

3.1.3 Клінічні прояви метастазів в гіпофізі

Симптоми на момент діагностики МГ були надзвичайно різноманітними - порушення зору в 35 (47,9%), нецукровий діабет в 27 (36,9%), недостатність функції аденогіпофіза в 16 (21,9%), офтальмоплегія в 21 (28,8%), астено-вегетативний синдром в 15 (20,5%), біль в 13 (17,8%), нудота / блювання в 5 (6,8%), втрата апетиту в 2 (2,7%), епіприступи в 1 (1,4%) спостереження (Рис. 3.5). Було помітно, що симптоми, які рідко можна побачити при аденомах гіпофіза, таких як нецукровий діабет і офтальмоплегія були частими у наших хворих з МГ.

У групі прооперованих хворих з приводу МГ симптоми на момент звернення в стаціонар були наступними – порушення зору в 29 (80,6%), нецукровий діабет в 20 (57,1%), недостатність функції аденогіпофіза в 14 (40,0%), офтальмоплегія в 18 (51,4%), астено-вегетативний синдромом в 8 (22,9%), біль в 11 (31,4%), нудота / блювання в 4 (11,4%), епіприступи в 1 (2,8%) спостереження. Як видно з Рис. 3.1 група неоперованих хворих характеризувалася відносно безсимптомним перебігом

захворювання на МГ. Проведений статистичний аналіз розподілу кожного симптому у двох групах продемонстрував повну їх різноманітність (у всіх парах порівнянь $p < 0,05$).

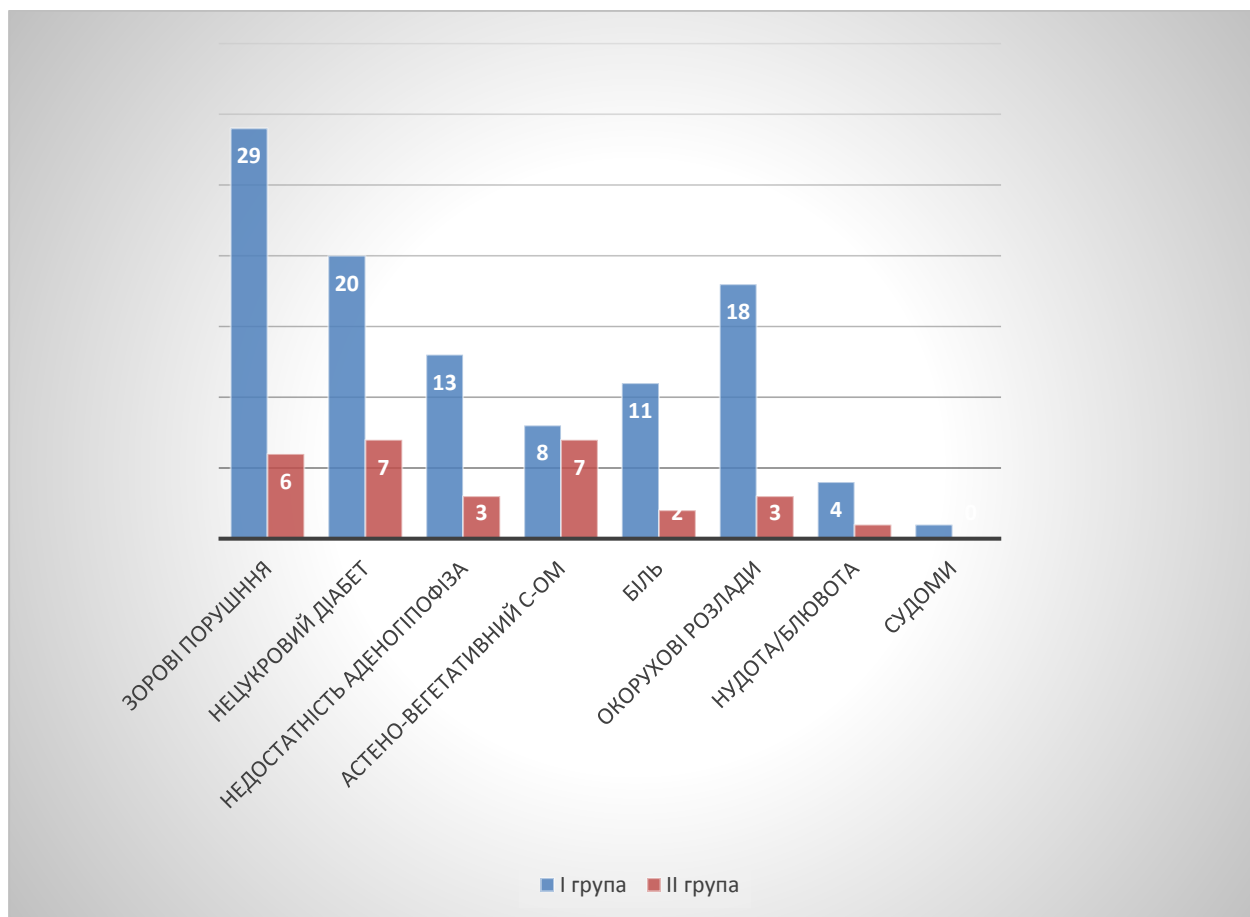


Рис. 3.2 Частота клінічних симптомів у хворих з МГ у оперованих та неоперованих хворих

3.1.3.1 Зорові розлади при метастазах у гіпофізі

Для визначення ступеня зорових порушень у до і післяопераційному періоді використовувалася методика оцінки зорових порушень, запропонована в 1992 році Кадашева Б.А. (Таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Сумарна оцінка порушень зору згідно шкали Кадашева Б.А.

| Ступінь важкості зорових розладів на лівому оці (гострота+поле) | Ступінь важкості зорових розладів на правому оці (гострота+поле) | | | | |
|---|--|---------|---------|---------|---------------|
| | Норма | Легка | Середня | Важка | Амавроз |
| Норма | норма | Легка | Легка | Легка | Середня |
| Легка | Легка | Легка | Легка | Середня | Середня |
| Середня | Легка | Легка | Середня | Середня | Важка |
| Важка | Легка | Середня | Середня | Важка | Важка |
| Амавроз | Середня | Середня | Важка | Важка | Декомпенсація |

Дана оцінка проводиться на основі дослідження гостроти зору за такою методикою. Спочатку оцінювалася гострота зору для кожного ока окремо по градаціях: норма (більше 0,9), легке порушення (0,9 – 0,51), середнє порушення (0,5 – 0,11), важке (0,1 – світовідчуття), декомпенсація – сліпота.

Потім оцінювався стан поля зору окремо для кожного ока: норма, легке порушення (порушення кольорового зору, невелика парацентральна скотома, неповна геміанопсія), середнє (велика парацентральна скотома, повна геміанопсія), важке (абсолютна центральна скотома, поєднане грубе порушення скроневої і носового полів зору), декомпенсація (сліпота).

Наступним етапом проводилася оцінка порушення зорових функцій (гострота + поле зору) для кожного ока. Вона була орієнтована на максимальний по тяжкості дефект або гостроти, або поля зору. Наприклад, легке зниження гостроти і важкий дефект поля – сумарна оцінка важка.

У досліджуваній групі нормальний зір було у 6 хворих (19.5%), зорові порушення виявлені у 29 пацієнтів (80.5%).

Легкі зорові порушення спостерігалися у 7 хворих (20.0% від мали зорові порушення до операції), середні – у 12 (34.3%), тяжкі порушення у 10 пацієнтів (26.2%).

З таблиці 3.2 видно, зорові порушення статистично достовірно частіше спостерігалися в групі оперованих хворих ($p < 0,03$).

Таблиця 3.2

Ступінь зорових порушень до операції у пацієнтів з МГ в досліджуваній групі і в групі порівняння.

| Ступінь зорових порушень | Досліджувана група | | Контрольна група | |
|--------------------------|--------------------|------|------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Легка ступінь | 7 | 24,1 | 3 | 60,0 |
| Середня ступінь | 12 | 41,4 | 2 | 40,0 |
| Важка ступінь | 10 | 34,5 | 0 | 0 |
| Всього | 29 | 100 | 5 | 100 |

Хворих з важким та середнім ступенем зорової дисфункції було значно більше в групі оперованих хворих – 75,9% проти 40,0% в групі порівняння. Отримана різниця є статистично достовірної ($p < 0,05$).

3.1.3.2 Порушення функції черепних нервів

Оцінка порушення функції черепних нервів, за винятком I і II пари, вираженості пірамідних порушень і деяких інших синдромів проводилася за схемою:

Легке – існуючі дефекти не помічаються хворим і виявляються тільки при огляді лікаря

Середнє – помічаються хворим дефекти з задовільною компенсацією функції

Важке – дефекти з грубими порушеннями функції.

Декомпенсація – ця градація поширюється тільки на стан, що створило реальну загрозу життю хворого (внутрішньочерепна гіпертензія, оклюзійна гідроцефалія).

Симптоми ураження окорухових нервів в досліджуваній групі спостерігалися у 18 пацієнтів (51,4% від загального числа хворих).

У 10 хворих (55,6%) була недостатність n.Oculomotorius (III ЧН), в 4 випадках (22,2%) n.Abducens (VI ЧН). У 4 пацієнтів (22,2%) відзначалося ураження як VI, так і III ЧН.

Поява недостатності VI ЧН до операції можлива навіть при Grade 1 ступеня інвазії пухлини, що пояснюється анатомічною особливістю нерва, який проходить в порожнині КС.

Функціональна недостатність III ЧН з'являлася вже при більш глибокій інвазії пухлини в порожнину синуса і спостерігалася в досліджуваній групі при ступеня інвазії Grade 3 і Grade 4 (Рис. 3.6).

Найчастіше окорухові порушення спостерігалися при масивної інвазії пухлини в порожнину печеристої пазухи.

При ступені інвазії Grade 1 та II спостерігалася ураження тільки VI ЧН (Рис. 3.7).

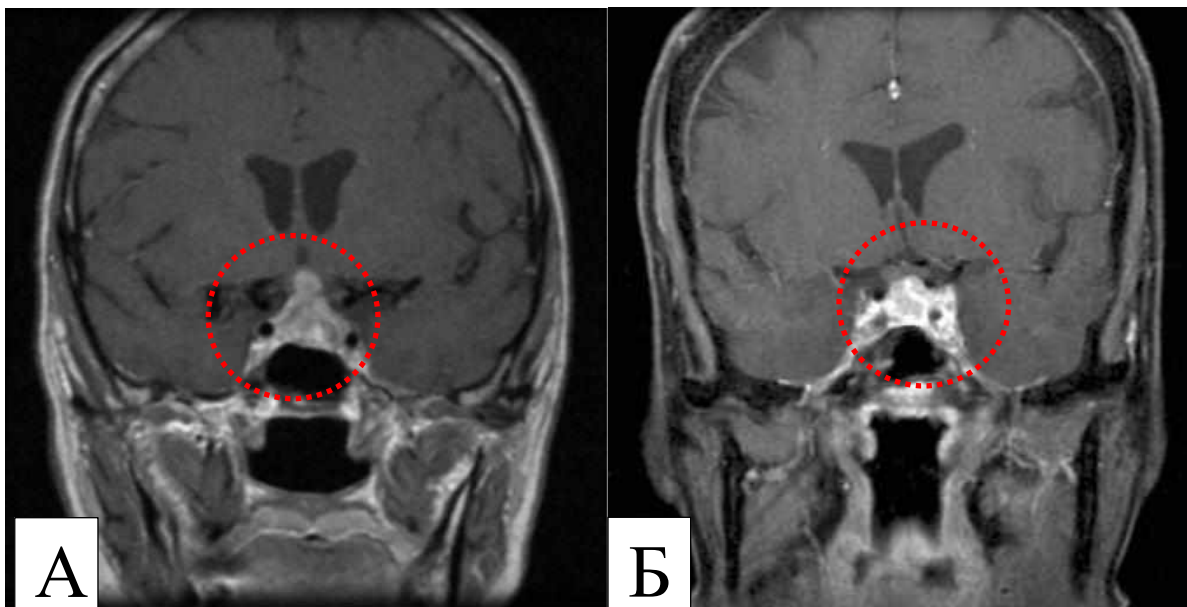


Рис. 3.3 МРТ головного мозку з контрастною речовиною. Метастази в гіпофіз

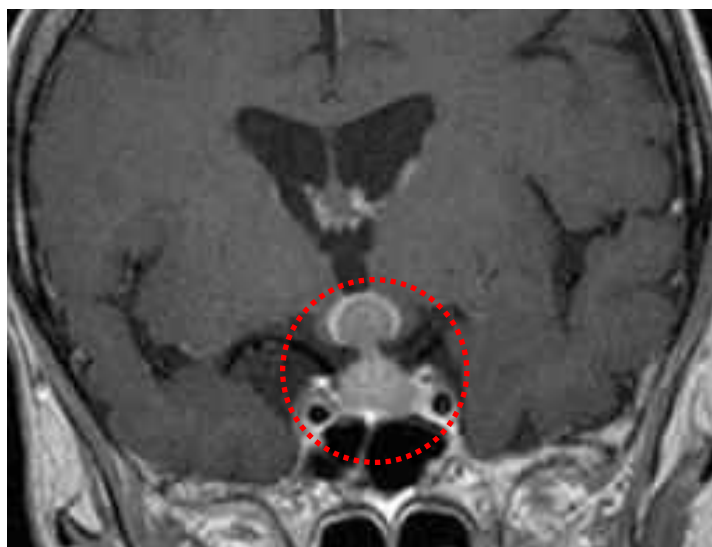


Рис. 3.4 МРТ головного мозку з контрастною речовиною. Метастази в гіпофіз

Ураження окорухових нервів легкого ступеня спостерігалось у 6 пацієнтів (50,0% від загального числа, що мали ушкодження); порушення середнього ступеня

спостерігалось у 4 хворих (33,3%); порушення важкого ступеня було у 2 спостереження (16,6%).

Ураження трійчастого нерва легкого ступеня в досліджуваній групі було виявлено у 13 хворих. Клінічна картина була представлена больовим синдромом, онімінням частини обличчя

У контрольній групі ураження гілок трійчастого нерва не спостерігалось.

3.1.3.3 Ендокринні розлади

Нецукровий діабет, як наслідок ураження нейрогіпофіза та стебла гіпофіза у хворих, яких прооперовано з приводу МГ мав місце на момент поступлення в стаціонар у 20 випадках (57,1%).

Недостатність функції аденогіпофізу в доопераційному періоді мала місце у 14 пацієнтів (40,0%). Хворих з гіпокортицизмом (з низьким рівнем кортизолу в сироватці крові та недавно ініційованою замісною терапією гідрокортизоном) було 7 (20%), з гіпотиреозом (з низьким рівнем сироваткового тироксину та розпочатою замісною терапією левотироксином, було 8 (22,9%).

3.2 Інструментальна діагностика при метастазах в гіпофізі

При проведенні нейровізуалізуючих методів діагностики слід відмітити таку особливість МГ, як ураження стебла та задньої долі гіпофіза та ймовірно за рахунок особливостей кровопостачання гіпофіза з верхньої та нижньої гіпофізарної артрерії які переважно кровопостачають стебло та задню долю гіпофіза а в же потім через первинну та вторинну гемокапілярну сітку кровопостачають передню долю гіпофіза. На нашу думку, метастази в гіпофізі малого розміру (< 1 см), не виявляються при раковій хворобі, головним чином тому, що вони, ймовірно, протікають безсимптомно. В нашій серії спостережень розміри МГ, коливалися в діапазоні від 20 до 60 мм із середнім значенням $30,9 \pm 10,6$ мм.

Незважаючи на те, що великі МГ видно і при проведенні КТ (у вигляді накопичуючого контраст вогнища), зважаючи на свою високу роздільну здатність та численні допоміжні режими МРТ був основним методом в наших діагностичних побудовах.

Основним місцем ураження МГ у наших хворих була ділянка нейрогіпофіза – 16 спостережень (45,8%). Слід відмітити високу частоту уражень стебла гіпофіза – 7 спостережень (20,0%). Розподіл спостережень з МГ відносно ділянки гіпофіза представлено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Розподіл спостережень за локалізацією МГ в межах гіпофіза

| Структура гіпофіза | n | % |
|--------------------|----|------|
| Аденогіпофіз | 4 | 11,4 |
| Нейрогіпофіз | 16 | 45,8 |
| Тотальний варіант | 8 | 22,8 |
| Стебло | 7 | 20,0 |
| Всього | 35 | 100 |

Особливої уваги заслуговують рентгенологічні особливості кісткових структур селярної ділянки – оскільки для МГ характерним є швидкі темпи росту, то кісткові сполучно-тканинні структури турецького сідла не встигають «приспособитись». Як результат кісткові зміни при МГ мають деструктивний характер, положення діафрагми та розміри отвору діафрагми залишаються незмінними.

Середня довжина висхідного поширення пухлини (рис. 3.6), тобто відстань від самої верхньої частини пухлини від лінії, що з'єднує пагорбок сідла і верхівку спинки сідла (TD лінія), склала $12,8 \pm 8.6$ мм. Середня довжина поширення вгору МГ була більшою, ніж у вказана в літературі для аденом гіпофіза ($10,3 \pm 6.5$ мм, рівень похибки 8,9%)

Довжина інфраселярного поширення (рис. 3.7), то відстань від найнижчої частини пухлини від дна сідла (що є 7,2 мм глибше від TD лінії) була $3,0\pm 3,9$ мм, що значно менше, ніж у аденом.

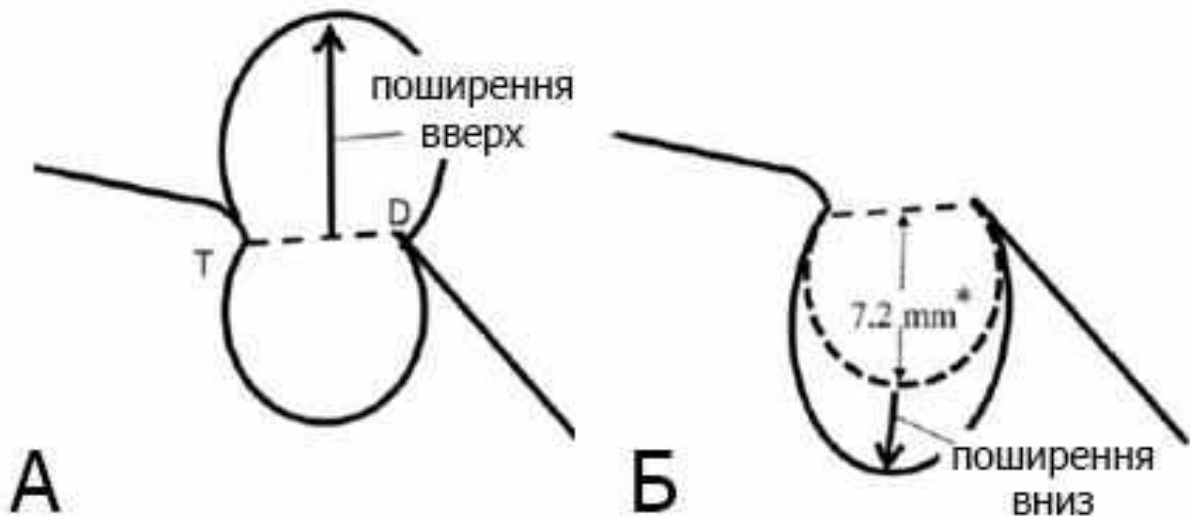


Рис. 3.5 Схема супраселярного (А) та інфраселярного поширення МГ (Б)

3.2.1 МРТ в діагностиці метастазів в гіпофізі

Магнітно-резонансна томографія гіпофіза - найбільш інформативний з усіх існуючих методів діагностики пухлинних утворень області турецького сідла.

МРТ гіпофіза дозволяло не тільки визначити наявність самого МГ, але й оцінити розташування її в турецькому сідлі, дозволяло отримати уяву про взаємовідношення пухлини з оточуючими її тканинами, зоровими нервами, хіазмою і на ранній стадії побачити інфільтративні процеси, якщо такі мали місце.

Всі пацієнти нашої вибірки були обстежені з допомогою МРТ (таблиця 3.5). Серед 35 пацієнтів, накопичення контрасту було добрим у 31 хворого, в той час як 4 (11,4%) пухлини слабо контрастувалися. Специфічні МРТ-знахідки при МГ були наступними: об'ємне ураження в гіпофізарній ніжці – 7 хворих (20,0%); гантелеподібна форма (Рис. 3.8.1 та 3.8.2) або звуження пухлини в

діафрагмальному отворі – 16 пацієнтів (45,7%); втрата гіперінтенсивності нейрогіпофізу – 16 спостережень (45,7%); підвищення контрастності твердої мозкової оболонки навколо гіпофізарної ямки – 6 хворих (17,1%); ураження гіпоталамусу – 7 хворих (20,0%); гіперінтенсивність в зоровому тракці з або без підкіркових ядер – 4 пацієнтів (11,4%); і внутрішньопухлинний крововилив – 6 спостережень (17,1%) .

Залучення в ріст МГ стебла, як правило, проявлялося вузловим або неправильної форми потовщенням і контрастним посиленням. Задня доля гіпофіза (яскрава пляма) може бути відсутньою, або від переривання регулярного перенесення нейросекреторну гранул вниз по воронці або через одночасну інфільтрацію задньої долі (Рис. 3.7.1 та 3.7.2).

Таблиця 3.5

МРТ-знахідки у пацієнтів з метастатичним ураженням гіпофізу

| МРТ симптом | n | % |
|--|----|------|
| Супутні інтракраніальні ураження | 2 | 5,7 |
| Поширення на гіпоталамус | 7 | 20,0 |
| Поширення на стебло | 7 | 20,0 |
| Втрата гіперінтенсивності нейрогіпофіза | 16 | 45,8 |
| Апоплексія пухлини | 6 | 17,1 |
| Звуження пухлини в отворі діафрагми | 16 | 45,7 |
| Гіперінтенсивність навколо зорового тракту | 4 | 11,4 |
| Накопичення контрасту | 31 | 88,6 |
| Накопичення контрасту в оточуючій ТМО | 6 | 17,1 |

На знімках МРТ ГМ з в/в контрастуванням (Рис 3.8.1-3.9.9.1) можна побачити всі характерні МР-ознаки представлені в таблиці 3.5

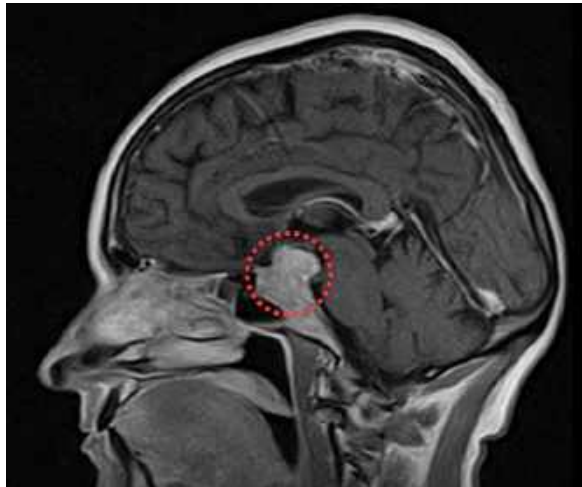


Рис. 3.6 Сагітальна площина МРТ ГМ з в/в контрастуванням. Гістологічно верифікований метастаз в гіпофіз з раку легенів. Пухлина руйнує схил основної кістки, поширюється супраселярно з мас-ефектом на оптико-хіазмальний комплекс

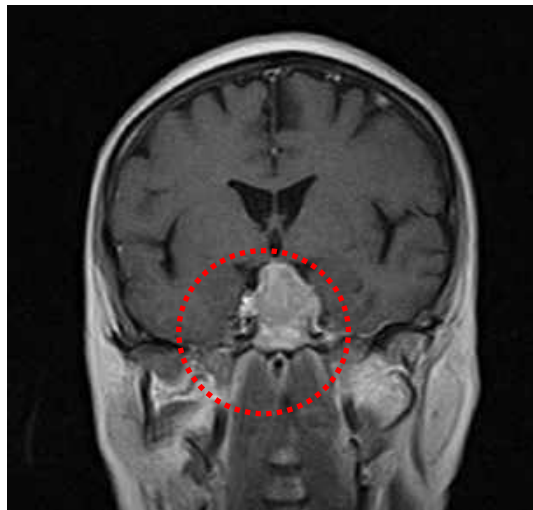


Рис. 3.7 Фронтальна площина МРТ з в/в контрастуванням. Гістологічно верифікований метастаз в гіпофіз з раку легенів. Пухлина руйнує схил основної кістки, поширюється супраселярно з мас-ефектом на оптико-хіазмальний комплекс

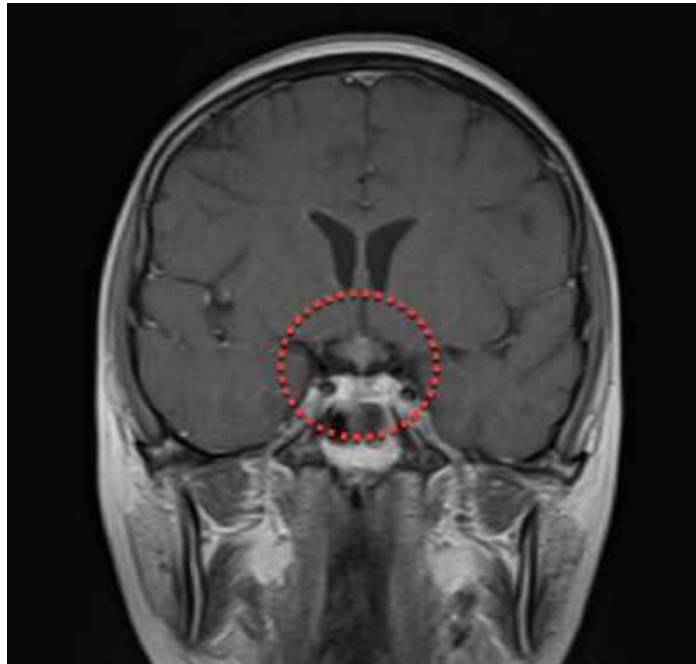


Рис. 3.8 Фронтальна проекція МРТ ГМ з в/в контрастуванням картина метастазу в гіпофіз (ураження нейрогіпофіза та стебла) - верифікований гістологічно рак молочної залози

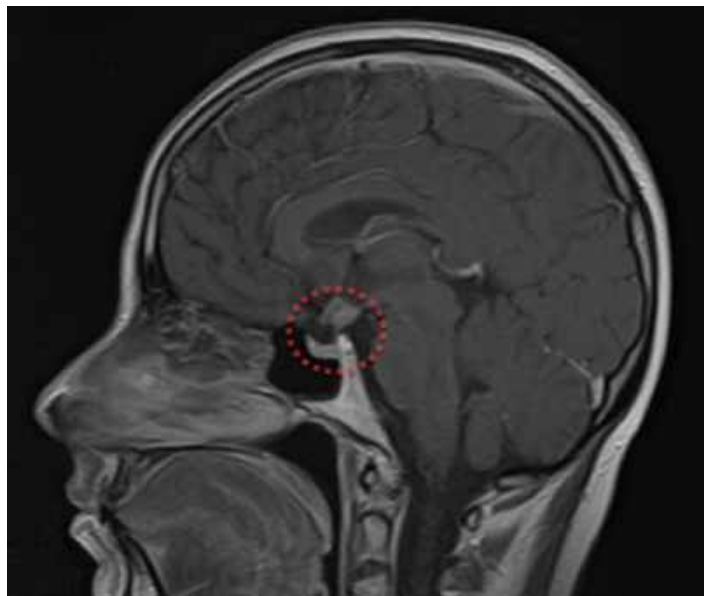


Рис. 3.9 Сагітальна проекція МРТ ГМ з в/в контрастуванням: картина МГ (ураження нейрогіпофіза та стебла) - верифікований гістологічно рак молочної залози

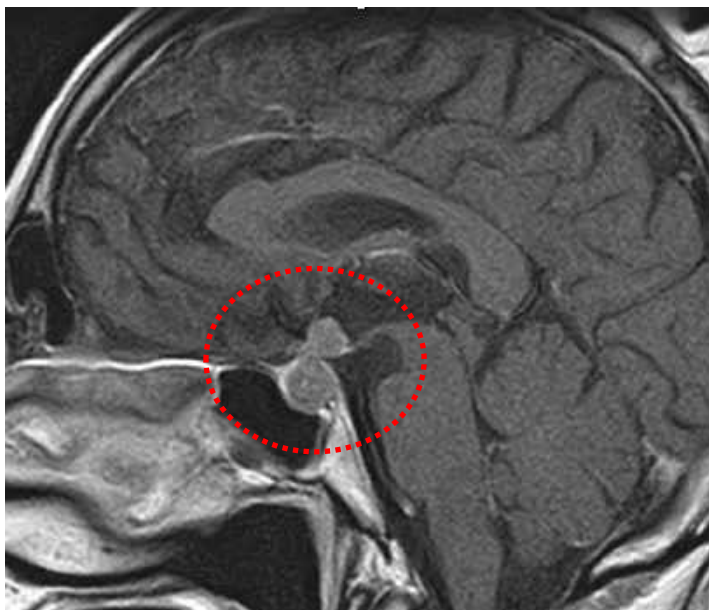


Рис. 3.10 Сагітальна проекція МРТ ГМ з в/в контрастуванням: картина МГ (ураження гіпофіза, стебла гіпофіза та поширення пухлини в ІІІ шлуночок) - верифікований гістологічно рак легень. Візуалізується перетяжка пухлини на рівні на діафрагмального отвору, що зумовлює гантелеподібну форму пухлини

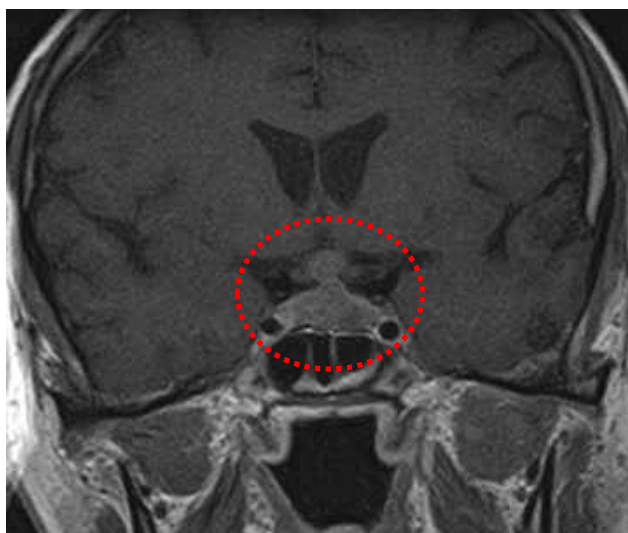


Рис. 3.11 Фронтальна проекція МРТ ГМ з в/в контрастуванням: картина МГ (ураження гіпофіза, стебла гіпофіза та поширення пухлини на гіпоталамус та в ІІІ шлуночок) - верифікований гістологічно рак легень (пухлина всередині червоного кола)

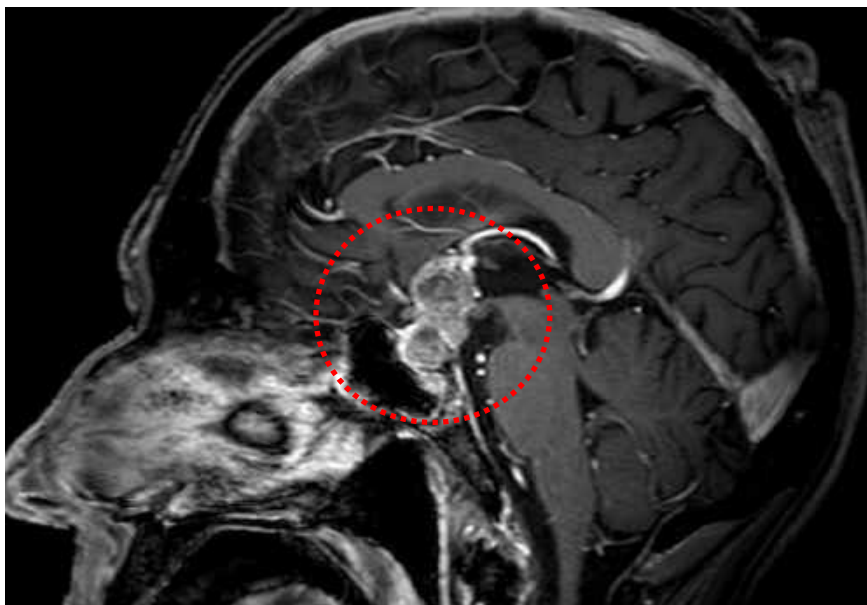


Рис. 3.12 Сагітальна проекція МРТ ГМ з в/в контрастуванням: картина МГ (ураження гіпофіза, стебла гіпофіза та поширення пухлини на гіпоталамус, в III шлуночок та в основну пазуху) - верифікований гістологічно рак легень

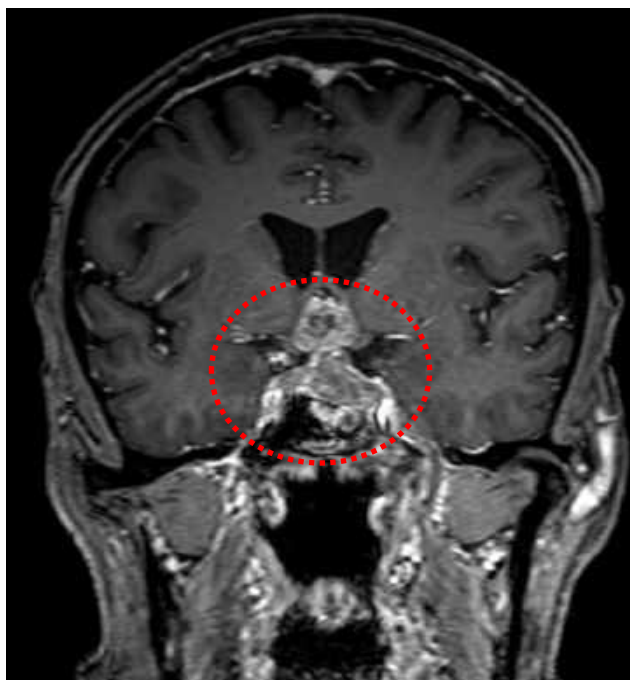


Рис. 3.13 Фронтальна проекція МРТ ГМ з в/в контрастуванням: картина МГ (ураження гіпофіза, стебла гіпофіза та поширення пухлини на гіпоталамус, в III шлуночок та в основну пазуху) - верифікований гістологічно рак легень

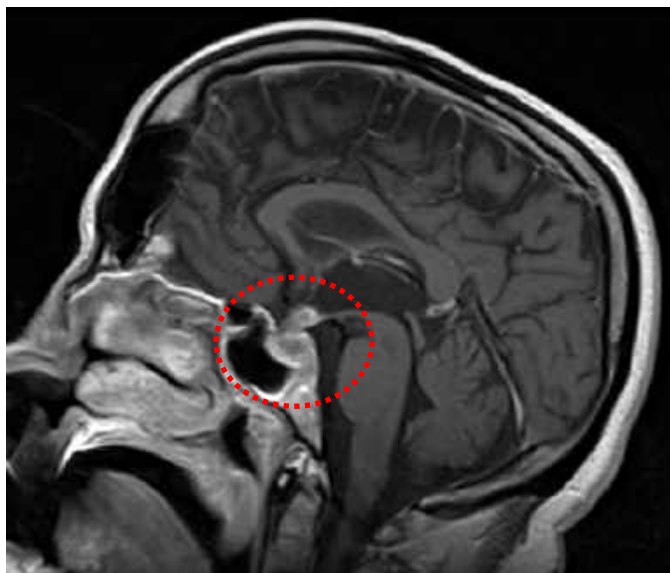


Рис. 3.14 Сагітальна проекція МРТ ГМ з в/в контрастуванням: картина МГ (ураження гіпофіза, стебла гіпофіза та поширення метастазу в гіпофіз на гіпоталамус, в III шлуночок) - верифікований гістологічно рак легень

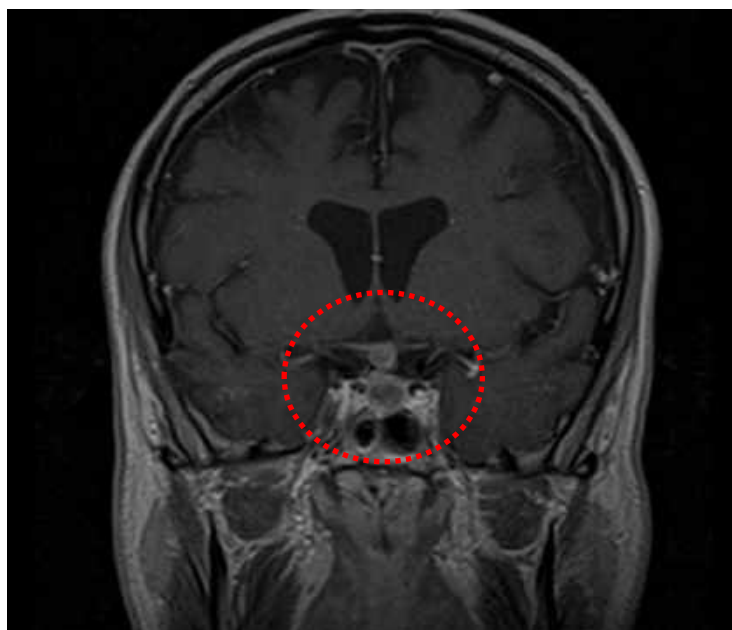


Рис. 3.15 Фронтальна проекція МРТ ГМ з в/в контрастуванням: картина МГ (ураження гіпофіза, стебла гіпофіза та поширення метастазу в гіпофіз на гіпоталамус, в III шлуночок) - верифікований гістологічно рак легень

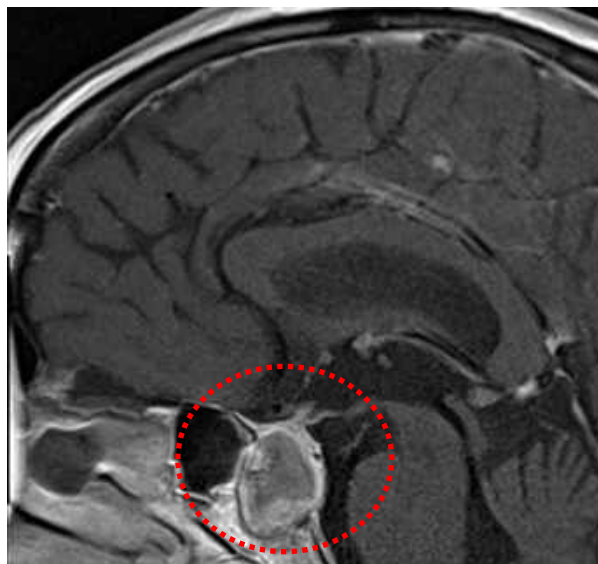


Рис. 3.16 Сагітальна проекція МРТ ГМ з в/в контрастуванням: картина метастазу в гіпофіз (ураження гіпофіза, стебла гіпофіза та поширення пухлини на верхні та середні відділи схилю основної кістки) - верифікований гістологічно рак нирки

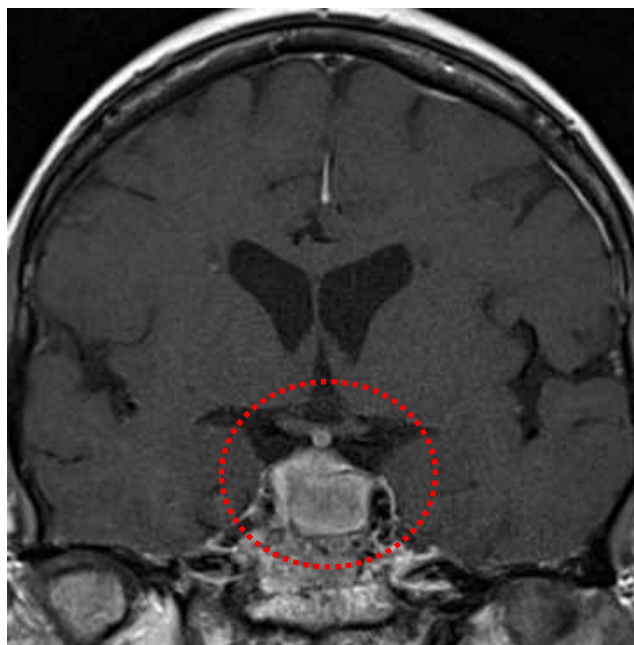


Рис. 3.17 Фронтальна проекція МРТ ГМ з в/в контрастуванням: картина метастазу в гіпофіз (ураження гіпофіза, стебла гіпофіза та поширення пухлини на верхні та середні відділи схилю основної кістки) - верифікований гістологічно рак легень

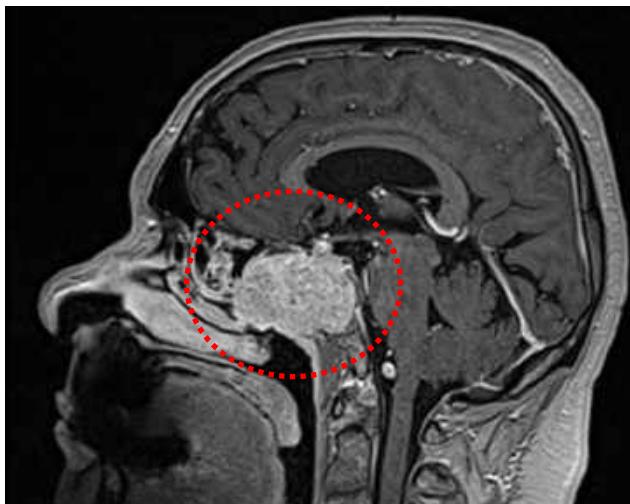


Рис. 3.18 Сагітальна проекція МРТ ГМ з в/в контрастуванням: картина метастазу в гіпофіз (ураження гіпофіза, поширення пухлини на верхні та середні відділи схилу основної кістки та основну пазуху) - верифікований гістологічно рак нирки

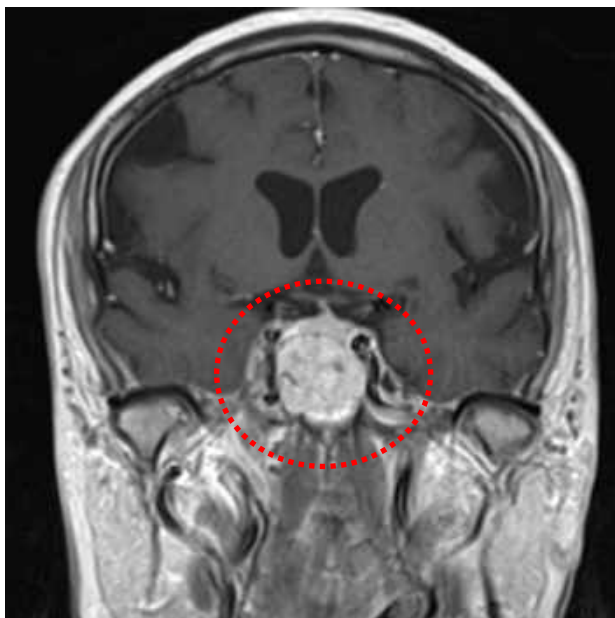


Рис. 3.19 Фронтальна проекція МРТ ГМ з в/в контрастуванням: картина метастазу в гіпофіз (ураження гіпофіза, поширення пухлини на верхні та середні відділи схилу основної кістки та основну пазуху) - верифікований гістологічно рак легень

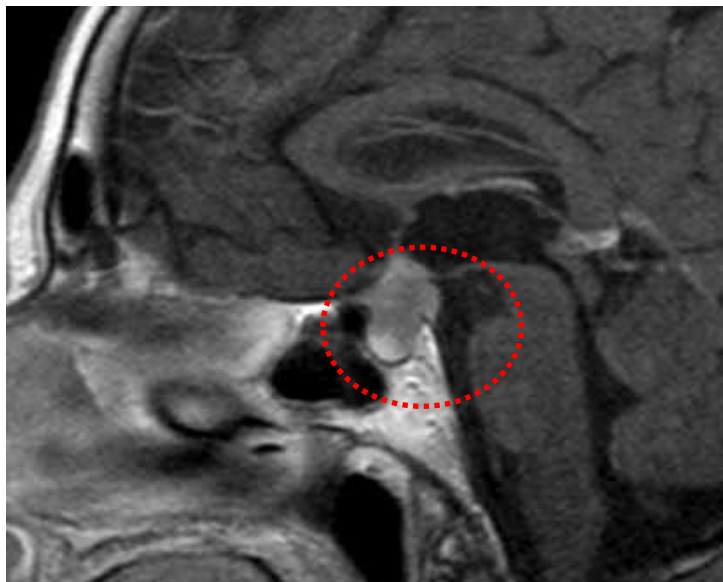


Рис. 3.20 Сагітальна проекція МРТ ГМ з в/в контрастуванням: картина метастазу в гіпофіз (ураження гіпофіза, стебла гіпофіза, гіпоталамуса та поширення пухлини на верхні відділи схилю основної кістки) - верифікована гістологічно вторинна лімфома

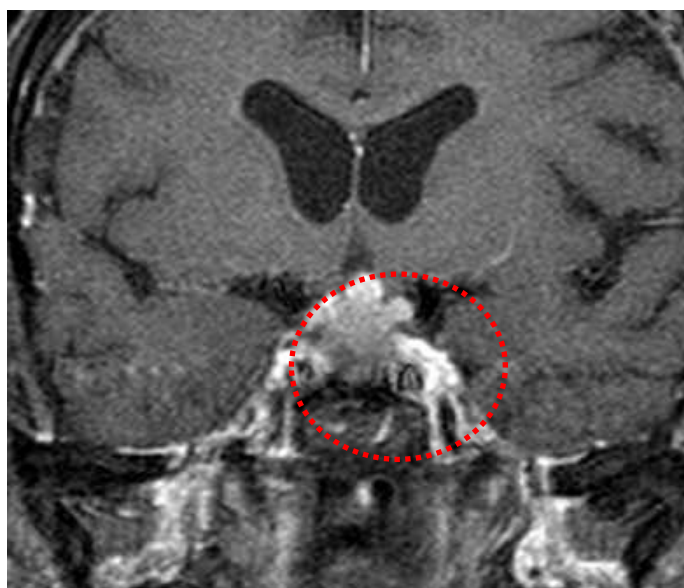


Рис. 3.21 Фронтальна проекція МРТ ГМ з в/в контрастуванням: картина метастазу в гіпофіз (ураження гіпофіза, стебла гіпофіза, гіпоталамуса та поширення пухлини на верхні відділи схилю основної кістки) - верифікована гістологічно вторинна лімфома

3.2.2 КТ в діагностиці метастазів в гіпофіз

КТ проведена всім 35 хворим з МГ, які пройшли хірургічне втручання. За даними КТ, у 45% хворих з МГ турецьке сідло було зміненим, але рідко збільшеним. У 4 хворих (11,4%) розміри турецького сідла були збільшені незначно, у 2 (5,7%) - значно, при цьому відзначалася деструкція одного з передніх нахилених відростків. Збільшення розмірів з деформацією турецького сідла, його спинки, клиновидних відростків виявлено у 3 (8,6%) хворих. У 6 хворих (17,1%) спостерігали поєднання деструкції турецького сідла і тіла основної кістки. Відзначалися такі зміни спинки турецького сідла, особливо при параселярному рості: часткове руйнування, пряме або косе зміщення дозад, повна деструкція, деструкція з обростання або частковим включенням залишків її в пухлину. Зовсім відсутніми зміни турецького сідла були у 10 (28,6%) хворих з МГ. Всі зміни турецького сідла були пов'язані, зазвичай, з локалізацією, розміром, а головне - з напрямком росту пухлини. Пухлини візуалізовані на комп'ютерних томограмах у всіх 35 (100%) хворих. Межі пухлини були слабо виражені у 10 хворих, видно у 15 і чітко виражені у 10 хворих. Щільність МГ в порівнянні з нормальною мозковою тканиною була знижена у 4 (11,4%) хворих, дорівнює їй (ізоінтенсивна) у 2 (5,7%), підвищена у 19 (54,3%) і нерівномірно змінена (зони зниження і підвищення) у 10 (28,6%) хворих. Зона зниженої щільності відповідала кісті або некрозу. Зміна щільності стає найбільш вираженою зі збільшенням об'єму пухлини. Це є головною ознакою для встановлення діагнозу за допомогою КТ при МГ. Форма супраселярної частини пухлини частіше була округлої або овальної, іноді неправильної. У більшості випадків пухлина складалася з одного двох, рідше трьох вузлів

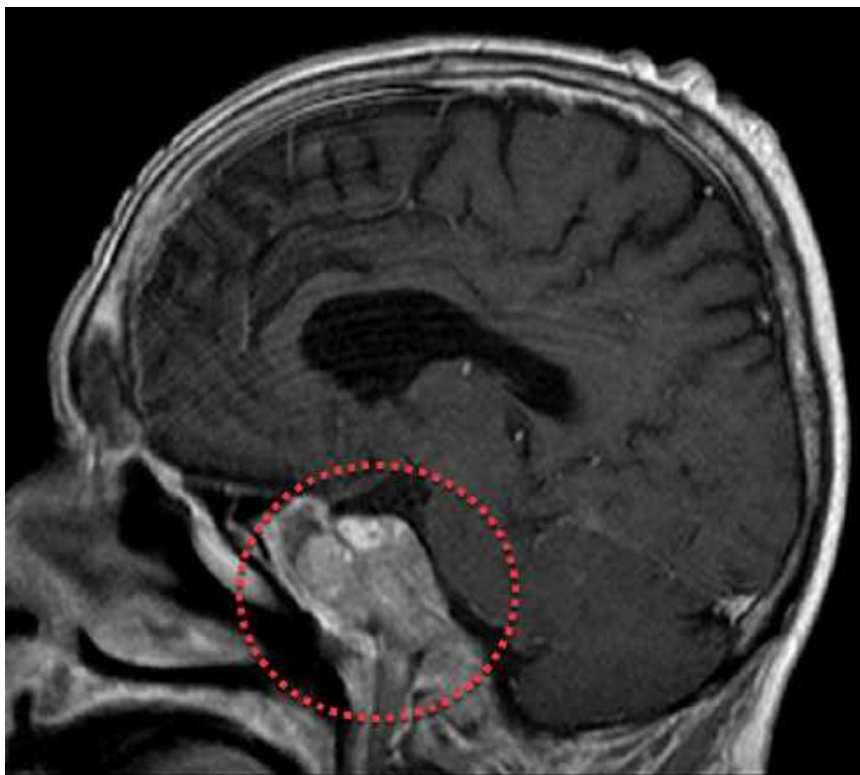


Рис. 3.22 Сагітальна площина: мангнітно-резонансна томографія (МРТ) та - демонструє руйнування кістки метастазом в гіпофіз ТС та верхньої третини схилу основної кістки

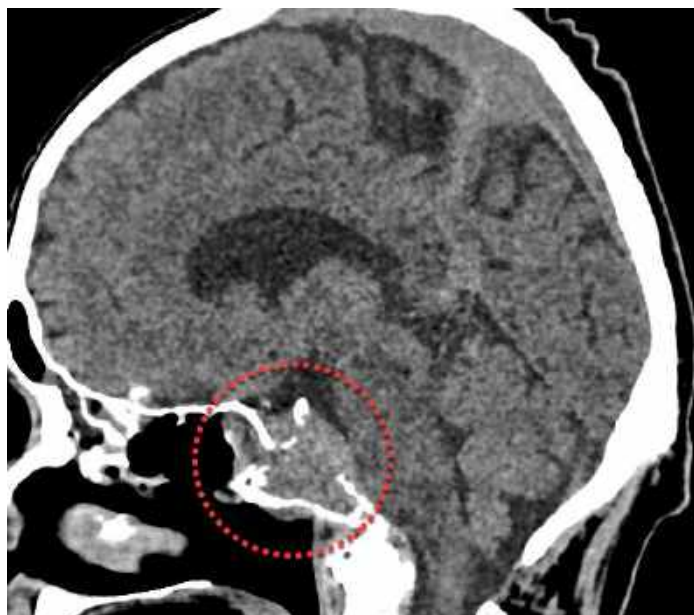


Рис. 3.23 Сагітальна площина: комп'ютерна томографія (КТ) - демонструє руйнування кістки метастазом в гіпофіз ТС та верхньої третини схилу основної кістки

Перифокальний набряк навколо МГ всіх видів і розмірів (маленька і гігантська) мав місце у 5 хворих (14,3%). У більшості хворих пухлина поширювалася за межі турецького сідла, проявляючи інфільтративний характер росту. При проведенні гістологічно-рентгенологічного співставлення нам не вдалося виявити чіткої кореляції між видом МГ та його розміром і характером росту ($p > 0,05$).

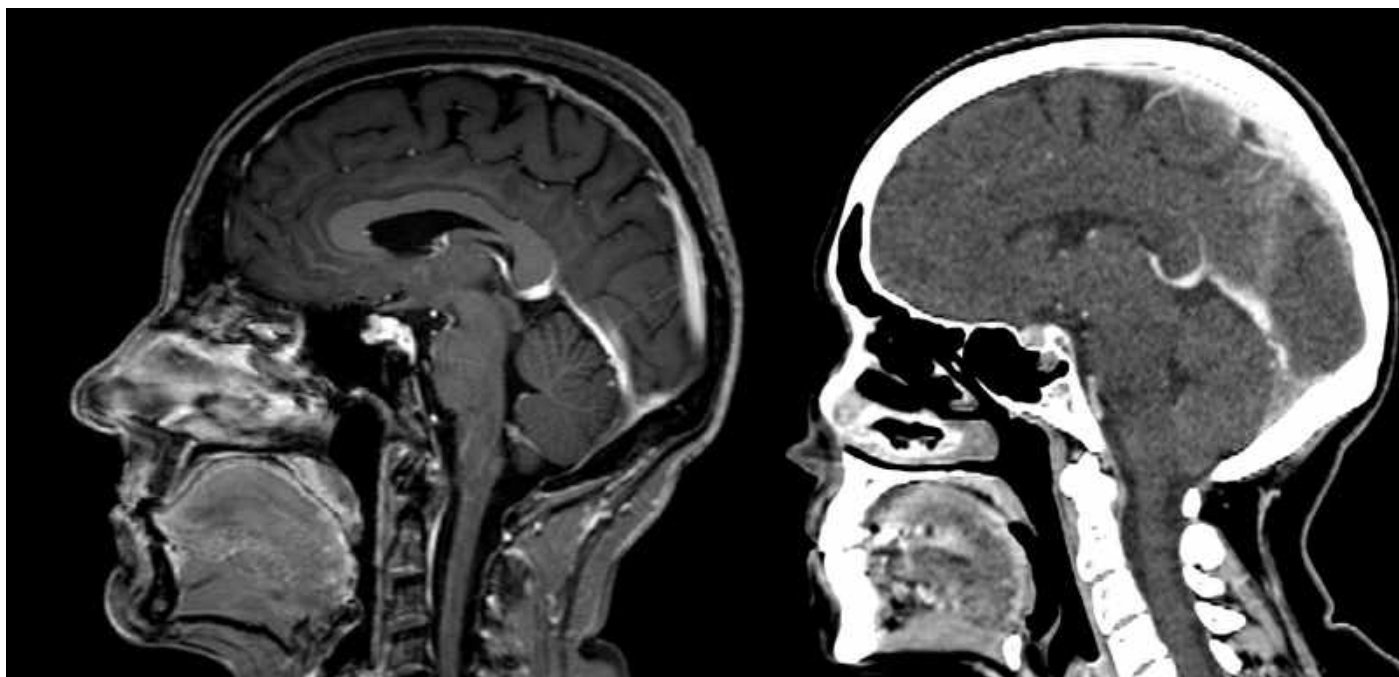


Рис. 3.24 Сагітальні площини: (ліворуч) магнітно-резонансна томографія (МРТ) з в/в контрастуванням та (праворуч) комп'ютерна томографія (КТ) з в/в контрастуванням - демонструє руйнування кістки метастазом в гіпофіз ТС і верхньої третини схилу основної кістки

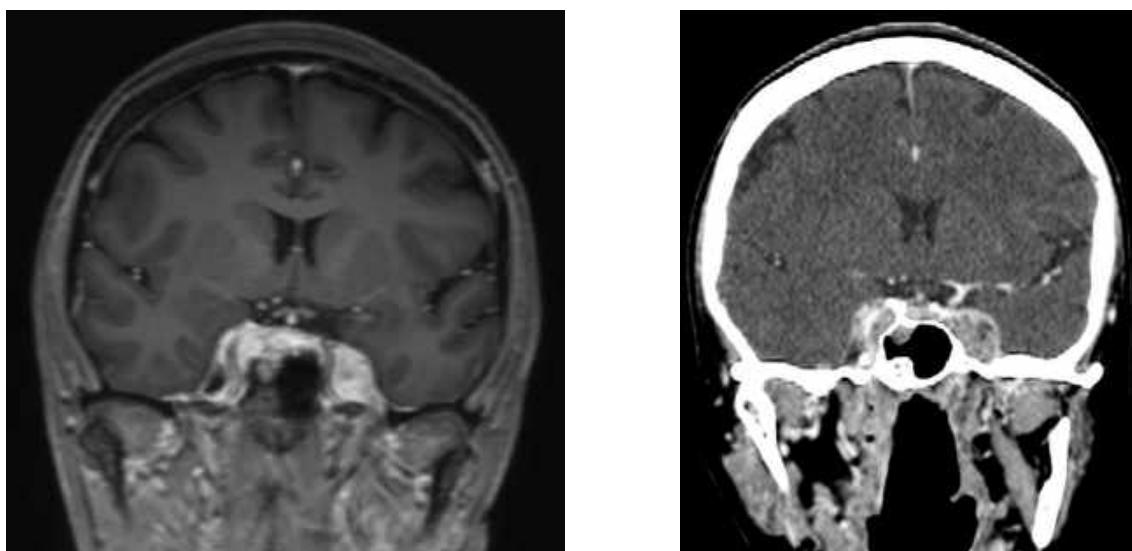


Рис. 3.25 Фронатльні площини: (ліворуч) мангнітно-резонасна томографія (МРТ) з в/в контрастуванням та (праворуч) комп'ютерна томографія (КТ) з в/в контрастуванням - демонструє руйнування метастазом в гіпофіз ТС і верхньої третини схилю основної кістки

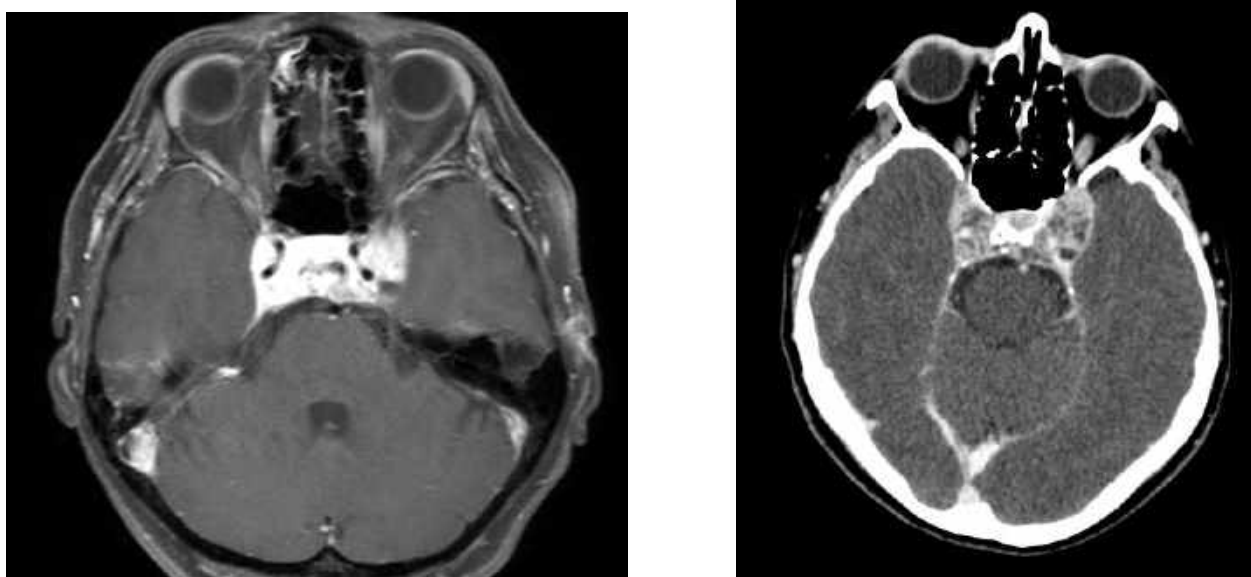


Рис. 3.26 Фронатльні площини: (ліворуч) мангнітно-резонасна томографія (МРТ) з в/в контрастуванням та (праворуч) комп'ютерна томографія (КТ) з в/в контрастуванням - демонструє руйнування пухлиною ТС і верхньої третини схилю основної кістки

Таблиця 3.7

Розподіл спостережень на метастази в гіпофіз згідно результатів проведеної МРТ

| Радіологічний симптом | n | % |
|-------------------------------------|----|------|
| Локалізація | | |
| - Селярна | 3 | 8,6 |
| - Супраселярна | 20 | 57,1 |
| - Параселярна | 12 | 34,3 |
| Розміри | | |
| - Малі (< 1 см максимальний розмір) | 3 | 8,6 |
| - Середні (до 2 см) | 15 | 42,9 |
| - Великі (> 2 см) | 17 | 48,5 |
| Щільність МГ | | |
| - ізоденсивна | 2 | 5,7 |
| - гіподенсивна | 4 | 11,4 |
| - гіперденсивна | 19 | 54,3 |
| - змішана | 10 | 28,6 |
| Форма МГ | | |
| - округла | 6 | 17,1 |
| - неправильна | 13 | 37,2 |
| - гантелеподібна | 16 | 45,7 |
| Межі МГ | | |
| - чіткі | 10 | 28,6 |
| - помірні | 10 | 28,6 |
| - не чіткі | 15 | 42,9 |
| Ділянки крововиливу | 6 | 17,1 |
| Звуження пухлини в отворі діафрагми | 16 | 45,7 |
| Перифокальний набряк | 5 | 14,2 |

Таким чином, велика тривалість періоду від діагнозу ракового захворювання, до моменту верифікації МГ свідчить про відносно пізню появу метастазу в гіпофізі. МГ з'являються на пізніх стадіях ракової хвороби, але характеризуються швидкими темпами росту. Звертає на себе увагу висока частка хворих із безсимптомним перебігом МГ – у нашій серії такі хворі мали значну чисельну перевагу у групі хворих, яким покази до проведення хірургічного втручання не були виставлені. Щодо первинного вогнища пухлини, то найчастіше метастази в гіпофізі мають легеневого походження. Серед наших спостережень мав місце сильний кореляційний зв'язок між локалізацією первинного вогнища, що зумовило МГ та статтю пацієнтів: у чоловіків – це рак легень, у жінок – рак молочної залози. Ще однією демографічною особливістю МГ є їх поява у осіб зрілого та старечого віку. Клінічний перебіг у хворих на МГ характеризувався високою частотою зорових порушень, окорухових розладів, ендокринологічних симптомів, таких як нецукровий діабет, гіпопітуїтаризм. В значній мірі клінічна симптоматика була зумовлена швидкими темпами росту, великими розмірами МГ, частим поширенням в печеристу пазуху та такими топографічними особливостями, як ураження задніх відділів гіпофізу та стебла. Діагностика метастатичних пухлин комплексна, так як жоден з методів діагностики не має виняткову специфічність. Характерними ознаки МГ при проведенні нейровізуалізуючих методів діагностики є: великі розміри МГ, ураження нейрогіпофіза, стебла, гантелеподібна форма, часте поширення в печеристу пазуху, геморагічні порушення в пухлині.

Висновки до розділу 3

1. За гістологічним розподілом у пацієнтів з метастатичним ураженням гіпофіза найпоширенішою первинною пухлиною у чоловіків був рак легень, а у жінок рак молочної залози.
2. Найчастішими симптомами у пацієнтів з метастатичним ураженням гіпофіза були порушення зору, нецукровий діабет, гіпопітуїтаризм та окорухові розлади.

3. При сучасних нейровізуалізуючих методах обстеження у пацієнтів з метастатичним ураженням гіпофіза (магнітно-резонансна томографія /комп'ютерна томографія) найчастіше спостерігається такий МР-симптом як «гантелеподібна» форма пухлини зі звуженням в отворі діафрагми турецького сідла та на КТ часто відмічається зруйновані передня стінка, дно та спинка турецького сідла.

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях автора:

- Тесленко ДС, Гук МО, Мумлев АО, Яцик ВА, Оконський ДІ, Аксьонов РВ. Особливості хірургії метастатичних уражень гіпофіза. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2017; №3(21):34-40 DOI 10.26683/2304-9359-2017-3(21)-34-43.
- Гук МО, Тесленко ДС, Мумлев АО, Яцик ВА, Оконський ДІ, Аксьонов РВ, Кубряк ДВ. Метастатичне ураження гіпофіза. Особливості діагностики та застосування хірургічного лікування. Український нейрохірургічний журнал. 2018; №1:78-83

РОЗДІЛ 4

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАЗІВ В ГІПОФІЗ

4.1 Мета та задачі хірургічного лікування метастазів в гіпофіз

При плануванні хірургічного втручання у хворих на МГ ми ставили за мету:

- Видалити МГ, як фактор, що зумовлює компресію, руйнування;
- Створити внутрішньочерепну декомпресію;
- Забезпечити матеріал для гістологічної верифікації діагнозу;

Завдання хірургічного лікування МГ наступні:

- поліпшити якість життя хворих;
- ліквідувати мас-ефект і зменшити пов'язані з ним клінічні прояви;
- зберегти або відновити нормальну функцію гіпофіза.

Оскільки кінцевим результатом хірургічного лікування мало бути покращення його якості, ми, враховуючи необхідність дотримуватися принципів обґрунтованого радикалізму, зважаючи на гістобіологічні та клінічні особливості МГ. До таких, що визначали тактику хірургічного лікування ми відносили:

1. операційний ризик виникнення неврологічного дефіциту ;
2. інфільтративний ріст МГ в сторону КС, геморагічні порушення в тканині пухлини ;
3. несприятливі прогностичні показники за даними літератури для МГ;

4.2 Покази та протипокази до хірургічного лікування МГ

Як вже було вказано, більшість хворих на МГ, які до нас зверталися перебували на тій чи іншій стадії ракової хвороби. Ці пацієнти знаходилися на диспансерному спостереженні з приводу онкологічного захворювання в профільних онкологічних закладах. Розподіл наших спостережень до моменту виявлення об'ємного утвору турецького сідла на клінічні онкологічні групи

представлено в таблиці 4.1. Звертає на себе увагу значне переважання осіб, які належали до II клінічної групи серед пацієнтів, які були прооперовані з приводу МГ. Із 7 хворих, які знаходилися на термінальній стадії ракового захворювання у 6 спостережень покази до хірургічного втручання були виставлені у зв'язку із інсультподібним перебігом МГ (апоплексія), у 1 хворого – в зв'язку з вираженим локальним больовим синдромом в ділянці ока.

В групі неоперованих хворих переважна більшість хворих належали до IV клінічної групи – це були хворі, практично, на термінальних стадіях ракової хвороби і потребували тільки симптоматичної та паліативної терапії. Також слід звернути увагу на те, що клінічна картина МГ в осіб, які належали до потенційно сприятливих для хірургічного лікування клінічних груп (II група – 8 хворих, III група – 8 хворих) характеризувався безсимптомним перебігом. Саме тому покази до хірургічного втручання з приводу МГ таким хворим не було виставлено.

Таблиця 4.1

Розподіл спостережень на МГ згідно клінічних онкологічних груп

| Клінічна група | I група | | II група | | всього |
|----------------|---------|------|----------|------|------------|
| | N=35 | % | N=38 | % | |
| I | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| II | 19 | 54,3 | 8 | 21,1 | 27 (37,0) |
| III | 9 | 25,7 | 8 | 21,1 | 17 (23,3%) |
| IV | 7 | 20,0 | 22 | 57,8 | 29 (39,7%) |

Хірургічне лікування при МГ було показано в наступних випадках:

1. Наявність МГ, прилеглого до зорового перехресту із наявністю зорових порушень.

2. Місцевий прогресуючий больовий синдром
3. Наявність об'ємного утвору з невідомою гістологією

Показами для невідкладної госпіталізації в нейрохірургічний стаціонар пацієнта були:

1. Різке (до 0,1-0,2) і швидке (менше місяця) зниження зорових функцій одного або обох очей на тлі хіазмального синдрому.
2. Назальна лікворея, що розвинулася в результаті руйнування МГ кісток основи черепа і твердої мозкової оболонки.
3. Крововилив в МГ з розвитком мас-ефекту.

Протипоказанням для проведення нейрохірургічного втручання при МГ є декомпенсована соматична патологія на термінальних стадіях ракового захворювання.

Протипоказами для видалення МГ через трансфеноїдальний доступ були:

- Гострий запальний або загострення хронічного процесу в придаткових пазухах носа;
- Виражений супра- і параселярний ріст пухлини з наявністю вузького перешийку;
- Виражене проростання пухлини в печеристу пазуху з медіальним зміщенням сонної артерії;
- Виражений супраретроантеселярний ріст МГ з проростанням в третій і бічні шлуночки.

При вищевказаних ситуаціях перевага надавалася транскраніальному - субфронтальному доступу.

4.3 Передопераційна підготовка хворих з метастазами в гіпофіз.

Після виставлення показів до хірургічного втручання комплекс заходів у наших хворих в передопераційному періоді включав:

- 1). Стабілізацію стану хворого та проведення заходів, спрямованих на боротьбу з набряком мозку та зменшення перифокальних реакцій. З цією метою призначалися високі дози дексаметазону (до 24-36 мг на добу) протягом 48-72

годин до операції, фуросемід (в максимальній добовій дозі 1500 мг) та, за необхідності, маніт (з розрахунку 1 г/кг). Це значно поліпшувало стан пацієнтів, зменшувало ступінь вираженості гіпертензійного синдрому та неврологічний дефіцит й створювало умови для проведення операції.

2). Компенсацію наявних соматичних порушень (захворювання серцево-судинної системи, печінки, нирок, цукровий діабет).

3). Дообстеження основного захворювання хворого із залученням максимуму необхідних діагностичних методів з метою проведення диференціальної діагностики з іншими внутрішньочерепними пухлинами, метастазами, інфекційними ураженнями мозку; вивчення топографічних особливостей (а саме зв'язку з магістральними судинами, ураження функційно-важливих ділянок) та, по можливості, гістобіологічних властивостей новоутворення (оцінки ймовірного ступеня злоякісності, гістології).

4.4 Особливості хірургічних втручань при метастазах в гіпофіз

Як вже було сказано хірургічне втручання було проведене у 35 хворих (таблиця 4.2). Видалення об'ємного утворення гіпофіза з різним ступенем радикальності мало місце у 33 (94,5%) спостережень. Заплановану діагностичну біопсію було виконано у 2 пацієнтів (5,5%).

Таблиця 4.2

Розподіл спостережень на МГ залежно від типу хірургічного втручання

| Тип хірургічного втручання | N= | % |
|-------------------------------|----|------|
| Видалення об'ємного утвору ТС | 30 | 85,8 |
| Діагностична біопсія | 1 | 2,8 |
| Біопсія+Пластика дна ТС | 1 | 2,8 |

За хірургічним доступом у 27 хворого (77,2%) операції виконано трансфеноїдальним доступом, у 8 – транскраніальним (22,8%) – таблиця 4.3. Останні були виконані через протипокази до трансфеноїдальних втручань: відстань між інтрапечеристими ділянками внутрішньої сонної артерії становила 9 мм (тобто < 10 мм) в поєднанні з непневматизованою пазухою основної кістки (конхальний тип будови) та значне супраселярне поширення пухлини.

Таблиця 4.3

Розподіл спостережень на МГ залежно від методики хірургічного видалення

| Методики видалення МГ | N=35 | % |
|----------------------------------|------|------|
| Транскраніальне мікрохірургічне | 7 | 20,0 |
| Мікрохірургічне трансфеноїдальне | 20 | 57,2 |
| Ендоскопічне трансфеноїдальне | 8 | 22,8 |

У 6 (17,1%) хворих хірургічні втручання носили ургентний характер: у 4 хворих проведено видалення МГ в зв'язку з інсультподібним перебігом захворювання, ще 2 пацієнта мало місце різке прогресування зорових порушень.

В одному випадку великого метастазу в гіпофіз (метастаз раку молочної залози) до 5 см в діаметрі, для зменшення внутрішньочерепного тиску використовувалась методика налагодження люмбального дренивання. Для чого до операції в положенні пацієнта лежачи на боці на рівні L3-L4 встановлювали спеціальний силіконовий дренаж з внутрішнім перетином 0,7-0,9 мм. Ми використали стандартний набір для люмбального дренивання виробництва Codman. Кінець дренажу стерильно і герметично з'єднували за допомогою подовжувача зі шприцом для інфузомата. На етапі видалення пухлини в шприці форсовано створювали негативний тиск, що призводило до поступової евакуації

СМЖ об'ємом 20-30 мл. При поступовому видаленню пухлини супраселярний компонент не опускався в ложе видаленої пухлини, тому ми ввели стерильний фіз.розчин в люмбальний дренаж, таким чином збільшили ВЧТ, в результаті чого досягли того, що супраселярний компонент пухлини опустився в рану.

4.4.1 Особливості трансфеноїдальних операцій з приводу метастазів в гіпофіз.

В ході виконання трансфеноїдального доступу положення пацієнта на операційному столі - лежачи на спині з піднятою і ротированной на 15-20 ° в сторону хірурга зафіксованою головою.

Перед початком операції після введення пацієнта в наркоз проводиться обробка слизової оболонки порожнини носа антисептичними і судинозвужувальними препаратами.

Хірургічне втручання з приводу МГ через трансфеноїдальний доступ складалася з декількох етапів: назального, сфеноїдального, селярного, екстраселярного і етапу пластики післяопераційних дефектів.

Техніка доступу до передньої стінки клиноподібної пазухи проводилася за стандартними методиками і відрізнялася при використанні операційного мікроскопа і ендоскопа.

При здійсненні доступу до передньої стінки клиноподібної пазухи з використанням операційного мікроскопа носова перегородка скелетизувалась і виконувалася її часткова резекція. При трансептальному трансназальному доступі проводився розріз довжиною 1-1,5 см в передніх відділах носа в області переходу шкіри в слизову оболонку. За допомогою дисектора слизова оболонка відшаровувалася від носової перетинки до передньої стінки основної пазухи, яка також скелетизувалася. Частина носової перетинки резикувалася або зміщувалася латерально. Між правим і лівим листками слизової оболонки носової перетинки встановлювалося носове дзеркало.

При ендоскопічному доступі в ніздрю заводився тубус ендоскопа, проводилась латералізація середньої носової раковини, після чого здійснювався підхід до передньої стінки клиноподібної пазухи. Основними анатомічними орієнтирами були хоана і, розташоване на 1,5 - 2 см вище, отвір клиноподібної пазухи. За допомогою високошвидкісного бору або кісткових кусачок проводилася трепанація передньої стінки клиноподібної пазухи і задніх відділів перегородки носа. При двобічному доступі вищевказаним чином підхід до передньої стінки основної пазухи здійснювався також через другу ніздрю.

Після адекватно проведеної сфеноїдотомії у всіх напрямках (вгору, вниз і латерально) візуалізувалися основні анатомічні орієнтири задньої стінки клиноподібної пазухи. При стандартній трепанації dna турецького сідла межами трепанаційного вікна були зверху - перехід dna сідла на площадку клиноподібної кістки, латерально - кісткові виступи внутрішніх сонних артерій, знизу – схил основної кістки.

Видалення перегородки основної пазухи та відкриття dna турецького сідла здійснювалися за допомогою алмазного бору або кусачок.

Тверда мозкова оболонка розкривалася за допомогою мікроножниць або мікроскальпеля.

Видалення МГ здійснювалося за допомогою кюреток і енуклеаторів, щільні ділянки пухлини видалялися за допомогою ультразвукового дисектора. Видалялися базальна, латеральні і супраселярна частини пухлини. При резекції супраселярної частини намагалися уникнути пошкодження діафрагми турецького сідла.

Візуалізація екстраселярних відділів і видалення резидуальної частини пухлини здійснювалися за допомогою дзеркал або ендоскопа з кутом огляду 30°, заведених в порожнину турецького сідла.

Для зупинки кровотечі (як в порожнині печеристої пазухи, так і з порожнини віддаленого МГ) застосовувалися всі доступні засоби для місцевого гемостазу - ватники, змочені перекисом водню, гемостатичний матеріал «Surgicel», губка «Spongostan», пластини «Tachocomb», «Surgiflo», ендоназальна моно- і біполярна

коагуляція. Намагалися уникати використання без крайньої потреби коагуляції в порожнині сідла і супраселярному просторі, а також в порожнині печеристої пазухи.

На етапі пластики післяопераційних дефектів порожнину сідла герметизувалася з використанням різних клейових субстанцій для профілактики післяопераційної ліквореї. Для профілактики післяопераційної ліквореї (навіть в разі відсутності інтраопераційної ліквореї) герметизували порожнину турецького сідла використовуючи пластини «Tachocomb» в поєднанні з фібрин-тромбінового клеєм. Автоканини використовувалися при герметизації великих дефектів основи черепа, в першу чергу при здійсненні розширених ендоскопічних доступів, а також при значних дефектах супраселярної капсули, або при її повній відсутності.

Інтраопераційна лікворея, на нашу думку, є не ускладненням, а лише особливістю операції. Досить часто виявлення інтраопераційних ліквору є результатом більш радикального видалення пухлини селярної ділянки. У разі ліквореї, що розвилася в результаті пошкодження діафрагми турецького сідла при видаленні пухлини, виконувалася пластика дефекту з допомогою гемостатичних матеріалів для локального застосування і біологічних клейових композицій. Значний дефект турецького сідла, що супроводжувався масивною ліквореєю, вимагав додаткового використання назосептального клаптя.

Завершальним етапом операції була тампонада носових ходів. Під час операції часто виводили ліквор за допомогою люмбальної пункції.

Окремі етапи операції виконувалися під контролем операційного мікроскопа або ендоскопа в залежності від ступеня доцільності їх використання. В ході операції при необхідності виконувалася рентгенологічний контроль.

4.4.2 Особливості транскраніальних операцій з приводу метастазів в гіпофіз

В транскраніальній хірургії МГ використовуються субфронтальний, птеріональний, біфронтальний і комбінований підходи. На матеріал наших спостережень у 7 хворих видалення МГ проводилося із субфронтального доступу.

Субфронтальний доступ дозволяє легко орієнтуватися в операційному полі, дає можливість широкого огляду супраселярної ділянки і, при мінімальному ризику ушкодження зорових нервів і внутрішніх сонних артерій, дозволяє радикально видаляти пухлини селярної ділянки. Односторонній субфронтальний доступ характеризується меншою травматичністю в порівнянні з двобічним субфронтальним; меншою тривалістю хірургічного втручання; збереженням верхнього сагітального синуса, збереженням нюхової функції за рахунок збереження нерву протилежної сторони. Субфронтальний доступ володіє певними недоліками: необхідність відкривання лобової пазухи; післяопераційна аносмія. Протипоказом до застосування субфронтального доступу при МГ міг бути передній варіант розташування хіазми, відносним – наявність запалення лобових пазух.

Хворий знаходився на операційному столі, головний кінець якого дещо припіднятий, в положенні лежачи на спині, шия пацієнта дещо розігнута. Таке положення забезпечувало відходження лобової долі від основи черепа за рахунок її власної ваги під дією гравітації, що зменшувало необхідність активної тракції мозку і, відповідно, знижувало його травматизацію під час операції. З метою зниження травматичності субфронтального підходу і скорочення тривалості операції, ми застосовували розріз шкіри “по брові”. Він починався від скулового паростка лобової кістки і закінчувався на середній лінії. Як показав досвід, такого розтину шкіри достатньо, щоб сформувати кісткову латку адекватних розмірів. Розрізові шкіри завжди передувала її інфільтративна анестезія 0,5% розчином новокаїну, яка доповнює загальне знеболення, потрібна для запобігання можливих небажаних вегетативних реакцій організму хворого на хірургічну травму під час операції.

Формували кісткову латку 5 см шириною і 3 см заввишки. Для зменшення травматизації мозку під час втручання нижня межа трепанаційного отвору повинна бути максимально наближена до даху очниці. Базальні фрезьові отвори накладався на скуловому паростку лобової кістки (перехідна точка) та, майже, по середній лінії на лінії брови. Ще два отвори накладалися на 3 см вище від базальних. В наших випадках лобова пазуха виявлялася відкритою, але вдавалося зберегти неушкодженою слизову оболонку синуса, скелетувати її та низвести в порожнину пазухи. Після кістково-пластичної трепанації тверда мозкова оболонка розсікалася та поверталася основою клаптя до даху орбіти. Перед операцією встановлювався люмбальний дренаж а також аспірувався ліквор безпосередньо з базальних цистерн мікроаспіратором. По мірі аспірації ліквору шпатель просували в глибину до рівня краю крила клиноподібної кістки, а потім поступово зміщували в медіальному напрямку вздовж даху орбіти. Візуалізували нюховий тракт, який був важливим орієнтиром, адже його проксимальна ділянка прилягає до зорового нерва. Нюховий тракт коагулювали та пересікали, щоб запобігти його розриву та кровотечі при подальшій тракції мозку. Після візуалізації пухлини, зорових нервів та хіазми встановлювали ретрактор, при чому використовували його тільки як утримувач шпателя, що захищає мозок від можливого пошкодження під час операції, а не для активної тракції лобової долі мозку. Розміщення ретрактора вздовж серповидного паростка забезпечувало прямий огляд хіазми. Капсулу пухлини пальпували тупим зондом, потім пунктували як з діагностичною метою, так і для виведення рідкого компоненту пухлини. Павутинна оболонка, що прилягала до пухлини, часто була ущільненою, мала множинні перетяжки, переплетені з дрібними судинами перихіазмального артеріального сплетіння, які намагалися не ушкоджувати. Напружена дуральна мембрана була гладкою, напруженою. На її поверхні визначалися звиті артеріальні і венозні судини, які коагулювали тільки на ділянці капсули, де проводили її розтин. В діафрагмі сідла, між зоровими нервами, гострим шляхом утворювали вікно, розміри якого залежали від об'єму пухлини, положення зорових нервів і хіазми. Тканина пухлини видалялася частинами за допомогою

біоптора, кюреток, аспіратора. Як вже зазначалося вище, зменшення щільності пухлини та руйнування її структури внаслідок крововиливів та некрозів (гіпофізарної апоплексії), технічно полегшує видалення МГ та, практично, не вимагає застосування гострого інструменту та форсованих тракцій певних ділянок пухлини. Спочатку видаляли тканину з центральної ділянки новоутворення і з турецького сідла. Потім, МГ видалялася від медіальних стінок печеристих пазух та в ділянці дна гіпофізарної ямки. На цьому етапі застосовували зігнуті кюретки зігнуте під кутом дзеркало для огляду ділянок, недосяжних для прямого огляду. Низведені супраселярні частини пухлини видалялися тільки під прямим візуальним контролем, будь-які тракції супраселярних частин пухлини не проводили. Контроль гемостазу здійснювали при заповненні рани фізіологічним розчином. Для попередження післяопераційної назальної ліквореї (через лобову пазуху) зашивали тверду мозкову оболонку герметично атравматичним матеріалом. Пластику лобової пазухи виконували окістям хворого на ніжці, фіксуючи краї медичним клеєм. Після фіксації кісткової латки, пошарово зашивали м'яких тканини, на шкіру накладали косметичні шви.

4.4.3 Особливості хірургічних втручань при метастазах в гіпофіз, зумовлених поширенням пухлини в печеристу пазуху та геморагічними порушеннями в її тканині

МГ часто супроводжувався підвищеною кровоточивістю пухлини, крововиливом в її тканину та поширенням новоутворення в печеристу пазуху.

4.4.3.1 Поширення метастазів в гіпофіз в печеристу пазуху

Хірургічне лікування пухлин, що розповсюджуються в порожнину печеристої пазухи, являє собою складну задачу через особливості анатомії і важливих нейроваскулярних структур, розташованих в синусі.

Розподіл наших хворих за ступенем ураження печеристої пазухи згідно шкали Knosp представлено в таблиці. Grade 0 характеризувався відсутністю інвазії в порожнину КС (нормальне розташування ВСА і венозних просторів). Grade 1 - пухлина проникала через медіальну лінію, але не поширюється за інтракаротидну лінію (в більшості випадків медіальний венозний простір не видно). При Grade 2 пухлина поширюється за лінію ВСА, але не переходить за латеральну лінію. Grade 3 характеризується поширенням пухлини за латеральну лінію. Grade 4 - повне залучення / оточення пухлиною печеристого сегмента ВСА. Серед наших хворих найбільше було пацієнтів зі ступенем інвазії КС Grade 4 – 12 (60,0%). Хворих, які мали ступінь інвазії Grade 2 і Grade 3, було 2 (10,0%) і 5 (25,0%) відповідно. Найменше було пацієнтів з Grade 1 інвазією - 1 спостереження (5,0%). Кореляції, між ступенем ураження печеристої пазух та розмірами метастатичного ураження гіпофіза серед наших хворих не знайдено (коефіцієнт кореляції Пірсона=0,210 при $p=0,227$).

Таблиця 4.4

Розподіл спостережень на МГ за ступенем ураження печеристої пазухи згідно шкали Knosp

| Knosp scale | n | % |
|-------------|----|-------|
| Grade I | 1 | 5 |
| Grade II | 2 | 10 |
| Grade III | 5 | 25 |
| Grade IV | 12 | 60 |
| всього | 20 | 100,0 |

Використання ендоскопів з різними кутами зору давало можливість широкого огляду ендо-, екстраселярних просторів в умовах повного освітлення, що особливо важливо при маніпуляціях в латероселярному просторі.

При стандартній мікроскопічній трансназальній операції візуалізація печеристої пазухи і його вмісту в прямій видимості мікроскопа була практично неможлива. Під час ендоскопічної операції за рахунок можливості безпосереднього візуального контролю, як за ходом внутрішньої сонної артерії, так і за робочим інструментом в порожнині печеристої пазухи значно підвищується і радикальність видалення пухлини, і безпеку операції; знижується ймовірність пошкодження судинно-нервових утворень печеристої пазухи.

Із стандартного ендоскопічного ендоназального трансфеноїдального доступу доступні лише медіальні відділи печеристої пазухи. Для зменшення кількості післяопераційних ускладнень, пов'язаних з пошкодженням нейроваскулярних утворень печеристої пазухи, нами застосовувалися різні види розширених трансфеноїдальних ендоскопічних доступів (трасетмоїдальний та трансптерігоїдальний доступи) При розширенні трепанаційного вікна латерально, за рахунок резекції виступу ВСА, можливо візуалізувати передні і латеральні відділи КС. Однак порожнину КС і розміщена в ньому ВСА займають крайнє латеральне положення в операційній рані.

Ендоскопічний ендоназальний **трансетмоїдальний** доступ - доступ, який здійснювався латеральніше середньої носової раковини. Після здійснення ендоскопічного ендоназального трансетмоїдального-трансфеноїдального доступу печериста пазуха розташовувалась практично в центрі операційного поля. Середня лінія і дно турецького сідла при такому доступі розташовувалися латерально в полі зору хірурга.

Латеральний розширений трансптерігоїдальний ендоскопічний доступ через крилоподібний паросток дозволяв підійти до бічного карману клиноподібної пазухи, печеристої пазухи латерально, а також медіальної поверхні середньої черепної ямки.

На назальному етапі операції необхідно було резекувати середню носову раковину на стороні виконання доступу, після чого розширювався коридор хірургічного доступу. Протилежна носова раковина зміщувалася латерально. Таким чином, здійснювався підхід до основи черепа через обидва носові ходи. Сфеноїдотомія і видалення задніх комірок решітчастої кістки дозволяли в достатньому обсязі візуалізувати печеристу пазуху.

4.4.3.2 Апоплексія в метастази в гіпофіз та підвищена кровоточивість пухлини

Інсультоподібний перебіг МГ на матеріалі наших спостережень був пов'язаний з великими розмірами ураження (коефіцієнт кореляції Спірмена = 0,324 при $p=0,026$). Метастатичне ураження поширювалося супраселярно, латерально (параселярно), в обидва вищеназвані напрямки. Знайдений зв'язок між гіпофізарною апоплексією та одночасним супра- та інфраселярним поширенням пухлини мав статистичну значимість (коефіцієнт кореляції Спірмена = 0,926 $p=0,000$).

Частота крововиливів в МГ на нашому матеріалі становила 17,1% (6 хворих). При чому, частота гіпофізарної апоплексії, як клінічного синдрому, становила 100%. Тобто клінічне значення таких морфологічних змін дуже високе.

У відношенні МГ з внутрішньопухлинним порушенням кровообігу (а найчастіше це крововилив) основну мету операції ми вбачали в усуненні компресії структур, що оточують пухлину, а найоптимальнішим, найшвидшим та найменш травматичним доступом для досягнення такої мети є трансфеноїдальний.

4.5 Ведення хворих з метастазом в гіпофіз в післяопераційному періоді

В післяопераційному періоді призначається антибактеріальна, гемостатична терапія; при необхідності проводиться судинорозширювальну і замісна гормональна терапія. Місцеве лікування порожнини носа в післяопераційному

періоді включає в себе сольові очищаючі розчини, судинозвужувальні препарати, місцеві аерозольні і мазеві протизапальні препарати, антибіотики, антигістамінні препарати. Стан порожнини носа в післяопераційному періоді оцінювалося за даними звичайних ЛОР -оглядом.

Ендоскопічна методика не вимагає традиційних розрізів слизової і післяопераційної тампонади порожнини носа, в зв'язку з чим є суттєво менш травматичною в порівнянні зі стандартним трансфеноїдальним доступом; хворі рідше відзначають сухість слизової оболонки порожнини рота і головний біль викликані порушенням носового дихання. Активізація пацієнта починається з першої доби після операції. Значній кількості хворих (практично всім пацієнтам, у яких було супра- або латероселярне поширення пухлини) проводиться контрольна КТ перед випискою зі стаціонару. Виписка зі стаціонару при неускладненій течії раннього післяопераційного періоду проводиться на 5-6 добу. Протягом двох місяців після операції слід обмежувати фізичні навантаження і уникати всього того, що може привести до підвищення внутрішньочерепного тиску.

Після виписки зі стаціонару пацієнтам рекомендувалося спостереження в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України», консультація радіолога з приводу доцільності променевої терапії, спостереження за місцем проживання у онколога, невролога, ендокринолога, окуліста 1 раз в 3 міс. (дослідження гостроти і полів зору, очного дна), проведення контрольних МРТ досліджень головного мозку в ранньому післяопераційному періоді, через 3, 12 міс. після операції і далі - за показами.

Таким чином, на нашому матеріалі хірургічне лікування з приводу МГ пропонувалося хворим, яким ще можна було проводити радикальне хірургічне втручання з приводу основного захворювання (II клінічна група) та хворим, які вже пройшли радикальне хірургічне втручання з приводу основного захворювання і знаходилися на стадії клінічної ремісії. Приблизно у третини хворих онкологічний анамнез до операції був відсутнім. Всі хворі мали

специфічні клінічні симптомокомплекси, характерні для уражень структур селярної ділянки.

Вибір хірургічного доступу та методики видалення МГ визначався напрямком поширення та розмірами. Переважна більшість хворих була прооперована з трансфеноїдального доступу. Застосування ендоскопічних технологій дозволяло забезпечити кращу візуалізацію операційного поля, і як наслідок, можливість більш радикального видалення пухлини та меншу травматичність хірургічних втручань. Клінічний перебіг МГ досить часто вимагав проведення хірургічних втручань в ургентному порядку, що було зумовлено інсультподібним розвитком захворювання та появою ліквореї внаслідок ерозії підлеглих кісткових структур.

Ведення хворих на МГ в післяопераційному періоді повинно носити комплексний мультидисциплінарний характер. В першу чергу повинен проводитись контроль або корекція основного ракового захворювання (хірургічне втручання, променева, хіміотерапія), яке і визначає основний прогноз у хворих з даною патологією.

Висновки до розділу 4

1. Найчастішими симптомами у пацієнтів з метастатичним ураженням гіпофіза були порушення зору, нецукровий діабет, гіпопітуїтаризм та окорухові розлади.
2. При сучасних нейровізуалізуючих методах обстеження у пацієнтів з метастатичним ураженням гіпофіза (магнітно-резонансна томографія /комп'ютерна томографія) найчастіше спостерігається такий МР-симптом як «гантелеподібна» форма пухлини зі звуженням в отворі діафрагми турецького сідла та на КТ часто відмічається зруйновані передня стінка, дно та спинка турецького сідла.

3. За гістологічним розподілом у пацієнтів з метастатичним ураженням гіпофіза найпоширенішою первинною пухлиною у чоловіків був рак легень, а у жінок рак молочної залози.

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях автора:

- Гук НА, Тесленко ДС, Мумлев АО. Трансназальная хирургия опухолей селлярной локализации с использованием активного люмбального дренирования. Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия. 2015; №2(12):9-13
- Паламар ОІ, Гук АП, Аксьонов РВ, Оконський ДІ, Тесленко ДС. Ендоскопічні методики в нейрохірургії. Україна. Здоров'я нації. 2017; №1:114-124
- Гук АП, Тесленко ДС, Паламар ОІ, Оконський ДІ, Аксьонов РВ. Пластика передней стенки турецкого седла после эндоскопического эндоназального трансфеноидального удаления аденом гипофиза. Оториноларингология. Восточная Европа. 2017 №3(7):286—292
- Тесленко ДС, Гук МО, Мумлев АО, Яцик ВА, Оконський ДІ, Аксьонов РВ. Особливості хірургії метастатичних уражень гіпофіза. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2017; №3(21):34-40 DOI 10.26683/2304-9359-2017-3(21)-34-43.
- Гук МО, Тесленко ДС, Мумлев АО, Яцик ВА, Оконський ДІ, Аксьонов РВ, Кубряк ДВ. Метастатичне ураження гіпофіза. Особливості діагностики та застосування хірургічного лікування. Український нейрохірургічний журнал. 2018; №1:78-83

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ

5.1 Ранній післяопераційний період

5.1.1 Аналіз радикальності хірургічних втручань

Тотальним ми називали видалення пухлини, коли за інтраопераційним враженням хірурга та згідно даних післяопераційних КТ / МРТ не було виявлено її явних залишків.

При субтотальному видаленні пухлини обсяг невидаленої частини пухлини не повинен перевищувати 20% від початкового об'єму

Парціальним видаленням пухлини ми називали випадки, коли під час операції було видалено менше 80% обсягу первинної пухлини.

Розподіл спостережень, прооперованих з приводу МГ за радикальністю втручання представлено в таблиці 5.1. Слід зазначити, що у 2 спостережень (№ 31 і 34) проведення хірургічного втручання з самого початку планувалося в об'ємі біопсії.

Таблиця 5.1

Розподіл спостережень на МГ за радикальністю хірургічного втручання

| Об'єм хірургічного втручання | n | % |
|------------------------------|----|------|
| Тотальне видалення | 5 | 14,3 |
| Субтотальне видалення | 12 | 34,3 |
| Парціальне видалення | 16 | 45,7 |
| Біопсія | 2 | 5,7 |

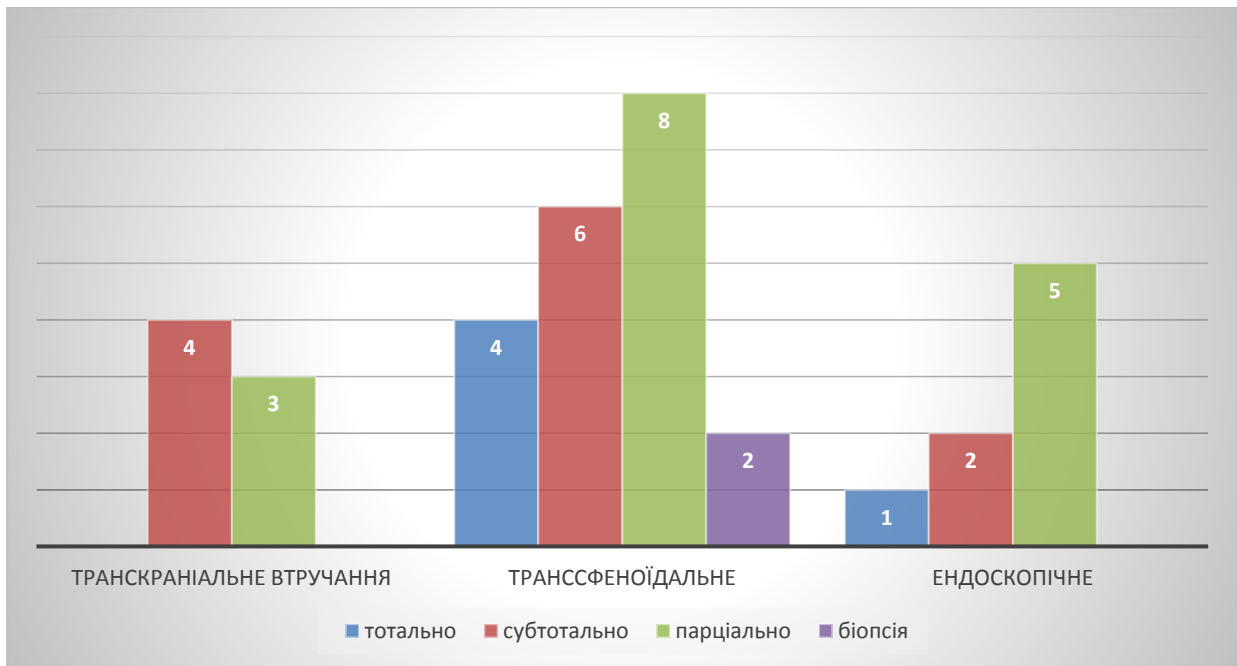


Рис. 5.1 Розподіл спостережень за радикальністю втручання та методикою видалення

Проведений нами однофакторний аналіз впливу різних факторів на радикальність хірургічного втручання з приводу МГ показав, що мав місце вплив розміру метастазу, його поширеності, кровоточивості та щільності пухлинної тканини, ураження печеристої пазухи, належності до певної клінічної групи (всі кореляції з достовірністю на рівні $p < 0,05$). Кращі показники радикальності мали місце при менших розмірах МГ, при незначному поширенні вгору та вниз від діафрагми турецького сідла, незначній кровоточивості метастазу, відсутності поширення в печеристу пазуху, у хворих 3 клінічної групи (Таблиця 5.2).

Таблиця 5.2

**Оцінка параметрів впливу прогностичних факторів на радикальність
хірургічного втручання (однофакторний аналіз)**

| Фактор впливу | p-value | OR | 95% ДІ для OR | |
|-------------------------------|---------|--------|---------------|-------------|
| | | | Нижня межа | Верхня межа |
| Стать(чоловіча) | 0,131 | 2,881 | 0,729 | 11,381 |
| Вік | 0,648 | | | |
| Клінічна група* | 0,032 | | | |
| 2 Клінічна група | 0,999 | 0,000 | 0,000 | |
| 3 клінічна група | 0,009 | 0,021 | 0,011 | 0,031 |
| Гістологія | 1,000 | | | |
| Апоплексія | 0,116 | 0,163 | 0,017 | 1,570 |
| Печериста пазуха | 0,001 | 0,018 | 0,002 | 0,182 |
| Кровоточивість | 0,001 | 0,052 | 0,009 | 0,316 |
| Щільність | 0,001 | 19,200 | 3,166 | 116,451 |
| Поширення вверх | 0,028 | | | |
| Поширення вверх (до 10 мм) | 0,008 | 0,018 | 0,001 | 0,342 |
| Поширення вверх (10-20 мм) | 0,073 | 0,125 | 0,013 | 1,216 |
| Поширення вниз | 1,000 | | | |
| Розмір | 0,504 | | | |
| Доступ | 0,739 | | | |
| ІК до операції | 0,068 | 3,667 | 0,907 | 14,815 |

При створенні багатофакторної моделі впливу різних особливостей МГ на радикальність хірургічного втручання кількість предикторів різко зменшується (Таблиця 5.3). Так, в рівняння логістичної регресії були включені лише підвищена кровоточивість метастатичного ураження, поширення в печеристу пазуху та висока щільність пухлини (як інтраопераційна знахідка). Достовірність моделі впливу вказаних факторів при проведенні бінарного логістичного регресійного аналізу (тотальне-субтотальне видалення/парціальне-біопсія) становила $p=0.032$.

Таблиця 5.3

Оцінки параметрів впливу прогностичних факторів на радикальність хірургічного втручання (багатофакторний аналіз)

| Фактор впливу | p-value | OR | 95% ДІ для OR | |
|-----------------------|---------|-------|---------------|-------------|
| | | | Нижня межа | Верхня межа |
| Проростання КС | 0,042 | 0,052 | 0,003 | 0,895 |
| Висока кровоточивість | 0,038 | 0,049 | 0,003 | 0,850 |
| Висока щільність | 0,038 | 0,049 | 0,003 | 0,850 |

5.1.2 Динаміка неврологічної симптоматики. Динаміка зорових функцій

Зорові розлади різного ступеня вираженості були відзначені у 29 з 35 пацієнтів з МГ (82,9%). У більшості спостережень саме зорові розлади були основним, а часто і єдиним проявом захворювання. Саме бажання поліпшити зір або хоча б стабілізувати наявні порушення зору було основною метою хірургічного лікування для значної кількості пацієнтів.

У таблиці 5.4 представлена динаміка зору в залежності від наявності, або відсутності зорових порушень до операції.

Таблиця 5.4

Динаміка зору у хворих в досліджуваній групі в залежності від наявності зорових розладів

| Функція зорового нерва | Покращення | Без динаміки | Погіршення |
|-------------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| Без порушень (n=6) | 0 | 6 | 0 |
| Є зорові порушення (n=29) | 19 | 8 | 2 |

У нашому дослідженні 6 пацієнтів (17.1%) мали нормальну гостроту і поля зору. У даній групі хворих негативної динаміки зорових функцій після операції не було виявлено в жодному випадку.

У 19 хворих (65,5%) досягнуто поліпшення зору. Погіршення зору виявлено у 2 пацієнтів (6.9%), не відзначено будь-якої динаміки у 8 хворих (27,6%).

У таблиці 5.5 представлена динаміка зорових порушень в залежності від вихідного ступеня зорових розладів. У 7 хворих з легкими зоровими порушеннями в доопераційному періоді результатом хірургічного втручання стала нормалізація функції зорового нерва. Поліпшення зору в післяопераційному періоді спостерігалось у 10 хворих із зоровими порушеннями середнього ступеня. З 10 хворих, у яких вихідний рівень зорових порушень був важким покращення наступило у 4 пацієнтів.

Проведений paired T-Test порівняння двох залежних вибірок (хворі до- та післяоперації) продемонстрував статистичну значимість покращення зорових розладів прооперованих нами хворих - $T=5,2$ при $p=0,000$ (Рис. 5.2). І навпаки –

погіршення функції зорових нервів (2 хворих) при проведенні статистичного аналізу статистичної значимості не мало.

Таблиця 5.5

Динаміка зорових функцій у хворих в досліджуваній групі в залежності від тяжкості вихідних зорових розладів

| Після операції | Легке порушення | Середнє порушення | Важке порушення | Норма |
|---------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|--------------|
| До операції | N=0 | N=2 | N=8 | N=25 |
| Легке порушення N=7 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| Середнє порушення N=12 | 0 | 0 | 2 | 10 |
| Грубе порушення N=10 | 0 | 0 | 8 | 2 |
| Норма N=6 | 0 | 0 | 10 | 25 |

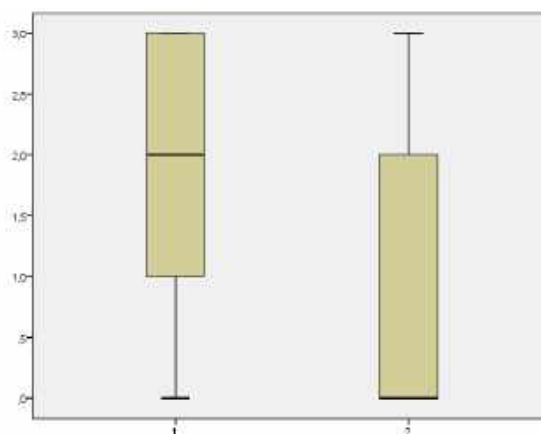


Рис. 5.2 Динаміка порушень функції зорового нерва: 1 – до операції, 2 – після операції (в якості перемінної порушення зору, згідно Кадашевева Б.А., де 0 – норма, 1 – помірне порушення, 2- виражене порушення, 3 – грубе порушення)

Динаміка окорухових розладів

У досліджуваній групі серед пацієнтів з початково наявними окоруховими порушеннями (18 хворих), поліпшення після операції наступило в 9 спостережень (50,0%), не було динаміки у 6 пацієнтів (33,3%), погіршення відбулося в 3 випадках (16,7%). З 17 хворих без окорухових порушень до операції в 4 випадках (23,5%) відзначена поява окорухових порушень після операції.

З 7 пацієнтів, у яких після операції з'явилися / росли окорухові порушення, в 2-х випадках відзначалася ізольована недостатність VI ЧН, недостатність III ЧН – в 4 спостереженнях, а поєднання ураження III і VI ЧН - в 1 спостереженні.

При ступені інвазії пухлини в печеристу пазуху Knosp Grade 1 не відзначено появи окорухових порушень; після видалення пухлини з Knosp Grade 2 інвазією порушення було виявлено в 1 спостереженні (%), при Knosp Grade 3 - в 2 випадках (%), при Knosp Grade 4 - в 4 спостереженнях (%) – таблиця 5.4. Таким чином, неврологічний дефіцит статистично достовірно частіше виникав при масивній ступеня інвазії МГ (Knosp Grade 3 і Grade 4) в порівнянні з незначною (Knosp Grade 1 і Grade 2) ступенем інвазії ($p < 0,05$).

Таблиця 5.6

Частота появи / наростання окорухових порушень в залежності від ступеня інвазії пухлини в порожнину печеристої пазухи

| Наростання/поява окорухових розладів | n | % |
|--------------------------------------|---|------|
| Grade 1 | 0 | 0 |
| Grade 1I | 1 | 14,3 |
| Grade 1II | 2 | 42,8 |
| Grade 1V | 4 | 57,1 |

Недостатність III ЧН після операції спостерігалось винятково після видалення МГ зі ступенем інвазії Grade 4. При цьому в цих випадках МГ мали вторинні вузли, які відходили безпосередньо від печеристої пазухи.

Варто відзначити, що пошкодження VI ЧН відбувалося при різного ступеня інвазії пухлини в синус (Grade 2 та Grade 4).

За даними топографо-анатомічного дослідження, підвищення ризику пошкодження VI ЧН може спостерігатися при видаленні пухлини з задньонижніх і передньонижніх відділів печеристої пазухи, латеральніше печеристого сегмента ВСА, а пошкодження III ЧН - із задньо-верхніх і передньо-верхніх відділів, також латеральніше ВСА.

Поява окорухових розладів в досліджуваній групі після ендоскопічного доступу склала 12,5% від загального числа хворих, а після мікрохірургічного трансфеноїдального та транскраніального видалення дані ускладнення зустрічалися частіше - в 20,0% та 28,6% випадків відповідно (таблиця 5.7).

Таблиця 5.7

Динаміка окорухових порушень до та після операції

| Поява окорухових розладів | n | % |
|---|----------|----------|
| Ендоскопічне трансназальне втручання | 1 | 12,5 |
| Мікрохірургічне трансназальне втручання | 4 | 20,0 |
| Транскраніальне втручання | 2 | 28,6 |

Проведений paired T-Test порівняння двох залежних вибірок (хворі до- та післяоперації) продемонстрував значимість покращення розладів окорухових нервів - $T=4,2$ при $p=0,041$ (Рис. 5.3). І навпаки – погіршення функції зорових нервів (3 хворих) при проведенні статистичного аналізу статистичної значимості не мало.

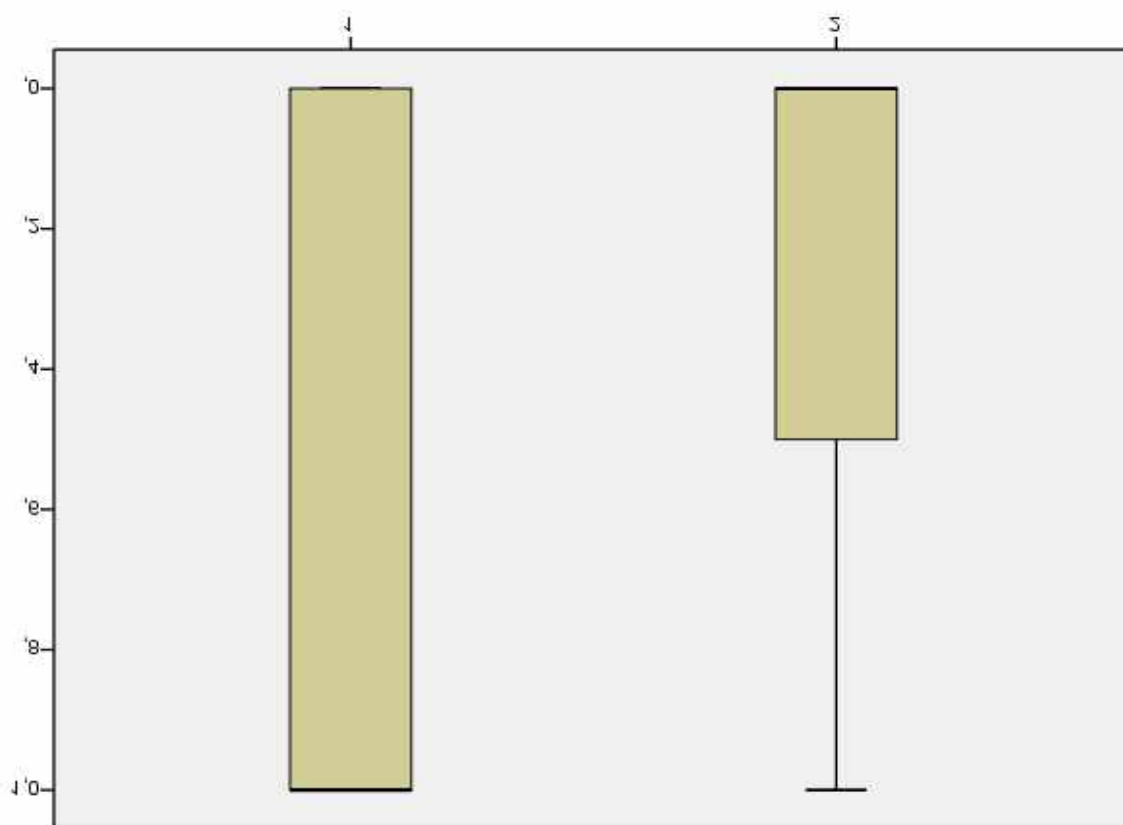


Рис. 5.3 Динаміка порушень функції окорухових нервів: 1 – до операції, 2 – після операції (в якості перемінної порушення функції ЧН, де 0 – норма, 1 – порушення)

Ураження гілок трійчастого нерва

Серед 9 пацієнтів, у яких були виявлені порушення функції гілок трійчастого нерва до операції, у 7 хворих відзначено поліпшення (100%) у вигляді зменшення больового синдрому в ділянці іннервації.

В післяопераційному періоді порушення функції трійчастого нерва з'явилося у 1 пацієнта на стороні поширення пухлини в порожнину печеристої пазухи (варто зазначити, що ступінь інвазії печеристої пазухи у нього була Knosp Grade 4).

5.1.3 Динаміка ендокринних розладів

Динаміка ендокринного статусу оцінювалася по зміні рівня гормонів-тропінів, а також по динаміці - були до операції або з'явилися після операції - гіпопітуїтарних (гіпокортицизм, гіпотиреоз, пангіпопітуїтаризм) і водно-електролітних порушень.

В післяопераційному періоді у хворих з наявним до операції гіпопітуїтарними порушеннями, не відзначено зміни ступеня вираженості гіпофізарної недостатності. Погіршення ендокринного статусу було пов'язано з появою гіпотиреозу, гіпокортицизма і спостерігалось у 3 хворих.

В післяопераційному періоді нецукровий діабет з'явився у 4 пацієнтів у яких він був відсутнім. У 20 хворих, в яких нецукровий діабет мав місце до операції динаміки цього симптому не показали.

Представлені в таблиці 5.8 результати свідчать про те, що ендоскопічне видалення МГ призводить до статистично достовірно меншої кількості ендокринних порушень, включаючи розвиток нецукрового діабету, в порівнянні з мікрохірургічними методиками ($p < 0,05$).

Поява або наростання гіпопітуїтарних розладів також статистично достовірно частіше відбувалася при проведенні мікрохірургічного видалення МГ ($p < 0,05$).

Ендокринні порушення у хворих на МГ залежно від виду хірургічного втручання

| Тип втручання | Розвиток гіпопітуїтаризму | Розвиток нецукрового діабету |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|
| Ендоскопічне трансназальне втручання | 0 | 1 |
| Мікрохірургічне трансназальне втручання | 2 | 2 |
| Транскраніальне втручання | 1 | 1 |

5.1.4 Динаміка якості життя хворих

З 18 хворих, прооперованих з приводу МГ в ранньому післяопераційному періоді якість життя, оцінена згідно шкалі Карновського >80 стан не погіршилася у 17 пацієнтів, у 1 якість життя погіршилась.

З 17 хворих, в ранньому післяопераційному періоді якість життя яких становила менше 80 балів згідно шкали Карновського, стан не змінився у 5 пацієнтів, у 12 якість життя покращилась (Таблиця 5.9).

Динаміка якості життя в ранньому післяопераційному періоді

| Індекс Карновського, бали | Доопераційний період | | Післяопераційний період | |
|---------------------------|----------------------|------|-------------------------|------|
| | N=35 | % | N=35 | % |
| >80 | 17 | 48,6 | 6 | 17,1 |
| <80 | 18 | 51,4 | 29 | 82,9 |

Статистичний аналіз, проведений з метою порівняння ІК у групі наших хворих в доопераційному та післяопераційному періодах (порівняння середніх показників двох залежних вибірок) продемонстрував статистичну значимість покращення якості життя прооперованих нами хворих - $z=-3,051$ при $p=0,002$ (Рис. 5.4).

З метою виявлення факторів, що впливали на якість життя прооперованих нами хворих нами проведено одно- та багатофакторний аналіз. При проведенні попарного бінарного логістичного аналізу нами встановлено залежність ІК від ІК до операції ($p=0,014$), статі ($p=0,028$), клінічної групи ($p=0,038$), наявності апоплексії ($p=0,038$), функції зорового нерва ($p=0,045$), окорухових нервів ($p=0,021$) та трійчастого нерва ($p=0,011$) в післяопераційному періоді (Таблиця 5.10).

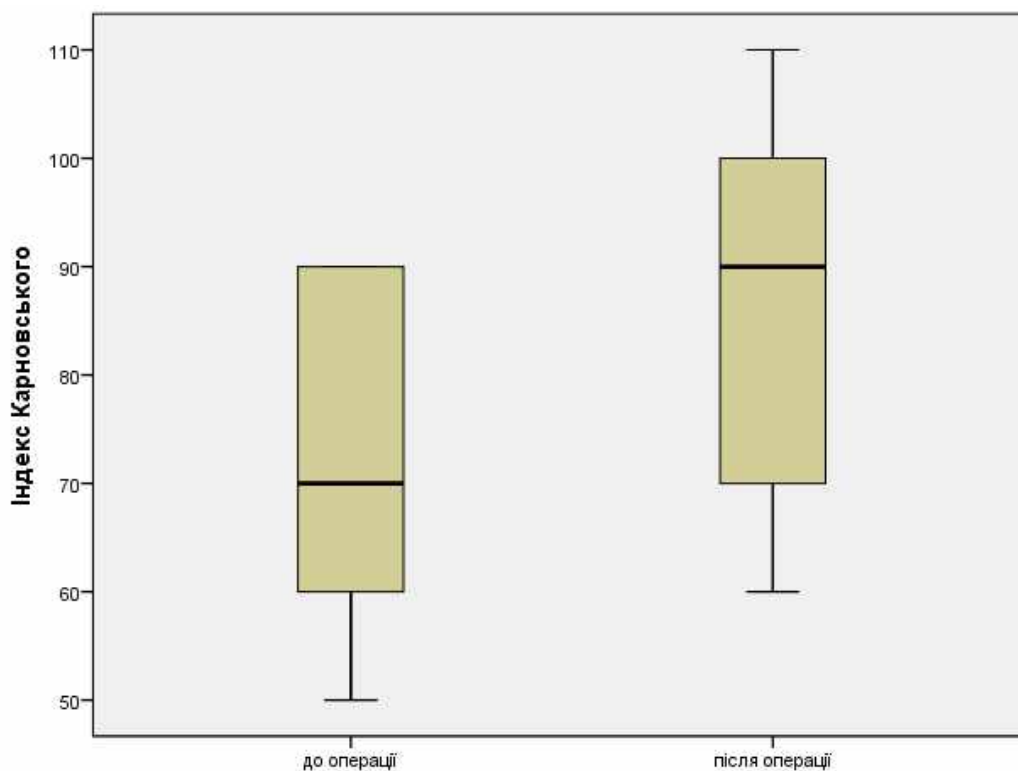


Рис. 5.4 Динаміка ІК у хворих на МГ в до- та післяопераційному періоді

Таблиця 5.10

Оцінка параметрів впливу прогностичних факторів на якість життя хворих з МГ (однофакторний аналіз)

| Прогностичний фактор | p-value | OR | 95 ДІ для OR | |
|----------------------|---------|-------|--------------|---------|
| | | | нижній | верхній |
| ІК до операції | 0,014 | 0,063 | 0,007 | 0,576 |
| Стать | 0,028 | 0,141 | 0,024 | 0,810 |
| Вік | 0,994 | | | |
| Клінічна група | 0,038 | | | |
| 2 клінічна група | 0,011 | 0,044 | 0,004 | 0,484 |
| 3 клінічна група | 0,999 | 0,000 | 0,000 | . |

| | | | | |
|------------------------------------|-------|-------|-------|--------|
| Гістологія | 0,998 | | | |
| Апоплексія | 0,038 | 7,667 | 1,123 | 52,321 |
| Ураження печеристої пахухи | 0,140 | 0,271 | 0,048 | 1,538 |
| Розмір | 0,877 | | | |
| Доступ | 0,870 | 0,911 | 0,297 | 2,797 |
| Радикальність | 0,255 | | | |
| Зір після операції | 0,045 | | | |
| Без порушень | 0,005 | 0,015 | 0,001 | 0,289 |
| Легкі порушення | 0,214 | 0,167 | 0,010 | 2,821 |
| Виражені порушення | 0,216 | 0,188 | 0,013 | 2,664 |
| Функції окоорухових нервів (норма) | 0,021 | 0,067 | 0,011 | 0,122 |
| Функції трійчастого нерва (норма) | 0,011 | 0,057 | 0,021 | 0,256 |

При проведенні багатofакторного аналізу предикторів ІК в післяопераційному періоді до уваги бралися лише ті фактори, які в результаті однофакторного аналізу виявилися суттєвими. Таким чином узагальнена модель прогностичних факторів, які впливали на якість життя хворих включала тільки ІК на доопераційному етапі та функцію зорового нерва в післяопераційному періоді (Табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Оцінка параметрів впливу прогностичних факторів на якість життя хворих з МГ (багатофакторний аналіз)

| Прогностичний фактор | p-value | OR | 95 ДІ для OR | |
|----------------------|---------|-------|--------------|---------|
| | | | нижній | верхній |
| ІК до операції | 0,014 | 0,063 | 0,007 | 0,576 |
| Зір після операції | 0,045 | | | |
| Норма | 0,005 | 0,015 | 0,001 | 0,289 |
| Помірне порушення | 0,214 | 0,167 | 0,010 | 2,821 |
| Виражене порушення | 0,216 | 0,188 | 0,013 | 2,664 |

5.1.5. Ускладнення хірургічного лікування

Одне з найбільш небезпечних ускладнень трансфеноїдального хірургії - післяопераційна назальна лікворея, основним симптомом якої є витікання прозорої або забарвленої кров'ю рідини з порожнини носа. До непрямих ознак відноситься різної вираженості пневмоцефалія, що виявляється при контрольній КТ головного мозку і наростаюча при повторному дослідженні. На нашому матеріалі після транскраніальних операцій назальної ліквореї не було в жодному випадку. Після проведених мікрохірургічних трансфеноїдальних операцій дане ускладнення спостерігалось в 3 випадках і розвивалося статистично достовірно частіше в порівнянні з ендоскопічним та транскраніальним видаленням ($p < 0,05$). Менінгітів у групах ендоскопічного та транскраніального видалення не було.

Геморагічне просочування гемостатичних матеріалів в порожнині видаленої пухлини виявлялося в ранньому післяопераційному періоді практично у всіх пацієнтів після трансфеноїдального операції за даними контрольних КТ-досліджень.

Таким чином, після мікрохірургічного видалення МГ з латероселярним ростом кількість післяопераційних ускладнень вище в порівнянні з ендоскопічної методикою. Видалення МГ під безпосереднім візуальним контролем дозволяє знизити ризик розвитку післяопераційних гематом, а також сприяє зменшенню числа пошкодження капсули пухлини і, як наслідок, знизити кількість післяопераційних назальних лікворей. Можливості латерального розширеного трансфеноїдального доступу дозволяють видаляти пухлини, розташовані в медіальних відділах СЧЯ, в проекції КС. Перевагою даної методики є здійснення прямого підходу до пухлини, відсутність тракції мозку. Однак суттєвим недоліком даного доступу є ризик пошкодження інтрапечеристого сегмента ВСА.

5.2. ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ

5.2.1. Динаміка якості життя хворих

Оцінка якості життя хворих, прооперованих з приводу МГ, оцінена згідно шкали Карновського була більш об'єктивною саме у віддаленому післяопераційному періоді, коли мав місце регрес наслідків хірургічної травми, дали про себе знати результати відновної та реабілітаційної терапії, відбулася нормалізація функції невральних структур в повному об'ємі (Рис. 5.5).

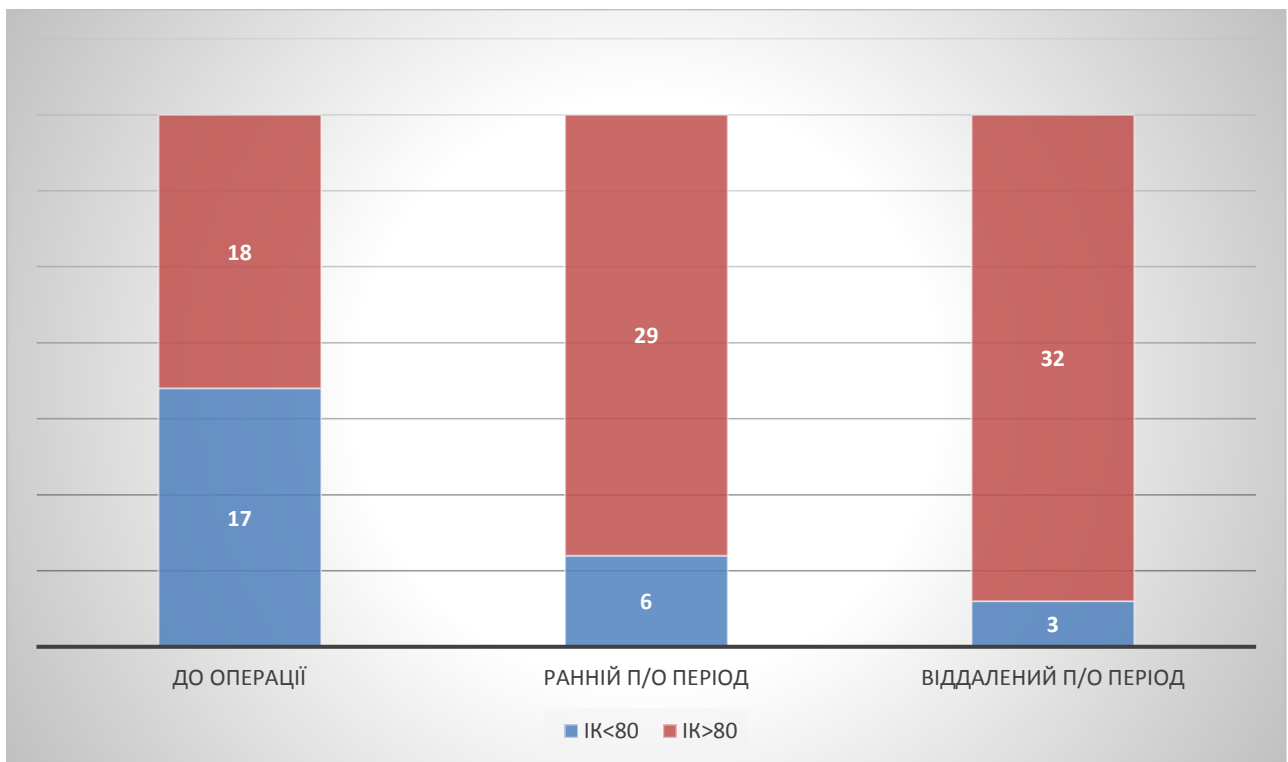


Рис. 5.5 Якість життя хворих, оперованих з приводу МГ у різні періоди захворювання

Загалом, ІК>80 балів у віддаленому післяопераційному періоді мав місце у 32 хворих. Покращення наступило у 15 хворих, у 17 якість життя не погіршилась (Таблиця 5.12).

Зміни ІК у віддаленому післяопераційному періоді не спостерігалось у 2 хворих (в яких якість життя і в доопераційному періоді була низькою). Погіршення якості життя серед наших спостережень мало місце у 1 пацієнта (спостереження №

35). Такий результат був зумовлений наростанням явищ гіпопітуїтаризму, навіть на фоні замісної терапії.

Таблиця 5.12

Динаміка якості життя хворих, оперованих з приводу метастазів в гіпофіз

| ІК до операції | Покращення | Без змін | Погіршення |
|----------------|------------|----------|------------|
| <80 n=17 | 15 | 2 | - |
| >80 n=18 | - | 17 | 1 |
| Всього n=35 | 15 | 19 | 1 |

5.2.2. Динаміка неврологічного статусу у віддаленому післяопераційному періоді

Оцінка динаміки функції зорових нервів була більш об'єктивною і наглядною у віддаленому післяопераційному періоді. Негативної динаміки порівняно із раннім післяопераційним періодом не було, а ось покращення мало місце ще у 3 хворих.

Динаміка зорових порушень у хворих на нашому матеріалі була пов'язана з трьома основними факторами: з вираженістю зорових порушень до операції, тривалістю зорових порушень до моменту операції, методом хірургічного втручання.

Група хворих на МГ з важкими зоровими порушеннями в передопераційному періоді виявилася найменш сприятливою з точки зору поліпшення зору - позитивний результат спостерігався у 7 з 10 випадків.

Тривалий період зорових порушень статистично значимо впливав (негативно) на вираженість зорових розладів на момент звернення в клініку та на динаміку зорових розладів в післяопераційному періоді ($p=0,031$).

На рис. 5.6 представлено порівняння результатів хірургічного лікування хворих, прооперованих з приводу МГ та неоперованих хворих. З 6 хворих, яких прооперовано не було і вони мали зорові порушення на момент включення в дослідження у всіх зорові розлади тільки поглибились. Серед 29 прооперованих хворих, у яких в доопераційному періоді мали місце зорові порушення покращення у віддаленому післяопераційному періоді наступило у 21 хворого, погіршення у 2 пацієнтів, у 6 спостережень динаміки не було. При порівнянні двох груп хворих з МГ по відмінності з приводу динаміки зорових порушень отримано статистично достовірну різницю ($p = 0,037$).

Методика ендоскопічної трансфеноїдальної хірургії МГ дозволяє домогтися кращих показників поліпшення зору (у 83% пацієнтів, в яких до операції мали місце зорові порушення), ніж мікрохірургічні методики (у 72% пацієнтів при трансфеноїдальному мікрохірургічному видаленні та у 60% при транскраніальному видаленні) – рис. 5.7. При цьому частота випадків погіршення зорових функцій після ендоскопічного і мікрохірургічного видалення пухлин статистично достовірно відрізнялася ($p < 0,05$).

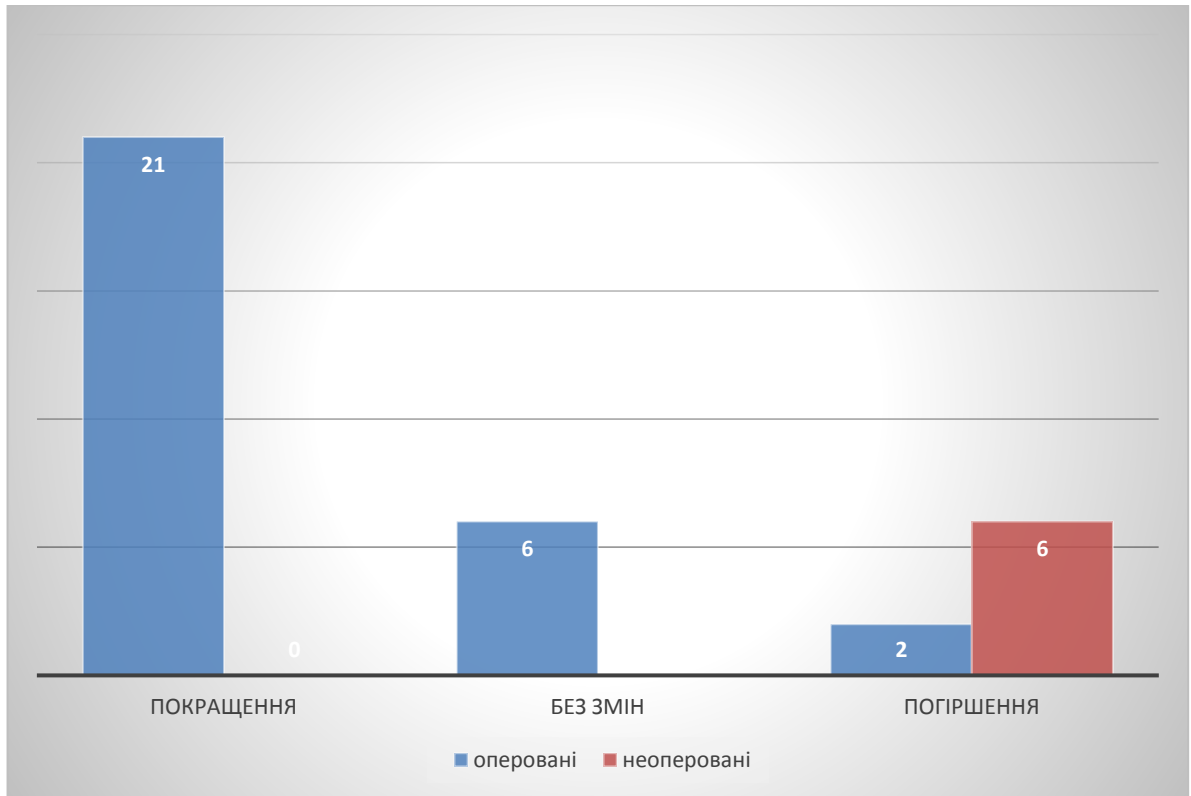


Рис. 5.6 Динаміка зорових розладів хворих з МГ через 6 місяців

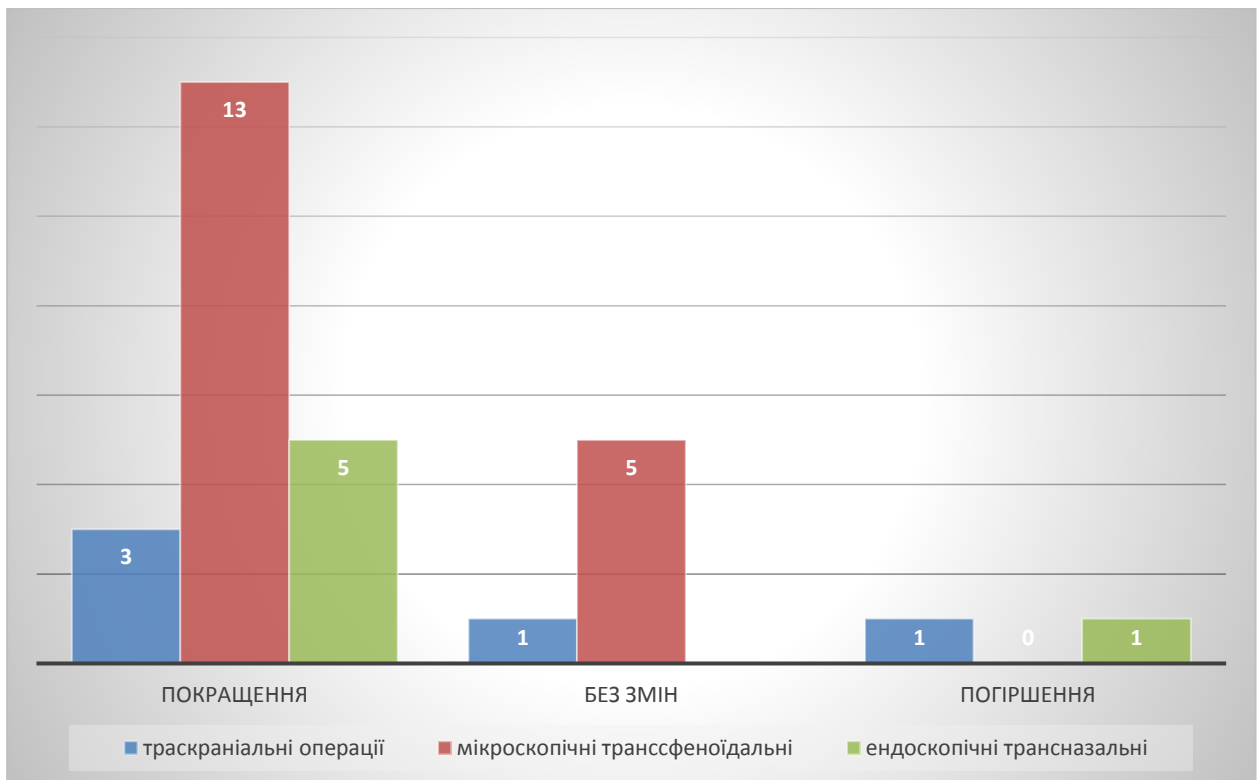


Рис. 5.7 Динаміка зорових розладів у хворих, прооперованих з приводу МГ

5.2.3. Виживання хворих з метастазами в гіпофіз, прогноз

У віддаленому періоді хворі спостерігалися 6 до 45 місяців (в середньому $19,6 \pm 11,9$ місяців). На момент закінчення дослідження 49 (67,1%) пацієнтів померли (Рис. 5.8). Прогресування первинного захворювання як причина смерті мало місце у 40 хворого (81,6%). МГ був причиною смерті лише у 3 хворих (6,1%). Ще у 6 хворих причина смерті була невідомою (12,3%). Термін загального виживання хворих на МГ становив $24,5 \pm 1,7$ місяців (Рис. 5.9). Загальне виживання оперованих нами хворих з приводу МГ було більшим ($25,8 \pm 2,6$), ніж у неоперованих хворих ($22,5 \pm 2,0$), проте ця відмінність не була статистично значуща ($p > 0,05$) – таблиця 5.13. Аналіз функції виживання оперованих та неоперованих хворих з МГ згідно методу Карпан-Меуер представлено на Рис. 6.

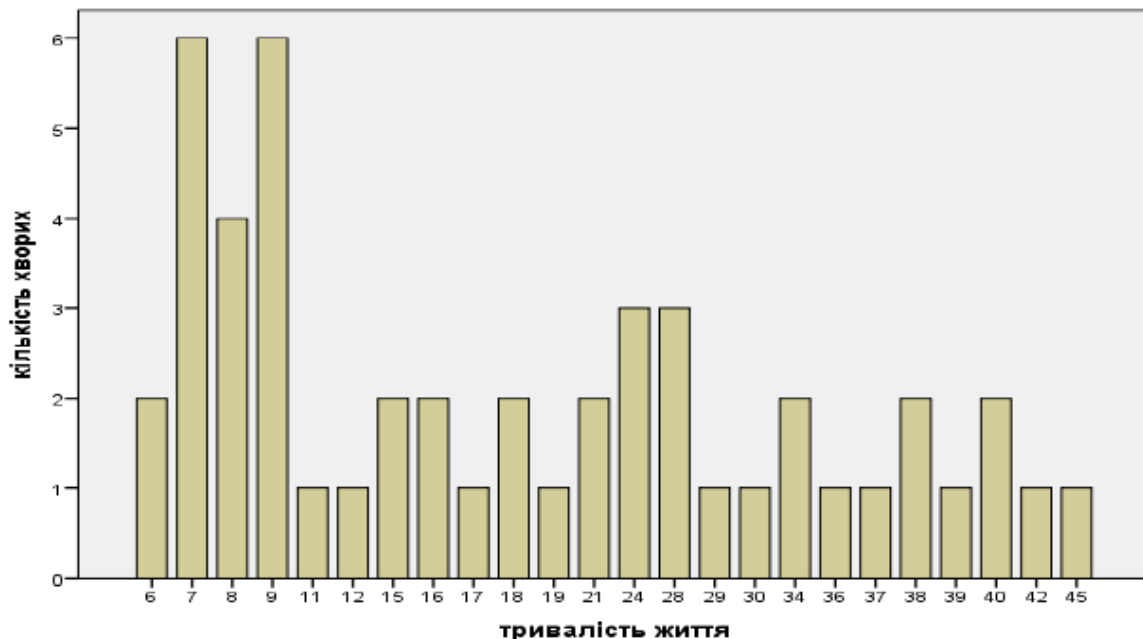


Рис. 5.8 Тривалість життя у хворих на МГ (дата летальності)
 (по абсцисі (x – кількість хворих) – одиниці;
 по ординаті (y – тривалість життя) – місяці)

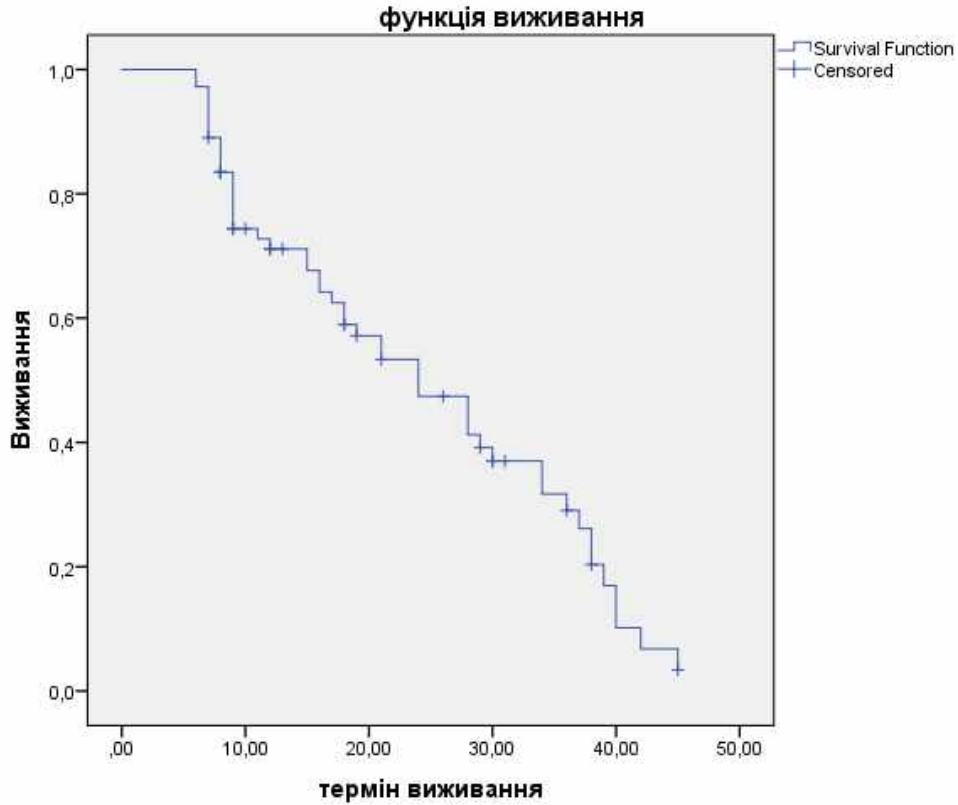


Рис. 5.9 Медіана виживання хворих, оперованих з приводу МГ (Kaplan-Meier)

Таблиця 5.13

Порівняння термінів медіани виживання у оперованих хворих з приводу МГ та неоперованих

| Групи хворих | Описові параметри | | | | Порівняння | |
|--------------|-------------------|------------|------------|-------------|------------|---------|
| | М | Std. Error | 95% ДІ | | Log Rank | |
| | | | Нижня межа | Верхня межа | χ^2 | p-value |
| Оперовані | 25,775 | 2,592 | 20,695 | 30,855 | | |
| Неоперовані | 22,510 | 2,027 | 18,538 | 26,483 | 1,581 | 0,209 |
| Загалом | 24,469 | 1,700 | 21,136 | 27,802 | | |

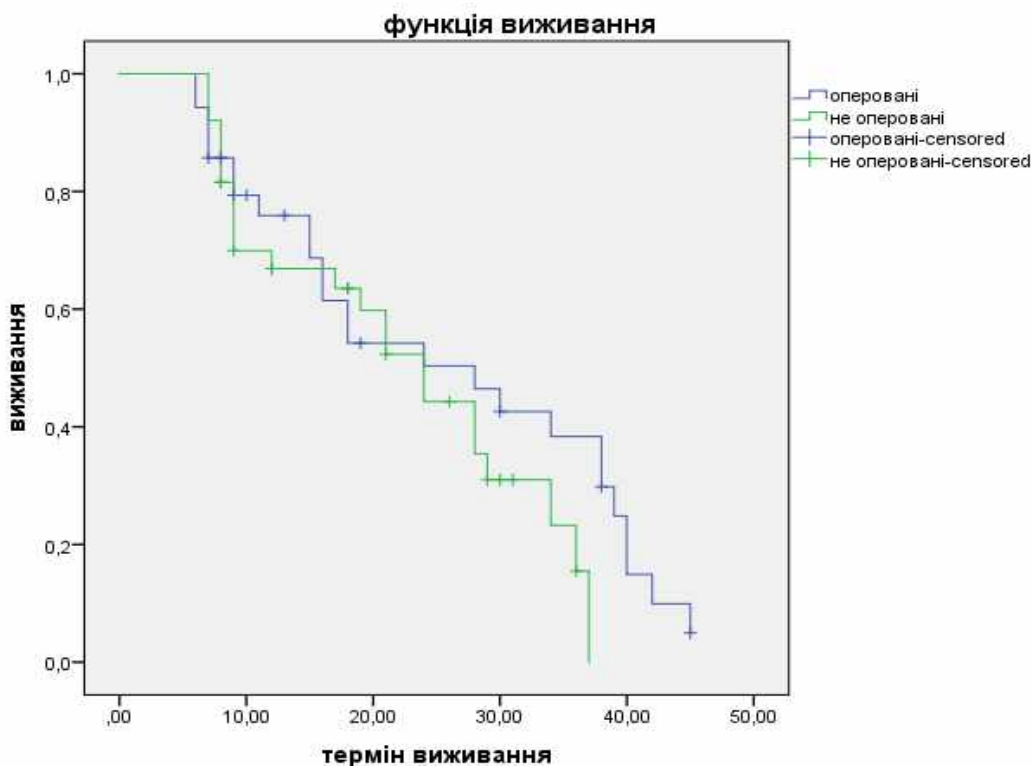


Рис. 5.10 Медіана виживання хворих, оперованих з приводу МГ та неоперованих (Kaplan-Meier)

Виживання хворих, видалення МГ у яких було тотальним було найбільшим – $27,5 \pm 6,4$ місяці, у хворих, в яких втручання обмежалося біопсією найменшим $22,5 \pm 10,9$ місяців. Проведений однофакторний регресійний аналіз показав, що у наших хворих радикальність хірургічного втручання на загальне виживання хворих теж не впливала (таблиця 5.14).

Таблиця 5.14

Порівняння термінів загального виживання у хворих з різною радикальністю хірургічного втручання

| Радикальність | Описові параметри | | | | Порівняння груп | |
|---------------|-------------------|------------|------------|-------------|-----------------|---------|
| | М | Std. Error | 95% ДІ | | Log Rank | |
| | | | Нижня межа | Верхня межа | χ^2 | p-value |
| Тотально | 27,500 | 6,384 | 14,988 | 40,012 | 0.937 | 0.816 |
| Субтотально | 25,000 | 3,764 | 17,623 | 32,377 | | |
| Парціально | 26,082 | 4,435 | 17,389 | 34,775 | | |
| Біопсія | 22,500 | 10,960 | 1,018 | 43,982 | | |
| Загалом | 25,775 | 2,592 | 20,695 | 30,855 | | |

Аналіз функції виживання оперованих хворих з приводу МГ з різною радикальністю згідно методу Kaplan-Meier графічно представлено на Рис. 5.11

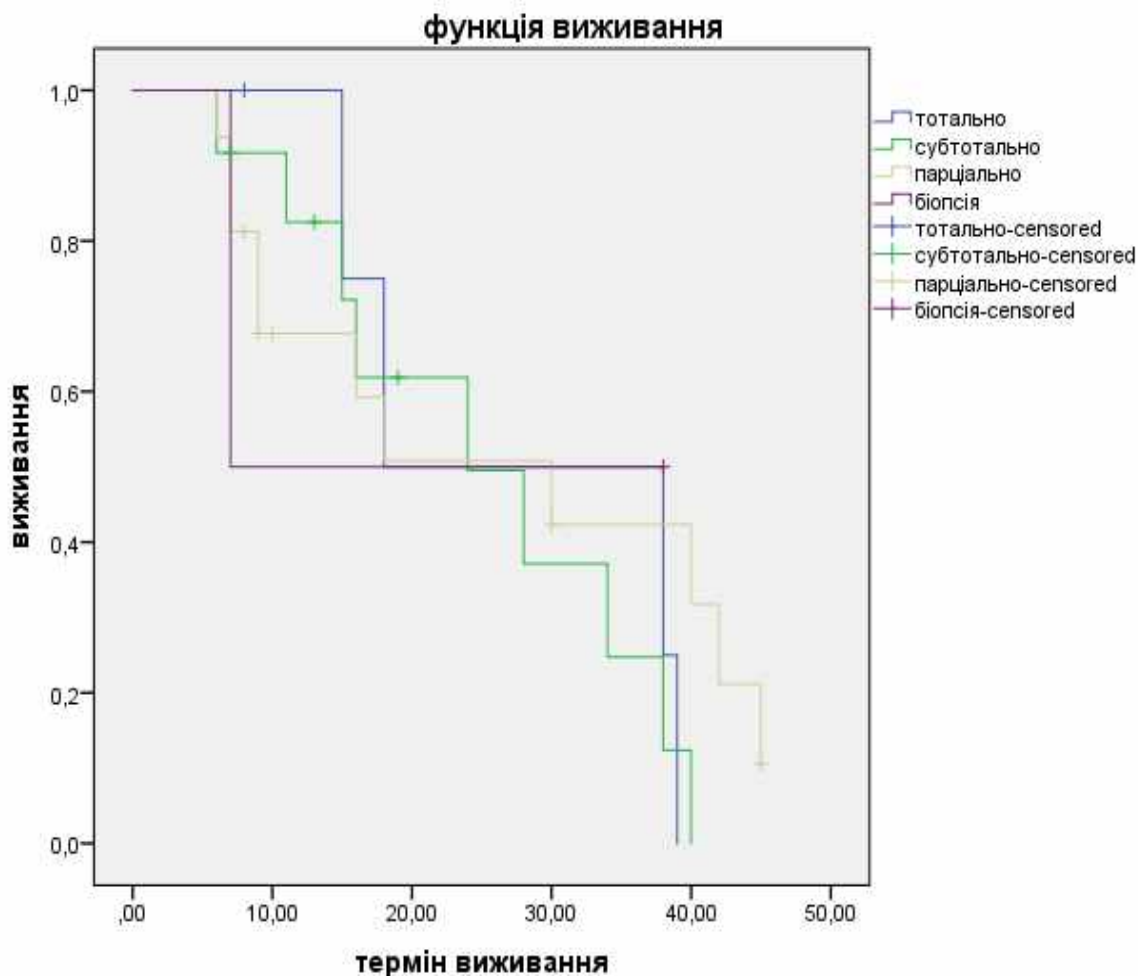


Рис. 5.11 Медіана виживання хворих, з різною радикальністю хірургічного втручання (Kaplan-Meier)

При проведенні однофакторного регресійного аналізу нами враховувалися демографічні, клінічні та хірургічні особливості 35 спостережень з метою виявлення предикторів загального виживання (таблиця 5.15). Статистично значимий вплив мали такі фактори, як стать пацієнтів ($p=0,001$) та ІК в післяопераційному періоді ($p=0,021$).

Таблиця 5.15

Оцінка параметрів впливу прогностичних факторів на загальне виживання хворих з МГ (однофакторний аналіз)

| Предиктор | HR | p-value | 95,0% ДІ для HR | |
|-------------------|--------|---------|-----------------|-------------|
| | | | Нижня межа | Верхня межа |
| Стать | 0,522 | 0,001 | 5,930 | 22,175 |
| Вік | 0,256 | 1,518 | 0,138 | -1,030 |
| Клінічна група | -0,268 | 0,120 | -10,351 | 1,252 |
| Гістологія | -0,168 | 0,334 | -2,143 | 0,750 |
| Радикальність | -0,043 | 0,806 | -6,645 | 5,202 |
| Доступ | -0,108 | 0,536 | -9,460 | 5,014 |
| ІК до операції | -0,247 | 0,152 | -15,881 | 2,580 |
| ІК після операції | 0,387 | 0,021 | 2,176 | 25,468 |

Аналіз сукупного впливу предикторів виживання хворих з МГ проводився методом пропорційних ризиків Кокса. Достовірність отриманої нами математичної моделі становила $p=0.003$ ($\chi^2=49,9$). Результати проведеного аналізу представлені в таблиці 5.16.

Таблиця 5.16

Оцінка параметрів впливу прогностичних факторів на змедіану виживання хворих з МГ (багатофакторний аналіз)

| Предиктор | p-value | HR | 95,0% ДІ для HR | |
|-------------------|---------|-------|-----------------|-------------|
| | | | Нижня межа | Верхня межа |
| Стать | 0,057 | 2,365 | 0,975 | 5,735 |
| ІК після операції | 0,012 | 5,538 | 1,448 | 21,184 |

Таким чином, аналіз результатів проведеного лікування хворих на МГ показав, що збільшення терміну загального виживання у оперованих пацієнтів порівняно із неоперованими хоча й мало місце, але не було статистично значимим. Такий результат дослідження вказує на те, що тривалість життя онкологічних хворих з МГ в першу чергу визначається контролем основного захворювання. Тривалість життя хворих із МГ визначалася віком хворих, інтервалом між моментом діагностики ракового захворювання та появою МГ, контролем основного захворювання, розміром пухлини, проведенням променевої терапії.

При виставленні показів до хірургічного втручання з приводу МГ слід дотримуватись принципу індивідуалізації. При обґрунтованості показів, методів хірургічного втручання та об'єму видалення можна суттєво покращити якість життя у хворих на МГ. Найкращих результатів вдається досягти у хворих молодшого віку, жіночої статі, з контрольованим основним онкологічним захворюванням, з гарним доопераційним неврологічним статусом та якістю життя, в яких проведено радикальну операцію. Радикальність видалення МГ визначалася такими факторами, як розміри пухлини та поширеність в печеристу пазуху.

Динаміка клінічних проявів у хворих з МГ є більш показовою у віддаленому післяопераційному періоді, що пов'язано як із тривалим періодом відновлення

функції невральних структур селярної ділянки після хірургічного втручання, так і з результатами проведених відновлювально-реабілітаційних заходів.

Позитивна динаміка якості життя хворих з МГ перед усім пов'язана із регресом зорових порушень, локального больового синдрому, в меншій мірі окорухових порушень. Регресу чи вираженості проявів гормональних розладів, таких, як нецукровий діабет та гіпопітуїтаризм після хірургічного втручання не відбувається.

Прогноз для пацієнтів з МГ поганий, що зумовлено наступною стадійністю первинного раку. Нам відомо, що тільки 3 пацієнти померли від прогресування ураження гіпофіза. Невеликий, але все ж таки певний час виживання ракових хворих з МГ потребує зміни стратегії ведення цих хворих на всіх етапах - від моменту діагностики до передсмертного догляду з метою довгострокового забезпечення якості життя. У цьому контексті ми вважаємо виправданим обґрунтоване в певних ситуаціях хірургічне лікування а також терапію дисфункції гіпофізу, в тому числі гонадотропіном, кортизолом, тироксином, що рідко проводиться в комплексному веденні хворих з цією патологією.

Висновки до розділу 5

1. Найчастіше хірургічне лікування, враховуючі кровоточивість метастазів у гіпофіз, в серії з 35 оперованих хворих, обмежувалось субтотальним (12 випадків) або парціальним (16 випадків) видаленням пухлини.
2. Поліпшення зору після хірургічного лікування у пацієнтів з метастачним ураженням гіпофіза було у 19 хворих (65,5%), поліпшення окорухових функцій відбулось в 50% випадків.
3. Гіпопітуїтарний синдром та нецукровий діабет, після хірургічного лікування, залишились без змін.
4. Підвищення якості життя відбулось у 12 пацієнтів з 17, у яких ІК був менше 80.
5. При статистичній обробці результатів хірургічних втручань та виживаності хворих з метастазами в гіпофіз не виявлено статистично

значущої різниці по виживаності в групі оперованих та неоперованих пацієнтів, хоча загальне виживання оперованих нами хворих з приводу МГ було дещо більшим ($25,8 \pm 2,6$ міс), ніж у неоперованих хворих ($22,5 \pm 2,0$ міс). Тривалість життя хворих з даною патологією впершу чергу визначається контролем основного захворювання.

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях автора:

- Тесленко ДС, Гук МО, Мумлев АО, Яцик ВА, Оконський ДІ, Аксьонов РВ. Особливості хірургії метастатичних уражень гіпофіза. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2017; №3(21):34-40 DOI 10.26683/2304-9359-2017-3(21)-34-43.
- Гук МО, Тесленко ДС, Мумлев АО, Яцик ВА, Оконський ДІ, Аксьонов РВ, Кубряк ДВ. Метастатичне ураження гіпофіза. Особливості діагностики та застосування хірургічного лікування. Український нейрохірургічний журнал. 2018; №1:78-83

ПІДСУМКИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Метастатичні ураження гіпофіза - збірне поняття, що об'єднує різні за походженням, гістологічною структурою, клінічним перебігом і результатами лікування злоякісні пухлини, первинної локалізацією є пухлини поза головним мозком. Метастатичне ураження гіпофіза (як і головного мозку) - це завжди IV стадія пухлинного процесу за класифікацією TNM - M1.

Незважаючи на низьку захворюваність на МГ, частота повідомлень присвячених цій патології залишається незмінно високою протягом останніх десятиліть. Але ці повідомлення представлені головним чином поодинокими звітами про випадки захворювання або нечисельними серіями спостережень [15, 23, 30, 34]. Великі дослідження, в яких згадуються МГ, як правило присвячені проблемі основного захворювання, наприклад раку молочної залози, раку легень, або аналізують результати проведених автопсій. Цілеспрямованих великих досліджень, повністю присвячених епідеміології, діагностиці, лікуванню МГ не велося. Також в літературі мало уваги приділено вивченню факторів, що безпосередньо впливають на виживання хворих з даною патологією. Крім того, малодослідженими є і самі результати лікування хворих на МГ, особливо в довготривалій перспективі, що і спонукало нас до проведення даного дослідження.

В нашій роботі основу покладено результати лікування та спостереження 73 хворих з МГ, які знаходились на лікуванні та спостереженні в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України» з 2005 до 2015 року.

Діагноз МГ гістологічно підтверджено в 35 хворих (47,9%). Ці пацієнти були класифіковані як "діагностована група" (надалі – I група). Серед пацієнтів, у яких діагноз МГ верифіковано гістологічно онкологічний анамнез мав місце у 23 спостережень (65,7%). У 12 спостережень (34,3%) діагноз об'ємного ураження гіпофіза до хірургічного втручання виставлявся на основі даних нейровізуалізуючих методів діагностики, але відомостей про онкологічне захворювання в анамнезі не було.

В інших 38 пацієнтів (52,1%), МГ був поставлений діагноз на основі результатів нейровізуалізації, клінічних проявів, клінічного перебігу, а також збільшення пухлинних маркерів крові і комбінації цих факторів. Ці гістологічно неверифіковані пухлини були класифіковані як II група. Всі ці пацієнти знаходилися на диспансерному спостереженні по онкологічному захворюванню за місцем проживання

Серед 35 хворих, які представляли I групу найбільш частою первинною пухлиною був рак легенів (34,3%), молочних залоз (22,9%), нирки (8,6%), прямої кишки, простати, крові (всі по 5,7%). У чоловіків цієї групи рак легені був найбільш частою первинною пухлиною (52,9%), а потім нирки, пряма кишка, простата (всі по 11,7%). Рак молочної залози був найбільш частим місцем первинного росту (44,4%) у осіб жіночої статі, наступним за частотою рак легень (16,6%), слідом гортані, крові, нирки, підшлункова залоза, меланома (всі по 5,5%). Статистично достовірно значущим було переважання в осіб чоловічої статі раку легень а у жінок раку молочної залози, як первинних локалізацій ($p=0,037$). За первинною локалізацією пухлини наші клінічні групи між собою не відрізнялися ($p=0,121$) – таблиця 1. В найбільших серіях досліджень, присвячених МГ теж вказується на рак легень та молочної залози, як на основні локалізації основного процесу, що призводить до метастатичного ураження гіпофіза.

Серед оперованих нами пацієнтів з приводу МГ вік хворих коливався від 26 до 72 років із середнім значенням $56,4 \pm 1,8$ років. Найбільш поширеною віковою групою була група від 61 до 70 років – 11 спостережень. Середній вік у групі неоперованих хворих становив $58,3 \pm 1,6$ років. Найбільш поширеною віковою групою також була група від 61 до 70 років. Статистично відмінної різниці між пацієнтами двох груп по віковій ознаці не було ($p>0,05$). Середній вік пацієнтів чоловічої статі був $60,8 \pm 2,4$ років, а у пацієнтів жіночої статі $52,2 \pm 2,1$ років. Розподіл осіб різної статі в обох групах за віковою ознакою теж статистичної значимості не мав.

Таблиця 1

Розподіл спостережень різних дослідних груп за локалізацією первинного вогнища

| Первинний процес | I група | | II група | | p-value |
|--------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|---------|
| | n | % | n | % | |
| Гортань | 1 | 2,9 | 1 | 2,6 | 0,215 |
| Легені | 12 | 34,3 | 14 | 36,8 | 0,314 |
| Меланома | 1 | 2,9 | 1 | 2,6 | 0,421 |
| Молочна залоза | 8 | 22,9 | 8 | 21,1 | 0,251 |
| Нирка | 3 | 8,6 | 3 | 7,8 | 0,221 |
| Печінка | 1 | 2,9 | 2 | 5,2 | 0,071 |
| Підшлункова залоза | 1 | 2,9 | 1 | 2,6 | 0,421 |
| Простата | 2 | 5,7 | 3 | 7,8 | 0,189 |
| Пряма кишка | 2 | 5,7 | 2 | 5,2 | 0,531 |
| Шлунок | 2 | 5,7 | 1 | 5,2 | 0,531 |
| Щитоподібна залоза | 2 | 5,7 | 1 | 5,2 | 0,531 |
| всього | 35 | 100,0 | 38 | 100,0 | |

Інтервал між виявленням МГ і появою первинної пухлини був відомим у всіх 73 спостереженнях. Виявлення МГ передувало діагнозу первинної пухлини у 15 з 73 випадків (20,5%). В інших 58 пацієнтів, середній інтервал між первинним діагнозом початкового раку і виявлення МГ $2,8 \pm 3,9$ років.

Розподіл спостережень за місцем похідного росту, віком, статевою ознакою у групах оперованих та неоперованих хворих (II група) був приблизно однаковим, що дозволяє нам стверджувати про однорідність груп порівняння та контролю.

Клінічна симптоматика на момент діагностики МГ у наших хворих була надзвичайно різноманітною: порушення зору в 35 (47,9%) пацієнтів, нецукровий діабет в 27 (36,9%) пацієнтів, недостатність функції аденогіпофіза в 16 (21,9%) пацієнтів, офтальмоплегія в 21 (28,8%) спотережень, астено-вегетативний синдромом в 15 (20,5%), біль в 13 (17,8%), нудота / блювання в 5 (6,8%), втрата апетиту в 2 (2,7%) хворих, епіприступи в 1 (1,4%) хворого. Було помітно, що симптоми, які рідко можна спостерігати при аденомах гіпофіза, таких як нецукровий діабет і офтальмоплегія були частими у наших хворих з МГ. Високу частоту гіпопітуїтаризму та проявів нецукрового діабету при МГ вказують в своїх дослідженнях Schleich FI et al 2005 [17; 26; 34; 52; 63; 71; 82]. Значну роль окоруховим розладам, як специфічним симптомам МГ відводять Fassett DR et al 2004 [17; 26; 34; 52; 63; 71; 82].

У групі прооперованих хворих з приводу МГ симптоми на момент звернення в стаціонар були наступними – порушення зору в 29 (80,6%), нецукровий діабет в 20 (57,1%), недостатність функції аденогіпофіза в 14 (40,0%), офтальмоплегія в 18 (51,4%), астено-вегетативний синдромом в 8 (22,9%), біль в 11 (31,4%), нудота / блювання в 4 (11,4%), епіприступи в 1 (2,8%) спостереження. Група неоперованих хворих характеризувалася відносно безсимптомним перебігом захворювання на МГ. Проведений статистичний аналіз розподілу кожного симптому у двох групах продемонстрував повну їх різноманітність (у всіх парах порівнянь $p < 0,05$).

Таким чином, велика тривалість періоду від діагнозу ракового захворювання до моменту верифікації МГ свідчить про відносно пізню появу метастазу в гіпофізі. Незважаючи на це, МГ характеризуються швидкими темпами росту. Також звертає на себе увагу висока частка хворих із безсимптомним перебігом МГ – у нашій серії такі хворі мали значну чисельну перевагу у групі хворих, яким покази до проведення хірургічного втручання не були виставлені. Щодо первинного вогнища пухлини, то найчастіше метастази в гіпофізі мають легенево походження. Серед наших спостережень мав місце сильний кореляційний зв'язок між локалізацією первинного вогнища, що зумовило МГ та статтю пацієнтів: у чоловіків – це рак легень, у жінок – рак молочної залози. Ще однією демографічною особливістю МГ

є їх поява у осіб зрілого та старечого віку. Клінічний перебіг у хворих на МГ характеризувався високою частотою зорових порушень, окорухових розладів, ендокринологічних симптомів, таких як нецукровий діабет, гіпопітуїтаризм. В значній мірі клінічна симптоматика була зумовлена швидкими темпами росту, великими розмірами МГ, частим поширенням в печеристу пазуху та такими топографічними особливостями, як ураження задніх відділів гіпофізу та стебла. Діагностика метастатичних пухлин комплексна, так як жоден з методів діагностики не має виняткову специфічність. Характерними ознаки МГ при проведенні нейровізуалізуючих методів діагностики є: великі розміри МГ, ураження нейрогіпофіза, стебла, гантелеподібна форма, часте поширення в печеристу пазуху, геморагічні порушення в пухлині

В нашому дослідженні хірургічне лікування з приводу МГ пропонувалося хворим, яким ще можна було проводити радикальне хірургічне втручання з приводу основного захворювання (II клінічна група) та хворим, які вже пройшли радикальне хірургічне втручання з приводу основного захворювання і знаходилися на стадії клінічної ремісії. Приблизно у третини хворих онкологічний анамнез до операції був відсутнім. Всі хворі мали специфічні клінічні симптомокомплекси, характерні для уражень структур селярної ділянки. Таким чином, на основі аналізу клінічних проявів, анамнезу захворювання та даних нейровізуалізуючих методів діагностики можемо навести діагностичний алгоритм, який визначатиме тактику ведення хворих на МГ – рис. 7

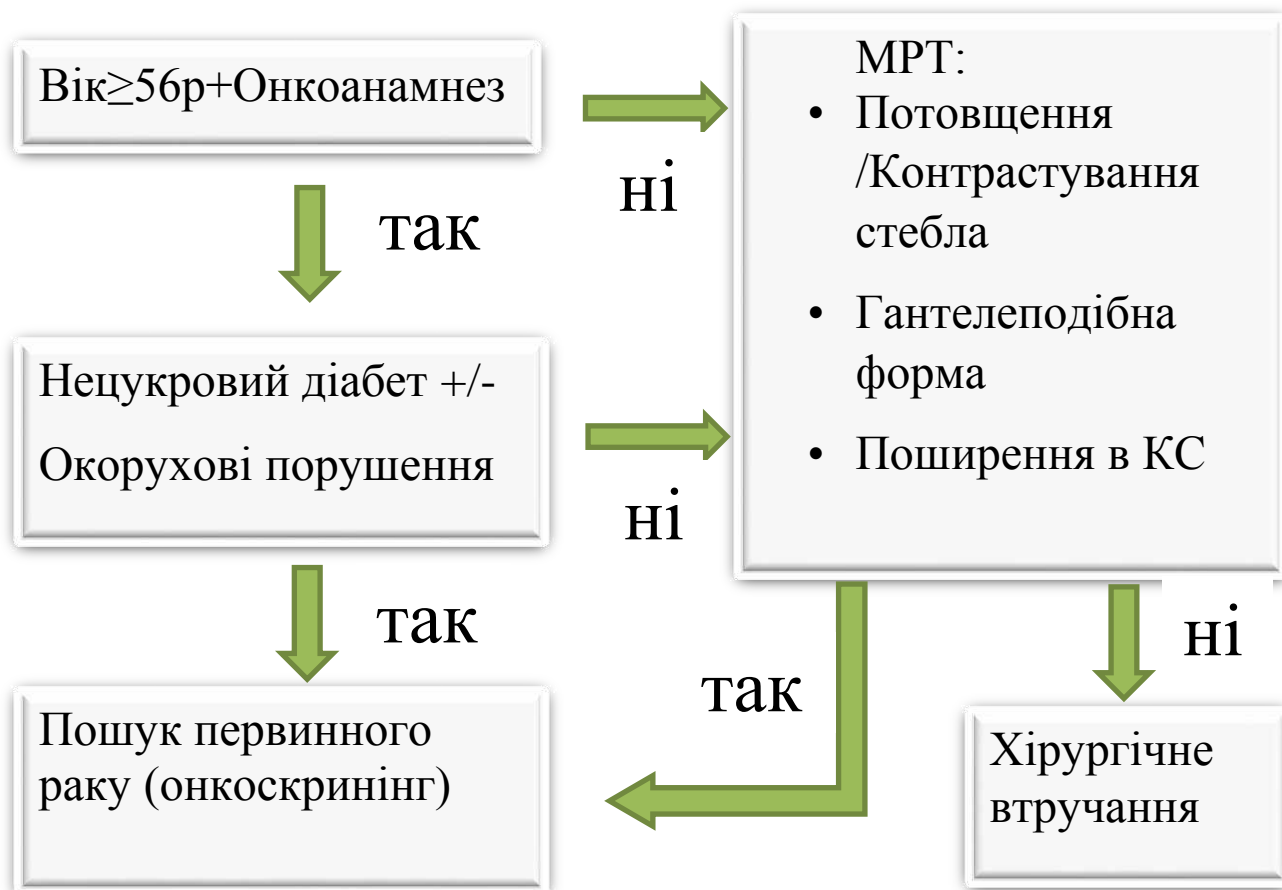


Рис. 1 Схема обстеження у хворих з підозрою на МГ

При плануванні хірургічного втручання у хворих на МГ ми ставили за мету видалити МГ, як фактор, що зумовлює компресію, руйнування, створити внутрішньочерепну декомпресію, гістологічно верифікувати діагноз;

Хірургічне лікування при МГ було показано при наявності МГ, прилеглого до зорового перехресту із наявністю зорових порушень, при локальному прогресуючому больовому синдромі, при МГ з наявністю мас-ефекту, при наявності об'ємного утвору гіпофіза з невідомою гістологією

Показами для невідкладної госпіталізації в нейрохірургічний стаціонар пацієнта були: різке (до 0,1-0,2) і швидке (менше місяця) зниження зорових функцій одного або обох очей на тлі хіазмального синдрому; інсультподібний перебіг МГ.

Протипоказанням для проведення нейрохірургічного втручання при МГ є декомпенсована соматична патологія на термінальних стадіях ракового захворювання.

Видалення об'ємного утворення гіпофіза з різним ступенем радикальності мало місце у спостережень 30 (85,8%). Наявність супутнього метастатичного ураження півкульової локалізації зумовлювало проведення двохетапного хірургічного втручання: видалення внутрішньомозкової пухлини та об'ємного утвору ТС – 3 спостереження (8,6%). Заплановану діагностичну біопсію було виконано у 2 пацієнтів (5,6%).

Вибір хірургічного доступу та методики видалення МГ визначався особливостями його топографії, напрямку поширення, розмірів, міри ураження суміжних невральних-судинних структур. Переважна більшість хворих була прооперована з трансфеноїдального доступу. Застосування ендоскопічних технологій дозволяло забезпечити більшу радикальність та меншу травматичність хірургічних втручань з приводу МГ. Клінічний перебіг МГ досить іноді вимагав проведення хірургічних втручань в ургентному порядку, що було зумовлено інсультподібним розвитком захворювання та появою ліквореї внаслідок ерозії підлеглих кісткових структур.

Тотального видалення вдалося досягнути в 5 спостережень (14,3%), субтотального – в 12 (34,3%), парціального – в 16 (45,7%). У 2 спостережень (5,7%) проведення хірургічного втручання з самого початку планувалося в об'ємі біопсії.

Найбільшій радикальності хірургічного втручання вдалося досягнути у хворих, оперованих трансфеноїдальним мікроскопічним доступом – 4 спостереження (20,0%). Серед хворих, видалення МГ в яких проводилося із застосуванням ендоскопічної техніки тотального видалення вдалося досягнути лише в 1 випадку (12,5%).

Проведений нами однофакторний аналіз впливу різних факторів на радикальність хірургічного втручання з приводу МГ показав, що мав місце вплив розміру метастазу, його поширеності, кровоточивості та щільності пухлинної тканини, ураження печеристої пазухи, належність до певної клінічної групи (всі

кореляції з достовірністю на рівні $p < 0,05$). Кращі показники радикальності мали місце при менших розмірах МГ, при незначному поширенні в верх та вниз від діафрагми турецького сідла, незначній кровоточивості метастазу, відсутності поширення в печеристу пазуху, у хворих 3 клінічної групи.

При створенні багатофакторної моделі впливу різних особливостей МГ на радикальність хірургічного втручання в рівняння логістичної регресії були включені лише підвищена кровоточивість метастатичного ураження, поширення в печеристу пазуху та висока щільність пухлини (як інтраопераційна знахідка). Достовірність моделі впливу вказаних факторів при проведенні бінарного логістичного регресійного аналізу (тотальне-субтотальне видалення/парціальне-біопсія) становила $p = 0.032$.

У нашому дослідженні 6 пацієнтів (17.1%) мали нормальну гостроту і поля зору. У даній групі хворих негативної динаміки зорових функцій після операції не було виявлено в жодному випадку.

У 19 хворих (65,5%) досягнуто поліпшення зору. Погіршення зору виявлено у 2 пацієнтів (6.9%), не відзначено будь-якої динаміки у 8 хворих (27,6%).

У 7 хворих з легкими зоровими порушеннями в доопераційному періоді результатом хірургічного втручання стала нормалізація функції зорового нерва. Поліпшення зору в післяопераційному періоді спостерігалось у 10 хворих із зоровими порушеннями середнього ступеня. З 10 хворих, у яких вихідний рівень зорових порушень був важким покращення наступило у 4 пацієнтів. Порівняння двох залежних вибірок (хворі до - та післяоперації) продемонструвало статистичну значимість покращення зорових розладів прооперованих нами хворих - $z = 5,2$ при $p = 0,000$. І навпаки – погіршення функції зорових нервів (2 хворих) при проведенні статистичного аналізу статистичної значимості не мало.

У досліджуваній групі серед пацієнтів з початково наявними окооруховими порушеннями (18 хворих), поліпшення після операції наступило в 9 спостережень (50,0%), не було динаміки у 6 пацієнтів (33,3%), погіршення відбулося в 3 випадках (16,7%). З 17 хворих без окоорухових порушень до операції в 4 випадках (23,5%) відзначена поява окоорухових порушень після операції. Порівняння двох залежних

вибірок (хворі до- та післяоперації) продемонструвало значимість покращення розладів окорухових нервів - $T=4,2$ при $p=0,041$. І навпаки – погіршення функції зорових нервів (3 хворих) при проведенні статистичного аналізу статистичної значимості не мало.

Серед 9 пацієнтів, у яких були виявлені порушення функції гілок трійчастого нерва до операції, у 7 хворих відзначено поліпшення (100%) у вигляді зменшення оніміння в зоні іннервації нерва та/або регресі больового синдрому.

Динаміка ендокринного статусу оцінювалася по зміні рівня гормонів, а також по динаміці - були до операції або з'явилися після операції - гіпопітуїтарних (гіпокортицизм, гіпотиреоз, пангіпопітуїтаризм) і водно-електролітних порушень. В післяопераційному періоді у хворих з наявним до операції гіпопітуїтарними порушеннями, не відзначено зміни ступеня вираженості пітуїтарної недостатності. Погіршення ендокринного статусу було пов'язано з появою гіпотиреозу, гіпокортицизма і спостерігалось у 3 хворих. В післяопераційному періоді нецукровий діабет з'явився у 4 пацієнтів у яких він був відсутнім. У 20 хворих, в яких нецукровий діабет мав місце до операції, після операції він залишився без змін.

З 18 хворих, прооперованих з приводу МГ в ранньому післяопераційному періоді якість життя, оцінена згідно шкали Карновського >80 стан не погіршилася у 17 пацієнтів, у 1 якість життя погіршилась. З 17 хворих, в ранньому післяопераційному періоді якість життя яких до операції становила менше 80 балів згідно шкали Карновського, стан не змінився у 5 пацієнтів, у 12 якість життя покращилась. Статистичний аналіз, проведений з метою порівняння ІК у групі наших хворих в доопераційному та післяопераційному періодах (порівняння середніх показників двох залежних вибірок) продемонстрував статистичну значимість покращення якості життя прооперованих нами хворих - $z=-3,051$ при $p=0,002$. З метою виявлення факторів, що впливали на якість життя прооперованих нами хворих нами проведено одно- та багатофакторний аналіз. При проведенні попарного бінарного логістичного аналізу нами встановлено залежність ІК від ІК до операції ($p=0,014$), статі ($p=0,028$), клінічної групи ($p=0,038$), наявності

апоплексії ($p=0,038$), функції зорового нерва ($p=0,045$), окорухових нервів ($p=0,021$) та трійчастого нерва ($p=0,011$) в післяопераційному періоді. При проведенні багатofакторного аналізу предикторів ІК в післяопераційному періоді до уваги бралися лише ті фактори, які в результаті однофакторного аналізу виявилися суттєвими. Таким чином узагальнена модель прогностичних факторів, які впливали на якість життя хворих включала тільки ІК на доопераційному етапі та функцію зорового нерва в післяопераційному періоді.

На нашому матеріалі після транскраніальних операцій назальної ліквореї не було в жодному випадку. Після проведених мікрохірургічних трансфеноїдальних операцій дане ускладнення спостерігалось в 3 випадках. Менінгітів у групах ендоскопічного та транскраніального видалення не було.

Оцінка якості життя хворих, прооперованих з приводу МГ, оцінена згідно шкали Карновського була більш об'єктивною саме у віддаленому післяопераційному періоді, коли мав місце регрес наслідків хірургічної травми, дали про себе знати результати відновної та реабілітаційної терапії, відбулася нормалізація функції невральних структур в повному об'ємі. Загалом, $ІК > 80$ балів у віддаленому післяопераційному періоді мав місце у 32 хворих. Покращення наступило у 15 хворих, у 17 якість життя не погіршилась.

Ведення хворих на МГ в післяопераційному періоді повинно носити комплексний мультидисциплінарний характер. В першу чергу повинен проводитись контроль або корекція основного ракового захворювання (хірургічне втручання, променева, хіміотерапія), яке і визначає основний прогноз у хворих з даною патологією. З іншого боку необхідно продовжити лікування ураження селярної ділянки – провести променеве лікування, замісну гормональну терапію а також за необхідності комплекс реабілітаційно-відновлювальних заходів, спрямованих на кінцеве покращення якості життя таких хворих.

Погляди більшості дослідників щодо загального виживання хворих з МГ характеризуються одностайністю щодо його тривалості та залежності від проведеного хірургічного втручання. Прогноз для пацієнтів з МГ, але не через селярну локалізацію процесу, а через наступні стадії первинного раку. Крім того,

на момент постановки діагнозу, більш ніж у половини пацієнтів мають місце системні метастази. Медіана виживання в різних серіях коливається від 6 до 11 місяців; виживання рідко перевищує 3 роки [13; 23; 43; 57; 63; 76]. Однак в серії Моріта та ін 1993р., з 36. пацієнтів вижили протягом 5 років після діагностики МГ [20]. В нашому дослідженні хворі спостерігалися 6 до 45 місяців (в середньому $19,6 \pm 11,9$ місяців). На момент закінчення дослідження 49 (67,1%) пацієнтів померли. Прогресування первинного захворювання як причина смерті мало місце у 40 хворого (81,6%). МГ був причиною смерті лише у 3 хворих (6,1%). Ще у 6 хворих причина смерті була невідомою (12,3%). Термін загального виживання хворих на МГ становив $24,5 \pm 1,7$ місяців. Загальне виживання оперованих нами хворих з приводу МГ було більшим ($25,8 \pm 2,6$), ніж у неоперованих хворих ($22,5 \pm 2,0$), проте ця відмінність не була статистично значуща ($p > 0,05$).

Результати проведених раніше досліджень показали відсутність впливу радикальності хірургічного втручання з приводу МГ на виживання хворих з даною патологією [5-11; 22-28; 35; 39-44; 52; 62; 74; 85]. У нашій серії виживання хворих, видалення МГ у яких було тотальним було найбільшим – $27,5 \pm 6,4$ місяці, у хворих, в яких втручання обмежилось біопсією найменшим $22,5 \pm 10,9$ місяців. Проведений однофакторний регресійний аналіз показав, що радикальність хірургічного втручання на загальне виживання хворих теж не впливала.

При проведенні регресійного аналізу нами враховувалися всі доступні демографічні, клінічні та хірургічні особливості 73 спостережень з метою виявлення предикторів загального виживання. Статистично значимий вплив мали тільки стать пацієнтів ($p = 0,001$) та ІК в післяопераційному періоді

Таким чином, аналіз результатів проведеного лікування хворих на МГ показав, що збільшення терміну загального виживання у оперованих пацієнтів порівняно із неоперованими хоча й мало місце, але не було статистично значимим. Отриманий результат дослідження вказує на те, що тривалість життя онкологічних хворих з МГ в першу чергу визначається контролем основного захворювання.

При обґрунтованості показів, методів хірургічного втручання та об'єму видалення можна суттєво покращити якість життя у хворих на МГ. В цілому

кращих результатів вдається досягти у хворих молодшого віку, жіночої статі, з контрольованим основним онкологічним захворюванням, з гарним післяопераційним неврологічним статусом та якістю життя, в яких проведено видалення МГ в повному об'ємі. Позитивна динаміка якості життя хворих з МГ перед усім пов'язана із регресом зорових порушень, локального больового синдрому, в меншій мірі окорухових порушень. Регресу чи вираженості проявів гормональних розладів, таких, як нецукровий діабет та гіпопітуїтаризм після хірургічного втручання не відбувається.

ВИСНОВКИ

1. Метастатичне ураження гіпофіза (метастаз в гіпофіз) є рідкісною патологією. Частота якої 0,93% діагностованих пухлин селярної області, з'являється на пізніх стадіях ракового захворювання. Середній інтервал між первинним діагнозом початкового раку і виявлення метастазу в гіпофіз $33,6 \pm 10,8$ місяців.
2. Характерними клінічними проявами є порушення зору в 29 (80,6%), нецукровий діабет в 20 (57,1%), недостатність функції аденогіпофіза в 14 (40,0%), офтальмоплегія в 18 (51,4%), головний біль в 11 (31,4%).
3. Діагностика метастазів в гіпофіз є комплексною та включає деталізоване томографічне обстеження при підозрі на метастаз в гіпофіз. Провідним методом нейровізуалізації є МРТ головного мозку з в/в контрастуванням та МСКТ головного мозку. Специфічними МР-ознаками є гантелеподібна форма пухлини, поширення на печеристу пазуху, а МСКТ-ознаками – руйнація кісток селярної області.
4. Застосування хірургічного лікування є обмеженим, а покази до нього індивідуальні: наявність метастазів в гіпофіз, прилеглого до зорового перехресту із наявністю зорових порушень, при локальному прогресуючому больовому синдромі, при необхідності верифікації пухлинного процесу.
5. Показами для невідкладної госпіталізації в нейрохірургічній стаціонар пацієнта були: різке (до 0,1-0,2) і швидке (менше місяця) зниження зорових функцій одного або обох очей на тлі хіазмального синдрому; назальна лікворея, що розвинулася в результаті руйнування метастазами в гіпофіз кісток основи черепа і твердої мозкової оболонки; крововилив в метастази в гіпофіз з розвитком гострої компресією опто-хіазмального комплексу та дієнцефальних структур.
6. Вибір хірургічного доступу та методики видалення метастазів в гіпофіз визначався його розмірами та особливостями його поширення в печеристу пазуху. На радикальність проведеного хірургічного втручання впливає розмір метастазу, щільність пухлинної тканини, ступеню ураження печеристої пазухи, належність до певної клінічної групи (всі кореляції з достовірністю на рівні $p < 0,05$). Кращі

показники радикальності мали місце при менших розмірах метастазів в гіпофіз, при незначному поширенні вгору та вниз від діафрагми турецького сідла, відсутності поширення в печеристу пазуху, у хворих 3 клінічної групи. Супраселлярне-супрадіафрагмальне, а також поширення метастазів в гіпофіз в печеристу пазуху визначено як основна причина зниження радикальності видалення МГ ($p < 0,05$).

7. При статистичній обробці результатів хірургічних втручань та виживаності хворих з метастазами в гіпофіз не виявлено статистично значущої різниці по виживаності в групі оперованих та неоперованих пацієнтів, хоча медіана виживання оперованих нами хворих з приводу метастазів в гіпофіз було дещо більшим ($25,8 \pm 2,6$ міс), ніж у неоперованих хворих ($22,5 \pm 2,0$ міс). Тривалість життя хворих з даною патологією в першу чергу визначається контролем основного захворювання. Покращення якості життя спостерігалось в певних клінічних групах онкохворих з метастазами в гіпофіз, що зумовлено необхідністю зваженого підходу до застосування хірургічного лікування у пацієнтів з метастазами в гіпофіз.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При підозрі на наявність метастазу в гіпофіз хворого необхідно направляти до спеціалізованого нейрохірургічного стаціонару, де є можливість провести комплексне обстеження, встановити покази до хірургічного лікування, а також власне виконати хірургічне втручання.
2. Комплексне обстеження хворого з пухлиною мозку з метастазом в гіпофіз має включати такі базові нейровізуалізуючі методи діагностики, як спіральна комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, які мають різну діагностичну цінність та взаємодоповнюють один одного. Специфічними МР-ознаками є гантелеподібна форма пухлини, поширення на печеристу пазуху, а МСКТ-ознаками – руйнація кісток селярної області.
3. Хірургічні втручання спрямовані на видалення метастазів в гіпофіз та збереження функціональної цілісності оточуючих мозкових структур, є ефективним методом лікування хворих з даною патологією.
4. Методику хірургічного втручання слід обирати в залежності від загального стану хворого, клінічного перебігу захворювання, топографо – анатомічних особливостей метастазів в гіпофіз з врахуванням даних нейровізуалізуючих методів.
5. Нейрохірургічне лікування хворих з метастазами в гіпофіз повинно бути спрямоване, впершу чергу, на підвищення показників якості життя та зниження післяопераційної летальності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Rajpurohit A, Purandare N, Moiyadi A, Shetty P, Mahajan A, Kumar R, Yadav S, Munmudi N, Puranik A, Tibdewal A, Krishnarthy R, Ahuja A, Menon N, Noronha V, Joshi A, Patil VM, Prabhash K. Multidisciplinary brain metastasis clinic: is it effective and worthwhile? *Ecancermedicalsceince*. 2020 Nov 5;14:1136. doi: 10.3332/ecancer.2020.1136. PMID: 33281928; PMCID: PMC7685765.
2. Ng S, Boetto J, Rigau V, Raingeard I, Crampette L, Favier V, Poulen G. Pituitary metastasis of malignant melanoma misdiagnosed as pituitary adenoma: A case report and systematic review of the literature. *Neurochirurgie*. 2020 Nov;66(5):383-390. doi: 10.1016/j.neuchi.2020.06.129. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32777231.
3. Gandhi GY, Fung R, Natter PE, Makary R, Balaji KC. Symptomatic Pituitary Metastasis as Initial Manifestation of Renal Cell Carcinoma: Case Report and Review of Literature. *Case Rep Endocrinol*. 2020 Aug 18;2020:8883864. doi: 10.1155/2020/8883864. PMID: 32908722; PMCID: PMC7450332.
4. Hu HP, Sengupta A, Bowes D. Pituitary Metastasis of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma: A Case Report. *Cureus*. 2020 Mar 9;12(3):e7226. doi: 10.7759/cureus.7226. PMID: 32274284; PMCID: PMC7141799.
5. Bakhtiar Y, Hanaya R, Tokimura H, Hirano H, Oyoshi T, Fujio S, et al: Geometric survey on magnetic resonance imaging of growth hormone producing pituitary adenoma. *Pituitary*. 2014 Apr;17(2):142-9. doi: 10.1007/s11102-013-0479-z. PubMed PMID: 23504370.
6. Bellew S, Del Rosso JQ, Kim GK. Skin cancer in asians: part 2: melanoma. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009 Oct;2(10):34-6. PubMed PMID: 20725572; PubMed Central PMCID: PMC2923934.
7. Branch CL Jr, Laws ER Jr. Metastatic tumors of the sella turcica masquerading as primary pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987 Sep;65(3):469-74. PubMed PMID: 3624409. DOI: 10.1210/jcem-65-3-469.

8. Chiang MF, Brock M, Patt S. Pituitary metastases. *Neurochirurgia (Stuttg)*. 1990 Jul;33(4):127-31. PubMed PMID: 2203980. DOI: 10.1055/s-2008-1053571.
9. Committee of the Brain Tumor Registry of Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984-2000). *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2009;49 Suppl:PS1-96. PubMed PMID: 23914398.
10. Duchen LW. Metastatic carcinoma in the pituitary gland and hypothalamus. *J Pathol Bacteriol*. 1966 Apr;91(2):347-55. PubMed PMID: 5918618. DOI: 10.1002/path.1700910208.
11. Fassett DR, Couldwell WT. Metastases to the pituitary gland. *Neurosurg Focus*. 2004 Apr 15;16(4):1-4. PubMed PMID: 15191337. Available from: <https://doi.org/10.3171/foc.2004.16.4.9>.
12. Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999 Mar;28(1):81-117, vi. PubMed PMID: 10207686. DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70058-x.
13. Gsponer J, De Tribolet N, Déruaz JP, Janzer R, Uské A, Mirimanoff RO, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999 Jul;78(4):236-69. PubMed PMID: 10424206. DOI: 10.1097/00005792-199907000-00004.
14. Hägerstrand I, Schönebeck J. Metastases to the pituitary gland. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1969;75(1):64-70. PubMed PMID: 5796083.
15. Houck WA, Olson KB, Horton J. Clinical features of tumor metastasis to the pituitary. *Cancer*. 1970 Sep;26(3):656-9. PubMed PMID: 5272295. DOI: 10.1002/1097-0142(197009)26:3<656::aid-cnrcr2820260325>3.0.co;2-m.
16. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2000 Jan 1;85(1):60-7. PubMed PMID: 10585584. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(20000101)85:1<60::aid-ijc11>3.0.co;2-b.
17. Iwai Y, Yamanaka K, Honda Y, Matsusaka Y. Radiosurgery for pituitary

metastases. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2004 Mar;44(3):112-6; discussion 117. PubMed PMID: 15095963. DOI: 10.2176/nmc.44.112.

18. Kano H, Niranjana A, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for pituitary metastases. *Surg Neurol*. 2009 Sep;72(3):248-55; discussion 255-6. doi: 10.1016/j.surneu.2008.06.003. PubMed PMID: 18786712.

19. Kistler M, Pribram HW. Metastatic disease of the sella turcica. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1975 Jan;123(1):13-21. PubMed PMID: 164131. DOI: 10.2214/ajr.123.1.13.

20. Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, Korfias S, Kontogeorgos G, Sakas DE, et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb; 89(2):574-80. PMID:14764764. DOI: 10.1210/jc.2003-030395.

21. Kovacs K. Metastatic cancer of the pituitary gland. *Oncology*. 1973;27(6):533-42. PubMed PMID: 4355105. DOI: 10.1159/000224763.

22. Max MB, Deck MD, Rottenberg DA. Pituitary metastasis: incidence in cancer patients and clinical differentiation from pituitary adenoma. *Neurology*. 1981 Aug;31(8):998-1002. PubMed PMID: 7196526. DOI: 10.1212/wnl.31.8.998.

23. McCormick PC, Post KD, Kandji AD, Hays AP. Metastatic carcinoma to the pituitary gland. *Br J Neurosurg*. 1989;3(1):71-9. PubMed PMID: 2789715. DOI: 10.3109/02688698909001028.

24. Morita A, Meyer FB, Laws ER Jr. Symptomatic pituitary metastases. *J Neurosurg*. 1998 Jul; 89(1):69-73. DOI:10.3171/jns.1998.89.1.0069. PMID: 9647174.

25. Nelson PB, Robinson AG, Martinez AJ. Metastatic tumor of the pituitary gland. *Neurosurgery*. 1987 Dec;21(6):941-4. PubMed PMID: 3437967. DOI: 10.1227/00006123-198712000-00030.

26. Ntyonga-Pono MP, Thomopoulos P, Luton JP. [Pituitary metastases. 3 cases]. *Presse Med*. 1999 Oct 2;28(29):1567-71. French. PubMed PMID: 10544705.

27. Pinet C, Raholimina V, Ferri RM, Kleisbauer JP. [Panhypopituitarism secondary to pituitary metastases]. *Presse Med.* 2000 Jan 15;29(1):17-8. French. PubMed PMID: 10682047.
28. Ruelle A, Palladino M, Andrioli GC. Pituitary metastases as presenting lesions of malignancy. *J Neurosurg Sci.* 1992 Jan-Mar;36(1):51-4. PubMed PMID: 1323647.
29. Saeki N, Murai H, Kubota M, Fujimoto N. Oedema along the optic tracts due to pituitary metastasis. *Br J Neurosurg.* 2001 Dec;15(6):523-6. PubMed PMID: 11814008. DOI: 10.1080/026886901317195482.
30. Schubiger O, Haller D. Metastases to the pituitary – hypothalamic axis. An MR study of 7 symptomatic patients. *Neuroradiology.* 1992;34(2):131-4. PubMed PMID: 1603311. DOI: 10.1007/bf00588159.
31. Sioutos P, Yen V, Arbit E. Pituitary gland metastases. *Ann Surg Oncol.* 1996 Jan;3(1):94-9. Review. PubMed PMID: 8770309. DOI: 10.1007/bf02409058.
32. Teears RJ, Silverman EM. Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Cancer.* 1975 Jul;36(1):216-20. DOI: 10.1002/1097-0142(197507)36:1<216::AID-CNCR2820360123>3.0.CO;2-E. PMID: 1203849.
33. Troisi R, Altantsetseg D, Davaasambuu G, Rich-Edwards J, Davaalkham D, Tretli S, Hoover RN, Frazier AL. Breast cancer incidence in Mongolia. *Cancer Causes Control.* 2012 Jul;23(7):1047-53. doi: 10.1007/s10552-012-9973-2. PubMed PMID: 22543542; PubMed Central PMCID: PMC3786577.
34. Yasuda A, Campero A, Martins C, Rhoton AL Jr, Ribas GC. The medial wall of the cavernous sinus: microsurgical anatomy. *Neurosurgery.* 2004 Jul;55(1):179-89; discussion 189-90. PubMed PMID: 15214988. DOI: 10.1227/01.neu.0000126953.59406.77.
35. Zoli M, Mazzatenta D, Faustini-Fustini M, Pasquini E, Frank G. Pituitary metastases: role of surgery. *World Neurosurg.* 2013 Feb; 79(2):327-30. doi: 10.1016/j.wneu.2012.03.018. PMID:22480977.

36. Salvatore B, D'Amico D, Fonti R. Metastasis to the Sellar/Suprasellar Region in a Patient With Endometrial Carcinoma Detected by 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2018 May;43(5):363-364. doi: 10.1097/RLU.0000000000002037. PubMed PMID: 29485436.
37. Stamates MM, Lee JM, Merrell RT, Shinnors MJ, Wong RH. Combined Open and Endoscopic Endonasal Skull Base Resection of a Rare Endometrial Carcinoma Metastasis. *J Neurol Surg Rep*. 2018 Jan;79(1):e9-e13. doi: 10.1055/s-0038-1635098. PubMed PMID: 29479514; PubMed Central PMCID: PMC5823696.
38. Chin HX, Quek TP, Leow MK. Central diabetes insipidus unmasked by corticosteroid therapy for cerebral metastases: beware the case with pituitary involvement and hypopituitarism. *J R Coll Physicians Edinb*. 2017 Sep;47(3):247-249. doi: 10.4997/JRCPE.2017.307. PubMed PMID: 29465100.
39. Lenders N, McCormack A. Malignant transformation in non-functioning pituitary adenomas (pituitary carcinoma). *Pituitary*. 2018 Apr;21(2):217-229. doi:10.1007/s11102-017-0857-z. PubMed PMID: 29299820.
40. Осницкая АВ, Олюшин ВЕ. Метастазы рака в гипофиз как редкий вариант метастазирования в головной мозг. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008; 5:76-82.
41. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology. 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. PubMed PMID: 29046323.
42. Raverot G, Sturm N, de Fraipont F, Muller M, Salenave S, Caron P, et al. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;95(10):4592-9. doi: 10.1210/jc.2010-0644. PubMed PMID: 20660056.

43. Novák V, Hrabálek L, Hampl M, Hoza J, Fryšák Z, Vaverka M. Metastatic Pituitary Disorders. *Klin Onkol.* 2017 Summer;30(4):273-281. doi: 10.14735/amko2017273. Czech. PubMed PMID: 28832172.
44. Kasuki L, Raverot G. Definition and diagnosis of aggressive pituitary tumors. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019 Dec 6. doi: 10.1007/s11154-019-09531-x. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31808044.
45. Patel KR, Zheng J, Tabar V, Cohen MA, Girotra M. Extended Survival After Surgical Resection for Pituitary Metastases: Clinical Features, Management, and Outcomes of Metastatic Disease to the Sella. *Oncologist.* 2019 Nov 29. pii: theoncologist.2019-0520. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0520. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31784491.
46. Chikani V, Lambie D, Russell A. Pituitary metastases from papillary carcinoma of thyroid: a case report and literature review. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2013;2013:130024. doi: 10.1530/EDM-13-0024. PubMed PMID: 24616765; PubMed Central PMCID: PMC3922192.
47. Touma W, Hoostal S, Peterson RA, Wiernik A, SantaCruz KS, Lou E. Successful treatment of pituitary carcinoma with concurrent radiation, temozolomide, and bevacizumab after resection. *J Clin Neurosci.* 2017 Jul;41:75-77. doi: 10.1016/j.jocn.2017.02.052. PubMed PMID: 28291643.
48. Wendel C, Campitiello M, Plastino F, Eid N, Hennequin L, Quéting P, et al. Pituitary Metastasis from Renal Cell Carcinoma: Description of a Case Report. *Am J Case Rep.* 2017 Jan 3;18:7-11. PubMed PMID: 28044054; PubMed Central PMCID: PMC5223779. DOI: 10.12659/ajcr.901032.
49. Yang Z, Zhang T, Gao H. Genetic aspects of pituitary carcinoma: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2016 Nov;95(47):e5268. PubMed PMID:27893664; PubMed Central PMCID: PMC5134857. DOI: 10.1097/MD.0000000000005268.

50. Ravnik J, Smigoc T, Bunc G, Lanisnik B, Ksela U, Ravnik M, et al. Hypophyseal metastases: A report of three cases and literature review. *Neurol Neurochir Pol.* 2016 Nov-Dec;50(6):511-516. doi: 10.1016/j.pjnns.2016.08.007. PubMed PMID: 27633123.
51. Shemanko CS. Prolactin receptor in breast cancer: marker for metastatic risk. *J Mol Endocrinol.* 2016 Nov;57(4):R153-R165. Review. PubMed PMID: 27658959. DOI: 10.1530/JME-16-0150.
52. Seltzer J, Carmichael JD, Commins D, Liu CS, Omura E, Chang E, et al. Prolactin-Secreting Pituitary Carcinoma with Dural Metastasis: Diagnosis, Treatment, and Future Directions. *World Neurosurg.* 2016 Jul;91:676.e23-8. doi:10.1016/j.wneu.2016.04.112. PubMed PMID: 27157283.
53. He L, Forbes JA, Carr K, Highfield Nickols H, Utz A, Moots P, et al. Response of silent corticotroph pituitary carcinoma to chemotherapy: case report. *J Neurosurg Sci.* 2016 Jun;60(2):272-80. PubMed PMID: 27150544.
54. Kamiya-Matsuoka C, Cachia D, Waguespack SG, Crane CH, Mahajan A, Brown PD, et al. Radiotherapy with concurrent temozolomide for the management of extraneural metastases in pituitary carcinoma. *Pituitary.* 2016 Aug;19(4):415-21. doi: 10.1007/s11102-016-0721-6. PubMed PMID: 27106209; PubMed Central PMCID: PMC5215904.
55. O'Halloran PJ, Hannon AM, Bartels C, McCawley N, Agha A, Brett F, et al. Gastrointestinal stromal tumor metastases to the pituitary: a rare entity. *Br J Neurosurg.* 2017 Oct;31(5):603-604. doi: 10.3109/02688697.2016.1173194. PubMed PMID: 27080418.
56. D Hughes J, Retzlaff A, Sims J, O'Brien E, Giannini C, Huston J 3rd, et al. Adenoid Cystic Carcinoma Metastatic to the Pituitary: A Case Report and Discussion of Potential Diagnostic Value of Magnetic Resonance Elastography in Pituitary Tumors. *World Neurosurg.* 2016 Jul;91:669.e11-4. doi: 10.1016/j.wneu.2016.03.044. PubMed PMID: 27018011.

57. de Herder WW. Molecular Imaging of Pituitary Pathology. *Front Horm Res.* 2016;45:133-41. doi: 10.1159/000442329. PubMed PMID: 27002335.
58. Liu H, Xiao YD, Peng SP, Zhou SK, Liu J. Pituitary metastasis of choriocarcinoma: A case report. *Oncol Lett.* 2016 Feb;11(2):1517-1520. PubMed PMID: 26893772; PubMed Central PMCID: PMC4734318. DOI: 10.3892/ol.2016.4088.
59. Siqueira PF, Mathez AL, Pedretti DB, Abucham J. Pituitary metastasis of lung neuroendocrine carcinoma: case report and literature review. *Arch Endocrinol Metab.* 2015 Dec;59(6):548-53. doi: 10.1590/2359-3997000000139. PubMed PMID: 26677090.
60. Tanaka T, Hiramatsu K, Nosaka T, Saito Y, Naito T, Takahashi K, et al. Pituitary metastasis of hepatocellular carcinoma presenting with panhypopituitarism: a case report. *BMC Cancer.* 2015 Nov 6;15:863. doi: 10.1186/s12885-015-1831-7. PubMed PMID: 26545979; PubMed Central PMCID: PMC4636744.
61. Gilard V, Alexandru C, Proust F, Derrey S, Hannequin P, Langlois O. Pituitary metastasis: is there still a place for neurosurgical treatment? *J Neurooncol.* 2016 Jan;126(2):219-24. doi: 10.1007/s11060-015-1967-y. PubMed PMID: 26514360.
62. Wang YQ, Fan T, Zhao XG, Liang C, Qi XL, Li JY. Pituitary carcinoma with intraspinal metastasis: report of two cases and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Aug 1;8(8):9712-7. PubMed PMID: 26464743; PubMed Central PMCID: PMC4583975.
63. Prpić M, Fröbe A, Zadavec D, Pažanin L, Jakšić B, Bolanča A, et al. Initial symptomatic pituitary metastasis in a patient with prostate foamy gland carcinoma: tailoring safe and effective therapy. *Acta Clin Croat.* 2015 Jun;54(2):243-8. PubMed PMID: 26415325.
64. Burkhardt T, Henze M, Kluth LA, Westphal M, Schmidt NO, Flitsch J. Surgical management of pituitary metastases. *Pituitary.* 2016 Feb;19(1):11-8. doi: 10.1007/s11102-015-0676-z. PubMed PMID: 26238305.

65. Habu M, Tokimura H, Hirano H, Yasuda S, Nagatomo Y, Iwai Y, et al. Pituitary metastases: current practice in Japan. *J Neurosurg*. 2015 Oct;123(4):998-1007. doi: 10.3171/2014.12.JNS14870. PubMed PMID: 26186025.
66. Guerrero-Pérez F, Marengo AP, Planas-Vilaseca A, Flores-Escobar V, Villabona-Artero C. Pituitary apoplexy induced by triptorelin in patient with prostate cancer. *Endocrinol Nutr*. 2015 Oct;62(8):411-2. doi: 10.1016/j.endonu.2015.05.005. English, Spanish. PubMed PMID:26184059.
67. Fortunati N, Felicetti F, Donadio M, Grossi E, Michelon F, Ritorto G, et al. Pituitary lesions in breast cancer patients: A report of three cases. *Oncol Lett*. 2015 Jun;9(6):2762-2766. PubMed PMID: 26137142; PubMed Central PMCID: PMC4473682. DOI: 10.3892/ol.2015.3149.
68. Zacharia BE, Romero FR, Rapoport SK, Raza SM, Anand VK, Schwartz TH. Endoscopic Endonasal Management of Metastatic Lesions of the Anterior Skull Base: Case Series and Literature Review. *World Neurosurg*. 2015 Nov;84(5):1267-77. doi: 10.1016/j.wneu.2015.05.061. PubMed PMID: 26079759.
69. Pelletier J, Coudurier M, Kelkel E, Frappat V, Pernot J. Pituitary metastasis revealing a lung cancer. *Rev Mal Respir*. 2015 Nov;32(9):945-8. doi: 10.1016/j.rmr.2014.11.071. French. PubMed PMID: 25725979.
70. Park Y, Kim H, Kim EH, Suh CO, Lee S. Effective Treatment of Solitary Pituitary Metastasis with Panhypopituitarism in HER2-Positive Breast Cancer by Lapatinib. *Cancer Res Treat*. 2016 Jan;48(1):403-8. doi: 10.4143/crt.2014.165. PubMed PMID: 25715765; PubMed Central PMCID: PMC4720106.
71. Lim W, Lim DS, Chng CL, Lim AY. Thyroid carcinoma with pituitary metastases: 2 case reports and literature review. *Case Rep Endocrinol*. 2015;2015:252157. doi: 10.1155/2015/252157. PubMed PMID: 25685565; PubMed Central PMCID: PMC4320791.

72. Lin CY, Huang WK, Chung FT, Chang HK. Prognostic factors in cancer patients with symptomatic pituitary metastasis: a clinical case study. *Anticancer Res.* 2015 Feb;35(2):983-7. PubMed PMID: 25667485.
73. Gliese KM, Schrijvers BF. Metastasis from breast cancer to the pituitary gland causing hyponatraemia. *Ugeskr Laeger.* 2014 Nov 10;176(46). pii: V03140152. Danish. PubMed PMID: 25394921.
74. Thewjitcharoen Y, Shuangshoti S, Lerdlum S, Siwanuwatn R, Sunthornyothin S. Colorectal cancer manifesting with metastasis to prolactinoma: report of a case involving symptoms mimicking pituitary apoplexy. *Intern Med.* 2014;53(17):1965-9. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2353. PubMed PMID: 25175131.
75. Magnoli F, Finzi G, Riva C, Capella C. Renal cell carcinoma metastatic to a pituitary FSH/LH adenoma: case report and review of the literature. *Ultrastruct Pathol.* 2014 Dec;38(6):430-7. doi: 10.3109/01913123.2014.937843. PubMed PMID: 25080040.
76. Ismail E, Issam L, Hamid M. Pituitary metastasis of rhabdomyosarcoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2014 May 9;8:144. doi: 10.1186/1752-1947-8-144. PubMed PMID: 24885254; PubMed Central PMCID: PMC4036491.
77. Mendola M, Passeri E, Ambrosi B, Corbetta S. Multiple cerebral hemorrhagic foci from metastases during temozolomide treatment in a patient with corticotroph pituitary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug;99(8):2623-4. doi: 10.1210/jc.2014-1183. PubMed PMID: 24823463.
78. Zhang W, Zang Z, Song Y, Yang H, Yin Q. Co-expression network analysis of differentially expressed genes associated with metastasis in prolactin pituitary tumors. *Mol Med Rep.* 2014 Jul;10(1):113-8. doi: 10.3892/mmr.2014.2152. PubMed PMID: 24736764.
79. Gormally JF, Izard MA, Robinson BG, Boyle FM. Pituitary metastasis from breast cancer presenting as diabetes insipidus. *BMJ Case Rep.* 2014 Apr 12; 2014. pii:

bcr2014203683. doi: 10.1136/bcr-2014-203683. PubMed PMID: 24729116; PubMed Central PMCID: PMC3987639.

80. Lee HH, Hung SH, Tseng TM, Lin YH, Cheng JC. Undifferentiated carcinoma of the pituitary gland: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2014 Mar;7(3):778-780. PubMed PMID: 24520294; PubMed Central PMCID: PMC3919931. DOI: 10.3892/ol.2014.1796.

81. He W, Chen F, Dalm B, Kirby PA, Greenlee JD. Metastatic involvement of the pituitary gland: a systematic review with pooled individual patient data analysis. *Pituitary.* 2015 Feb;18(1):159-68. doi: 10.1007/s11102-014-0552-2. PubMed PMID: 24445565.

82. Sogani J, Yang W, Lavi E, Zimmerman RD, Gupta A. Sellar collision tumor involving metastatic lung cancer and pituitary adenoma: radiologic-pathologic correlation and review of the literature. *Clin Imaging.* 2014 May-Jun; 38(3):318-21. doi: 10.1016/j.clinimag.2013.12.010. PubMed PMID: 24444708.

83. Grizzi F, Di Biccari S, Fiamengo B, Štifter S, Colombo P. Pituitary tumor-transforming gene 1 is expressed in primary ductal breast carcinoma, lymph node infiltration, and distant metastases. *Dis Markers.* 2013;35(4):267-72. PubMed PMID: 24344401; PubMed Central PMCID: PMC3810673. DOI: 10.1155/2013/912304.

84. Kutlay M, Durmaz A, Özer İ, Kural C, Temiz Ç, Kaya S, et al. Extended endoscopic endonasal approach to the ventral skull base lesions. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018 Apr;167:129-40. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.02.032. PubMed PMID: 29482118.

85. Majmundar N, Kamal NH, Reddy RK, Eloy JA, Liu JK. Limitations of the endoscopic endonasal transcribriform approach. *J Neurosurg Sci.* 2018 Jun;62(3):287-96. doi: 10.23736/S0390-5616.18.04348-5. PubMed PMID: 29444558.

86. Ye Y, Wang F, Zhou T, Luo Y. Low complication rate of sellar reconstruction by artificial dura mater during endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(52):e9422. doi: 10.1097/MD.0000000000009422. PubMed PMID: 29384918.

87. Belotti F, Doglietto F, Schreiber A, Ravanelli M, Ferrari M, Lancini D, et al. Modular Classification of Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approaches to Sellar Region: Anatomic Quantitative Study. *World Neurosurg.* 2018 Jan;109:e281-e291. doi: 10.1016/j.wneu.2017.09.165. PubMed PMID: 28989046.
88. Nunes RH, Abello AL, Zanation AM, Sasaki-Adams D, Huang BY. Imaging in Endoscopic Cranial Skull Base and Pituitary Surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2016 Feb;49(1):33-62. doi: 10.1016/j.otc.2015.09.003. PubMed PMID: 26614828.
89. Eduardo DDS, Franco SB, de Castro JDV. Magnetic resonance imaging of sellar and juxtaseellar abnormalities: atypical findings of common diseases and typical findings of rare diseases. *Radiol Bras.* 2018 Jan-Feb;51(1):45-51. doi: 10.1590/0100-3984.2016.0039. PubMed PMID: 29559765; PubMed Central PMCID: PMC5846324.
90. Гук НА, Тесленко ДС, Мумлев АО. Трансназальная хирургия опухолей sellarной локализации с использованием активного люмбального дренирования. *Эндоваскулярная нейро рентгенохирургия.* 2015;2(12):9-13.
91. Паламар ОІ, Гук АП, Аксьонов РВ, Оконський ДІ, Тесленко ДС. Ендоскопічні методики в нейрохірургії. Україна. *Здоров'я нації.* 2017;1:114-124.
92. Гук АП, Тесленко ДС, Паламар ОІ, Оконський ДІ, Аксьонов РВ. Пластика передней стенки турецкого седла после эндоскопического эндоназального трансфеноидального удаления аденом гипофиза. *Оториноларингология. Восточная Европа.* 2017;7(3):286-292.
93. Тесленко ДС, Гук МО, Мумлев АО, Яцик ВА, Оконський ДІ, Аксьонов РВ. Особенности хирургии метастатических поражений гипофиза. *Эндоваскулярная нейро рентгенохирургия.* 2017;3:34-40.
94. Гук МО, Тесленко ДС, Мумлев АО, Яцик ВА, Оконський ДІ, Аксьонов РВ, Кубряк ДВ. Метастатичне ураження гіпофіза. Особливості діагностики та застосування хірургічного лікування. *Український нейрохірургічний журнал.* 2018;1:78-83.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гук НА, Тесленко ДС, Мумлев АО. Трансназальная хирургия опухолей sellarной локализации с использованием активного люмбального дренирования. Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия. 2015;2(12):9-13.

(Особистий внесок дисертанта полягає в збиранні та обробці клінічного матеріалу, в участі у проведенні хірургічних втручань, підготовці статті до друку).

2. Паламар ОІ, Гук АП, Аксьонов РВ, Оконський ДІ, Тесленко ДС. Ендоскопічні методики в нейрохірургії. Україна. Здоров'я нації. 2017;1:114-124.

(Особистий внесок дисертанта полягає в участі у проведенні хірургічних втручань, підготовці статті до друку).

3. Гук АП, Тесленко ДС, Паламар ОІ, Оконський ДІ, Аксьонов РВ. Пластика передней стенки турецкого седла после эндоскопического эндоназального трансфеноидального удаления аденом гипофиза. Оториноларингология. Восточная Европа. 2017;7(3):286-292.

(Особистий внесок дисертанта полягає в участі у проведенні хірургічних втручань, підготовці статті до друку).

4. Тесленко ДС, Гук МО, Мумлев АО, Яцик ВА, Оконський ДІ, Аксьонов РВ. Особенности хирургии метастатических поражений гипофиза. Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия. 2017;3:34-40.

(Особистий внесок дисертанта полягає в участі у проведенні хірургічних втручань, підготовці статті до друку).

5. Гук МО, Тесленко ДС, Мумлев АО, Яцик ВА, Оконський ДІ, Аксьонов РВ, Кубряк ДВ. Метастатичне ураження гіпофіза. Особливості діагностики та застосування хірургічного лікування. Український нейрохірургічний журнал. 2018;1:78-83.

(Особистий внесок дисертанта полягає в участі у проведенні хірургічних втручань, підготовці статті до друку).

6. Гук МО, Тесленко ДС, Мумлєв АО, Яцик ВА, Закордонець ВО, Нахаба ОО, винахідники. Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», патентовласник. Спосіб хірургічного лікування супраселлярних пухлин. Патент України №106697. 2016 трав. 10

(Особистий внесок дисертанта полягає у вивченні патентоспроможності розробки, участі у формуванні формули винаходу, написанні патенту).

7. Гук МО, Тесленко ДС, Яцик ВА. Хірургічне лікування метастазів в гіпофізі. Науково-практична конференція Інновації в нейрохірургії. 2015 квіт. 16; Київ. Київ; 2015. С. 39

(Особистий внесок дисертанта полягає в збиранні та обробці клінічного матеріалу, участі у написанні роботи).

8. Guk Mykola, Teslenko Dmytro, Yatsyk Viktor. Surgical treatment of metastases to the pituitary gland. WFNS 2015. 2015 September 8-12; Rome, Italy P. 129

(Особистий внесок дисертанта полягає у збиранні та обробці даних літератури, виконанні хірургічних втручань, участі у формулюванні висновків).

9. Гук МО, Тесленко ДС. Особливості інструментальної діагностики метастатичного ураження гіпофіза. VI з'їзд нейрохірургів України. 2017 черв. 14-16; Харків. Київ; 2017. С. 45

(Особистий внесок дисертанта полягає у збиранні та обробці даних літератури, клінічного матеріалу, виконанні хірургічних втручань, участі у формулюванні висновків).

10. Гук МО, Тесленко ДС. Особливості клінічного перебігу метастатичного ураження гіпофіза - IV науково-практична конференція. Інновації в нейрохірургії. 2017 квіт. 25-26; Київ. Київ; 2017. С. 73

(Особистий внесок дисертанта полягає у збиранні та обробці даних літератури, клінічного матеріалу, виконанні хірургічних втручань, участі у формулюванні висновків).

11. M Guk, D Teslenko. Clinical course specific features of pituitary metastatic lesion - EANS 2017. 2017 October 1-5; Venice, Italy P. 266

(Особистий внесок дисертанта полягає у збиранні та обробці даних літератури, клінічного матеріалу, виконанні хірургічних втручань, участі у формулюванні висновків).

12. D Teslenko, M Guk. Pituitary metastasis: is there place for surgery? EANS 2018. 2018 October 21-25; Brussels, Belgium P. 122

(Особистий внесок дисертанта полягає у збиранні та обробці даних літератури, клінічного матеріалу, виконанні хірургічних втручань, участі у формулюванні висновків).

13. Тесленко Д.С. Аналіз виживання та якості життя хворих на метастатичне ураження селярної області у віддаленому періоді спостереження. Науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю національної академії медичних наук України. 2018 берез. 23; Київ. Київ; 2018. С. 137

(Особистий внесок дисертанта полягає у збиранні та обробці даних літератури, клінічного матеріалу, участі у формулюванні висновків).

14. D Teslenko, M Guk. Pituitary metastasis: to be surgery or not to be, that is the question? EANS 2019. 2019 September 24-28; Dublin, Ireland P.142

(Особистий внесок дисертанта полягає у збиранні та обробці даних літератури, клінічного матеріалу, виконанні хірургічних втручань, участі у формулюванні висновків).

ДОДАТОК Б

Список пацієнтів

Список пацієнтів з метастатичним ураженням гіпофіза, які аналізувалися дисертантом, лікарем-нейрохірургом Тесленко Д.С. при виконанні дисертаційного дослідження на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою: **«МЕТАСТАТИЧНЕ УРАЖЕННЯ ГІПОФІЗА. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ»**

| № | П.І.П. | Дата народження | Дата госпіталізації |
|----|----------|-----------------|---------------------|
| 1 | І-а А.М. | 28.03.1950 | 2015 |
| 2 | С-к М.Б. | 01.02.1947 | 2015 |
| 3 | Н-к П.І. | 09.07.1955 | 2015 |
| 4 | І-о Г.Г. | 26.02.1963 | 2015 |
| 5 | Г-а Н.М. | 05.06.1977 | 2015 |
| 6 | Є-а О.М. | 26.07.1954 | 2014 |
| 7 | Б-х О.Ю. | 27.05.1957 | 2014 |
| 8 | Є-к Т.М. | 02.01.1952 | 2014 |
| 9 | К-а І.В. | 06.06.1951 | 2014 |
| 10 | С-і Є.Б. | 24.08.1961 | 2014 |
| 11 | З-й Б.О. | 13.01.1996 | 2013 |
| 12 | Д-в С.М. | 11.10.1957 | 2013 |
| 13 | Г-а А.З. | 18.11.1959 | 2013 |
| 14 | Ц-н Ю.Г. | 27.02.1950 | 2013 |
| 15 | Д-а А.А. | 19.12.1982 | 2013 |
| 16 | Л-о О.А. | 05.08.1973 | 2012 |
| 17 | Д-з І.М. | 30.03.1977 | 2012 |
| 18 | Х-н А.А. | 19.10.1957 | 2012 |

| | | | |
|----|----------|------------|------|
| 19 | К-а С.М. | 07.07.1961 | 2012 |
| 20 | З-В Ю.А. | 25.09.1960 | 2012 |
| 21 | М-В I.Є. | 09.01.1977 | 2012 |
| 22 | О-й О.В | 15.02.1962 | 2011 |
| 23 | Я-н Р.К. | 16.01.1961 | 2011 |
| 24 | С-а А.А. | 18.05.1981 | 2011 |
| 25 | О-й I.О. | 16.09.1966 | 2011 |
| 26 | Г-а Л.М. | 04.05.1964 | 2011 |
| 27 | I-В М.А. | 26.05.1960 | 2011 |
| 28 | С-о В.І. | 25.01.1940 | 2011 |
| 29 | Ф-к Л.М. | 26.05.1959 | 2011 |
| 30 | Я-к М.П. | 13.12.1960 | 2011 |
| 31 | М-о В.М. | 10.08.1955 | 2011 |
| 32 | М-о Н.І. | 16.11.1959 | 2011 |
| 33 | Д-к Г.Г. | 31.03.1939 | 2011 |
| 34 | Л-а Г.А. | 01.07.1956 | 2011 |
| 35 | К-о Б.Д. | 26.10.1947 | 2010 |
| 36 | Х-а Л.Г. | 19.02.1959 | 2010 |
| 37 | С-н В.В. | 06.08.1972 | 2010 |
| 38 | Р-к Т.В. | 04.05.1968 | 2010 |
| 39 | Л-к В.М. | 27.03.1969 | 2010 |
| 40 | Ф-ь М.М. | 29.11.1964 | 2010 |
| 41 | Д-к Л.М. | 03.03.1971 | 2010 |
| 42 | А-о С.О. | 04.05.1963 | 2010 |
| 43 | Х-с В.Ф. | 20.06.1954 | 2010 |
| 44 | К-о Б.Д. | 26.10.1947 | 2010 |

| | | | |
|----|----------|------------|------|
| 45 | С-а Н.П. | 24.02.1947 | 2010 |
| 46 | Д-к Л.М. | 03.03.1971 | 2010 |
| 47 | К-о М.С. | 04.01.1941 | 2009 |
| 48 | К-ш А.И. | 02.09.1960 | 2009 |
| 49 | В-й Н.И. | 29.02.1957 | 2009 |
| 50 | Б-ч О.В. | 20.01.1960 | 2009 |
| 51 | О-в Н.Я. | 15.05.1971 | 2009 |
| 52 | С-о Н.С. | 15.01.1959 | 2009 |
| 53 | Р-р О.Г. | 10.06.1957 | 2008 |
| 54 | П-о В.Г. | 22.10.1948 | 2008 |
| 55 | М-к О.О. | 03.06.1976 | 2008 |
| 56 | Ш-ь А.Д. | 03.07.1950 | 2008 |
| 57 | В-о Л.А. | 05.05.1955 | 2007 |
| 58 | Д-й А.М. | 10.09.1941 | 2007 |
| 59 | А-о Л.А. | 05.05.1955 | 2007 |
| 60 | Т-в В.Г. | 04.08.1951 | 2007 |
| 61 | Є-а Н.М. | 02.06.1946 | 2006 |
| 62 | С-н В.С. | 31.05.1946 | 2006 |
| 63 | Д-й Б.В. | 25.08.1952 | 2006 |
| 64 | Б-а С.Н. | 11.12.1974 | 2006 |
| 65 | К-а В.Є. | 01.05.1968 | 2006 |
| 66 | Т-к Л.Л. | 10.04.1976 | 2006 |
| 67 | І-а С.В. | 25.02.1977 | 2006 |
| 68 | Н-й Т.А. | 09.03.1957 | 2006 |
| 69 | В-н М.В. | 09.08.1968 | 2005 |

| | | | |
|----|----------|------------|------|
| 70 | Н-й Т.А. | 16.04.1957 | 2005 |
| 71 | Ш-а Г.П. | 13.12.1957 | 2005 |
| 72 | М-ш П.Ю. | 15.02.1968 | 2005 |
| 73 | Г-я Л.В. | 26.01.1945 | 2005 |