

ЛЕСТРОВАЯ

Арина Игоревна

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЕ ОБЛУЧЕНИЕ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ И
ИНТРАМЕДУЛЛЯРНЫХ ГЕАНГИОБЛАСТОМ

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук

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

Научные руководители:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук

Коновалов Николай Александрович

кандидат медицинских наук

Золотова Светлана Вячеславовна

Официальные оппоненты:

Бекяшев Али Хасьянович

доктор медицинских наук,

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
нейрохирургическое отделение НИИ клинической онкологии имени академика
РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, заведующий отделением

Новиков Сергей Николаевич

доктор медицинских наук,

профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
научное отделение радиационной онкологии и ядерной медицины, заведующий
отделением

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения Московской области «Московский областной научно-
исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита состоится «___» _____ 2025 года в 13.00 часов на заседании
диссертационного совета 21.1.031.01, созданного на базе ФГАУ «НМИЦ
нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, по адресу: 125047,
г. Москва, ул. 4-ая Тверская-Ямская, 16

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

Автореферат разослан «___» _____ 202 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.031.01

доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Гемангиобластома (ангиоретикулема) – доброкачественная, богато-васкуляризованная, достаточно редко встречающаяся опухоль центральной нервной системы (ЦНС), впервые описанная немецкими офтальмологами фон Хиппелем в 1895 году и Альфредом Бельшовским в 1902 году.

Гемангиобластома может возникать спорадически или в 30% случаев, как часть клинической картины наследственной болезни Гиппеля-Линдау, вызванной мутацией в гене-супрессоре VHL и относящейся к группе факоматозов (Liu S.-J. et al. 2018; Reich M. et al. 2021; Klingler J.-H. et al. 2020; Huber T.L., et al. 2004; Capitanio J.F. et al. 2013). Следует отметить, что множественные гемангиобластомы различной локализации являются одним из наиболее распространенных проявлений этого синдрома.

Радикальное удаление гемангиобластом приводит к удовлетворительному контролю опухолевого роста, являясь методом выбора в большинстве случаев. При субтотальном удалении опухоли, невозможности проведения оперативного лечения, множественном характере роста, небольших объемах гемангиобластом - показано проведение лучевой терапии, с применением стереотаксического подхода, что зарекомендовало себя как эффективный и относительно безопасный метод лечения (Maher E.R. et al. 2019; Conway J.E. et al. 2001; Neumann H.P. et al. 1989).

Степень разработанности темы

В настоящее время стереотаксическое облучение в различных режимах фракционирования является важной опцией комплексного подхода в лечении пациентов с гемангиобластомами центральной нервной системы. Определение показаний к проведению лучевого лечения, а также выбор оптимальной дозы и режима фракционирования в зависимости от объема, локализации, распространенности опухолевого процесса, наличия кистозного или солидного компонента, удаления опухоли в анамнезе и общего состояния пациента является актуальной задачей современной клинической нейроонкологии. В то

же время данные по сравнению эффективности стереотаксического облучения у пациентов со спорадическими случаями гемангиобластом и опухолями, ассоциированными с болезнью Гиппеля-Линдау, отсутствуют.

Цель исследования

Улучшения результатов стереотаксического облучения интракраниальных и интрамедуллярных гемангиобластом и создание алгоритма лечебной тактики у пациентов со спорадическими гемангиобластомами и ассоциированными с болезнью Гиппеля-Линдау.

Задачи исследования

1. Определить показания к хирургическому лечению гемангиобластом различной локализации, учитывая современные возможности стереотаксического облучения;
2. Определить этапность и тактику хирургического лечения, стереотаксического облучения гемангиобластом у пациентов с болезнью Гиппеля-Линдау;
3. Оценить эффективность стереотаксического облучения в зависимости от объема и наличия кистозного компонента в опухоли при спорадических и ассоциированных с болезнью Гиппеля-Линдау гемангиобластомах различной локализации по клиническим и рентгенологическим данным, включая МР-волнометрию в динамике;
4. Оценить результаты комбинированного лечения гемангиобластом в случаях хирургического удаления с последующим облучением остаточной опухоли;
5. Оценить неврологический статус пациентов до и после хирургического удаления опухоли при комбинированном подходе;
6. Сравнить эффективность и безопасность стереотаксического облучения в зависимости от параметров облучения и режимов фракционирования;
7. Установить оптимальный объем обследования перед проведением

стереотаксического облучения и алгоритм дальнейшего наблюдения пациентов с гемангиобластомами.

Научная новизна

Проведен анализ результатов стереотаксического облучения интракраниальных и интрамедуллярных гемангиобластом на значительном клиническом материале.

Уточнены показания к микрохирургическому удалению интракраниальных и интрамедуллярных гемангиобластом в зависимости от размеров, выраженности клинической симптоматики и наличия кистозного компонента.

Установлена роль стереотаксического облучения в лечении пациентов с интракраниальными и интрамедуллярными гемангиобластомами.

Проведено сравнение эффективности и безопасности облучения в зависимости от локализации, объема мишени, наличия кистозного компонента и предшествующего лечения, а также режима фракционирования.

Создан алгоритм ведения пациентов со спорадическими гемангиобластомами и ассоциированными с болезнью Гиппеля-Линдау, который позволяет улучшить результаты лечения, повысить его эффективность и безопасность и создает предпосылки для проведения превентивного лечения.

Впервые разработано и внедрена в практику использование спиральной компьютерной ангиографии (СКТ-АГ) в ходе подготовки пациентов к проведению стереотаксического облучения при интрамедуллярных гемангиобластомах, позволяющая повысить точность визуализации с привязкой к костным структурам и ускорить процесс предлучевой подготовки.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования позволяют оптимизировать тактику стереотаксического облучения интракраниальных и интрамедуллярных гемангиобластом, создать алгоритм подхода к лечению и ведению пациентов с

данной патологией.

Уточнение показаний к микрохирургическому удалению, лучевой терапии, объема предлучевого обследования, оптимальных параметров дозиметрического планирования, особенностей катamnестического наблюдения, позволило улучшить результаты и повысить эффективность лечения пациентов со спорадическими и ассоциированным с болезнью Гиппеля-Линдау гемангиобластомами.

Методология и методы исследования

Исследование основано на современных принципах диагностики и лечения гемангиобластом головного и спинного мозга, принятых мировым сообществом. Выполнялась оценка в динамике клинических показателей, контрольных данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов со спорадическими и ассоциированным с болезнью Гиппеля-Линдау гемангиобластомами. Всем пациентам проводилось неврологическое и офтальмологическое обследование в ФГАУ «НМИ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Основным методом нейровизуализации для планирования лечения и оценки его результатов была МРТ головного мозга с контрастным усилением, и, при необходимости, СКТ-ангиография.

Объект исследования – пациенты с гемангиобластомами ЦНС, которым проведено хирургическое удаление и/или лучевое лечение, наблюдению в условиях в ФГАУ «НМИ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Предмет исследования – динамика контроля опухолевого роста клинических симптомов, до и после стереотаксического облучения и комбинированного лечения. Анализ планов облучения. Оценка результатов хирургического, лучевого и комбинированного лечения.

Исследование по дизайну - комбинированное (ретроспективно-проспективное). Исследование проводилось на базе отделения радиотерапии

НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. Часть пациентов получила лечение ранее (с 2005 до 2021 года) – в этой ситуации проводилась ретроспективная оценка (103 пациента). Пациенты, начавшие лечения с сентября 2021 года, оценивались проспективно (32 пациента).

Основные положения, выносимые на защиту

1. При выраженной неврологической симптоматике, перифокальном отеке и/или наличии кисты, значительных размерах солидной части интракраниальных и интрамедуллярных гемангиобластом микрохирургическое удаление является методом выбора. При отсутствии неврологической симптоматики, а также наличия противопоказаний к хирургическому лечению может быть проведено стереотаксическое облучение. Однако, проведение облучения, в свою очередь, повышает вероятность увеличения кистозного компонента в опухоли.

2. При незначительных размерах опухоли, множественном характере поражения, ассоциированных с болезнью Гиппеля-Линдау, стереотаксическое облучение является методом выбора, так как микрохирургическое лечение сопряжено с высоким риском кровотечения и нарастанием грубого неврологического дефицита. Превентивное облучение гемангиобластом позволяет достичь контроля опухолевого роста без нарастания неврологического дефицита.

3. Стереотаксическое облучение гемангиобластом является эффективным методом лечения, как спорадических, так и ассоциированных с болезнью Гиппеля-Линдау, интракраниальных и интрамедуллярных гемангиобластом. Эскалация дозы в различных режимах фракционирования достоверно не влияла на контроль опухолевого роста.

4. При неполном удалении гемангиобластомы показано проведение стереотаксического облучения. Результаты комбинированного подхода к лечению гемангиобластом достоверно хуже в показателях бессобытийной и безрецидивной выживаемости.

5. При выраженной клинической симптоматики, вызванной большим размером опухоли, кистозным компонентом и перифокальным отеком, проведение частичного удаления опухоли в ряде наблюдений приводит к улучшению неврологического статуса пациента, позволяя относительно безопасно проводить адьювантное стереотаксическое облучение.

6. Стереотаксическое облучение интракраниальных и интрамедуллярных гемангиобластом является безопасным. Неблагоприятными факторами, влияющими на развитие постлучевых осложнений, являются большой объем опухоли и наличие перифокального отека на момент облучения.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах исследования, в том числе в лечении 51 из 135 пациентов, выполнил катамнестический осмотр 88 из 135 пациентов; под руководством научного руководителя сформулировал основные гипотезы в представленной работе, подготовил и проанализировал данные, спланировал дизайн исследования, провел статистический анализ собранного материала, сформулировал выводы и практические рекомендации, а также принимал непосредственное участие в подготовке к публикациям результатов исследования. Самостоятельно написан текст диссертации и автореферата.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Репрезентативная группа пациентов, выбранная в соответствии с целью и задачами исследования, использование современных статистических методов обработки данных делают результаты и выводы диссертационной работы достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины. Работа построена на известных проверенных фактах и согласуется с современными представлениями и опубликованными данными по теме диссертации; использованы сравнения авторских данных с литературными

данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике. Достоверность подтверждается также актом проверки первичного материала.

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на: V Всероссийском конгрессе РАТРО «От простого к сложному к вершинам науки» (Москва, 20-24.09.2021), IX съезде нейрохирургов России (Москва, 15-18.06.2021); 15th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress (Милан, 19-23.06.2022); VI Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 10-12.02.2023), XII съезде Российской Ассоциации хирургов-вертебрологов (RASS) «Противоречия в вертебологии и опыт смежных специальностей» (Москва, 24-27.05.2023); 16th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress (Нью-Йорк, 12-15.05.2024); X съезде нейрохирургов России (Нижний-Новгород, 10-13.09.2024); на расширенном заседании проблемной комиссии «Нейрорадиология и ядерная медицина» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 01.08.2024 (протокол 5/24).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в которых отражены результаты диссертационного исследования, из них 4 статьи - в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 1 статья – в международном журнале, 1 – в виде тезисов в материалах съезда.

Внедрение в практику

Результаты используются в практической работе 10 нейрохирургического отделения (спинальная нейрохирургия) и отделения радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация предоставлена на 141 странице машинописного текста, иллюстрирована 42 рисунками, содержит 10 таблиц. Работа состоит из оглавления, введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Список литературы включает 127 источник (6 отечественных и 121 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование проводилось в отделении радиотерапии НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с 2005 года по декабрь 2023 год. Были отобраны пациенты с гемангиобластомами различной локализации: суб- и супратенториальные, а также различных отделов спинного мозга. Из исследования были исключены пациенты, которые ранее получили лучевое лечение в других лечебных учреждениях, из-за невозможности объективной оценки причин рецидива и лучевых осложнений.

Для выполнения поставленных задач были отобраны пациенты с опухолями, которым был поставлен диагноз гемангиобластома на основании гистологической верификации или по данным нейровизуализации (МРТ и КТ-перфузии), клинической картины заболевания и анамнеза.

Диагноз гемангиобластома был установлен на основании морфологического заключения у 104 (77%) пациентов, на основании клинкорентгенологических данных - у 31 (23%).

Болезнь Гиппеля-Линдау была установлена у 102 (75,6%) пациентов, 33 (24,4%) пациента проходили лечение по поводу спорадической гемангиобластомы. Соотношение женщин и мужчин составило 1,45:1.

Генетическое подтверждение болезни Гиппеля-Линдау было проведено: у 48 (47,1%) пациентов - методом прямого секвенирования гена VHL в крови пациента или методом MLPA, у 54 (52,9%) - на основании критериев ассоциации VHL 2020 года (VHL alliance. Active Surveillance Guidelines). У 65

пациентов был отягощенный наследственный анамнез (63,7%), остальные 37 (36,3%) - были пробандами.

Множественный характер поражения ЦНС (наличие двух и более гемангиобластом различной локализации) был отмечен у 103 (76,3%) пациентов, у 32 (23,7%) - солитарный. При этом множественное спорадическое поражение ЦНС было выявлено только у 1 пациента (диагноз болезни Гиппеля-Линдау был исключен методами прямого секвенирования гена VHL MLPA крови пациента).

Средний возраст на момент установления диагноза составил 30 лет (минимальный – 8 лет, максимальный – 76 лет). Средний возраст пациентов на момент проведения первой лучевой терапии составил 38 лет (минимальный – 13 лет, максимальный – 76 лет). Средний возраст пациентов с болезнью Гиппеля-Линдау на момент лучевого лечения был меньше (29 лет), чем пациентов со спорадическими опухолями (46 лет).

Стереотаксическая радиотерапия проведена в различных режимах фракционирования на аппаратах «Примус», «Новалис», «TrueBeam STx», «Кибер-Нож» и «Гамма-Нож» получили 135 пациентов с 798 гемангиобластомами различной локализации (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение гемангиобластом в зависимости от аппарата/ускорителя, на котором проводилось лучевое лечение

Аппарат/ускоритель	Количество гемангиобластом (%)
Кибер-Нож	540 (67,7%)
Гамма-Нож	144 (18,0%)
Новалис	27 (3,4%)
Трубим	86 (10,8%)
Примус	1 (0,1%)

588 очагов (73,7%) имели интракраниальную локализацию, а 210 (26,3%) располагались на различных уровнях спинного мозга. 410 (69,7%) гемангиобластом располагались в области мозжечка, 178 (32,7%) - в области продолговатого мозга, 16 (2%) - супратенториально, 117 (14,7%) - на шейном уровне спинного мозга, 71 (8,9%) - на грудном уровне и 22 (2,8%) на

пояснично-крестцовом уровне (Рисунок 1). При спинальной локализации подавляющая часть гемангиобластом были на шейном уровне – 117 (55,7%), на грудном уровне – в 71 (33,8%) и в пояснично-крестцовом отделе – 22 (10,5%). Для оценки локального контроля после проведенной лучевой терапии проведена оценка результатов для каждого опухолевого узла.

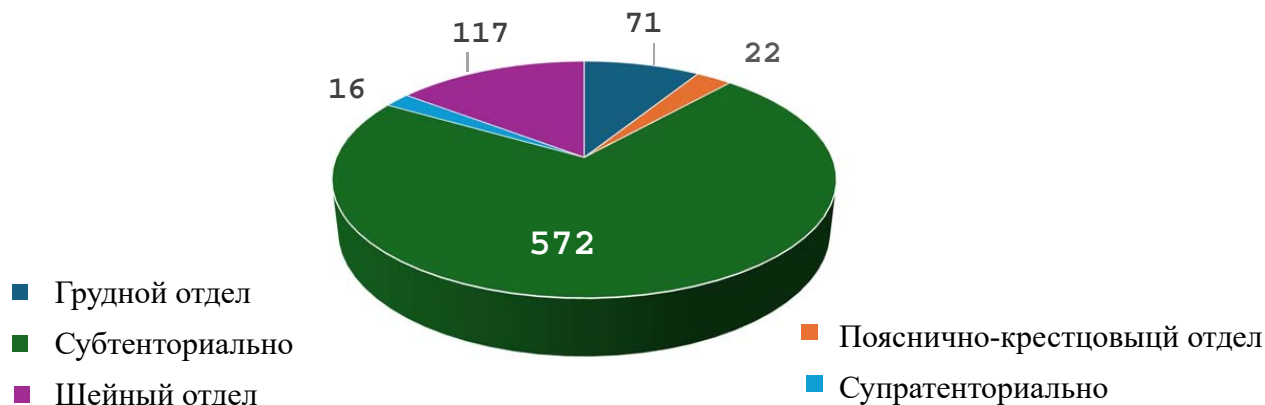


Рисунок 1 – Распределение облученных гемангиобластом в зависимости от локализации

Стереотаксическому облучению, как единственному методу лечения, подверглись 732 (91,7%) гемангиобластомы, а 66 (8,3%) - адьювантной лучевой терапии после субтотального удаления опухоли. Среднее количество облученных гемангиобластом у пациента составило 6 (1-27), максимальное количество одновременно облученных гемангиобластом - 16.

В связи с большим количеством опухолей, расположением их в разных отделах ЦНС, ростом новых очагов при динамическом контроле, неоднократно проходили лучевое лечение в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко 84 (62,2%) пациента. Количество этапов лечения определялось, учитывая количество опухолей, локализацию, нагрузку на критические структуры.

На момент лучевой терапии кистозный компонент в опухоли был выявлен в 7,1% (57 гемангиобластом), перифокальный отек в 6,4% (51 гемангиобластома). Сирингомиелия была в 24,9% (52 гемангиобластомы) перед стереотаксическим облучением спинальных гемангиобластом.

Методика обследования пациентов

До проведения облучения все пациенты проходили: осмотр

радиотерапевта, топометрическую МРТ головы до и после контрастного усиления, общий и биохимический анализ крови, при необходимости – осмотры неврологом и отоневрологом, нейроофтальмологами и другими специалистами.

Топометрическая МРТ проводилась на сканерах с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Тл в режимах T1, T2 и 3D SPGR, T2FLAIR (с контрастным усилением и толщиной срезов не более 1,5 мм). Высокая пространственная разрешающая способность данного исследования вносит свой вклад в общую высокую точность облучения.

При локализации опухоли в шейном и верхне-грудном отделах спинного мозга для улучшения совмещения изображения в системах планирования, МРТ проводилась в условиях индивидуальной фиксации (вакуумный матрас, подголовник, термопластическая маска).

В рамках исследования разработана и внедрена в рутинную практику методика КТ-ангиографии для предлучевой подготовки при спинальной локализации гемангиобластом и других сосудистых образований с целью улучшения нейровизуализации. Использование идентичных условий сканирования и последующего лечения пациентов существенно ускорило процесс радиологического 3D планирования и позволило более точно оконтуривать и облучать зону интереса с минимальным риском включения в зону облучения окружающих тканей, особенно спинного мозга.

Методы статистической обработки материала

Статистический анализ данных проведен с помощью языка статистического программирования и среды R (версия 3.6.1) в IDE RStudio (версия 1.3.1093). Распределение непрерывных и дискретных количественных переменных в выборке представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$) для нормально распределенных случайных величин, медиана и квартили ($Me [Q1; Q3]$) для величин, распределение которых отличается от нормального. Категориальные показатели представлены

как абсолютное число и процентное соотношение (n (%)). Соответствие выборки нормальному распределению определялось с помощью теста Шапиро-Уилка. Задача определения факторов прогноза безрецидивной выживаемости решалась с помощью одномерного анализа влияния исследуемых признаков на безрецидивный период с последующим многомерным моделированием с помощью регрессии Кокса. Нулевую гипотезу в статистических тестах отклоняли при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Параметры проводимого лучевого лечения

Медиана объема мишени составило $Me - 0,1 \text{ см}^3$, интерквартильный размах $[0,03; 0,4]$. Средний объем мишени составил $0,99 \text{ см}^3 \pm 4,1546$ (диапазон $0,0002-79,62 \text{ см}^3$). Медиана облученные опухолей у 1 пациента составляет 4 [ИР 1; 8]. Объемы мишени в зависимости от режима фракционирования указаны в таблице 2.

Таблица 2 – Объем мишени (опухоли) при различных режимах фракционирования

Режим фракционирования	Объем мишени Среднее (интервал) ИР (интерквартильный размах)	Количество опухолей
Радиохирургия	$0,33 \text{ см}^3$ (0,0002-10,6) $0,06$ [0,025; 0,2]	618
Гипофракционирование	$2,32 \text{ см}^3$ (0,006-42,9) $0,41$ [0,1; 2,33]	166
Классический режим фракционирования	$14,78 \text{ см}^3$ (0,5-79,62) $11,4$ [1,62; 16,72]	14

Стереотаксическое облучение было проведено в режиме радиохирургии (за 1 фракцию) – 618 гемангиобластом (77,4%), в режиме гипофракционирования (за 3-7 фракций) – 166 (20,8%), в режиме классического фракционирования (25-30 сеансов) – 14 (1,8%).

Дозиметрические параметры облучения опухоли представлены в таблице 3. Средний объем спинальной гемангиобластомы (мишени) был – $1,05 \text{ см}^3 \pm 3,6792$. Медиана объема спинальный мишени составила $0,17 \text{ см}^3$ [0,0575; 0,6].

Таблица 3 – Дозиметрические параметры облучения гемангиобластом различной локализации

Характеристика	Значение Среднее (интервал)	Количество опухолей
Объем мишени	0,99 см ³ (0,0002-79,62 см ³)	798
Возраст пациента на момент стереотаксического облучения	35 лет (13-76 лет)	
Количество облученных гемангиобластом у 1 пациента	6 (1-27)	
Радиохирургия (1 фракция)	18,3 Гр (14,2-22 Гр)	618
Гипофракционирование (3 фракции)	22,74 Гр (20,9-24 Гр)	135
Гипофракционирование (5 фракции)	27,8 Гр (27,5-29 Гр)	31
Стандартный режим фракционирования (25-30 фракций)	53,9 Гр (45-60 Гр).	14

В соответствии с руководствами Radiation Therapy Oncology Group, конформность стереотаксического облучения оценивалась с помощью индекса конформности, который определялся как отношение объема предписанной изодозы к объему мишени.

Лучевое лечение

Показанием к проведению лечения является наличие симптоматической опухоли, рост образования при динамическом наблюдении, а также наличие остатка опухоли после оперативного вмешательства. При отсутствии симптомов и увеличения размеров опухоли, при отсутствии кистозного компонента также может быть рекомендовано проведение стереотаксического облучения. После принятия решения о необходимости лечения проводится выбор методики лечения – микрохирургическое удаление или стереотаксическое облучение.

Показаниями к хирургическому лечению являются - возможность безопасного тотального удаления опухоли, наличие симптомов, связанных с выраженным масс-эффектом, чаще обусловленного наличием крупного кистозного компонента в опухоли, внутричерепная гипертензия, двигательные нарушения, необходимость в гистологической верификации, возможность безопасно уменьшить объем опухоли с радиотерапевтического до

радиохирургического.

Лучевое лечение проводится при отсутствии показаний к хирургии, при наличии противопоказаний к оперативному вмешательству в связи с отягощенным соматическим статусом пациента, после нерадикального удаления опухоли. Стереотаксическое облучение в режиме классического фракционирования является оптимальным методом лечения при наличии большой опухоли, вызывающей компрессию ствола или спинного мозга и при невозможности проведения удаления новообразования. Противопоказаниями к проведению лучевого лечения являются тяжелое соматическое состояние пациента, выраженный неврологический дефицит; наличие внутричерепной гипертензии; значительное смещение срединных структур и/или компрессия ствола головного мозга; наличие другого заболевания, ограничивающего ожидаемую продолжительность жизни в большей степени, чем имеющиеся гемангиобластомы. Показания к проведению стереотаксической лучевой терапии представлены на рисунке 2.

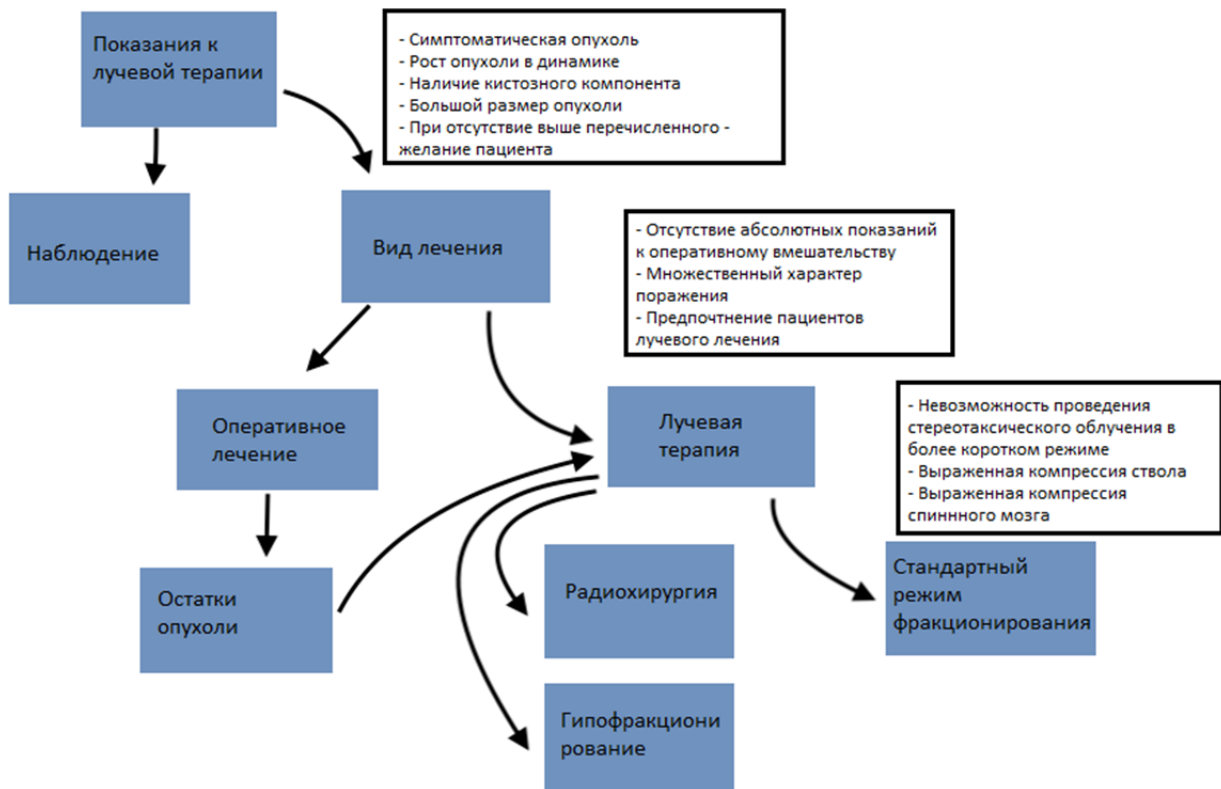


Рисунок 2 – Алгоритм определения показаний к лучевой терапии

Комбинированное лечение

При микрохирургическом удалении в большинстве случаев гемангиобластому удается удалить радикально (в том числе используя технологию «en bloc»), в связи с чем, спорадические гемангиобластомы, для которых более характерен солитарный характер поражения и острое начало заболевания, реже нуждаются в проведении стереотаксического облучения (Chen X. Et al., 2024; Roonprapunt C. Et al., 2001; Cervio A. Et al, 2017; Konovalov N.A., 2017). После субтотальной резекции опухоли в 66 (8,3%) случаях потребовалось проведение адъювантной лучевой терапии.

Проведена оценка неврологического статуса пациентов, у которых было выполнено субтотальное удаление гемангиобластомы различной локализации. Были доступны данные неврологического статуса до и после оперативного вмешательства у 47 пациентов. У 40 пациентов гемангиобластомы были расположены интракраниально, 37 - в области задней черепной ямки, 7-спинальную локализацию (4 - на шейном уровне, 3 - на грудном), 3 - в хиазмально-селлярной области.

У большинства пациентов с гемангиобластомами задней черепной ямки неврологический дефицит проявлялся признаками общемозговой симптоматики (головная боль), мозжечковой симптоматикой и бульбарным синдромом. После проведения частичного удаления опухоли и декомпрессии задней черепной ямки, у 12 пациентов отмечен частичный регресс неврологической симптоматики. После операции у трех пациентов ИК увеличился с 60% до 80%, у двух с ИК увеличился с 70% до 80%, у 7 с 70% до 80%. У остальных 25 пациентов неврологический статус остался на прежнем уровне.

Среди пациентов с супратенториальными гемангиобластомами 1 пациенту потребовалось проведение шунтирующей операции перед микрохирургическим удалением опухоли.

Неврологический дефицит проявлялся глазодвигательными нарушениями, снижением остроты зрения и ограничением полей зрения. У 1

пациента после операции отмечен частичный регресс глагодвигательный нарушений, у 1 пациента неврологический статус был на прежнем уровне, у 1 пациента отмечено нарастание зрительных нарушений до слепоты на правый глаз. После операции у 1 пациента ИК увеличился с 70% до 80%, у 1 снизился с 80 до 60%, у 1 остался прежний (80%).

У 6 из 7 пациентов со спинальными гемангиобластомами на момент микрохирургического удаления опухоли имелись сенсорные нарушения, у 3 - болевой синдром, у 2 - снижение силы в конечностях различной степени выраженности, нарушение функций тазовых органов.

После субтотального удаления опухоли у 3 пациентов ИК увеличился с 70% до 80%, у 2 - снизился с 70% до 60% и с 80 до 60% соответственно. После операции у них отмечено снижение силы в конечностях и появление нарушений функций тазовых органов. У 2 пациентов ИК остался на дооперационном уровне.

Таблица 4 – Динамика Индекса Карновского у 47 пациентов с гемангиобластомами до и после субтотального удаления опухоли

Динамика	Количество пациентов
Улучшение	16 (34,1%)
Ухудшение	3 (6,3%)
Без динамики	28 (59,6%)

Катамнестическое наблюдение

Контрольные обследования выполнялись каждые 6 месяцев в течение первого года после лечения, далее каждый год после облучения. При необходимости назначались дополнительные обследования. При болезни Гиппеля-Линдау необходимы дополнительные исследования, определение поражения других органов-мишеней и более тщательное проведение динамического контроля.

Достоверной разницы в эффективности стереотаксического облучения спорадических и ассоциированных с болезнью Гиппеля-Линдау не выявлено.

За период наблюдения (3-221 месяцев) у 98 пациентов с болезнью Гиппеля-Линдау отмечено появление новых опухолей, чаще локализованных в

отделах ЦНС, где они ранее были выявлены. Превентивное облучение гемангиобластом позволяет достичь контроля опухолевого роста без нарастания неврологического дефицита.

Для оценки динамики объема опухоли после стереотаксического облучения проводилось совмещение новых снимков с расчетными в плане облучения. Данное сравнение проводилось в планирующих системах iPlan, GammaPlan или Eclipse. Даже при наличии контрольных снимков с большим шагом (5 мм), данные программы способны провести совмещение и реконструировать для каждого нового среза МР-изображений, соответствующих из старого набора, т.к. исследование до облучения проводилось с шагом 1 мм.

Если опухоль, видимая на новых снимках, находилась в пределах контуров облученной опухоли, то ситуация расценивалась как «контроль опухолевого роста». При распространении опухоли за старые контуры более 1 мм (учитывая погрешность совмещения МР-исследований) результат определялся как наличие «продолженного роста». При уменьшении размеров опухоли при МР-волюметрии – ситуация расценивалась, как уменьшение. Пример значительного ответа двух гемангиобластом (в правой гемисфере мозжечка и в области 4-го желудочка) в виде уменьшения солидного компонента опухоли и полного регресса кисты представлен на рисунке 3.

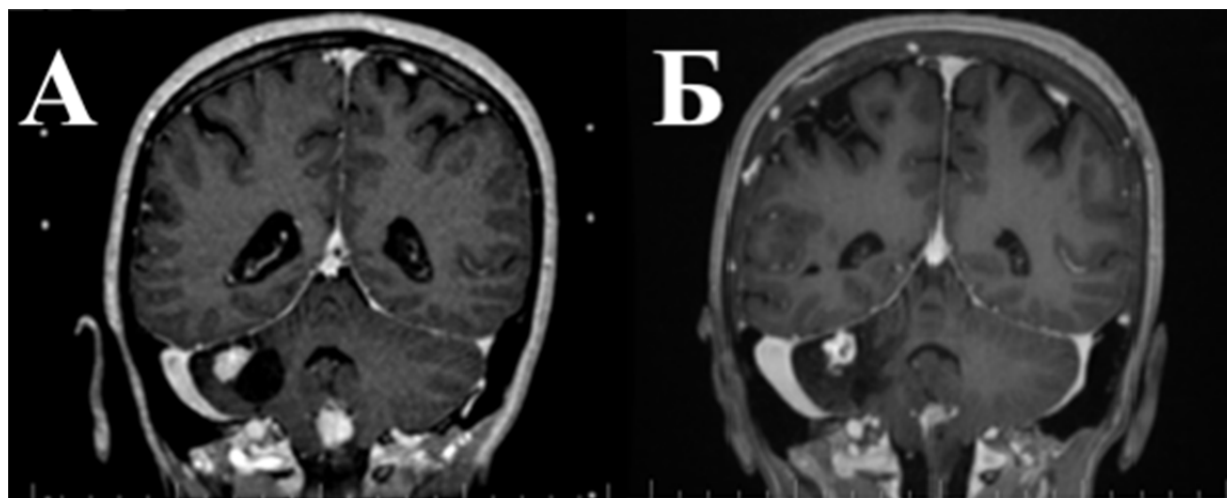


Рисунок 3 – МРТ в режиме T1 ВИ после контрастного усиления: А - перед облучением (апрель 2013 г.); Б – после контрастного усиления (июнь 2021 г.)

За период катамнестического наблюдения, который составил от 3 до 221 месяцев, отмечено уменьшение 327 из 705 опухолей, 364 опухоли остались в прежних размерах, полного регресса опухоли не зафиксировано (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение нейровизуализационного ответа опухоли на облучение

Нейровизуализационный ответ опухоли на облучение	Количество опухолей
Полный ответ	0 (0%)
Частичный ответ	327 (46,2 %)
Стабилизация	364 (51,6%)
Продолженный рост	14 (1,98%)

В группе пациентов с ранее проведенным частичным удалением опухоли и последующим облучением – безрецидивная и бессобытийная выживаемость были хуже, чем в группе пациентов, которым проводилось только стереотаксическое облучение, что объясняется более значительным объемом опухоли, наличием кистозного компонента опухоли, спорадическим характером поражения и возрастом прооперированных пациентов.

Частота возникновения нежелательных явлений, связанных с проведением облучения, по данным литературы варьировала от 0% до 50% (медиана 3,1%) (Carret L.R. et al., 2024; Pan L., et al., 2018; Patrice SJ. Et al., 1996; Qiu J et al., 2020; Cvek J. et al.2009). При развитии перифокального отека и постлучевого некроза назначается курс стероидной терапии и/или дегидратирующей терапии. При отсутствии эффекта возможно назначение Бевацизумаба.

В нашем исследовании лучевые реакции, связанные с появлением перифокального отека и постлучевого некроза, отмечены в 86 (12,1%) случаях. В большинстве случаев лучевые реакции имели бессимптомный характер и не требовали дополнительного лечения. У 7 пациентов симптоматика регрессировала на фоне стероидной терапии. В связи с отсутствием эффекта на фоне стероидной терапии был назначен Бевацизумаб 2 пациентам. Оперативное вмешательство потребовалось 1 пациенту, в связи с невозможностью

назначения таргетной терапии Бевацизумабом.

Факторами, предрасполагающими к возникновению постлучевых осложнений, были: большой объем опухоли; наличие перифокального отека на момент облучения.

На основании полученных данных и различных рекомендаций был разработан алгоритм наблюдения за пациентами со спорадическими гемангиобластомами и ассоциированными с болезнью Гиппеля-Линдау различной локализации (Рисунок 4).

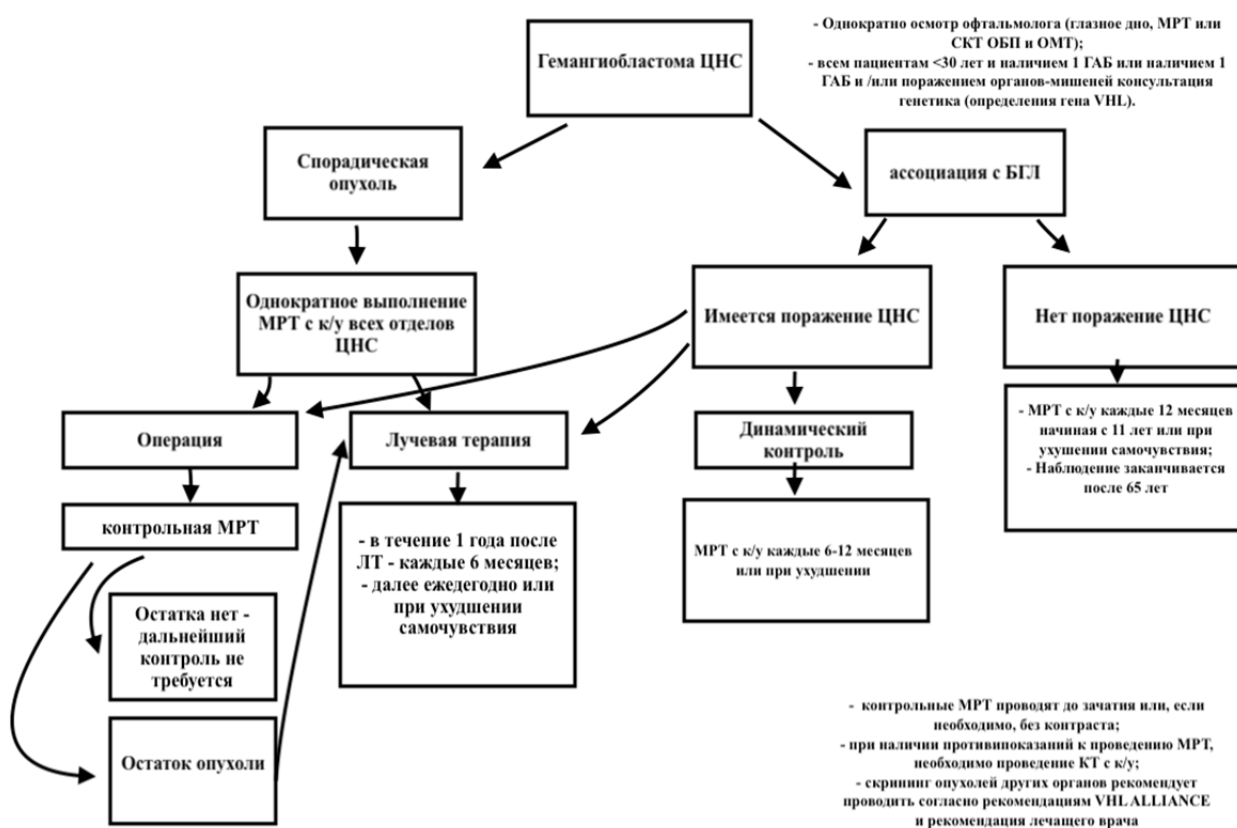


Рисунок 4 – Алгоритм наблюдения за пациентами со спорадическими гемангиобластомами и ассоциированными с Болезнью Гиппеля-Линдау

Стереотаксическое облучение гемангиобластом

Продолженный рост опухоли был выявлен в 13 случаях. Контроль опухолевого роста при среднем периоде наблюдения 38,2 месяцев составил 98,7%. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 98%, а 10-летняя 92%. График безрецидивной выживаемости, рассчитанный по методу Каплана-Майера представлен на рисунке 5.

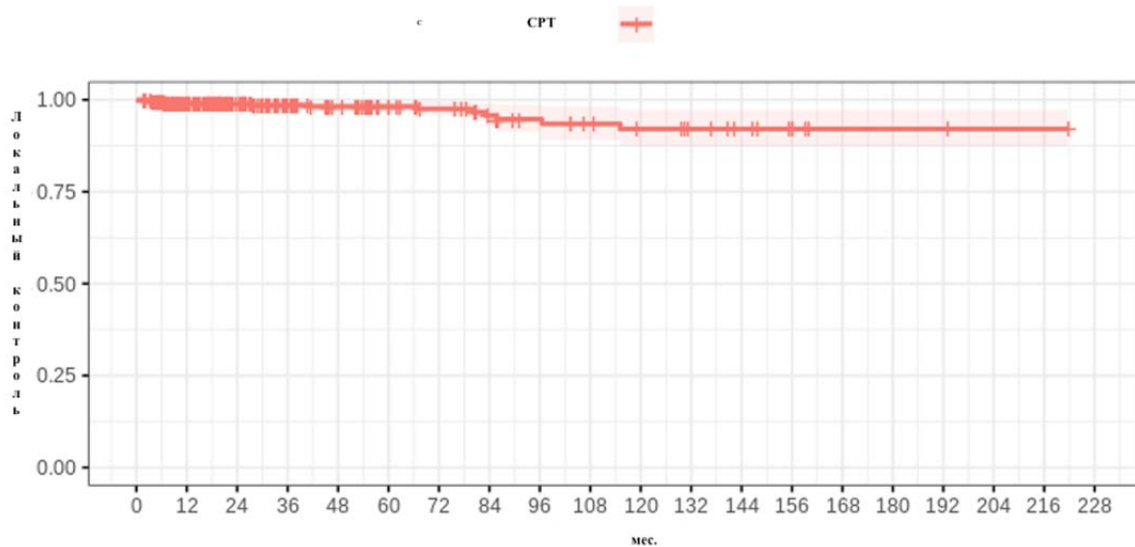


Рисунок 5 – Безрецидивная выживаемость после стереотаксического облучения гемангиобластом ЦНС

Эти результаты соответствуют мировому опыту стереотаксического облучения. В работах со схожим средним периодом наблюдения – 43-66 месяцев – получены подобные величины 5-летней безрецидивной выживаемости 89-96% (Carret L.R. et al., 2024; Pan L., et al., 2018; Qiu J et al., 2020; Cvek J. et al., 2009). Основная причина сложности определения таких факторов получаема высокая эффективность лечения и, следовательно, небольшое количество рецидивов (Carret L.R. et al., 2024; Pan L., et al., 2018; Qiu J et al., 2020).

Выявлена взаимосвязь между безрецидивной выживаемостью и объемом опухоли $p < 0,023$ (OR 1,05). При большем объеме опухоли вероятность рецидива выше. По результатам анализа оптимальным порогом для прогнозирования контроля роста опухоли после лучевого лечения гемангиобластомы является объем мишени $4,672 \text{ см}^3$. При многофакторном анализе выявлено, что интракраниальная локализация, лечение в стандартном режиме или гипофракционирования, а также спорадический характер статистически значимо влияют на безрецидивную выживаемость и сопряжены с риском рецидива опухоли (Рисунок 6), что можно объяснить большим объемом опухоли.

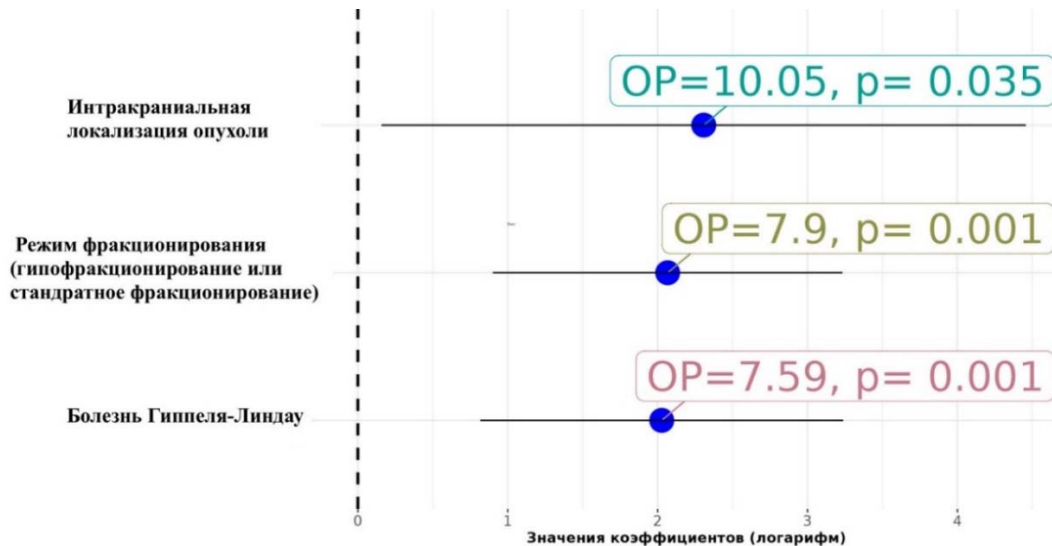


Рисунок 6 – Факторы, статистически значимо влияющие на безрецидивную выживаемость, определенные с помощью регрессии Кокса

Стереотаксическое облучение кистозных гемангиобластом

Отдельной поставленной задачей, было оценить безопасность стереотаксического облучения в зависимости от наличия кистозного компонента в опухоли и влияние стереотаксического облучения гемангиобластом на вероятность появления новых кист в опухоли.

Проведена оценка влияния различных факторов на бессобытийную выживаемость с последующим многомерным моделированием с помощью регрессии Кокса. За нежелательные события принималось увеличение ранее выявленных кист и/или появление новых.

Бессобытийная выживаемость при среднем периоде наблюдения 38,2 месяцев составила 98,7%. 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 95%, 10-летняя бессобытийная выживаемость составила 89%. График бессобытийной выживаемости, рассчитанный по методу Каплана-Майера представлен на рисунке 7.

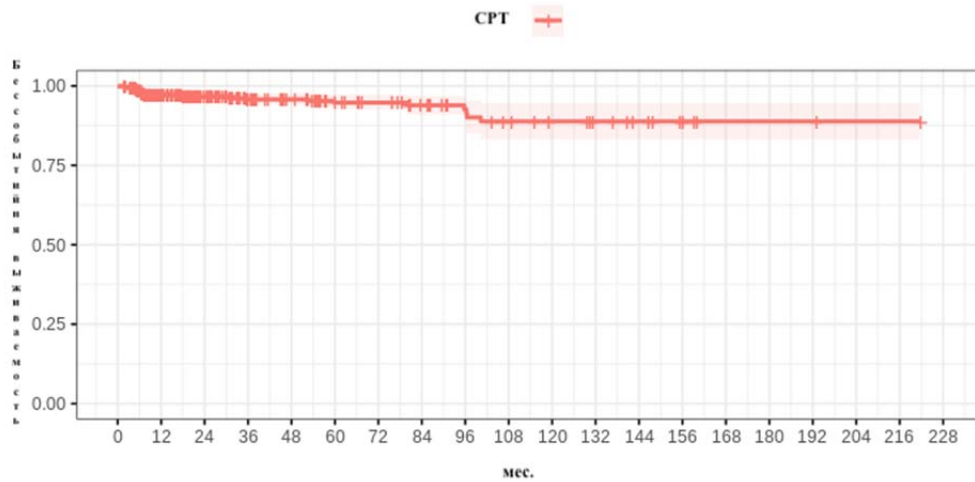


Рисунок 7 – График бессобытийной выживаемости после стереотаксического облучения, рассчитанный по методу Kaplan–Meier

Выявлена взаимосвязь между бессобытийной выживаемостью и объемом опухоли $p < 0,012$ (ОР 1,04). При большем объеме солидного компонента опухоли вероятность появления новых или рост старых кист выше. Также выявлена связь между бессобытийной выживаемостью и возрастом пациента на момент облучения $p < 0,017$ (ОР 1,04). Выявлена взаимосвязь между бессобытийной выживаемостью и наличием кисты в опухоли перед облучением (Рисунок 8).

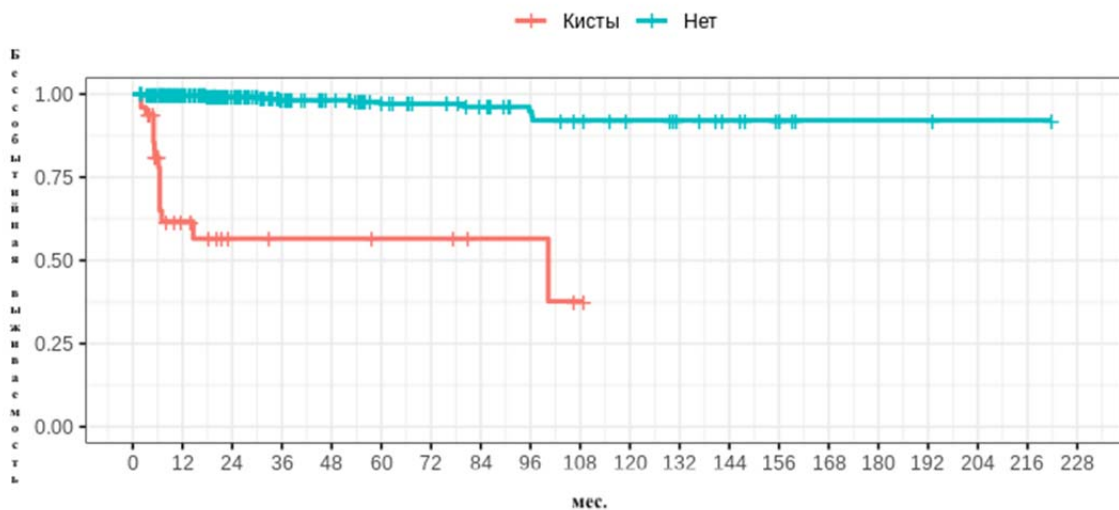


Рисунок 8 – Зависимость бессобытийной выживаемости от наличия кисты до облучения. Различия статистически значимы $p < 0,001$

Различия статистически значимы $p < 0,001$. Наличие кисты до облучения является прогностически неблагоприятным фактором увеличения ранее

выявленных кист или появления новых.

При многофакторном анализе выявлены факторы, статистически значимо влияющие на бессобытийную выживаемость – наличие кисты в опухоли, лечение на линейном ускорителе «TrueBeam STx» и возраст пациента на момент облучения являются прогностически неблагоприятным в плане роста или появления «новых» кист (Рисунок 9).

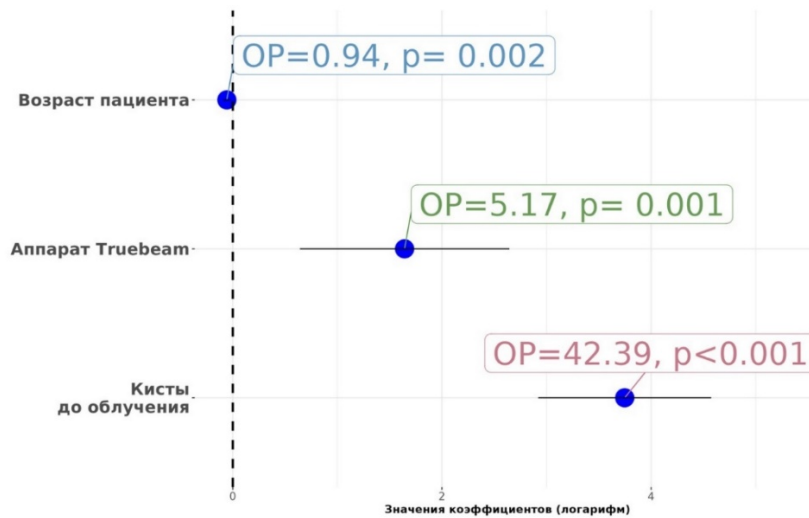


Рисунок 9 – Факторы, статистически значимо влияющие на бессобытийную выживаемость, определенные с помощью регрессии Кокса

Наличие кисты до облучения в 42 раза повышает вероятность ее роста после облучения или появление новых кист после проведенного облучения. Данные факторы, вероятнее связаны с тем, что пациенты, прошедшие лечение на этом линейном ускорителе, заведомо имели крупные опухоли с кистами, что могло повлиять на результаты.

В работе выявлены факторы, достоверно влияющие на безрецидивную выживаемость. Выявлена взаимосвязь между безрецидивной выживаемостью и объемом опухоли (OR 1,05) $p < 0,023$. При объеме опухоли более 4,672 см³ вероятность рецидива выше. Также выявлена связь между безрецидивной выживаемостью и возрастом пациента на момент облучения (OR 1,04) $p < 0,017$.

Наиболее значимыми факторами, влияющими на безрецидивную выживаемость, являются: интракраниальное расположение, спорадический характер и лечение в режиме гипо- или стандартного фракционирования, что

может объясняться тем, что в данные группы попадают пациенты с более поздней манифестацией болезни (средний возраст пациента на момент лучевой терапии спорадической гемангиобластомы в среднем на 7,2 года больше), более значительным объемом опухоли, наличием кисты и перифокального отека.

Учитывая выше сказанное, при значительном кистозном компоненте хирургическая резекция в настоящее время остается методом выбора лечения кистозных опухолей, проявляющихся соответствующей клинической симптоматикой, несмотря на достаточно высокий процент осложнений.

Стереотаксическое облучение эффективно при лечении солидного компонента опухоли, в отличие от кист, и при их наличии не приводит к быстрому уменьшению опухоли и регрессу сопутствующих масс-эффекту симптомов, что обуславливает выбор хирургического вмешательства при наличии кистозного компонента в опухолях любой локализации.

У пациентов с труднодоступными опухолями (хиазмально-селлярная область, гипоталамус, ствол мозга, ножки и глубокие ядра мозжечка, вентральная поверхность спинного мозга) при наличии противопоказаний к их удалению стереотаксическое облучение может быть альтернативой хирургического удаления, позволяя достичь удовлетворительный контроль опухолевого роста, а в ряде случаев, и регресса кистозного компонента, отсроченного во времени.

ВЫВОДЫ

1. При выраженной неврологической симптоматике, перифокальном отеке и наличии кисты, значительных размерах солидной части микрохирургическое удаление является методом выбора гемангиобластом интракраниальной и интрамедуллярной локализации. При отсутствии неврологической симптоматики, а также наличия противопоказаний к хирургическому лечению может быть проведено стереотаксическое облучение, которое приводит к сокращению размеров новообразования (46,2%), выраженности компрессии окружающих тканей с регрессом имеющейся

неврологической симптоматики (35,3% пациентов). При этом проведение облучения в 42 раза повышает вероятность увеличения имеющегося кистозного компонента или появления новых кист в опухоли.

2. Удаление гемангиобластом сложной локализации сопряжено с риском кровотечения и нарастанием неврологического дефицита, поэтому при небольших труднодоступных гемангиобластомах микрохирургическое лечение имеет ограниченное значение. При незначительных размерах опухоли, множественном характере поражения, ассоциированных с болезнью Гиппеля-Линдау, стереотаксическое облучение является методом выбора. Превентивное облучение гемангиобластом позволяет достичь контроля опухолевого роста без нарастания неврологического дефицита. Достоверной разницы в эффективности стереотаксического облучения спорадических и ассоциированных с болезнью Гиппеля-Линдау не выявлено ($p < 0,001$).

3. Стереотаксическое облучение гемангиобластом является эффективным методом лечения спорадических и ассоциированных с болезнью Гиппеля-Линдау гемангиобластом различной локализации. 5-летняя и 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 98% и 92% соответственно. Эскалация дозы в различных режимах фракционирования достоверно не влияла на контроль опухолевого роста ($p = 0,88$). Радиохирургия со средней дозой 16-20 Гр, гипофракционирование (3 фракции) с суммарной очаговой дозой (СОД) 21-24 Гр, гипофракционирование (5 фракций) СОД 25-30 Гр и стандартное фракционирование СОД 50-54 Гр являются оптимальными и позволяют достичь 98,7% контроля опухолевого роста при среднем периоде наблюдения 38,2 месяцев. Оптимальным порогом для контроля опухолевого роста гемангиобластомы является объем менее 4,672 см³.

4. При неполном удалении гемангиобластомы показано проведение стереотаксического облучения с целью контроля опухолевого роста. При этом результаты комбинированного лечения гемангиобластом достоверно хуже в показателях бессобытийной ($p = 0,021$) и безрецидивной ($p < 0,001$) выживаемости, что связано с более значительным объемом опухоли, наличием

неврологической симптоматики и кистозного компонента опухоли у данных пациентов по сравнению с группой, где выполнялось только стереотаксическое облучение.

5. При большом размере опухоли, наличии кистозного компонента и перифокального отека проведение частичного удаления опухоли в 34,1% наблюдений приводит к улучшению неврологического статуса пациента, позволяя относительно безопасно проводить адьювантное стереотаксическое облучение.

6. Стереотаксическое облучение гемангиобластом интракраниальной и интрамедуллярной локализации является безопасным. Лучевые реакции в виде появления или нарастания перифокального отека отмечены в 12,1% случаев и носили временный характер. Неблагоприятными факторами, влияющими на развитие постлучевых осложнений, являются большой объем опухоли и наличие перифокального отека на момент облучения.

7. Для оптимального планирования и проведения эффективного лечения гемангиобластом необходимо проведение МР-обследования с контрастным усилением всех отделов ЦНС. Применение КТ-ангиографии для предлучевой подготовки при спинальной локализации гемангиобластом позволяет ускорить планирование и повысить точность облучения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подозрении на гемангиобластому любой локализации необходимо проведение МР-обследования с контрастным усилением всех отделов ЦНС.

2. Всем пациентам с множественными гемангиобластомами ЦНС или солитарной гемангиобластомой у пациента, моложе 30 лет, рекомендовано генетическое обследование. (ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру экзонов 1-3 гена VHL. При отрицательном результате секвенирования проводят поиск делеций VHL методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA – multiplex ligation-dependent probe amplification).

3. При установлении диагноза болезни Гиппеля-Линдау начиная с 11 лет

необходимо проведение МРТ с контрастным усилением ЦНС каждые 24 месяцев вне зависимости от клинических проявлений с прекращением профилактического контроля после 65 лет при отсутствии роста и появления «новых» гемангиобластом головного или спинного мозга. При наличии поражения ЦНС периодичность выполнения МРТ с контрастным усилением определяет лечащий врач.

4. У пациентов с подозрением на гемангиобластому любой локализации показано проведение микрохирургического удаления при наличии неврологической симптоматики, росте опухоли в динамике, перифокальном отеке и наличии кисты, значительных размерах солидной части.

5. При субтотальном удалении гемангиобластомы показано проведение стереотаксического облучения остатков опухоли.

6. Стереотаксическое облучение с учетом объема опухоли и толерантности окружающих структур показано: при неполном удалении гемангиобластомы; при небольших труднодоступных гемангиобластомах; при отсутствии неврологической симптоматики и/или наличии противопоказаний к хирургическому лечению; множественном характере новообразований, в частности, при болезни Гиппеля-Линдау; при предпочтении пациента.

7. При выявлении небольших труднодоступных гемангиобластом без клинических проявлений целесообразно проведение превентивного стереотаксического облучения с целью контроля опухолевого роста.

9. Лучевое лечение рекомендуется проводить с использованием следующих параметров: в режиме радиохирurgicalического лечения со средней дозой 16-20 Гр; гипофракционирования: (3 фракции) с суммарной очаговой дозой (СОД) 22,5-24 Гр, (5 фракций) СОД 25-30 Гр и стандартное фракционирование при значительных размерах опухоли с СОД 50-54 Гр.

10. Для предлучевой подготовки при спинальной локализации гемангиобластом рекомендовано применение КТ-ангиографии при наличии затруднения интерпретации данных нейровизуализации по МР-исследованиям для улучшения/ускорения/уточнения планирования проведения

стереотаксического облучения гемангиобластом спинальной локализации.

11. После проведения стереотаксического облучения гемангиобластом интракраниальной и интрамедуллярной локализации рекомендуется выполнение контрольной МРТ с контрастным усилением через 6 и 12 месяцев после облучения, далее каждые 12 месяцев.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лестровая А.И., Голанов А.В., Золотова С.В., Антипина Н.А., Кузнецова А.С. / Стереотаксическое облучение гемангиобластомы зрительного нерва, ассоциированного с болезнью фон Гиппеля-Линдау: клинический случай и обзор литературы // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2023; 87(5):78–84. <https://doi.org/10.17116/neiro20238705178>

2. Голанов А.В., Антипина Н.А., Ветлова Е.Р., Золотова С.В., Галкин М.В., Лестровая А.И. / Стереотаксическое облучение новообразований спинальной локализации. Обзор литературы и опыт НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Часть 1: Радиохirurgическое лечение доброкачественных первичных опухолей и сосудистых мальформаций спинного мозга и позвоночника // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(3):9-23. DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-3-9-23

3. Лестровая А.И., Пронин И.Н., Голанов А.В., Баталов А.И., Антипина Н.А., Данилина И.И. / Стереотаксическое облучение в лечении гемангиобластом ЦНС при болезни Гиппеля – Линдау: описание семейного случая и обзор литературы // Радиология — практика. 2024;2:54-71. <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2024-2-54-71>

4. Лестровая А.Л., Голанов А.В., Коновалов Н.А., Пронин И.Н., Данилина И.И., Струнина Ю.В. / Стереотаксическое облучение спинальных гемангиобластом // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2024; 88(6):63-70

5. Stereotactic irradiation of sporadic and VHL-associated

hemangioblastomas of the CNS / Лестровая А.И., Голанов А.В., Ветлова Е.Р., Золотова С.В., Антипина Н.А. // JOURNAL OF RADIOSURGERY AND SBRT, 2022. № 8, с. 105-106

6. Стереотаксическое облучение интракраниальных гемангиобластом / Лестровая А.И., Голанов А.В., Золотова С.В., Ветлова Е.Р., Антипина Н.А. // в сборнике IX Всероссийский съезд нейрохирургов: сборник тезисов, место издания ООО "Семинары, Конференции и Форумы" Москва, тезисы, 2021. с. 214-215.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Гр – Грей

ИК – индекс Карновского

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

СКТ-АГ - спиральная компьютерная ангиография

СОД – суммарная очаговая доза

ЦНС - центральная нервная система