Український радіологічний та онкологічний журнал. 2023. Т. 31. № 3. С. 303–314
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2023;31(3):303–314

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.303-314
УДК: 615.832.9:616-006+8-009.7

CC BY
OPEN ACCESS

Кріоабляція аденогіпофіза в лікуванні хронічного больового синдрому у хворих на злоякісні новоутворення IV стадії

Циганков О.В.[1], https://orcid.org/0000-0003-0200-8690, e-mail: ov.tsyhankov@knmu.edu.ua
Чиж М.О.[2], https://orcid.org/0000-0003-0085-296X, e-mail: n.chizh@ukr.net
Гладких Ф.В.[3], https://orcid.org/0000-0001-7924-4048, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

[1]Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна
[2]Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, Україна
[3]Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Cryoablation of the adenohypophysis in the treatment of chronic pain syndrome in patients with stage IV malignant neoplasms

Tsyhankov O.V.[1], https://orcid.org/0000-0003-0200-8690, e-mail: ov.tsyhankov@knmu.edu.ua
Chyzh M.O.[2], https://orcid.org/0000-0003-0085-296X, e-mail: n.chizh@ukr.net
Hladkykh F.V.[3], https://orcid.org/0000-0001-7924-4048, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

[1]Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine
[2]Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine
[3]State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

стереотаксична селективна трансназальна транссфеноїдальна кріоабляція аденогіпофіза з ендоскопією, хронічний больовий синдром, якість життя.

Для кореспонденції:

Циганков Олександр Васильович
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України;
просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: ov.tsyhankov@knmu.edu.ua

© Циганков О.В., Чиж М.О., Гладких Ф.В.., 2023

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Дані європейського товариства клінічної онкології (ESMO) вказують, що 64,0% онкохворих на четвертій стадії захворювання мають хронічний больовий синдром, це головний фактор, який істотно впливає на якість життя. У 46,0% хворих не вдається отримати стійкий анальгезуючий ефект сучасними методами знеболення, включаючи інтервенційні методики та фармакотерапію. Рефрактерний онкологічний біль стимулює до пошуку нових методів знеболювання.
Мета роботи – ретроспективна оцінка ефективності селективної стереотаксичної трансназальної транссфеноїдальної кріоабляції аденогіпофіза при лікуванні хронічного больового синрому у хворих на злоякісні новоутворення IV стадії.
Матеріали та методи. Виконано 45 мікрооперацій – стереотаксична селективна трансназальна транссфеноїдальна кріоабляція аденогіпофіза з ендоскопією. За період 2014–2021 рр. прооперовано 45 пацієнтів, хворих на злоякісні гормонозалежні новоутворення різних соматичних органів у четвертій стадії з хронічним больовим синдромом.
Результати та їх обговорення. Анальгезуючий ефект з'являвся через 4–6 годин після мікровтручання. У 95,6% хворих був досягнутий знеболюючий ефект – (за шкалою болю NRS знизився від 7–9 балів до 1–3 балів), у останньої кількості хворих знеболюючий ефект за шкалою болю NRS знизився від 7–9 балів до 3–5, незалежно від стану та віку прооперованого. Відповідно зменшувалось дозування або відмінялись опіоїдні анальгетики. Тяжкі ускладнення після мікрооперації кріоабляції аденогіпофіза – менінгіт, нецукровий діабет, гіпопітуітарний синдром не спостерігались. У післяопераційному періоді трьом хворим лікували легкий гіпопітуітарний синдром, та двом хворим – лікворею, які були купірувані консервативною терапією протягом 3–5 днів.
Висновки. Стереотаксична селективна трансназальна транссфеноїдальна кріоабляція аденогіпофіза є ефективним мікровтручанням при лікуванні хронічного больового синдрому в онкохворих IV стадії захворювання та сприяє покращенню стану та якості життя пацієнта. Знеболюючий ефект настає в перші години після оперативного втручання. За рахунок використання кріозондів діаметром 1,2 мм та 1,8 мм операція малотравматична, її можливо виконувати хворим у тяжкому стані.

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

Для цитування:

Циганков О.В., Чиж М.О., Гладких Ф.В. Кріоабляція аденогіпофіза в лікуванні хронічного больового синдрому у хворих на злоякісні новоутворення IV стадії. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2023. Т. 31. № 3. С. 303–314. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.303-314

Key words:

stereotactic selective transnasal transsphenoidal cryoablation of the adenohypophysis with endoscopy, chronic pain syndrome, quality of life.

For correspondence:

Tsyhankov Oleksandr Vasylovych
Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine;
4, Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: ov.tsyhankov@knmu.edu.ua

© *Tsyhankov O.V., Chyzh M.O., Hladkykh F.V., 2023*

ABSTRACT

Background. The data of the European Society For Medical Oncology (ESMO) indicate that 64.0% of cancer patients with the fourth stage of cancer have chronic pain syndrome, which is the main factor that significantly affects the quality of life. In 46.0% of patients, it is not possible to obtain a stable analgesic effect with modern methods of analgesia, including interventional methods and pharmacotherapy. Refractory oncological pain stimulates the search for new methods of pain relief.
Purpose – retrospective assessment of the effectiveness of the selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation of the adenohypophysis in the treatment of chronic pain syndrome in patients with stage IV malignant neoplasms.
Materials and methods. 45 microsurgeries were performed – stereotactic selective transnasal transsphenoidal cryoablation of the adenohypophysis with endoscopy. Over the period from 2014 to 2018, 45 patients with stage IV malignant hormone-dependent neoplasms of various somatic organs and chronic pain syndrome underwent microsurgery.
Results. The analgesic effect appeared 4–6 hours after the microsurgery. In 95.6% of patients, an analgesic effect was achieved to a greater extent (according to the numeric rating scale (NRS) for pain, its intensity decreased from 7–9 points to 1–3 points); in other patients, the analgesic effect was achieved to a lesser extent (according to the NRS, pain intensity decreased from 7–9 points to 3–5 points), regardless of the condition and age of the patient. Accordingly, the dosage was reduced or opioid analgesics were discontinued. Severe complications after the cryoablation of adenohypophysis, such as meningitis, diabetes insipidus, and hypopituitary syndrome were not observed. In the postoperative period, three patients were treated for mild hypopituitary syndrome, and two patients were treated for liquorrhea with conservative therapy for 3–5 days.
Conclusions. Stereotactic selective transnasal transsphenoidal cryoablation of the adenohypophysis is an effective microsurgery in the treatment of chronic pain syndrome in stage IV cancer patients. It improves the patient's condition and quality of life. The analgesic effect appears in the first hours after surgery. Due to the use of cryoprobes with a diameter of 1.2 mm and 1.8 mm, the surgery is minimally traumatic and can be performed on patients in critical condition.

For citation:

Tsyhankov OV, Chyzh MO, Hladkykh FV. Cryoablation of the adenohypophysis in the treatment of chronic pain syndrome in patients with stage IV malignant neoplasms. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2023;31(3):303–314. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.303-314

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Деструктивні та відновні процеси в тканинах *in vivo* після дії низьких температур та біологічно активних речовин», номер державної реєстрації 0117U001049, шифр 2.2.6.147, термін виконання: 2017–2021 рр., керівник – виконуючий обов'язки завідувача відділу експериментальної кріомедицини, кандидат медичних наук, старший дослідник М.О. Чиж.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the planned research project of the Department of Experimental Cryomedicine of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine «Destructive and restorative processes in tissues *in vivo* after exposure to low temperatures and biologically active substances», state registration number: 0117U001049, code: 2.2.6.147, period for performance: 2017–2021, led by Acting Head of the Department of Experimental Cryomedicine of Institute, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher M.O. Chyzh.

ВСТУП

У 2020 р. у США діагностовано понад 1,9 млн нових випадків злоякісних новоутворень (ЗН), та понад 608 тис. померлих внаслідок ускладнень від раку [1]. За даними American Cancer Society (США) встанов-

INTRODUCTION

In 2020, 1.9 million new cases of cancer were diagnosed in the USA. In the same year, 608 thousand US patients died from cancer complications [1]. According to the American Cancer Society data, 88260 new

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

лено, що за 2021 р. тільки в осіб до 39 років діагностували приблизно 88260 нових випадків ЗН та 9130 смертей від ЗН, тим самим підкреслюється омолодження хвороби [2]. В Україні впродовж 2020–2021 рр. було зареєстровано 113368 нових випадків ЗН, 54147 – у чоловіків і 59221 у жінок. Померлих від ЗН 55941 (31177 чоловіків та 24764 жінок). У 2021 р. 21% випадків захворювання на ЗН в Україні були виявлені у IV стадії, у 6,9% випадків стадія залишилась невизначеною [3].

Щорічно у світі понад 10 млн хворих помирає на пізній стадії ЗН. За оцінкою ВООЗ 8 млн цих хворих не отримують адекватну знеболювальну терапію [4]. За останні 50 років не було досягнуто значних успіхів у лікуванні онкологічного болю. Біль під час лікування ЗН та протягом трьох місяців після радикального лікування раку характеризується хворими як сильний [5].

Міжнародна асоціація з вивчення болю (International Association for the Study of Pain – IASP) у 2020 р. оновила загальне визначення болю. Отже біль – неприємне сенсорне й емоційне переживання, пов'язане з дійсним або потенційним пошкодженням тканин. Таке визначання вказує на взаємозв'язок між об'єктивними (фізіологічними) аспектами болю та його суб'єктивними (емоційними та психологічними) компонентами [6]. У клінічній практиці визначають декілька типів болю (ноцицептивний, невропатичний, ноципластичний), що відображає механізми їх виникнення [7].

Хронічний біль визначається IASP як біль, який зберігається або рецидивує протягом більше трьох місяців, призводить до обмеження повсякденної та трудової діяльності, а також пов'язаний з такими коморбідними розладами як тривога, депресія і суїцидальні спроби [8].

У 1986 р. ВООЗ затвердила рекомендації за назвою «Знеболювання при раку». Був розроблений метод «сходів» (рис. 1), який регламентував ступінчастість підходу при призначенні знеболюючої терапії з поступовим введенням сильних анальгетиків.

cases of cancer and 9130 deaths from cancer in patients up to 39 years of age were reported in 2021, thus indicating «rejuvenation» of the disease [2]. In Ukraine, 113368 new cases of cancer were reported in 2020–2021, among them 54147 – in men and 59221 – in women. There were 55 941 deaths from cancer (31177 men and 24764 women). In 2021, 21% of diagnosed cancer cases in Ukraine were detected at stage IV, and in 6.9% of cases, the stage remained undetermined [3].

10 million late-stage cancer patients die worldwide annually. According to WHO estimates, 8 million of them do not receive adequate analgesic therapy [4]. No major advances have been made in the management of cancer pain in 50 years. The pain during cancer treatment and up to three months after curative treatment is characterized by patients as severe [5].

The International Association for the Study of Pain (IASP) revised general definition of pain in 2020. Thus, pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage. This definition points at interconnection between objective (physiological) aspects of pain and its subjective (emotional and psychological) components [6]. In clinical practice, pain is classified into nociceptive, neuropathic, and nociplastic, which indicates mechanisms of its appearance [7].

Chronic pain is defined by IASP as pain that persists or recurs for longer than 3 months and leads to restriction of everyday and working activity, and is also associated with such comorbidities as anxiety, depression, and suicide attempts [8].

In 1986, WHO issued guidelines on analgesia of cancer pain and developed the analgesic ladder (Fig. 1) that regulated gradation of approach when prescribing analgesic therapy with gradual introduction of strong analgesics.

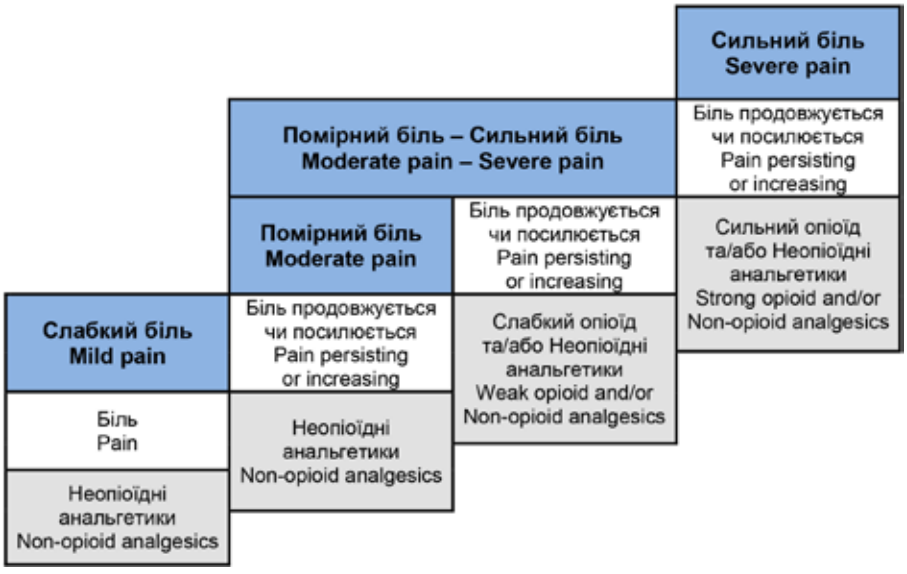

Рис. 1. Принципи знеболення пацієнтів онкологічного профілю: рекомендації ESMO 2018 р.
Fig. 1. Principles of pain management in patients with cancer: ESMO 2018 guidelines

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

Спочатку застосовують неопіоїдні анальгетики (нестероїдні протизапальні препарати – НПЗП та ін.) та їх комбінації. Опіоїдні анальгетики – основні препарати у фармакологічному лікуванні онкологічних пацієнтів з хронічним больовим синдромом (ХБС) [9]. Прийом опіоїдів супроводжується великою кількістю побічних реакцій – нудота, блювання, закріпи, седація, залежність, пригнічення дихального центру та зупинення дихання. Для досягнення ефективного паліативного лікування, та ще в умовах «опіоїдної епідемії», лікар повинен збалансувати ефективність з супутньою токсичністю опіоїдів, а також враховувати можливість залежності та толерантності пацієнтів до препаратів [10]. У 1996 р. ВООЗ створило рекомендації знеболювання при раку з керівництвом за доступністю опіоїдів [11].

Оновлені рекомендації ВООЗ зі знеболювання запропоновані у 2018 р., в них підкреслюється, що застосування анальгетиків, психологічна допомога та соціальна підтримка, а також хірургічні методи терапії онкологічного болю, є невід'ємною частиною комплексної терапії [12].

Фармакорезистентним пацієнтам з ХБС застосовують різні інтервенційні методи лікування. Методи нейромодуляції – постійна електростимуляція різних структур нервової системи. Деструктивні методи – мієлотомія, хордотомія, цингулотомія. Проте лікування болю досі залишається невирішеною проблемою. Підкреслюється, що при системному дезінтегруючому впливі пухлини необхідно формувати інтегральну відповідь організму, що включає не тільки використання сучасних високоефективних технологій, націлених на знищення пухлин та метастазів, а також методів зниження або позбавлення від болю [13].

Технології, засновані на використанні в онкології фізичних факторів (низько- та високочастотних магнітних полів (до 10 мВт/см^2 з частотою від 30 до 300 ГГц), а також інфрачервоного та ультрафіолетового діапазонів світлового випромінювання), та особливо кріодеструкції або кріоабляції, які впливають на пухлину, метастази і на організм у цілому, відносять до перспективних напрямків медицини [14].

Метод кріодеструкції дозволяє розширити межу операбельності пухлин, а вдосконалення технологій виконання кріохірургічних операцій, кріохірургічного обладнання, робить кріохірургію одним з найбільш важливих компонентів комбінованого та комплексного лікування онкологічних хворих. Кріодеструкція пухлин опосередковано спонукає активації протипухлинного як клітинного, так і гуморального імунітету [15, 16]. Втручання на гіпофізі почали активно застосовувати для лікування ХБС у хворих на злоякісні новоутворення у IV стадії [17].

Гіпофізектомія як спосіб протибольової терапії у онкохворих на останніх стадіях захворювання, виконувалась ще у середині минулого сторіччя, але була «забута», оскільки мала значну кількість ускладнень. Вперше анальгезуючий ефект від гіпофізектомії при метастатичному раку грудної залози отримав R. Luft у 1953 р. Було доведено, що метод дозволяє досягти ремісії онкопроцесу у 15–20% пацієнтів та регресу метастазів [18]. У 1984 р. L.F. Ramirez та A.B. Levin доповіли огляд стереотаксичних гіпофізектомій у 334 хворих з діагнозом рак грудної залози або рак передміхурової залози, у 70% випадків досягнуто зменшення хронічного больового

At first, non-opioid analgesics (non-steroidal anti-inflammatory drugs) and their combinations are used. Opioid analgesics are the main drugs in pharmacological treatment of cancer patients with chronic pain syndrome [9]. Intake of opioids is accompanied by a plethora of side effects: nausea, vomiting, constipation, sedation, respiratory depression, and apnea. The doctor must balance the effectiveness of opioids and their accompanying toxicity under the conditions of «opioid epidemic» for effective palliative treatment, and also consider the patient's tolerance and the possibility of getting addicted to the drugs [10]. In 1996, WHO developed guidelines on cancer pain management with a guide to opioid availability [11].

The updated WHO guidelines on pain management were proposed in 2018. They emphasize that anaesthetic, psychological, social, spiritual, and surgical modes of cancer pain management are integral to comprehensive cancer pain management [12].

Various interventional treatment methods are used in the treatment of pharmacoresistant patients with chronic pain syndrome. They include neuromodulation methods (continuous electrostimulation of various structures of the nervous system) and destructive methods (myelotomy, chordotomy, cingulotomy). However, pain management still remains an unsolved problem. It is necessary to form an integral body response to systemic disintegrating tumor impact that includes not only use of modern effective technologies aimed at tumor destruction but also methods of partial or complete pain relief [13].

Technologies based on the use of physical factors in oncology (low- and high-frequency magnetic fields (up to 10 mW/cm^2 with frequency from 30 to 300 GHz), and also infrared and ultraviolet light ranges) and especially cryodestruction and cryoablation that affect the tumor, metastases, and the whole body are prospective aspects for development in medicine [14].

The method of cryodestruction allows the boundaries of the tumor resectability to be expanded. The improved technologies of cryosurgical equiment and performance of cryosurgical operations make cryosurgery one of the most important components of combined and complex treatment of cancer patients. Cryodestruction of tumors indirectly stimulates activation of anti-tumor cell immunity, as well as humoral immunity [15, 16]. Presently, hypophysis surgery is frequently used for treating chronic pain syndrome in patients with stage IV malignancies [17].

Hypophysectomy, as a method of pain management of late-stage cancer patients, was performed as far back as the 1950s but was discarded due to a significant number of complications. Analgesic effect from hypophysectomy was obtained for the first time in 1953 by R. Luft in the treatment of metastatic breast cancer. It was proven that the method allowed remission of cancer and metastatic regression to be achieved in 15–20% of patients [18]. In 1984, L.F. Ramirez and A.B. Levin made a review of stereotactic hypophysectomies in 334 patients with breast cancer or prostate cancer; reduction in chronic pain syndrome was achieved in 70% of cases. When performing chemical destruction (with ethanol) in 533 patients, pain control was achieved in 75% of cases [19].

M. Hayashi et al. reported on the use of the gamma knife surgery for cancer pain-pituitary gland ablation

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

синдрому. При проведенні хімічної (етанолом) деструкції 533 пацієнтам – у 75% було досягнуто контроль болю [19].

M. Hayashi та співавт. повідомляли про застосування методу радіохірургічної абляції гіпофіза в онкологічних хворих із множинними метастазами з метою досягнення протибольового ефекту за допомогою техніки «гамма-ніж» [20].

Окремі автори повідомляють, що внутрішньошлуночкове введення вазопресину викликає дозозалежну анальгезію [21].

Окситоцин також має антиноцептивну дію. Стимульоване парашлункове вивільнення окситоцину чинить ендогенний анальгезуючий ефект [22].

Механізм хімічної та/або хірургічної гіпофізектомії залишається неясним, також невідомий механізм знеболювання після радіохірургічної гіпофізектомії. Радіохірургічна гіпофізектомія продемонструвала успіх у лікуванні болю, пов'язаного як з гормонозалежним, так і з гормононезалежним онкопроцесом без метастазів у кістки [23].

З 90-х років минулого століття нами був розроблений, впроваджений у практику та запатентований мікрохірургічний метод лікування аденом гіпофіза – **селективна стереотаксична трансназальна трансфеноїдальна (ССТТ) кріодеструкція** з ендоскопією, який відрізняється високою ефективністю, міні-інвазивністю, малотравматичністю та майже відсутністю описаних у літературі ускладнень [24, 25].

Малотравматичність мікрооперації ССТТ кріоабляції дозволила нам модифікувати методику і застосовувати її у лікуванні ХБС хворим на ЗН IV стадії у вигляді кріоабляції аденогіпофіза [15, 26]. Міні-інвазивність втручання дозволяє проведення мікрооперації у будь-якому віці та у будь-якому функціональному стані (після відповідної підготовки) пацієнта.

Мета роботи – оцінка ефективності селективної стереотаксичної трансназальної транссфеноїдальної кріоабляції аденогіпофіза при лікуванні хронічного больового синдрому у хворих на злоякісні новоутворення IV стадії.

in cancer patients with multiple metastases for the purpose of achieving analgesic effect [20].

Some authors report that intraventricular administration of vasopressin induces dose-dependent analgesia [21].

Oxytocin also has antinoceptive effects. Stimulated paraventricular release of oxytocin produces an endogenous analgesic effect [22].

The mechanism of chemical and/or surgical hypophysectomy remains unclear, as well as the mechanism of analgesia after radiosurgical hypophysectomy. Radiosurgical hypophysectomy successfully alleviated pain caused by hormone-dependent and hormone-independent cancers without metastases to the bones [23].

Since the 1990s, we have developed, implemented into practice, and patented a microsurgical treatment method for adenoma of the hypophysis – **selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryodestruction** with endoscopy. Our method is distinguished by high effectiveness, minimal invasiveness, minimally traumatic treatment, and almost no complications described in literature [24, 25].

The fact that the selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryodestruction is minimally traumatic allowed us to modify the method and use it in the treatment for chronic pain syndrome in patients with stage IV cancer in the form of cryoablation of the adenohypophysis [15, 26]. Minimal invasiveness of the intervention makes it possible to perform microsurgeries regardless of the patient's age and condition (after appropriate preparation).

Objective – assessment of the effectiveness of the selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation of the adenohypophysis in the treatment of chronic pain syndrome in patients with stage IV malignant neoplasms.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За період 2014–2021 рр. методом ССТТ кріоабляції аденогіпофіза з ендоскопією прооперовано 45 хворих на гормонозалежні ЗН IV стадії: аденокарцинома простати – 16 хворих; аденокарцинома молочної залози – 18 хворих; аденокарцинома щитоподібної залози – 6 хворих; аденокарцинома шлунка – 2 хворих; меланома – 3 хворих.

У передопераційному періоді усі хворі пройшли стандартне комплексне обстеження: клінічне; лабораторне; функціональне та визначення рівня гормонів гіпофіза у крові. Усім хворим виконано комп'ютерну томографію та магнітно-резонансну томографію головного мозку, рентгенологічне дослідження придаткових та основної пазух. Передопераційне стереотаксичне планування осередків кріодеструкцій дозволяє уникнути небажаного пошкодження функціонально значимих зон мозку. Всі хворі попередньо консультовані лікарями – терапевтом, неврологом, отоларингологом, онкологом, рентгенологом, ендокринологом та імунологом. Термін нагляду після операції від 6 до 52 місяців.

MATERIALS AND METHODS

Over the period from 2014 to 2021, 45 patients with stage IV hormone-dependent malignant neoplasms underwent surgery according to the method of the selec-tive stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation of the adenohypophysis with endoscopy. Among the patients, 16 had prostate adenocarcinoma, 18 had breast adenocarcinoma, 6 had thyroid adenocarcinoma, 2 had stomach adenocarcinoma, and 3 had melanoma.

Before surgery, all patients underwent standard full examination: clinical, laboratory, and functional, and also pituitary hormone blood test. Brain CT and MRI, as well as X-ray examination of paranasal and sphenoid sinuses, were performed in all patients. Presurgical stereotactic planning of cryodestruction sites allows undesired damage of functionally significant areas of the brain to be avoided. All patients were consulted by the doctors of various specialties: therapeutist, neurologist, otolaryngologist, oncologist, radiologist, endocrinologist, and immunologist. The follow-up period after the surgery ranged from 6 to 52 months.

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

Вік хворих становив від 30 до 70 років. Під наглядом знаходилось 24 жінки та 21 чоловік.

Для проведення мікрооперації ССТТ кріоабляції ми використовували оригінальні інструменти:

1) сертифіковані кріозонди діаметром 1,2 та 1,8 мм, які працюють на фізичному явищі – стаціонарне адіабатичне дроселювання, відоме як ефект Джоуля–Томсона (Фізико-технічний інститут низьких температур ім. Б.Є. Веркіна Національної академії наук України, м. Харків, Україна);

2) модифікований стереотаксичний апарат Канделя Е. І.;

3) жорсткий медичний ендоскоп діаметром 3 мм з кутами огляду – 0, 30, 70, 90 градусів («Точ-Прибор», м. Харків, Україна).

Patients were aged from 30 to 70 years old. Among the patients, 24 were female and 21 – male.

We used original tools to perform selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation:

1) certified cryoprobes with a diameter of 1.2 and 1.8 mm that operate on the physical phenomenon of stationary adiabatic throttling also known as the Joule–Thomson effect (B.E. Verkin Institute for Low Temperature Physics and Engineering of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine);

2) a modified Kandel stereotactic apparatus;

3) a rigid medical endoscope with a diameter of 3 mm with field of view of 0, 30, 70, 90 degrees («Toch-Prybor», Kharkiv, Ukraine).

Методика мікрооперативного втручання – селективної стереотаксичної трансназальної транссфеноїдальної кріоабляції гіпофізу

Під ендотрахеальним наркозом голова хворого фіксувалась у стереотаксичному апараті. В один з носових ходів вводять трепан-направлювач. Орієнтуючись за зовнішніми орієнтирами на голові, інструмент націлюють у цільову позицію на дні турецького сідла та фіксують його у направляючому вузлі стереотаксичного пристрою (рис. 2).

Procedure of the microsurgery – selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation of the hypophysis

Under endotracheal anaesthesia the patient's head was fixed to the stereotactic apparatus. The guiding trephine is introduced into one of the nasal passages. Based on external landmarks on the head, the device is directed at the target position at the bottom of the sella turcica and is fixed in the guiding unit of the stereotactic device (Fig. 2).

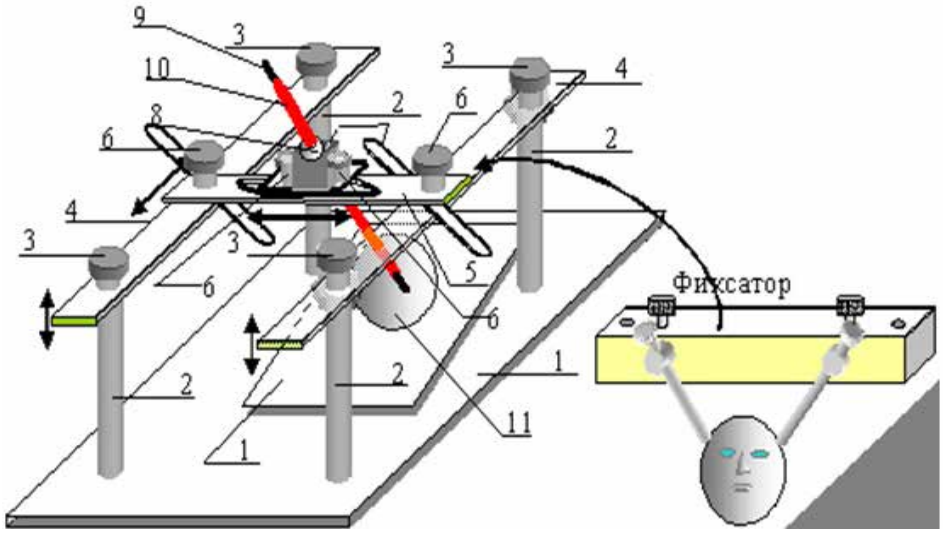

Рис. 2. Стереотаксичний пристрій:
1 – основа; 2 – вертикальні стійки; 3 – гвинти вертикального пересування; 4 – повздовжні пластини; 5 – поперечна пластина; 6 – фіксуючі гвинти; 7 – фіксатор трепана; 8 – шаровий шарнір; 9 – кріозонд; 10 – трепан-направлювач; 11 – голова пацієнта

Fig. 2. Stereotactic device:
1 – base; 2 – vertical rods; 3 – screws for vertical adjustment; 4 – longitudinal plates; 5 – transversal plate; 6 – fixing screws; 7 – trephine fixative; 8 – ball joint; 9 – cryoprobe; 10 – guiding trephine; 11 – head of the patient

В стереотаксичному апараті ключовою ланкою є система направляючого вузла (див. рис. 2). У трепан-направлювач в залежності від етапу операції вводять необхідні складові (рис. 3).

Проводять рентгенологічний контроль у фронтальній та сагітальній проекціях. На отриманих знімках розраховують кути корекції напрямку трепан-направлювача у фронтальній та сагітальній проєкціях. За допомогою направляючого вузла стереотаксичного пристрою трепан-направлювач встановлюють в необхідному напрямку (враховуючи корекцію кутів у двох площинах). Рентгенологічний контроль у фронтальній та сагітальних проекціях.

The crucial element of the stereotactic apparatus is the guiding trephine system (Fig. 2). Depending on the stage of the surgery, various components are inserted into the guiding trephine (Fig. 3).

X-ray control is performed in frontal and sagittal projections. The angles of direction correction of the guiding trephine are calculated using the obtained images in frontal and sagittal projections. Then, the guiding trephine is adjusted to the necessary direction (considering angle correction in 2 projections). X-ray control is performed in frontal and sagittal projections.

The guiding trephine is pushed into the front wall of the sphenoid sinus and inserted into the sphenoid

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

Трепан-направлювач просовують до передньої стінки основної пазухи, виконують фрезевий отвір та вводять його у основну пазуху. У трепан-направлювач вводять ендоскоп та під візуальним контролем рухають трепан до дна турецького сідла. Рентгенологічний контроль у фронтальній та сагітальній проекціях.

Ендоскоп виймають, вводять внутрішню фрезу у трепан-направлювач. Рентгенологічний контроль у фронтальній та сагітальній проекціях. Виконують фрезевий отвір у дні турецького сідла. Перфорують тверду мозкову оболонку. Виймають внутрішню фрезу та вводять кріозонд у порожнину турецького сідла. Рентгенологічний контроль у фронтальній та сагітальній проекціях (рис. 4).

sinus after making a burr hole. An endoscope is inserted into the guiding trephine, and the trephine is pushed to the bottom of the sella turcica under visual control. X-ray control is performed in frontal and sagittal projections.

Endoscope is withdrawn, and internal burr is inserted into the guiding trephine. X-ray control is performed in frontal and sagittal projections. A burr hole is made in the bottom of the sella turcica. Dura mater is perforated. The internal burr is withdrawn, and the cryoprobe is inserted into the sella turcica cavity. X-ray control is performed in frontal and sagittal projections (Fig. 4).

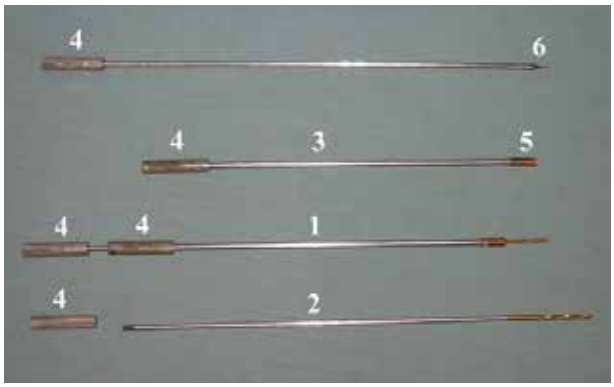

Рис. 3. Трепан-направлювач:
1 – трепан-направлювач; 2 – внутрішня фреза;
3 – зовнішня фреза; 4 – циліндрична ручка; 5 – дистальний кінець у вигляді корончатої фрези; 6 – кріозонд
Fig. 3. Guiding trephine: 1 – guiding trephine;
2 – internal burr; 3 – external burr; 4 – cylindrical handle;
5 – distal end in the form of a slotted burr; 6 – cryoprobe.

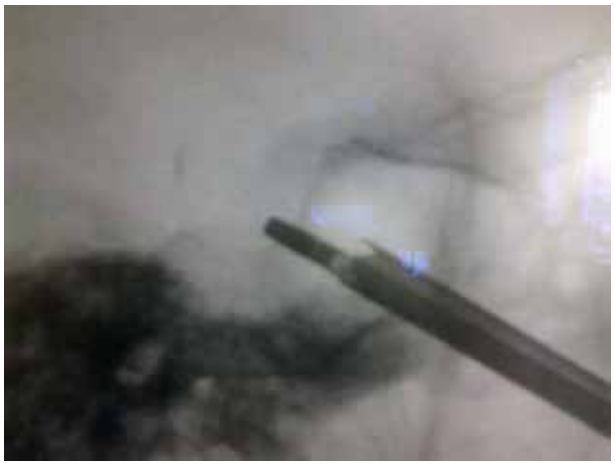

Рис. 4. Інтраопераційне фото. Рентгенологічний контроль. Кріозонд у порожнині турецького сідла (сагітальна проекція)
Fig. 4. Intraoperative photo. X-ray control.
Cryoprobe in the sella turcica cavity (sagittal projection)

Виконують селективну кріоабляцію гіпофіза (10–30 с) не більше 50% залози. Через 3 хвилини (після відтавання) кріозонд видаляють, зону кріоабляції (нижній полюс) та отвір у дні турецького сідла оглядають за допомогою ендоскопа. Після видалення інструментів носові ходи тампонують на 24 год.

У порівнянні з іншими методами локальної деструкції аденогіпофіза метод, заснований на використанні кріоабляції, характеризується тим, що дозволяє досить точно планувати розміри та форму передбачуваної зони деструкції тканини, а набір прецизійних кріозондів забезпечує локальне заморожування тканини.

Стан пацієнтів (рівень болю) перед втручанням та знеболюючий ефект визначали за візуально-аналоговою цифровою шкалою оцінки болю (Numeric rating Scale for pain – NRS) (рис. 5).

Selective cryoablation of the hypophysis (10–30 s) of no more than 50% of the gland is performed. 3 minutes later (after thawing), the cryoprobe is withdrawn, and the cryoablation zone (lower pole) and the hole in the bottom of the sella turcica are examined via endoscope. After removal of the tools, tampons are inserted into the nasal passages for 24 hours.

Compared to other methods of local destruction of the adenohypophysis, cryoablation-based method allows area and form of the predicted tissue destruction zone to be planned quite accurately, and the set of high-precision cryoprobes provides local freezing of the tissue.

The condition of the patients (pain severity) before the surgery and the analgesic effect were determined according to the visual analogue numeric rating scale (NRS) for pain (Fig. 5).

Рис. 5. Цифрова шкала оцінки болю
Fig. 5. Numeric rating scale for pain

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel 2003; 2013» (Microsoft Corporation, США) за допомогою розширення «Real Statistics» (http://www.real-statistics.com/) у середовищі Widows 10 (Microsoft Corporation, США). Оцінку характеру розподілу величин у кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро–Вілка. Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена. Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді «M ± m» (M ± SE), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного або M (95% ДІ: 5% – 95%), де 95% ДІ: – 95% довірчий інтервал. При ненормальному розподілі отриманих величин дані подано у вигляді Me [LQ; UQ], де Me – медіана, [LQ; UQ] – верхня межа нижнього квартиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього квартиля (upper quartile – UQ).

The obtained results were statistically processed using «Microsoft Office Excel 2003; 2013» (Microsoft Corporation, USA) application program for working with spreadsheets and «Real Statistics» (http://www.real-statistics.com/) extension in Windows 10 (Microsoft Corporation, USA) operating system. The pattern of distribution of values for each group of set sample was assessed using the Shapiro–Wilk test. Homogeneity of variance was measured using Levene's test. In case of normal distribution of values, numerical data are given as «M ± m» (M ± SE), where M is the arithmetic mean value, m (SE) is the standard error of the mean or M (95% CI: 5% – 95%), where 95% CI: – 95% confidence interval. In case of non-normal distribution of the obtained values, the data are given as Me [LQ; UQ], where Me is the median, [LQ; UQ] – the upper limit of the lower quartile (lower quartile – LQ) and the lower limit of the upper quartile (upper quartile – UQ).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Проведення ССТТ кріоабляції аденогіпофіза супроводжувалось статистично вірогідним знеболюючим ефектом у всіх хворих зі злоякісними новоутвореннями IV стадії (табл. 1). Анальгезуючий ефект з'являвся через 4–6 годин після мікровтручання. У 95,6% хворих був досягнутий знеболюючий ефект – (за цифровою шкалою оцінки болю NRS від 7–9 до 1–3), у 4,4% хворих знеболюючий ефект за цифровою шкалою болю NRS від 7–9 до 3–5, незалежно від стану та віку прооперованого. Відповідно зменшувалось дозування або відмінялись опіоїдні анальгетики. Покращувався стан та якість життя хворих.

When performing selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation of the adenohypophysis, we observed statistically significant analgesic effect in all patients with stage IV malignant neoplasms (Table 1). The analgesic effect appeared 4–6 hours after the microsurgery. In 95.6% of patients, the analgesic effect was achieved to a greater extent (according to the NRS for pain, its intensity decreased from 7–9 points to 1–3 points); in other patients, the analgesic effect was achieved to a lesser extent (according to the NRS, pain intensity decreased from 7–9 points to 3–5 points), regardless of the condition and age of the patient. Accordingly, the dosage was reduced or opioid analgesics were discontinued. The condition and quality of life of patients improved.

Таблиця 1. Динаміка больового синдрому у хворих на злоякісні новоутворення IV стадії на тлі селективної стереотаксичної трансназальної трансфеноїдальної кріоабляції гіпофіза (M ± m (95% ДІ), Me [LQ; UQ], n=45)
Table 1. Time course of pain syndrome in patients with stage IV malignant neoplasms in the setting of the selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation of the hypophysis (M ± m (95% CI), Me [LQ; UQ], n=45)

Злоякісне новоутворення Malignant neoplasm	Кількість хворих, Number of patients, n	Оцінка за шкалою NRS до операції Assessment according to the NRS before the surgery	Оцінка за шкалою NRS після операції Assessment according to the NRS after the surgery	Рівень значущості, Level of significance, p (Wilcoxon Test)
Аденокарцинома простати Prostate adenocarcinoma	16	8,0 [7,0; 8,3]	2,0 [1,0; 3,0]	(–75,0%) p < 0,001
Аденокарцинома грудної залози Breast adenocarcinoma	18	7,0 [7,0; 8,8]	1,5 [1,0; 2,0]	(–78,6%) p < 0,001
Аденокарцинома щитоподібної залози Thyroid adenocarcinoma	6	5,0 [5,0; 5,8]	0 [0; 0,8]	(–100,0%) p < 0,03
Інші локалізації Other localizations	5	8,2±0,37 95% ДІ: (7,5–8,9)	2,0±0,45 95% ДІ: (1,1–2,9)	(–75,0%) p = 0,06

Через 2–4 тижні після операції спостерігалося зниження показників рівня онкомаркерів, покращувались стандартні клінічні лабораторні дані (лейкоцитарний індекс), зменшувалися симптоми інтокси-

Within 2–4 weeks after the surgery, we observed a decrease in the level of oncomarkers, improvement in standard clinical laboratory data (leukocyte index), and reduction in intoxication symptoms. During the

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

кації. При контрольному КТ обстеженні знаходили зменшення обсягів пухлини та регресування метастазів, трансформування остеолітичних метастазів у остеосклеротичні.

Як відомо, при зниженні активності антиноцицептивної системи та відсутності адекватної медичної допомоги тривала ноцицептивна імпульсація викликає периферичну та центральну сенситизацію, що призводить до хронізації болю [27]. Периферична сенситизація являє собою підвищення чутливості ноцицепторів до дії ушкоджуючих стимулів, проявляється зниженням порогу і збільшенням збудливості периферичних закінчень ноцицепторів [28]. Одним з головних механізмів хронізації болю є активація епсилон-ізоформи протеїнкінази С, що призводить до стійкої і тривалої гіпералгезії. Прозапальні цитокіни, такі як ФНП-α, ІЛ-1 та ІЛ-6, в результаті зв'язування з мембраною ноцицепторів, провокують виникнення тривалої сенситизації [28, 29].

Спалах активності периферичних ноцицепторів, викликаний травмою або пошкодженням, провокує підвищену збудливість центральних нейронів. Змінюється сила синаптичних зв'язків між ноцицепторами і нейронами задніх рогів спинного мозку, з'являється так звана стимулозалежна синаптична пластичність, або центральна сенситизація [28].

В основі нейрохімічних механізмів болю полягає взаємодія гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової та ендогенної опіоїдної систем. При порушенні балансу систем домінує стрес-лімітуюча система, вона активує опіоїдну та зменшує вираженість проявів стресу внаслідок включення адаптивних реакцій. Механізм анальгезії після гіпофіздеструкції до кінця не вивчений. Існує гіпотеза, що гіпофізектомія може надавати морфіноподібний ефект за рахунок ендорфіну, рівень якого підіймався як у крові, так і у ліквор після втручанні на гіпофізі [30]. Ендорфіни грають роль негайної анальгезії у пацієнтів після гіпофізектомії, вони не є механізмом, за допомогою якого досягають тривалої анальгезії [30].

На відміну від підйому і падіння рівня ендорфінів у ліквор F. Takeda та співавт. вказали, що концентрація адренокортикотропного гормону була підвищена як у ранньому післяопераційному періоді, так і через два місяці після гіпофізектомії, пацієнти з анальгезією також мали підвищені концентрації тиреотропін-ризлінг-гормону, вазопресину, окситоцину у ліквор [31].

Морфологічні дослідження після смерті пацієнтів, яким була виконана гіпофізектомія, показали ознаку субепендимального гліозу впродовж дна третього шлуночка і ретроградну дегенерацію супраоптичних ядер, паравентрикулярних ядер. Найбільш сучасні доведення ролі гіпоталамуса в ноцицептивному болю отримані з анатомічних даних та з дослідження активності «c-FOS» білка у нервових клітинах. Ядерний білок «c-FOS» продукується у сенсорних нервових клітинах після експресії протоонкогену «c-FOS», які індукуються хронічними больовими стимулами у переферичних сенсорних нейронах [32]. Гіпоталамічні нейрони паравентрикулярного, супраоптичного і перивентрикулярного ядер продемонстрували найбільш велику експресію «c-FOS» при викликаних больових стимулах. Ці ядра отримують ноцицептивні імпульси від поверхневої та глибокої пластинок нейронів дорсальних рогів спинного мозку, парабрахіальних відділів, каудальних вентро-

follow-up CT examination, we detected a decrease in tumor size and regression of metastases, and also the transformation of osteolytic metastases into osteosclerotic ones.

As it is known, the long-term nociceptive impulsation leads to peripheral and central sensitization under the conditions of reduced activity of the antinoceptive system and absence of adequate medical care. In its turn, sensitization results in chronicity of pain [27]. Peripheral sensitization indicates an increased responsiveness of nociceptors to the damaging stimuli and a reduction in the threshold and an increase in the responsiveness of the peripheral ends of nociceptors [28]. One of the main mechanisms of pain chronicity is the activation of the epsilon isoform of protein kinase C that leads to stable and long-term hyperalgesia. Proinflammatory cytokines, such as TNF-α, IL-1, and IL-6, trigger long-term sensitization as a result of binding with the nociceptor membrane [28, 29].

The burst of activity of the peripheral nociceptors caused by injury or damage triggers increased responsiveness of the central neurons. Strength of synaptic connections between nociceptors and neurons of the posterior horns of the spinal cord changes, and the so called stimulus-dependent synaptic plasticity or central sensitization occurs [28].

Interaction between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the endogenous opioid system is the basis of neurochemical mechanisms of pain. If the balance of systems is impaired, the stress-limiting system becomes dominant and activates opioid system. Moreover, it reduces degree of stress manifestations due to the triggering of adaptive reactions. The mechanism of analgesia after destruction of the hypophysis has not been completely studied. There is a hypothesis that hypophysectomy may produce morphine-like effect because of endorphin, the level of which rises both in blood and cerebrospinal fluid after the surgery on hypophysis [30]. Endorphins act as immediate analgesics in patients after hypophysectomy, they are not the mechanism that can help achieve long-term analgesia [30].

In contrast with increase and decrease in level of endorphins in the cerebrospinal fluid, F. Takeda et al. reported that concentration of the adrenocorticotropic hormone was increased in early postsurgical period, as well as two months after hypophysectomy. Patients with analgesia also had increased concentrations of thyrotropin-releasing hormone, vasopressin, and oxytocin in the cerebrospinal fluid [31].

Morphological postmortem examinations in patients who underwent hypophysectomy showed the sign of subependymal gliosis across the floor of the third ventricle and retrograde degeneration of the supraoptic and paraventricular nuclei. The latest evidence of the importance of the hypothalamus in nociceptive pain has been obtained from anatomical data and the research on the activity of the c-FOS protein in nerve cells. The c-FOS nuclear protein is produced in sensory nerve cells after the expression of the c-FOS proto-oncogene. The nerve cells are induced by chronic pain stimuli in peripheral sensory neurons [32]. Hypothalamic neurons of paraventricular, supraoptic, and periventricular nuclei demonstrated the highest expression of c-FOS in triggered pain stimuli. These nuclei receive nociceptive impulses from superficial and deep laminae of the neurons of the dorsal horns of the spinal cord,

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

латеральних відділів довгастого мозку, які включають катехоламінергічні нейрони. Супраоптичні ядра не мають зовнішніх зв'язків. Парабрахіальні нейрони забезпечують проекції паравентрикулярного ядра, яке інервує магноцелюлярні нейрони, впливаючи на секрецію як окситоцину, так і вазопресину, які грають роль у вісцеромоторних та нейроендокринних реакціях на біль. Також паравентрикулярні нейрони гіпоталамуса посилають низхідні проекції у стовбур мозку і спинний мозок, впливаючи на прегангліонарний симпатичний стовбур, відповідальний за вегетативну реакцію на біль [33]. M. Hayashi стверджує, що при застосуванні методу радіохірургічної абляції гіпофіза в онкологічних хворих з IV стадією, протибольовий ефект настає завдяки стимуляції гіпоталамо-гіпофізарної системи [30]. Подальше дослідження гіпоталамо-гіпофізарної системи сприяє вивченню механізмів: протибольового ефекту; підвищення протипухлинного «кріоімунітету»; регресу пухлини та метастазів, особливо метастазів у кістки.

За результатами наших даних мікрооперація ССТТ кріоабляції аденогіпофіза (не більше 50% залози) не викликає в оперованих гіпопітуітарного синдрому. Лише у 2% оперованих був діагностований нетяжкий гіпопітуітарний синдром, та у 1% – лікворея, що були куповані медикаментозною терапією протягом 3–5 днів.

Незважаючи на тяжкість стану хворих, летальність в інтра- та післяопераційному періоді (в клініці) не спостерігалась. Всі хворі виписані в задовільному стані.

parabrachial areas, and caudal ventrolateral areas of the medulla oblongata that include catecholaminergic neurons. Supraoptic nuclei do not have external connections. Parabrachial neurons provide projections of the paraventricular nucleus that innervates magnocellular neurons. In their turn, they affect the secretion of both oxytocin and vasopressin that play role in visceromotor and neuroendocrine pain responses. Paraventricular neurons of the hypothalamus also send descending projections to the brain stem and the spinal cord, thus affecting the preganglionic sympathetic stem that is responsible for vegetative response to pain [33]. M. Hayashi claims that the analgesic effect occurs due to the stimulation of the hypothalamic-pituitary axis when using the method of the radiosurgical ablation of the hypohysis in stage IV cancer patients [30]. Further research of the hypothalamic-pituitary axis contributes to the study of mechanisms of the analgesic effect, improvement of the antitumor cryoimmunity, regression of the tumor and metastases, especially bone metastases.

According to the results of our data analysis, the stereotactic selective transnasal transsphenoidal cryoablation of the adenohypophysis (no more than 50% of the gland) does not cause hypopituitary syndrome in patients. Only 2% of patients who underwent this microsurgery were diagnosed with mild hypopituitary syndrome, and 1% had liquorrhea. They were treated with conservative therapy for 3–5 days.

Despite the severe condition of the patients, lethality during intra- and postoperative periods (in the clinic) was not observed. All patients were discharged from the hospital in satisfactory condition.

ВИСНОВКИ

Мікрооперація стереотаксичної трансназальної транссфеноїдальної кріоабляції аденогіпофіза ефективна при лікуванні хронічного больового синдрому в онкохворих IV стадії захворювання та сприяє покращенню якості життя пацієнта. Протибольовий ефект настає в перші години після оперативного втручання. За рахунок використання кріозондів діаметром 1,2 мм та 1,8 мм, операція малотравматична, її можливо виконувати хворим у тяжкому стані, незважаючи на вік.

CONCLUSIONS

Stereotactic selective transnasal transsphenoidal cryoablation of the adenohypophysis is an effective microsurgery in the treatment of chronic pain syndrome in stage IV cancer patients. It improves the patient's condition and quality of life. The analgesic effect appears in the first hours after surgery. Due to the use of cryoprobes with a diameter of 1.2 mm and 1.8 mm, the surgery is minimally traumatic and can be performed on patients in critical condition regardless of their age.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2021. Vol. 71(1). P. 7–33. DOI: https://doi.org/http://doi.org/10.3322/caac.21654
2. Cancer Stat Facts: Cancer Among Adolescents and Young Adults (AYAs) (Ages 15–39). June 01, 2022. URL: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aya.html
3. Рак в Україні, 2020–2021. *Бюлетень Національного канцер-реєстру.* № 23. С. 6–25.
4. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Pineros M. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. *Lyon: International Agency for Research on Cancer 2020.* URL: https://gco.iarc.fr/today2021
5. Rolf A., Snijders H., Brom L., Theunissen M.M., van den Beuken-van Everdingen H.J. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer 2022: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2023. Vol. 15(3). 591 p. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers15030591
6. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020. Vol. 161(9). P. 1976–1982. DOI: https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2021;71(1):7–33. (In English). DOI: https://doi.org/http://doi.org/10.3322/caac.21654
2. Cancer Stat Facts: Cancer Among Adolescents and Young Adults (AYAs) (Ages 15–39). June 01, 2022. (In English). URL: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aya.html
3. Cancer in Ukraine, 2020–2021. *Bulletin of the National Cancer Registry.* № 23:6–25. (In Ukrainian).
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. *Lyon: International Agency for Research on Cancer 2020.* (In English). URL: https://gco.iarc.fr/today2021
5. Rolf A, Snijders H, Brom L, Theunissen MM, van den Beuken-van Everdingen HJ. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer 2022: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2023;15(3):591. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/cancers15030591
6. Raja SN, Carr DB, Cohen M et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–82. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

7. Treede R.D., Rief W., Barke A. et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11). *Pain*. 2019. Vol. 160(1). P. 19–27. DOI: http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384
8. Scholz J., Finnerup N.B., Attal N. et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019. Vol. 160(1). P. 53–59. DOI: http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365
9. Cancer pain relief. *Geneva: World Health Organization*, *1986.* URL: https://apps.who.int/iris/handle/10665/43944
10. Brant J.M., Keller L., McLeod K., Yeh C., Eaton L.H. Chronic and Refractory Pain: A Systematic Review of Pharmacologic Management in Oncology. *Clinical Journal of Oncology Nursing.* 2017. Vol. 21(3). P. 31–53. DOI: https://doi.org/10.1188/17.CJON.S3.31–53
11. Cancer pain relief, second edition. With a guide to opioid availability. *Geneva World Health Organization, 1996.* URL: https://apps.who.int/iris/hand le/10665/37896
12. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. *Geneva: World Health Organization, 2018. Licence: CC BY–NC–SA 3.0 IGO*. URL: https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en
13. Mastenbroek T.C., Kramp-Hendriks B.J., Kallewaard J.W., Vonk J.M. Multimodal intrathecal analgesia in refractory cancer pain. *Journal of Pain.* 2017. Vol. 14. P. 39–43. DOI: https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.10.002
14. Jennings J.W., Prologo J.D., Garnon J., Gangi A., Buy X. et al. Cryoablation for Palliation of Painful Bone Metastases: The MOTION Multicenter Study. *Radiology. Imaging cancer.* 2021. Vol. 3. e200101 p.
15. Chizh N.A. Endoscopic Cryosurgery. *Prob of Cryobiol Cryomed.* 2017. Vol. 27(1). P. 3–18. DOI: https://doi.org/10.15407/cryo27.01.003
16. Чиж М.О., Бєлочкіна І.В., Гладких Ф.В. Кріохірургія і фізичні методи в лікуванні онкологічних захворювань. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2021. Т. XXIX, № 2. С. 127–149. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.127–149
17. Larkin M.B., Karas P.J., McGinnis J.P., McCutcheon I.E., Viswanathan A. Stereotactic Radiosurgery Hypophysectomy for Palliative Treatment of Refractory Cancer Pain: A Historical Review and Update. *Frontiers in oncology.* 2020. Vol. 10. 572557 p. DOI: http://doi.org/10.3389/fonc.2020.572557
18. Luft R., Olivecrona H. Experiences with hypophysectomy in man. *Journal of Neurosurgery.* 1953. Vol. 10(3). 301 p. DOI: https://doi.org/10.3171/jns.1953.10.3.0301
19. Ramirez L.F., Levin A.B. Pain relief after hypophysectomy. *Neurosurgery*. 1984. Vol. 14(4). P. 499–504.
20. Hayashi M., Taira T., Chernov M. Gamma knife surgery for cancer pain-pituitary gland-stalk ablation: a multicenter prospective protocol since. *Journal of neurosurgery.* 2004. Vol. 100. P. 1133–1134.
21. Bernston G.G., Berson B.S. Antinociceptive effects of intraventricular or systemic administration of vasopressin in the rat. *Life sciences*. 1980. Vol. 26. P. 455–459. DOI: http://doi.org/10.1016/0024-3205(80)90165-4
22. Erfanparast A., Tamaddonfard E., Seyedin S. Involvement of central opiate receptors in modulation of centrally administered oxytocin-induced antinociception. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2018. Vol. 21(12). P. 1275–1280. DOI: http://doi.org/10.22038/ijbms.2018.26302.6449
23. Lovo E.E., Campos F., Caceros V.E., Minervini M., Cruz C.B., Arias J.C. et al. Automated Stereotactic Gamma Ray Radiosurgery to the Pituitary Gland in Terminally Ill Cancer Patients with Opioid Refractory Pain. *Cureus*. 2019. Vol. 11(6). P. 1–9. DOI: http://doi.org/10.7759/cureus.4811
24. СіпітийВ.І., ЦиганковО.В., СторчакО.А., ШевердінО.В., МарковО.В., Масалітін І.М., Орехов Я.В. Спосіб кріохірургічного лікування пухлин гіпофизу: *пат. 14852 А Україна: МПК 5 А61В 17/00, А61В 17/36. № 96031186; заявл. 27.03.96; опубл.18.02.97. Бюл. № 6.*
25. Patil A.A. Stereotactic cryoablation of large tumors of the sellar region with intraoperative CT scans-technical note. *Egyptian journal of neurosurgery.* 2021. Vol. 36. 15 p. DOI: https://doi.org/10.1186/s41984-021-00105-1
26. Лісовий В.М., Віннік Ю.О., Циганков О.В., Красносельський М.В., Мсаллам М.А. Спосіб лікування аденокарциноми: *пат. 107743 А Україна: МПК (2015.01), А61В 18/02 (2006.01), GO1N 33/00. № 2013 08210; заявл. 01.07.2013; опубл. 10.02.2015. Бюл. № 3.*
27. Hladkykh F. Multimodal Analgesia: Polypharmacy in Pain Relief or Rational Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs to Prevent Pain Chronicity. *Path of Science.* 2020. № 6(7). С. 4009–4018. DOI: https://doi.org/10.22178/pos.60-5
28. Дмитрієв Д.В., Прудіус П.Г., Залецька Л.А., Лисак Е.В., Рудницький Ю.В., Коренчук Н. Нейропатичний біль: механізми розвитку, принципи діагностики та лікування. *PainMedicine Journal*. 2019. № 4(2). DOI: https://doi.org/10.31636/pmjua.v4i2.1
29. Lisovoy V.N., Vinnik J.A., Tsygankov A.V., Krasnoselskiy N.V., Msalam M.A. Method of treatment of adenocarcinoma. *Ukraine Patent 107743A. 2015 February 10.*

7. Treede RD, Rief W, Barke A et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19–27. (In English). DOI: http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384
8. Scholz J, Finnerup NB, Attal N et al. The IASP classification of chronic pain for ICD–11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53–9. (In English). DOI: http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365
9. Cancer pain relief. *Geneva: World Health Organization*, *1986.* (In English). URL: https://apps.who.int/iris/handle/10665/43944
10. Brant JM, Keller L, McLeod K, Yeh C, Eaton LH. Chronic and Refractory Pain: A Systematic Review of Pharmacologic Management in Oncology. *Clinical Journal of Oncology Nursing.* 2017;21(3):31–53. (In English). DOI: https://doi.org/10.1188/17.CJON.S3.31-53
11. Cancer pain relief, second edition. With a guide to opioid availability. *Geneva World Health Organization, 1996.* (In English). URL: https://apps.who.int/iris/hand le/10665/37896
12. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. *Geneva: World Health Organization, 2018. Licence: CC BY–NC–SA 3.0 IGO*. (In English). URL: https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en
13. Mastenbroek TC, Kramp-Hendriks BJ, Kallewaard JW, Vonk JM. Multimodal intrathecal analgesia in refractory cancer pain. *Journal of Pain.* 2017;14:39–43. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.10.002
14. Jennings JW, Prologo JD, Garnon J, Gangi A, Buy X. et al. Cryoablation for Palliation of Painful Bone Metastases: The MOTION Multicenter Study. *Radiology. Imaging cancer.* 2021;3:e200101. (In English).
15. Chizh NA. Endoscopic Cryosurgery. *Prob of Cryobiol Cryomed.* 2017;27(1):3–18. (In English). DOI: https://doi.org/10.15407/cryo27.01.003
16. Chizh MO, Belochkina IV, Hladkykh FV. Cryosurgery and physical methods in the treatment of oncological diseases. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology.* 2021;XXIX(2):127–49. (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.127-149
17. Larkin MB, Karas PJ, McGinnis JP, McCutcheon IE, Viswanathan A. Stereotactic Radiosurgery Hypophysectomy for Palliative Treatment of Refractory Cancer Pain: A Historical Review and Update. *Frontiers in oncology.* 2020;10:572557. (In English). DOI: http://doi.org/10.3389/fonc.2020.572557
18. Luft R, Olivecrona H. Experiences with hypophysectomy in man. *Journal of Neurosurgery.* 1953;10(3):301. (In English). DOI: https://doi.org/10.3171/jns.1953.10.3.0301
19. Ramirez LF, Levin AB. Pain relief after hypophysectomy. *Neurosurgery*. 1984;14(4):499–504. (In English).
20. Hayashi M, Taira T, Chernov M. Gamma knife surgery for cancer pain-pituitary gland-stalk ablation: a multicenter prospective protocol since. *Journal of neurosurgery.* 2004;100:1133–4. (In English).
21. Bernston GG, Berson BS. Antinociceptive effects of intraventricular or systemic administration of vasopressin in the rat. *Life sciences.* 1980;26:455–9. (In English). DOI: http://doi.org/10.1016/0024-3205(80)90165-4
22. Erfanparast A, Tamaddonfard E, Seyedin S. Involvement of central opiate receptors in modulation of centrally administered oxytocin-induced antinociception. *Iranian journal of basic medical sciences.* 2018;21(12):1275–80. (In English). DOI: http://doi.org/10.22038/ijbms.2018.26302.6449
23. Lovo EE, Campos F, Caceros VE, Minervini M, Cruz CB, Arias JC et al. Automated Stereotactic Gamma Ray Radiosurgery to the Pituitary Gland in Terminally Ill Cancer Patients with Opioid Refractory Pain. *Cureus*. 2019;11(6):1–9. (In English). DOI: http://doi.org/10.7759/cureus.4811
24. Sipity VI, Tsygankov OV, Storchak OA, Sheverdin OV, Markov OV, Masalitin IM, Orekhov YaV. The method of cryosurgical treatment of pituitary tumors: *pat. 14852 A Ukraine 96031186. 27.03.96. (In Ukrainian)*.
25. Patil AA. Stereotactic cryoablation of large tumors of the sellar region with intraoperative CT scans-technical note. *Egyptian journal of neurosurgery*. 2021;36:15. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s41984-021-00105-1
26. Lisovyi VM, Vinnik YuO, Tsygankov OV, Krasnoselskyi MV, Msallam MA. The method of treatment of adenocarcinoma: *pat. 107743 A Ukraine 2013 08210. 01.07.2013. (In Ukrainian)*.
27. Hladkykh F. Multimodal Analgesia: Polypharmacy in Pain Relief or Rational Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs to Prevent Pain Chronicity. *Path of Science.* 2020;6(7):4009–18. (In English). DOI: https://doi.org/10.22178/pos.60-5
28. Dmytriev DV, Prudius PG, Zaletska LA, Lysak EV, Rudnytskyi YV., Korenchuk N. Neuropathic pain: mechanisms of development, principles of diagnosis and treatment. *PainMedicine Journal.* 2019;4(2). (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.31636/pmjua.v4i2.1
29. Lisovoy VN, Vinnik JA, Tsygankov AV, Krasnoselskiy NV, Msalam MA. Method of treatment of adenocarcinoma. *Ukraine Patent 107743A. 2015 February 10.* (In English).

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

30. Hayashi M., Taira T., Chernov M., Izawa M., Liscák R. Role of pituitary radiosurgery for the management of intractable pain and potential future applications. *Stereotactic and Functional Neurosurgery.* 2003. Vol. 81(1–4). P. 75–83. DOI: https://doi.org/10.1159/000075108
31. Takeda F., Fujii T., Uki J., Tozawa R., Fuse Y., Kitani Y. et al. Alterations of Hypothalamopituitary Interaction and Pain Threshold Following Pituitary Neuroadenolysis. *Neurologia medico-chirurgica.* 1983. Vol. 23(7). P. 551–560. DOI: http://doi.org/10.2176/nmc.23.551
32. Nencini S., Ivanusic J.J. The Physiology of Bone Pain. How Much Do We Really Know? *Frontiers in physiology.* 2016. Vol. 7. 157 p. DOI: http://doi.org/10.3389/fphys.2016.00157
33. Bernard J-F., Gebhart G.F., Schmidt R.F. Hypothalamus and Nociceptive Pathways BT – Encyclopedia of Pain. *Springer Berlin Heidelberg.* 2013. P. 1551–1557. DOI: http://doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4_1847

30. Hayashi M, Taira T, Chernov M, Izawa M, Liscák R. Role of pituitary radiosurgery for the management of intractable pain and potential future applications. *Stereotactic and Functional Neurosurgery.* 2003;81(1–4):75–83. (In English). DOI: https://doi.org/10.1159/000075108
31. Takeda F, Fujii T, Uki J, Tozawa R, Fuse Y, Kitani Y et al. Alterations of Hypothalamopituitary Interaction and Pain Threshold Following Pituitary Neuroadenolysis. *Neurologia medico-chirurgica.* 1983;23(7):551–60. (In English). DOI: http://doi.org/10.2176/nmc.23.551
32. Nencini S, Ivanusic JJ. The Physiology of Bone Pain. How Much Do We Really Know? *Frontiers in physiology.* 2016;7:157. (In English). DOI: http://doi.org/10.3389/fphys.2016.00157
33. Bernard J-F, Gebhart GF, Schmidt RF. Hypothalamus and Nociceptive Pathways BT – Encyclopedia of Pain. *Springer Berlin Heidelberg.* 2013;1551–7. (In English). DOI: http://doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4_1847

Перспективи подальших досліджень

Отримані дані за результатами клінічного дослідження стереотаксичної трансназальної трансфеноїдальної кріоабляції аденогіпофіза вказують на ефективність та доцільність проведення досліджень зазначеної методики при новоутвореннях інших локалізацій, які супроводжуються больовим синдромом.

Prospects for further research

The obtained results of the clinical trial of the stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation of the adenohypophysis indicate the effectiveness and relevance of performing research on this method in neoplasms of other localizations accompanied by pain syndrome.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Funding information

The work is financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Циганков Олександр Васильович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри нейрохірургії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: ov.tsyhankov@knmu.edu.ua
моб.: +38 (050) 619-62-40
Внесок автора: *ідея роботи, розробка дизайну дослідження, написання тексту статті.*

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, виконуючий обов'язки завідувача відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: n.chizh@ukr.net
моб.: +38 (097) 361-68-61
Внесок автора*: формулювання мети та висновків роботи, редагування тексту статті.*

Гладких Федір Володимирович – кандидат медичних наук (доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»), молодший науковий співробітник групи променевої патології і паліативної медицини Відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
моб.: +38 (099) 782-78-72
Внесок автора: *підбір літературних джерел, редагування тексту статті.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tsyhankov Oleksandr Vasylovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurosurgery of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4, Nauky Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: ov.tsyhankov@knmu.edu.ua
tel.: +38 (050) 619-62-40
Author's contribution: *idea of the work, development of the study design, writing the text of the article.*

Chyzh Mykola Oleksiiovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Acting Head of the Experimental Cryomedicine Department of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: n.chizh@ukr.net
tel.: +38 (097) 361-68-61
Author's contribution: *formulation of the purpose and conclusions of the work, editing the text of the article.*

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine» (Candidate of Medical Sciences), Junior Research Fellow of the Group of Radiation Pathology and Palliative Medicine at the Radiology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
tel.: +38 (099) 782-78-72
Author's contribution: *selection of literature sources, editing the text of the article.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 01.06.2023	Отримано після рецензування *Received after review* 21.06.2023	Прийнято до друку *Accepted for printing* 06.07.2023	Опубліковано *Published* 30.09.2023