Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения и социального развития Российской

Федерации

Кафедра травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом ПО

Зав.кафедры д.м.н., доцент: Шнякин П.Г.

Реферат на тему:

«Аденомы гипофиза»

Выполнил:

Ординатор 1 года обучения Гасымова Н.Д.

Красноярск, 2021г.

Аденомы гипофиза - представляют собой разнородную группу опухолей, исходящих из передней доли гипофиза – аденогипофиза, вырабатывающего различные тропные гормоны, регулирующие деятельность периферических эндокринных желез. В связи с тем, что различные группы клеток аденогипофиза продуцируют различные гормоны, клинические проявления, выбор тактики и методов лечения, а также результаты, прогнозы и исходы лечения являются различными. Аденомы гипофиза занимают третье место по частоте встречаемости среди всех первичных интракраниальных опухолей (после глиом и менингиом), что составляет до 10-18%. Наиболее часто эти новообразования встречаются в возрасте от 20 до 50 лет, причем заболеваемость увеличивается с возрастом.

**Классификация.** По гормональной активности аденомы гипофиза подразделяются на гормональноактивные и гормональнонеактивные (или нефункционирующие). Среди гормональноактивных аденом гипофиза различают пролактиномы (пролактин-секретирующие, ПРЛ), соматотропиномы (соматотропинпродуцирующие, СТГ), тиреотропиномы (тиреотропин-продуцирующие, ТТГ), аденокортикотропиномы (аденокортикотропин-продуцирующие, АКТГ), гонадотропиномы (гонадотропин–продуцирующие), нуль-клеточные и их варианты, плюригормональные, и аденокарциномы. В структуре всех аденом гипофиза преобладают пролактиномы и гормональнонеактивные аденомы (приблизительно по 35%), соматотропиномы и аденокортикотропиномы составляют по 10-15% всех аденом, тиреотропиномы и гонадотропиномы встречаются редко. По размеру выделяют микроаденомы (менее 10 мм в любом измерении) и макроаденомы (более 10 мм в одном из измерений) гипофиза.

**Диагностические мероприятия.** При наличии клинических признаков аденомы гипофиза производятся: общее физикальное обследование; осмотр невролога; осмотр офтальмолога; осмотр оториноларинголога; краниография в 2-х проекциях; осмотр эндокринолога; консультация нейрохирурга; МРТ головы, в том числе с внутривенным усилением; КТ головы с внутривенным контрастированием – по показаниям; при подозрении на аневризму сосудов артериального круга мозга выполняется МР-ангиография, или КТ-ангиография, либо церебральная ангиография.

Для дальнейшего лечения и динамического наблюдения должно быть обеспечено архивирование данных интраскопических исследований и их передача в профильные лечебные учреждения на рентгеновской пленке и в формате DICOM на электронных носителях или по электронной почте. При подозрении на метастатический характер опухоли дополнительные обследования проводятся по определению консилиума в составе нейрохирурга и онколога. Лабораторные исследования: общий анализ крови; общий анализ мочи; определение группы крови, резус-фактора, серореакция на сифилис; биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, АлАТ, АсАТ, электролиты – натрий, калий, магний, хлор); коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, МНО, фибриноген); уровни содержания в сыворотке крови гормонов гипофиза и периферических эндокринных желез: пролактина (ПРЛ), соматотропина (СТГ), аденокортикотропина (АКТГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тиреотропного гормона (ТТГ), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), свободного Т4, кортизола, тироксина, тестостерона, эстрадиола. Учитывая вариабельность секреции, отдельные гормоны необходимо определять неоднократно, или в ходе нагрузочных тестов. Определение уровня гормонов гипофиза является важнейшим тестом в установлении диагноза аденомы гипофиза, установлении гормональной активности опухоли, а также для контроля адекватности медикаментозного лечения и определения радикальности хирургического лечения аденом гипофиза. Уровень содержания гипофизарных гормонов до начала лечения также является прогностическим фактором.

**Общие принципы лечения.** Лечение аденом гипофиза включает в себя медикаментозные, хирургические и радиотерапевтические методы. Тактика зависит от гормональной активности, размеров, направления роста и выраженности массэффекта опухоли. Лечебные мероприятия при различных типах опухолей различны, поэтому должны рассматриваться отдельно коллегиально. При гормональнонеактивных микроаденомах, не имеющих симптоматики, связанной с объемным воздействием опухоли, возможно динамическое наблюдение. При этом исключается надпочечниковая недостаточность при установке диагноза, производится биохимический анализ крови с определением ПРЛ, ИФР-1, ТТГ, и затем 1 раз в 6 месяцев при макроаденоме и 1 раз в год – при микроаденоме. Пациентам, которые не подлежат хирургическому лечению, МРТ проводится через 6 месяцев при макроаденоме и через 1 год при микроаденоме. Если аденома не изменяется в размерах, то МРТ следует повторять изначально 1 раз в год при макроаденоме и каждые 1-2 года при микроаденоме.

После 3 лет наблюдения при отсутствии отрицательной динамики период между МРТ сканированием постепенно увеличивается. Пациенты с микроаденомой не требуют динамического гормонального контроля при отсутствии клинических симптомов и динамики на МРТ.

Медикаментозная терапия направлена на коррекцию питуитарных функций, и имеет заместительную цель. При умеренном увеличении ПРЛ может назначаться лечение агонистами допамина (каберголин, достинекс). Заместительная терапия проводится при выявлении гипофизарной недостаточности. В случае прогрессирования опухоли и при появлении масс-эффекта показано хирургическое лечение – транссфеноидальное эндоскопическое удаление опухоли. Гормональнонеактивные (нефункционирующие) аденомы гипофиза с наличием масс-эффекта (интра- или экстраселлярного) подлежат хирургическому лечению.

**Гормональноактивные опухоли.**

Пролактиномы. Диагноз гиперпролактинемии устанавливается на основании определения повышенного уровня ПРЛ. Повторное определение ПРЛ не требуется при соблюдении стандартных условий забора анализа и исключении ятрогенной и симптоматической гиперпролактинемии. Методом выбора в лечении пролактином является медикаментозный с использованием агонистов дофамина (каберголин, достинекс). Лечение направлено на нормализацию уровня ПРЛ, устранение связанных с ним клинических проявлений и уменьшение размеров опухоли. ПРЛ определяется 1 раз в месяц до выхода на поддерживающую дозу, затем 1 раз в квартал. При стойкой нормализации уровня ПРЛ возможна пробная отмена медикаментозной терапии после 2-х лет компенсации заболевания, с контролем ПРЛ 1 раз в полгода. При отсутствии отрицательной динамики рекомендовано проведение МРТ 1 раз в год, после 3 лет лечения при отсутствии отрицательной динамики период между МРТ сканированием постепенно увеличивается. При постановке диагноза и в динамике требуется определение половых, тиреоидных гормонов, функции надпочечников, у детей и подростков – дополнительное определение ИФР-1 и ГР.

При неэффективности консервативной терапии, усугублении клинических проявлений (снижение остроты зрения, сужение полей зрения, появление глазодвигательных расстройств, появление или усугубление явлений пангипоитуитаризма, появление или усиление болевого синдрома), увеличении опухоли в размерах, либо кровоизлиянии в опухоль показано хирургическое лечение – транссфеноидальное эндоскопическое удаление пролактинсекретирующей аденомы гипофиза. Хирургическое лечение показано также пациентам с непереносимостью препаратов медикаментозной терапии. При злокачественном течении пролактином рекомендовано назначение темозоламида.

Соматотропиномы.

Методом выбора в лечении соматотропином является хирургическое удаление опухоли, независимо от ее размеров. Препараты – аналоги соматостатина – могут назначаться в качестве предоперационной подготовки, при наличии противопоказаний к хирургическому лечению и при отсутствии компенсации после операции и лучевой терапии. Верификация диагноза – определение повышенных уровней ИФР-1, отсутствие супрессии ГР ниже 1 мкг/л (3 mIU/l) в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с 75 гр. глюкозы. Базальная концентрация ГР менее 0,4 мкг/л и нормальные уровни ИФР-1 исключают диагноз акромегалии. Комплексное обследование при установке диагноза и в динамике включает ЭКГ, ЭХО-КГ, мониторинг АД, оценку функции дыхания, УЗИ внутренних органов и щитовидной железы, колоноскопию и ФГДС, осмотр молочных желез. Определяют ПРЛ, ФСГ, ЛГ, ТТГ, половые и тироидные гормоны, суточный кортизол, инсулин и гликированный гемоглобин (HbA1C). По показаниям необходимо проведение проб для уточнения наличия скрытой надпочечниковой недостаточности. Медикаментозная терапия. Аналоги соматостатина продленного действия – ланреотид – лечение начинают с 60 мг каждые 28 дней, титрация через 3 месяца. Октреотид длительного высвобождения: лечение начинают 30 мг один раз в 28 дней. Аналоги соматостатина немедленного высвобождения: октреотид – 100-200 мкг инъекции 3 раза в день. Агонисты допамина: бромокриптин – начинают с 2,5 мг 2-3 раза в сутки, постепенная титрация дозы. Каберголин – начинают с 0,5 мг в неделю, затем постепенно титруют дозу до 1,5 – 3,5 мг в неделю (прием препарата через день и каждый день соответственно). Рекомендовано определение ИФР-1 и ГР 1 раз в 3 месяца до выхода на поддерживающую дозу, затем 2 раза в год.

Тиреотропиномы, кортикотропиномы и гонадотропиномы. Методом выбора является транссфеноидальное эндоскопическое удаление опухоли. Диагностические критерии тиреотропином: наличие аденомы гипофиза, зоба, признаки тиреотоксикоза при нормальном или увеличенном ТТГ, отсутствие супрессии ТТГ после Т3 супрессионного теста. Дополнительное методы обследования: определение секс гормон связывающий глобулин (СГСГ), супрессионные тесты с тиротропин рилизинггормоном (ТРГ) и Т3, снижение ТТГ при пробном лечении аналогами соматостатина. Лечение хирургическое; при его неэффективности – лучевая терапия и/или назначение аналогов соматостатина (ланреотид, октреотид), агонистов допамина (каберголин).

Аденокортикотропиномы (болезнь Иценко-Кушинга). Диагностические критерии: при подозрении на синдром Кушинга – обязательное эндокринологическое обследование. Рекомендовано подтверждение гиперсекреции глюкокортикоидных гормонов в ходе 2-х последовательных тестов из числа представленных ниже: определение свободного кортизола в моче за 24 часа; определение кортизола в слюне поздно ночью, суточного ритма секреции кортизола или ночного уровня кортизола; малая дексаметазоновая проба. Подтверждение гиперкортицизма гипофизарной локализации: ночное измерение соотношения АКТГ/кортизол: ночной кортизол > 5 пмоль/л (> 22 пг/мл); большая дексаметазоновая проба; МРТ/КТ гипофиза с контрастированием. Дополнительные обследования по показаниям, при не информативности основных тестов: УЗИ внутренних органов, КТ/МРТ надпочечников, грудной клетки, таза, рентгенография легких, сцинтиграфия надпочечников, биохимический анализ крови (К+ , бикарбонаты), соотношение АКТГ из нижнего каменистого синуса/АКТГ плазмы более 1,4/1, остеоденситометрия. Обязательные тесты при установленном диагнозе: ОАК, биохимический анализ крови, HbA1С, гормональное исследование крови, ЭКГ, УЗИ сердца, остеоденситометрия. Лечение. Методом выбора является хирургическое удаление опухоли. При рецидиве – повторная операция. При неэффективности – лучевая терапия и/или медикаментозная терапия. Медикаментозная терапия: кетоконазол 200 мг × 2-4 раза в сутки, метопирон – 250 мг × 2 раза в сутки до 4 гр/сутки. Сопутствующая терапия: заместительная терапия при недостаточности других гипофизарных осей.

**Медикаментозная терапия**. Лекарственное лечение широко используется в комплексной терапии после нерадикальных операций. Также используется для коррекции гипопитуитаризма. Медикаментозная терапия является основным методом лечения при пролактиноме. Используются препараты – агонисты дофамина. При соматотропиноме медикаментозная терапия не является методом лечения первого выбора. Медикаментозное лечение рассматривается как компонент комбинированного лечения, либо как предоперационная подготовка. Применяется при противопоказании к хирургическому лечению. Используются аналоги соматостатина, агонисты дофамина (особенно эффективны при опухолях со смешанной секрецией гормона роста и пролактина) и антагонисты рецепторов гормона роста (ГР). При кортикотропиноме медикаментозная терапия используется как дополнение к хирургическому либо лучевому лечению, либо их комбинации.

Используются блокаторы стероидогенеза, производные кетоконазола. При тиреотропиноме медикаментозная терапия используется как дополнение к хирургическому либо лучевому лечению. Используются аналоги соматостатина, и агонисты дофамина (особенно эффективны при опухолях со смешанной секрецией ТТГ и пролактина).

**Хирургическое лечение.** Хирургическое лечение пациентов с аденомами гипофиза проводится только в специализированных нейрохирургических стационарах республиканского уровня. Задачами хирургического лечения аденом гипофиза являются: улучшение качества жизни и выживаемости больных; ликвидация масс-эффекта и уменьшение связанных с ним клинических проявлений; сохранение или восстановление нормальной функции гипофиза; предупреждение рецидивирования опухолей. Дальнейшая тактика лечения (медикаментозная, лучевая терапия) зависит от гормональной активности опухоли и степени радикальности хирургического вмешательства. Методом выбора при хирургическом лечении аденом гипофиза является эндоскопическое транссфеноидальное удаление опухоли. Стандартный транссфеноидальный эндоскопический подход к турецкому седлу может быть осуществлен эндоназально или сублабиально. Сублабиальный доступ используется в педиатрической практике и при анатомически узких носовых ходах. Во всех остальных случаях используется эндоназальный коридор. Показания для хирургического лечения аденом гипофиза. Абсолютные показания определяются вне зависимости от гормональной активности опухоли: снижение остроты зрения и сужение его полей, обусловленные сдавлением опухолью зрительного перекреста и зрительных нервов; нарушение функции глазодвигательных нервов в связи со сдавлением их опухолью; нарушения ликворооттока, гидроцефалия и внутричерепная гипертензия, обусловленные внедрением опухоли в III желудочек; кровоизлияние в опухоль; ликворея, обусловленная одновременным разрушением опухолью диафрагмы и дна турецкого седла; отсутствие эффекта от проводимого консервативного лечения и лучевой терапии. Показаниями для хирургического лечения гормональноактивных аденом гипофиза вне зависимости от их размеров являются: все кортикотропиномы; соматотропиномы при наличии акромегалии;

пролактиномы при наличии клинических проявлений гиперпролактинемии на фоне отсутствия эффекта от терапии агонистами дофамина, либо при непереносимости медикаментозной терапии; тиреотропиномы – прогрессирующий тиреотоксикоз при отсутствии эффекта от консервативного лечения; гонадотропиномы – доказанная гиперсекреция гонадотропных гормонов, клинически приводящая к импотенции, или бесплодие (при желательной беременности).

Предоперационная подготовка: назначение кортикостероидных препаратов в дозе от 8 до 16 мг (в пересчете на дексаметазон), 1 раз в сутки утром в течение 2 – 3 суток перед хирургическим вмешательством; коррекция общесоматических нарушений; непосредственно перед операцией производится катетеризация мочевого пузыря, эластическое бинтование нижних конечностей (при наличии варикозной болезни, всем пациентам старше 40 лет).

Противопоказаниями к хирургическому лечению являются: некупируемая тяжесть состояния пациента; соматическая патология в стадии декомпенсации, не позволяющая обеспечить анестезиологическое пособие; наличие гнойно-воспалительных заболеваний с локализацией гнойных очагов в зоне предстоящих хирургических манипуляций – до излечения. Противопоказания для использования эндоскопического транссфеноидального доступа: выраженный параселлярный рост опухоли с инвазией ее в кавернозный синус (относительное противопоказание), выполняется частичное удаление опухоли с целью декомпрессии зрительных нервов; наличие узкой перемычки между супраселлярным и интраселлярным компонентами опухолевого узла (форма «гантели»); выраженный супраселлярный рост опухоли с прорастанием ее в III желудочек, и паренхиму мозга; воспалительный процесс в придаточных пазухах носа; анатомические особенности хирургического коридора: малое турецкое седло, патологическое медиальное смещение сонной артерии. Транскраниальные операции применяются при невозможности проведения транссфеноидального вмешательства. Используются субфронтальный, птериональный и трансбазальные доступы, а также их модификации.

В ряде случаев возможно использование двухэтапных операций, и операций с применением комбинированных доступов (используются как эндоскопический транссфеноидальный, так и транскраниальный доступы). Показания для их использования определяет консилиум из нейрохирургов, в состав консилиума должны входить специалисты, владеющие как эндоскопическим, так и транскраниальным методами проведения операций.

**Оценка радикальности удаления аденом гипофиза.** Степень радикальности выполненной операции оценивается по данным сравнения до- и послеоперационных МРТ (КТ), и сравнения данных гормонального статуса в до- и послеоперационном периоде. Критериями радикальности удаления опухолей гипофиза являются отсутствие на послеоперационных контрольных МРТ (КТ) исследованиях, проводимых в динамике, признаков опухолевого роста, и нормализация повышенных до операции уровней гормонов гипофиза. Послеоперационный гормональный контроль осуществляется на 3-14 день после операции. Критерии клинико-биохимической ремиссии при акромегалии: отсутствие признаков активности заболевания; снижение уровня СТГ ниже 0,4 мкг/л (исследование должно проводится не ранее, чем через 4 месяца после операции, если пациент получал до операции лечение аналогами соматостатина); нормализация уровня ИФР-1 (соответственно полу и возрасту). 339.2. Критерии клинико-биохимической ремиссии при болезни ИценкоКушинга: снижение уровня кортизола ниже 50 нмоль/л (2 мкг/дл) (на 3-14 день после операции), нормализация суточного ритма секреции кортизола; снижение ночного уровня АКТГ ниже 20 пг/мл, и нормализация ритма секреции АКТГ; снижение до нормальных показателей в моче суточной экскреции свободного кортизола; адекватная реакция концентрации кортизола на тест с дексаметазоном. 339.3. Критерии клинико-биохимической ремиссии при пролактиномах: нормализация уровня пролактина в крови. отсутствие клинической картины гиперпролактинемии.

**Лучевая терапия.** Классическая 3D конформная лучевая терапия аденом гипофиза может быть достаточно эффективной. Осуществляется на линейных ускорителях с использованием объемного планирования дозы, возможно с оптимизацией условий (IMRT). Используется классический режим фракционирования дозы РОД 1,8–2 Гр до СОД 50,4–54 Гр. Контурирование объемов облучения и нормальных структур проводится по данным МРТ ГМ с контрастным усилением, шаг исследования всего ГМ не более 3 мм, в области хиазма-гипофиз – 1 мм. В редких случаях при невозможности получения информации методом МРТ (наличие противопоказаний у пациента для выполнения МРТ: наличие металлических материалов после операции и др.), планирование может быть выполнено по данным КТ ГМ. Необходимо учитывать, что для реализации и проявления эффектов классической лучевой терапии опухолей гипофиза требуются многие годы. Так, например, при лечении акромегалии, уровень гормонов гипофиза до лечения может снижаться у 50 % пациентов в течении первых двух лет после лечения и у 70 % пациентов может продолжить снижаться в течении последующих 15 лет. 60 % пациентов с болезнью Кушинга достигают ремиссии в течение 18 месяцев после классической лучевой терапии, у 50 % пациентов с синдромом Нельсона уровень АКТГ нормализуется в период времени с медианой 9,5 лет, у 50 % пациентов, страдающих пролактиномой, уровень пролактина в плазме нормализуется в период времени с медианой 8 лет.

**Показания к назначению послеоперационной 3D конформной лучевой терапии опухолей гипофиза:** Неполная резекция опухоли; Подавление повторного роста и/или секреторной активности опухоли; Макроаденомы с масс-эффектом, обуславливающие компрессию хиазмы или вовлекающие в процесс кавернозный синус; Рецидив опухоли. Противопоказания к назначению 3D конформной лучевой терапии: анатомическая близость дозо-лимитирующих структур, таких как хиазма, оптические нервы, гипоталамус. 340.2. Альтернативой при лечении опухолей гипофиза с определенными преимуществами в виде уменьшения частоты побочных эффектов классической лучевой терапии является стереотаксическая радиохирургия/лучевая терапия (SRS/SRT). Показания к стереотаксической радиохирургии: Решение больного и/или невозможность хирургического вмешательства; Неполная резекция; Подавление повторного роста и/или секреторной активности; Рецидив опухоли; Первичное лечение в избранных случаях. Противопоказания: Выраженная неврологическая симптоматика; Состояние больного по шкале Карновского менее 70 баллов; Вовлечение в опухоль зрительных путей при имеющемся остаточном зрении; Объем опухоли более 20-22 см3 . Назначение дозы стереотаксической радиохирургии: средняя маргинальная доза находится в интервале 12-33 Гр, для гормоносекретирующих опухолей назначается более высокая доза. Требования к получению изображений для планирования стереотаксической радиохирургии такие же, как при планировании 3D конформной лучевой терапии (см. выше). Частоту эндокринологического ответа после проведения сеанса стереотаксической радиохирургии обычно трудно предсказать и наблюдается она обычно в течение 2 лет (от 3 мес. до 8 лет). Также после проведения сеанса стереотаксической радиохирургии отсутствует корреляция между объемом и ответом опухоли и эндокринологическим ответом.

После применения лучевого метода лечения у более, чем 60 % пациентов с опухолями гипофиза развивается гипопитуитаризм в течение 5-10 лет, который требует гормонозамещающей терапии. Другими серьезными осложнениями облучения гипофиза могут быть зрительная нейропатия, радиационные повреждения височной доли, вторичные злокачественные опухоли головного мозга, особенно у пациентов с цереброваскулярными или органическими заболеваниями мозга. Учитывая потенциальные серьезные побочные эффекты каждого метода лечения и пределы их эффективности, выбор метода лечения у больных с опухолями гипофиза должен осуществляться индивидуально в результате совместной работы эндокринологов, нейрохирургов и радиационных онкологов при информировании пациентов обо всех потенциальных преимуществах и недостатках каждого из методов лечения.

**Наблюдение, сроки и объем обследования.** После хирургического, лучевого и комплексного лечения больные с аденомой гипофиза должны оставаться под постоянным наблюдением эндокринолога. Первый контрольный осмотр у нейрохирурга не позднее 6 мес. после хирургического лечения.

Список использованной литературы:

1. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение [Текст] / Под ред. проф. Б.А. Кадашева. - М., 2007. - 368 с.

2. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кадашев Б.А., с соавт. / Методика эндоскопической эндоназальной транссфеноидальной аденомэктомии. // Журнал вопросы нейpохиpуpгии им. академика Н.Н. Буpденко. – 2007. - № 4. – С. 42-45.

3. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А., с соавт. / Расширенные эндоскопические эндоназальные транссфеноидальные доступы в хирургии основания черепа. // Журнал вопросы нейpохиpуpгии им. академика Н.Н. Буpденко. – 2008. - № 4. – С. 47-49.

4. Asa SL, Ezzat S. The Pathogenesis of Pituitary Tumors. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2009;4(1):97-126. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092259