Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.
Серія Медицина. 2025. Т. 33 № 4(55). С. 652-666
The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University.
Series Medicine. 2025;33(4(55)):652-666

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

DOI: https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-11
УДК: 615. 832.9+616-006+616.8-009.7

Кріоабляція аденогіпофіза у лікуванні рефрактерного больового синдрому у хворих з інтрацеребральними, вісцеральними метастазами (клінічні випадки)

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
Матвєєнко М.С.[3], https://orcid.org/0000-0002-0388-138X, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
Гладких Ф.В.[3,4], 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]*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна*
[4]*Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна*

Cryoablation of the adenohypophysis in the treatment of refractory pain syndrome in patients with intracerebral and visceral metastases (clinical cases)

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
Matvieienko M.S.[3], https://orcid.org/0000-0002-0388-138X, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
Hladkykh F.V.[3,4], 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]*V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*
[4]*State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine*

Ключові слова:

метастатична меланома, рефрактерний онкологічний біль, кріоабляція аденогіпофіза (кріогіпофізектомія), селективна стереотаксична нейрохірургія, паліативна анальгезія, якість життя, клінічний випадок.

Для кореспонденції:

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

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Хронічний рефрактерний біль спостерігається майже у половини онкопацієнтів IV стадії, суттєво знижуючи якість життя та зумовлюючи потребу в нових ефективних підходах до знеболення.
Мета роботи – ретроспективна оцінка ефективності селективної стереотаксичної трансназальної транссфеноїдальної кріоабляції аденогіпофіза як методу лікування рефрактерного больового синдрому та її впливу на якість життя пацієнток із дисемінованою/рецидивною меланомою шкіри IV стадії з наявними інтрацеребральними та вісцеральними метастазами.
Матеріали та методи. У роботі проаналізовано два клінічні випадки рефрактерного больового синдрому у пацієнток 44 та 52 років з меланомою шкіри IV стадії та множинними метастазами (інтрацеребральними, лімфатичними, кістковими, плевральними). З метою зменшення загрози життю та досягнення пролонгованої анальгезії проведено краніотомії з тотальним видаленням метастазів та мікронейрохірургічні втручання. Операції виконано в 2012–2015 рр. Біль оцінювали за шкалою NRS, якість життя – за модифікованою ESAS-R; моніторинг проводили до та після втручання – на етапах 6–12 год, 3 доби, 1, 3, 6, 12, 18, 24, 36 місяців.
Результати. До втручання інтенсивність болю за шкалою NRS становила 6–8 балів, після мікронейрохірургічного втручання знижувалась до 1–3 балів у перші 12 годин і утримувалась на рівні 0–2 балів до 36 місяців. Показники якості життя за шкалою ESAS-R зменшились з 24–39 до 0–12 балів упродовж спостереження. Зафіксовано

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

тривале зниження больового синдрому та стійке покращення якості життя протягом 3-х років після втручання.
Висновки. Селективна стереотаксична кріоабляція аденогіпофіза забезпечує тривале полегшення болю та покращення якості життя у пацієнток із меланомою IV стадії з метастазами, рефрактерними до стандартної терапії.

Для цитування:

Циганков О.В., Чиж М.О., Матвєєнко М.С., Гладких Ф.В. Кріоабляція аденогіпофіза у лікуванні рефрактерного больового синдрому у хворих з інтрацеребральними, вісцеральними метастазами (клінічні випадки). *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025. Т. 33. № 4(55). С. 652–666. DOI: https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-11

Keywords:

metastatic melanoma, refractory cancer pain, pituitary cryoablation/ cryohypophysectomy, stereotactic neurosurgery, palliative care, quality of life, case report.

For correspondence:

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

РЕЗЮМЕ

Background. Chronic refractory pain is observed in nearly half of patients with stage IV cancer, significantly reducing quality of life and necessitating novel effective analgesic approaches.
Purpose – to retrospectively assess the effectiveness of selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation of the adenohypophysis as a treatment for refractory pain syndrome and its impact on quality of life in female patients with stage IV disseminated/ recurrent cutaneous melanoma and existing intracerebral and visceral metastases.
Materials and Methods. This study analyzed two clinical cases of refractory pain syndrome in women aged 44 and 52 with stage IV cutaneous melanoma and multiple metastases (intracerebral, lymphatic, bone, pleural). To reduce life-threatening risks and achieve prolonged analgesia, craniotomies with total metastasis removal and microneurosurgical interventions were performed. Surgeries were conducted in a neurosurgical clinic between 2012 and 2015. Pain was assessed using the Numerical Rating Scale (NRS), and quality of life was evaluated using the modified ESAS-R. Monitoring was performed pre- and post-intervention at 6–12 hours, 3 days, and 1, 3, 6, 12, 18, 24, and 36 months.
Results. Before the intervention, pain intensity ranged from 6 to 8 points on the NRS. Following microneurosurgical treatment, pain decreased to 1–3 points within the first 12 hours and remained at 0–2 points for up to 36 months. Quality of life scores (ESAS-R) declined from 24–39 to 0–12 points over the observation period. A sustained reduction in pain and stable improvement in quality of life were observed throughout the 3-year follow-up.
Conclusions. Selective stereotactic cryoablation of the adenohypophysis provides long-term pain relief and improves quality of life in patients with stage IV melanoma and metastases refractory to standard therapy.

For citation:

Tsyhankov OV, Chyzh MO, Matvieienko MS, Hladkykh FV. Cryoablation of the adenohypophysis in the treatment of refractory pain syndrome in patients with intracerebral and visceral metastases (clinical cases). *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(4(55)):652–666. DOI: https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-55-11

ВСТУП

Меланома є злоякісним новоутворенням з вкрай агресивним пербігом. Її характеризує висока проліферативна активність, схильність до швидкого реґіонарного та віддаленого метастазування. Більш ніж у 70% випадків меланома призводить до летального кінця [1]. Американські онкологи прогнозують, що до 2040 року меланома шкіри (МШ) займе перше місце у структурі захворюваності серед чоловіків та четверте місце у жінок, поступаючись раку грудної залози, легенів, ендометрія [2]. Лікування дисемінованої меланоми залишається важким завданням, вона є солідною пухлиною з найбільшою кількістю мутацій і злоякісні клітини легко обходять імунну систему [3]. Через свою гетерогенність та високий потенціал метастазування дисемінована меланома протягом багатьох років характеризується обмеженою відповіддю на хірургічні, ще менше променеві методи ліування (променева терапія усього мозку (WBRT))

INTRODUCTION

Melanoma is a malignant neoplasm with an extremely aggressive clinical course. It is characterized by high proliferative activity and a strong propensity for rapid regional and distant metastasis. More than 70% of melanoma cases result in a fatal outcome [1]. According to projections by American oncologists, by 2040, cutaneous melanoma (CM) will rank first among all cancers in men and fourth in women, following breast, lung, and endometrial cancers [2].

The treatment of disseminated melanoma remains a major clinical challenge. As a solid tumor with one of the highest mutational burdens, melanoma cells easily evade immune surveillance [3]. Due to its heterogeneity and high metastatic potential, disseminated melanoma has long demonstrated limited responsiveness to surgical interventions, and even less to radiotherapy–particularly whole-brain radiotherapy (WBRT)–as well as to systemic therapies, including immune checkpoint inhibitors (ICIs)

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

та системне медикаментозне лікування, що включає інгібітори імунних контрольних точок (ICI), таргетну терапію інгібіторами BRAF та MEK (метод лікування раку, який спрямований на певні молекули в ракових клітинах, а саме на білки BRAF та MEK) [4–6]. Пацієнти, у яких хірургічне видалення метастазів головного мозку (МГМ) застосовувалось в якості першого вибору лікування, мали кращу загальну виживаність (ЗВ) – 10,9 міс, тоді як пацієнти, які отримували WBRT, мали гірший результат щодо загальної виживаності – 3,4 міс. Післяопераційна стереотаксична радіохірургія (SRS – stereotactic radiosurgery) не покращувала виживання чи локальний контроль після хірургічного видалення МГМ [7]. Системну протипухлинну терапію рекомендують проводити у хворих з невеликими, безсимптомними МГМ. У пацієнтів з симптомними МГМ протипухлинну лікувальну терапію рекомендовано проводити у комбінації з локальним лікуванням МГМ. До локальних методів лікування відносять: нейрохірургічне, дистанційну променеву терапію, стереотаксичну радіотерапію, опромінювання усього головного мозку. Для планування лікування потрібно знати розміри метастазів, їх кількість, локалізацію та функціональний статус хворого за шкалою Карновського або ECOG [8]. Нейрохірургічне видалення МГМ дозволяє зменшити неврологічну симптоматику, зберегти функціональний статус, покращити якість життя та збільшити ЗВ хворого. Можливість видалення МГМ залежить від їх локалізації та кваліфікації нейрохірурга. Нейрохірургічне лікування у разі множинних МГМ в окремих випадках дає покращення якості життя, але не збільшує ЗВ [5].

Комбінація різних варіантів локальної та системної терапії дозволяє підвищити ефективність лікування пацієнтів з МГМ. Локальна променева терапія у поєднанні з системною терапією видалених МГМ меланоми знижує частоту рецидивів. При цьому статус мутації BRAF корелює з найгіршими результатами [9].

Нейрохірургічне видалення МГМ знімає загрозу життю, нівелює загально-мозкові та локальні неврологічні симптоми у пацієнтів, але не гарантує якісне життя. Відсів метастазів у вісцеральні органи дисемінованої меланоми шкіри IV стадії, особливо при метастазуванні меланоми у кістки, дає больовий синдром який стає основною проблемою пацієнта, його турбує постійний, інтенсивний біль. Больовий синдром у онкопацієнтів не виконує ніякої захисної функції, він знищує адаптацію, викликає стрес та значно знижує якість життя. Американські фахівці запропонували такі критерії знеболення: пацієнт не відчуває біль, при цьому він може підтримувати щоденну активність залежно від загального фізичного стану, побічні ефекти знеболюючих мінімізовано (наприклад, у додаток до опіоїдних анальгетиків, призначені засоби від закрепу); немає залежності від ліків [10]. Оновлені у 2018 році рекомендації ВООЗ зі знеболення підкреслюють важливість комплексної терапії. Крім «Сходів знеболювання», психологічної, соціальної та духовної допомоги, потрібні також інші методи терапії онкологічного болю [11].

Близько 32% онкологічних пацієнтів відчувають біль, який не піддається адекватному купіруванню. За підрахунками у 10–20% пацієнтів із IV стадією

and targeted therapies involving BRAF and MEK inhibitors (therapies that specifically target BRAF and MEK proteins within tumor cells) [4–6].

Patients who underwent surgical resection of brain metastases (BM) as a first-line treatment showed better overall survival (OS), with a median OS of 10.9 months, compared to 3.4 months in patients who received WBRT alone. Postoperative stereotactic radiosurgery (SRS) did not significantly improve survival or local control after surgical BM removal [7].

Systemic antitumor therapy is generally recommended for patients with small, asymptomatic BM. In patients with symptomatic BM, systemic therapy should be combined with local treatment approaches. Local treatment options include neurosurgical intervention, external beam radiotherapy, stereotactic radiotherapy, and whole-brain irradiation. Treatment planning should consider the size, number, and location of metastases, as well as the patient's functional status according to the Karnofsky or ECOG performance scale [8].

Surgical resection of brain metastases may alleviate neurological symptoms, preserve functional status, improve quality of life, and extend OS. However, the feasibility of BM resection depends on their localization and the neurosurgeon's expertise. In select cases of multiple brain metastases, neurosurgical intervention may improve quality of life but does not necessarily increase overall survival [5].

The combination of various local and systemic therapy modalities enhances treatment efficacy in patients with brain metastases (BM) from melanoma. Local radiotherapy combined with systemic treatment following surgical removal of melanoma BM reduces recurrence rates. Notably, the presence of a BRAF mutation is associated with poorer outcomes [9].

Neurosurgical resection of BM eliminates life-threatening conditions and alleviates both general and focal neurological symptoms; however, it does not necessarily guarantee improved quality of life. In stage IV disseminated cutaneous melanoma, visceral metastases–particularly those involving bone–often result in severe pain, which becomes the predominant concern for the patient. This pain is persistent, intense, and no longer serves any protective function. Instead, it impairs adaptation, induces stress, and significantly reduces quality of life. American experts have proposed specific criteria for effective cancer pain management: the patient should be pain-free and able to maintain daily activities according to their physical condition; side effects of analgesics should be minimized (e.g., prescribing laxatives along with opioids); and there should be no psychological dependence on medication [10]. The 2018 revision of the WHO guidelines for cancer pain management emphasizes the importance of comprehensive, multimodal therapy. In addition to the traditional «analgesic ladder», supportive psychological, social, and spiritual care–as well as other interventional methods for treating oncologic pain–are recommended [11].

Approximately 32% of oncology patients experience pain that is not adequately controlled. It is estimated that in 10–20% of patients with stage IV disease and multiple metastases, systemic analgesics and opioids are ineffective for pain control. This type of pain is known as refractory pain or refractory pain syndrome

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

захворювання та множинними метастазами системні анальгетики та опіоїди виявляються неефективними для контролю болю. Такий тип болю відомий як рефрактерний біль або рефрактерний больовий синдром (РБС). Окремі клініцисти вважають, що трирівневі сходи знеболення, запропоновані ВООЗ, не відповідають темпам розвитку онкології та досліджень у сфері болю. Коли медикаментозна терапія виявляється неефективною виникає потреба у четвертому «інтервенційному» рівні, який включає різноманітні методи знеболення, зокрема кріоабляцію [12]. На думку деяких авторів за останні 50 років не було досягнуто значних успіхів у лікуванні онкологічного болю. Застосування в онкології фізичних методів, зокрема кріодеструкції або кріоабляції, які впливають як на пухлину та метастази, так і на організм у цілому, вважається вельми перспективним [13]. Кріодеструкцію та інші втручання на гіпофізі почали активно застосовувати для лікування рефрактерного больового синдрому у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на IV стадії [14]. Отже, рефрактерний больовий синдром, що супроводжує поширені форми меланоми, суттєво погіршує якість життя пацієнтів. В умовах неефективності традиційної анальгезії зростає актуальність застосування інтервенційних методів, зокрема кріоабляції як перспективного напрямку поліпшення паліативної допомоги таким хворим.

Мета роботи – на прикладі клінічних випадків продемонструвати ефективність селективної стереотаксичної трансназальної транссфеноїдальної кріоабляції аденогіпофіза (ССТТКА) як методу лікування рефрактерного больового синдрому та її впливу на якість життя пацієнток із дисемінованою/рецидивною меланомою шкіри IV стадії з наявними інтрацеребральними та вісцеральними метастазами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За період 2012–2015. років дослідження методом ССТТКА з ендоскопією прооперовано 2-х пацієнток віком 44 та 52 роки із дисемінованою/рецидивною меланомою шкіри IV стадії з наявними інтрацеребральними та вісцеральними метастазами у нейрохірургічному відділенні бази кафедри нейрохірургії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

У передопераційному періоді хворі пройшли стандартне комплексне обстеження: клінічне, лабораторне, функціональне та визначення рівня гормонів гіпофіза у крові. Пацієнткам 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. Хворі попередньо консультовані лікарями – терапевтом, неврологом, отоларингологом, онкологом, рентгенологом, ендокринологом та імунологом. Термін нагляду після операції 21–36 міс.

Методика мікрооперативного втручання – селективної стереотаксичної трансназальної транссфеноїдальної кріоабляції гіпофіза детально представлена в нашій попередній роботі [14].

(RPS). Some clinicians argue that the traditional three-step analgesic ladder proposed by the WHO no longer meets the pace of advances in oncology and pain research. When pharmacological therapy fails, a fourth «interventional» step is required, which includes various invasive pain management strategies, including cryoablation [12]. According to some authors, little progress has been made in the treatment of cancer-related pain over the past 50 years. The use of physical methods in oncology, particularly cryodestruction or cryoablation–which affect both tumor/metastases and the body as a whole–is considered highly promising [13]. Cryodestruction and other interventions targeting the pituitary gland have been increasingly used for the treatment of refractory pain syndrome in patients with stage IV malignancies [14]. Therefore, refractory pain syndrome accompanying advanced forms of melanoma significantly impairs patients' quality of life. In cases where conventional analgesia proves ineffective, the relevance of interventional approaches–particularly cryoablation–as a promising direction for improving palliative care is growing.

Objective – to demonstrate, through a clinical case, the effectiveness of selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation of the adenohypophysis (SSTTCA) as a method for treating refractory pain syndrome and its impact on quality of life in female patients with stage IV disseminated or recurrent cutaneous melanoma accompanied by intracerebral and visceral metastases.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Between 2012 and 2015, two female patients aged 44 and 52 years with stage IV disseminated/recurrent cutaneous melanoma and confirmed intracerebral and visceral metastases underwent selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation (SSTTCA) of the adenohypophysis with endoscopic assistance. The procedures were performed at the Neurosurgery Department of the Military Medical Clinical Center of the Northern Region (MMCC-NR), the clinical base of the Department of Neurosurgery at Kharkiv National Medical University.

In the preoperative period, all patients underwent a standard comprehensive evaluation, including clinical, laboratory, and functional assessments, along with pituitary hormone level testing. Imaging studies included brain computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and radiographic examination of the paranasal and sphenoid sinuses.

Preoperative stereotactic planning of cryoablation targets was performed to prevent injury to functionally significant brain areas. All patients were evaluated by a multidisciplinary team, including a general physician, neurologist, otolaryngologist, oncologist, radiologist, endocrinologist, and immunologist. The postoperative follow-up period extended 21–36 months.

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

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

РЕЗУЛЬТАТИ

Клінічний випадок 1

Пацієнтка Ю., 44 роки, госпіталізована до нейрохірургічного відділення зі скаргами на виражений головний біль (NRS 7–8), нудоту, погіршення зору й пам'яті, порушення мовлення, хиткість ходи та слабкість у правих кінцівках. Загальний стан – ECOG 1–2.

Анамнез життя – без суттєвих обтяжень. Чотири тижні тому в онкоцентрі виявлено підшкірний метастаз меланоми лівої бічної поверхні шиї, планувалось його видалення, однак неврологічна симптоматика швидко прогресувала.

Анамнез захворювання: встановлений та верифікований діагноз – дисемінуюча/рецидивна меланома шкіри (середньо-латеральної поверхні шиї зліва) з множиними інтрацеребральними, вісцеральними метастазами. Вісцеральні метастази: підшкірні шиї зліва, регіонарні лімфовузли шиї, плевра зліва (linea mamillaris на рівні 2-5 ребер); ребра (2,3, linea mamillaris – sternalis) зліва; хребет (C-7,Th-2,4); права надниркова залоза (T4N3M1a,b,c.R2).

На момент знаходження в нейрохірургічній клініці у соматичному стані спостерігалися: періодичні коливання артеріального тиску, температури тіла, епізоди аритмії. У неврологічному статусі: рівень свідомості за шкалою ком Глазго (ШКГ) – 12–13 балів; мінлива анізокорія справа та парез погляду догори; легкий правобічний геміпарез. Хворій виконано магнітно-резонансну томографію головного мозку (ГМ). У медіобазальному відділі скроневої частки зліва визначали новоутворення з ознаками на крововилив – 30 х 30 х 35 мм та ознаками скронево-тенторіальної дислокації ГМ, у ділянці полюса лівої потиличної частки ГМ на межі сірої та білої речовини виявлено округле новоутворення – 30 мм у діаметрі.

Лікувальна тактика. Нейрохірургічний етап (день 1). Терміново виконано дві стандартні краніотомії (скронева й потилична). Зі скроневої частки тотально видалено 60 мл метастатичної тканини темно-синюшного кольору; з потиличної – утвір діаметром 30 мм одним блоком. Операція тривала приблизно 10 годин; післяопераційно – регрес внутрішньочерепної гіпертензії та ослаблення неврологічних проявів, за цифрову рейтингову шкалу болю NRS знизилася до 3–4.

Для подальшого лікування й анальгезії пацієнтку направлено до Харківського обласного онкодиспансеру (день 5).

Нейромодулювальне втручання (місяць 1). Через відновлення інтенсивного больового синдрому (NRS 7), попри ескалацію опіоїдної терапії (морфін пероральний до 30 мг/добу + ад'ювантна анальгезія), було проведено

The technique of microoperative intervention–selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation of the pituitary gland–has been described in detail in our previous work [14].

The patients' condition (pain level) prior to the intervention and the analgesic effect were assessed using the Visual Analog Numeric Rating Scale for pain (NRS).

RESULTS

Case Report 1

A 44-year-old woman (Patient Y.) was admitted to the neurosurgery clinic with complaints of severe headache (NRS 7–8), nausea, visual and memory impairment, speech disturbances, unsteady gait, and weakness in the right limbs. Her general condition corresponded to ECOG performance status 1–2.

Medical history was unremarkable. Four weeks prior, a subcutaneous metastatic lesion of melanoma was diagnosed on the left lateral side of the neck at the oncology center. Surgical removal was planned, but neurological symptoms progressed rapidly.

Disease history. The diagnosis of disseminated/recurrent cutaneous melanoma (left mid-lateral neck region) with multiple intracerebral and visceral metastases was established and histologically confirmed.

Visceral metastases included: subcutaneous metastases in the left side of the neck; regional cervical lymph nodes; left pleura (linea mamillaris, ribs 2–5); ribs 2–3 (left, linea mamillaris–sternalis); vertebrae (C7, Th2, Th4); right adrenal gland.

Clinical staging: T4N3M1a,b,c.R2.

At the time of admission to the neurosurgery department, the patient presented with fluctuating blood pressure and body temperature, as well as episodes of arrhythmia.

Neurological examination revealed: Glasgow Coma Scale (GCS) score of 12–13; intermittent anisocoria on the right; upward gaze paresis; and mild right-sided hemiparesis.

Brain MRI revealed a lesion with hemorrhagic signs in the left medio-basal temporal lobe measuring 30×30×35 mm, along with signs of temporotentorial brain displacement. An additional round lesion measuring 30 mm in diameter was identified at the junction of gray and white matter in the pole region of the left occipital lobe.

Treatment Strategy. Neurosurgical stage (Day 1). The patient underwent urgent dual craniotomy (temporal and occipital). A total of 60 mL of dark-bluish metastatic tissue was resected from the temporal lobe, and a 30 mm occipital mass was removed en bloc. The procedure lasted approximately 10 hours. Postoperatively, there was regression of intracranial hypertension and improvement of neurological symptoms. Pain intensity, measured using the Numeric Rating Scale (NRS), decreased to 3–4 points.

For further treatment and pain control, the patient was referred to the Kharkiv Regional Oncology Dispensary (Day 5).

Neuromodulatory intervention (Month 1). Due to the recurrence of severe pain (NRS score of 7), despite escalation of opioid therapy (oral morphine up to 30 mg/day plus adjuvant analgesia), the patient underwent

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

ССТТКА: трансназально-транссфеноїдальний доступ, один цикл заморожування рідким азотом (−196°C) протягом ≈ 2 хвилин під нейронавігацією.

Результати та подальший перебіг. Для спостереження за динамікою больового синдрому та якості життя ми використовували цифрову рейтингову шкалу болю NRS та шкалу якості життя ESAS-R у нашій модифікації. Для зручності ми об'єднали ці 2 опитувальники. Динаміка регресу болю та зміни якості життя до втручання та після через 6–12 годин і далі протягом 36 місяців відображені на рисунку 1 та таблиці 1.

Selective Stereotactic Transnasal Transsphenoidal Cryoablation (SSTTCA) of the adenohypophysis. The procedure involved a transnasal–transsphenoidal approach with a single cryoablation cycle using liquid nitrogen (−196°C) for approximately 2 minutes under neuronavigation guidance.

Outcomes and follow-up. To assess pain dynamics and quality of life, we employed the Numeric Rating Scale (NRS) and a modified version of the Edmonton Symptom Assessment System Revised (ESAS-R). For convenience, we combined both tools into a unified assessment. The dynamics of pain reduction and quality of life improvements before the intervention, at 6–12 hours postoperatively, and throughout the 36-month follow-up are shown in Figure 1 and Table 1.

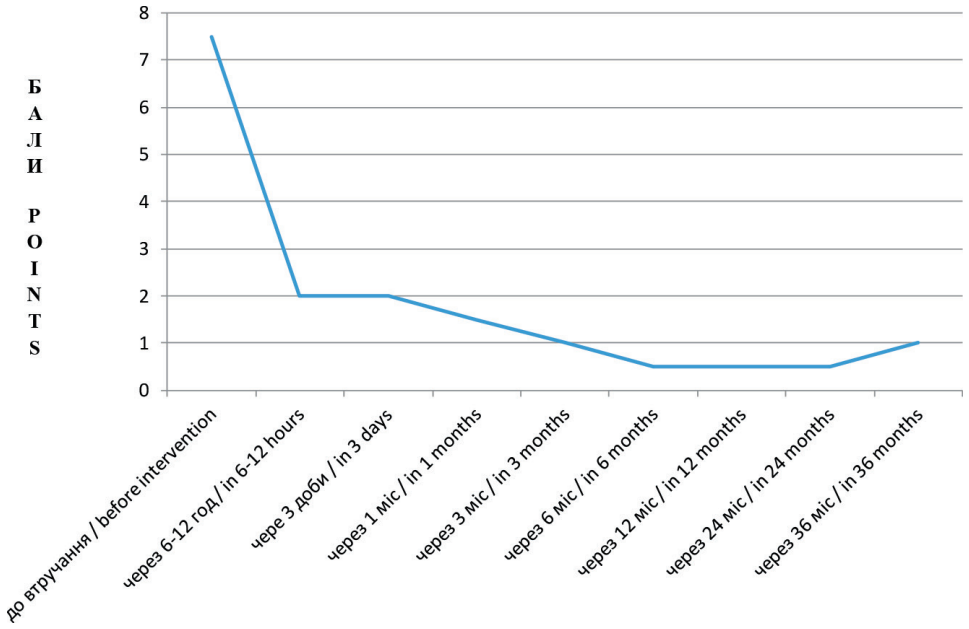

Рис. 1. Динаміка середніх показників болю за шкалою NRS у пацієнтки до та після ССТТКА
Fig. 1. Dynamics of average pain scores on the NRS scale in the patient before and after SSTTCA

Після втручання інтенсивність болю зменшилася з дуже сильного рівня (7–8 балів за NRS перед процедурою) до помірного або легкого (1–3 бали) вже у перші 6–12 годин, а протягом наступних трьох років коливалася у межах 0–2 балів, що відповідає мінімальному або епізодичному болю. Опіоїди було відмінені упродовж 72 год після втручання, підтримувальна терапія – лише нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) за потреби. Через 36 місяців – ECOG 0–1, больовий синдром мінімальний, пацієнтка соціально активна.

Пацієнтка повідомила: «Біль зник майже повністю, я повернулася до звичайного життя та спілкування з родиною».

Загальне самопочуття за інтегральною шкалою ESAS-R покращилося з вираженого симптоматичного тягаря (24–39 балів до кріоабляції) до помірного рівня (7–19 балів) через 12 годин після процедури й утримувалося на низьких показниках – не більше 12 балів – упродовж усього 36-місячного періоду спостереження, що свідчить про стійке полегшення симптомів і значне підвищення якості життя (див. табл. 1). Ускладнень (гіпопітуїтаризм, нецукровий діабет) не зафіксовано.

Following the intervention, pain intensity decreased from a severe level (7–8 points on the NRS prior to the procedure) to moderate or mild (1–3 points) within the first 6–12 hours. Over the next three years, pain levels fluctuated within a range of 0–2 points, corresponding to minimal or episodic pain. Opioid analgesics were discontinued within 72 hours post-procedure; maintenance therapy included only non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as needed.

At the 36-month follow-up, the patient had an ECOG performance status of 0–1, minimal pain, and was socially active.

The patient reported: «The pain almost completely disappeared; I returned to normal life and communication with my family».

Overall well-being, as assessed using the integrated ESAS-R scale, improved from a severe symptom burden (24–39 points prior to cryoablation) to a moderate level (7–19 points) within 12 hours after the procedure and remained consistently low–no higher than 12 points–throughout the 36-month follow-up period. This reflects sustained symptom relief and a significant improvement in quality of life (Table 1).

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

Таблиця 1. Динаміка показників симптомів пацієнтки Ю. з дисемінуючою/рецидивною меланомою IV стадії, інтрацеребральними, вісцеральними метастазами та рефрактерним больовим синдром за опитувальником ESAS-R
Table 1. Dynamics of symptom scores in Patient Y. with stage IV disseminated/recurrent melanoma, intracerebral and visceral metastases, and refractory pain syndrome, according to the ESAS-R questionnaire

Симптом Symptom	До кріоабляції Before cryoablation	Термін спостереження Observation period							
		6–12 год hour	3 доба day	1 міс 1 month	3 міс 3 month	6 міс 6 month	12 міс 12 month	24 міс 24 month	36 міс 36 month
Біль Pain	7–8	1–3	1–3	1–2	0–2	0–1	0–1	0–1	0–2
Втома Fatigue	4–6	2–3	1–3	1–2	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
Сонливість Drowsiness	3–4	0–1	1–2	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
Нудота Nausea	0–2	0–2	0–1	0–0	0–1	0–2	0–1	0–0	0–1
Зниження апетиту Loss of appetite	3–4	0–3	0–3	0–1	0–0	0–0	0–1	0–1	0–2
Задишка Shortness of breath	1–2	1–2	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–2
Депресія Depression	0–3	1–1	0–1	0–0	0–0	0–0	0–0	0–0	0–1
Тривога Anxiety	1–3	1–1	0–1	0–0	0–0	0–0	0–1	0–0	0–1
Самопочуття Well-being	5–6	1–2	0–2	0–1	0–2	0–1	0–1	0–0	0–0
Інше Other	0–1	0–1	0–1	0–1	0–0	0–1	0–1	0–1	0–1
Загальний бал Total score	24–39	7–19	3–18	2–9	0–9	0–8	0–9	0–6	0–12

ССТТКА продемонструвала швидкий та стійкий анальгетичний ефект у пацієнтки з дисемінованою меланомою і множинними метастазами ЦНС, дозволивши відмовитись від високих доз опіоїдів і суттєво покращити якість життя протягом трьох років. Механізм дії ймовірно пов'язаний із модифікацією ендокринно-ноцицептивної осі (зниження секреції АКТГ / β-ендорфіну), однак потребує подальших лабораторних досліджень.

No complications such as hypopituitarism or diabetes insipidus were observed.

SSTTCA demonstrated a rapid and sustained analgesic effect in a patient with disseminated melanoma and multiple CNS metastases, allowing for discontinuation of high-dose opioid therapy and a significant improvement in quality of life over a three-year period. The mechanism of action is likely associated with modulation of the endocrine–nociceptive axis (reduction of ACTH and β-endorphin secretion), although this requires further investigation in laboratory settings.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка К., 52 роки, звернулася до нейрохірургічного відділення у березні 2014 р. зі скаргами на постійний, практично некупіруваний біль у ділянці таза та крижово-куприкового відділу хребта, інтенсивний головний біль, нудоту, погіршення зору, а також слабкість і втрату больової та температурної чутливості в лівих кінцівках. Протягом попередніх трьох місяців ці симптоми швидко прогресували, незважаючи на ескалацію опіоїдної анальгезії (морфін per os 60 мг/добу з ад'ювантами). В анамнезі – радикальне видалення меланоми правого стегна з паховими лімфовузлами (січень 2013 р.).

Об'єктивно: свідомість знижена (12 балів за ШКГ), ECOG – 2. Неврологічно визначалися порушення конвергенції та акомодації (D>S), лівобічний геміпарез (MRC 4/3), гіпестезія та термоанестезія

Case Report 2

A 52-year-old woman (Patient K.) was admitted to the neurosurgery clinic in March 2014 with complaints of persistent, intractable pain in the pelvic and sacrococcygeal regions, severe headache, nausea, visual disturbances, and progressive weakness with loss of pain and temperature sensation in the left limbs. Over the previous three months, these symptoms had rapidly progressed despite escalating opioid analgesia (oral morphine 60 mg/day with adjuvant medications).

Her medical history included radical excision of melanoma of the right thigh with inguinal lymph node dissection in January 2013.

Clinical examination revealed decreased consciousness (Glasgow Coma Scale score: 12), ECOG performance status of 2. Neurological evaluation showed impaired convergence and accommodation (right > left),

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

ліворуч. МРТ головного мозку виявила округлий метастаз діаметром 40 мм у ділянці стику правої лобної та тім'яної часток із дислокацією серединних структур на 10 мм. ПЕТ/КТ засвідчила метастатичні ураження пахових та внутрішньотазових лімфовузлів, сідничної й клубової кісток та крижово-куприкового відділу хребта. Стадія хвороби класифікована як T4N3M1a,c (R2).

Після стабілізації соматичного стану пацієнтці виконано стандартну краніотомію у лобно-тім'яній ділянці з тотальним видаленням метастазу, що дозволило швидко купірувати внутрішньочерепну гіпертензію та регрес загально-мозкової симптоматики. Оскільки виражений тазовий біль залишався резистентним до фармакотерапії одразу проведено селективну ССТТКА: один цикл заморожування рідким азотом (−196 °C) протягом двох хвилин під нейронавігаційним контролем.

Анальгетичний ефект настав протягом перших 6–12 год: інтенсивність болю за цифровою шкалою NRS знизилася з 6–7 до 1–3 балів, дозволивши через 72 год повністю відмінити опіоїди й залишити тільки підтримувальні НПЗП у разі потреби. Подальше спостереження продемонструвало стійку ремісію больового синдрому: у період від одного до 21 місяця після ССТТКА пацієнтка оцінювала біль у межах 0–2 бали. Паралельно суттєво покращилася якість життя: сумарний показник ESAS-R зменшився з 15–32 балів перед втручанням до 6–20 через 12 годин та не перевищував 9 протягом усього наглядового періоду. Лівобічний геміпарез частково регресував (до MRC 4+), ознак гіпопітуїтаризму чи нецукрового діабету не виявлено. Динаміка регресу болю та зміни якості життя до втручання та після через 6–12 часів і далі протягом 21 місяця відображені на рисунку 2 та таблиці 2.

left-sided hemiparesis (MRC 4/3), hypesthesia, and thermal anesthesia on the left.

MRI of the brain revealed a rounded metastasis (40 mm in diameter) at the junction of the right frontal and parietal lobes, with a 10 mm midline shift. PET/CT confirmed metastatic involvement of the inguinal and pelvic lymph nodes, ischial and iliac bones, and the sacrococcygeal spine. The disease was classified as T4N3M1a,c (R2).

After stabilization of the somatic condition, the patient underwent standard frontoparietal craniotomy with total resection of the brain metastasis, which resulted in rapid resolution of intracranial hypertension and regression of global neurological symptoms. However, the patient continued to suffer from severe refractory pelvic pain. Therefore, selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation (SSTTCA) was performed immediately thereafter: one cryoablation cycle with liquid nitrogen (−196 °C) for two minutes under neuronavigational guidance.

Analgesic effect was achieved within the first 6–12 hours: pain intensity (NRS) decreased from 6–7 to 1–3 points, allowing complete discontinuation of opioids within 72 hours, with only NSAIDs used as needed.

Follow-up revealed sustained remission of pain: between 1 and 21 months post-SSTTCA, the patient rated her pain within 0–2 points. Simultaneously, quality of life significantly improved: ESAS-R total score decreased from 15–32 before the procedure to 6–20 at 12 hours post-intervention and remained below 9 during the entire follow-up period. The left-sided hemiparesis partially regressed (up to MRC 4+), and no signs of hypopituitarism or diabetes insipidus were observed.

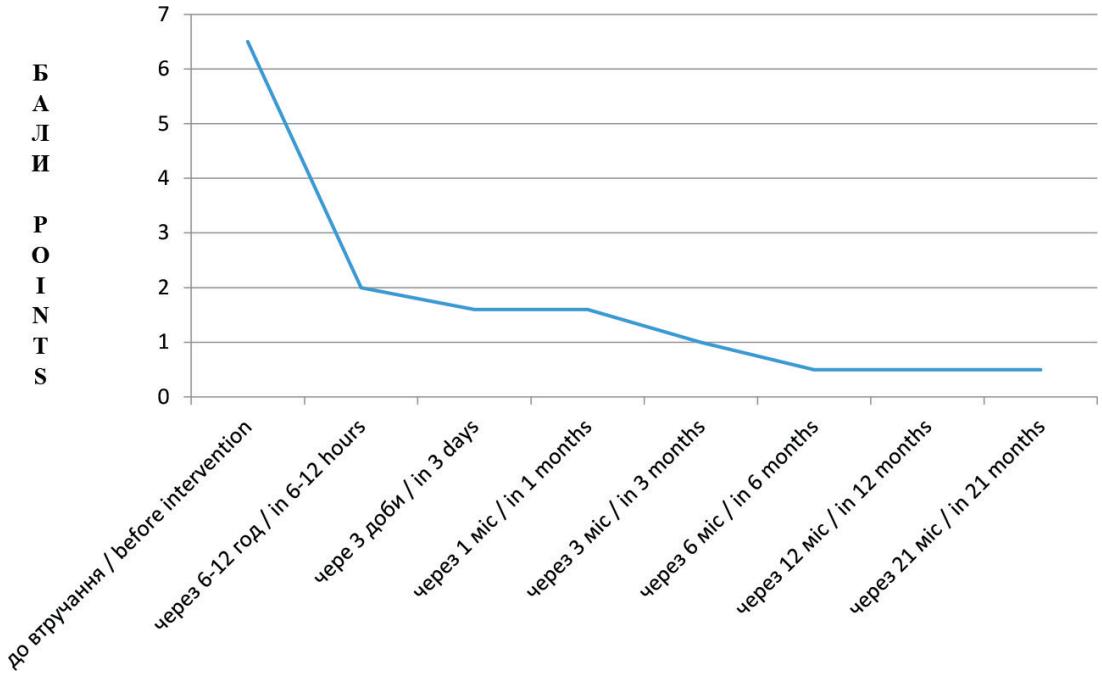

Рис. 2. Динаміка середніх показників болю за шкалою NRS у пацієнтки К. до та після ССТТКА
Fig. 2. Dynamics of average pain scores on the NRS scale in Patient K. before and after SSTTCA

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

Таблиця 2. Динаміка показників симптомів пацієнтки К. з дисемінуючою/рецидивною меланомою IV стадії, інтрацеребральними, вісцеральними метастазами та рефрактерним больовим синдромом за опитувальником ESAS-R
Table 2. Dynamics of symptom scores in Patient K. with stage IV disseminated/recurrent melanoma, intracerebral and visceral metastases, and refractory pain syndrome, according to the ESAS-R questionnaire

Симптом Symptom	До кріоабляції Before cryoablation	Термін спостереження Observation period						
		6–12 год hour	3 доба day	1 міс 1 month	3 міс 3 month	6 міс 6 month	12 міс 12 month	21 міс 21 month
Біль Pain	6–7	1–3	0–3	1–2	0–2	0–1	0–1	0–1
Втома Fatigue	4–5	1–3	1–2	0–2	0–1	0–1	0–1	0–1
Сонливість Drowsiness	2–3	1–2	1–2	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
Нудота Nausea	0–2	0–2	0–1	0–0	0–1	0–1	0–0	0–1
Зниження апетиту Loss of appetite	1–3	0–2	0–2	0–1	0–0	0–0	0–1	0–1
Задишка Shortness of breath	0–1	0–2	0–1	0–1	0–0	0–0	0–0	0–1
Депресія Depression	1–3	1–1	0–1	0–0	0–0	0–0	0–0	0–0
Тривога Anxiety	1–3	1–2	0–1	0–0	0–0	0–0	0–1	0–1
Самопочуття Well-being	2–4	1–2	0–2	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
Інше Other	0–1	0–1	0–1	0–0	0–0	0–1	0–1	0–1
Загальний бал Total score	15–32	6–20	2–16	1–8	0–6	0–6	0–7	0–9

Життя без клінічно значущого болю тривало 21 місяць; у травні 2016 р. пацієнтка К. померла від прогресування меланоми без повернення тяжкого болю. Отриманий досвід свідчить, що поєднання краніотомії з ССТТКА може забезпечити швидкий і тривалий контроль рефрактерного онкологічного болю в пацієнтів з дисемінованою меланомою та множинними метастазами, суттєво підвищуючи якість життя навіть на термінальній стадії захворювання.

Пацієнти з меланомою шкіри IV стадії з множинними інтрацеребральними та вісцеральними метастазами належать до групи з вкрай несприятливим прогнозом: медіана загальної виживаності в цій когорті становить лише 3–6 місяців. Додатковою проблемою є виражений онкологічний біль, який часто виявляється рефрактерним до стандартної фармакотерапії.

Застосування ССТТКА як методу вибору для купірування рефрактерного больового синдрому у пацієнток із меланомою шкіри IV стадії дало змогу суттєво знизити інтенсивність болю й забезпечити тривалі безбольові періоди аж до кінця життя. Окрім поліпшення якості життя, спостерігався експлоративний ефект: тривалість життя сягнула 21 та 36 місяців, тоді як прогнозовано очікувалось лише кілька місяців.

The dynamics of pain reduction and quality-of-life improvement before the intervention and at 6–12 hours post-procedure, as well as during the 21-month follow-up, are presented in Figures 2, and Table 2.

The period of life without clinically significant pain lasted 21 months. In May 2016, the patient died due to melanoma progression, without recurrence of severe pain. This case demonstrates that combining craniotomy with SSTTCA may provide rapid and long-lasting control of refractory cancer-related pain in patients with disseminated melanoma and multiple metastases, significantly improving quality of life–even in the terminal stage of disease.

Patients with stage IV cutaneous melanoma and multiple intracerebral and visceral metastases represent a group with an extremely poor prognosis, with a median overall survival of only 3–6 months. An additional challenge is the presence of severe cancer pain, which is often refractory to standard pharmacological treatment.

The use of SSTTCA as a treatment of choice for managing refractory pain syndrome in patients with stage IV melanoma resulted in a substantial reduction of pain intensity and enabled extended pain-free periods until the end of life. Beyond improving quality of life, a notable exploratory finding was the unexpectedly prolonged survival of 21 and 36 months, respectively, while the expected prognosis had been only a few months.

ОБГОВОРЕННЯ

Хронічний біль, що втратив сигнально-захисну функцію, формується внаслідок складної взаємодії

DISCUSSION

Chronic pain that has lost its signaling and protective function develops as a result of complex interactions

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

периферичних і центральних механізмів сенситизації. У клінічній практиці його лікування залишається серйозною проблемою, особливо за умов резистентності до стандартної фармакотерапії. Експериментальні та клінічні дані свідчать, що хронізація болю зумовлена зниженням активності антиноцицептивної системи – насамперед дисфункцією ендогенної опіоїдної регуляції та гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі [15–17].

Важливим патогенетичним чинником є периферична сенситизація, спричинена дією прозапальних медіаторів (простагландинів, брадикініну, цитокінів), які знижують поріг активації ноцицепторів. Внаслідок цього знижується поріг збудження больових рецепторів, що призводить до гіперальгезії. Центральна сенситизація, у свою чергу, полягає в підвищеній збудливості нейронів спинного мозку та надсегментарних структур. Цей стан супроводжується змінами у синаптичній передачі, зокрема надмірною активацією NMDA-рецепторів та вивільненням глутамату [15, 16, 18].

Одним із важливих нейроендокринних механізмів, які впливають на сприйняття болю, є участь гіпофіза та пов'язаних з ним структур у модуляції ноцицептивної відповіді. Гіпофіз бере участь у регуляції стрес-відповіді через гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову вісь, що активує виділення кортикостероїдів, котрі мають протизапальний та анальгетичний ефекти. Крім того, нейросекреторна діяльність гіпофіза забезпечує продукцію β-ендорфінів – ендогенних опіоїдів, що взаємодіють з опіоїдними рецепторами центральної нервової системи та пригнічують больову передачу [19].

Після експериментальної або клінічної гіпофізектомії спостерігається підвищення рівнів β-ендорфінів, окситоцину, вазопресину та АКТГ, що корелює з покращенням анальгезії у паліативних хворих з онкопатологією [20, 21]. Клінічні спостереження Takeda та співавт. показали, що гіпофізектомія супроводжується вираженим анальгетичним ефектом навіть через кілька тижнів після втручання. Ефект пов'язують із активацією паравентрикулярного та супраоптичного ядер гіпоталамуса, які демонструють високу експресію білка c-FOS у відповідь на больову стимуляцію [20].

Низка досліджень, проведених у 1968–2018 роках, оцінювали стереотаксичну радіохірургічну гіпофізектомію для лікування хронічного онкологічного болю, продемонстрували клінічно значуще полегшення не менш як у 86% пацієнтів. Найвищу ефективність відзначено при метастазах у кістки, при цьому у багатьох хворих виражене зниження інтенсивності болю фіксувалося вже протягом кількох днів після втручання. Побічні явища, які включали, насамперед, гормональні порушення (включно з транзиторним центральним нецукровим діабетом), траплялися рідко та зазвичай були тимчасовими [22–24].

Нещодавній систематичний огляд показав, що хірургічне таргетування гіпофіза асоціюється з полегшенням болю у 82,2% випадків, тоді як при стереотаксичній радіохірургічній гіпофізектомії цей показник сягає 93,5% [25, 26].

Отже, формування хронічного болю зумовлено складною взаємодією периферичних і центральних механізмів сенситизації, в які активно залучена ендокринна система. Гіпофіз відіграє не лише роль

between peripheral and central sensitization mechanisms. In clinical practice, its management remains a significant challenge, particularly in cases of resistance to standard pharmacotherapy. Experimental and clinical data indicate that pain chronification is largely associated with decreased activity of the antinociceptive system–primarily due to dysfunction of the endogenous opioid regulatory pathways and the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis [15–17].

A key pathogenic factor is peripheral sensitization, triggered by the action of pro-inflammatory mediators (prostaglandins, bradykinin, cytokines), which reduce the activation threshold of nociceptors. As a result, the excitability threshold of pain receptors decreases, leading to hyperalgesia.

Central sensitization, in turn, is characterized by increased excitability of neurons in the spinal cord and supraspinal structures. This condition is accompanied by changes in synaptic transmission, particularly excessive activation of NMDA receptors and glutamate release [15, 16, 18].

One of the key neuroendocrine mechanisms involved in pain perception is the role of the pituitary gland and associated structures in modulating the nociceptive response. The pituitary participates in the regulation of the stress response via the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, which triggers the release of corticosteroids–hormones with anti-inflammatory and analgesic properties. Moreover, the neurosecretory activity of the pituitary gland ensures the production of β-endorphins, endogenous opioids that interact with opioid receptors in the central nervous system and inhibit pain transmission [19].

Following experimental or clinical hypophysectomy, elevated levels of β-endorphins, oxytocin, vasopressin, and ACTH have been observed, correlating with improved analgesia in palliative patients with oncologic conditions [20, 21]. Clinical observations by Takeda et al. demonstrated that hypophysectomy was associated with a pronounced analgesic effect lasting several weeks post-intervention. This effect has been attributed to the activation of the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus, which exhibit high c-FOS protein expression in response to nociceptive stimuli [20].

A series of studies conducted between 1968 and 2018 evaluated stereotactic radiosurgical hypophysectomy for the treatment of chronic cancer pain and demonstrated clinically significant relief in at least 86% of patients. The highest efficacy was noted in cases of bone metastases, with many patients experiencing a marked reduction in pain intensity within just a few days after the procedure. Adverse events, primarily hormonal disturbances (including transient central diabetes insipidus), were rare and generally temporary [22–24].

A recent systematic review showed that surgical targeting of the pituitary is associated with pain relief in 82.2% of cases, whereas stereotactic radiosurgical hypophysectomy achieves this in up to 93.5% of cases [25, 26].

Thus, the development of chronic pain is driven by a complex interplay of peripheral and central sensitization mechanisms, in which the endocrine system plays an active role. The pituitary gland functions not only as a regulator of humoral balance but also as a modulator

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

у гуморальній регуляції, але й бере участь у процесах модифікації больових відчуттів. З огляду на це, його цілеспрямоване включення до концептуальних моделей анальгезії відкриває перспективи для розробки нових лікувальних стратегій, зокрема для онкопацієнтів. Подальші дослідження ендокринно-ноцицептивної взаємодії можуть сприяти створенню персоналізованих підходів до лікування хронічного болю, особливо у випадках, коли традиційна терапія виявляється малоефективною [27].

З клінічної точки зору лікування хронічного болю має бути багаторівневим. На додаток до фармакологічної терапії (НПЗП, опіоїди, антидепресанти, антиконвульсанти) ефективними є нейроінтервенційні методи – блокади, інтратекальні інфузії, нейрохірургічні втручання [28]. Сьогодні радіохірургічна гіпофізектомія стала перспективним неінвазивним підходом до лікування тяжкого болю при раку.

Представлені клінічні випадки демонструють, що селективна радіотоксична гіпофізектомія може забезпечувати швидкий (6–12 год) і тривалий (до 36 міс) анальгетичний ефект із суттєвим покращенням якості життя та зниженням застосування опіоїдів у пацієнток з дисемінованою меланомою і рефрактерним больовим синдромом. Отримані результати узгоджуються з публікаціями, де гіпофіз, як мішень анальгетичного втручання, розглядається для малої, але клінічно значущої когорти хворих із рефрактерним болем, коли фармакотерапія вичерпала можливості. У сучасних настановах (WHO, ESMO) інтервенційні методи розглядають як «четвертий рівень» у випадку неефективності опіоїдів/ко-анальгетиків, проте гіпофізектомія не належить до стандартних опцій і потребує індивідуалізованого рішення мультидисциплінарною командою [2, 11]. Порівняно з альтернативами (інтратекальна терапія, хордотомія, симпатичні нейролізи) ССТТКА потенційно забезпечує системний анальгетичний вплив, але має вужчу доказову базу та вимагає готовності до моніторингу ендокринних порушень [29].

Після гіпофізектомії спостерігається рефлекторне підвищення рівня β-ендорфінів, які можуть вивільнятися з нейронів гіпоталамуса, гіпофіза та надниркових залоз. Саме цей ефект, як вважається, є одним із ключових механізмів морфіноподібної анальгезії, описаної після деструкції гіпофіза онкопатологією [20].

Після кріоабляції гіпофіза можливе вторинне підвищення активності глюкокортикоїдів, ендогенних опіоїдів та окситоцину, які сумарно знижують активацію мікроглії й нейрозапальну відповідь. Це сприяє зменшенню центральної сенситизації, що є ключовим механізмом у формуванні хронічного болю [15, 16].

Механізм анальгезії після ССТТКА ймовірно пов'язаний із активацією ендогенної опіоїдної системи (β-ендорфіни), підвищенням рівня кортикостероїдів та окситоцину, що сприяє гальмуванню центральної сенситизації та зменшенню нейрозапалення.

Таким чином, ССТТКА постає як перспективна інтервенційна стратегія контролю рефрактерного онкологічного болю, і має бути інтегрована в мультидисциплінарні маршрути паліативної допомоги. Наявні клінічні спостереження вказують на потенційну клінічну цінність методу у пацієнтів із вираженим больовим

of pain perception. In this context, its deliberate inclusion in conceptual models of analgesia offers promising directions for the development of new treatment strategies, particularly for patients with advanced cancer. Further exploration of endocrine–nociceptive interactions may contribute to the creation of personalized approaches to chronic pain management, especially when conventional therapies prove ineffective [27].

From a clinical perspective, the management of chronic pain should be multimodal. In addition to pharmacological therapy (NSAIDs, opioids, antidepressants, anticonvulsants), neurointerventional techniques–such as nerve blocks, intrathecal infusions, and neurosurgical procedures–have proven effective [28]. The use of neuromodulation technologies (spinal cord stimulation, transcranial stimulation) significantly expands the therapeutic arsenal. At the same time, non-pharmacological approaches–including cognitive-behavioral therapy, physical therapy, and rehabilitation–remain critical components in the multidisciplinary management of patients.

It is important to acknowledge that this study is based on only two clinical cases, which substantially limits the generalizability of the findings to a broader patient population. Moreover, the lack of a control group and the retrospective nature of the study prevent a definitive attribution of the observed clinical outcomes specifically to the selective stereotactic cryoablation of the adenohypophysis (SSTTCA). Nevertheless, our clinical observations in two advanced melanoma cases suggest that SSTTCA may substantially reduce pain intensity and provide long-lasting analgesia until the end of life. In addition to the notable improvement in quality of life, an exploratory survival benefit was observed: life expectancy reached 21 and 36 months, far exceeding the initially predicted few months [29].

Following hypophysectomy, there is often a reflexive increase in β-endorphin levels, which may be released from hypothalamic neurons, the pituitary, and adrenal glands. This mechanism is considered one of the key contributors to the morphine-like analgesic effect observed after pituitary destruction in oncology patients [20].

Pituitary cryoablation may lead to a secondary elevation in glucocorticoids, endogenous opioids, and oxytocin–factors that collectively suppress microglial activation and neuroinflammation. This contributes to the reduction of central sensitization, a key mechanism in the development of chronic pain [15, 16].

Therefore, the analgesic effect of SSTTCA is likely mediated through activation of the endogenous opioid system (β-endorphins), increased levels of corticosteroids and oxytocin, and subsequent inhibition of central sensitization and neuroinflammatory responses.

In summary, SSTTCA appears to be a promising interventional method for the treatment of oncologic pain. It warrants further investigation and integration into clinical practice, particularly as part of a multidisciplinary approach to palliative care in patients with refractory cancer pain.

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

синдромом, однак для переконливої валідації потрібні більші, методологічно однорідні дослідження.

ВИСНОВКИ

Селективна стереотаксична трансназальна трансфеноїдальна кріоабляція аденогіпофіза продемонструвала ефективність у купіруванні рефрактерного больового синдрому у пацієнток з дисемінованою/рецидивною меланомою шкіри. Обидва клінічні випадки підтверджують можливість досягнення стійкого анальгетичного ефекту протягом тривалого періоду (21 та 36 міс), що значно перевищує очікувану медіану виживаності таких пацієнтів (3–6 міс).

У наведених клінічних випадках проведення ССТТКА дозволило істотно знизити рівень болю (за шкалою NRS з 6–8 до 0–2 балів), покращити якість життя (за ESAS-R), уникнути побічних ефектів тривалої опіоїдної терапії та досягти паліативного ефекту без прогресуючого знеболюючого медикаментозного навантаження.

CONCLUSIONS

Selective stereotactic transnasal transsphenoidal cryoablation of the adenohypophysis (SSTTCA) proved effective in managing refractory pain syndrome in patients with disseminated or recurrent cutaneous melanoma. Both clinical cases demonstrate the potential to achieve a sustained analgesic effect over a prolonged period (21 and 36 months), significantly exceeding the expected median survival for such patients (3–6 months).

In the presented clinical cases, SSTTCA markedly reduced pain levels (from 6–8 to 0–2 points on the NRS), improved quality of life (according to ESAS-R), avoided the side effects of long-term opioid therapy, and achieved a palliative effect without the need for escalating pharmacological analgesia.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Li X., Zhao Z., Zhang M., Guixia L., Zhang P. Research progress of microneedles in the treatment of melanoma. *Journal of Controlled Release*. 2022. Vol. 348. P. 631–647. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.06.021
2. Rutkowski P., Wysocki P.J., Nasierowska-Guttmejer A. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2025. Vol. 36, № 1. P. 10–30. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.11.006
3. Villani A., Potestio L., Fabbrocini G. The treatment of advanced melanoma: therapeutic update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 12. P. 6388. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23126388
4. Lopes J., Rodrigues C.M., Gaspar M.M., Reis C.P. Melanoma management: from epidemiology to treatment and latest advances. *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, № 19. P. 4652. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers14194652
5. Internò V., Sergi M.C., Metta M.E., Guida M., Trerotoli P., Strippoli S., et al. Melanoma brain metastases: a retrospective analysis of prognostic factors and efficacy of multimodal therapies. *Cancers*. 2023. Vol. 15. P. 1542. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers15051542
6. Rozumenko V., Liubich L., Staino L., Egorova D., Dashchakovskyi A., Malysheva T. Cytodestructive effects of photodynamic exposure in primary cultures of malignant glioma cells. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2024. Vol. 8, № 4. P. 48–68. DOI: https://doi.org/10.20535/ibb.2024.8.4.317985
7. Pedersen S., Møller S., Donia M., Persson G.F., Svane I.M., Ellebaek E. Real-world data on melanoma brain metastases and survival outcome. *Melanoma Research*. 2022. Vol. 32, № 3. P. 173–182. DOI: https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000816
8. Tan X.L., Le A., Lam F.C., Scherrer E., Kerr R.G., Lau A.C., et al. Current treatment approaches and global consensus guidelines for brain metastases in melanoma. *Frontiers in Oncology*. 2022. Vol. 12. P. 885472. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.885472
9. Vasudevan H.N., Susko M.S., Ma L., Nakamura J.L., Raleigh D.R., Boreta L., et al. Mutational status and clinical outcomes following systemic therapy with or without focal radiation for resected melanoma brain metastases. *World Neurosurgery*. 2023. Vol. 170. P. e514–e519. DOI: https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.11.060
10. Swarm R.A., Paice J.A., Anghelescu D.L., Are M., Bruce J.Y., Buga S., et al. Adult cancer pain, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019. Vol. 17, № 8. P. 977–1007. DOI: https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0038
11. World Health Organization. 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/publications/i/item/9789241550390
12. Sharma A., Thakur N., Thakur A., Bhardwaj N. Role of interventional techniques in the management of cancer pain. *Asian Pacific Journal of Cancer Care*. 2023. Vol. 8, № 2. P. 391–399. DOI: https://doi.org/10.31557/apjcc.2023.8.2.391-399

REFERENCES

1. Li X, Zhao Z, Zhang M, Guixia L, Zhang P. Research progress of microneedles in the treatment of melanoma. *Journal of Controlled Release*. 2022;348:631–47. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.06.021
2. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2025;36(1):10–30. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.11.006
3. Villani A, Potestio L, Fabbrocini G. The treatment of advanced melanoma: therapeutic update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(12):6388. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23126388
4. Lopes J, Rodrigues CM, Gaspar MM, Reis CP. Melanoma management: from epidemiology to treatment and latest advances. *Cancers (Basel)*. 2022;14(19):4652. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers14194652
5. Internò V, Sergi MC, Metta ME, Guida M, Trerotoli P, Strippoli S, et al. Melanoma brain metastases: a retrospective analysis of prognostic factors and efficacy of multimodal therapies. *Cancers*. 2023;15:1542. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers15051542
6. Rozumenko V, Liubich L, Staino L, Egorova D, Dashchakovskyi A, Malysheva T. Cytodestructive effects of photodynamic exposure in primary cultures of malignant glioma cells. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2024;8(4):48–68. DOI: https://doi.org/10.20535/ibb.2024.8.4.317985
7. Pedersen S, Møller S, Donia M, Persson GF, Svane IM, Ellebaek E. Real-world data on melanoma brain metastases and survival outcome. *Melanoma Research*. 2022;32(3):173–82. DOI: https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000816
8. Tan XL, Le A, Lam FC, Scherrer E, Kerr RG, Lau AC, et al. Current treatment approaches and global consensus guidelines for brain metastases in melanoma. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:885472. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.885472
9. Vasudevan HN, Susko MS, Ma L, Nakamura JL, Raleigh DR, Boreta L, et al. Mutational status and clinical outcomes following systemic therapy with or without focal radiation for resected melanoma brain metastases. *World Neurosurgery*. 2023;170:e514–9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.11.060
10. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al. Adult cancer pain, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019;17(8):977–1007. DOI: https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0038
11. World Health Organization. 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/publications/i/item/9789241550390
12. Sharma A, Thakur N, Thakur A, Bhardwaj N. Role of interventional techniques in the management of cancer pain. *Asian Pacific Journal of Cancer Care*. 2023;8(2):391–9. DOI: https://doi.org/10.31557/apjcc.2023.8.2.391-399

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

13. Jennings J.W., Prologo J.D., Garnon J., Gangi A., Buy X., Palussiere J., et al. Cryoablation for palliation of painful bone metastases: the MOTION multicenter study. *Radiology: Imaging Cancer*. 2021. Vol. 3. P. e200101. DOI: https://doi.org/10.1148/rycan.2021200101
14. Tsyhankov O.V., Chyzh M.O., Hladkykh F.V. 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. Vol. 31, № 3. P. 303–314. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.303-314
15. Latremoliere A., Woolf C.J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The Journal of Pain*. 2009. Vol. 10, № 9. P. 895–926. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012
16. Woolf C.J., Salter M.W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000. Vol. 288, № 5472. P. 1765–1769. DOI: https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1765
17. Гринь К.В., Дельва М.Ю. Опитувальник щодо болю «paindetect» в якості способу об'єктивізації нейропатичного компоненту больового синдрому. *Одеський медичний журнал*. 2025. № 2(193). С. 38–41. DOI: https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-6
18. Slynko I., Potapov O., Derkach Yu., Derkach V. Evaluation of clinical results of surgical treatment of patients with metastatic tumors of the spine. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024. Vol. 12, № 3. P. 515–521. DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(3):515-521
19. Benarroch E.E. Endogenous opioid systems: current concepts and clinical correlations. Neurology. 2012. Vol. 79, № 8. P. 807–814. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182662098
20. 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: https://doi.org/10.2176/nmc.23.551.
21. Hayashi M. Hypophysectomy and pain relief in advanced cancer: mechanisms and clinical outcomes. *Journal of Neurosurgery*. 2003. Vol. 99, № 1. P. 147–152.
22. Enyew S., Wu B., Jackson C., Mukherjee R., Torroella J.R., Lubelski D., et al. Neuro-modulation for intractable pain from bone metastasis using real-time adaptive motion management on a robotic radiation therapy platform: a case report and review of the literature. *Cureus*. 2025. Vol. 17, № 6. P. e85421. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.85421
23. Ghoncheh M., Pournamdar Z., Salehiniya H. Incidence and mortality of breast cancer and their relationship to development in Asia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016. Vol. 17, Suppl. 3. P. 121–126.
24. Cohen S.P., Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014. Vol. 348. P. f7656. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.f7656
25. Balossier A., Soussi G., Régis J. Pituitary targeting for intractable cancer pain: a systematic review and current recommendations. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2025. P. 1–17. Advance online publication. DOI: https://doi.org/10.1159/000547889
26. May J., Liscak R. Effectiveness of Leksell gamma knife hypophysectomy on cancer-related intractable pain – a single-center experience. *Neuroendocrinology Letters*. 2022. Vol. 43, № 5. P. 265–269.
27. Neale K., Alzate J.D., Zhou K., Shoemaker L., Chao S., Angelov L., et al. Stereotactic radiosurgery hypophysectomy for palliative treatment of refractory cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2025. Vol. 69, № 5. P. e487. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2025.02.121
28. 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. P. 572557. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2020.572557
29. Hu Y., Zhang W., Chen Z., Wu X., Xue S., Mao Y., et al. Hypophysectomy, pituitary neuroadenolysis and pituitary radiosurgery for the treatment of refractory cancer pain: a historical review and mechanism investigation. *Frontiers in Neurology*. 2025. Vol. 15. P. 1529944. DOI: https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1529944

13. Jennings JW, Prologo JD, Garnon J, Gangi A, Buy X, Palussiere J, et al. Cryoablation for palliation of painful bone metastases: the MOTION multicenter study. *Radiology: Imaging Cancer*. 2021;3:e200101. DOI: https://doi.org/10.1148/rycan.2021200101
14. 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):303–14. (in Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.303-314
15. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The Journal of Pain*. 2009;10(9):895–926. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012
16. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288(5472):1765–9. DOI: https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1765
17. Hryn KV, Delva MYu. PainDetect questionnaire as a way to objectify the neuropathic component of the pain syndrome. Odesa Medical Journal. 2025;(2(193)):38–41. (in Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-6
18. Slynko I, Potapov O, Derkach Yu, Derkach V. Evaluation of clinical results of surgical treatment of patients with metastatic tumors of the spine. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024;12(3):515–21. (in Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(3):515-521
19. Benarroch EE. Endogenous opioid systems: current concepts and clinical correlations. *Neurology*. 2012;79(8):807–14. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182662098
20. 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. DOI: https://doi.org/10.2176/nmc.23.551
21. Hayashi M. Hypophysectomy and pain relief in advanced cancer: mechanisms and clinical outcomes. *Journal of Neurosurgery*. 2003;99(1):147–52.
22. Enyew S, Wu B, Jackson C, Mukherjee R, Torroella JR, Lubelski D, et al. Neuro-modulation for intractable pain from bone metastasis using real-time adaptive motion management on a robotic radiation therapy platform: a case report and review of the literature. *Cureus*. 2025;17(6):e85421. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.85421
23. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and mortality of breast cancer and their relationship to development in Asia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016;17(Suppl. 3):121–6.
24. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014;348:f7656. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.f7656
25. Balossier A, Soussi G, Régis J. Pituitary targeting for intractable cancer pain: a systematic review and current recommendations. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2025;1–17. Advance online publication. DOI: https://doi.org/10.1159/000547889
26. May J, Liscak R. Effectiveness of Leksell gamma knife hypophysectomy on cancer-related intractable pain – a single-center experience. *Neuroendocrinology Letters*. 2022;43(5):265–9.
27. Neale K, Alzate JD, Zhou K, Shoemaker L, Chao S, Angelov L, et al. Stereotactic radiosurgery hypophysectomy for palliative treatment of refractory cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2025;69(5):e487. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2025.02.121
28. 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. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2020.572557
29. Hu Y, Zhang W, Chen Z, Wu X, Xue S, Mao Y, et al. Hypophysectomy, pituitary neuroadenolysis and pituitary radiosurgery for the treatment of refractory cancer pain: a historical review and mechanism investigation. *Frontiers in Neurology*. 2025;15:1529944. DOI: https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1529944

Перспективи подальших досліджень

Накопичення клінічного досвіду сприятиме оптимізації підходів у комбінованому лікуванні метастазів меланоми у головній мозок. Необхідно продовжувати дослідження для кращого зрозуміння впливу ССТКА на результати лікування та життя таких пацієнтів. Подальше дослідження цих механізмів є перспективним напрямком у розробці нових методів лікування хронічного больового синдрому.

Prospects for further research

The accumulation of clinical experience will contribute to the optimization of combined treatment strategies for melanoma brain metastases. Further research is needed to better understand the impact of SSTTCA on treatment outcomes and the quality of life in such patients. Continued investigation of these mechanisms represents a promising direction in the development of new approaches to managing chronic pain syndrome.

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript hereby consciously declare the absence of any actual or potential conflicts of interest with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, or other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the submitted materials or who may have sponsored the conducted research.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось з використанням даних первинної медичної документації та включало клінічні спостереження за пацієнтами. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Усі учасники підтвердили свою добровільну участь шляхом підписання документа про інформовану згоду.

Ethics statement

The authors of the manuscript explicitly declare that the study was conducted using primary medical records and included clinical observations of patients. The study was performed in accordance with the ethical standards of the World Medical Association's Declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects, the European Society Directive 86/609 on the participation of humans in biomedical research, and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009. All participants confirmed their voluntary participation by signing an informed consent form.

Використання штучного інтелекту

Автори рукопису свідомо засвідчують використання інструменту генеративного штучного інтелекту (ШІ) у процесі підготовки цього рукопису. Відповідно до Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту (GAIDeT, 2025 р.), за повного людського нагляду було делеговано завдання з вичитування, редагування та перекладу. Для цього використовувався ChatGPT-5 (OpenAI, версія від червня 2025 р.). Усі результати, отримані за допомогою цього інструмента, були ретельно перевірені, відредаговані та затверджені авторами, які несуть повну відповідальність за зміст і висновки публікації. Інструменти генеративного ШІ не зазначаються як автори та не несуть відповідальності за кінцеві результати.

Use of Generative Artificial Intelligence

The authors of the manuscript explicitly declare the use of generative artificial intelligence (AI) tools in the preparation of this manuscript. According to the Generative AI Task Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025), tasks related to proofreading, editing, and translation were delegated under full human supervision. ChatGPT-5 (OpenAI, version from June 2025) was used for this purpose. All results obtained with this tool were carefully reviewed, edited, and approved by the authors, who bear full responsibility for the content and conclusions of the publication. Generative AI tools are not listed as authors and do not bear responsibility for the final outcomes.

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у роботі використано результати власних клінічних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані авторами. Всі матеріали збережені в архіві дослідницької групи та можуть бути надані за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

Data availability statement

The authors of the manuscript explicitly declare that the work used the results of their own clinical research, which were systematically organized and analyzed by the authors. The primary data include aggregated patient indicators, laboratory results, protocols, and derived quantitative measures.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Роботу виконано в рамках відомчої науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур

Funding information

This study was funded by the State Budget of Ukraine. The research was conducted within the framework of the departmental scientific project of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, entitled «Features of the Course of Destructive-Inflammatory and Reparative

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

та кріоекстрактів органів ссавців», термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – виконуючий обов'язки завідувача відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, кандидат медичних наук, старший дослідник М.О. Чиж.

Processes Under the Influence of Low Temperatures and Cryoextracts of Mammalian Organs», implementation period: 2022–2026; project supervisor: Acting Head of the Department of Experimental Cryomedicine of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher M.O. Chyzh.

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, написання тексту статті.*

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач 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: *концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті.*

Матвєєнко Марія Сергіївна –доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
моб.: +38 (050) 161-98-36
Внесок автора: *редагування статті, остаточне затвердження статті.*

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
моб.: +38 (099) 782-78-72
Внесок автора: *підбір літературних джерел, написання тексту статті.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

Chyzh Mykola Oleksiiovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Experimental Cryomedicine of the 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: *research concept and design, final approval of the article.*

Matvieienko Mariia Serhiivna – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
tel.: +38 (050) 161-98-36
Author's contribution: *article editing, final approval of the article.*

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Doctoral student of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine of the State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
tel.: +38 (099) 782-78-72
Author's contribution: *selection of literary sources, writing the text of the article.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 10.07.2025	Отримано після рецензування *Received after review* 15.08.2025	Прийнято до друку *Accepted for printing* 27.08.2025	Опубліковано *Published* 29.08.2025