

На правах рукописи

ИСМАИЛОВ

Денилбек Бексултанович

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРОЛАКТИН-
СЕКРЕТИРУЮЩИХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

3.1.10. – нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук

Калинин Павел Львович

Научный консультант:
доктор медицинских наук

Астафьева Людмила Игоревна

Официальные оппоненты:

Черebilло Владислав Юрьевич доктор медицинских наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. Павлова» Минздрава России, кафедра и клиника нейрохирургии, заведующий кафедрой и клиникой

Григорьев Андрей Юрьевич доктор медицинских наук,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение нейрохирургии, заведующий отделением

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита состоится «___»_____ 2021 г. в ___ час на заседании диссертационного совета 21.1.031.01, при ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская, д.16).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте Центра <http://www.nsi.ru>

Автореферат разослан «___»_____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
21.1.031.01
доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Пролактин-секретирующие аденомы гипофиза (ПСАГ) составляют около 40% от всех опухолей гипофиза, что делает их самой большой группой из гормонально – активных опухолей. Для лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза используется медикаментозный, лучевой и хирургический методы лечения.

Основным методом лечения пролактином в настоящее время является терапия агонистами дофамина – бромокриптином, каберголином и рядом других препаратов. Данные международных и отечественных исследований показывают, что агонисты дофамина приводят к нормализации уровня пролактина крови и вызывают уменьшение размеров пролактином у 92% пациентов, в том числе при опухолях большого и гигантского размера (Hsu D.W. et al.1993; Kim S.H. et al. 2007; Molitch M.E. et al. 1985).

Хирургическое и лучевое лечение пролактин-секретирующих аденом гипофиза в настоящее время не считаются предпочтительными методами первичного лечения. Однако, несмотря на высокую эффективность агонистов дофамина, не все опухоли могут отвечать на медикаментозное лечение. Одной из возможных причин фармакорезистентности является низкая экспрессия D2 дофаминовых рецепторов. Нередко у пациентов может отмечаться непереносимость препарата, имеющего ряд побочных эффектов (Астафьева Л.И., 2010). Методом выбора лечения таких пациентов является хирургический, однако в мировой литературе нет однозначных данных о том, какие опухоли можно считать резистентными, и в каких случаях должен решаться вопрос о проведении аденомэктомии.

Помимо резистентности опухоли к терапии и непереносимости агонистов дофамина, могут возникать и осложнения на фоне консервативного лечения (ликворея, кровоизлияние в опухоль), требующие проведения хирургического лечения.

Кроме того, длительное консервативное лечение (в течение многих лет или даже на протяжении всей жизни), требующее постоянного контроля заболевания, заставляет ряд специалистов переосмыслить подход к лечению.

С момента активного внедрения в хирургическую практику эндоскопического трансфеноидального доступа появилась возможность радикального удаления пролактин-секретирующих аденом гипофиза с минимальными послеоперационными осложнениями, эффективной быстрой нормализацией уровня пролактина крови. Пациенты с эндоселлярными и небольшими эндо-супраселлярными пролактиномами имеют хорошие шансы на излечение при удалении опухоли. Однако, все проведенные к настоящему времени исследования, посвященные удалению микроаденом и неинвазивных макропролактином, сводятся лишь к констатации быстрого и эффективного снижения уровня пролактина в крови после операции (Babeu M. et al., 2011; Gillam M.P. et al., 2006; Oh M.C. et al., 2012).

НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко является одним из лидеров современной мировой нейрохирургии, здесь накоплен гигантский материал, посвященный как хирургическому, так и консервативному лечению опухолей гипофиза, в том числе и пролактин-секретирующих аденом гипофиза.

Изучение эффективности и безопасности хирургического лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза у различных групп пациентов, а также анализ хирургического лечения осложнений, возникших на фоне консервативного лечения, позволит пересмотреть взгляд на место хирургии в лечении пролактином и персонифицировать выбор оптимального метода воздействия на опухоль.

Степень разработанности темы

В изучении проблемы лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза большой вклад внесли отечественные эндокринологи и нейрохирурги, такие как: Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., Дзеранова Л.К., Кадашев Б.А., Трунин Ю.К. В основном их работы были посвящены изучению медикаментозной терапии, целесообразности хирургического лечения больших

и гигантских пролактин-секретирующих аденом гипофиза, общей характеристики осложнений, клинико-морфологических особенностей пролактином. Однако не сформулированы показания к хирургическому лечению пролактин-секретирующих аденом гипофиза различных размеров и степени чувствительности к терапии агонистами дофамина, а также не проведена оценка эффективности хирургического лечения с учетом современных возможностей эндоскопической трансназальной трансфеноидальной хирургии. В литературе не представлен алгоритм лечения пациентов с осложнениями на фоне лечения агонистами дофамина.

Цель исследования

Определить показания к хирургическому лечению пациентов с пролактин-секретирующими аденомами.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность эндоскопического трансфеноидального удаления пролактином.
2. Изучить результаты хирургического лечения пациентов с пролактиномами различных топографо-анатомических вариантов роста в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.
3. Сравнить результаты хирургического и консервативного лечения пролактином в различных группах пациентов.
4. Определить эффективность хирургического лечения пациентов с пролактиномами, резистентными к терапии агонистами дофамина
5. Определить тактику лечения пациентов с нерадикально удаленными опухолями.
6. Изучить осложнения, развивающиеся на фоне консервативного лечения агонистами дофамина (кровоизлияние в опухоль, назальная ликворея) и выработать оптимальный алгоритм их устранения.

Новизна исследования

Впервые на основании достаточного клинического материала после детального клинического и статистического анализа уточнены показания к эндоскопическому эндоназальному лечению пролактином.

Впервые охарактеризованы и структурированы осложнения на фоне лечения агонистами дофамина.

Впервые разработаны методы профилактики развития осложнений терапии агонистами дофамина и определена тактика их лечения.

Теоретическая и практическая значимость

Выделены критерии отбора пациентов для первичного хирургического лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза, что может улучшить качество оказываемой медицинской помощи этой категории пациентов.

Определена эффективность хирургического лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза.

Разработан алгоритм лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза.

Внедрены в практику и активно используются методы профилактики осложнений на фоне лечения агонистами дофамина, а также хирургические методы лечения.

Методология исследования

Основой исследования является анализ результатов лечения пациентов с пролактин-секретирующей аденомой гипофиза, оперированных в период с 2005 по 2018 гг. на базе 8 нейрохирургического отделения (базальные опухоли) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Дизайн исследования - ретропроспективное наблюдательное исследование.

Для статического анализа и выявления влияния различных факторов на исходы лечения пациенты были разделены на группы по топографо-анатомическому варианту роста опухоли, размерам опухоли, по

чувствительности к агонистам дофамина. При проведении исследования использовались методы статистического и сравнительного анализа, графические и табличные способы визуализации данных (тест Фишера, тест Манна-Уитни, диаграммы). В ходе исследования применялись общенаучные методы статистического и сравнительного анализов, табличные и графические приемы визуализации данных. Работа выполнена в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Хирургическое лечение эндоселлярных и эндосупраселлярных пролактином небольших размеров являются эффективным методом лечения с отсутствием послеоперационных осложнений.

2. Хирургическое лечение пролактин-секретирующих аденом гипофиза эффективно при отсутствии распространения опухоли в кавернозный синус.

3. Показанием к хирургическому лечению опухолей, растущих в кавернозный синус, является наличие неврологического дефицита (зрительные нарушения, окклюзионная симптоматика). При отсутствии признаков воздействия на нейроваскулярные структуры, не требующих декомпрессии, целесообразно проведение лучевого метода лечения.

4. Осложнения, возникшие при лечении опухолей на фоне терапии каберголином, а также спонтанно возникшие осложнения (кровоизлияние, назальная ликворея) требуют хирургического лечения и, в зависимости от осложнения, использования соответствующей хирургической тактики (пластика фистулы твердой мозговой оболочки основания черепа, удаление опухоли и/или устранение компрессии нейроваскулярных структур).

5. Резистентные к терапии каберголином пролактин-секретирующие аденомы гипофиза имеют достоверно высокий показатель Ki-67 (более 3%).

Достоверность и обоснованность научных положений

Наличие репрезентативной выборки пациентов, выбранной в соответствии

с целью и задачами исследования, а также использование статистических методов обработки данных, делают результаты диссертации и основанные на них выводы достоверными и обоснованными.

Авторские данные сравнены с литературными данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике.

Внедрение в практику

Результаты настоящего исследования внедрены в практику 8 нейрохирургического отделения (базальные опухоли) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Апробация работы

Результаты работы были представлены и обсуждены на: I Российско-Китайском конгрессе нейрохирургов, (Уфа, 2017); 17-м Европейском конгрессе нейрохирургов (Италия, 2017); 5-м Эндокринологическом конгрессе (ЕНЕА) (Санкт-Петербург, 2017); III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием "Инновационные технологии в эндокринологии" (Москва, 2017); расширенном заседании проблемной комиссии Хирургия базальных внемозговых опухолей» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» 24.02.2021 г.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, которые отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования. Из них 4 статьи - в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 3- в виде тезисов или материалов съездов и конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах текста, состоит из введения, 4

глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, приложений. Работа содержит 13 таблиц, 72 рисунка. Библиографический указатель содержит 109 источников, из них 12 отечественных и 97 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включены 132 пациента с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза (59 мужчин и 73 женщины) в возрасте от 16 до 68 лет (средний возраст – 38 лет). Наибольшее количество (77%) пациентов были молодого, трудоспособного возраста (от 16 лет до 50 лет).

В группе пациентов в возрасте от 16 до 40 лет мужчин и женщин было одинаковое количество (44:43), а в группе пациентов в возрасте от 41 до 68 лет - преобладали женщины (15:30).

Определение размера аденомы гипофиза проводилось на основании дооперационных данных нейровизуализации. В нашей работе использована принятая в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России классификации аденом гипофиза по размеру, предложенная Б.А. Кадашевым (2007 г.), согласно которой к микроаденомам относятся опухоли размером не более 15мм, к небольшим – от 16 до 25 мм, к средним – от 26 до 35 мм, к большим – от 36 до 59 мм и к гигантским – от 60 мм и более.

В группе пациентов в возрасте 16-40 лет микроаденомы, опухоли небольшого и среднего размера встречаются статистически достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в группе больных 41-68 лет. Распределение пациентов разных возрастных групп (до 40 лет и после 40 лет) в зависимости от размера аденомы гипофиза представлено на рисунке 1.

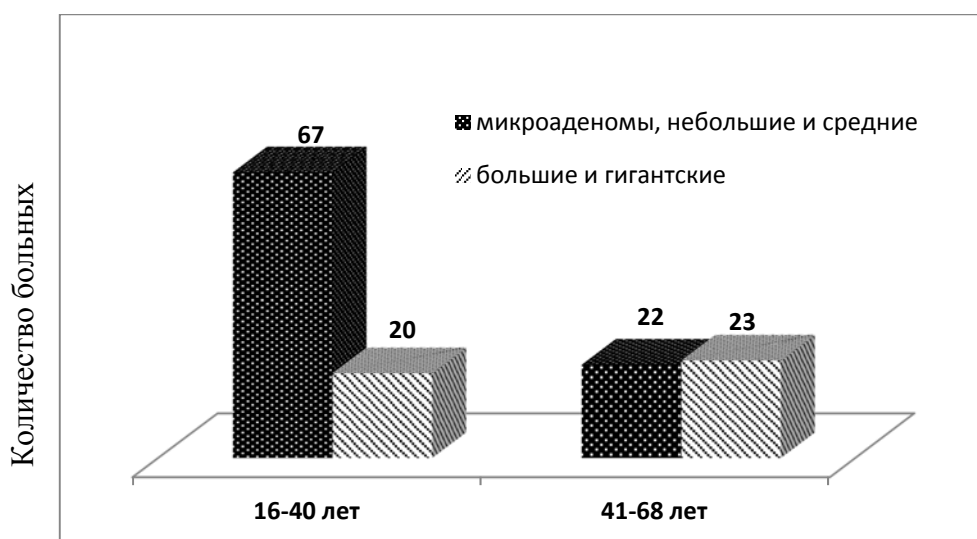


Рисунок 1 – Распределение пациентов разных возрастных групп в зависимости от размера аденомы гипофиза

По размеру опухоли распределение было следующим: микроаденомы – 24 (18%) случая; небольшие аденомы – 25 (19%); средние – 41 (31%); большие – 36 (27%); гигантские – 6 (5%) (Рисунок 2).

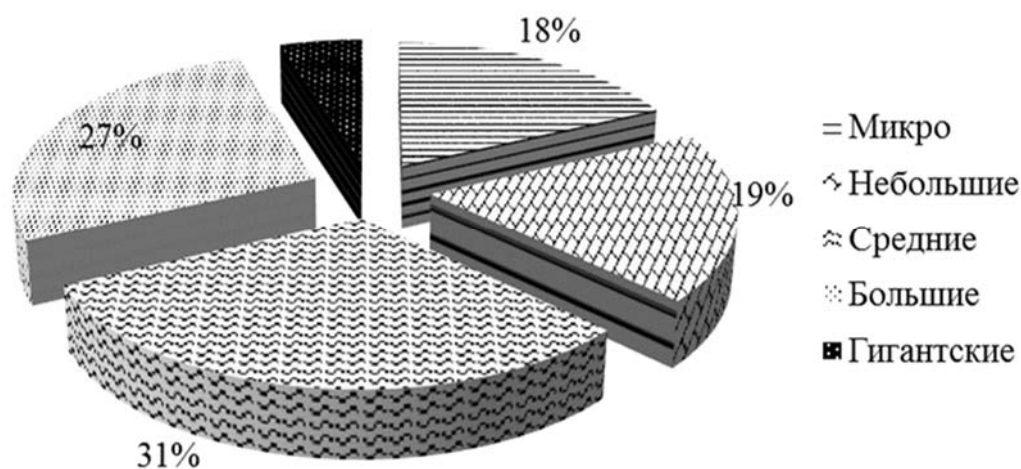


Рисунок 2 – Распределение опухолей по размеру

У женщин чаще встречались микро-, небольшие и средние опухоли – в 46 (63%) из 73 наблюдений. У мужчин несколько чаще встречались аденомы больших и гигантских размеров – в 32 (54%) из 59 наблюдение. Это можно объяснить как тем, что симптомы гипогонадизма выявляются на более поздней стадии, чем у женщин, так и более агрессивным характер роста опухоли у мужчин.

По топографо-анатомическому варианту роста аденомы гипофиза распределились следующим образом: эндоселлярные – у 27 (20%) пациентов; эндо-инфраселлярные – у 7 (5%); эндо-супраселлярные – у 35 (27%); эндо-инфралагероселлярные у – 9 (7%); эндо-супра-латероселлярные – у 51 (39%); эндо-латероселлярные – у 3 (2%).

Таким образом, опухоль с супраселлярным распространением была у 86 (66%) пациентов. Вращение аденомы в полость кавернозного синуса отмечено у 63 (47,7%) пациентов.

При этом отмечено, что в группе опухолей больших и гигантских размеров вращение в кавернозный синус выявлено в 28 (67%) из 42 наблюдений, в то время как в группы с опухолями меньшего размера - только в 35 (39%) из 90 наблюдений (разница статистически достоверна при $p < 0,05$).

Нами оценивались зрительные и глазодвигательные функции, неврологический статус (очаговая и общемозговая симптоматика) до операции, а также их динамика в послеоперационном периоде.

Как до, так и после операции, кроме стандартных лабораторных исследований (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование свертывающей системы крови и другие), проводилось гормональное исследование крови радиоиммунными методами (пролактин (ПРЛ), тиреотропный гормон (ТТГ), адренокортикотропный гормон, свободный Т4, инсулиноподобный фактор роста -1, кортизол, лютеотропный гормон, фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол у женщин репродуктивного возраста с аменорей, тестостерон у мужчин). Исследование проводилось до операции, на 3-5 сутки после операции, а также через 1, 3, 6 месяцев после операции.

Оценивалось наличие сопутствующего гиперпролактинемического гипогонадизма (отсутствие или снижение либидо, эректильная дисфункция, бесплодие у мужчин; нарушение менструального цикла, лакторея, бесплодие у женщин). К гипопитуитарным нарушениям относили: вторичный гипокортицизм (уровень кортизола в 8:00 менее 138 нмоль/л) с соответствующей

клинической симптоматикой, вторичный гипотиреоз (снижение уровня свободный Т4 в крови менее 9,0 пмоль/л) с низким или нормальным уровнем ТТГ (менее 4,0 МЕД/л).

На основании клинической картины (наличии жажды, полиурии более 3 литров), нормальных показателей гликемии в сочетании со снижением удельного веса мочи ставился диагноз «несахарный диабет».

Хирургическое пособие

В 127 случаях использовался стандартный эндоскопический эндоназальный трансфеноидальный доступ, в 3 - транскраниальный субфронтальный доступ, в 2 - как транскраниальный, так и трансфеноидальный.

Радикальность выполненных операций оценивалась на основе шкалы, предложенной Frank G., Pasquini E. (2002): при тотальном удалении нет признаков опухоли при контрольных МРТ; при субтотальном удалении остаток опухоли не более 20% от исходного объема опухоли; при частичном удалении резецировано менее 50% исходного объема опухоли. Также важным индикатором радикальности удаления аденомы является уровень ПРЛ в крови и степень его снижения в динамике. Для этих целей проводилось определение уровня ПРЛ на 3-5 сутки, а также через 1, 3, 6 месяцев после операции.

Гистологическое исследование

Все опухоли при гистологическом исследовании были верифицированы как аденомы гипофиза. При этом в 39 случаях выявлен полиморфизм ядер, в 12 – митозы, в 5 - инфильтративный рост, в 5 –выраженная васкуляризация.

В 85 (64%) из 132 наблюдениях было проведено иммуногистохимическое исследование: была изучена иммуноэкспрессия в ядрах клеток опухоли (ИМ Ki-67), которая варьировала от 1 до 30% (медиана - 3,5%). У мужчин ИМ Ki-67 был 1-15% (медиана 3,5%), а у женщин – 1-30% (медиана 4%).

Все опухоли были разделены на 2 группы: с низким <3% (33) и высоким \geq 3% (52) показателем ИМ Ki-67. А также проведен сравнительный анализ ИМ

Ki-67 в группах больных с чувствительными (30) и резистентными (55) ПСАГ.

Статистический анализ данных

Была разработана стандартизированная таблица с определенными параметрами на базе компьютерной программы Microsoft Excel, в которую включен весь исследуемый материал. В последующем, все данные этой таблицы были подвергнуты статистической обработке, которая представляла собой описательную и непараметрическую статистику. Далее, клинический материал обрабатывался с помощью программы «Matlab 2014». Statistica 10. Качественные признаки сравнивались при помощи χ^2 и критерия Манна-Уитни для количественных данных. При малых количественных данных использовались критерий Фишера. При сравнении групп, связанных по количественным признакам, использовался критерий Вилконсона (W). Также использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена при определении наличия силы связи между различными факторами. А также логистический регрессионный анализ. Статистически значимыми считались данные при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты были разделены на 2 группы:

1-ая группа – 110 пациентов, оперированных с целью удаления опухоли; в эту группу были включены также пациенты с кровоизлиянием в аденому (16) и пациенты с пролактин-секретирующими карциномами (3).

2-ая группа – 22 пациента, оперированных с целью пластики ликворной фистулы.

Первая группа пациентов (110 человек) использовалась для анализа основных показателей лечения (радикальность резекции опухоли, частота нормализации уровня ПРЛ после операции, количество осложнений, летальность и др.) в зависимости от топографо-анатомического варианта роста аденомы, ее размера, особенностей гистологической структуры и т.д.

Тотально удаленных опухолей в 1-й группе было 58 (53%) пациентов,

субтотально - 52 из 110 (47%).

Частота тотального удаления опухоли была изучена в зависимости от: топографо-анатомического варианта роста аденомы, размера опухоли, чувствительности аденомы к каберголину, плотности опухоли, наличия вторичных узлов, индекса мечения Ki-67.

Топографо-анатомический вариант роста

У 31 (28%) из 110 пациентов опухоль была эндоселлярной или эндо-инфраселлярной. После операции у 26 (84%) из них отмечалась нормализация уровня ПРЛ крови; при дальнейшем наблюдении ремиссия сохранялась у 16 (80%) из 20 пациентов с прослеженным катамнезом.

В группе с эндо-супраселлярной ПСАГ после операции у 25 (71%) из 35 пациентов отмечалась нормализация уровня ПРЛ крови. Однако, долгосрочная ремиссия отмечена лишь у 8 (42%) из 19 пациентов с прослеженным катамнезом.

Выявлено, что эндоселлярные и эндо-инфраселлярные ПСАГ достоверно удалялись тотально статистически достоверно чаще, чем другие ($p < 0,05$).

В группу пациентов, опухоль которых имела рост в кавернозный синус (эндо-супра-латероселлярные, эндо-инфра-латероселлярные, эндо-латероселлярные аденомы), включено 44 пациента.

После операции лишь у 12 (27%) из 44 пациентов отмечалась нормализация уровня ПРЛ крови. Долгосрочная ремиссия отмечена лишь у 2 из 9 пациентов с прослеженным катамнезом. При наличии инвазии опухоли в кавернозный синус нормализация уровня ПРЛ после операции происходит статистически достоверно реже, чем при отсутствии инвазии в кавернозный синус ($p < 0,05$).

Размер опухоли

Нормализация уровня ПРЛ крови отмечалась после удаления микроаденом, небольших и средних ПСАГ у 17 (74%), 17 (81%) и 15 (54%) пациентов соответственно. При больших аденомах достичь нормализации уровня ПРЛ удалось в 14 (44%) случаях; при гигантских - ни в одном случае нормализации

уровня ПРЛ после операции отмечено не было.

Чувствительность к каберголину

В 1 –й группе пациентов опухолей чувствительных к терапии каберголином было 32 (29%), резистентных – 78 (71%). Среди группы чувствительных к терапии каберголином ранняя послеоперационная ремиссия отмечена у 20 (62,5%) пациентов, а среди группы резистентных – у 43 (55%). В раннем и отдаленном послеоперационном периодах статистически достоверной разницы по частоте ремиссии в группах аденом чувствительных и резистентных к терапии каберголином не выявлено ($p > 0,05$).

В некоторых исследованиях были получены данные о том, что терапия агонистами дофамина, проведенная до операции, может влиять на возможность послеоперационной нормализации уровня ПРЛ. В нашем исследовании подобных результатов не получено – наличие проведенного до операции лечения Каберголином статистически достоверно не влияет на уровень ПРЛ крови после операции ($p = 0,781$).

Плотность опухоли

При сравнительном анализе результатов радикальности удаления опухоли (и вероятности нормализации уровня ПРЛ) в зависимости от ее консистенции выявлено, что мягкие аденомы удалены радикально в 52 (59%) наблюдениях, тогда как радикальное удаление плотных опухолей было возможно лишь в 16 (27%) наблюдениях ($p = 0,009$).

Наличие вторичных узлов опухоли

Мы изучили результаты удаления аденом в зависимости от наличия вторичных опухолевых узлов. Тотальное удаление опухоли было возможным в 54 (59%) случаев при отсутствии вторичных узлов, тогда как при их наличии лишь в 4 (21%) случаев; различия статистически достоверны ($p = 0,004$).

Индекс мечения Ki-67

При сопоставлении частоты нормализации уровня ПРЛ крови после операции с показателями индекса мечения Ki-67 (ИМ Ki-67 $<3\%$ и $\geq 3\%$) в удаленной опухоли выявлено, что ИМ Ki-67 статистически достоверно не влияет на возможность нормализации уровня ПРЛ крови после операции ($p > 0,05$).

Выявлена связь между показателями ИМ Ki-67 и чувствительностью или резистентностью ПСАГ к каберголину - ИМ Ki-67 $\geq 3\%$ был выявлен у 75% «резистентных» опухолей и лишь у 37% «чувствительных»; разница статистически значима ($p < 0,05$). Объяснить этот факт можно более агрессивным характером роста «резистентных» опухолей.

Выявлена статистически значимая разница ($p < 0,05$) между показателями ИМ Ki-67 и «чувствительностью / резистентностью» ПСАГ к каберголину: ИМ Ki-67 $\geq 3\%$ был выявлен у 41 (75%) из 55 «резистентных» опухолей и лишь у 14 (25%) из 30 «чувствительных». Это объясняется, скорее всего, более агрессивным характером роста «резистентных» к каберголину опухолей.

Таким образом, на эффективность хирургического лечения и частоту послеоперационной нормализации уровня ПРЛ статистически достоверно влияют следующие факторы: размер опухоли (при небольших и микроаденомах - вероятность выше), её топографо-анатомический вариант роста (результаты хуже при распространении аденомы в кавернозный синус), консистенция аденомы (при мягкой опухоли результаты лучше), а также отсутствие вторичных опухолевых узлов.

Осложнения после операции

В раннем послеоперационном периоде среди 110 пациентов выявлены следующие осложнения: несхарный диабет - у 9 (8%), назальная ликворея у 1 (0,9%), ухудшение зрительных функций - у 2 (1,8%), гипонатриемия - у 1 (0,9%), кровоизлияние в опухоль - у 1 (0,9%), повреждение внутренней сонной артерии - у 1 (0,9%).

Проведена оценка вероятности появления осложнений после операции от топографии и размеров опухоли, инвазии аденомы в кавернозный синус, радикальности удаления, метода пластики, установки люмбального дренажа во время операции, развития интраоперационной ликвореи, возраста пациента и наличия вторичных опухолевых узлов. Выявлено, что лишь наличие вторичных опухолевых узлов статистически достоверно влияло на появление осложнений после операции ($p = 0,04$).

Летальных исходов после удаления ПСАГ не было.

Сравнительная оценка результатов хирургического лечения и медикаментозной терапии

Была проведена сравнительная оценка результатов хирургического лечения 110 пациентов из 1-й группы нашего исследования с результатами медикаментозной терапии у пациентов с ПСАГ (в сопоставимых по возрасту, полу, размеру и локализации опухоли группах) из ранее опубликованного исследования (Астафьева Л.И., 2012).

Нормализация уровня ПРЛ в крови у пациентов с эндо- и эндоинфраселлярными аденомами в раннем послеоперационном периоде (84%) и на фоне медикаментозной терапии (71%) статистически достоверно не различалась. В отдаленном периоде ремиссия также сохранялась у 80% оперированных больных.

Сравнительный анализ частоты ремиссии при опухолях эндо-супраселлярной локализации данные хирургического и медикаментозного лечения оказались также схожими, 71% и 79% случаев, соответственно. Однако в отдаленном послеоперационном периоде ремиссия сохранялась лишь у 42% оперированных пациентов.

Результаты хирургического лечения пациентов с латероселлярным ростом ПСАГ были достоверно хуже в сравнении с медикаментозным методом лечения. Нормализация ПРЛ крови в раннем послеоперационном периоде отмечена в 27% наблюдений и в отдаленном периоде сохранялась лишь в 22%, тогда как при

медикаментозном методе лечения - в 69% наблюдений.

Полученные результаты показывают, что хирургическое лечение ПСАГ может быть эффективным в тех случаях, когда размер опухоли не превышает 35 мм (микроаденома, опухоль небольшого или среднего размера по классификации Б.А. Кадашева) и опухоль расположена эндоселлярно, эндоинфраселлярно или эндо-супраселлярно. При этом супраселлярный отдел опухоли не должен содержать вторичных узлов. Однако, пациенты с эндо-супраселлярными опухолями имеют более низкие шансы на долгосрочную ремиссию после операции по сравнению с пациентами, получающими медикаментозное лечение.

У пациентов с латероселлярным ростом опухоли вероятность ремиссии в раннем и отдаленном послеоперационном периоде низкая.

При оценке частоты ремиссии после удаления опухолей эндо- и эндоинфраселлярной локализации в раннем и отдаленном периоде статистических различий, в зависимости от чувствительности или резистентности к терапии каберголином, не отмечено.

После хирургического лечения опухолей эндо-супраселлярной локализации частота ремиссии также не отличалась в раннем послеоперационном периоде и составила 62% для ПСАГ, чувствительных к терапии, и 77% для опухолей, резистентных к терапии агонистами дофамина. Однако, в отдаленном периоде у резистентных к терапии пациентов частота ремиссии сохранялась лишь у 27% из них, что статистически достоверно ниже, чем у пациентов с чувствительными опухолями ($p=0,018$).

Хирургическое лечение ПСАГ большого и гигантского размера, а также, распространяющихся в кавернозный синус, резистентных к терапии агонистами дофамина оправдано в случаях развития нейроофтальмологической и/или неврологической симптоматики на фоне объемного воздействия опухоли на нейроваскулярные структуры. Также проведение хирургического лечения может обсуждаться перед проведением лучевого лечения для гистологической верификации и/или уменьшения объема опухоли.

На лучевую терапию после операции были направлены 20 пациентов, у 15 из них прослежен катамнез. У 4 пациентов отмечалась нормализация уровня ПРЛ крови в сроки от 3 месяцев до 3 лет после лучевой терапии, у 11 - уровень ПРЛ крови оставался высоким.

В рамках нашего исследования мы описали 16 наблюдений развития кровоизлияния в опухоль, в 11 из них - на фоне терапии каберголином, в 5 - как первый симптом заболевания. Кровоизлияние в аденому гипофиза может привести к ухудшению состояния пациента в виде появления зрительных нарушений и требует срочного хирургического вмешательства во избежание необратимых изменений.

Отдельно была изучена группа 22 пациентов с назальной ликвореей; у 18 из них - ликворея развилась на фоне терапии каберголином, а у 4 - ликворея явилась первым симптомом заболевания.

Развитие назальной ликвореи при ПСАГ является одним из осложнений терапии агонистами дофамина (чаще при больших и гигантских размерах опухоли). Опухоль является своеобразной «пробкой», и при лечении агонистами дофамина, ее уменьшение приводит к открытию уже имеющегося дефекта в основании черепа, так называемой ликворной фистулы, между хиазмальной цистерной, турецким седлом и основной пазухой, что сопровождается появлением выделений ликвора из носовых ходов.

Тактика хирургического лечения при развитии данного осложнения заключается в проведении своевременной пластики дефекта основания черепа с рекомендациями о последующем ограничении физических нагрузок и соблюдении лечебно-охранительного режима в течение 6 месяцев.

При назначении терапии каберголином эндокринолог и нейрохирург должны проинформировать пациента о возможности возникновения такого осложнения и дать четкие указания по алгоритму действия в подобных случаях.

Мы описали 3 пациентов с редкими пролактин-секретирующими карциномами гипофиза. Во всех случаях эти опухоли имели агрессивный, характер роста, а их удаление было нерадикальным и сопряжено с высоким

риском осложнений - в одном случае было интраоперационное повреждение внутренней сонной артерии.

На основании полученных данных нами разработан алгоритм лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза (Рисунок 3).

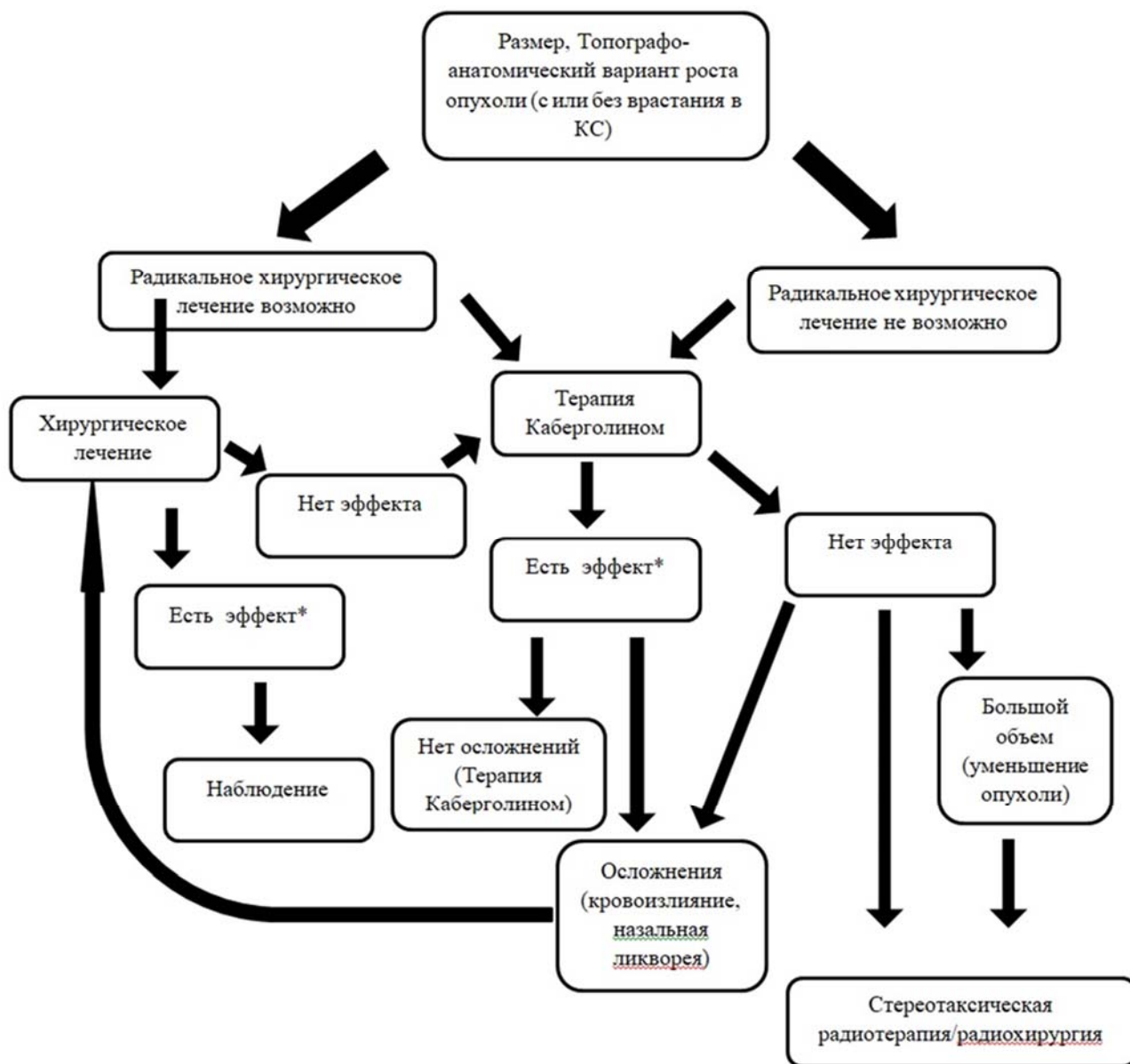


Рисунок 3 - Алгоритм лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза

ВЫВОДЫ

1. Хирургическое лечение пролактином (с использованием как трансфеноидального, так и транскраниального доступов) является относительно безопасным методом лечения при низкой частоте

послеоперационных осложнений и отсутствием летальных исходов.

2. При хирургическом лечении микропролактином нормализация уровня пролактина в раннем послеоперационном периоде происходит в 71% случаев и сохраняется на том же уровне в отдаленном послеоперационном периоде (от 3 до 76 мес; медиана – 26 мес).

3. При хирургическом лечении макропролактином эндоселлярной и эндо-инфраселлярной локализации в раннем послеоперационном периоде нормализация уровня пролактина отмечена в 84% случаях; в отдаленном послеоперационном периоде нормальный уровень пролактина крови сохранялся в 80% случаев (от 3 до 54 мес; медиана – 18 мес).

4. При удалении пролактином эндо-супраселлярной локализации в раннем послеоперационном периоде нормализация уровня пролактина отмечена в 71% случаев; однако в отдаленном послеоперационном периоде ремиссия сохранялась лишь в 42% (от 4 до 144 мес; медиана – 17 мес).

5. Пациенты с латероселлярным распространением опухоли имеют низкие шансы на раннюю (27% случаев) и долгосрочную ремиссию (22% случаев) после операции (от 4 до 144 мес; медиана – 26,5 мес).

6. Результаты хирургического лечения пролактином эндоселлярной и эндо-инфраселлярной локализации в раннем и отсроченном послеоперационном периоде сопоставимы с результатами медикаментозного лечения. Результаты хирургического лечения пролактином эндо-супраселлярной локализации в раннем послеоперационном периоде также сопоставимы с результатами лечением каберголином, однако в отдаленном послеоперационном периоде достоверно хуже результатов лечением каберголином. Результаты хирургического лечения опухолей с латероселлярным ростом достоверно хуже эффективности лечения агонистами дофамина.

7. У пациентов с фармакорезистентными пролактиномами хирургическое лечение эффективно при эндоселлярной и эндо-инфраселлярной локализации опухоли (и в раннем, и в отсроченном послеоперационном периоде). При фармакорезистентных опухолях эндо-супраселлярной локализации

эффективность хирургического лечения в раннем послеоперационном периоде составляет 77%, однако в отдаленном периоде сохраняется лишь в 27%.

8. При развитии назальной ликвореи на фоне медикаментозной терапии пролактиномы оптимальным методом лечения является проведение эндоскопической эндоназальной пластики дефекта основания черепа.

9. При возникновении кровоизлияния с развитием неврологического дефицита показано хирургическое лечение с целью удаления опухоли и декомпрессии нейроваскулярных структур.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с эндоселлярной микропролактиномой помимо рекомендации медикаментозной терапии, также можно предложить альтернативный хирургический метод лечения.

2. Лечение пациентов с латероселлярным распространением пролактиномы предпочтительнее начинать с медикаментозной терапии.

3. При пролактиномах больших и гигантских размеров с неврологической и нейроофтальмологической симптоматикой, резистентных к медикаментозной терапии показано хирургическое лечение.

4. При резистентных опухолях небольших размеров с латероселлярным ростом и невозможностью их радикального удаления, рекомендовано проведение лучевых методов лечения.

5. Медикаментозная терапия больших и гигантских пролактином может повлечь за собой развитие назальной ликвореи и менингита, о чем пациенты должны быть предупреждены. При развитии ликвореи каберголин должен быть временно отменен. Пациент с развившейся ликвореей должен быть направлен на нейрохирургическое лечение – пластику ликворной фистулы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Калинин П. Л. Назальная ликворея при первичном лечении больших и гигантских пролактином агонистами дофамина. /А.Н. Шкарубо, Л.И. Астафьева,

И.В. Чернов, Д.Б. Исмаилов, Б. А. Кадашев, Д. В. Фомичев, М.А. Кутин, О.И. Шарипов, Д.Н. Андреев, Л. А. Фомочкина // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, 81(6):32–39, 2017.

2. Астафьева Л. И. Развитие назальной ликвореи у молодой женщины с гигантской пролактиномой через 6,5 лет терапии каберголином /Б. А. Кадашев, П. Л. Калинин, М. А. Кутин, Ю. Г. Сиднева, Д. Б. Исмаилов, И. В. Чернов, Д. А. Яценко, Л. К. Дзеранова // Эндокринная хирургия, 11(4):201–208, 2017.

3. Калинин П. Л. Показания к хирургическому лечению пролактин-секретирующих аденом гипофиза / Л. И. Астафьева, Б. А. Кадашев, Д. Б. Исмаилов // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. — 2017. — Т. 81, № 5. — С. 117–124.

4. Кутин М. А. Эндоскопический эндоназальный трансфеноидальный доступ для удаления новообразований sellarной и околоsellarной локализации. Основные принципы / П. Л. Калинин, Д. В. Фомичев, О. И. Шарипов, Д. Н. Андреев, Д. Б. Исмаилов, Н. И. Михайлов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. — 2016. — № 10. — С. 62–67.

5. Калинин П.Л. Назальная ликворея при первичном лечении больших и гигантских пролактином агонистами дофамина / Исмаилов Д.Б., Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Шкарубо А.Н., Фомичев Д.В., Кутин М.А., Шарипов О.И., Андреев Д.Н., Чернов И.В., Михайлов Н.И. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова - Том IX, Специальный выпуск. - XVI Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения». – (Санкт-Петербург, 19-21 апреля 2017 г.), с. 99.

6. Калинин П.Л. Назальная ликворея при первичном лечении больших и гигантских пролактином агонистами дофамина / Исмаилов Д.Б., Фомичев Д.В., Кутин М.А., Шарипов О.И., Коваль К.В., Астафьева Л.И., Шкарубо А.Н., Андреев Д.Н., Кадашев Б.А., Михайлов Н.И., Чернов И.В. // I Российско-Китайском конгресс нейрохирургов (Уфа. - 18-20 октября 2017), с. 65

7. Калинин П.Л. Назальная ликворея при первичном лечении больших и гигантских пролактином агонистами дофамина / Исмаилов Д.Б., Фомичев Д.В.,

Кутин М.А., Шарипов О.И., Коваль К.В., Астафьева Л.И., Шкарубо А.Н., Андреев Д.Н., Кадашев Б.А., Михайлов Н.И., Чернов И.В. // Сборник тезисов. Инновационные технологии в эндокринологии. III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов» (Москва, 1-4 марта 2017), с. 504

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ПСАГ – пролактин-секретирующие аденомы гипофиза

ПРЛ – пролактин

ТТГ – тиреотропный гормон