

## **Сравнительная оценка эффективности стереотаксической селективной трансназально-транссфеноидальной криодеструкции аденогипофиза и стереотаксической радиоабляции аденогипофиза при помощи «Гамма-ножа» при онкологических заболеваниях III-IV стадии**

В настоящее время одной из важнейших задач онкологии является поиск методов купирования болевого синдрома у пациентов с III-IV стадией злокачественных заболеваний. С этой целью разработаны и применяются различные методы воздействия на гипофиз, в том числе криодеструкция и лучевая абляция гипофиза.

Впервые положительный эффект от гипofизэктомии при метастатическом раке молочной железы был получен в 1953 году R.Luft.

Развитие радиотерапии и появление протонных ускорителей открыло новые возможности для неинвазивного воздействия на ткани, в частности на аденогипофиз. Важным этапом стало появление установки для стереотаксической хирургии «Гамма-нож».

Нами был предложен миниинвазивный криохирургический метод – стереотаксической селективной трансназально-транссфеноидальной криодеструкции аденогипофиза.

Целью данной работы стало сравнение разработанного нами метода стереотаксической селективной трансназально-транссфеноидальной криодеструкции аденогипофиза и метода стереотаксической радиоабляции гипофиза при помощи «Гамма-ножа» производства шведской компании Elekta, который является «золотым стандартом» в радиохирургии и применяется с 1967 года.

В последнее десятилетие появляется всё больше статей о применении "гамма-ножа" у онкологических больных III-IV стадии для купирования хронического болевого синдрома.

"Гамма-нож" представляет собой аппарат с 201 источником фотонов, фиксировано расположенным в защитном кожухе по периметру пояса полусферы. Пучки ионизирующего облучения, создаваемые источниками радиоактивного кобальта ( $^{60}\text{Co}$ ), сходятся в изоцентре аппарата с высокой точностью, создавая дозное распределение, имеющее форму, близкую к сферической по изодозе 50% с радиусами 4, 8, 14 или 18 мм. [1]

Процедура проводится следующим образом [2, 3]:

- В начале лечения на голове пациента под местной анестезией специальными шипами фиксируется стереотаксическая рама.
- Далее проводится диагностические исследования (МРТ, КТ) с использованием локализаторов, надеваемых на стереотаксическую раму, и обеспечивающих привязку томографических координат к координатам рамы.
- На основе полученных изображений, с помощью компьютерной системы планирования облучения создаётся план лечения, который передаётся на пульт управления установкой. Планирование осуществляется путём выбора числа изоцентров, их положения, веса (относительного времени облучения в каждом изоцентре), угла наклона головы, исключаемых направлений пучков. При этом учитывается расположение и форма опухоли (или опухолей), прилежащих здоровых тканей, критических органов, а также общая дозовая нагрузка на голову пациента.
- Пациент укладывается на лечебный стол, его голова фиксируется в системе позиционирования, таким образом, чтобы выбранная мишень совпадала с изоцентром аппарата. В зависимости от модели аппарата и/или конкретных особенностей пациента используется автоматическая система позиционирования или ручная. Проводится проверка положения изоцентров и их достижимости, после чего персонал покидает помещение, лечебный стол задвигается внутрь аппарата, где и происходит облучение. В процессе облучения с пациентом поддерживается двусторонняя аудио- и односторонняя видеосвязь.
- После окончания облучения, рама снимается с головы пациента, после чего пациент может идти домой.

М. Hayashi и соавт. сообщают о 9 случаях использования метода радиохирургической абляции гипофиза у онкологических больных с множественными метастазами с целью достижения притивоболевого эффекта при помощи «гамма-ножа». Применялась доза облучения 160 Гр. Клинический эффект (полное купирование болевого синдрома) достигался в течение нескольких дней после процедуры и сохранялся в течение всей жизни больных. Следует отметить, что притивоболевой эффект не зависел от гормональной активности опухоли. Максимальное время наблюдения до смерти больного составило 24 месяца. [4, 5]

Несмотря на высокую эффективность и малую травматичность данного метода, его доступность остается невысокой, что связано со значительными материальными затратами как на создание самого «гамма-ножа», так и на его обслуживание. По данным различных клиник стоимость данного лечения составляет порядка 10000-15000 EUR.

Кроме того применение радиохирургической абляции гипофиза имеет ряд противопоказаний, к которым относится [6, 7]:

- Тяжелое декомпенсированное состояние больного
- Наличие «острых» симптомов сдавления головного мозга
- Повышенное внутричерепное давление

Предложенный нами метод трансназально-трансфеноидальной криодеструкции гипофиза [8, 9] позволяет селективно разрушать ткань гипофиза. Преимуществом метода является возможность проведения оперативного вмешательства пациентам любого возраста и, практически, в любом функциональном состоянии [10, 11]. Оперативное вмешательство производится следующим образом:

1. Голова больного помещается в стереотаксический аппарат и неподвижно закрепляется специальными фиксаторами
2. В заранее выбранный носовой ход вводится направляющий трепан. Ориентируясь по внешнему ориентиру, инструмент направляют к участку дна турецкого седла. Затем проводят рентгенологический контроль направления направляющего трепана во фронтальной и сагиттальной проекциях
3. Следующий этап – стереотаксические расчеты коррекции углов, на которые необходимо сместить направляющий трепан во фронтальной и сагиттальной проекциях
4. При помощи стереотаксического прибора направляющий трепан устанавливается в необходимом направлении; после этого проводится рентгенологический контроль в двух проекциях положения направляющего трепана
5. Выполняется фрезевое отверстие в передней стенке основной пазухи при помощи направляющего трепана, после чего трепан вводится в основную пазуху
6. В направляющий трепан вводится эндоскоп и под визуальным контролем трепан продвигается ко дну турецкого седла. После этого проводится рентгенологический контроль в двух проекциях

7. При помощи внутренней фрезы направляющего трепана выполняется фрезевое отверстие в дне турецкого седла
8. Вводится криозонд и проводится рентгенологический контроль в двух проекциях его размещения. После этого производится селективная криодеструкция
9. Через 3 минуты после оттаивания криозонд удаляют, зону крионекроза (нижний полюс) осматривают при помощи жесткого эндоскопа, затем инструменты удаляются
10. Носовые ходы на 24 часа тампонируют мазовыми турундами

Обследованы и оперированы 72 онкобольных с поражением различных соматических органов, 3-4 стадии с выраженным болевым синдромом, метастазами, интоксикацией и другими нарушениями. Несмотря на тяжесть состояния больных, операции прошли без осложнений. Все больные выписаны с регрессом болевого синдрома, значительным улучшением общего состояния. Исчезновение болевого синдрома отмечалось уже на следующий день после вмешательства. Максимальное наблюдение до смерти пациента составило \_\_\_\_\_.

К преимуществам разработанного нами метода также можно отнести отсутствие необходимости применения дорогостоящих оборудования и расходных материалов.

#### **Вывод.**

Таким образом при сравнении разработанного нами метода стереотаксической селективной трансназально-трансфеноидальной криодеструкции аденогипофиза и метода стереотаксической радиоабляции гипофиза при помощи «Гамма-ножа» нам удалось установить ряд преимуществ:

- При применении метода селективной криодеструкции противоболевой эффект достигается уже в первые сутки после произведенного вмешательства
- Меньшая стоимость лечения, обусловленная отсутствием необходимости использования дорогостоящей аппаратуры и дорогих расходных материалов
- Намного более низкая лучевая нагрузка на пациента во время проведения вмешательства

Также у данных методов был установлен ряд общих черт:

- Очень низкая травматичность и, как следствие, низкий процент осложнений
- Достижение редукции болевого синдрома у всех пациентов
- Сохранение противоболевого эффекта до конца жизни пациента не зависимо от степени гормональной активности опухоли
- Увеличение продолжительности и качества жизни пациентов
- Короткий восстановительный период (сутки) после проведенного лечения.

### **Список литературы**

1. Голанов А.В., Корниенко В.Н., Ильялов С.Р., Костюченко В.В., Пронин И.Н., Маряшев С.А., Зотова М.В., Золотова С.В., Долгушин М.Б., Серова Н.К., Яковлев С.Б., Никонова Н.Г., Мухаметшина О.А./ «Пятилетний опыт применения установки «Гамма-нож» для радиохирургического лечения интракраниальных образований»/Журнал Радиационная онкология и ядерная медицина, № 1, с. 30-42, 2011
2. Sarnman L., Hayashi M., Ganz J., Takakura K. Gamma Knife Neurosurgery in the Management of Intracranial Disorders // Acta Neurochirurgica Supplement - 2013 - Vol. 116 - p. 35-41
3. Heng Wan, Ohye Chihiro, Shubin Yuan MASEP gamma knife radiosurgery for secretory pituitary adenomas: experience in 347 consecutive cases //Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2009, 28:36
4. Hayashi M., Taira T., Chernov M. et al. Gamma knife surgery for cancer pain-pituitary gland-stalk ablation: a multicenter prospective protocol since 2002 // J. Neurosurg. - 2004. - Vol. 100. - P. 1133-1134
5. Hayashi M., Taira T., Ochiai T., et al. Gamma Knife Pituitary Radiosurgery for Intractable Pain: New Treatment Trial of Thalamic Pain Syndrome // J. Neurosurg. - 2005. - Vol. 102. - P.38-41
6. Zeiler FA, Bigder M, Kaufmann A, McDonald PJ, Fewer D, Butler J, Schroeder G, West M. Gamma knife in the treatment of pituitary adenomas: results of a single center // Can J Neurol Sci. 2013 Jul;40(4):546-52.
7. Won Kim, Claire Clelland, Isaac Yang, Nader Pouratian Comprehensive review of stereotactic radiosurgery for medically and surgically refractory pituitary adenomas // Surg Neurol Int 2012, 3:79
8. Патент України на винахід «Спосіб кріохірургічного лікування пухлин гіпофізу» № 14852 А.Заявл.27.03.96 / Сіпітий В.І., Циганков О.В.,

- Сторчак О.А., Шевердин І.Ю., Марков О.В., Масалитин І. М., Орехов Я.В.- Оpubл.18.02.1997.
9. Деклараційний патент України на винахід «Спосіб лікування раку передміхурової залози» №33983 А. Заявл. 06.05.1999 /Лісовий В.М., Сіпітий В.І. Циганков О.В., Грозний С.В., Андрєєв І.І., Гарагатий І.А., Хареба Г.Г., Черниш П.Б. –Оpubл.15.02.2001.//Промислова власність .-2001.- Бюл.№1.
- 10.Lesovoy V., Pyatikov V., Tsygankov A. Stereotactic transnasal-transsphenoidal endoscopic miniinvasive selective cryodestruction of adenomas hypophysis and adenohypophysis in hormone-dependent prostate cancer and breast cancer // EANS 2011 14-th congress of Neurosurgery, Rome, October 9-14, 2011
- 11.Цыганков А.В., Трансназальная-транссфеноидальная стереотаксическая криодеструкция гипофиза. /Медицина сегодня и завтра (сборник научных работ молодых ученых и специалистов).- Харьков.-1996.-С. 175-176.
- 12.Лісовий В.М., Сіпітий В.І., Хареба Г.Г. Циганков О.В., Андрєєв І.І. Досвід застосування селективної стереотаксичної пукційної кріодеструкції передньої долі аденогіпофізу в лікуванні метастатичного раку простати що супроводжується больовим синдромом // Урологія.-2000.-№ 2.- С. 33-35.
- 13.Лесовой В.Н., Сипитый В.И., Хареба Г.Г., Цыганков А.В. Применение криовоздействия на переднюю долю аденогипофиза в гормональной терапии рака предстательной железы и лечения болевого синдрома обусловленного его костными метастазами // Экспериментальна і клінічна медицина.-2001.-№ 1.- С. 131-134.
- 14.Лесовой В.Н., Сипитый В.И., Хареба Г.Г., Цыганков А.В. Криовоздействие на переднюю долю аденогипофиза в лечении терминальных больных раком предстательной железы // Урология.- 2001.- №.6.- С.21-24.

**результату стереотаксичної селективної  
трансназально-трансфеноидальної кріодеструкції аденогипофізу та  
стереотаксичної радіоабляції аденогипофізу пристроєм «Гамма-ніж» у  
онкохворих III-IV стадії.**

На сьогоднішній день - важлива турбота онкології є пошук покращення  
якості рівня життя, завдяки купіруванню болю у хворих III-IV стадії  
злоякісних новоутворень. У тому числі для цього розроблені та **применяются**  
різні втручання на гіпофізі (проминева абляція гіпофізу, кріодеструкція ).

Розвиток радіотерапії та поява протонних прискорювачів відкрило нові  
шляхи неінвазивного втручання на ткани аденогипофізу. Важним етапом стало  
появление установки для стереотаксической хирургии «Гамма-нож».

Нами был предложен миниинвазивный криохирургический метод –  
стереотаксической селективной трансназально-трансфеноидальной  
криодеструкции аденогипофиза. Впервые положительный эффект от  
гипофизэктомии при метастатическом раке молочной железы был получен в  
1953 году R.Luft.

Целью данной работы стало сравнение разработанного нами метода  
стереотаксической селективной трансназально-трансфеноидальной  
криодеструкции аденогипофиза и метода стереотаксической радиоабляции  
гипофиза при помощи «Гамма-ножа» производства шведской компании Elekta,  
который является «золотым стандартом» в радиохирургии и применяется с  
1967 года.

В последнее десятилетие появляется всё больше статей о применении  
"гамма-ножа" у онкологических больных III-IV стадии для купирования  
хронического болевого синдрома.

"Гамма-нож" представляет собой аппарат с 201 источником фотонов,  
фиксировано расположенным в защитном кожухе по периметру пояса  
полусферы. Пучки ионизирующего облучения, создаваемые источниками  
радиоактивного кобальта ( $^{60}\text{Co}$ ), сходятся в изоцентре аппарата с высокой  
точностью, создавая дозное распределение, имеющее форму, близкую к  
сферической по изодозе 50% с радиусами 4, 8, 14 или 18 мм. [1]

Процедура проводится следующим образом [2, 3]:

- В начале лечения на голове пациента под местной анестезией  
специальными шипами фиксируется стереотаксическая рама.

- Далее проводится диагностические исследования (МРТ, КТ) с использованием локализаторов, надеваемых на стереотаксическую раму, и обеспечивающих привязку томографических координат к координатам рамы.
- На основе полученных изображений, с помощью компьютерной системы планирования облучения создаётся план лечения, который передаётся на пульт управления установкой. Планирование осуществляется путём выбора числа изоцентров, их положения, веса (относительного времени облучения в каждом изоцентре), угла наклона головы, исключаемых направлений пучков. При этом учитывается расположение и форма опухоли (или опухолей), прилежащих здоровых тканей, критических органов, а также общая дозовая нагрузка на голову пациента.
- Пациент укладывается на лечебный стол, его голова фиксируется в системе позиционирования, таким образом, чтобы выбранная мишень совпадала с изоцентром аппарата. В зависимости от модели аппарата и/или конкретных особенностей пациента используется автоматическая система позиционирования или ручная. Проводится проверка положения изоцентров и их достижимости, после чего персонал покидает помещение, лечебный стол задвигается внутрь аппарата, где и происходит облучение. В процессе облучения с пациентом поддерживается двусторонняя аудио- и односторонняя видеосвязь.
- После окончания облучения, рама снимается с головы пациента, после чего пациент может идти домой.

М. Hayashi и соавт. сообщают о 9 случаях использования метода радиохирургической абляции гипофиза у онкологических больных с множественными метастазами с целью достижения притивоболевого эффекта при помощи «гамма-ножа». Применялась доза облучения 160 Гр. Клинический эффект (полное купирование болевого синдрома) достигался в течение нескольких дней после процедуры и сохранялся в течение всей жизни больных. Следует отметить, что притивоболевой эффект не зависел от гормональной активности опухоли. Максимальное время наблюдения до смерти больного составило 24 месяца. [4, 5]

Несмотря на высокую эффективность и малую травматичность данного метода, его доступность остается невысокой, что связано со значительными материальными затратами как на создание самого «гамма-ножа», так и на его обслуживание. По данным различных клиник стоимость данного лечения составляет порядка 10000-15000 EUR.

Кроме того применение радиохирургической абляции гипофиза имеет ряд противопоказаний, к которым относится [6, 7]:

- Тяжелое декомпенсированное состояние больного



- Наличие «острых» симптомов сдавления головного мозга
- Повышенное внутричерепное давление

Предложенный нами метод трансназально-трансфеноидальной криодеструкции гипофиза [8, 9] позволяет селективно разрушать ткань гипофиза. Преимуществом метода является возможность проведения оперативного вмешательства пациентам любого возраста и, практически, в любом функциональном состоянии [10, 11]. Оперативное вмешательство производится следующим образом:

1. Голова больного помещается в стереотаксический аппарат и неподвижно закрепляется специальными фиксаторами
2. В заранее выбранный носовой ход вводится направляющий трепан. Ориентируясь по внешнему ориентиру, инструмент направляют к участку дна турецкого седла. Затем проводят рентгенологический контроль направления направляющего трепана во фронтальной и сагиттальной проекциях
3. Следующий этап – стереотаксические расчеты коррекции углов, на которые необходимо сместить направляющий трепан во фронтальной и сагиттальной проекциях
4. При помощи стереотаксического прибора направляющий трепан устанавливается в необходимом направлении; после этого проводится рентгенологический контроль в двух проекциях положения направляющего трепана
5. Выполняется фрезевое отверстие в передней стенке основной пазухи при помощи направляющего трепана, после чего трепан вводится в основную пазуху
6. В направляющий трепан вводится эндоскоп и под визуальным контролем трепан продвигается ко дну турецкого седла. После этого проводится рентгенологический контроль в двух проекциях

7. При помощи внутренней фрезы направляющего трепана выполняется фрезевое отверстие в дне турецкого седла
8. Вводится криозонд и проводится рентгенологический контроль в двух проекциях его размещения. После этого производится селективная криодеструкция
9. Через 3 минуты после оттаивания криозонд удаляют, зону крионекроза (нижний полюс) осматривают при помощи жесткого эндоскопа, затем инструменты удаляются
10. Носовые ходы на 24 часа тампонируют мазовыми турундами

Обследованы и оперированы 72 онкобольных с поражением различных соматических органов, 3-4 стадии с выраженным болевым синдромом, метастазами, интоксикацией и другими нарушениями. Несмотря на тяжесть состояния больных, операции прошли без осложнений. Все больные выписаны с регрессом болевого синдрома, значительным улучшением общего состояния. Исчезновение болевого синдрома отмечалось уже на следующий день после вмешательства. Максимальное наблюдение до смерти пациента составило \_\_\_\_\_.

К преимуществам разработанного нами метода также можно отнести отсутствие необходимости применения дорогостоящих оборудования и расходных материалов.

#### **Вывод.**

Таким образом при сравнении разработанного нами метода стереотаксической селективной трансназально-трансфеноидальной криодеструкции аденогипофиза и метода стереотаксической радиоабляции гипофиза при помощи «Гамма-ножа» нам удалось установить ряд преимуществ:

- При применении метода селективной криодеструкции противоболевой эффект достигается уже в первые сутки после произведенного вмешательства
- Меньшая стоимость лечения, обусловленная отсутствием необходимости использования дорогостоящей аппаратуры и дорогих расходных материалов
- Намного более низкая лучевая нагрузка на пациента во время проведения вмешательства

Также у данных методов был установлен ряд общих черт:

- Очень низкая травматичность и, как следствие, низкий процент осложнений
- Достижение редукции болевого синдрома у всех пациентов
- Сохранение противоболевого эффекта до конца жизни пациента не зависимо от степени гормональной активности опухоли
- Увеличение продолжительности и качества жизни пациентов
- Короткий восстановительный период (сутки) после проведенного лечения.

### Список литературы

1. Голанов А.В., Корниенко В.Н., Ильялов С.Р., Костюченко В.В., Пронин И.Н., Маряшев С.А., Зотова М.В., Золотова С.В., Долгушин М.Б., Серова Н.К., Яковлев С.Б., Никонова Н.Г., Мухаметшина О.А./ «Пятилетний опыт применения установки «Гамма-нож» для радиохирургического лечения интракраниальных образований»/Журнал Радиационная онкология и ядерная медицина, № 1, с. 30-42, 2011
2. Sarnman L., Hayashi M., Ganz J., Takakura K. Gamma Knife Neurosurgery in the Management of Intracranial Disorders // Acta Neurochirurgica Supplement - 2013 - Vol. 116 - p. 35-41
3. **Heng Wan, Ohye Chihiro, Shubin Yuan** MASEP gamma knife radiosurgery for secretory pituitary adenomas: experience in 347 consecutive cases // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2009, **28**:36
4. Hayashi M., Taira T., Chernov M. et al. Gamma knife surgery for cancer pain-pituitary gland-stalk ablation: a multicenter prospective protocol since 2002 // J. Neurosurg. - 2004. - Vol. 100. - P. 1133-1134
5. Hayashi M., Taira T., Ochiai T., et al. Gamma Knife Pituitary Radiosurgery for Intractable Pain: New Treatment Trial of Thalamic Pain Syndrome // J. Neurosurg. - 2005. - Vol. 102. - P.38-41
6. Zeiler FA, Bigder M, Kaufmann A, McDonald PJ, Fewer D, Butler J, Schroeder G, West M. Gamma knife in the treatment of pituitary adenomas: results of a single center // Can J Neurol Sci. 2013 Jul;40(4):546-52.
7. Won Kim, Claire Clelland, Isaac Yang, Nader Pouratian Comprehensive review of stereotactic radiosurgery for medically and surgically refractory pituitary adenomas // Surg Neurol Int 2012, 3:79
8. Патент України на винахід «Спосіб кріохірургічного лікування пухлин гіпофізу» № 14852 А.Заявл.27.03.96 / Сіпітий В.І., Циганков О.В.,

Сторчак О.А., Шевердин І.Ю., Марков О.В., Масалитин І. М., Орехов Я.В.- Оpubл.18.02.1997.

9. Деклараційний патент України на винахід «Спосіб лікування раку передміхурової залози» №33983 А. Заявл. 06.05.1999 /Лісовий В.М., Сіпітий В.І. Циганков О.В., Грозний С.В., Андрєєв І.І., Гарагатий І.А., Хареба Г.Г., Черниш П.Б. –Оpubл.15.02.2001.//Промислова власність .-2001.- Бюл.№1.
10. Lesovoy V., Pyatikov V., Tsygankov A. Stereotactic transnasal-transsphenoidal endoscopic miniinvasive selective cryodestruction of adenomas hypophysis and adenohypophysis in hormone-dependent prostate cancer and breast cancer // EANS 2011 14-th congress of Neurosurgery, Rome, October 9-14, 2011
11. Цыганков А.В., Трансназальная-транссфеноидальная стереотаксическая криодеструкция гипофиза. /Медицина сегодня и завтра (сборник научных работ молодых ученых и специалистов).- Харьков.-1996.-С. 175-176.
12. Лісовий В.М., Сіпітий В.І., Хареба Г.Г. Циганков О.В., Андрєєв І.І. Досвід застосування селективної стереотаксичної пукційної кріодеструкції передньої долі аденогіпофізу в лікуванні метастатичного раку простати що супроводжується больовим синдромом // Урологія.-2000.-№ 2.- С. 33-35.
13. Лесовой В.Н., Сипитый В.И., Хареба Г.Г., Цыганков А.В. Применение криовоздействия на переднюю долю аденогипофиза в гормональной терапии рака предстательной железы и лечения болевого синдрома обусловленного его костными метастазами // Экспериментальна і клінічна медицина.-2001.-№ 1.- С. 131-134.
14. Лесовой В.Н., Сипитый В.И., Хареба Г.Г., Цыганков А.В. Криовоздействие на переднюю долю аденогипофиза в лечении терминальных больных раком предстательной железы // Урология.- 2001.- №.6.- С.21-24.

