

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ЛЕСТРОВАЯ Арина Игоревна

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЕ ОБЛУЧЕНИЕ  
ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ И ИНТРАМЕДУЛЛЯРНЫХ ГЕМАНГИОБЛАСТОМ

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук Коновалов Николай Александрович

кандидат медицинских наук Золотова Светлана Вячеславовна

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Этиология гемангиобластом .....	12
1.2 Болезнь Гиппеля-Линдау .....	12
1.3 Морфология гемангиобластом.....	16
1.4 Локализация, естественное течение, темпы и динамика роста .....	18
1.5 Клиника .....	21
1.6 Нейровизуализация .....	22
1.7 Гистологическая верификация.....	25
1.8 Наблюдение .....	26
1.9 Методы лечения .....	26
1.9.1 Хирургическое лечение гемангиобластом .....	26
1.9.2 Лучевое лечение гемангиобластом .....	29
1.9.3 Стереотаксическое облучение .....	30
1.9.4 Стереотаксическое облучение при наличии кистозного компонента .....	42
1.9.5 Системная терапия в лечении гемангиобластом .....	44
1.10 Заключение .....	45
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	47
2.1 Характеристика клинического материала .....	47
2.2 Данные о проведенном лечении гемангиобластом .....	49
2.3. Хирургическое лечение гемангиобластом .....	51
2.4 Этапы хирургического лечения .....	53
2.5 Комбинированный подход в лечении гемангиобластом.....	56
2.6 Диагностика при отсутствии гистологической верификации .....	58
2.7 Показания и противопоказания к облучению .....	59
2.8 Обследование перед облучением .....	61
2.9 Методика проведения стереотаксического облучения .....	63
2.10 Применение СКТ-ангиографии в условиях индивидуальной фиксации .....	68

2.11	Параметры проводимого лечения.....	72
2.12	Катамнестическое наблюдение.....	73
2.13	Статистический анализ.....	75
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАНГИОБЛАСТОМ.....		76
3.1	Контроль опухолевого роста.....	76
3.2	Ответ опухоли на лечение.....	83
3.3	Результаты стереотаксического облучения кистозных гемангиобластом.....	87
3.4	Ранние клинические результаты (1-12 месяцев).....	95
3.5	Отдаленные клинические результаты (13 месяцев и более).....	96
3.6	Лучевые реакции.....	99
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТОВ.....		102
4.1	Контроль опухолевого роста.....	103
4.2	Оценка результатов лечения кистозных гемангиобластом.....	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		108
ВЫВОДЫ.....		121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		127
Приложение А Стереотаксическое облучение гемангиобластом (обзор литературы) .....		141

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гемангиобластома (ангиоретикулема, ГАБ) – доброкачественная, богато-васкуляризованная, достаточно редко встречающаяся опухоль ЦНС, впервые описанная фон Хиппелем в 1895 г. и Бельшовским в 1902 г. [66, 114].

Гемангиобластома может возникать спорадически или, в 30% случаев, как часть клинической картины наследственной болезни Гиппеля-Линдау (БГЛ), вызванной мутацией в гене-супрессоре VHL и относящейся к группе факоматозов [36, 38, 39, 40, 59]. 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 ГАБ - показано проведение лучевой терапии, с применением стереотаксического подхода, что зарекомендовало себя как эффективный и относительно безопасный метод лечения [21, 45, 46].

Представляется целесообразным изучить роль различных вариантов стереотаксического облучения (радиохирургии, гипофракционирования и стандартного фракционирования) у пациентов с интракраниальными и интрамедуллярными гемангиобластомами; определить параметры ионизирующего излучения, влияющие на эффективность и безопасность стереотаксического облучения при использовании как в самостоятельном варианте, так и при адьювантном подходе, в комбинации с предварительным удалением и оптимального объема и срока наблюдения за пациентами со спорадическими и ассоциированным с болезнью Гиппеля-Линдау гемангиобластомами.

### Степень разработанности темы

В настоящее время стереотаксическое облучение в различных режимах фракционирования является важной опцией комплексного подхода в лечении пациентов с гемангиобластами 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 гемангиобластами 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 разработана 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 интракраниальными и интрамедуллярными 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 катамнестического 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 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 магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением, и при необходимости, СКТ-ангиография.

Объект исследования – пациенты с гемангиобластомами ЦНС, которые подвергались лучевому лечению и/или лучевому лечению, 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 отделения радиотерапии НМИ 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 больший 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 исследований 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, списка пациентов и приложения. Список литературы включает 127 источник (6 отечественных и 121 зарубежных).

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Этиология гемангиобластом

Гемангиобластома (ангиоретикулема) – доброкачественная, богато-васкуляризованная, достаточно редко встречающаяся (от 1 до 2.5% от всех новообразований) опухоль ЦНС [66, 102, 114].

Наиболее часто локализуется в области мозжечка, ствола головного мозга и шейного отдела спинного мозга, составляя 8-12% от всех опухолей задней черепной ямки [13, 66, 87, 106].

Гемангиобластома может возникать спорадически или, приблизительно в 25-30% случаев, как часть клинической картины наследственной болезни Гиппеля-Линдау, вызванной мутацией в гене-супрессоре VHL [18, 37, 38, 50, 122, 123, 124].

Спорадические гемангиобластомы чаще имеют солитарный характер поражения, и располагаются в основном в области задней черепной ямки. Пик заболеваемости приходится на возраст 50-60 лет.

### 1.2 Болезнь Гиппеля-Линдау

Болезнь Гиппеля-Линдау (Синдром фон Хиппеля-Линдау, VHL синдром, OMIM 193300) – аутосомной-доминантный наследственный онкологический синдром, возникающий в результате мутаций с потерей функции гена VHL и ассоциированный с опухолями различной локализации. Предполагаемая популяционная частота составляет от 1:36000 до 1:53000 ( $1/(91,000-36,000)$ ) среди новорожденных и пенетрантностью 87-97% (90%) к 65 годам [10, 37, 41, 56, 121, 123, 124]. Средний возраст манифестации заболевания 25-30 лет. [5, 10. 30, 41, 114, 121, 123, 124, 125, 126].

При БГЛ гемангиобластомы ЦНС являются одним из наиболее ранних и распространенных проявлений заболевания и основной причиной смертности [10, 41, 113, 120, 123]. Характерная локализация: задняя черепная ямка, продолговатый мозг, спинной мозг, реже супратенториально (в хиазмально-селлярной области,

орбите, полушариях). Опухоли, ассоциированные с БГЛ могут развиваться в различных органах-мишенях: наиболее часто встречаются светоклеточный рак почки (нередко мультифокальный и/или билатеральный), кисты почек и поджелудочной железы, множественные гемангиобластомы ЦНС и сетчатки (множественные ангиомы сетчатки), феохромоцитомы надпочечника, параганглиома, гораздо реже – нейроэндокринные опухоли, опухоли эндолимфатического протока внутреннего уха, кистозные аденомы придатка яичка [2, 26, 37, 38, 39, 42, 43, 62, 85, 120]. Сообщалось, что типы мутаций и расположение гена VHL связаны с определенными фенотипами, что указывает на необходимость генетического секвенирования у пациентов с подозрением на заболевание VHL. Классификация БГЛ приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Классификация болезни Гиппеля-Линдау на основании клинических проявлений

Тип БГЛ	Клинические проявления				
	ГАБ-С	ГАБ-ЦНС	ПКР	ФЕО	ОПЖ
Тип 1	+	+	+	-	+/-
Тип 2А	+	+	-	+	+
Тип 2В	+	+	+	+	+
Тип 2С	-	-	-	+	?

Примечание: ГАБ-С – гемангиобластома сетчатки; ГАБ-ЦНС – гемангиобластома ЦНС; ПКР – почечно-клеточный рак (светлоклеточный); ФЕО – феохромоцитомы; ОПЖ – опухоли поджелудочной железы

Типичные методы классификации разделяют пациентов с БГЛ на два типа в зависимости от отсутствия или наличия феохромоцитомы [37, 38, 39, 62]. Пациенты типа 1 имеют более высокий пожизненный риск развития ГАБ и более низкий риск образования феохромоцитомы; в свою очередь, риск феохромоцитомы у пациентов 2 типа оценивается примерно в 40–60% [37, 39]. Пациенты типа 2 впоследствии подразделяются на 3 подтипа в зависимости от риска развития ПКР: тип 2А (предрасположенность к ГАБ-С и феохромоцитоме, но редко ПКР), тип 2В (ассоциация ГАБ-ЦНС, ПКР и феохромоцитомы) и тип 2С (чувствительность к только феохромоцитоме) [2, 24, 26, 37, 38, 39, 42, 77, 120, 122].

БГЛ обусловлена мутациями в гене VHL, который локализован в области 3p25. Функция VHL – участие в сборке мультипротеинового комплекса, в котором осуществляется деградация индуцируемого гипоксией фактора HIF (1a и 2a). При инактивирующей мутации VHL (нонсенс-, миссенс-мутации в участках связывания с HIF или элонгином C, делециях, инсерциях со сдвигом рамки считывания) фактор HIF накапливается в клетке и запускает гиперэкспрессию генов-мишеней, среди которых имеются факторы роста и их рецепторы, стимулирующие неконтролируемую пролиферацию и опухолевую трансформацию. Молекулярно-генетическая диагностика болезни Гиппеля-Линдау заключается в идентификации инактивирующей герминальной мутации в гене VHL – причины заболевания. Основным методом анализа – ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру экзонов 1-3 гена VHL, что позволяет выявить точковую мутацию в 85% семей с VHL-синдромом. При отрицательном результате секвенирования проводят поиск делеций VHL методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA – multiplex ligation-dependent probe amplification) [2, 26, 16, 17, 39, 50, 120, 122, 124, 125, 127].

Миссенс-мутации и укороченные мутации являются наиболее распространенными патогенными вариантами гена VHL. Делеции и укороченные мутации в большей степени связаны с заболеванием БГЛ типа 1, в то время как носители миссенс-мутаций, по-видимому, имеют более высокий риск заболевания БГЛ типа 2 [37, 39, 120, 123, 124]. Эта ассоциация также приводит к более высокому риску феохромоцитом у пациентов с миссенс-вариантами зародышевой линии по сравнению с пациентами с усеченными вариантами, причем эта тенденция обратная для ассоциированных с БГЛ гемангиобластом, ПКР и кист поджелудочной железы [37, 38, 39]. Примечательно, что миссенс-мутации, по-видимому, приводят к более мягкому фенотипу, чем делеции или укороченные мутации, поскольку остаточный белок VHL может сохранять внутреннюю функцию [120, 122, 124, 125].

Результатом различных мутаций зародышевой линии является инактивация белка VHL (pVHL). Комплекс, образованный pVHL и факторами элонгации,

действует как лигаза E3, а b-домен pVHL напрямую связывается с индуцируемым гипоксией фактором-а (HIF-a) через остатки 65–117. Утрата функционального pVHL приводит к накоплению HIF-a, что приводит к усилению регуляции эндотелиального фактора роста (VEGF), тромбоцитарного фактора роста-b (PDGF-b) и трансформирующего фактора роста-a (TGF-a) и в конечном итоге приводит к онкогенезу и пролиферации микрососудов [37, 38, 84, 85, 122, 123]. В совокупности эти данные могут объяснить, почему пациенты с мутациями сайта связывания HIF-a, по-видимому, имеют гораздо лучшую выживаемость и прогноз. Из-за нестабильности мутантного белка- фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), он часто разрушается белками-шаперонами (белками теплового шока, главная функция которых состоит в восстановлении правильной нативной третичной или четвертичной структуры белков, а также образовании и диссоциации белковых комплексов (например, Hsp70 и Hsp90) вскоре после транскрипции [2, 36, 37, 38, 39, 42, 50, 70, 71].

Болезнь Гиппеля-Линдау представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся пожизненным риском поражения нескольких органов. Гемангиобластомы как правило развиваются в возрасте 20-30 лет [2, 36, 37, 69]. Несмотря на успешное хирургическое лечение и радикальное удаление первичной опухоли на протяжении всей жизни сохраняется повышенный риск развития новых гемангиобластом в головном и спинном мозге. Рецидив опухоли или новые образования развиваются примерно у 72% пациентов [69, 78, 79]. В связи с этим анализ на носительство герминальных мутаций VHL является важной частью клинико-лабораторного обследования пациентов с гемангиобластомами, как с одиночными, так и с синхронными множественными опухолями [37, 69, 120]. Это позволяет своевременно диагностировать БГЛ при манифестации в виде одиночной гемангиобластомы головного мозга [23, 119]. Всем пациентам с супратенториальным ГАБ рекомендовано проведение генетического исследования. Активное наблюдение за существующими гемангиобластомами и микрохирургическое удаление симптоматических опухолей являются основным направлением лечения ГАБ у пациентов с БГЛ [43, 44, 53, 63, 125].

Обнаружено, что средний возраст пациентов с БГЛ, у которых развилась супратенториальная гемангиобластома, был меньше, чем при спорадической форме. У пациентов моложе 20 лет вероятность развития новых опухолей выше, чем у пациентов старше 40 лет. В течение жизни пациента с БГЛ риск возникновения новых опухолей снижается с возрастом. Этот возрастной онкогенез может быть обусловлен миссенс-мутацией гена VHL pVHL (белок VHL) [2, 10, 22, 89, 122, 123, 124].

Предыдущие исследования также подтвердили прогрессивное снижение функции белков теплового шока с возрастом, что может способствовать продлению активности миссенс-белка VHL и снижению интенсивности роста новых опухолей [123, 124]. Это возрастное снижение функции протеасом может также частично объяснять разницу в возрасте появления супратенториальной гемангиобластомы между БГЛ и спорадическими случаями опухолей.

Пол также влияет на развитие опухоли; у женщин половые гормоны повышают вероятность появления новых гемангиобластом ЦНС, которые характеризуются повышенной скоростью роста [46, 47, 58, 123]. Количество гемангиобластом на момент постановки диагноза и более молодой возраст на момент манифестации заболевания связаны с более высокой скоростью роста опухоли, что обычно является неблагоприятным прогностическим фактором [46, 47, 123].

### **1.3 Морфология гемангиобластом**

Гистологически гемангиобластомы представляют собой скопления тонкостенных сосудов различного диаметра, в межсосудистых пространствах располагаются интерстициальные клетки с богатой липидами цитоплазмой.

Недавние исследования показали, что гемангиобластома возникает из остановившихся в своем развитии клеток-гемангиобластов мезодермального происхождения во время эмбрионального развития [25, 26, 49, 101, 118].

Гемангиобластома состоит из хаотически ориентированных небольших капилляров и синусоидальных канальцев, обранных клетками эндотелия,

разделенными более крупными плеоморфными стромальными клетками. Сосуды, составляющие гемангиобластому, варьируют по размерам и имеют тонкие стенки. Следует отметить, что гемангиобластомы содержат значительное количество ретикулина, отделяющего клетки сосудов от стромальных клеток. Сеть ретикулиновых волокон окружает группы стромальных клеток и поддерживает сосудистую архитектуру новообразования.

Выделяют два гистологических варианта опухоли – ретикулярный и клеточный. В ретикулярном варианте стромальные клетки равномерно распределены вокруг сосудистой части опухоли. В клеточном варианте стромальные клетки сгруппированы в кластеры. Неопластический рост гемангиобластомы, как правило, ограничивается от прилегающих тканей глиозным слоем или волокнами Розенталя.

Клеточный компонент опухоли состоит из клеток различных типов: клетки эндотелия, выстилающие поверхность капилляров; перициты, окруженные базальной мембраной; стромальные или мультивакуолизованные клетки; мастоциты. Клетки эндотелия, перициты и мастоциты не являются опухолевыми, в отличие от стромальных клеток, характеризующихся обогащенной липидами и вакуолизированной цитоплазмой с нечеткими границами. Стромальные клетки имеют большие размеры и отличаются отсутствием специфических органелл и «аттачментов». Присутствующие в их цитоплазме частицы гликогена и липидные капли значительно варьируют по размерам. Ядра стромальных клеток, как правило, умеренно плеоморфны, имеют большие размеры и отличаются малозаметными ядрышками. Мастоциты рассеяны по ткани опухоли и могут быть с примесью лимфоцитов; их точная роль в опухоли пока неясна. Предполагается, что источником стромальных, то есть неопластических клеток гемангиобластомы, являются эмбриональные гемангиобластные клетки, которые являются общими предшественниками гемопоэтических и эндотелиальных клеток [6,10]. Во время нормального эмбрионального развития белок SCL лишь временно экспрессируется в клетках эмбрионального гемангиобласта в промежуточном мозге, содержащем также зрительный нерв. Экспрессия белка SCL встречается при гемангиобластоме

ЦНС в сетчатке, спинном мозге, стволе головного мозга и мозжечке. Топографическая аналогия между эмбриональной экспрессией SCL и участками развития опухоли объясняет избирательную локализацию гемангиобластомы ЦНС [25, 26, 121, 117].

#### **1.4 Локализация, естественное течение, темпы и динамика роста**

Гемангиобластомы наиболее часто локализуется в области мозжечка, ствола головного мозга и шейного отдела спинного мозга, составляя 8-12 % от всех опухолей задней черепной ямки [45, 58 106, 108]. Спорадические ГАБ чаще имеют солитарный характер и располагаются в основном в области задней черепной ямки. При БГЛ опухоли могут встречаться по всему нейроаксису: задняя черепная ямка, продолговатый мозг, спинной мозг, реже - супратенториально (в хиазмально-селлярной области, орбите, полушариях).

Существует три различных модели прогрессирования гемангиобластом ЦНС: скачкообразный (72% растущих опухолей), экспоненциальный (22%) и линейный (6%) [54, 58, 113]. Опухоль может оставаться в состоянии покоя в течение длительного времени, поэтому необходимо постоянный контроль за пациентами с периодическим выполнением МР-исследований. Локализация опухоли также влияет на динамику роста: опухоли больших полушарий головного мозга растут медленнее, чем в мозжечке или стволе мозга.

Супратенториально расположенные гемангиобластомы встречаются достаточно редко и, в большинстве случаев, ассоциированы с болезнью Гиппеля-Линдау [44, 91, 121]. Опухоль. Наиболее часто супратенториальные гемангиобластомы локализуются в области больших полушарий и хиазмально-селлярной области, реже другой локализации, в том числе в области зрительных нервов. Данная локализация затрудняет установление правильного диагноза, если пациенту ранее не устанавливали диагноз БГЛ. Для проведения дифференциального диагноза зачастую пациенту требуется проведение дополнительных методов исследования, таких как МР- и СКТ-перфузия, СКТ-ангиография. Как уже указывалось, всем пациентам с супратенториальным ГАБ

рекомендовано проведение генетического исследования для подтверждения диагноза БГЛ [2, 120, 122, 125].

В 2021 г. Sanchez-Ortega с соавторами [91] был проведен системный обзор печатных работ, в которых были описаны случаи супратенториальных гемангиобластом. Всего приводятся данные о 168 наблюдениях. У большинства приведенных пациентов опухоль располагалась в лобных долях больших полушарий головного мозга. Около 78% случаев были спорадическими, и только 21% были связаны с БГЛ. Соотношение между мужчинами и женщинами составило 1,2:1. Однако, не всем пациентам в данной работе проводилось генетическое исследование. Диагноз устанавливался на основании клинических данных. По сравнению со спорадическими случаями, у пациентов с VHL, у которых новообразования были обнаружены в более молодом возрасте, чаще развиваются множественные опухоли. Lonser с соавторами [104] обнаружили, что у пациентов с БГЛ возникновение новых опухолей коррелирует с более молодым возрастом. При БГЛ сохраняется высокий риск появления новых гемангиобластом в течение жизни. В большинстве случаев новые опухоли локализуются в тех же анатомических областях, где ранее были выявлены ГАБ [69, 78, 103].

Meyerle с соавторами [21] описали 9 случаев ретробульбарных гемангиобластом, в том числе, 4 наблюдения гемангиобластомы зрительного нерва в серии из 300 пациентов с гемангиобластомами, ассоциированными с БГЛ.

Constans J. [66] макроскопически ГАБ разделяет на четыре варианта:

- 1) солидные опухоли, имеющие вид мягкого, темно-вишневого инкапсулированного узла с характерным губчатым рисунком на разрезе (25-30%);
- 2) крупная гладкостенная киста с желтоватым прозрачным содержимым, на одной из стенок которой обнаруживается небольшой узел опухоли – mural nodule (55-65%);
- 3) смешанные опухоли – крупный опухолевый узел с мелкими кистами (4%).
- 4) простые кистозные опухоли, характеризующиеся наличием кисты с гладкими стенками и без мурального узла – встречаются до 6% наблюдений.

Кисты при гемангиобластомах характерны при локализации в области мозжечка, ствола мозга и интрамедуллярно. Темп увеличения кист как правило, намного быстрее, чем солидного узла гемангиобластом [69, 78]. К моменту развития клинической картины большинство симптомов, в том числе вызванных масс-эффектом, были связаны с именно кистозным компонентом, а не с опухолью, его продуцирующим.

Chen и соавторы [20] в своем обзоре привели данные лечения более 230 пациентов с 260 супратенториальными опухолями. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что наличие кистозного компонента у пациентов с супратенториально расположенными ГАБ обеспечивает более благоприятный прогноз. В этом же исследовании было показано, что существует достоверная корреляция между наличием перифокального отека и кистозного компонента в супратенториальных опухолях ( $r = 0,307$ ,  $p < 0,01$ ).

Потенциальные механизмы, ведущие к образованию и прогрессированию перитуморальных кист, ассоциированных с опухолью, по-видимому, связаны с высоким внутриопухолевым давлением, повышенной проницаемостью сосудов и уровнем фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [37, 38, 84].

Также исследовалась взаимосвязь между различными возрастными подгруппами и кистозными или солидными опухолями. Результаты показали, что у более молодых пациентов с выраженной симптоматикой, чаще наблюдалась кистозная гемангиобластома, в то время как у пожилых пациентов с клиническими проявлениями, как правило, наблюдалась солидная ГАБ. Анализ выживаемости показал, что безрецидивная выживаемость при кистозных опухолях была выше, чем при солидных формах ( $p < 0,05$ ) [20].

Наличие перитуморального отека или кисты является важной причиной возникновения симптомов у пациентов. При резекции опухоли, отек в большинстве случаев регрессирует. Как правило кистозный компонент значительно больше солидного. В серии из 160 пациентов с БГЛ было отмечено, что во время последующего наблюдения у 10% пациентов появились новые кисты, связанные с ГАБ. На основании этой работы было определено, что при наличии кистозного

компонента в составе узла ГАБ чаще имеется клиническая симптоматика [31]. В другой работе [104] у 21 из 29 (72%) гемангиобластом мозжечка, неврологическая симптоматика была ассоциирована с опухолевой кистой, по сравнению с 28 из 211 (13%) бессимптомных поражений мозжечка. В 9 из 12 случаев (75%) при симптомах поражения ствола головного мозга был выявлен кистозный компонент, в то же время кисты имелись только в 4 из 52 пациентов (8%) с бессимптомным поражением ствола головного мозга. Темп роста кист происходил значительно быстрее, чем солидного компонента ГАБ.

Хотя спорадические гемангиобластомы и гемангиобластомы, связанные с БГЛ, имеют общие гистологические характеристики в ЦНС, клиническое течение этих опухолей может существенно различаться (42). Интракраниальные ГАБ встречается более чем у 80% пациентов с гемангиобластомой, ассоциированной с БГЛ, а множественные поражения наблюдаются более чем в 90% случаев. Результаты проведенного анализа также показали, что у большинства пациентов со спорадическими опухолями (91%) чаще отмечались субтенториальные единичные поражения [59].

### 1.5 Клиника

Несмотря на доброкачественный характер этих новообразований, интрамедуллярные ГАБ могут приводить к развитию выраженной неврологической симптоматики, в зависимости от их размера, локализации, выраженности венозного застоя и перифокального отека [45, 47, 66].

Клинически гемангиобластома в большинстве случаев проявляется симптомами нарушения ликвороциркуляции и/или очаговой неврологической симптоматикой, реже – кровоизлиянием в опухоль. При интракраниальном расположении основным клиническим проявлением гемангиобластом является появление и нарастание признаков повышенного внутричерепного давления, что может быть связано с обтурацией 4-го желудочка как следствием масс-эффекта, чаще за счет роста кистозного компонента опухоли и может являться причиной летального исхода. При небольших опухолях или множественном поражении

характерны головная боль и мозжечковая симптоматика. Гемангиобластомы спинного мозга представляют собой доброкачественные сосудистые опухоли, составляющие 2-6% всех опухолей спинного мозга [13, 87]. Среди спинальных гемангиобластом спорадические формы отмечены примерно в 70-80% случаев, тогда как 20-30% являются проявлениями БГЛ [87, 89, 90]. Следует отметить, что более 50% всех случаев этих опухолей спинного мозга сопровождается развитием кистообразования и сирингомиелией, которая также может способствовать развитию неврологической симптоматики. Среди наиболее часто встречающихся ранних симптомов гемангиобластом спинного мозга - боль и сенсорные нарушения. Часто неврологические нарушения связаны не с топографией опухоли, а именно с ассоциированной с ней сирингомиелией. В число моторных нарушений входят гиперрефлексия, а также снижение силы в конечностях различной степени выраженности. На поздних стадиях возможно нарушение функций тазовых органов.

## 1.6 Нейровизуализация

Золотым стандартом инструментальной диагностики гемангиобластом в настоящее время является магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением. В режиме T1 ВИ без контрастного усиления характерно наличие узла с четкими границами, имеющего гипо- или изоинтенсивный сигнал. В режиме T1 ВИ после контрастного усиления, характерно выраженное накопление контрастного вещества в опухолевом узле. При солидных формах ГАБ в строме опухоли отмечаются округлые и извитые участки потери сигнала от крови в крупных сосудах новообразования. Наличие большого количества таких сосудов в структуре ГАБ, лучше визуализируемых на МР-изображениях в режиме T2, является высоко патогномичным для этого типа опухолей. Характерной особенностью гемангиобластом является наличие кист, стенки которых, как правило, не накапливают контраст. Перитуморальные кисты лучше визуализируются на T2-взвешенной МРТ, а внутриопухолевые кисты – на T1-взвешенных изображениях МРТ после контрастного усиления, когда кистозный

компонент проявляется как гипоинтенсивный сигнал в пределах солидного компонента, интенсивно накапливающего контраст. Небольшие по размеру гемангиобластомы обычно гомогенно накапливают контрастное вещество, в то время как крупные гемангиобластомы могут быть негетогенными из-за наличия кист, очагов внутриопухолевых кровоизлияний и извитых сосудов. В режиме T2 ВИ гемангиобластомы имеют выраженный гиперинтенсивный сигнал с участками потери сигнала (Flow voids), появляющийся вследствие наличия в опухоли сосудов с быстрым кровотоком [1, 19, 127]. Для спинальных гемангиобластом характерно наличие сирингомиелических кист, локализующихся выше и ниже солидного компонента опухоли.

Интенсивность сигнала от кист может варьировать в зависимости от их состава: высокую интенсивность сигнала дают кисты со значительным количеством белка, образовавшимся вследствие внутриузлового кровоизлияния или трансудации содержимого опухоли. Также для гемангиобластом характерно наличие перифокального отека. Перитуморальный отек лучше выявляется при помощи изображений T2 изображений.

В случае болезни Гиппеля-Линдау возможно наличие множественных ГАБ как интракраниальной, так и спинальной локализации. Это делает целесообразным проведение комплексного МР-исследования ЦНС с обязательным использованием внутривенного контрастного усиления, так как мелкие опухолевые узлы могут не визуализироваться на стандартных МР-последовательностях.

Солидный узел ГАБ всегда хорошо контрастируется при прямой ангиографии, и его сосудистая сеть наблюдается до поздней венозной фазы. При солидных формах ГАБ контрастируются крупные патологические артерии и вены, могут выявляться артерио-венозные шунты.

На основе данных КТ и МРТ возможно выделить каждую из описанных выше форм опухоли [127]. Киста ГАБ обычно округлой или овальной формы, имеет на КТ пониженную плотность 8–14 ед. X (Хаунсфильда), при введении контрастного вещества плотность кисты и ее стенок не изменяется. Узел опухоли выявляется на безконтрастной КТ в виде узла одинаковой и повышенной плотности по сравнению

с веществом мозга. Располагается он на одной из стенок кисты, вдаваясь в ее просвет, интенсивно накапливает контрастное вещество 60–85 ед. X. При солидной форме вся масса новообразования становится гиперденсной после контрастирования.

КТ- и МРТ- перфузионные исследования проводятся для уточнения диагноза особенно в случаях преимущественно солидного строения опухоли. Показатели rCBV и rCBF опухоли самые высокие среди внутри- и вне мозговых новообразований субтенториальной локализации. Было показано, что субтенториальные ГАБ проявляются зоной значительно повышенной перфузии и при сравнительном анализе различных современных методик нейровизуализации сделан вывод, что применение перфузионной КТ позволяет получить дополнительное понимание о кровоснабжении опухоли, что необходимо для постановки правильного диагноза ГАБ на дооперационном этапе [1, 3, 4, 127] и, соответственно, уточнению хирургической тактики.

Гемангиобластома составляет от 1.6% до 4% всех опухолей спинного мозга, обычно располагается интрамедуллярно. В 50 % опухоли локализуются в грудном отделе спинного мозга и в 40% - в шейном. Так как ГАБ являются богато васкуляризованными опухолями, их клиническая манифестация может проявляться признаками субарахноидального кровоизлияния. В приблизительно 20% случаев или наблюдений, особенно при болезни Гиппеля-Линдау отмечается их множественный характер и часто (в 43-60%) эти опухоли имеют кистозный компонент, который, как правило, больше по размерам и располагается вокруг солидного узла опухоли [3].

При спинальной ангиографии выявляется богато васкуляризованный узел опухоли с крупными питающими артериями. Поэтому, в диагностике ГАБ использование селективной спинальной ангиографии считается целесообразным. При КТ с контрастным усилением можно хорошо визуализировать узел ГБ, который интенсивно накапливает контрастное вещество. МРТ обычно выявляет гипоинтенсивный сигнал от опухоли в режиме T1 и повышенный - на T2 взвешенных изображениях. Кистозные полости имеют близкий с ликвором или

слабо гиперинтенсивный МР-сигнал. Дополнительное введение МР-контрастных веществ повышает информативность диагностики, выявляя интенсивно накапливающий контрастное вещество узел ГАБ. Для улучшения визуализации высоко кровоснабжаемых новообразований (гемангиобластома и др.) также, как и для сосудистых мальформаций (АВМ, ДАВФ) спинного мозга при планировании стереотаксического облучения возможно использовать компьютерно-томографическую ангиографию. При гемангиобластомах выполняется только артериальная фаза (без отсроченной фазы), так как хорошо визуализируется солидная часть новообразования.

Предполагается, что применение дополнительно к МР-томографии с контрастным усилением СКТ-ангиографии при сосудистой патологии спинного мозга может позволить повысить качество визуализации как самого патологического образования, будь то клубок патологических сосудов (при АВМ) или опухолевый узел, так и приводящих артериальных сосудов, дифференцировка которых по данным МРТ в большинстве случаев затруднена. Следует отметить высокую информативность КТ-сканирования, которая обеспечивается как быстротой проведения процедуры (снижается риск появления двигательных артефактов, типичных для МРТ), так и высокой разрешающей способностью с субмиллиметровой реконструкцией на фоне высокой контрастности костных и мягкотканых структур.

### **1.7 Гистологическая верификация**

В случаях, когда данные визуализации, анамнеза и клинического осмотра не дают однозначного ответа на вопрос о природе опухоли, для верификации природы опухоли может быть предложено оперативное вмешательство. Необходимо отметить, что в связи со значительным кровотоком в этих новообразованиях проведение прямого вмешательства может быть сопряжено с высоким риском развития осложнений и привести к ухудшению состояния пациента.

## **1.8 Наблюдение**

Очаги ГАБ у пациентов с БГЛ, целесообразно диагностировать на ранней стадии - с помощью периодических МРТ обследований, рекомендуемых всем пациентам с БГЛ, когда опухоль имеет небольшие размеры. Очевидно, что своевременное раннее выявление ГАБ, приводит к возможности проведения лечения, в том числе стереотаксического облучения при минимальной выраженности клинических проявлений или даже без них с максимальной эффективностью контроля опухолевого роста и безопасностью для пациентов.

Согласно существующим международным рекомендациям, «VHL Alliance» 2020 года [120], - всем пациентам с установленным диагнозом болезни Гиппеля-Линдау рекомендовано проведение активного перманентного наблюдения с выполнением МРТ с контрастным усилением всех отделов ЦНС каждые 2 года с целью исключения поражения ЦНС с прекращением профилактического контроля после 65 лет при отсутствии роста и появления «новых» гемангиобластом головного или спинного мозга.

При выявлении гемангиобластом ЦНС и/или увеличении размеров опухоли, а также при появлении симптоматики следует проводить МРТ ежегодно (или чаще), в зависимости от клинической ситуации.

## **1.9 Методы лечения**

Различные методы лечения гемангиобластом преследуют собой две основные цели – воздействие на симптомы и изменение естественного течения заболевания. Микрохирургическое удаление, эндоваскулярная эмболизация и стереотаксическое облучение в настоящий момент основные доступные методы лечения ГАБ различной локализации.

### **1.9.1 Хирургическое лечение гемангиобластом**

Микрохирургическое удаление, при возможной тотальной резекции опухоли, является методом выбора в лечении пациентов с солитарными симптоматическими

гемангиобластомами, при их локализации в доступном для операции месте, когда их резекция представляется относительно безопасной [3,4, 27, 104, 105, 106, 115].

Радикальное удаление ГАБ является методом выбора лечения, в большинстве случаев позволяет достичь значительных сроков безрецидивной выживаемости, а также устранить признаки внутричерепной гипертензии или нарастающий неврологический дефицит. При спорадических гемангиобластомах прогноз после оперативного лечения относительно благоприятный, в случаях, ассоциированных с БГЛ синдромом, характерно появление новых опухолей ЦНС [69, 87].

При субтотальном удалении гемангиобластомы имеется высокая вероятность рецидива, особенно при опухолях, ассоциированных с болезнью Гиппеля-Линдау, так Conway и соавторы [46] отметили прогрессирование у 8 из 40 пациентов (20%) после проведения субтотальной резекции.

Takeshima с соавторами провел ретроспективное исследование с изучением взаимосвязи между рецидивом и объемом резекции при хирургическом вмешательстве у пациентов с интрамедуллярными гемангиобластомой и влияние наличия БГЛ на результат лечения. Из 168 пациентов, включенных в анализ, 101 был отнесен к спорадическим ГАБ, а 67 были ассоциированы с БГЛ. Частота тотальной резекции и рецидивов была сопоставима в обеих группах. В целом, тотальная резекция улучшила безрецидивную выживаемость, но не в группе спорадических новообразований. В то же время улучшение неврологического статуса и функционального состояния наблюдалось с момента выписки до 6 месяцев после операции в спорадической группе, но не в группе, ассоциированной с болезнью Гиппеля-Линдау [23].

Для молодых пациентов с супратенториально расположенными кистозными гемангиобластомами, особенно если есть выраженный перифокальный отек, метод выбора заключается в радикальном удалении с применением микрохирургической техники и использованием, при необходимости современных методов нейронавигации, что сопряжено с лучшим прогнозом. В работе Messina R. [65] было показано, что при локализации в хиазмально-селлярной области, частота подобной резекции составила 65%, что меньше, чем для головного мозга в целом

(89%), в том числе при внутрижелудочковой локализации (69%) и вблизи зрительного нерва (80%). Был сделан очевидный вывод о том, что тотальная резекция кистозных опухолей, расположенных в больших полушариях головного мозга, достигается достаточно часто, тогда как при новообразованиях, расположенных в хиазмально-селлярной области, и состоящих как из кистозного, так и солидного компонента радикальное удаление затруднено. После хирургического лечения в большинстве случаев отмечается исчезновение или значительное уменьшение кистозного компонента. Поэтому при значительном кистозном компоненте хирургическая резекция в настоящее время остается методом выбора лечения кистозных опухолей, проявляющихся соответствующей клинической симптоматикой, несмотря на достаточно высокий (до 11%) процент осложнений [23, 27, 104, 105].

При ГАБ спинальной локализации, микрохирургическое удаление с интраоперационным нейрофизиологическим контролем симптоматических интрамедуллярных гемангиобластом также является методом выбора лечения [3, 4, 23, 27, 55, 115]. В настоящее время для повышения эффективности и радикальности проводимых операций достаточно широко используется интраоперационная видеоангиография, дающая представление о «плоскости диссекции» и селективная предоперационная эмболизация сосудов [4, 115]. Анализируя данные литературы, можно отметить высокий процент (до 95,4%) тотального удаления ГАБ спинальной локализации [4]. Вместе с тем хирургическая резекция ГАБ может сопровождаться высоким риском ухудшения состояния (до 25%) и нарастания неврологической симптоматики, особенно при расположении в верхнешейных отделах и на вентральной поверхности спинного мозга. Тотальное удаление может значительно снизить частоту рецидивов, особенно у пациентов со спинальными гемангиобластомами, ассоциированными с БГЛ и улучшить послеоперационное функциональное восстановление у пациентов со спорадической спинальной гемангиобластомой. В то же время необходимо отметить, что среди хирургических осложнений отмечается ликворея, инфицирование раны, а также интра- и экстрадуральные гематомы. Хирургическое вмешательство остается показанным

также в тех клинических ситуациях, когда существующая неврологическая симптоматика не регрессирует или нарастает после проведения лучевой терапии.

Предоперационная эмболизация используется при удалении гемангиобластом, с целью минимизации возможных геморрагических осложнений во время оперативного лечения. В качестве основного метода лечения, эндоваскулярная эмболизация, иногда рекомендуется при неоперабельных гемангиобластомах с целью снижения кровотока в опухоли, однако, малоэффективна, в связи с высокой вероятностью реваскуляризации; к тому же ее применение ухудшает прогноз локального контроля роста опухоли после облучения.

### **1.9.2 Лучевое лечение гемангиобластом**

Лучевая терапия в различных режимах фракционирования является эффективной опцией лечения гемангиобластом особенно при минимальной клинической симптоматике, при невозможности их безопасного удаления или наличия остатков опухоли после неполного удаления для предотвращения развития рецидивов.

Цель лучевого лечения заключается в контроле роста опухоли и стабилизации состояния пациента. В ряде случаев возможен частичный или полный регресс отдельных симптомов. Как правило, при длительном наблюдении после проведения облучения отмечается уменьшение размеров как солидного, так и кистозного компонента опухоли. Лучевая терапия в конвенциональном режиме (КЛТ) с разовыми дозами 1,8-2,0 Гр и стандартным фракционированием (5 раз в неделю в течение 5-6 недель) используется при лечении гемангиобластом различной локализации, оставаясь методом выбора при крупных опухолях, с масс-эффектом, локализованных в непосредственной близости с критическими структурами, такими как ствол головного мозга, продолговатый мозг, хиазма и зрительные пути. Есть несколько ретроспективных исследований, изучавших результаты лучевой терапии после неполной резекции. Smalley и др. [75]. пролечили 27 пациентов с СОД более 50 Гр и сообщили о безрецидивной

выживаемости через 5, 10 и 15 лет – 76%, 52% и 42%, соответственно. Хотя увеличение суммарной очаговой дозы более 50 Гр связано с более высокой эффективностью, этот результат вряд ли может считаться удовлетворительным в связи с достаточно высокой постлучевой токсичностью, связанной с тем, что традиционная конвенциональная лучевая терапия подразумевает использование ограниченного количества (1–3) полей, отсутствие навигации и поэтому характеризуется низкими показателями точности, конформности и селективности подведения дозы, а также использование отступа 1-5 мм в зависимости от технических параметров аппарата в связи с погрешностью укладки пациента или смещения мишени от сеанса к сеансу PTV (Planning Target Volume – планируемые объем мишени), что может приводить к нарастанию неврологического дефицита [8, 28, 68, 72, 80, 109, 119].

Chen и соавторы [20] в своем обзоре привели данные лечения более 230 пациентов с 260 супратенториальными опухолями. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что более радикальное удаление предпочтительнее с точки зрения безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с группой частичного удаления с последующим облучением.

Результаты других серий показали, что субтотальное удаление с последующим облучением приводят к меньшим показателям безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с «тотальным» удалением (максимальной степенью резекции). При этом конвенциональная лучевая терапия с относительно высокими суммарными дозами улучшает общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БВР) при гемангиобластомах ЦНС [95, 96].

### **1.9.3 Стереотаксическое облучение**

В настоящее время при лечении патологии ЦНС в большинстве случаев предпочтение отдается стереотаксическому облучению, которое является относительно безопасным и эффективным методом лечения. Проведение стереотаксической радиотерапии и радиохирургии показано в тех случаях, когда хирургическое вмешательство связано со значительным риском, например, у

пациентов с сопутствующими заболеваниями или при сложнодоступной локализации, при рецидиве и/или субтотальном удалении опухоли, при множественном характере поражения, и небольших объемах гемангиобластом.

Стереотаксическую радиотерапию и радиохимию, определяющие современный подход в лучевой терапии, характеризуют:

- относительно высокая доза ионизирующего облучения;
- значительный градиент и точность подведения дозы;
- стереотаксическая локализация мишени;
- использование современной компьютерной техники для планирования лечения;
- высокая конформность и селективность облучения;
- использование современных средств нейровизуализации.

Хотя проспективные рандомизированные исследования к настоящему времени отсутствуют, проведенные ретроспективные, в том числе мультицентровые исследования показали, что применение стереотаксического облучения приводит к высокому локальному контролю опухолевого роста у пациентов с гемангиобластомами при минимуме осложнений. В большинстве случаев после проведения облучения в режимах радиохимию или гипофракционирования удается достичь удовлетворительного контроля опухолевого роста или уменьшения опухоли в размерах при длительных сроках наблюдения (Приложение А).

В последних работах, посвященных результатам применения стереотаксического облучения при гемангиобластомах ЦНС, показатели локального контроля опухоли через 5 лет варьируют от 83% до 94% и от 61% до 80%—через 10 лет [12, 33, 73, 95, 96, 111, 112, 114].

Patrice с соавторами [73] описывает 86% локальный контроль опухолевого роста при среднем периоде наблюдения в 24,5 месяцев после радиохимию лечения 38 ГАБ (22 пациента).

Wang и соавторами [112] приводят данные о 35 пациентах с 93 ГАБ, облученных в режиме РХ на аппарате ГаммаНоже, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 71%, а общая выживаемость 83%.

Matsunaga с соавторами [32] сообщает о 22 пациентах с 67 ГАБ, пролеченных на Гамма-Ноже. Безрецидивная выживаемость составила 88% и 78% через 5 и 10 лет, соответственно.

Tago с соавторами [36] оценили результаты стереотаксической радиохирургии интракраниальных 38 ГАБ (13 пациентов) на ГаммаНоже. 5- и 10-летней показатели БРВ были идентичны и составили 96,2% [114].

Капо с соавторами отметили, что объем опухоли играет важную роль в безрецидивной выживаемости [97, 114]. Краевые дозы более 15, 16 и 18 Гр у пациентов с ГАБ, ассоциированными с БГЛ, показали более высокую безрецидивную выживаемость.

Sayer и соавторами применили радиохирургический режим облучения (за одну фракцию) у 14 пациентов с 26 ГАБ на ГаммаНоже, при этом 5-летняя БРВ составила 74% [34]. В их анализе прогрессирование опухоли было чаще у пациентов женского пола со спорадическими крупными опухолями. Интересно отметить, что в этом исследовании наличие кистозного компонента не влияло на ответ опухолей на облучение.

Liebenow со соавторами проанализировали свой опыт радиохирургического лечения гемангиобластом. 15 пациентов с 101 опухолью (96 с БГЛ и 5 спорадических ГАБ) были пролечены также за одну фракцию на аппарате ГаммаНож с использованием средней краевой дозой 17,8 Гр. Локальный рецидив был отмечен в 4 из 101 опухолей (4%), при диапазоне наблюдения от 0,4 до 10,7 лет. Было отмечено, что РХ лечение с использованием аппарата ГаммаНожа способствует уменьшению опухоли в размерах. Новые ГАБ выявлены у 7/15 (47%) пациентов в среднем через 5,4 года. Через 1,3 и 5 лет после лечения локальный контроль (без образования новых ГАБ) составил 97%, 80%, и 46% соответственно [35].

Qiu с соавторами в 2020 году провели системный обзор, проанализировав результаты стереотаксического облучения ГАБ у 170 пациентов с 660 опухолями пациентов у с БГЛ. В эту работу вошли девять исследований. Проведенный анализ показал, что чаще для лечения ГАБ, ассоциированных с БГЛ, использовался аппарат ГаммаНож. 5-летний локальный контроль опухолевого роста составил 92 %. Такие факторы как возраст, пол, объем опухоли, метод радиохирургического лечения, краевые и максимальные дозы ионизирующего излучения, количество опухолей, пролеченных за одно лечение, локализация опухоли - существенно не влияли на результаты лечения ГАБ [94].

Zibly и соавторы представили результаты РХ лечения 14 пациентов с 23 ГАБ, получивших РХ лечение на линейном ускорителе. Средняя краевая доза составляла 15,5 Гр, по 82% изодозной линии, с максимальной дозой до 21,7 Гр. Из 23 пролеченных узлов ГАБ 8 (35%) регрессировали, 12 (52%) остались стабильными, а 3 (13%) прогрессировали что потребовало оперативного вмешательства. На основании своей работы авторами бы сделан вывод, что лучший локальный контроль наблюдается при солидных опухолях, маленьком объеме, связанных с БГЛ, и относительно высокой предписанной дозой ионизирующего излучения, приходящейся на край новообразования [57].

Chang. и соавторами сообщили, что у 13 пациентов (29 опухолей), получивших стереотаксическое облучение на линейных ускорителях с более высокой предписанной дозой ионизирующего излучения достигнут лучший локальный контроль [117].

Patrice подвел итоги проспективного мультицентрового исследования с участием 6 американских и 13 японских центров, включившее 186 пациентов с 517 ГАБ, которым было проведено радиохирургическое лечение [73]. У 80 пациентов (с 335 узлами ГАБ) опухоли были ассоциированы с БГЛ, а у 106 пациентов (с 182 опухолями) были спорадические ГАБ. При БГЛ в 29% случаев облучение проводилось после субтотального удаления или рецидива, а в 71% стереотаксическое облучение использовалось в качестве первого метода лечения. В группе со спорадическими опухолями у 89% были остаточные или

рецидивирующие опухоли и только в 11% облучение использовалось в качестве первого метода лечения. Краевая доза в среднем составила 18 Гр у пациентов с БГЛ синдромом и 15 Гр у пациентов со спорадическими ГАБ. Общая 3-, 5- и 10-летняя выживаемость составила 94%, 90% и 74% соответственно. В течение 5 лет 20 пациентов умерли от интракраниальной прогрессии заболевания, 9 пациентов скончались от других причин. Было выявлено, что факторами, связанными с более длительной выживаемостью, являются: молодой возраст, отсутствие неврологической симптоматики, меньшее количество опухолей и высокий функциональный статус на момент лечения. У 30 из 80 (38%) пациентов с БГЛ развились новые опухоли; у 15 из 106 (14%) больных со спорадическими ГАБ отмечены рецидивы. Для пациентов с БГЛ 5-летняя частота развития новых опухолей составила 39%. Факторы, связанные с уменьшением риска развития новых опухолей или рецидива остаточной опухоли, включали в себя: молодой возраст, меньшее количество опухолей и отсутствие БГЛ. 3-, 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 92%, 89%, и 79% соответственно. Были определены факторы, позитивно влияющие на более высокую безрецидивную выживаемость: гемангиобластомы, ассоциированные с болезнью Гиппеля-Линдау, солидная, а не кистозная опухоль; меньший объем опухоли и более высокая краевая доза при проведении лучевой терапии.

В 2024 года Carrete с соавторами представил результаты ретроспективного одноцентрового исследования, оценивающего частоту и риск локального прогрессирования опухоли у пациентов, перенесших хирургическое или радиохирургическое вмешательство по поводу гемангиобластомы мозжечка [12]. В исследование вошло 109 пациентов (577 гемангиобластом, 229 из которых были локализованы в мозжечке). Хирургическая когорта и группа пациентов, получивших РХ лечение состояли из 106 и 123 гемангиобластом мозжечка, соответственно. Оперативное лечение позволило добиться субтотальной и тотальной резекции в 5,7% и 94,3% случаев, соответственно. Для пациентов, получавших РХ-лечение, средний целевой объем мишени или опухоли составлял 0,71 см<sup>3</sup>, а средняя предписанная доза — 18,0 Гр. Пятилетняя БРВ в хирургической

группе и группе после РХ составила 99% и 82%, соответственно. В хирургической когорте и группе пациентов после РХ оказалось 32% против 97% опухолей, ассоциированных с болезнью Гиппеля-Линдау, 78% против 7% кистозных гемангиобластом и средний объем опухоли 12,8 по сравнению с 0,56 см<sup>3</sup>, соответственно. При многофакторном анализе были выявлены предикторы локального прогрессирования опухоли в группе после РХ: пожилой возраст пациентов (ОР 1,06, 95% ДИ 1,03–1,09,  $p < 0,001$ ) и наличие кистозного компонента (ОР 9,0, 95% ДИ 2,03–32,0,  $p = 0,001$ ). Повторное стереотаксическое облучение чаще использовалось при небольших рецидивах опухоли. Ни один из облученных рецидивов опухоли размерами менее 1,0 см<sup>3</sup> не потребовал дополнительной операции или повторного облучения. На основании полученных данных были сделаны выводы, что как хирургическое вмешательство, так и РХ позволяют достичь высоких показателей локального контроля роста гемангиобластом.

При локальном рецидивировании опухоли повторное стереотаксическое облучение является эффективным методом лечения для достижения локального контроля опухолевого роста, тогда как оперативное лечение может быть предпочтительнее при крупных рецидивах, особенно при их клинической манифестации.

В 23 исследованиях, в которых сообщалось о возникновении нежелательных явлений, связанных с проведением облучения, частота их варьировала от 0 до 50% (медиана 3,1%). Наиболее частые отдаленные негативные последствия проведения лучевой терапии включали в себя развитие гидроцефалии, на фоне кистообразования или перифокального отека, признаков постлучевой токсичности, что клинически могло проявляться головной болью, тошнотой и рвотой. Было отмечено, что риск развития лучевого некроза коррелировал с объемом опухоли и краевой дозой [12, 31, 73, 96, 100]. При развитии перифокального отека и постлучевого некроза назначается курс стероидной терапии и/или дегидратирующей терапии. При отсутствии эффекта возможно назначение таргетной терапии, например, Бевацизумаба [76]. В целом риск возникновения неблагоприятных радиационных эффектов составляет приблизительно 7%. При

этом радиохирургическое лечение с использованием Гамма-Ножа считается приемлемым методом лечения гемангиобластомы ЦНС, с 5-летним уровнем контроля опухолевого роста 74–85% [95, 96].

Отдельной проблемой является облучение гемангиобластомой спинальной локализации. Грозным осложнением при облучении спинальных мишеней является повреждение спинного мозга. При облучении патологий спинальной локализации основной критической структурой является сам спинной мозг, а наиболее опасными постлучевыми осложнениями — постлучевые миелиты, некрозы, поражения корешков спинного мозга и других критических структур. Лучевой миелит — асептическое радиационно-индуцированное воспаление в участке спинного мозга, связанное с комплексом изменений на уровне нервных клеток и волокон, глии и сосудов. Вероятность повреждения может увеличиваться при увеличении суммарной дозы, объема облучения и протяженности опухоли вдоль спинного мозга. Большое внимание уделяется определению толерантности спинного мозга к лучевому воздействию при различных режимах фракционирования. Для режима стандартного фракционирования используются рекомендации QUANTEC (quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic — количественный анализ нормальных тканевых эффектов в клинике). Максимальная доза в спинном мозге равная 50 Гр соответствует риску миелопатии 0,2%, а 60 Гр — 6% [67].

При лечении ГАБ спинальной локализации конвенциональное облучение с суммарной дозой до 55,8 Гр сегодня применяется в единичных случаях. Конвенциональная лучевая терапия (КЛТ) является менее точной и менее эффективна для контроля опухолевого роста. Повышение дозы в очаге неизбежно ведет к повышению радиационной нагрузки на окружающие органы и ткани, увеличивая риск осложнений.

В связи с низкой селективностью КЛТ предоставляет также потенциальную опасность в виде последующего разрушения костной структуры тел позвонков вследствие их облучения [86, 88].

В литературе имеется не так много работ с результатами стереотаксического облучения интрамедуллярных гемангиобластом в связи с техническими сложностями, связанными с реализацией стереотаксического облучения данной локализации.

Усовершенствование технологии в виде внедрения в широкую практику стереотаксического облучения под контролем по изображениям самой мишени и/или ориентиров, служащих для уточнения положения цели, значительно расширило возможности ЛТ, создало предпосылки для проведения высокоэффективного лечения новообразований спинного мозга и позвоночника с минимальной радиотоксичностью. Применение стереотаксического подхода, повышение точности подведения дозы и конформности дозовых распределений позволило значительно расширить возможности применения лучевой терапии, в том числе при патологии спинного мозга и позвоночника. Этого удалось достичь благодаря прогрессу в визуализации, совершенствованию систем планирования и доставки ионизирующего излучения. Особую роль при лечении спинальных новообразований играют современные методы навигации — совокупность методов контроля положения самой мишени или референсных точек (структур) [60].

Точность подведения дозы к очагам спинальной и параспинальной локализации при использовании современных технологий не ниже 1-2 мм [11, 28].

После внедрения в клиническую практику роботизированного линейного ускорителя КиберНож в 1993 г. появилась возможность использовать накопленный за долгие годы опыт радиохирургического лечения опухолей головного мозга, и перенести его на спинальную патологию с применением схожих схем облучения [110].

Роботизированный линейный ускоритель КиберНож управляется с субмиллиметровой точностью благодаря системе навигации, осуществляющей во время лечения автоматическое нелинейное совмещение рентгеновских снимков, выполняемых в реальном режиме времени. При облучении спинальной патологии совмещение и навигация осуществляются по позвонкам, находящимся в непосредственной близости от мишени. Небольшие погрешности

позиционирования пациента оцениваются с высокой точностью и в процессе лечения компенсируются изменением положения самого источника. В совокупности с использованием инверсной системы дозиметрического планирования и большим количеством направлений облучения, это позволяет подводить высокие дозы к новообразованиям спинного мозга и позвоночника, не превышая при этом уровень толерантности окружающих критических структур. С использованием стереотаксической техники подведения дозы, увеличения разовых доз и изменении режима фракционирования, появилась возможность эффективного и точного облучения образований, которые ранее считались резистентными к ионизирующему облучению, в том числе гемангиобластом, когда имеются достаточно четкие гистологические границы новообразования [51].

Основная особенность облучения спинальных мишеней заключается в расположении в непосредственной близости от спинного мозга, который крайне чувствителен к воздействию ионизирующего облучения и повреждение которого сопряжено с выраженными функциональными нарушениями [82, 83, 86, 94].

Поэтому основная сложность дозиметрического планирования заключается в сохранении дозы на спинной мозг в пределах толерантных значений. Рекомендации по ограничению дозы на спинной мозг при радиохирургическом и гипофракционированном облучении не сформулированы однозначно. По оценкам разных авторов,  $D_{max}$  в точке на спинной мозг не должна превышать 10–14 Гр при однократном воздействии [8, 48, 63, 67].

Когда мишень находится даже на небольшом расстоянии от спинного мозга, имеется возможность эскалации дозы при необходимости, так как в среднем ограничение по толерантности окружающих структур значительно меньше. При параспинальной локализации мишени возможно радиохирургическое лечение ГАБ больших объемов, в том числе более 100 см<sup>3</sup> [72].

В последнее десятилетие в ряде работ, посвященных стереотаксическому облучению экстракраниальной патологии, в том числе спинальной локализации были получены обнадеживающие результаты, достигнуты высокие показатели контроля опухолевого роста при незначительном числе осложнений, вне

зависимости от того на каком специализированном оборудовании для радиохирургии проводилось лучевое лечение.

Selch с соавторами описали результаты лечения 5 пациентов с 16 спинальным гемангиобластомами. Объем опухоли варьировал от 0,08 до 14,4 см<sup>3</sup> (медиана 0,72 см<sup>3</sup>). Стереотаксическое облучение выполнялось с помощью специализированного линейного ускорителя. Средняя доза на край была 12 Гр по 90% изодозной линии. Срок наблюдения варьировал от 14 до 86 месяцев (медиана 51 месяц). Показатели локального контроля и безрецидивной выживаемости над солидными опухолями за 4 года составили 90% и 95% соответственно [52].

Rap с соавторами представили опыт применения линейного ускорителя КиберНож у 28 пациентов (у 14 пациентов выявлена БГЛ) с 46 спинальными гемангиобластомами. Средний возраст на момент лечения равнялся 43,5 годам (диапазон 19–85 лет). Средняя доза - 21,6 Гр (15–35 Гр). Средний объем опухоли составил 0,264 см<sup>3</sup> (0,025–70,9 см<sup>3</sup>). Средний период наблюдения достиг 54,3 месяца. МР-наблюдение в динамике было доступно для 19 пациентов с 34 опухолями. 32 (94,1%) опухоли были стабильными или имели признаки регрессии по данным контрольных исследований. Безрецидивная выживаемость через 1, 3 и 5 лет составила 96,1%, 92,3% и 92,3% соответственно. Оценка неврологического статуса при последующем наблюдении была доступна для 13 пациентов с 16 опухолями; у 10 больных с 13 новообразованиями (81,2%) наблюдалось улучшение в клинической картине. Осложнений, связанных с радиохирургией, не было отмечено ни у одного пациента [53]. На основании своей работы Rap сделал вывод, что стереотаксическое облучение эффективно в качестве первичного лечения гемангиобластом спинальной локализации является привлекательной альтернативой резекции, особенно у пациентов с БГЛ.

Стереотаксическая лучевая терапия позволяет проводить эффективное лечение сочетая прецизионное подведение относительно высокой дозы ионизирующей энергии с минимальной нагрузкой на спинной мозг и незначительным количеством постлучевых осложнений [23]. При спинальных ГАБ радиохирургическое лечение является сегодня неинвазивной альтернативой

прямому хирургическому вмешательству и все чаще используется в качестве первичного лечения ГАБ [51, 95]. В то же время проведение РХ лечения может приводить к развитию радио-индуцированной миелопатии с появлением необратимого подчас неврологического дефицита [92, 93, 98]

Руи с соавторами представили результаты облучения 10 интрамедуллярных опухолей спинного мозга — 7 гемангиобластом и 3 эпендимом. За 1–3 фракции подводилась доза 18–25 Гр (средняя — 21 Гр). При этом не было получено осложнений лучевого лечения на аппарате КиберНож [81].

По данным Bridge с соавторами при использовании дозы в 21 Гр за 1–3 фракции 56% новообразований уменьшились в размерах, 42% остались прежними, а прогрессия новообразований была отмечена только в 2% случаев при 11% случаев постлучевой токсичности [98].

Ретроспективное исследование Cvek с соавторами было посвящено отдаленным результатам лечения после применения спинальной SBRT при спинальных гемангиобластомах [107]. На протяжении наблюдения со средним сроком 5 лет (при ранжировании от 2 до 8) были изучены результаты облучения (SBRT) на аппарате КиберНож 18 опухолей у 5 пациентов с БГЛ. Назначенная доза составила 25 Гр за 5 фракций, что не должно было превышать толерантности спинного мозга. Средняя доза на PTV составила  $29,6 \text{ Гр} \pm 3,3$ , средний объем опухоли —  $0,72 \text{ см}^3 \text{ мж} \pm 1,1$ . Средняя максимальная доза PTV ( $D_{\max}$ ) составила  $35,2 \text{ Гр} \pm 5,4$ . Средняя доза для 0,25 мл спинного мозга составила  $19,1 \text{ Гр} \pm 3,8$ , и только в одном случае применялась доза D0,25 мл выше 22,5 Гр. Средние значения  $D_{2\%}$  и  $D_{\max}$  спинного мозга составили  $21,6 \text{ Гр} \pm 2,7$  и  $27,1 \text{ Гр} \pm 2,8$ , соответственно. Максимальная доза на спинной мозг  $> 30 \text{ Гр}$  (в 0,007 мл) наблюдалась только в одном случае. Во всех случаях отмечено уменьшение опухолей в размерах. Признаков радиологического прогрессирования или миелопатии отмечено не было. Рассчитанное эквивалентное уменьшение объема опухоли за один год по данным контрольных МРТ составило  $0,2 \text{ см}^3$ . Средний объем достоверно снизился на 28% —  $0,72 \text{ см}^3$  до  $0,52 \text{ см}^3$  ( $p = 0,012$ ).

Эта доза была сопоставима с дозой, примененной Pan с соавторами, которые сообщили о средней периферической дозе 21,6 Гр [31]. Аналогично, Kalash и др. предпочли стратегию снижения дозы, при которой 21 Гр подводилось за три фракции; однако в их материале было только семь гемангиобластом среди 47 других доброкачественных опухолей [92].

Daly и др. сообщили о результатах лечения гемангиобластом у 27 пациентов со средними дозами от 18 до 25 Гр, подведенными за одну-три фракции. 3-летний контроль роста был достигнут в 86% [116].

Во всех приведенных сообщениях был отмечен высокий уровень контроля опухолевого роста при использовании SBRT. В самой большой серии Pan с соавторами (результаты лечения 46 очагов у 34 пациентов) показано, что 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 92%. Эти результаты соответствуют публикациям, посвященным оперативному лечению спинальных гемангиобластом, где радикальное лечение и безрецидивная выживаемость составляет при длительном наблюдении около 85% [55].

В самом крупном мета-анализе, проведенном в 2018 г., Pan с соавторами проанализировали 26 исследований, включавших 596 пациентов с 1535 очагами ГАБ. По данным авторов 5-летняя БРВ по всем исследованиям составила 88,4% [96]. Разницы между результатами лечения спинальных и интракраниальных новообразований выявлено не было. По данным 14 исследований, включающих 322 опухоли - пациенты с БГЛ были моложе и имели опухоли меньших размеров по сравнению с пациентами со спорадическим гемангиобластомами. Побочные эффекты были связаны с эскалацией краевой дозы, независимо от объема мишени. Статус БГЛ, пол, метод облучения, локализация опухоли и объем опухоли не имели доказанной связи с прогрессией опухоли.

Таким образом, применение стереотаксического облучения при спинальных интрадурально расположенных ГАБ, в том числе, связанных с БГЛ позволяет достичь высоких показателей безрецидивной выживаемости и контроля опухолевого роста с минимальной токсичностью, в том числе - при длительном наблюдении. Использование разовых и суммарных доз выше предела

толерантности спинного мозга не предоставляет преимуществ, но является потенциально опасным в связи с угрозой миелопатии и деструкции костных структур. Радиохирургическое лечение эффективно и безопасно для лечения спинальных гемангиобластом и представляет собой реальную альтернативу нейрохирургическому подходу при минимальной клинической симптоматике или ее отсутствии. Однако, при наличии выраженных неврологических и общемозговых симптомов удаление ГАБ с использованием микрохирургического подхода остается методом выбора, поскольку после стереотаксического облучения редко происходит регресс имеющихся симптомов. Повышение суммарных и разовых доз выше обычных пределов толерантности спинного мозга не приводит к улучшению результатов.

#### **1.9.4 Стереотаксическое облучение при наличии кистозного компонента**

Высказывалось предположение, что радиохирургический подход не столь эффективен при лечении кистозных гемангиобластом [12, 15, 61, 96], особенно при облучении небольших пристеночных узелков с большими кистами и в ситуациях, когда необходимо проведение относительно срочного «прямого» хирургического вмешательства при выраженной неврологической симптоматике. Высказывалось предположение, что наличие кистозного компонента гемангиобластом может приводить к ухудшению прогноза лучевого лечения [12, 95, 96].

Цитологические механизмы образования кист остаются неясными [12, 15]. Nambu в 2018 г. [49] изучил гистологию опухоли у пациента с БГЛ, резецированной через три месяца после РХ из-за увеличения кисты. Проведенное исследование показало исчезновение клеток гемангиобластомы после облучения с краевой дозой 20 Гр.—При электронной микроскопии было обнаружено, что эндотелиальные клетки сосудистой структуры исчезли при сохранении базальных мембран, а вокруг наблюдалась утечка внутрипросветного содержимого, что может быть причиной недостаточного контроля после РХ опухолевого роста при наличии кистозного компонента гемангиобластомы.

Радиохирургия может быть эффективным средством лечения кистозных очагов, когда они имеют труднодоступную для прямых вмешательств локализацию, и при наличии множественного характера внутричерепных поражений у отдельного пациента [12, 95, 96].

В других исследованиях, посвященных внутричерепным гемангиобластомам, сообщалось, что кисты были относительно нечувствительны к лучевой терапии и отмечалось их прогрессирование после облучения [15, 116].

Cvek отметил в двух случаях увеличение сопутствующих кист в течение 5-летнего периода наблюдения, но, как и в других сообщениях ни в одном случае применения SBRT - уменьшения объема этих кист не наблюдалось [100]. Selch сообщил лишь об одном увеличении кисты из 20 облученных гемангиобластом в своей серии [52]. Daly и др. описал трех пациентов, у которых имелось прогрессирование кист, окружающих опухоль; из них двух потребовалась хирургическая резекция через 2 и 11 месяцев [116].

В то же время при хирургическом лечении в большинстве случаев отмечается исчезновение или значительное уменьшение кистозного компонента после хирургического удаления. Поэтому при значительном кистозном компоненте хирургическая резекция в настоящее время остается методом выбора лечения кистозных опухолей, проявляющихся соответствующей клинической симптоматикой, несмотря на достаточно высокий процент (до 11%) осложнений [97].

Rap с соавторами пришли к выводу, что ГАБ с небольшим пристеночным солидным компонентом и значительной кистой не подходит для стереотаксического облучения. Тем не менее, в некоторых случаях с помощью радиохирургического лечения также можно добиться удовлетворительного контроля опухолевого роста ГАБ даже при наличии небольшой кисты [31, 112].

Moss с соавторами на основании своей серии пациентов утверждают, что прекращение накопления кистозной жидкости в опухоли обычно занимает более 12 месяцев [99]. Было показано, что при динамическом наблюдении после облучения опухоль может сокращаться, стабилизироваться или увеличиваться в

размерах. Иногда после радиохирургического лечения возникают кистозные изменения. У 4 пациентов потребовалось опорожнение кисты и/или резекция опухолевого узла в связи с нарастающим масс-эффектом. Они пришли к выводу, что РХ эффективна в лечении только солидного компонента опухоли, в отличие от кистозного компонента, и не приводит к быстрому уменьшению кистозной опухоли и регрессу сопутствующих масс-эффекту симптомов. Очевидно, что применение радиохирургии не предотвращает развитие новых узлов опухоли. Если опухоль претерпевает кистозные изменения, хирургическое вмешательство должно быть методом выбора [12, 95, 96]. Тем не менее, у пациентов с хирургически недоступными опухолями радиохирургия может быть альтернативой, так как, позволяет достичь удовлетворительного контроля опухолевого роста, а в ряде случаев, происходит и регресс кистозного компонента, отсроченный во времени.

### **1.9.5 Системная терапия в лечении гемангиобластом**

Проводимые в последние годы исследования показали, что для лечения больных с неоперабельными опухолями, ассоциированными с болезнью Гиппеля-Линдау, в том числе гемангиобластомами, определенное клиническое значение может представлять таргетная терапия с назначением таких препаратов как мультикиназный ингибитор пазопаниб и таргетный ингибитор HIF2 $\alpha$  белзутифан [7, 14, 64].

Исследование фазы II ингибитора HIF-2 $\alpha$  белзутифана (МК-6482) у 61 пациента с почечноклеточным раком, ассоциированным с БГЛ, показал ответ гемангиобластом на лечение. Первичной конечной точкой исследования была частота объективных ответов, в соответствии с критериями RECIST 1.1. При медиане наблюдения 21,8 месяца частота объективных ответов составила 49% у пациентов с опухолями ПКР. Кроме того, 77% пациентов с поражением поджелудочной железы, 30% с гемангиобластомами ЦНС и 100% с гемангиобластомами сетчатки ответили на терапию. Наиболее частыми побочными эффектами были анемия и утомляемость. Большинство нежелательных

явлений относились к 1 и 2 степени. На основании результатов этих исследований белзутифан одобрен FDA для лечения опухолей, ассоциированных с БГЛ [14].

Мультикиназный ингибитор пазопаниба и таргетный препарат ингибитор HIF2a белзутифана не лицензированы на территории РФ [14, 64].

### 1.10 Резюме

Гемангиобластома (ГАБ, ангиоретикулема) – доброкачественная (богатовазкуляризованная опухоль, наиболее часто локализуемая в области мозжечка, ствола головного мозга (8-12% от всех опухолей задней черепной ямки) и шейного отдела спинного мозга, и составляет от 1 до 2.5% от всех опухолей ЦНС.

Гемангиобластома может возникать спорадически или, приблизительно в 30% случаев как часть клинической картины наследственного заболевания, относящегося к группе факоматозов, болезни Гиппеля-Линдау, вызванного мутацией в гене-супрессоре VHL. БГЛ (синдром фон Гиппеля-Линдау, (синдром фон Гиппеля-Линдау, VHL-синдром, OMIM 193300) - аутосомно-доминантный наследственный онкологический синдром с частотой встречаемости новорожденных 1:36000 и пенетрантностью 90% к 65 годам. Радикальное удаление с использованием микрохирургической техники ГАБ приводит к удовлетворительному контролю опухолевого роста, являясь методом выбора в большинстве случаев. При неполном удалении опухоли, невозможности проведения оперативного вмешательства, или, когда его проведение сопряжено со значительным риском, при множественном характере роста и сравнительно небольших объемах опухоли, в настоящее время предпочтение отдается стереотаксическому облучению, которое является относительно безопасным и эффективным методом лечения ГАБ.

При анализе литературы не были выявлены работы по сравнению эффективности стереотаксического облучения у пациентов со спорадическими случаями ГАБ и опухолями, ассоциированными с БГЛ.

Представляется важным сформулировать показания к проведению хирургического удаления с применением микрохирургической техники при

гемангиобластомах различной локализации в зависимости от неврологического статуса, размеров и распространенности опухоли, в том числе при множественном ее проявлении. Необходимо определить дозиметрические параметры, определяющие эффективность и безопасность стереотаксического облучения, возможности проведения последнего в качестве как самостоятельного лечения так, и в адъювантном варианте, выявить роль различных видов стереотаксического облучения (радиохирургия/гипофракционирование) и конвенционального облучения у пациентов с интракраниальными и интрамедуллярными гемангиобластомами. Предметом данного исследования является уточнение показаний к проведению лучевого лечения в режимах радиохирургии и гипофракционирования, выбор оптимальной схемы облучения, суммарной и разовой дозы ионизирующей радиации и режима ее подведения в зависимости от клинической картины, объема, локализации и распространенности опухолевого процесса, преобладания кистозного или солидного компонентов, факта предшествующего удаления опухоли. Необходимо определить также порядок и характер диагностических исследований перед проведением стереотаксического облучения, частоту и вид их проведения после, в период последующего наблюдения.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделения радиотерапии отделения радиотерапии НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко.

Для выполнения поставленных задач происходил отбор пациентов с опухолями, которым был поставлен диагноз «гемангиобластома» различной локализации (суб- и супратенториальные, а также различных отделов спинного мозга), на основании данных гистологической верификации или нейровизуализации (МРТ и КТ-перфузии) и клинической картины заболевания и анамнеза.

Ретроспективно проведен анализ историй болезни 103 пациентов, проходивших лечение с 2005 до 2021 года. Проспективно оценивались 32 пациента, начавшие лечения с сентября 2021 г. до декабря 2023 г.

Для выявления уже пролеченных пациентов (ретроспективная часть) был проведен анализ историй болезней пациентов и МРТ в динамике, пролеченных с 2005 года по декабрь 2023 год.

Были исключены пациенты, которые ранее получили лучевое лечение в других центрах, из-за невозможности объективной оценки причин рецидива и лучевых осложнений.

Стереотаксическую радиотерапию в различных режимах фракционирования на аппаратах «Примус», «Новалис», «TrueBeam STx», «КиберНож» и «ГаммаНож» получили 135 пациентов с 798 гемангиобластомами различной локализации. Катамнестическому наблюдению были доступны 127 (95%) пациента (705 опухолей). Период наблюдения составил от 3 до 221 месяцев.

### 2.1 Характеристика клинического материала

Соотношение женщин и мужчин составило 1,45:1. Диагноз гемангиобластома был установлен на основании морфологического заключения у

104 пациентов (77%), а у 31 пациента был выставлен на основании клиничко-рентгенологических данных. Болезнь Гиппеля-Линдау была установлена у 102 (75,6%) пациентов, 33 (24,4%) пациента проходили лечение по поводу спорадической гемангиобластомы. Генетическое подтверждение болезни Гиппеля-Линдау было проведено у 48 (47,1%) пациентов - диагноз был установлен методом прямого секвенирования гена VHL в крови пациента или методом MLPA, а 54 пациентам (52,9%) диагноз установлен на основании критериев ассоциации VHL 2020 года [126]. У 65 пациентов был отягощенный наследственный анамнез (63,7%), остальные 37 пациентов (36,3%) были пробандами.

Следует отметить, что среди пациентов с БГЛ на момент проведения стереотаксического облучения гемангиобластом, у 80 (59,3%) имелось поражение других органов-мишеней.

Множественный характер поражения ЦНС (наличие двух и более гемангиобластом различной локализации) было отмечено у 103 (76,3%) пациентов, у 32 (23,7%) пациентов было солитарное поражение. Множественное спорадическое поражение ЦНС было выявлено только у 1 пациента с ГАБ. Диагноз БГЛ был исключен методами прямого секвенирования гена VHL MLPA крови пациента.

Средний возраст на момент установления диагноза составил 30 лет (минимальный возраст – 8 лет, максимальный – 76 лет). Средний возраст пациентов на момент проведения первой лучевой терапии составил 38 лет (минимальный возраст – 13 лет, максимальный – 76 лет). Средний возраст пациента с БГЛ на момент лучевого лечения был ниже и составлял 29 лет, чем у пациента со спорадическими опухолями – 46 лет.

У 15 (11,1%) пациентов имелись супратенториальные гемангиобластомы (Рисунок 1).

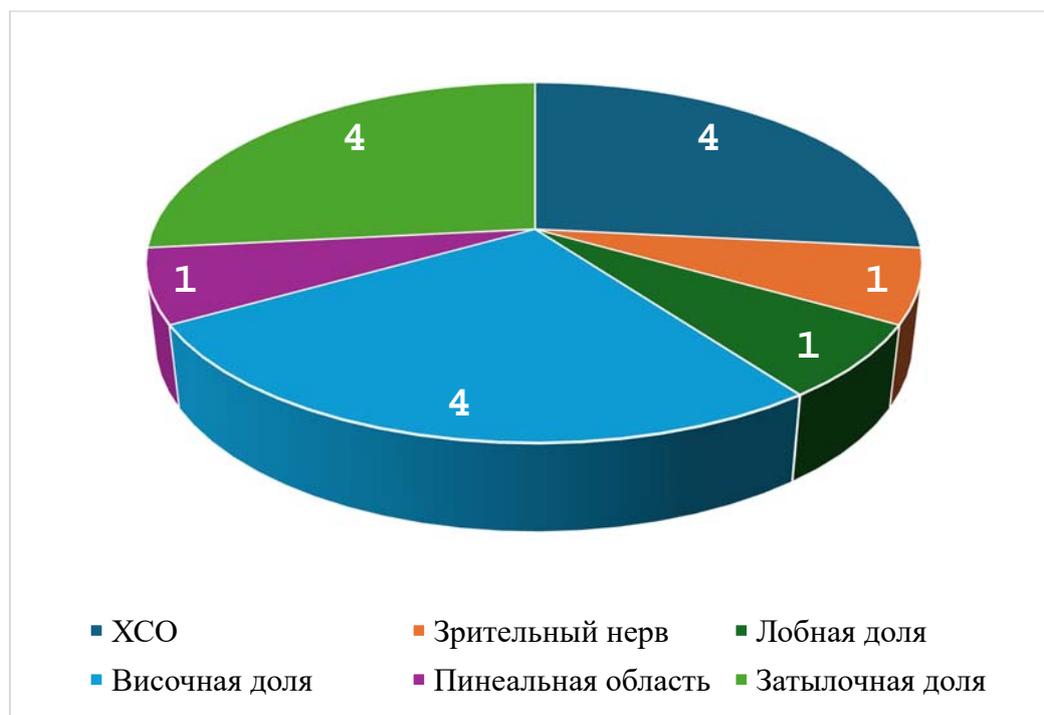


Рисунок 1 – Локализация облученных опухолей у пациентов супратенториальными гемангиобластомами

## 2.2 Данные о проведенном лечении гемангиобластом

У 135 пациентов было пролечено 798 опухолей. 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 опухолей (2%) супратенториально, 117 опухолей (14,7%) на шейном уровне спинного мозга, 71 (8,9%) на грудном уровне и 22 опухоли (2,8%) на пояснично-крестцовом уровне (Рисунок 2). При спинальной локализации подавляющая часть ГАБ были локализованы на шейном уровне – 117 (55,7%), на грудном уровне – в 71 (33,8%) и на пояснично-крестцовом отделе – в 22 (10,5%) наблюдениях. Для оценки локального контроля после проведенной лучевой терапии проведена оценка результатов для каждого опухолевого узла.



Рисунок 2 – Распределение облученных гемангиобластом в зависимости от локализации

Стереотаксическому облучению, как единственному методу лечения, подверглись 732 (91,7%) гемангиобластомы, а 66 (8,3%) - адъювантной лучевой терапии после субтотального удаления опухоли.

Среднее количество облученных гемангиобластом у пациента составило 6 (1-27). Максимальное количество одновременно облученных гемангиобластом - 16. 84 (62,2%) пациента неоднократно проходили лучевое лечение в НМИЦ нейрохирургии в связи большим количеством опухолей, расположением опухолей в разных отделах ЦНС, ростом новых очагов при динамическом контроле. 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 ГАБ), перифокальный отек в 6,4% (51 ГАБ). Сирингомиелия была в 24,9% (52 ГАБ) перед стереотаксическим облучением спинальных гемангиобластом.

В большинстве случаев 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%).

Основная часть опухолей была пролечена на аппарате Кибер-Нож – 540 гемангиобластом (67,7%), на Гамма-Ноже – 144 (18,0%), на ЛУЭ Трубим – 86 (10,8%), на ЛУЭ Новалис – 27 (3,4%) и на ЛУЭ Примус – 1 (0,1%) (Таблица 2).

Таблица 2 – 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%)

На момент проведения стереотаксического облучения Индекс Карновского у всех пациентов был 60 и более (Рисунок 3).

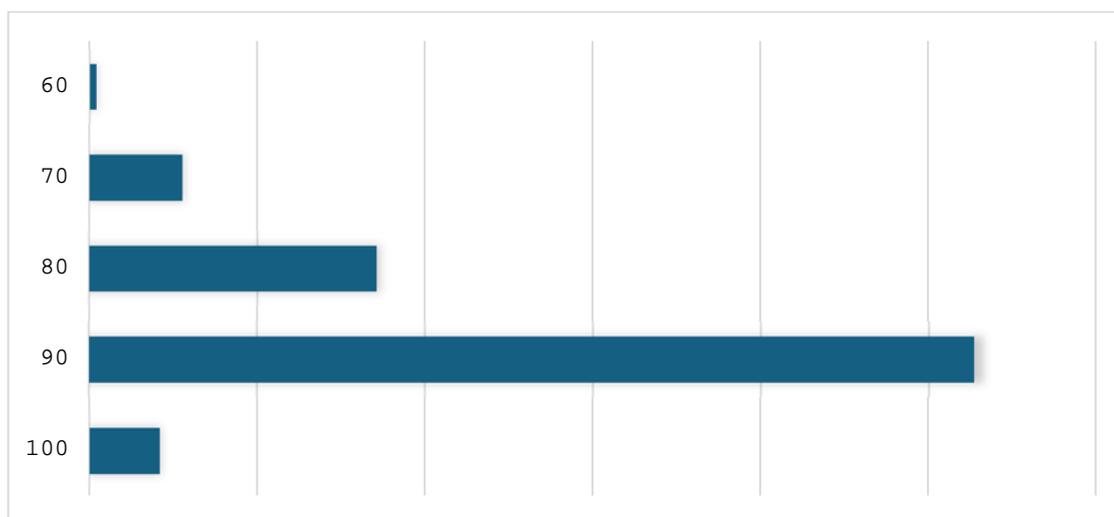


Рисунок 3 – Индекс Карновского у пациентов на момент проведения стереотаксического облучения

### 2.3 Хирургическое лечение гемангиобластом

Среди пациентов, которым было проведено стереотаксическое облучение гемангиобластом в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, у 104 (77%) в анамнезе было как минимум одно оперативное вмешательство по поводу гемангиобластомы различной локализации.

Показанием к хирургическому вмешательству гемангиобластом любой локализации являлись: выраженная неврологическая симптоматика, перифокальный отек, наличие кисты и значительных размерах солидной части. Удаление гемангиобластом сложной локализации сопряжено с риском кровотечения и нарастанием неврологического дефицита, поэтому при небольших труднодоступных гемангиобластомах микрохирургическое лечение имеет ограниченное значение. В настоящее время в основе хирургического удаления новообразований ЦНС лежит микрохирургический принцип, поскольку безопасное удаление опухоли можно реализовать с использованием микроскопа и соответствующего инструментария.

Значимым является представление о расположении опухоли с учётом ее кровоснабжения, консистенции и отношению к окружающим структурам и использование современных средств нейровизуализации и нейронавигации. При необходимости достаточно часто прибегают к интраоперационному мониторингу, что в настоящее время носит рутинный характер.

Разрез кожи и костно-пластическая трепанация осуществляются с учетом локализации новообразования. При субкортикальном расположении узла опухоли использовать необходимо максимально применять доступы через существующие свободные пространства и щели для минимальной тракции и травмы прилегающих структур головного мозга. При наличии кистозного компонента рекомендуется предварительно произвести его опорожнение.

К сожалению, при удалении гемангиобластом, особенно при значительных их размерах, достаточно редко возможно использование такого распространенного подхода как «кускование» в связи с интенсивным кровоснабжением и возможным кровотечением, а также из-за достаточно плотной консистенции этих опухолей. Необходимо тщательное выделение опухолевого узла с препаровкой и коагуляцией питающих сосудов с постепенным их пересечением под визуальным контролем. Важнейшим условием безопасного и радикального удаления опухоли и, соответственно благоприятного прогноза, является тщательное соблюдение

принципов гемостаза с применением биполярного пинцета и различных местных гемостатиков.

По окончании удаления необходимо проведение послойного ушивания тканей с соблюдением максимальной герметичности твердой мозговой оболочки.

При хирургическом лечении интрамедуллярных гемангиобластом использовались следующие подходы к ведению пациентов: микрохирургическое удаление опухоли; комбинация селективной эмболизации и последующего микрохирургического удаления и только селективная эмболизация. Микрохирургическое удаление опухоли проводилось под контролем нейрофизиологического мониторинга. Перед операцией необходимо было выявить особенности кровоснабжения гемангиобластом при помощи ангиографии.

Важным этапом является определение наличия сирингомиелитических кист при МР - исследованиях, а также наличии диффузного отека спинного мозга выше и ниже солидного компонента опухоли.

#### **2.4 Этапы хирургического лечения**

1. Предоперационная подготовка (изучение анамнеза, физикальное и инструментальное обследование, направленное на выявление возможных системных заболеваний или отклонение показателей системы кровоснабжения; МР-исследование с контрастным усилением соответствующего отдела ЦНС; в ряде случаев были применены методы предоперационной визуализации сосудистой анатомии опухоли (КТ, МРТ-ангиография, КТ-перфузия, прямая спинальная ангиография).
2. Позиционирование пациента и сопутствующие процедуры.
3. Нейрофизиологический мониторинг. В ходе хирургического вмешательства осуществляли непрерывный нейрофизиологический мониторинг для оценки сохранности моторной и соматосенсорной функции.
4. Рассечение мягких тканей, костно-пластическая трепанация или ламинэктомия.
5. Вскрытие твердой мозговой оболочки.

6. Удаление опухоли.
7. Послойное ушивание раны.
8. Закрытие раны

Хирургическая стратегия заключается в полной визуализации узловой части гемангиобластомы для ее полной резекции, для чего необходимо также идентифицировать плоскость диссекции. По ходу мобилизации опухоли определяются питающие артерии и коагулируются с последующим пересечением и удалением опухоли единым блоком. Субтотальная резекция гемангиобластомы нежелательна в связи с высоким риском кровотечения.

Макроскопически гемангиобластома имеет мягкую консистенцию, типичный темно-красный цвет с большим количеством патологических сосудов, часто сопровождается сопровождающими синингомиелическими кистами и выступают на поверхность спинного мозга после вскрытия мягкой мозговой оболочки. Характер удаления опухоли определяется наличием и соотношением солидного и кистозного компонентов, которые необходимо опорожнить перед удалением опухолевого узла. Рассечение спинного мозга при необходимости увеличения доступа к опухолевому узлу, проводится циркулярно по краю видимой части гемангиобластомы. Опухоль, во избежание кровотечения, лучше удалить без предварительного кускования. При удалении опухоли необходимо с большой осторожностью и тщательностью, коагулировать питающие артерии, особенно проходящие по передней поверхности опухоли. Для этого используются минимальные значения тока и интенсивное орошение места удаления опухоли; коагуляция проводится непосредственно у самого новообразования с обязательным контрольным осмотром кровоточащего сосуда после остановки кровотечения. При узловом удалении опухоли, желательно максимально отложить момент пересечения вен на окончание удаления, что к сожалению, затруднено при их расположении над узлом опухоли. Иногда целесообразно проводить коагуляцию пинцетом с небольшим расстоянием между его активными поверхностями. Особенности гемангиобластомы спинальной локализации, - в том, что они как правило имеют солидный узел, что облегчает использование принципа

удаления «en-bloc». Удаление опухоли должно сопровождаться максимальной осторожностью с особым отношением к питающим артериям передней поверхности узла новообразования. Тотальное удаление удалось выполнить в абсолютном большинстве случаев, остатки опухоли выявлены только в нескольких случаях при вентральной локализации узла гемангиобластомы и плотных сращениях участков опухоли с питающими сосудами и при выраженном рубцово-спаечном процессе в месте бывших ранее кровоизлияний. Закрытие операционной раны должно осуществляться послойно, по возможности с наложением швов на арахноидальную оболочку.

Мультимодальный интраоперационный мониторинг, сочетающий исследование моторных вызванных потенциалов (МВП) и сомато-сенсорные вызванные потенциалы (ССВП) имеет критическое значение для выявления и предотвращения неврологического дефицита в послеоперационном периоде. Применение нейрофизиологического мониторинга позволяет прекратить хирургическое вмешательство в случае ухудшения неврологического статуса.

Использование интраоперационной видеоангиографии с индационином зеленым являлось дополнительной опцией визуализации сосудистой анатомии опухоли в режиме реального времени, что позволило провести быструю идентификацию артерий, питающих гемангиобластомы и ускорило процесс резекции опухоли, снижая вероятность интра- и послеоперационных осложнений; обеспечивая также высокую степень контроля полноты резекции опухоли, что также способствовало уменьшению вероятности послеоперационных осложнений, и необходимости повторной операции в случае, если резекция опухоли была неполной.

Комбинированный метод лечения заключался в выполнении предварительной эмболизации опухоли с последующим микрохирургическим удалением для сведения к минимуму рисков интраоперационного кровотечения. Важнейшими моментами при этом являются показания к выполнению комбинированной методики и временной интервал между этапами лечения, который не должен превышать 48 часов. Комбинированное лечение выполняется у

пациентов, с крупными гемангиобластомами. Комбинированная методика лечения способствует более легкому течению операции вследствие существенного уменьшения кровоточивости опухоли, улучшению визуализации и менее сложной процедуре выделения опухоли из окружающих тканей. Эмболизация опухолей позволила в большинстве случаев избежать дальнейшего ухудшения неврологического статуса. Потенциальная безопасность такого вмешательства зависит от таких факторов как размер и расположение опухоли, а также вовлеченные в формирование гемангиобластомы сосуды [2].

### **2.5 Комбинированный подход в лечении гемангиобластом**

В большинстве случаев гемангиобластоме удается удалить радикально (в том числе единым блоком, для предотвращения развития кровотечения в связи с высокой скоростью кровотока). Поэтому спорадические гемангиобластомы, для которых характерен солитарный характер поражения, реже нуждаются в проведении стереотаксического облучения. После субтотальной резекции опухоли в 66 случаях (8,3%) потребовалось проведение адъювантной лучевой терапии. 732 опухоли были облучены без проведенного ранее оперативного вмешательства, 104 ранее перенесли оперативное вмешательство по поводу гемангиобластомы в связи с наличием у пациентов множественных опухолей.

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- опухолей имели спинальную локализацию (4 на шейном уровне и 3 на грудном отделе позвоночника), 3 - опухоли располагались в хиазмально-селлярной области (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика пациентов с 47 гемангиобластомами, проведенным субтотальное удаление опухоли

Локализация	Опухоли, ассоциированные с БГЛ	Спорадические опухоли
Супратенториально	3 (6,4%)	0
Субтенториально	10 (21,3%)	27 (57,5%)
Шейный отдел	2 (4,2%)	2 (4,2%)
Грудной отдел	3 (6,4%)	0

Индекс Карновского на момент проведения оперативного вмешательства в среднем составил 60 (ИР 50-80). У 12 пациентов с интракраниальными гемангиобластомами перед микрохирургическим удалением опухоли была проведена шунтирующая операция для разрешения признаков внутричерепной гипертензии.

У большинства пациентов с гемангиобластомами задней черепной ямки неврологический дефицит проявлялся признаками общемозговой симптоматики (головная боль), мозжечковой симптоматикой и бульбарными 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 неврологической статус остался на прежнем уровне.

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

Неврологический дефицит проявлялся глазодвигательными нарушениями, снижением остроты зрения и ограничением полей зрения. У 1 пациента после операции отмечен частичный регресс глазодвигательный нарушений, у 1 пациента неврологический статус был на прежнем уровне, у 1 пациента отмечено нарастание зрительный 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, снижение силы в конечностях различной степени выраженности, нарушение функций тазовых органов у 2 пациентов.

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%. Клинически после операции снижение силы в конечностях и появление нарушение функций тазовых органов. У 2 пациентов ИК остался на дооперационном уровне.

Динамика Индекса Карновского у 47 пациентов с гемангиобластомами после субтотального удаления представлена в таблице 4.

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%)

## 2.6 Диагностика при отсутствии гистологической верификации

При отсутствии предшествующей операции и гистологической верификации опухоли на основании принятых клинических (отягощенный наследственный анамнез – наличие у родственников БГЛ, поражение органов мишеней, множественный характер поражения, соответствующая клиническая картина) и нейровизуализационных характеристик.

Характерные особенности или патогномичные признаки гемангиобластом при МРТ и КТ:

1. Определяются в форме узла, часто имеют множественный характер поражения.
2. Типичная локализация в подавляющем большинстве случаев субтенториально).
3. Смещает прилежащее вещество мозга, ликворные пространства и сосуды.
4. Имеет четкую границу с прилежащим веществом мозга.

5. Часто визуализируются крупные сосуды и кисты в опухоли (стенки кист не накапливают контрастное вещество).
6. Гомогенный вид солидной части ГАБ как при МРТ, так и при КТ.
7. Интенсивное и гомогенное накопление контрастного вещества (при МРТ и КТ).
8. При неverified гистологически опухоли во всех сомнительных ситуациях проводились дополнительные нейровизуализационные исследования, чаще всего СКТ-перфузия (Рисунок 4).

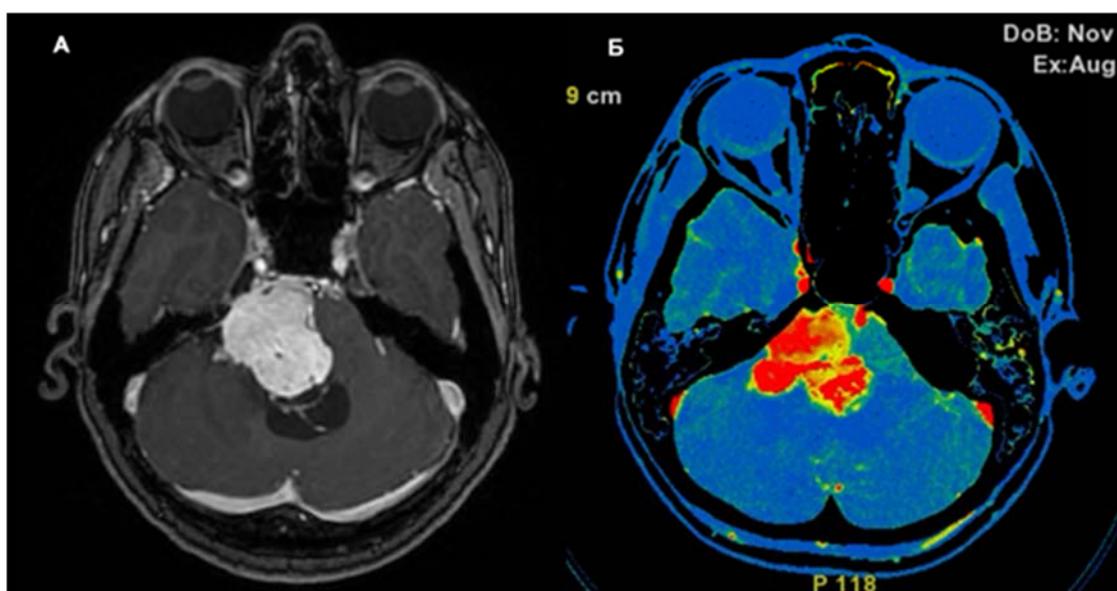


Рисунок 4 – А. МРТ в режиме T1 после внутривенного контрастного усиления у пациентки с гемангиобластомой парастволовой локализации справа визуализируется солидного строения опухоль с выраженным контрастированием. Ствол мозга компремирован и смещен влево. Б. СКТ-перфузия демонстрирует опухолевый узел с высокими показателями скорости (CBF) и объема (CBV) кровотока в опухоли: CBF 780.7 мл/100 гр./мин, CBV - 45.6 мл/ 100 гр. В визуальном неизменном веществе левой гемисферы мозжечка CBF 27.26 мл/100 гр./мин, CBV 1.14 мл/ 100 гр. Представлена перфузионная карта по CBV (Б)

## 2.7 Показания и противопоказания к облучению

Проведение лучевой терапии требует подтверждения диагноза, который может быть подтвержден гистологически (по результатам предшествующей операции) или по клиничко-рентгенологическим данным (типичная картина

гемангиобластомы по данным методов нейровизуализации, наличие отягощенного семейного анамнеза, установленный диагноз БГЛ).

Показания к лучевой терапии у данных пациентов мы разбили на три уровня: 1 - показания к проведению лечения; 2 - показания к облучению; 3 - показания к лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования. 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 связан с наличием крупного кистозного компонента в опухоли, внутричерепная гипертензия, двигательные нарушения, необходимость в гистологической верификации, возможность безопасно уменьшить объем опухоли с радиотерапевтического до радиохирurgicalического. 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.

Показания к проведению стереотаксической лучевой терапии представлены на рисунке 5.

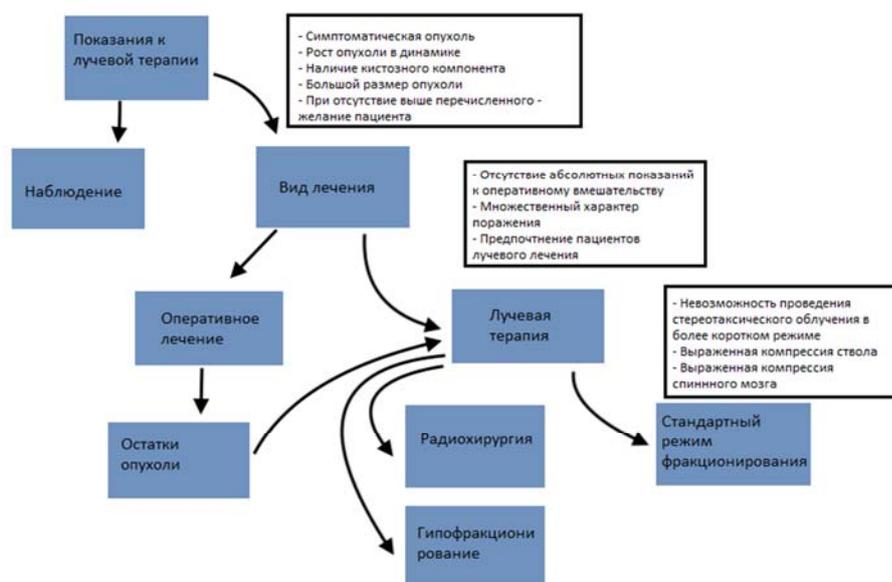


Рисунок 5 – Алгоритм определения показаний к лучевой терапии

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.

## 2.8 Обследование перед облучением

До проведения облучения все пациенты проходили определенный набор обследований: общий клинический осмотр радиотерапевта, топометрическую МРТ головы или соответствующего отдела спинного мозга до и после контрастного усиления, общий и биохимический анализ крови, при необходимости – осмотры неврологом, отоневрологом, нейроофтальмологом или другими специалистами. Топометрическая МРТ проводилась на сканерах с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Тл в режимах T1, T2, T2FLAIR и 3D SPGR (без и с контрастным усилением и толщиной срезов не более 1,5 мм). Высокая пространственная

разрешающая способность данного исследования вносит свой вклад в прецизионность облучения. При локализации опухоли в шейном и верхне-грудном отделах спинного мозга для улучшения совмещения изображений в системах планирования МРТ проводилась в условиях индивидуальной фиксации (вакуумный матрас, подголовник, термопластическая маска). Пример такой фиксации изображен на рисунке 6.



Рисунок 6 – Проведение топометрической МРТ шейного отдела спинного мозга в условиях индивидуальной фиксации (вакуумный матрас, подголовник и термопластическая маска) на плоской деке

## 2.9 Методика проведения стереотаксического облучения

Процесс лечения на аппарате КиберНож (Рисунок 7) или на линейных ускорителях (Новалис, TrueBeam STx и Примус) разделен на несколько этапов:



Рисунок 7 – Аппарат CyberKnife M6 (Accuray)

### 1. Иммобилизация пациента

Цель иммобилизации пациента – обеспечить воспроизводимость положения и неподвижность области интереса во время сеанса облучения. При лечении на современных линейных ускорителях благодаря наличию современной системы рентгеновской навигации и возможности контроля положения области интереса в процессе облучения, требования к жесткости фиксации менее строгие, чем при стереотаксическом облучении на других установках, например, на аппарате ГаммаНож. Тем не менее, использование современных устройств фиксации необходимо и расширяет возможность проведения стереотаксического конформного облучения патологических, в том числе и множественных очагов.

При облучении интракраниальных мишеней для иммобилизации пациента используются термопластические индивидуальные фиксирующие маски. Так как положение пациента и мишени постоянно отслеживается во время лечения, нет

необходимости использовать маски с ребрами жесткости. Для большинства пациентов применяются U-образные маски толщиной 2,4 мм, со стандартной перфорацией без дополнительных усилений.

При изготовлении маски пациенту подбирается один из шести имеющихся подголовников, максимально соответствующий форме его головы и шеи. Если подобрать подходящий подголовник из имеющихся в наборе оказывается невозможно, пациенту изготавливается индивидуальный одноразовый подголовник.

При стереотаксическом облучении экстракраниальных мишеней (очагов в области спинного мозга) применяется иммобилизация с помощью вакуумного матраса, который при откачивании воздуха затвердевает и сохраняет форму тела пациента. Для лучшей фиксации и ограничения поворотов вокруг оси тела больного используется подставка под колени.

## 2. Проведение КТ-сканирования пациента

Информация, получаемая при сканировании пациента на рентгеновском компьютерном томографе, используется для решения трех основных задач: для расчета дозовых распределений, для генерирования навигационных DRR и в меньшей степени для определения (уточнения) контуров мишени и критических структур.

При лечении на аппарате ГаммаНож КТ-сканирование пациента не требуется.

В отделение радиотерапии НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко установлен 16-ти срезовый компьютерный томограф Optima CT-580 (General Electric), оснащенный столом с плоской декой. Исследование пациента проводится в том же положении и с использованием тех же средств иммобилизации, что и последующее лечение. Во время КТ-сканирования, как и во время облучения на этом аппарате, пациент должен лежать на спине. Это – обязательное требование системы навигации. КТ-исследование области интереса выполняется обычно сразу же после изготовления фиксирующих приспособлений (Рисунок 8). Толщина среза обычно 1,25 мм.



Рисунок 8 – КТ сканирование в термопластической маске перед облучением

### 3. Планирование облучения

Создание плана — это наиболее сложный этап в лечении пациентов, во время которого формируется объем мишени, определяется доза облучения, выбирается методика подведения дозы, анализируется дозовое распределение, оцениваются риски лучевых повреждений. На первом этапе происходит передача медицинских изображений в систему планирования. Далее проводится выравнивание и совмещение всех импортированных исследований. После подготовки исходных данных проводится определение контуров мишени и критических структур.

Объем мишени определялся по данным топометрического МРТ-исследования в разных режимах (T1 с контрастным усилением и без, T2) и при необходимости - СКТ-ангиографии (Рисунок 9).

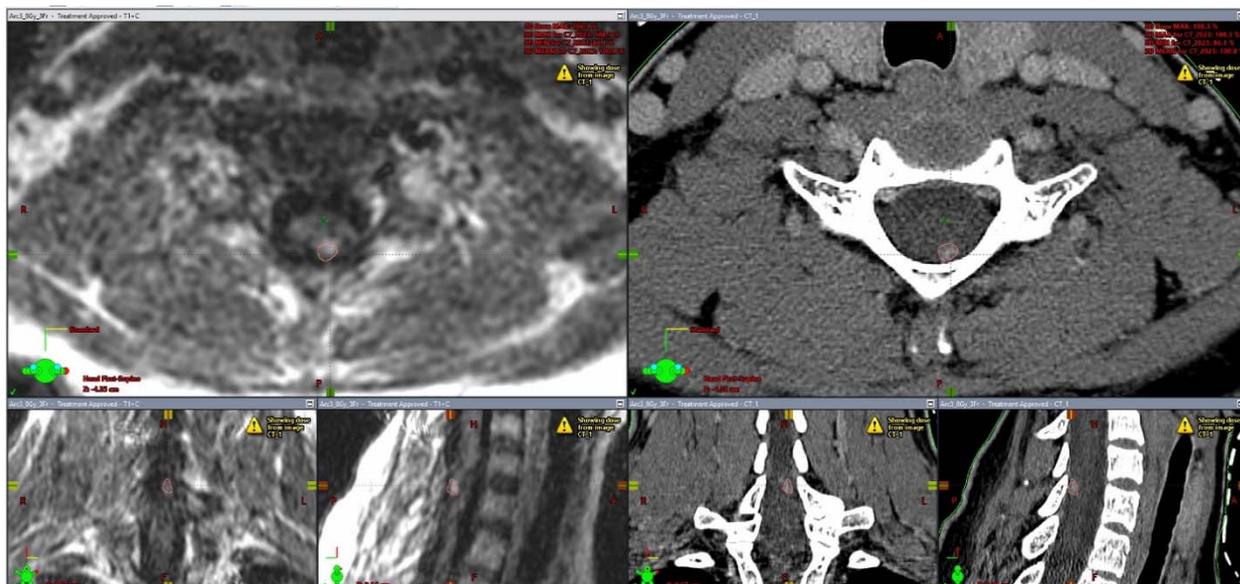


Рисунок 9 – Совмещение данных МРТ и КТ-ангиографии в системе планирования «Eclipse»

В некоторых случаях была использована дооперационная МРТ для наиболее точной оценки объема мишени. Для всех интракраниальных патологий оконтуриваются: глазные яблоки, зрачки (или весь передний полюс глаза), зрительные нервы, хиазма, ствол головного мозга, улитка, при спинальной локализации: спинной мозг, а также иные критические структуры в зависимости от уровня поражения.

В объем облучения включался солидный компонент опухоли. Кистозный компонента опухоли не включался в объем облучения, за исключением тех случаев, когда кистозный компонент располагался в центре солидного компонента опухоли. При спинальной локализации, сирингомиелические кисты также не были включены в объем облучения. Крупные питающие сосуды исключались из объема облучения.

Далее определялся режим фракционирования и разовая доза, зависящая от (Рисунок 10): общего объема, количества и формы мишеней; расположения относительно критических структур; величины дозы; возникающей нагрузки на здоровые ткани; общего состояния пациента.



Рисунок 10 – Пример плана стереотаксического облучения в системе планирования «MuPlan» гемангиобластомы на уровне С6-7 позвонков

В таблице 5 указаны допустимые нагрузки (Гр) за фракцию на некоторые критические структуры при разных режимах фракционирования [100]:

Таблица 5 – Допустимые нагрузки (Гр) за фракцию на некоторые критические структуры при разных режимах фракционирования [100]

Количество фракций	Спинальный мозг	Ствол	Головной мозг	Зрительные пути
1	$D_{0.035\text{мм}} \leq 14\text{Гр}$ , $V_{10\text{Гр}} < 0.35\text{мм}$	$D_{0.5\text{мм}} < 15\text{Гр}$	$D_{10\text{см}^3} < 12\text{Гр}$	$D_{0.2\text{мм}} < 8-10\text{Гр}$
3	$D_{0.035\text{мм}} \leq 22,5\text{Гр}$ , $V_{15,9\text{Гр}} < 0.35\text{мм}$	$D_{0.5\text{мм}} < 23\text{Гр}$	$D_{20\text{см}^3} < 20\text{Гр}$	$D_{0.2\text{мм}} < 15,3\text{Гр}$
5	$D_{0.035\text{мм}} \leq 28\text{Гр}$ , $V_{22\text{Гр}} < 0.35\text{мм}$	$D_{0.5\text{мм}} < 31\text{Гр}$	$D_{20\text{см}^3} < 24\text{Гр}$	$D_{0.2\text{мм}} < 25\text{Гр}$

#### 4. Процесс лечения

Укладка и фиксация пациента на столе осуществляется при помощи соответствующих приспособлений (подголовника, термопластической маски или вакуумного матраса). Далее процедурный стол устанавливается в положение, когда перекрестье центрированных лазеров примерно совпадает с центром облучения, заданным в планирующей системе. После выполнения рентгеновских снимков и коррекции положения пациента с помощью навигационной системы, оператор получает разрешение начать лечение. Длительность сеанса зависит от количества мишеней, их формы и объема, размера коллиматора, разовой дозы и пр. и составляет от 15 до 120 минут. Во время сеанса ведется непрерывное видеонаблюдение за пациентом и работой аппарата (Рисунок 11).

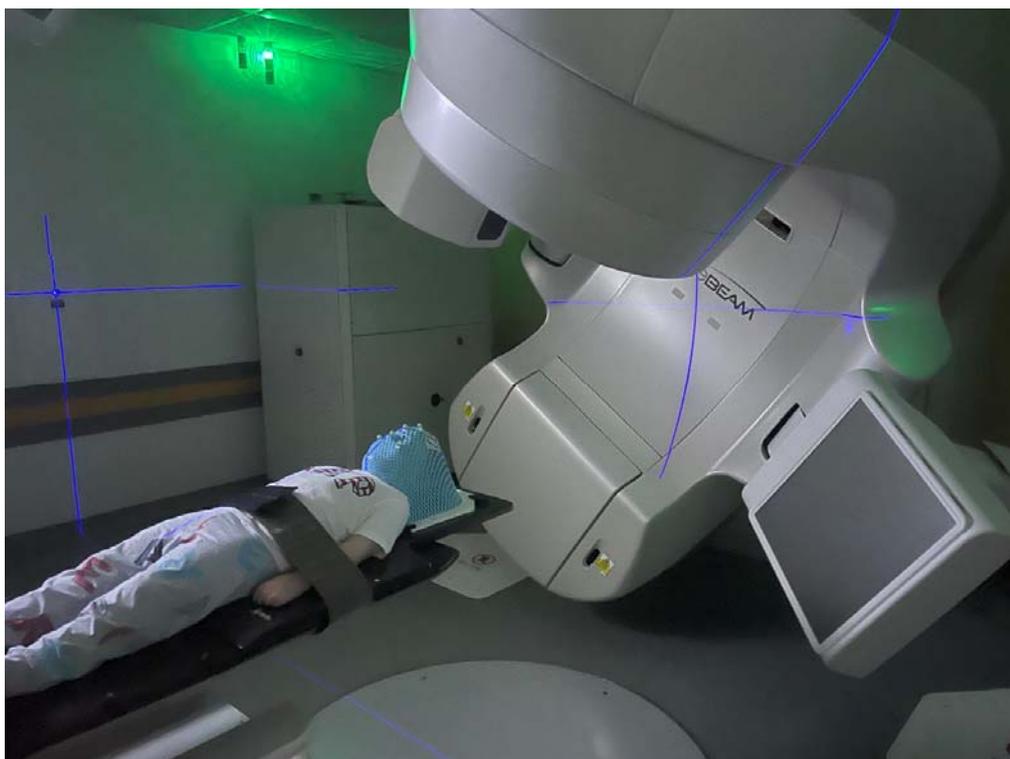


Рисунок 11 – Реализация стереотаксического облучения на линейном ускорителе TrueBeam STx (Varian)

#### 2.10 Применение СКТ-ангиографии в условиях индивидуальной фиксации

Применение высоких разовых доз ионизирующего излучения налагает дополнительные требования к формированию плана облучения и проведения контроля качества его проведения: при планировании стереотаксического

облучения необходимо использование КТ- и МРТ-изображений хорошего качества с тонкими срезами (не более 1,5 мм) в формате DICOM, обеспечение высокой конформности дозового распределения с резким градиентом дозы за пределами мишени, технических средств для точного подведения дозы. Стереотаксическое облучение при спинальной патологии проводится с использованием средств иммобилизации для обеспечения воспроизводимости положения тела и мишени и неподвижности области интереса. Для этого используются вакуумные матрасы и индивидуальные термопластические маски при патологии в шейном отделе позвоночника или их комбинация (Рисунок 12).



Рисунок 12 – Проведение СКТ-ангиографии в индивидуальных иммобилизационных устройствах (термопластическая маска – слева; вакуумный матрас - справа)

Для облучения мишеней, расположенных в шейном отделе, пациенту изготавливалась термопластическая индивидуальная маска, что позволяло минимизировать изменения положения головы в процессе лечения. Объем мишени и критических структур определялся по нескольким сериям изображений различной модальности. Современные системы планирования кроме основного КТ-исследования позволяют использовать для оконтуривания дополнительные, чаще всего магнитно-резонансные (МРТ) исследования. При наличии мелких очагов (например, гемангиобластом), в особенности если они расположены непосредственно в спинном мозге, лучше проводить КТ-исследование с контрастом (КТ-ангиография) с шагом сканирования 0,625 мм, так как это дает возможность

корректировать положение мишеней по КТ и исключить влияние неточности совмещения изображений. КТ-сканирование пациента должно проводиться в том же положении и с использованием тех же средств иммобилизации, что и лечение. Если мишеней несколько, - совмещение проводится в пределах каждой зоны интереса отдельно.

Проводилось сканирование на современных МР-томографах с широкой апертурой непосредственно с использованием систем фиксации и иммобилизации и на терапевтической деке, что позволяло максимально воспроизводить положение пациента во время лечения и таким образом минимизировать возможную ошибку позиционирования и максимально облегчить совмещение изображения при проведении планирования облучения. При уточнении границ патологического очага возможно использование и других средств нейровизуализации, таких как перфузионные исследования, особенно при планировании повторного облучения гемангиобластом.

При лечении спинальных пациентов на аппарате КиберНож навигация осуществлялась в режиме слежения за позвоночником. Средняя погрешность для данного метода в соответствии со спецификацией производителя составляет менее 0,52 мм. Особенности применения данной системы являются: облучение без жесткой фиксации с использованием собственно костных структур позвоночника для нацеливания с высокой точностью; автоматическое отслеживание, обнаружение и коррекция изменений положения мишени во время лечения; возможность точного подведения дозы к любому отделу позвоночника без ограничений.

Система наведения позволяет учитывать нелинейные деформации, что упрощает укладку пациентов и ускоряет процедуру лечения. Сеанс облучения в зависимости от количества мишеней, их формы и объема, числа фракций и подводимой дозы варьируется от 20 до 75 мин. При этом за больным и работой аппарата ведется постоянное видеонаблюдение.

Для улучшения визуализации сосудистых мальформаций (АВМ, ДАВФ) и высоко кровоснабжаемых новообразований (гемангиобластома и др.) спинного

мозга при планировании стереотаксического облучения возможно использовать компьютерно-томографическую ангиографию.

В рамках проводимой научной работы был разработан протокол исследования. Все исследования проводились на рентгеновском компьютерном томографе компании «Дженерал Электрик» GE Optima -450 (64-срезовая система). Всем пациентам для улучшения и упрощения процессов совмещения КТ и МРТ данных, необходимых для выполнения прецизионной лучевой терапии, исследование проводится в идентичном фиксирующем устройстве, включающем вакуумный матрас, подголовник, индивидуальную термопластическую маску или их комбинацию на плоской деке, при одном и том же положении больного на столе диагностического аппарата и линейного ускорителя. Все условия полностью совпадают с требованиями предстоящего лечения (стереотаксического облучения).

В ходе СКТ –ангиографии внутривенно болюсно вводился йодсодержащий контрастный препарат (с концентрацией 350 мг/мл) из расчета 1 мл/кг веса пациента со скоростью 4,5 мл/сек. Использовалась минимальная толщина томографического среза, равная 0,625 мм.

Диагностический СКТ –ангиографический протокол состоял из мультифазного сканирования по следующей методике: нативное обзорное исследование области интереса (для определения и локализации зоны интереса); КТ-АГ исследование в артериальную фазу с использованием автоматической детекции концентрации контрастирующего агента в артериальной системе; КТ-АГ исследование в отсроченную фазу (через 10 секунд после окончания второго, основного, сканирования); при гемангиобластомах выполняется только артериальная фаза (без отсроченной фазы), так как хорошо визуализируется солидная часть новообразования.

Затем проводится 3D обработка полученных СКТ ангиографических данных с построением сосудистых структур отдельно и в совмещении с костными образованиями позвоночника.

Применение дополнительно к МР-томографии с контрастным усилением СКТ-ангиографии при сосудистой патологии спинного мозга позволило повысить

качество визуализации как самого патологического образования, будь то клубок патологических сосудов (при АВМ) или опухолевый узел, так и приводящих артериальных сосудов, дифференцировка которых по данным МРТ в большинстве случаев затруднена. Использование идентичных условий сканирования и последующего лечения пациентов позволяет существенно ускорить процесс радиологического 3D планирования и более точно оконтуривать и облучать зону интереса с минимальным риском включения в зону облучения окружающих (особенно спинной мозг) тканей. Следует отметить высокую информативность КТ сканирования, которое обеспечивается как быстротой проведения процедуры (снижает риск появления двигательных артефактов, типичных для МРТ), так и высокой разрешающей способностью с субмиллиметровой реконструкцией на фоне высокой контрастности костных и мягкотканых структур.

### 2.11 Параметры проводимого 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 6.

Дозиметрические параметры облучения опухоли представлены в таблице 7. Средний объем спинальной ГАБ (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 6 – 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

Таблица 7 – Дозиметрические параметры облучения гемангиобластом различной локализации

Характеристика	Значение Среднее (интервал)	Количество опухолей
Объем мишени	0,99 см <sup>3</sup> (0,0002-79,62 см <sup>3</sup> )	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.

В период проведения данного исследования, в отделении радиотерапии НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко изменился подход к облучению гемангиобластом.

Суммарная очаговая доза при облучении гемангиобластомы в режиме радиохирургии была увеличена с 14-16 Гр до 18-20 Гр в зависимости от локализации и нагрузки на критические структуры на основании существующих международных рекомендаций.

## 2.12 Катамнестическое наблюдение

При катамнестическом наблюдении за пациентами мы придерживались следующего порядка проведения контрольных обследований: каждые 6 месяцев в течение первого года после лечения, далее каждый год после облучения.

В сомнительных ситуациях или при необходимости более тщательного нейровизуализационного и/или клинического контроля назначались дополнительные обследования.

Стандартное обследование включало в себя МРТ без и с контрастным усилением (с предоставлением снимков в электронном виде в формате DICOM), клиническое обследование, оценка неврологического статуса.

При болезни Гиппеля-Линдау назначались дополнительные исследования определения поражения других органов-мишеней (осмотр офтальмолога, включающий обязательный осмотр глазного дна, МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза с контрастом или СКТ ОБП и ОМТ с контрастом, осмотр онколога, уролога, эндокринолога и обязательно семейного генетика).

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, соответствующий 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-вольюметрии – ситуация расценивалась, как уменьшение.

Таким образом, следующие возможные варианты нейровизуализационного ответа на лечение определялись следующим образом (Таблица 8).

Таблица 8 – Критерии нейровизуализационной оценки ответа солидного компонента опухоли

Ответ	Критерий ответа
Частичный ответ	опухоль – в прежних контурах/уменьшение объема
Стабилизация	опухоль – в прежних контурах/объем без динамики
Продолженный рост	рост опухоли за прежние контуры

Отдельно от солидного компонента опухоли проведена оценка кистозного компонента в опухоли после стереотаксического облучения (Таблица 9).

Таблица 9 – Критерии нейровизуализационной оценки кистозного компонента опухоли

Ответ	Критерий ответа
Частичный ответ	уменьшение или полный регресс кисты
Стабилизация	киста – объем без динамики
Продолженный рост	киста – увеличение объема
Появление новых кист	появление новых кист, не выявленных на момент проведения стереотаксического облучения

### 2.13 Статистический анализ

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  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕАНГИОБЛАСТОМ

### 3.1 Контроль опухолевого роста

Контрольные нейровизуализационные данные были доступны для 705 опухолей. Период наблюдения составил от 3 до 221 месяцев. Продолженный рост опухоли был выявлен в 13 случаях. Таким образом, 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 (БРВ), рассчитанный по методу Каплана-Майера, представлен на рисунке 13.

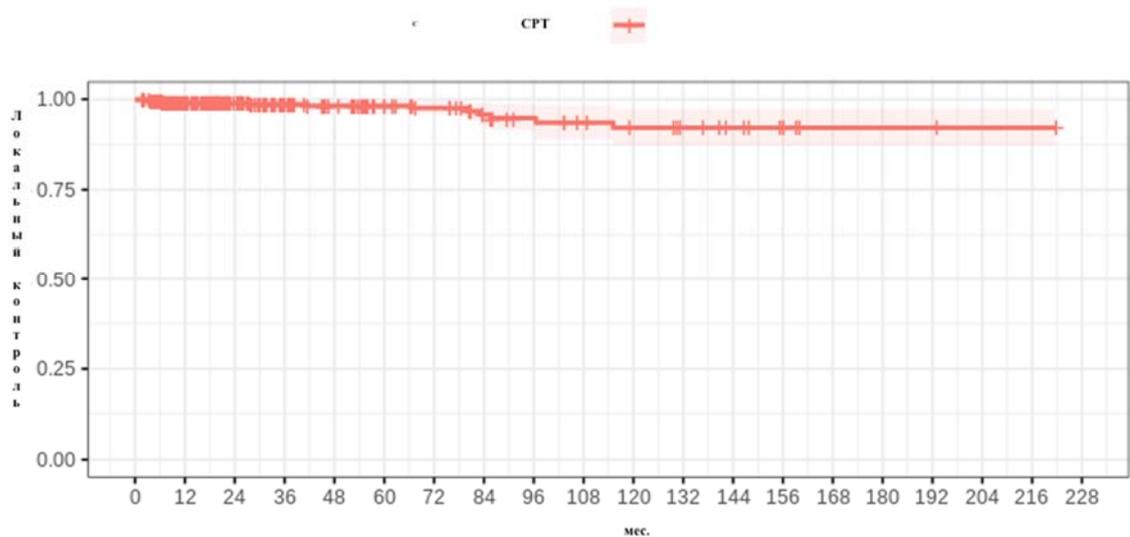


Рисунок 13 – Безрецидивная выживаемость после стереотаксического облучения гемангиобластом ЦНС

Оценка влияние пола, ассоциации с болезнью Гиппеля-Линдау, наличия кист и сирингомиелии, перифокального отека на момент облучения, предшествующей операции, локализации, дозиметрических параметров (РОД, СОД), аппарата на котором проводилось облучение 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  $p < 0,05$ . Выявлена взаимосвязь между безрецидивной выживаемостью и объемом опухоли  $p < 0,023$  (ОР 1,05). При большем объеме опухоли вероятность рецидива выше. По результатам анализа оптимальным порогом для прогнозирования роста гемангиобластомы является объем мишени  $4,672 \text{ см}^3$ . При использовании этого значения чувствительность прогноза составляет 53,3%, специфичность - 96,7%, точность – 95,7%. Площадь ROC кривой равна 0,77 (Рисунок 14).

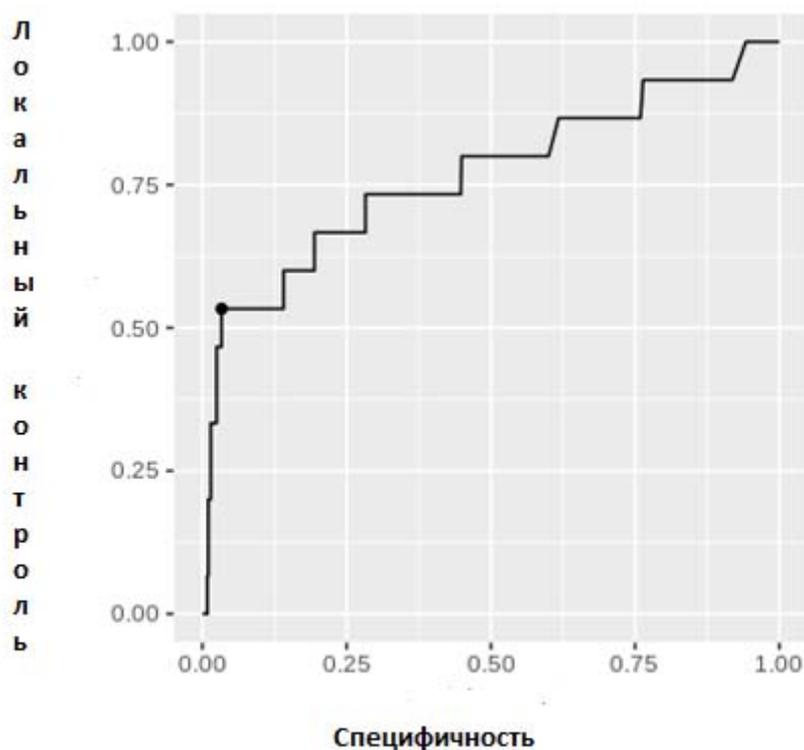


Рисунок 14 – ROC анализ прогноза роста гемангиобластомы после облучения в зависимости от объема

Также выявлена связь между безрецидивной выживаемостью и возрастом пациента на момент облучения  $p < 0,017$  (ОР 1,04). У молодых пациентов вероятность рецидива ниже. Взаимосвязь между безрецидивной выживаемостью в зависимости от аппарата на котором проводилось стереотаксическое облучение не выявлена (Рисунок 15). Выявленные различия статистически не значимы  $p < 0,57$ .

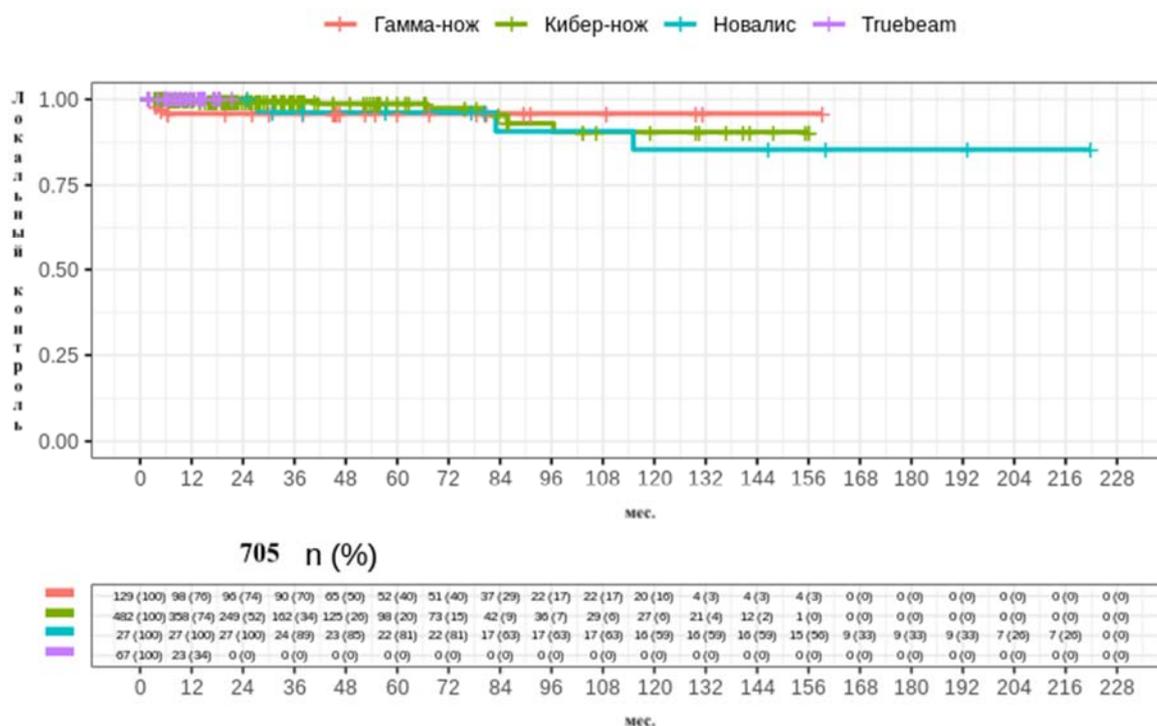


Рисунок 15 - Показатель безрецидивной выживаемости в зависимости от аппарата для проведения облучения. Различия статистически не значимы  $p < 0,57$

Взаимосвязь между безрецидивной выживаемостью и наличием кисты в опухоли до облучения не выявлена (Рисунок 16). Различия статистически не значимы  $p < 0,1$ .

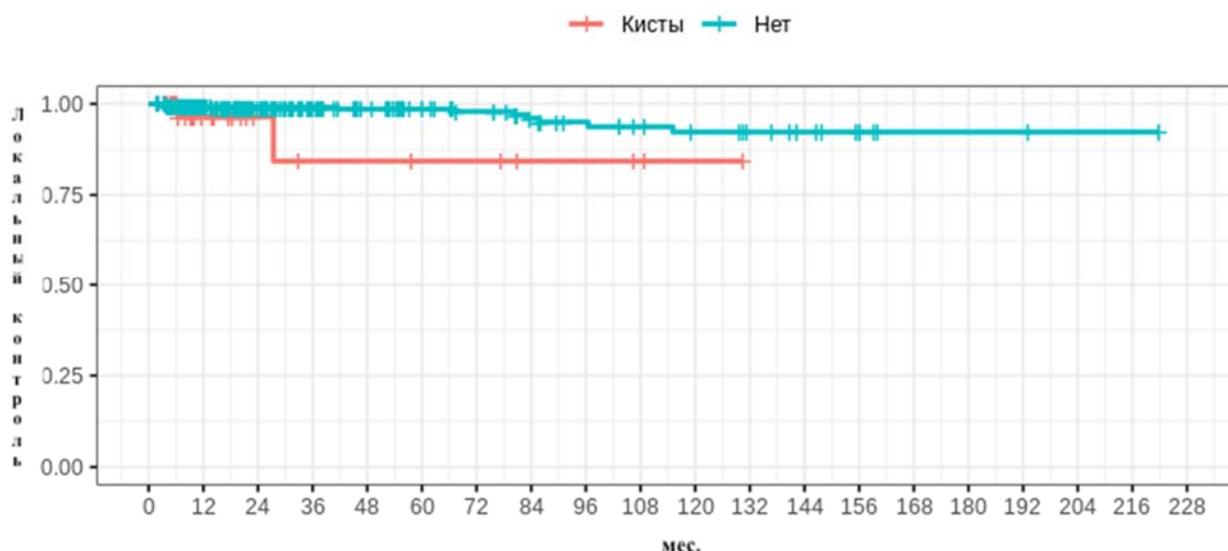


Рисунок 16 – Показатель безрецидивная выживаемости в зависимости от наличия кисты до облучения. Различия статистически не значимы  $p < 0,1$

Взаимосвязь между безрецидивной выживаемостью в зависимости от половой принадлежности пациента не выявлена  $p < 0,68$ .

Также оценивалось влияние сиригомиелии на момент проведения стереотаксического облучения на БРВ. Взаимосвязь между безрецидивной выживаемостью в зависимости от наличия сиригомиелии не выявлена  $p < 0,99$ .

При оценке влияния ассоциации болезни Гиппеля-Линдау с БРВ, выявлена взаимосвязь (Рисунок 17). Различия статистически значимы. Ассоциация опухоли с болезнью Гиппеля-Линдау является прогностически благоприятным фактором локального контроля опухоли после облучения ( $p < 0,001$ ).

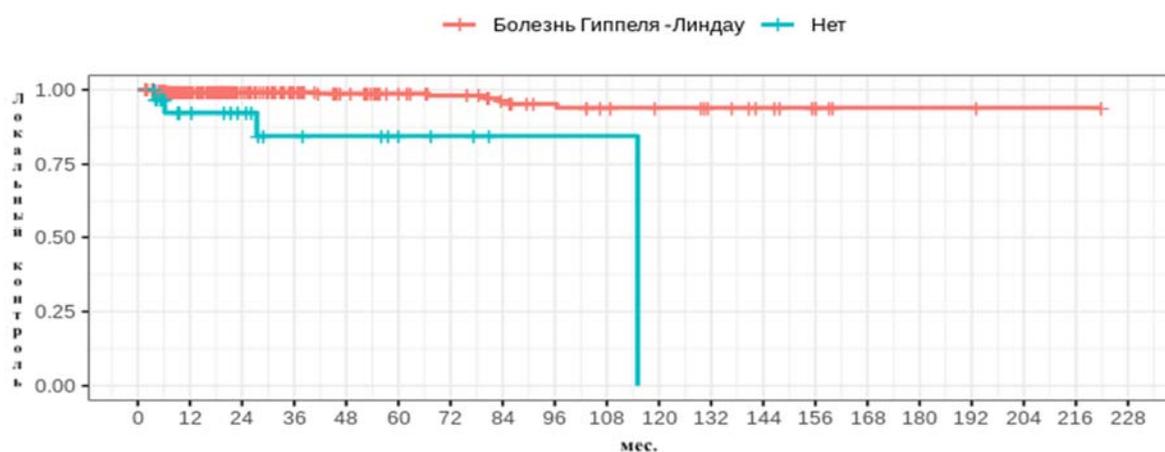


Рисунок 17 – Зависимость безрецидивной выживаемости от ассоциации опухоли с болезнью Гиппеля-Линдау. Спорадические опухоли являются прогностически неблагоприятным фактором БРВ

Взаимосвязь между безрецидивной выживаемостью и локализацией опухоли не выявлена (Рисунок 18 и 19). Нет достоверной связи между БРВ и интракраниальной и спинальной локализацией опухоли.

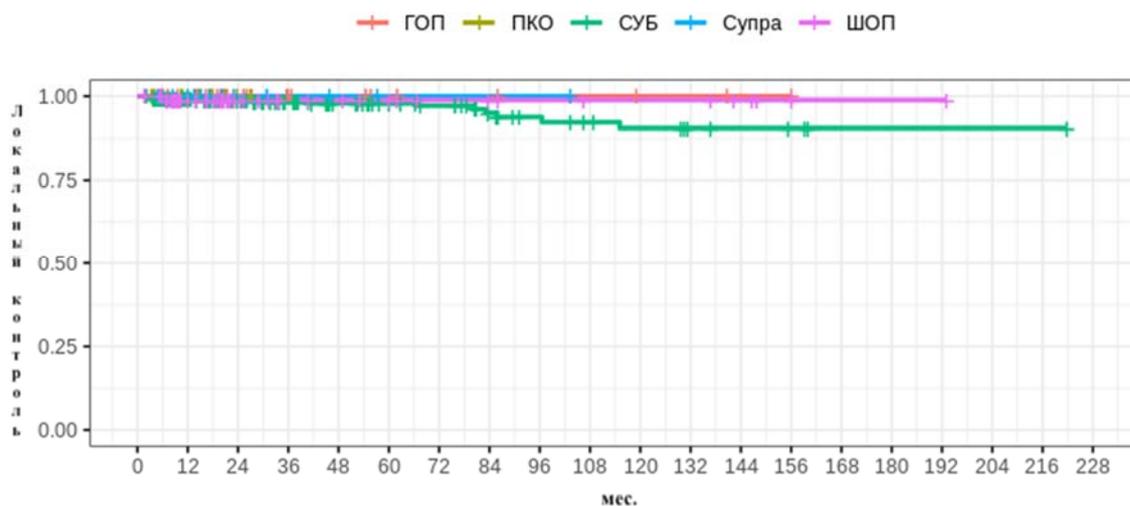


Рисунок 18 – Зависимость безрецидивной выживаемости от локализации опухоли. Различия статистически не значимы  $p < 0,96$



Рисунок 19 – Зависимость безрецидивной выживаемости от интракраниальной или спинальной локализации опухоли. Различия статистически не значимы  $p < 0,24$

Выявлено, что частичное удаление опухоли является неблагоприятным фактором безрецидивной выживаемости ( $p=0,001$ ), в связи с заведомо большим объемом опухоли и более высокой скоростью кровотока, что могло повлиять на невозможность радикального удаления опухоли (Рисунок 20). Большая часть опухолей, прошедших комбинированное лечение были спорадическими, что могло влиять на БРВ у пациентов данной группы.

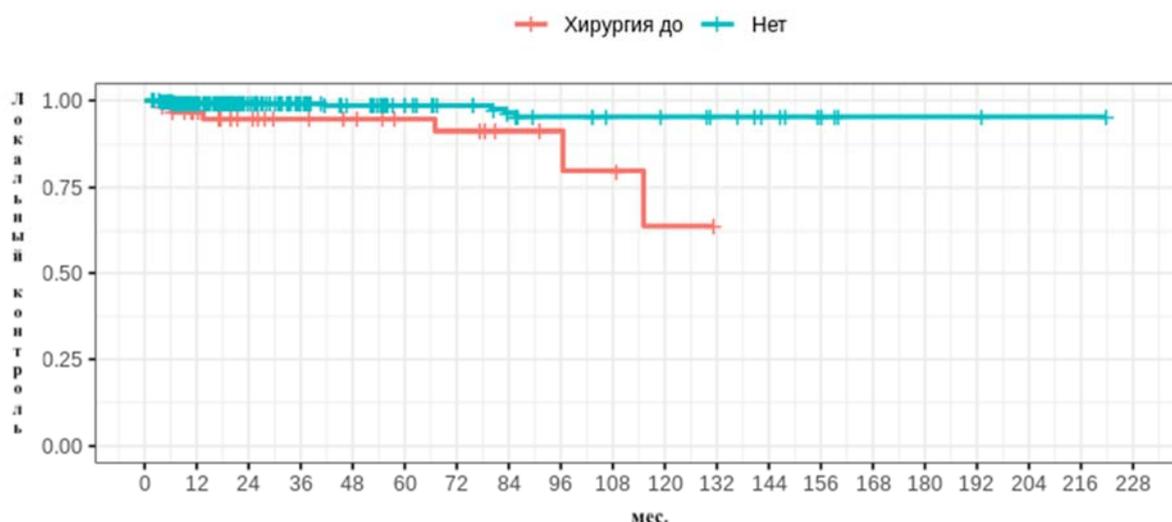


Рисунок 20 – Зависимость безрецидивной от факта оперативного вмешательства перед облучением. Различия статистически значимы  $p=0,001$ . Частичное удаление опухоли является неблагоприятным фактором безрецидивной выживаемости

Выявлена взаимосвязь между БРВ и режимом фракционирования. Различия статистически значимы  $p=0,008$  - гипо) и  $p=0,012$  - стандартный режим (Рисунок 21). При оценке зависимости безрецидивной выживаемости от режима фракционирования (РХ и СРТ) выявлена взаимосвязь (Рисунок 22), различия статистически значимы  $p=0,004$ . Радиохирургическое лечение является благоприятным фактором. ГАБ, пролеченные за 1 фракцию, были меньшего объема, реже имели кистозный компонент и/или перифокальный отек.

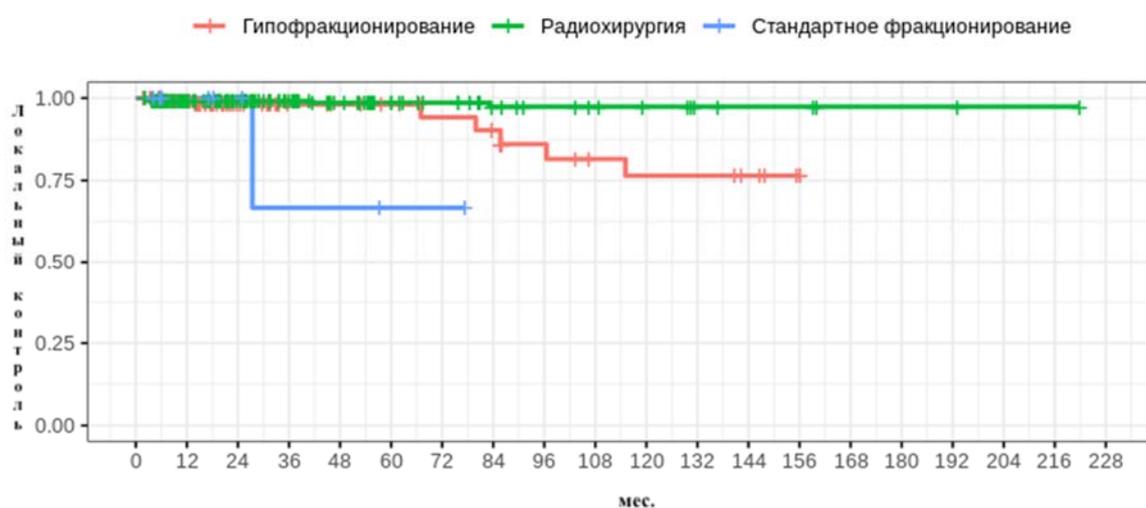


Рисунок 21 - Зависимость безрецидивной выживаемости от режима фракционирования. Различия статистически значимы  $p=0.008$  (гипо) и  $p=0.012$  (стандартный режим). Радиохирургическое лечение является благоприятным фактором контроля опухолевого роста

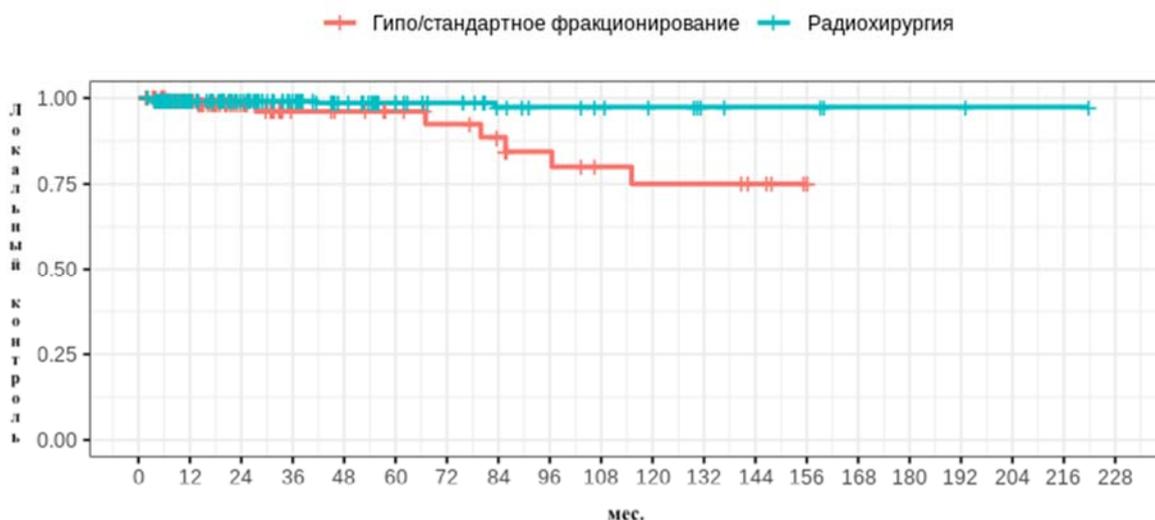


Рисунок 22 – Зависимость безрецидивной выживаемости от режима фракционирования (РХ и СРТ). Различия статистически значимы  $p=0.004$ . Радиохирургическое лечение является благоприятным фактором БРВ

Среди группы пациентов со спинальными гемангиобластомами контроль опухолевого роста при среднем сроке наблюдения 48 (6–192) месяцев составил 99%. График безрецидивной выживаемости, рассчитанный по методу Каплана–Мейера, представлен на рисунке 22. 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 99%.

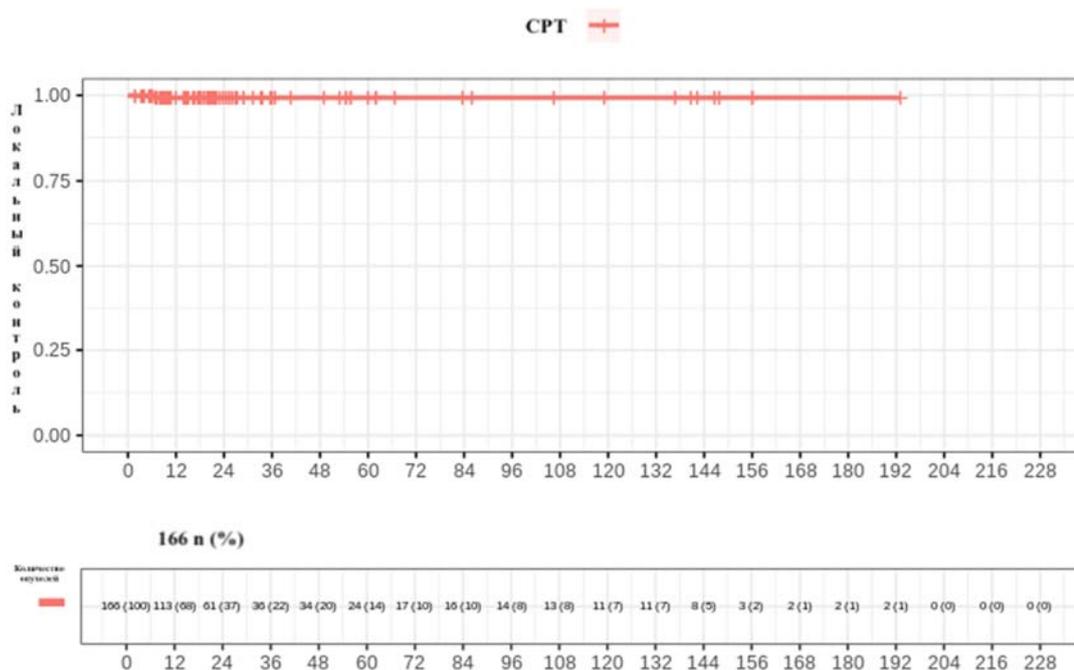


Рисунок 23 – Безрецидивная выживаемость после стереотаксического облучения гемангиобластомой спинальной локализации

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 24). Что можно объяснить большим объемом опухоли.

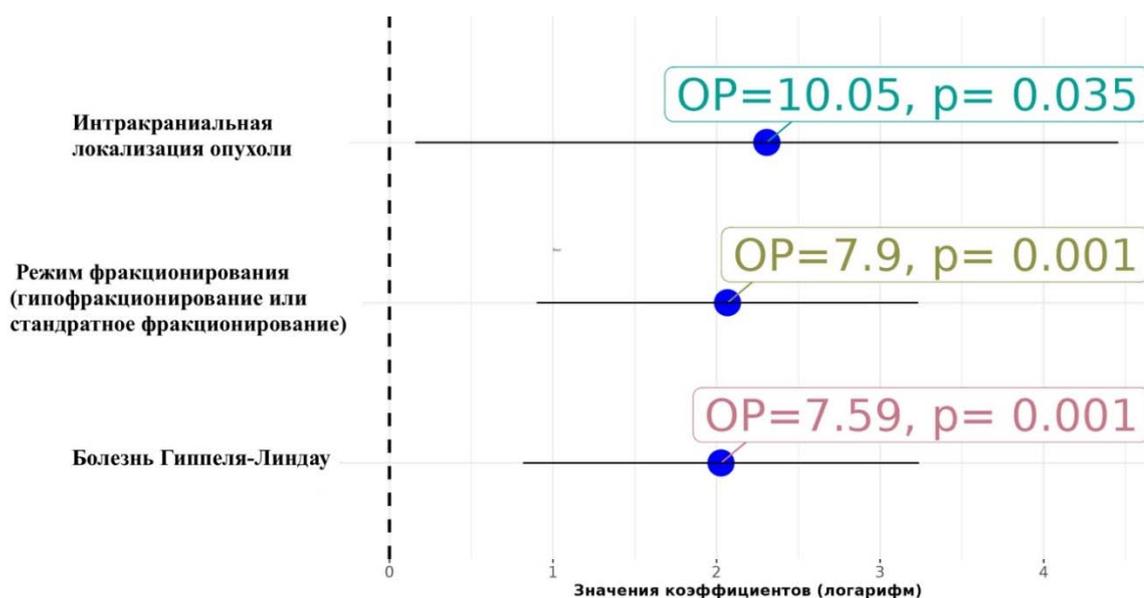


Рисунок 24 – Факторы, статистически значимо влияющие на безрецидивную выживаемость, определенные с помощью регрессии Кокса

### 3.2 Ответ опухоли на лечение

За период катamnестического наблюдения отмечено уменьшение 327 опухолей из 705. 364 опухоли остались в прежних размерах. Полного регресса опухоли не зафиксировано (Таблица 10).

Таблица 10 – Распределение пациентов по нейровизуализационному ответу 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%)

Пример пациента с частичным ответом гемангиобластом после проведенной стереотаксической радиохирургии через 99 месяцев представлен ниже.

### Клиническое наблюдение 1

Пациент К., 18 лет. Болезнь Гиппеля-Линдау. Оперирован по поводу гемангиобластомы в левой гемисфере мозжечка в 2018 году. Болезнь Гиппеля-Линдау. В 2019 году было проведено облучение гемангиобластомы на уровне С5-С6 позвонков с РОД 8 Гр до СОД 24 Гр на аппарате КиберНож. 4. Через 2 года после облучения по данным контрольной МРТ уменьшение размеров гемангиобластомы, регресс перифокального отека (Рисунок 25).

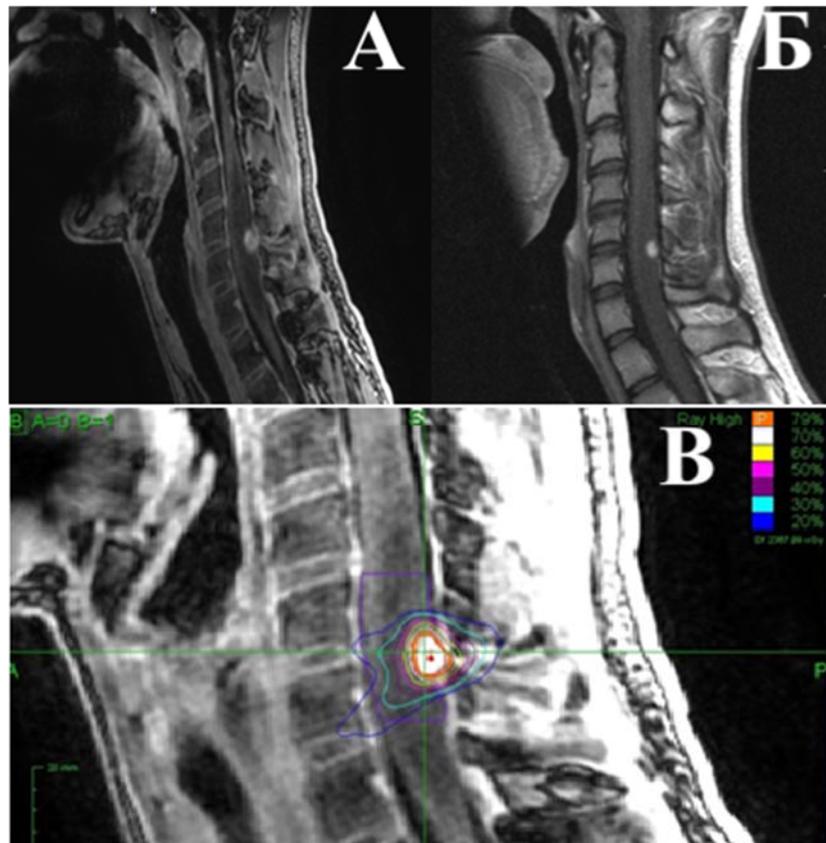


Рисунок 25 – Пример уменьшения гемангиобластомы через 2 года после облучения на уровне С5-6 позвонков. А – МРТ в режиме Т1 ВИ после контрастного усилением перед ЛТ (2019 г.); Б – контрольная МРТ в режиме Т1 ВИ после контрастного усиления (2021 г.); В – план стереотаксического облучения на аппарате КиберНож

## Клиническое наблюдение 2

Пациентка М., 29 лет. Болезнь Гиппеля-Линдау (при генетическом исследовании в 3-м экзоне был определен герминальный вариант с.475>Т (р.К159\*) в гетерозиготном состоянии, классифицированный как патогенная нонсенс-мутация (FATHMM 0.93). Манифестация заболевания в возрасте 19 лет, пробанд. Через некоторое время после появления головокружения, неустойчивости и шаткости при ходьбе при МРТ с контрастным усилением была выявлена и удалена гемангиобластома в правой гемисфере мозжечка в ноябре 2011 года. Повторное удаление в феврале 2018 года кистозной гемангиобластомы правой гемисферы мозжечка было проведено через 7 лет.

С октября 2020 года, в возрасте 29 лет, пациентка отметила резкое снижение зрения на правый глаз. При осмотре офтальмолога острота зрения справа 0,4 при неизмененных полях зрения. При МРТ головного мозга в декабре 2020 года выявлено объемное образование в области правого зрительного нерва, которое в режиме T1 ВИ после контрастного усиления образование активно накапливало контраст, в режимах T2 ВИ и T2 Flair имело гиперинтенсивный сигнал. МР-семиотика была характерна для гемангиобластомы, однако, с учетом нетипичной локализации, с целью уточнения диагноза, было выполнено СКТ-перфузионное исследование. На основании данных анамнеза и нейровизуализационного обследования установлен предположительный диагноз гемангиобластомы. Дифференциальный диагноз проводился между менингиомой и глиомой зрительного нерва.

Учитывая риски оперативного вмешательства, связанные с высокой вероятностью дальнейшего ухудшения зрения, было принято решение о проведении лучевой терапии.

В феврале 2021 года проведено стереотаксическое облучение в режиме гипофракционирования на роботизированном линейном ускорителе КиберНож (5 фракций по 5,5 Гр предписанная доза 24,6 Гр по 81 % изодозе). Объем опухоли составил 0,428 см<sup>3</sup>.

Через 6 месяцев после лучевой терапии отмечено незначительное уменьшение размеров опухоли (объем опухоли  $0,416 \text{ см}^3$ ), острота зрения оставалась на прежнем уровне.

При катamnестическом осмотре через 18 месяцев после облучения отмечено значительное улучшение остроты зрения справа до 0,8 на фоне уменьшения объема опухоли до  $0,3 \text{ см}^3$  при неизменных полях зрения (Рисунок 26).

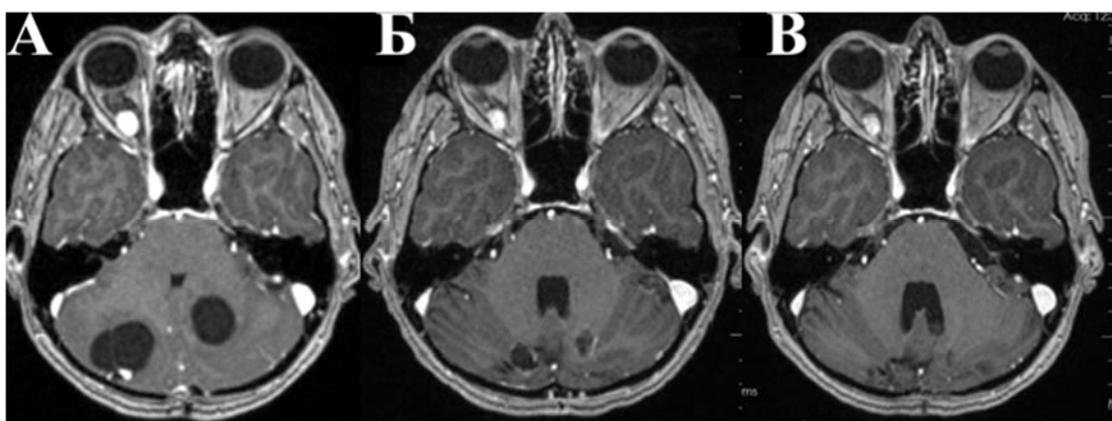


Рисунок 26 – Пример уменьшения гемангиобластомы правого зрительного нерва после стереотаксического облучения на аппарате КиберНож. А – МРТ в режиме T1 ВИ после контрастного усиления перед ЛТ.; Б – МРТ в режиме T1 ВИ после контрастного усиления через 6 мес. после ЛТ.; В – МРТ в режиме T1 ВИ после контрастного усиления через 18 мес. после ЛТ.

### Клиническое наблюдение 3

Пациент И., 37 лет. В 2011 году в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко проведено частичное удаление гемангиобластомы 4-го желудочка. В мае 2012 года проведено стереотаксическое облучение в режиме гипофракционирования с РОД 8 Гр до СОД 24 Гр на аппарате КиберНож. Через 12 месяцев после проведенной ЛТ выявлялся частичный ответ опухоли на облучение (по данным МР-волюметрии регресс опухолей составил 37%). Далее пациент ежегодно выполнял контрольную МРТ головного мозга. В 2016 году пациента стали беспокоить головные боли, головокружение. При очередной МРТ выявлен рецидив опухоли. С учетом нарастания неврологической симптоматики и появлением перифокального отека принято решение о повторном оперативном лечении и облучении остатков опухоли (Рисунок 27).

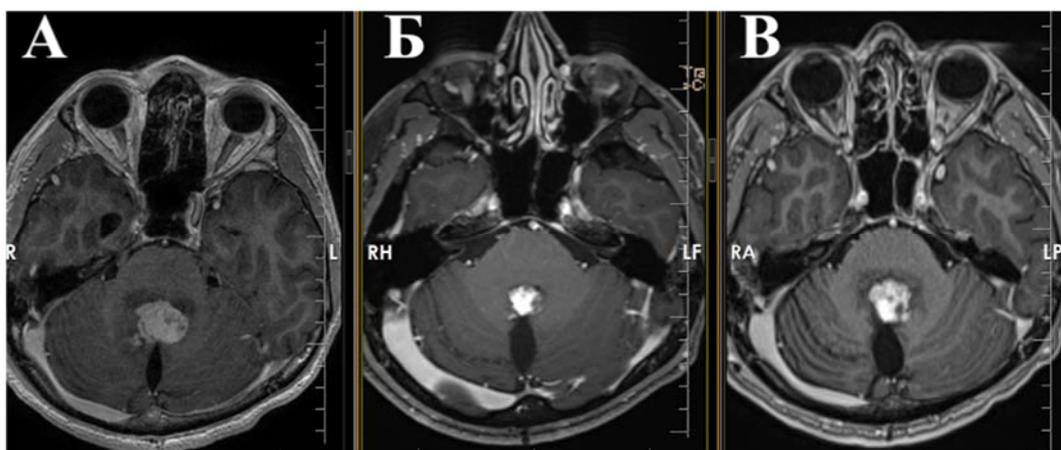


Рисунок 27 – Пример рецидива гемангиобластомы в области 4-го желудочка через 4 года после облучения. А – МРТ в режиме T1 ВИ после контрастного усиления перед ЛТ; Б – МРТ в режиме T1 ВИ после контрастного усиления через 12 мес. (отмечено уменьшение размеров опухоли); В – МРТ в режиме T1 ВИ после контрастного усиления через 4 года (рецидив гемангиобластомы, появление зоны перифокального отека)

Последний клинический случай демонстрирует необходимость регулярного динамического контроля, несмотря на частичный ответ опухоли через 12 месяцев после проведенной лучевой терапии.

### 3.3 Результаты стереотаксического облучения 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. Нулевую гипотезу в статистических тестах отклоняли при уровне значимости  $p < 0,05$ . 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 28.

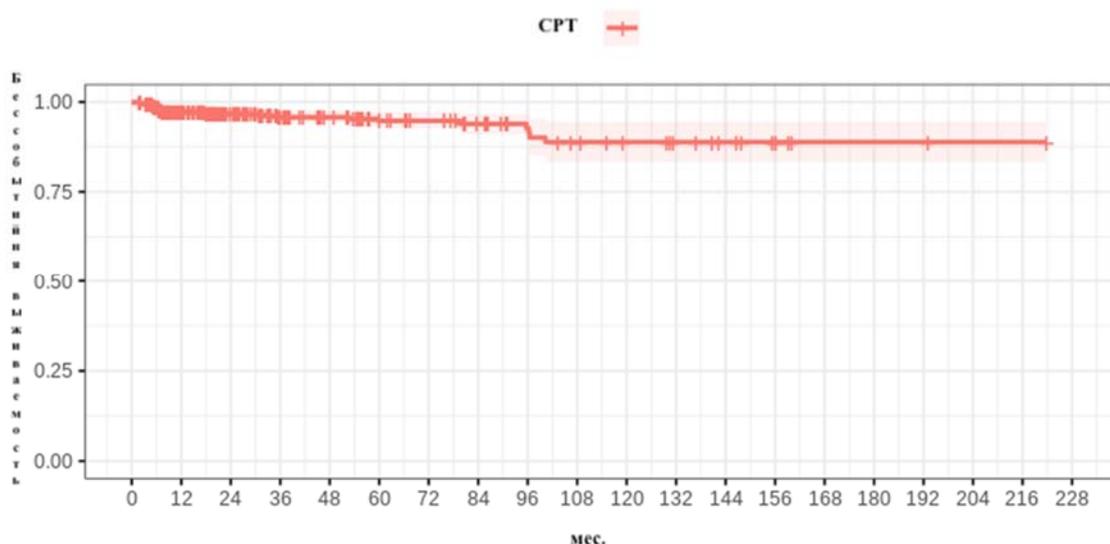


Рисунок 28 – График бессобытийной выживаемости после стереотаксического облучения, рассчитанный по методу Kaplan–Meier

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).

Объем опухоли, разовая и суммарная очаговые дозы, режим фракционирования, проведение оперативного вмешательства в анамнезе, болезнь Гиппеля-Линдау, а также локализация опухоли достоверно не влияли на вероятность роста ранее выявленных кист или появление новых.

Выявлена взаимосвязь между бессобытийной выживаемостью и аппаратом с помощью которого проводилось стереотаксическое облучение. Различия статистически значимы  $p < 0,001$ . Прогностически неблагоприятным фактором является лечение на аппарате «TrueBeam STx» (Рисунок 29), на котором проводилось лечение наиболее крупных опухолей, с кистозным компонентом в режиме гипо- или стандартного фракционирования.

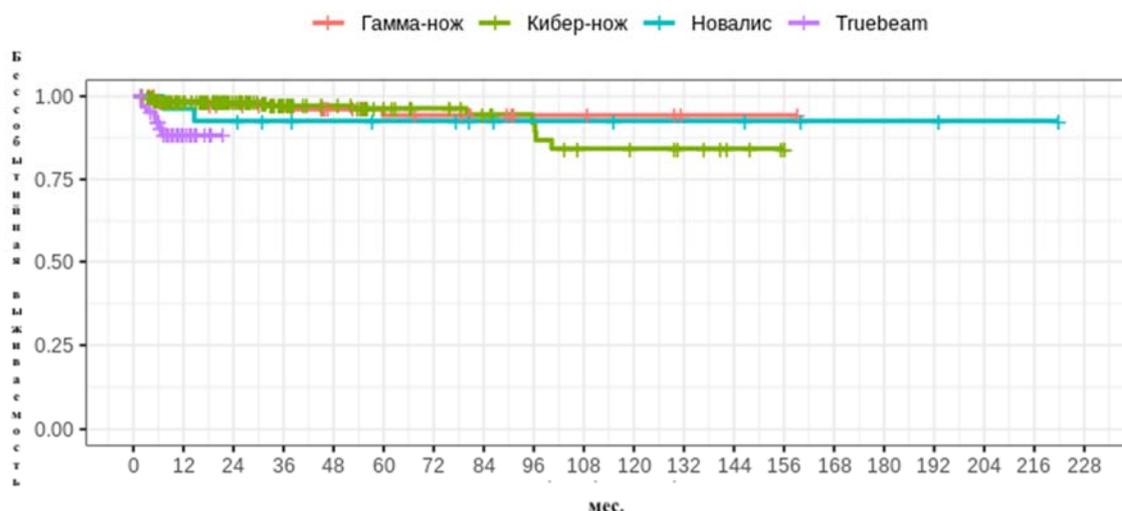


Рисунок 29 – Зависимость бессобытийной выживаемости от используемого аппарата/линейного ускорителя. Различия статистически значимы  $p < 0,001$ . Прогностически неблагоприятным фактором является лечение на аппарате «TrueBeam STx»

Выявлена взаимосвязь между БСВ и наличием кисты в опухоли перед облучением (Рисунок 30). Различия статистически значимы  $p < 0,001$ . Наличие кисты до облучения является прогностически неблагоприятным фактором увеличения ранее выявленных кист или появления новых.

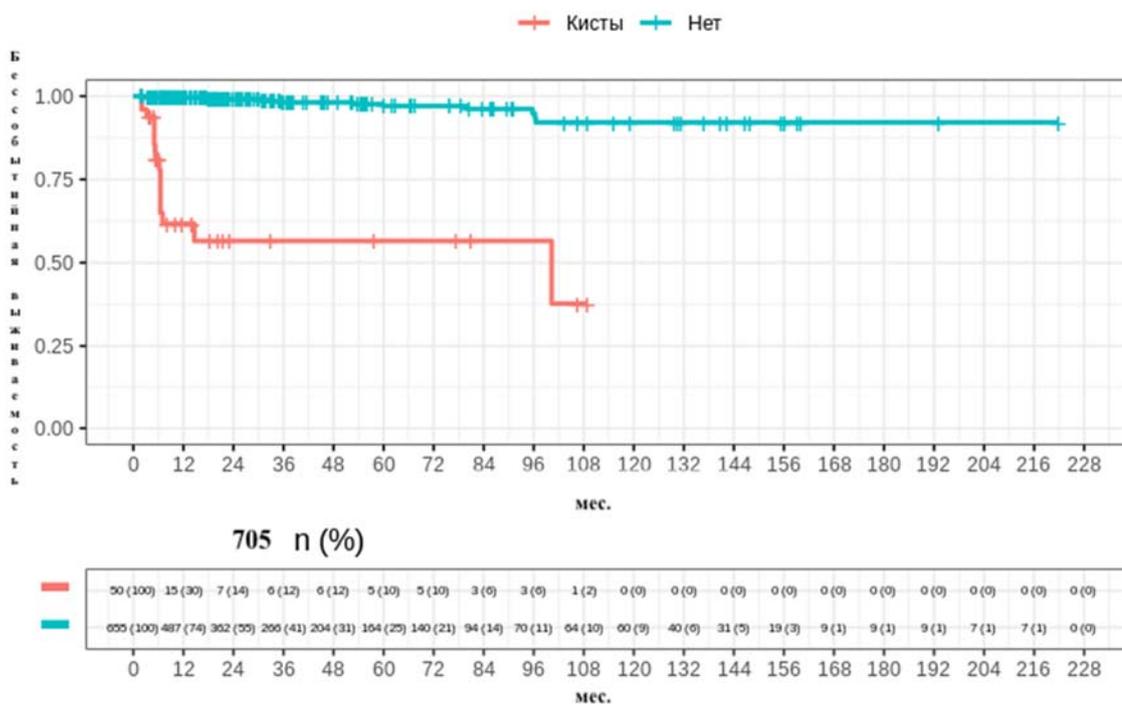


Рисунок 30 – Зависимость бессобытийной выживаемости от наличия кисты до облучения. Различия статистически значимы  $p < 0,001$ . Прогностически неблагоприятным фактором является наличие кисты до облучения

Выявлена зависимость бессобытийной выживаемости от ассоциации опухоли с болезнью Гиппеля-Линдау. Различия статистически значимы  $p < 0,001$ . Прогностически благоприятным фактором является ассоциация опухоли с болезнью Гиппеля-Линдау. Что вероятно, связано с более ранним выявлением опухолей и превентивным проведением лучевого лечения до появления клинических проявлений (Рисунок 31).

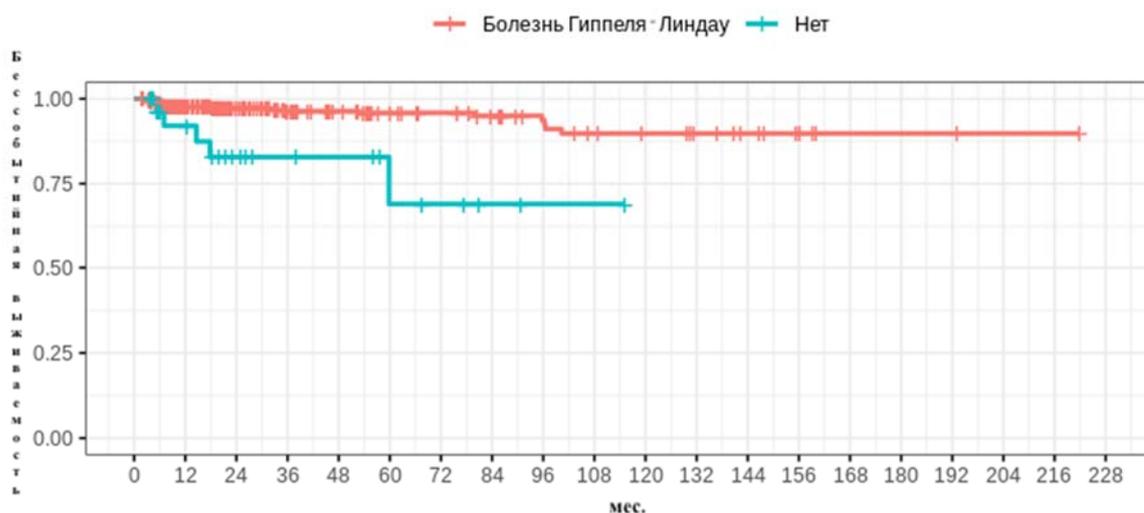


Рисунок 31 – Зависимость бессобытийной выживаемости от ассоциации опухоли с болезнью Гиппеля-Линдау. Различия статистически значимы  $p < 0,001$ . Прогностически благоприятным фактором является ассоциация опухоли с болезнью Гиппеля-Линдау

Влияние локализации опухоли на бессобытийную выживаемость не выявлено (Рисунок 32 и 33).

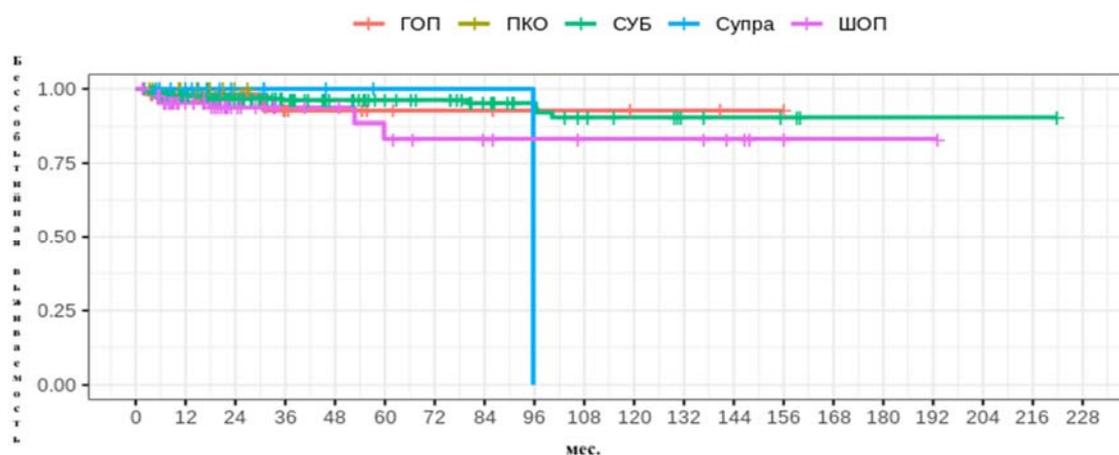


Рисунок 32 – Зависимость бессобытийной выживаемости от локализации опухоли. Различия статистически не значимы  $p < 0,47$ . Локализация опухоли не влияет на бессобытийную выживаемость



Рисунок 33 – Зависимость бессобытийной выживаемости от локализации опухоли (интракраниальная/спинальная). Различия статистически не значимы  $p < 0,2$ .  
Локализация опухоли не влияет на бессобытийную выживаемость

Пол пациента не влияет на бессобытийную выживаемость. Различия статистически не значимы  $p < 0,19$ . Взаимосвязь между БСВ и наличием синингомелии также не была выявлена, различия статистически не значимы  $p < 0,8$ .

Частичное удаление опухоли в анамнезе является неблагоприятным фактором бессобытийной выживаемости ( $p = 0,021$ ), что показано на рисунке 34. Опухоли, послеудаления, имели больший объем, чаще имели кистозный компонент и спорадический характер возникновения.

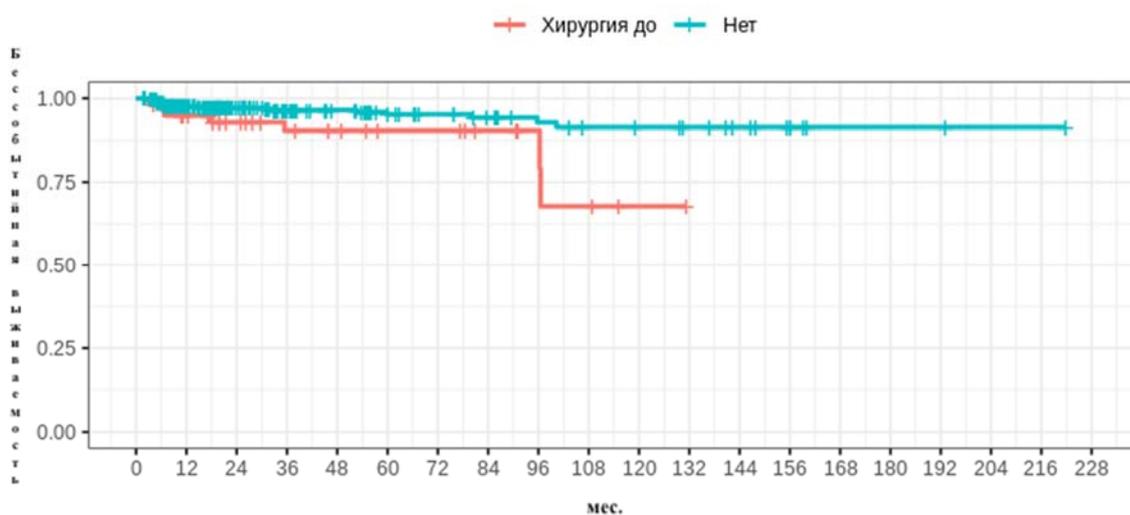


Рисунок 34 – Бессобытийная выживаемость в зависимости от факта хирургического вмешательства перед ЛТ. Различия статистически значимы  $p = 0,021$ . Оперативное вмешательство является прогностически неблагоприятным фактор

Выявлена взаимосвязь между бессобытийной выживаемостью и режимом фракционирования (Рисунок 35). Различия статистически значимы  $p < 0,001$ . Радиохирургическое лечение является благоприятным фактором. ГАБ, пролеченные за 1 фракцию, заведомо были меньшего объема, реже имели кистозный компонент и/или перифокальный отек и были ассоциированы с болезнью Гиппеля-Линдау.

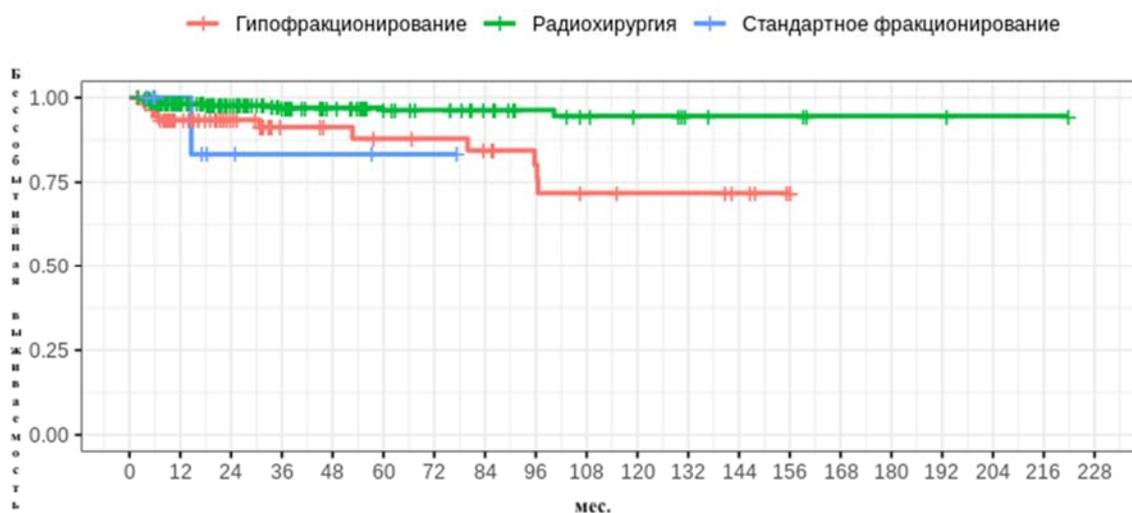


Рисунок 35 – Зависимость бессобытийной выживаемости от режима фракционирования. Различия статистически значимы  $p < 0,001$ . Радиохирurgia является благоприятным фактором БСВ

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. Наличие кисты до облучения в 42 раза повышает вероятность ее роста после облучения или появления новых кист после проведенного облучения. Данные факторы, вероятнее связан с тем, что пациенты, прошедшие лечение на этом линейном ускорителе, заведомо имели крупные опухоли с кистами, что могло повлиять на результаты (Рисунок 36).

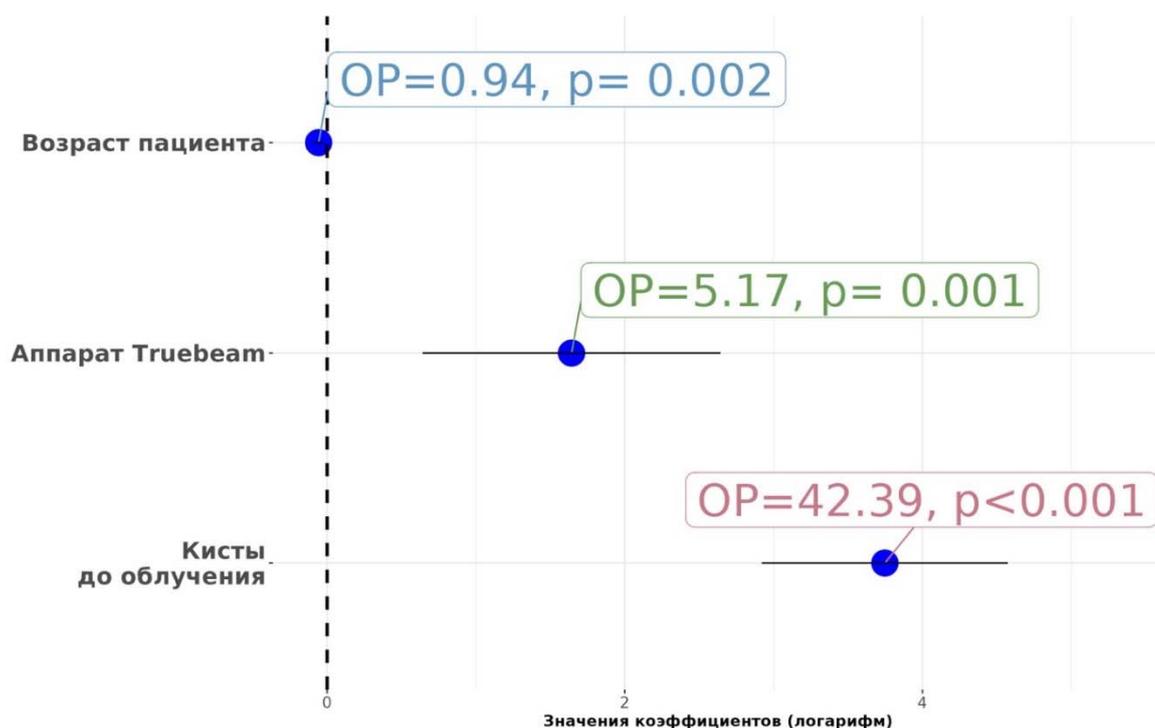


Рисунок 36 – Факторы, статистически значимо влияющие на бессобытийную выживаемость, определенные с помощью регрессии Кокса

#### Клиническое наблюдение 4

Пациентка В., 46 лет. Болезнь Гиппеля-Линдау. Пациентка дважды была оперирована по поводу гемангиобластомы в правой гемисфере мозжечка в 2009 году. В апреле 2013 года было проведено облучение остатка опухоли в правой гемисфере мозжечка с дозой 20 Гр и облучение второй гемангиобластомы 4-го желудочка с дозой 18 Гр в режиме радиохирургии на аппарате ГаммаНож (Рисунок 37). На момент проведения облучения в неврологическом статусе – выраженная мозжечковая симптоматика. В течение 8 лет после облучения клинически – без ухудшения. По данным контрольной МРТ - частичный ответ ранее облученных гемангиобластом, полный регресс кистозного компонента гемангиобластомы правой гемисферы мозжечка (по данным МР-волуметрии регресс опухолей составил 34% и 29%).

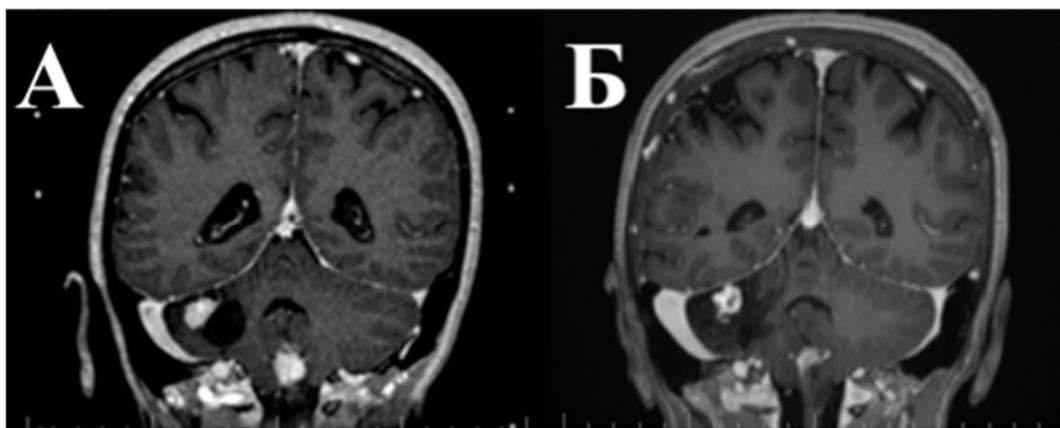


Рисунок 37 – Пример значительного ответа 2-х гемангиобластом (уменьшение солидного компонента опухоли и полный регресс кисты) А – МРТ в режиме Т1 ВИ после контрастного усиления, перед облучением 04.2013 г., гемангиобластомы в правой гемисфере мозжечка и в области 4-го желудочка; Б – контрольная МРТ в режиме Т1 ВИ после контрастного усиления 06.2021 г.

### Клиническое наблюдение 5

Пациентка П., 32 лет. Пациентка с множественными гемангиобластомами головного и спинного мозга была оперирована в НМИЦ нейрохирургии в 2014, 2016 и 2017 году по поводу кистозных гемангиобластом левой гемисферы мозжечка. Проведено стереотаксическое облучение в 2018 году в режиме гипофракционирования трех гемангиобластом в правой гемисфере мозжечка с РОД 8 Гр до СОД 24 Гр на аппарате КиберНож. Перед облучением у 2 гемангиобластом имелись небольшие кисты, которые в объем облучения включены не были. Через 8 месяцев после облучения у пациентки отмечено ухудшение самочувствия – слабость, головная боль, тошнота. По данным контрольной МРТ головного мозга отмечено уменьшение солидных компонентов опухоли, однако, кистозный компонент значительно увеличился, что потребовало проведения оперативного вмешательства (Рисунок 38).

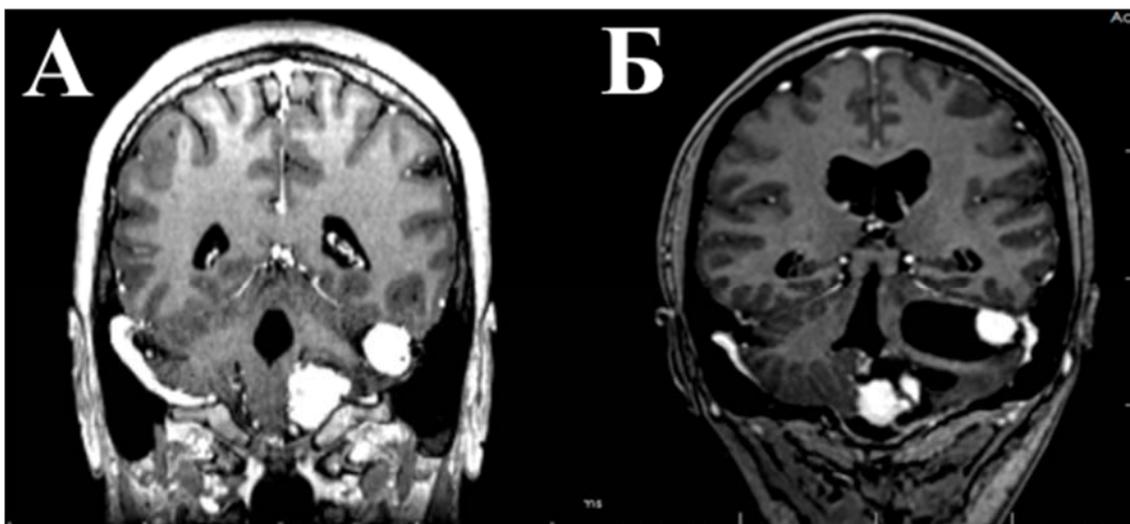


Рисунок 38 – Пример частичного ответа опухолей после облучения с одновременным ростом кист. А – МРТ в режиме T1 после контрастного усиления, перед облучением 01.2018 г.; Б – контрольная МРТ в режиме T1 ВИ после контрастного усиления 09.2018 г.

### 3.4 Ранние клинические результаты (1-12 месяцев)

Через 1-6 месяцев после стереотаксического облучения катamnестическому наблюдению были доступны 246 опухолей у 63 пациентов.

Рост очагов за этот период наблюдения был зафиксирован у 4 пациентов (6,3%), что в 3 случаях (4,8%) потребовало оперативного вмешательства. Ухудшение неврологического статуса было зафиксировано у 12 пациентов (19%), при этом 3 пациентам потребовалось оперативное вмешательство, что было описано выше, 1 пациенту потребовалось назначение Бевацизумаба из-за нарастания перифокального отека, вызванного увеличением имевшейся на момент лучевого лечения кисты; трем пациентам был назначен курс стероидной терапии.

При оценке динамики роста гемангиобластом в период 1-6 месяцев выявлен рост 6 гемангиобластом, при этом лучевые реакции (нарастание перифокального отека, изменение характера накопления контраста в опухоли при прежних размерах, а также появление патологического накопления контраста в мозговой ткани вокруг опухолевого узла) было зафиксировано в 38 случаях.

На момент облучения 15 опухолей имели кисты. В период наблюдения 1-6 месяцев было отмечено увеличение девяти ранее выявленных кист, 5 кист остались

прежних размеров. 1 киста сократилась после облучения. Отмечено появление 5 новых кист. Оперативное вмешательство по поводу роста солидного компонента опухоли потребовалось в 3-х случаях, две опухоли были удалены вследствие роста ранее выявленных кист.

В период наблюдения 7-12 месяцев катamnестическому наблюдению были доступны 242 опухоли у 65 пациентов.

При оценке динамики опухолей было отмечено появление лучевых реакций в 25 случаях. Лучевые реакции проявлялись усилением накопления контраста в опухоли, появлением зоны патологического накопления контраста в мозговой ткани вокруг опухоли и/или перифокального отека. При этом только 2 пациентам потребовалось дополнительное лечение: 1 пациенту на назначен курс стероидной терапии, а 1 – таргетная терапия Бевацизумабом. Продолженный рост опухоли зафиксирован не был.

### **3.5 Отдаленные клинические результаты (13 месяцев и более)**

В период наблюдения после 13 месяцев катamnестическому наблюдению были доступны 501 опухоль и у 89 пациентов. Продолженный рост гемангиобластом был зафиксирован у 8 пациентов (9 опухолей).

Оперативное вмешательство потребовалось 11 пациентам, которым произведено удаление 13 опухолей. 4 гемангиобластомы были удалены в связи с продолженным ростом солидного компонента опухоли, 1 опухоль удалена в связи с появлением новой кисты, 7 опухолей в связи с ростом ранее выявленных кист, 1 опухоль удалена в связи с лучевыми реакциями в связи с отсутствием эффекта на фоне проводимой стероидной терапии:

Лучевые реакции были выявлены у 24 опухолей (4.8%). У 3 пациентов в связи с постлучевыми реакциями потребовалось назначение стероидной терапии и 1 пациенту было назначен Бевацизумаб.

7 пациентам проведено повторное облучение геманглиобластом в связи с продолженным ростом опухоли. Одному пациенту проведено повторное облучение опухоли с целью снижения риска возможного повторного кровоизлияния в ГАБ.

Оценка результатов повторного облучения гемангиобластом не включена в данное исследование.

У 2 пациентов при длительном наблюдении было зафиксировано кровоизлияние в ранее облученную опухоль. Подобный случай описывается в литературе [9].

### **Клиническое наблюдение 6**

Пациент К., 37 лет. С 12 лет наблюдается по поводу болезни Гиппеля-Линдау. Проведено 5 оперативных вмешательств в связи с гемангиобластомами ЦНС. В октябре 2010 года проведено стереотаксическое облучение гемангиобластомы на уровне Th9 позвонка с РОД 6,7 Гр до СОД 20,1 Гр за 3 фракции на аппарате КиберНож. После облучения отмечен частичный ответ опухоли с уменьшением ее размеров. В марте 2022 года резкое ухудшение состояния – выраженный болевой синдром, нарушение ФТО по типу задержки, нижний парапарез. По данным МРТ ГОП без контраста было выявлено признаки кровоизлияния в опухоль. В сентябре 2022 года проведено повторное облучение гемангиобластомы в режиме радиохирургии СОД 16 Гр на аппарате КиберНож. Однако, в связи с повторным кровоизлиянием в январе 2024 года проведено удаление гемангиобластомы и удаление гематомы (Рисунок 39).



Рисунок 39 – Пример спонтанного кровоизлияния в гемангиобластому на уровне Th9-позвонка А –МРТ перед облучением октябрь в режиме T1 ВИ после контрастного усиления 10.2010 г.; Б – контрольная МРТ в режиме T1 ВИ после контрастного усиления 09.2016 г.; В, Г – кровоизлияние в опухоль на данном МРТ в режиме T1 ВИ без контраста и T2 ВИ

### Клиническое наблюдение 7

Пациент С., 28 лет. Обследован в связи с нарушением чувствительности и слабости правых конечностях. Выявлено интрамедуллярное образование на уровне С4-5 позвонков. После уточнения диагноза с помощью КТ-перфузии установлен диагноз гемангиобластома. Принимая во внимания высокие риски после оперативного вмешательства, принято решение о проведении стереотаксического облучения. В июне 2023 года проведено стереотаксическое облучение гемангиобластомы с РОД 7,5 Гр до СОД 22,5 Гр на ЛУЭ «Трубим». Назначен курс стероидной терапии. При попытке отмены стероидной терапии – нарастание

неврологической симптоматики. По данным контрольной МРТ в августе 2023 года – увеличение кистозного компонента в опухоли, нарастание перифокального отека. После 2 введений Бевацизумаба 5 мг/кг с разницей в 2 недели выраженное клиническое улучшение, регресс неврологической симптоматики. По данным контрольной МРТ отмечено значительное сокращение кисты и перифокального отека (Рисунок 40).

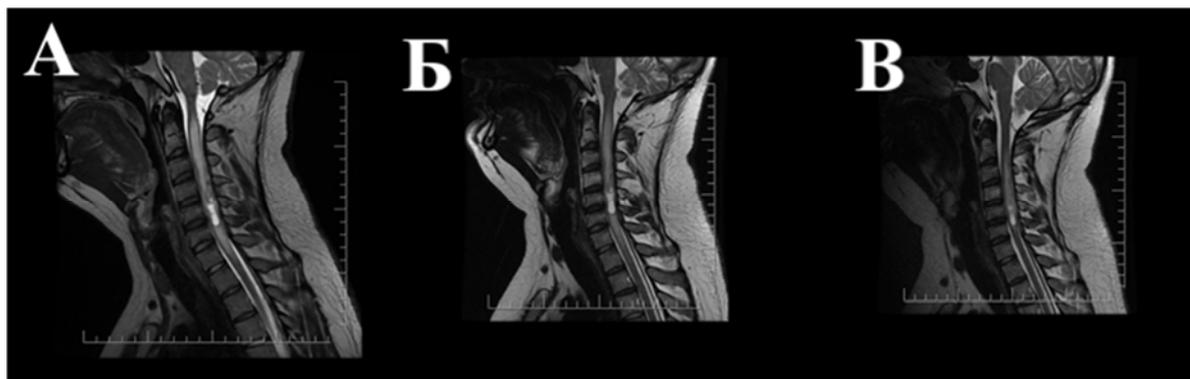


Рисунок 40 – Пример назначения Бевацизумаба у пациента с гемангиобластомой на уровне С4-5 позвонка, А – МРТ в режиме Т2 ВИ перед облучением в июне 2023 г.; Б – контрольная МРТ в режиме Т2 ВИ после облучения в августе 2023 г.; В – контрольная МРТ в режиме Т2 ВИ после облучения в августе 2023 г. после 2 введений Бевацизумаба

### 3.6 Лучевые реакции

Лучевые реакции в период с 1-6 месяцев после облучения были выявлены в 15,4 % случаев (у 38 опухолей из 246 доступных).

В период 7-12 месяцев после облучения лучевые реакции были зафиксированы в 10,3% случаев (у 25 из 242 доступных опухолей). Лучевые реакции в отдаленном периоде (13 месяцев и далее) были выявлены у 24 опухолей (4.8%) из 501 доступной наблюдению.

В большинстве случаев лучевые реакции имели бессимптомный характер и не требовали дополнительного лечения.

Клинически лучевые реакции проявлялись нарастанием общемозговой симптоматики, или же нарастанием двигательных нарушений. У 7 пациентов симптоматика регрессировала на фоне стероидной терапии, 2 пациентам в связи с

отсутствием эффекта на фоне стероидной терапии был назначен Бевацизумаб, 1 пациенту проведено удаление опухоли.

### **Клиническое наблюдение 8**

Пациентка Х., 38 лет. Пациентка с Болезнью Гиппеля-Линдау была четырежды оперирована по поводу гемангиобластомы правой гемисферы мозжечка в 2003, 2004, 2006 и 2011 годах. В сентябре 2022 года проведено стереотаксическое облучение гемангиобластомы в правой затылочной доле и правой гемисфере мозжечка в режиме радиохирургии СОД 20 Гр на ЛУЭ «Трубим». Через 6 месяцев после радиохирургии по данным контрольной МРТ определяются лучевые реакции в виде появления зоны патологического накопления контраста в мозговом веществе вокруг опухоли, а также нарастание перифокального отека, клинически бессимптомно (Рисунок 41).

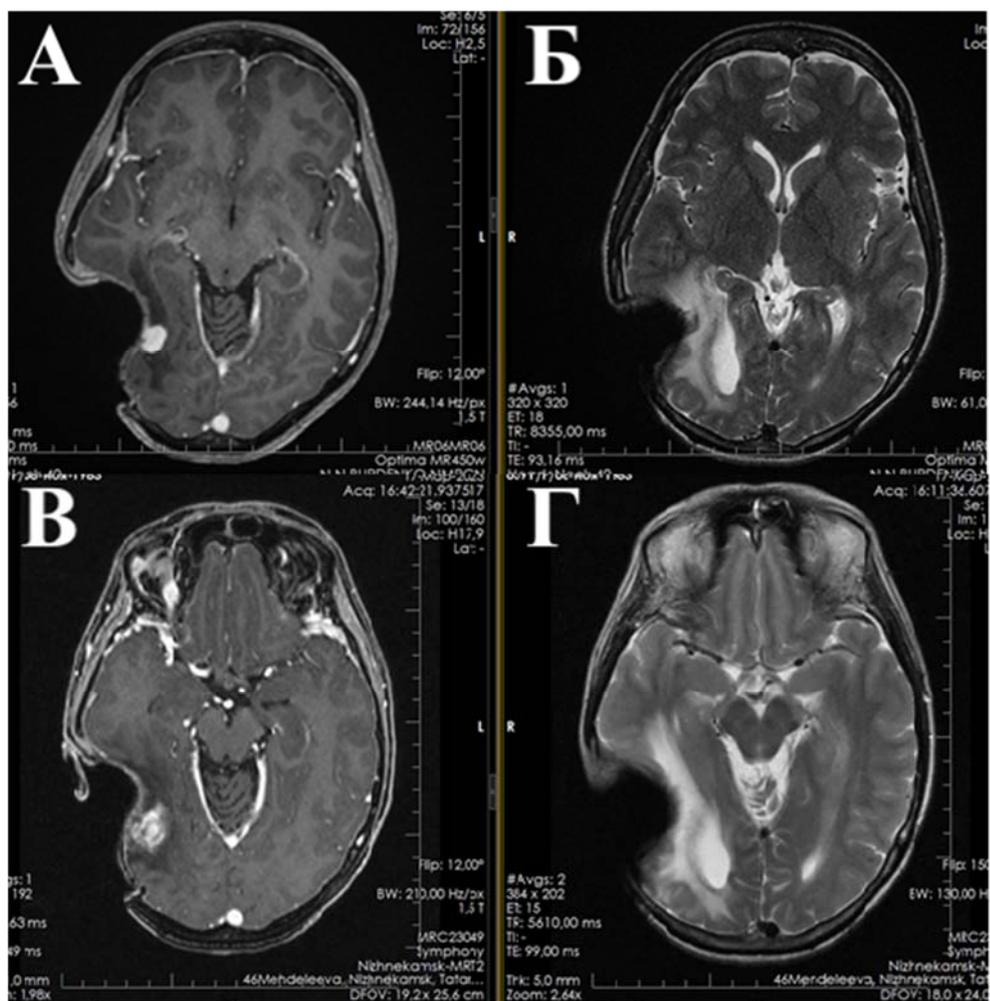


Рисунок 41 – Пример лучевой реакции после проведения стереотаксической радиохирургии. А – МРТ в режиме T1 ВИ после контрастного усиления перед РХ 09.2023 г.; Б - МРТ в режиме T2 ВИ перед РХ 09.2023 г.; В– МРТ в режиме T1 ВИ после контрастного усиления после РХ 03.2024 г.; Г - МРТ в режиме T2 ВИ после РХ 03.2024 г.

Из 135 пациентов за период наблюдения 3-е пациентов погибли в связи с прогрессией заболевания. 2 пациента скончались в связи с лептоменингеальной прогрессией. Один пациент погиб в связи с почечной недостаточностью на фоне болезни болезни Гиппеля-Линдау.

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТОВ

В исследование были включены 135 пациентов (798 опухолей), что значительно больше, чем во всех опубликованных работах, включая мультицентровое исследование [73], посвященных стереотаксическому облучению гемангиобластом. В нашей работе были включены гемангиобластомы различной локализации, а также спорадические и ассоциированные с болезнью Гиппеля-Линаду, что позволило провести полноценный анализ полученных результатов.

Несмотря на относительно небольшую частоту выявления данной патологии в центре НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко накоплен уникальный материал. С 2005 года в отделении радиотерапии было пролечено 135 пациентов, среднее количество облученных опухолей у пациента составило 6 (медиана 1-27 гемангиобластом). Только 66 опухолей (8,3%), направленных на облучение, были ранее оперированы. В большинстве случаев гемангиобластом проводилось только стереотаксическое облучение (732) опухоли (91,7%). Это подтверждает ограниченную роль хирургии в лечении множественных гемангиобластом, ассоциированных с болезнью Гиппеля-Линдау, когда методом выбора является проведение стереотаксического облучения.

При оценке неврологического статуса пациентов, у которых было выполнено субтотальное удаление гемангиобластомы различной локализации (47 пациентов), выявлено, что проведения частичного удаления опухоли в 34,1% приводит к улучшению неврологического статуса пациента и позволяет безопасно проводить лучевое лечение в адьювантом режиме.

При выборе метода облучения (радиохирургия, гипофракционирование или стандартный режим фракционирования) значение имели: объем опухоли; ее отношение к критическим структурами, таким как спинной мозг, ствол головного мозга и зрительные пути (при супратенториальном расположении); наличие перифокального отека. При этом классический режим фракционирования был выбран в связи с большим объемом опухоли только в 5 из 14 случаях.

#### 4.1 Контроль опухолевого роста

При среднем периоде наблюдения 38,2 месяцев (интервал 3-221 месяцев), контроль опухолевого роста составил 98,7%. 5-летняя безрецидивная выживаемость - 98%, а 10-летняя безрецидивная выживаемость - 92%. 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% [12, 73, 95, 96].

В работе выявлены факторы, достоверно влияющих на безрецидивную выживаемость. Выявлена взаимосвязь между безрецидивной выживаемостью и объемом опухоли (ОР 1,05)  $p < 0,023$ . При объеме опухоли более 4,672 см<sup>3</sup> вероятность рецидива выше. Также выявлена связь между безрецидивной выживаемостью и возрастом пациента на момент облучения (ОР 1,04)  $p < 0,017$ . Наиболее значимыми факторами, влияющими на БРВ, являются интракраниальное расположение, спорадический характер и лучение 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 ЛТ спорадической гемангиобластомы в среднем на 7.2 года больше в нашей работе), более значительным объемом опухоли, наличием кист и перифокального отека. В других крупных исследованиях определены те же факторы неблагоприятного прогноза. Основная причина сложности определения таких факторов получаема высокая эффективность лечения и, следовательно, небольшое количество рецидивов [12, 73, 95, 96].

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. При субтотальной резекции опухоли в 66 случаях (8,3%) потребовалась адьювантная лучевая терапия. 732 (91,7%) опухоли были облучены без ранее проведенного оперативного вмешательства. 104 пациента ранее перенесли оперативное вмешательство по

поводу гемангиобластомы, в связи с наличием у пациентов множественных опухолей.

За период наблюдения (3-221 месяцев) у 98 пациентов отмечено появление новых опухолей, чаще локализованных в отделах ЦНС, где ранее были выявлены. Что указывает на необходимость проведения динамического контроля.

При сравнении пациентов, которым было проведено комбинированное лечение и которым проводилось только стереотаксическое облучение, были выявлены определенные различия. В группе пациентов с ранее проведенным частичным удалением опухоли и последующим облучением – безрецидивная и бессобытийная выживаемость хуже, что объясняется более значительным объемом опухоли, наличием кистозного компонента опухоли, спорадическим характером поражения и возрастом пациентов.

Согласно данным, полученным в ходе нашей работы, постлучевые реакции при спинальных гемангиобластомах (210 случаев) зафиксированы не были. В связи с чем можно сделать вывод, что проведение стереотаксического облучения при спинальной локализации гемангиобластомой безопасно, при наличии технических возможностей реализации стереотаксического облучения.

На основании наших данных отмечено, эскалация дозы в различных режимах фракционирования достоверно не влияла на контроль опухолевого роста. Таким образом, радиохирurgia со средней дозой 16-20 Гр, гипофракционирование (3 фракции) с РОД 7-8 Гр до СОД 21-24 Гр, гипофракционирование (5 фракций) с РОД 5-6 Гр до СОД 25-30 Гр и стандартное фракционирование с РОД 1,8-2 Гр до СОД 45-54 Гр являются оптимальными. При этом увеличение РОД и СОД выше указанных заведомо сопряжено с повышением рисков постлучевых осложнений.

Семи пациентам проведено повторное облучение геманглиобластомой в связи с рецидивом опухоли. Оценка результатов повторного облучения гемангиобластомой не включены в эту работу. При локальном рецидивировании опухоли повторное стереотаксическое облучение может рассматриваться для достижения локального контроля опухолевого роста, хотя оперативное лечение может быть

предпочтительнее при крупных рецидивах, особенно при их клинической манифестации.

#### **4.2 Оценка результатов лечения кистозных гемангиобластом**

Отдельной задачей, поставленной в данном исследовании, являлась оценка результатов стереотаксического облучения в зависимости от наличия кистозного компонента в опухоли и влияние стереотаксического облучения гемангиобластом на вероятность появления новых кист в опухоли.

5-летняя бессобытийная выживаемость составила 95%, 10-летняя бессобытийная выживаемость составила 89%. За нежелательные события было взято увеличение ранее выявленных кист и/или появление новых. Выявлена взаимосвязь между бессобытийной выживаемостью и объемом опухоли  $p < 0,012$  (ОР 1,04). При большем объеме опухоли вероятность рецидива выше. При большем объеме солидного компонента опухоли вероятность появления новых или рост старых кист выше. Также выявлена связь между безрецидивной выживаемостью и возрастом пациента на момент облучения  $p < 0,017$  (ОР 1,04).

Объем опухоли, РОД или СОД, режим фракционирования, проведение оперативного вмешательства в анамнезе, болезнь Гиппеля-Линдау, а также локализация опухоли достоверно не влияли на вероятность роста ранее выявленных кист или появление новых.

Выявлены факторы, статистически значимо влияющие на бессобытийную выживаемость – наличие кисты до облучения в 42 раза повышает вероятность ее роста после облучения или появление новых кист после проведенного облучения; проведение стереотаксического облучения на линейном ускорителе «TrueBeam STx» также прогностически неблагоприятно в плане роста или появления «новых» кист. Данный факт, вероятно связан с тем, что пациенты, прошедшие лечение на этом линейном ускорителе, заведомо имели более крупные опухоли с кистами, что могло повлиять на результаты облучения. Молодой возраст пациента снижает вероятность роста ранее выявленных и/или появление новых кист.

Можно сделать вывод, что 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 при наличии противопоказаний к их удалению стереотаксическое облучение может быть альтернативой, позволяя достичь удовлетворительный контроль опухолевого роста, а в ряде случаев, и регресса кистозного компонента, отсроченного во времени.

В 23 исследованиях, в которых сообщалось о возникновении нежелательных явлений, связанных с проведением облучения, частота варьировала от 0 до 50% (медиана 3,1%) [12, 31, 73, 96, 100]. Наиболее частые отдаленные негативные последствия проведения лучевой терапии включали в себя развитие гидроцефалии и масс-эффекта, на фоне кистообразования. При развитии перифокального отека и постлучевого некроза назначается курс стероидной и/или дегидратирующей терапии. При отсутствии эффекта возможно назначение таргетной терапии Бевацизумабом. В целом риск возникновения неблагоприятных радиационных эффектов составляет приблизительно 7%.

В нашем исследовании лучевые реакции, связанные с появлением перифокального отека и постлучевого некроза отмечено у 86 опухолей (12,1%). В большинстве случаев лучевые реакции имели бессимптомный характер и не требовали дополнительного лечения

Оперативное вмешательство потребовалось у 1 пациента, в связи с невозможностью назначения Бевацизумаба.

Клинически лучевые реакции проявлялись нарастанием общемозговой симптоматики, или же нарастанием двигательных нарушений. У 7 пациентов

симптоматика регрессировала на фоне стероидной терапии, двум пациентам в связи с отсутствием эффекта на фоне стероидной терапии был назначен Бевацизумаб. Факторами, коррелирующими с возникновением постлучевых осложнений, были: большой объем опухоли и наличие перифокального отека на момент облучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемангиобластома (ГАБ, ангиоретикулема) – доброкачественная (богато-васкуляризованная опухоль, наиболее часто локализуемая в области мозжечка, ствола головного мозга (8-12 % от всех опухолей задней черепной ямки) и шейного отдела спинного мозга, и составляет от 1 до 2.5 % от всех опухолей ЦНС [66, 102, 114].

Гемангиобластома может возникать спорадически или, приблизительно в 30% случаев как часть клинической картины наследственного заболевания, относящегося к группе факоматозов, болезни Гиппеля-Линдау, вызванного мутацией в гене- супрессоре VHL. Радикальное удаление гемангиобластом приводит к удовлетворительному контролю опухолевого роста, являясь методом выбора в большинстве случаев. При неполном удалении опухоли, невозможности проведения оперативного вмешательства, или когда его проведение сопряжено со значительным риском ухудшения состояния, множественном характере роста, небольших объемах опухоли, в настоящее время предпочтение отдается стереотаксическому облучению, которое является относительно безопасным и эффективным методом лечения гемангиобластом различной локализации [12, 74, 95, 96, 97].

Предпочтение отдается проведению стереотаксического облучения в различных режимах фракционирования: 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, которые являются оптимальными и позволяют высокого контроля опухолевого роста при сравнительной безопасности [10].

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 центрах, 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.

Стереотаксическую радиотерапию в различных режимах фракционирования на аппаратах «Примус», «Новалис», «TrueBeam STx», «КиберНож» и «ГаммаНож» получили 135 пациентов с 798 гемангиобластомами различной локализации. Катамнестическому наблюдению доступны 127 (95%) пациента (705 опухолей).

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 опухолей (2%) супратенториально, 117 опухолей (14,7%) на шейном уровне спинного мозга, 71 (8,9%) на грудном уровне и 22 опухоли (2,8%) на пояснично-крестцовом уровне (Рисунок 2). При спинальной локализации подавляющая часть ГАБ были локализованы на шейном уровне – 117 (55,7%), на грудном уровне – в 71 (33,8%) и на пояснично-крестцовом отделе – в 22 (10,5%) наблюдениях. Для оценки локального контроля после проведенной лучевой терапии проведена оценка результатов для каждого опухолевого узла.

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

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. 84 (62,2%) пациента неоднократно проходили лучевое лечение в НМИЦ

нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в связи большим количеством опухолей, расположением опухолей в разных отделах ЦНС, ростом новых очагов при динамическом контроле. Количество этапов лечения определялось, учитывая количество опухолей, локализацию, нагрузку на критические структуры.

В большинстве случаев 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%).

Среди пациентов, которым было проведено стереотаксическое облучение гемангиобластом в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, у 104 (77%) в анамнезе было как минимум одно оперативное вмешательство по поводу гемангиобластомы различной локализации.

Гемангиобластома был установлен на основании морфологического заключения у 104 (77%) пациентов, у 31 пациента был выставлен на основании клинико-рентгенологических данных. Болезнь Гиппеля-Линдау была установлена у 102 (75,6%) пациентов, 33 (24,4%) пациентов проходили лечение по поводу спорадической гемангиобластомы. Соотношение женщин и мужчин составило 1,45:1. Диагноз Генетическое подтверждение болезни Гиппеля-Линдау было проведено у 48 (47,1%) пациентов (диагноз был установлен методом прямого секвенирования гена VHL в крови пациента или методом MLPA), 54 (52,9%) пациентам диагноз установлен на основании критериев ассоциации VHL 2020 года [126]. У 65 (63,7%) пациентов был отягощенный наследственный анамнез (63,7%), остальные 37 (36,3%) пациентов были пробандами.

Следует отметить, что среди пациентов с БГЛ, на момент проведения стереотаксического облучения гемангиобластом, у 80 (59,3%) имелось поражение других органов-мишеней.

Множественный характер поражения ЦНС (наличие 2 и более гемангиобластом различной локализации) был отмечен у 103 (76,3%) пациентов, у 32 (23,7%) пациентов было солитарное поражение.

Средний возраст на момент установления диагноза составил 30 лет (минимальный возраст – 8 лет, максимальный – 76 лет). Средний возраст пациентов на момент проведения первой лучевой терапии составил 38 лет (минимальный возраст – 13 лет, максимальный – 76 лет). Средний возраст пациента с БГЛ на момент лучевого лечения был ниже и составлял 29 лет, чем у пациента со спорадическими опухолями – 46 лет.

Показания к лучевой терапии у данных пациентов мы разбили на три уровня: 1 - показания к проведению лечения; 2 - показания к облучению; 3 - показания к лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования. Показанием к проведению лечения является наличие симптоматической опухоли, рост образования при динамическом наблюдении, а также наличие остатка опухоли после оперативного вмешательства. После принятия решения о необходимости лечения проводился выбор методики лечения – микрохирургическое удаление, стереотаксическое облучение. При отсутствии симптомов, кистозного компонента и увеличения размеров опухоли было рекомендовано проведение стереотаксического облучения. Показаниями к хирургическому лечению являются: возможность безопасного радикального удаления опухоли; наличие симптомов, связанных с выраженным масс-эффектом, что чаще связано с наличием крупного кистозного компонента в опухоли; внутричерепная гипертензия; необходимость 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 соматическим статусом, после нерадикального удаления опухоли.

Стереотаксическое облучение в режиме классического фракционирования является оптимальным методом лечения при наличие большой опухоли, вызывающей компрессию ствола или спинного мозга и при невозможности проведения удаления новообразования.

Противопоказаниями к проведению лучевой терапии являются тяжелое соматическое и неврологическое состояние пациента; наличие другого

заболевания, ограничивающего ожидаемую продолжительность жизни в большей степени, чем имеющиеся гемангиобластомы; наличие внутричерепной гипертензии; выраженное смещение срединных структур и /или выраженная компрессия ствола головного мозга.

До проведения облучения все пациенты проходили определенный набор обследований: общий клинический осмотр радиотерапевта, топометрическую МРТ головы до и после контрастного усиления, общий анализ 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, особенно спинной мозг, тканей.

При катamnестическом наблюдении за пациентами мы придерживались следующего порядка контрольных обследований: каждые 6 месяцев в течение первого года после лечения, далее каждый год после облучения. В сомнительных ситуациях или при необходимости более тщательного нейровизуализационного и/или клинического контроля назначаются дополнительные обследования.

Стандартное обследование включало в себя МРТ без и с контрастным усилением клиническое обследование, оценка неврологического статуса. При болезни Гиппеля-Линдау назначались дополнительные исследования для выявления поражения других органов-мишеней (осмотр офтальмолога, включающий обязательный осмотр глазного дна, МРТ ОБП и ОМТ с контрастом или СКТ ОБП и ОМТ с контрастом, осмотр онколога, уролога, эндокринолога и семейного генетика).

Проводилось совмещение новых снимков с использованным при облучении. Если опухоль, выявляемая на новых снимках, находилась в пределах контуров облученной опухоли, то ситуация расценивалась как «контроль роста». При распространении опухоли за старые контуры более 1 мм ситуацию определяли, как «продолженный рост опухоли». 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», соответствующий из старого набора, так как исследование до облучения проводилось с шагом 1 мм, что позволяет провести точную оценку. При уменьшении размеров опухоли при МР-вольнометрии – ситуация расценивалась, как уменьшение.

В большинстве случаев проводилось только стереотаксическое облучение - 732 опухоли (91,7%), а 66 (8,3%) – комбинированный подход (частичное удаление с последующим облучением). При множественном характере поражения, часто ассоциированным с болезнью Гиппеля-Линдау, и небольших объемах опухоли микрохирургическое удаление имеет ограниченное значение. Методом выбора является проведение стереотаксического облучения. При БГЛ крайне важным является постоянный динамический контроль, что позволяет рано выявлять опухоли и своевременно проводить стереотаксическое облучение с максимальной эффективностью и минимальными рисками постлучевых осложнений.

При катамнестическом наблюдении в 46,2% случаев (327 опухолей), отмечено сокращение размеров новообразования, выраженности компрессии окружающих тканей и регресс-имеющейся неврологической симптоматики у 35,3%

пациентов. Таким образом целесообразно у пациентов с болезнью Гиппеля-Линдау проведение МРТ с контрастом каждые 24 месяцев вне зависимости от клинических проявлений с целью раннего выявления опухолей для возможного проведения превентивного лечения для достижения контроля опухолевого роста без нарастания неврологического дефицита.

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]. При радиохирургическом лечении средний объем мишени составил  $0,33 \text{ см}^3 \pm 0,9034$ , медиана объема мишени составила  $0,41 \text{ см}^3 [0,025; 0,2]$ , при гипофракционировании средний объем мишени –  $2,32 \text{ см}^3 \pm 5,2921$ , медиана объема мишени составила  $0,41 [0,102; 2,33]$ , при стандартном фракционировании средний объем мишени –  $14,78 \text{ см}^3 \pm 20,3881$ , медиана объема мишени составила  $11,4 \text{ см}^3 [1,625; 16,72]$ .

По результатам анализа оптимальным порогом для прогнозирования роста гемангиобластомы после стереотаксического облучения является объема мишени  $4,672 \text{ см}^3$ . При использовании этого значения чувствительность прогноза составляет 53,3%, специфичность - 96,7%, точность – 95,7%. Площадь ROC кривой равна 0,77.

При выборе метода облучения - радиохирургии, гипофракционирования или стандартного режима фракционирования, принципиальное значение имели объем гемангиобластомы, ее отношение к критическим структурам, такими как спинной мозг, ствол головного мозга и зрительные пути, а также наличие перифокального отека. Классический режим фракционирования был выбран в связи с большим объемом опухоли только в 5 из 14 случаях, в остальных же режим фракционирования основался на локализации опухоли относительно критических структур.

Отдельно от солидного компонента опухоли проведена оценка динамики кистозного компонента в опухоли после стереотаксического облучения.

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  $p < 0,05$ .

При среднем периоде наблюдения 38,2 месяцев (интервал 3-221 месяцев), контроль опухолевого роста составил 98,7%. 5-летняя безрецидивная выживаемость - 98%, а 10-летняя безрецидивная выживаемость - 92%. Эти результаты, соответствуют мировому опыту стереотаксического облучения. В сериях со схожим средним периодом наблюдения – 43-66 месяцев и гораздо меньшим количеством наблюдений – получены подобные величины 5-летней безрецидивной выживаемости 89-96% [12, 74, 95, 96, 97].

При однофакторном анализе были выявлено, что ассоциация опухоли с болезнью Гиппеля-Линдау ( $p < 0,001$ ), размер опухоли ( $p < 0,023$ ), режим фракционирования ( $p = 0,008$  гипофракционирование,  $p = 0,012$  - стандартный режим) достоверно влияли на безрецидивную выживаемость.

Результаты многофакторного анализа: интракраниальная локализация, лечение в стандартном режиме или гипофракционирования, спорадический характер опухоли влияют на безрецидивную выживаемость и сопряжены с более высоким риском рецидива опухоли, что объясняется большим объемом опухоли и возрастом пациента (средний возраст пациента на момент ЛТ спорадической гемангиобластомы в среднем на 7,2 года больше в нашей выборке), наличием кист

и перифокального отека. В других крупных исследованиях определены те же факторы неблагоприятного прогноза. Сложность определения факторов, влияющих на БРВ, заключается в высокой эффективности лечения и, следовательно, небольшом количестве рецидивов [12, 95, 96, 97].

При микрохирургическом удалении в большинстве случаев гемангиобластоме 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 [3, 4, 27, 104, 105, 106, 115]. При субтотальной резекции опухоли в 66 (8,3%) случаях потребовалась адъювантная лучевая терапия. 732 (91,7%) опухоли были облучены без ранее проведенного оперативного вмешательства. В связи с наличием у пациентов множественных опухолей, 104 ранее перенесли оперативное вмешательство по поводу гемангиобластомы. При оценке неврологического статуса пациентов, у которых было выполнено субтотальное удаление гемангиобластомы различной локализации (47 пациентов), выявлено, что проведения частичного удаления опухоли в 34,1% приводило к улучшению неврологического статуса пациента, что позволило безопасно провести лучевое лечение в адъювантном режиме.

При сравнении пациентов, которым было проведено комбинированное лечение и которым проводилось только стереотаксическое облучение были выявлены определенные различия. В группе пациентов с ранее проведенной частичным удалением опухоли и последующем облучением – безрецидивная и бессобытийная выживаемость оказалась хуже, что может быть связано с более значительным объемом опухоли, наличием кистозного компонента опухоли, спорадическим характером поражения и возрастом пациентов.

Согласно полученным данным, постлучевые реакции при спинальных гемангиобластомах (210 случаев) зафиксированы не были. В связи с чем можно сделать вывод, что проведение стереотаксического облучения при спинальной локализации гемангиобластом безопасно, при наличии технических возможностей реализации стереотаксического облучения.

Семи пациентам проведено повторное облучение гемангиобластом в связи с рецидивом опухоли. Оценка результатов повторного облучения гемангиобластом не включены в эту работу. При локальном рецидивировании опухоли повторное стереотаксическое облучение может рассматриваться для достижения локального контроля опухолевого роста, хотя оперативное лечение может быть предпочтительнее при крупных рецидивах, особенно при их клинической манифестации.

Отдельной задачей, поставленной в данном исследовании рассмотрение безопасности стереотаксического облучения в зависимости от наличия кистозного компонента в опухоли и влияния стереотаксического облучения гемангиобластом на вероятность появления новых кист в опухоли.

5-летняя бессобытийная выживаемость составила 95%, 10-летняя бессобытийная выживаемость составила 89%. За нежелательные события было взято увеличение ранее выявленных кист и/или появление новых. Выявлена взаимосвязь между бессобытийной выживаемостью и объемом опухоли  $p < 0,012$  (ИР 1,04). При большем объеме солидного компонента опухоли вероятность появления новых или рост старых кист выше. Также выявлена связь между безрецидивной выживаемостью и возрастом пациента на момент облучения  $p < 0,017$  (ИР 1,04).

При многофакторном анализе определены факторы, статистически значимо влияющие на бессобытийную выживаемость – наличие кисты в опухоли ( $p < 0,001$ , ОР 42,39), лечение на линейном ускорителе «TrueBeam STx» ( $p = 0,001$ , ОР 5,17), и возраст пациента ( $p = 0,002$ , ОР 0,94) на момент облучения являются прогностически неблагоприятным в плане роста или появления «новых» кист. Наличие кисты до облучения в 42 раза повышает вероятность ее роста после облучения или появления новых кист после проведенного облучения. Данный факт, вероятнее связан с тем, что пациенты, прошедшие лечение на этом линейном ускорителе, заведомо имели крупные опухоли с кистами, что могло повлиять на результаты. Молодой возраст пациента снижает вероятность роста ранее выявленных и/или появление новых кист.

Можно сделать вывод, что 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 в лечении солидного компонента опухоли, в отличие от кист, их наличие не приводит к быстрому уменьшению опухоли и регрессу сопутствующих масс-эффекту симптомов, что обуславливает выбор хирургического вмешательства при кистозном компоненте в опухоли 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, так как, позволяет достичь удовлетворительного контроля опухолевого роста, в ряде случаев, происходит и регресс кистозного компонента, отсроченный во времени.

Частота возникновения нежелательных явлениях, связанных с проведением облучения, по данным литературы варьировала от 0 до 50% (медиана 3,1%) [12, 31, 74, 96, 97]. 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 семи пациентов симптоматика регрессировала на фоне стероидной терапии, 2 пациентам в связи с отсутствием эффекта на фоне стероидной терапии был назначен Бевацизумаб. Оперативное вмешательство потребовалось у одного пациента, в связи с невозможностью назначения таргетной терапии Бевацизумабом. Факторами, предрасполагающие к возникновению постлучевых осложнений, были большой объем опухоли и наличие перифокального отека на момент облучения.

При катamnестическом наблюдении за пациентами соблюдался следующий порядок проведения контрольных обследований: каждые 6 месяцев в течение первого года после лечения, далее каждый год после облучения. В сомнительных ситуациях или при необходимости более тщательного нейровизуализационного и/или клинического контроля назначались дополнительные обследования. Достоверной разницы в эффективности стереотаксического облучения спорадических и ассоциированных с болезнью Гиппеля-Линдау не выявлено. При болезни Гиппеля-Линдау необходимо дополнительные исследования определения поражения других органов-мишеней и более тщательное проведение динамического контроля. За период наблюдения (3-221 месяцев) у 98 пациентов с болезнью Гиппеля-Линдау отмечено появление новых опухолей, чаще локализованных в отделах ЦНС, где ранее были выявлены. Превентивное облучение гемангиобластом позволяет достичь контроля опухолевого роста без нарастания неврологического дефицита.

На основании полученных данных и различных рекомендаций был разработан алгоритм наблюдения за пациентами со спорадическими и ассоциированными с болезнью Гиппеля-Линдау гемангиобластомами интракраниальной и интрамедуллярной локализации (Рисунок 42).

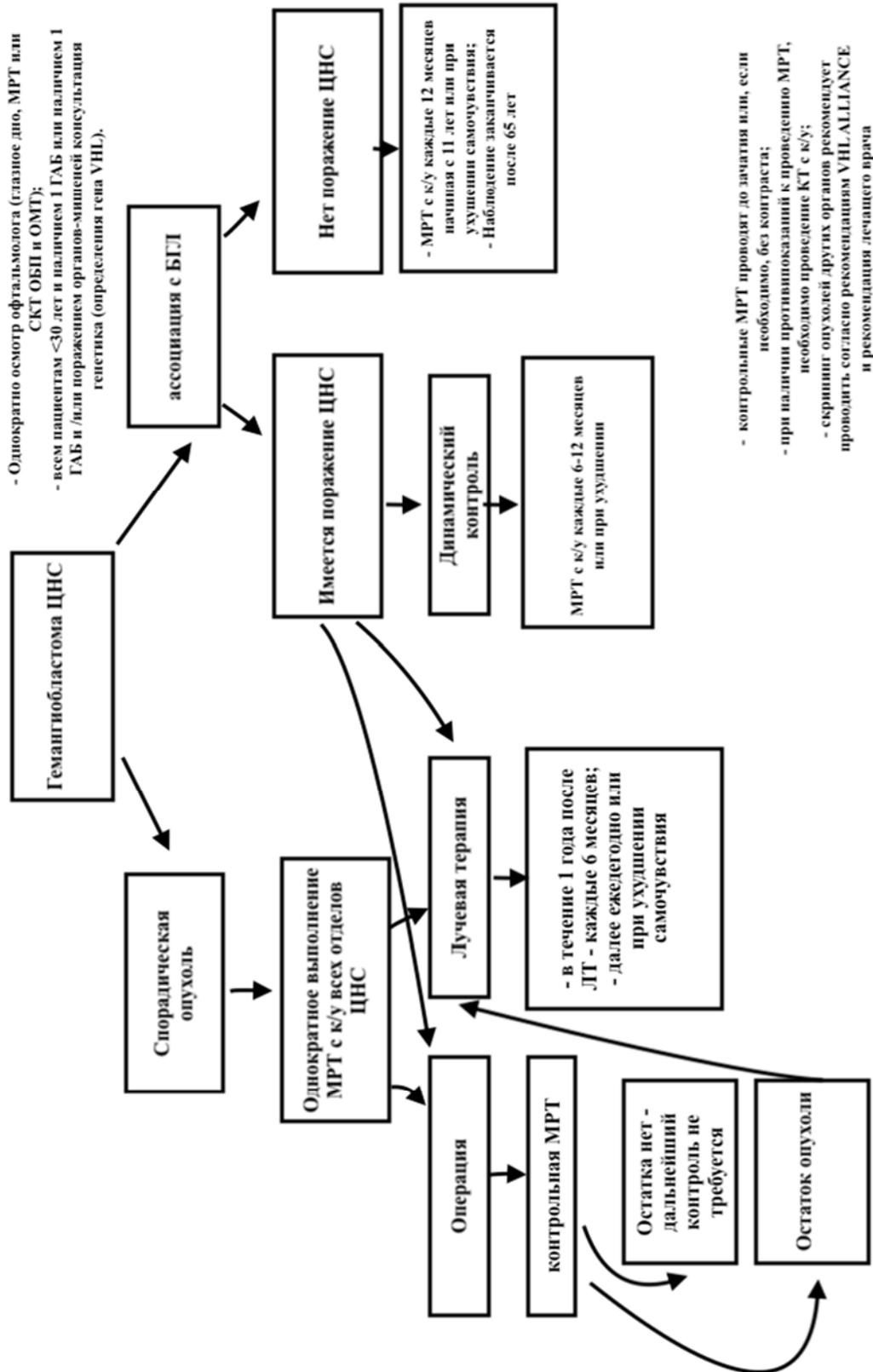


Рисунок 42 – Алгоритм наблюдения за пациентами со спорадическими и ассоциированными с болезнью Гиппеля-Линдау гемангиобластомами интракраниальной и интрамедуллярной локализации

## 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 ( $p = 0,88$ ). Радиохирugia 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 см<sup>3</sup>.

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; 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 радиохирургического 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 затруднении 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, 12 месяцев после облучения, далее каждые 12 месяцев.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВМ – артерио-венозная мальформация
- БВР – безрецидивная выживаемость
- БГЛ – болезнь Гиппеля-Линдау
- ГАБ – гемангиобластома
- ДАВФ – дуральная артерио-венозная фистула
- ДИ – доверительный интервал
- ЗЧЯ – задняя черепная ямка
- ИР – индеквартильный размах
- КЛТ- конвенциональная лучевая терапия
- КТ – компьютерная томография
- ЛТ – лучевая терапия
- ЛУЭ – линейный ускоритель электронов
- Me – медианное значение
- МРТ – магнито-резонансная томография
- ОР – отношение рисков
- ПКР – почечно-клеточный рак
- ПЦР- полимеразная цепная реакция
- РОД – разовая очаговая доза
- РХ – радиохирurgia
- СКТ-АГ- спиральная компьютерная ангиография
- СОД – суммарная очаговая доза
- СРТ – стереотаксическая радиотерапия
- ЦНС – центральная нервная система
- BED – biological effective dose – биологическая эффективная доза
- CTV – clinical target volume – клинический объем мишени
- GTV – gross tumor volume – основной объем опухоли
- HIF – Hypoxia-inducible factors – факторы, индуцированные гипоксией

PTV – planning target volume – планируемый объем мишени

SBRT – stereotactic body radiotherapy – стереотаксическая радиотерапия  
экстракраниальных мишеней

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Диагностическая нейрорадиология: Т.1 / В.Н. Корниенко, 2008. – 1885 с.
2. Опухоли почки при наследственных онкологических синдромах / под ред. Н.Е. Кушлинского, В.Б. Матвеева, Н.А. Огнерубова [и др.]. – М.: Из-во РАМН, 2019. – 752 с.
3. Спинальная гемангиобластома в сочетании с холокордом. Анализ особенностей клинники, диагностики и патогенеза синингомиелии при интрамедуллярных опухолях / Н.Н. Яхно, Г.Ю. Евзиков, О.Е. Егоров [и др.] // Неврологический журнал. – 2008. - Т. 3, № 13. - С. 38-41.
4. Тимонин, С.Ю. Тактика хирургического лечения интрамедуллярных гемангиобластом: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.10. / Тимонин С.Ю. – М., 2021. – 187с.
5. A case of 3p deletion syndrome associated with cerebellar hemangioblastoma / S. Suzuki-Muromoto, N. Hino-Fukuyo, K. Haginoya [et al.] // Brain & development. – 2016. – Vol. 38, №2. – P.257–260.
6. A common precursor for primitive erythropoiesis and definitive haematopoiesis / M. Kennedy, M. Firpo, K. Choi [et al.] // Nature. – 1997. – Vol. 386, N 6624. – P.488–493.
7. Action of propranolol on mitochondrial functions--effects on energized ion fluxes in the presence of valinomycin / J. Järvisalo, N.E. Saris // Biochemical pharmacology. – 1975. – Vol. 24, №18. – P.1701–1705.
8. A Detailed Dosimetric Analysis of Spinal Cord Tolerance in High-Dose Spine Radiosurgery / E. Katsoulakis, A. Jackson, B. Cox [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2017. – Vol. 99, №3. – P.598–607.
9. A rare condition: Spontaneous subarachnoid haemorrhage due to spinal hemangioblastoma: Report of 2 cases and review of the literature / C. Tuleasca, S. Knafo, P. David [et al.] // Neuro-Chirurgie. – 2020. – Vol. 66, №5. – P.359–364.
10. A review of von Hippel-Lindau syndrome / N. Varshney, A.A. Kebede, H. Owusu-Dapaah [et al.] // J Kidney Cancer VHL. – 2017. – Vol. 4, N 3. – P. 20-29.

11. A study of the accuracy of cyberknife spinal radiosurgery using skeletal structure tracking / A.K. Ho, D. Fu, C. Cotrutz [et al.] // *Neurosurgery*. – 2007. – Vol. 60, №2 Suppl 1. – ONS147-56.
12. Analysis of upfront resection or stereotactic radiosurgery for local control of solid and cystic cerebellar hemangioblastomas / L.R. Carrete, R.A. Morshed, J.S. Young [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2024. – Vol. 140, №2. – P. 404–411.
13. Benign Spinal Tumors / M.H.A. Noureldine, N. Shimony, G.I. Jallo // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2023. – Vol. 1405. – P.583–606.
14. Belzutifan: First Approval / E.D. Deeks // *Drugs*. – 2021. – Vol. 81, №16. – P.1921–1927.
15. Biological and clinical impact of hemangioblastoma-associated peritumoral cysts in von Hippel-Lindau disease / K. Huntoon, T. Wu, J.B. Elder [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2016. – Vol. 124, №4. – P.971–976.
16. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service / D.G. Evans, E. Howard, C. Giblin [et al.] // *American journal of medical genetics. Part A*. – 2010. – Vol. 152A, №2. – P.327–332.
17. Cellular stress response pathways and ageing: intricate molecular relationships / N. Kourtis, N. Tavernarakis // *The EMBO journal*. – 2011. – Vol. 30, N 13. – P. 2520–2531.
18. Central Nervous System Hemangioblastoma in a Pediatric Patient Associated With Von Hippel-Lindau Disease: A Case Report and Literature Review / B. Yang, Z. Li, Y. Wang [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P.683021.
19. Cerebellar hemangioblastoma with extensive dissemination / A.M. Hande, R.D. Nagpal // *British journal of neurosurgery*. – 1996. – Vol. 10, № 5. – P. 507–511.
20. Clinical characteristics, surgical management, and prognostic factors for supratentorial hemangioblastoma: A retrospective study / L. Chen, Z. Xiong, Y. Zhou [et al.] // *Frontiers in surgery*. – 2022. – Vol. 9. – P.1092140.
21. Clinical course of retrobulbar hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease / C.B. Meyerle, S.S. Dahr, N.M. Wetjen [et al.] // *Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 115, №8. – P.1382–1389.

22. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease / ER. Maher, JR. Yates, R. Harries [et al.] // *Q J Med.* – 1990. – Vol. 77. – P. 1151–1163.
23. Comparison of the Recurrence and Surgical Outcome of Spinal Hemangioblastoma in Sporadic and Von Hippel-Lindau Diseases: A Subanalysis of a Nationwide Study by the Neurospinal Society of Japan / Y. Takeshima, H. Takami, T. Endo [et al.] // *Neurospine.* – 2023. – Vol. 20, №3. – P.756–765.
24. Deletion of the von Hippel-Lindau Gene in Hemangioblasts Causes Hemangioblastoma-like Lesions in Murine Retina / H. Wang, M.J. Shepard, C. Zhang [et al.] // *Cancer research.* – 2018. – Vol. 78, №5. – P.1266–1274.
25. Developmental arrest of angioblastic lineage initiates tumorigenesis in von Hippel-Lindau disease / A.O. Vortmeyer, S. Frank, S.-Y. Jeong [et al.] // *Cancer research.* – 2003. – Vol. 63, № 21. – P. 7051–7055.
26. Differences in genetic and epigenetic alterations between von Hippel-Lindau disease-related and sporadic hemangioblastomas of the central nervous system / S. Takayanagi, A. Mukasa, S. Tanaka [et al.] // *Neuro-oncology.* – 2017. – Vol. 19, № 9. – P. 1228–1236.
27. En Bloc Resection for Spinal Cord Hemangioblastomas: Surgical Technique and Clinical Outcomes / X. Chen, H. Guo, J. Zhang [et al.] // *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* – 2024. – Vol. 85, N 6. – P. 577-584.
28. Evaluation of inter- and intra-fraction 6D motion for stereotactic body radiation therapy of spinal metastases: influence of treatment time / A. Hadj Henni, D. Gensanne, M. Roge [et al.] // *Radiation oncology (London, England).* – 2021. – Vol. 16, №1. – P.168.
29. Expression of the vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor gene in central nervous system neoplasms / R.A. Berkman, M.J. Merrill, W.C. Reinhold [et al.] // *The Journal of clinical investigation.* – 1993. – Vol. 91, №1. – P.153–159.
30. Familial Nervous System Tumor Syndromes / R.E. Strowd, S.R. Plotkin // *Continuum (Minneapolis, Minn.).* – 2020. – Vol. 26, №6. – P. 1523–1552.

31. Gamma knife radiosurgery for hemangioblastomas / L. Pan, EM. Wang, BJ. Wang [et al.] // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 1998. – Vol. 70, N 1. – P. 179–186.
32. Gamma knife radiosurgery for intracranial haemangioblastomas / S. Matsunaga, T. Shuto, S. Inomori [et al.] // *Acta neurochirurgica.* – 2007. – Vol. 149, №10. – P. 1007-1013.
33. Gamma Knife radiosurgery for intracranial hemangioblastoma / D. Silva, M.M. Grabowski, R. Juthani [et al.] // *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* – 2016. – Vol. 31. – P.147–151.
34. Gamma knife radiosurgery for intracranial hemangioblastomas--outcome at 3 years / F.T. Sayer, J. Nguyen, R.M. Starke [et al.] // *World neurosurgery.* – 2011. – Vol. 75, №1. – P. 99-105.
35. Gamma Knife stereotactic radiosurgery favorably changes the clinical course of hemangioblastoma growth in von Hippel-Lindau and sporadic patients / B. Liebenow, A. Tatter, WA. Dezarn [et al.] // *J Neurooncol.* – 2019. – Vol. 142. – P. 471–478.
36. Gamma knife surgery for hemangioblastomas / M. Tago, A. Terahara, M. Shin [et al.] // *J Neurosurg.* – 2005. – N 102. – P. 171–174.
37. Genotype and phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease based on alteration of the HIF- $\alpha$  binding site in VHL protein / S.-J. Liu, J.-Y. Wang, S.-H. Peng [et al.] // *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics.* – 2018. – Vol. 20, №10. – P.1266–1273.
38. Genotype-phenotype analysis of von Hippel-Lindau syndrome in Korean families: HIF- $\alpha$  binding site missense mutations elevate age-specific risk for CNS hemangioblastoma / J.-S. Lee, J.-H. Lee, K.E. Lee [et al.] // *BMC medical genetics.* – 2016. – Vol. 17, №1. – P.48.
39. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease / M. Reich, S. Jaegle, E. Neumann-Haefelin [et al.] // *Acta ophthalmologica.* – 2021. – Vol. 99, №8. – P. 1492-1500.

40. Haemangioblast commitment is initiated in the primitive streak of the mouse embryo / T.L. Huber, V. Kouskoff, H.J. Fehling [et al.] // *Nature*. – 2004. – Vol. 432, № 7017. – P. 625–630.
41. Hemangioblastoma and von Hippel-Lindau disease: genetic background, spectrum of disease, and neurosurgical treatment / J.-H. Klingler, S. Gläsker, B. Bausch [et al.] // *Child's nervous system: ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 36, №10. – P. 2537–2552.
42. Hemangioblastoma in Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer Syndrome: a phenotypic overlap between VHL and HLRCC Syndromes / E. Dow, I.M. Winship // *Familial cancer*. – 2019. – Vol. 18, №1. – P.91–95.
43. Hemangioblastoma Instead of Renal Cell Carcinoma Plays a Major Role in the Unfavorable Overall Survival of Von Hippel-Lindau Disease Patients / B. Zhou, J. Wang, S. Liu [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2019. – Vol. 9. – P.1037.
44. Hemangioblastoma of the optic nerve / L.A. McGrath, H.S. Mudhar, S.M. Salvi // *Survey of ophthalmology*. – 2019. – Vol. 64, №2. – P.175–184.
45. Hemangioblastoma of the posterior fossa. The role of multimodality treatment / AE. Georg, LD. Lunsford, D. Kondziolka [et al.] // *Arq Neuropsiquiatr* – 1997. – № 55. – P. 278–286.
46. Hemangioblastomas of the central nervous system in von Hippel-Lindau syndrome and sporadic disease / JE. Conway, D. Chou, RE. Clatterbuck [et al.] // *Neurosurgery*. – 2001. – N 48. – P. 55–62.
47. Hemangioblastomas of the central nervous system. A 10-year study with special reference to von Hippel-Lindau syndrome / H.P. Neumann, H.R. Eggert, K. Weigel [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 1989. – Vol. 70, №1. – P.24–30.
48. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions / Y. Yamada, M.H. Bilsky, D.M. Lovelock [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2008. – Vol. 71, № 2. – P. 484–490.
49. Histology of hemangioblastoma treated with stereotactic radiosurgery confirms its effectiveness / S. Nambu, R. Otani, F. Higuchi [et al.] // *Journal of clinical*

neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia. – 2018. – Vol. 51. – P. 43–45.

50. Identification of genomic aberrations in hemangioblastoma by droplet digital PCR and SNP microarray highlights novel candidate genes and pathways for pathogenesis / R. Mehrian-Shai, M. Yalon, I. Moshe [et al.] // BMC genomics. – 2016. – Vol. 17. – P. 56.

51. Image-guided hypo-fractionated stereotactic radiosurgery to spinal lesions / S.I. Ryu, S.D. Chang, D.H. Kim [et al.] // Neurosurgery. – 2001. – Vol. 49, № 4. – P. 838–846.

52. Image-guided linear accelerator-based spinal radiosurgery for hemangioblastoma / M.T. Selch, S. Tenn, N. Agazaryan [et al.] // Surgical neurology international. – 2012. – Vol. 3. – P.73.

53. Image-guided stereotactic radiosurgery for treatment of spinal hemangioblastoma / J. Pan, A.L. Ho, M. D'Astous [et al.] // Neurosurgical focus. – 2017. – Vol. 42, № 1. – P. 12.

54. Infratentorial craniospinal irradiation for von Hippel-Lindau: a retrospective study supporting a new treatment for patients with CNS hemangioblastomas / C.B. Simone, R.R. Lonser, J. Ondos [et al.] // Neuro-oncology. – 2011. – Vol. 13, № 9. – P. 1030–1036.

55. Intraspinal hemangioblastomas: analysis of 92 cases in a single institution: clinical article / X. Deng, K. Wang, L. Wu [et al.] // Journal of neurosurgery. Spine. – 2014. – Vol. 21, № 2. – P. 260–269.

56. Investigation and Management of Apparently Sporadic Central Nervous System Haemangioblastoma for Evidence of Von Hippel-Lindau Disease / H. Furness, L. Salfity, J. Devereux [et al.] // Genes. – 2021. – Vol. 12, № 9. – P. 1414.

57. Linear accelerator stereotactic radiosurgery can modulate the clinical course of Hemangioblastoma: case series and review of the literature / Z. Zibly, ZR. Cohen, A. Peled [et al.] // J Clin Neurosci. – 2020. – Vol. 82. – P. 162–165.

58. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment / J.M. Ammerman, R.R. Lonser, J. Dambrosia [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2006. – Vol. 105, № 2. – P. 248–255.
59. Mechanisms, indications and results of salvage systemic therapy for sporadic and von Hippel-Lindau related hemangioblastomas of the central nervous system / J.F. Capitanio, E. Mazza, M. Motta [et al.] // *Critical reviews in oncology/hematology*. – 2013. – Vol. 86, №1. – P.69–84.
60. Motion Management in Stereotactic Body Radiation Therapy / B.J. Cooper, Y. Rong, P.J. Keall // *Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy*. – Cham: Springer International Publishing, 2019. – P. 195–215.
61. On the pathogenesis of brain tumour cysts: a volumetric study of tumour, oedema and cyst / P.N. Lohle, H. van Mameren, K.H. Zwinderman [et al.] // *Neuroradiology*. – 2000. – Vol. 42, №9. – P. 639–642.
62. Outcome and genetic analysis of patients affected by retinal capillary hemangioblastoma in von Hippel Lindau syndrome / V. Murro, M. Lippera, D.P. Mucciolo, L. Canu [et al.] // *Mol Vis*. – 2021. – Vol. 27. – P. 542–554.
63. Partial volume tolerance of the spinal cord and complications of single-dose radiosurgery / S. Ryu, J.-Y. Jin, R. Jin [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109, № 3. – P. 628–636.
64. Pazopanib in patients with von Hippel-Lindau disease: a single-arm, single-centre, phase 2 trial / E. Jonasch, I.E. McCutcheon, D.S. Gombos [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2018. – Vol. 19, № 10. – P. 1351–1359.
65. Pituitary Stalk Hemangioblastoma: Complete Resection through Orbitozygomatic Approach with Extradural Anterior Craniotomy / R. Messina, G. Cirrottola, L. Tacconi [et al.] // *Journal of neurological surgery. Part B, Skull base*. – 2022. – Vol. 83, N 3. – P. 661-662.
66. Posterior fossa hemangioblastomas / JP. Constans, F. Meder, F. Maiuri [et al.] // *Surg Neurol*. – 1986. – № 25. – P. 269–275.

67. Probabilities of radiation myelopathy specific to stereotactic body radiation therapy to guide safe practice / A. Sahgal, V. Weinberg, L. Ma [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics.* – 2013. – Vol. 85, N 2. – P. 341–347.
68. Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease / A.R. Asthagiri, G.U. Mehta, L. Zach [et al.] // *Neuro-oncology.* – 2010. – Vol. 12, №1. – P. 80–86.
69. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease / R.R. Lonser, J.A. Butman, K. Huntoon [et al.] // *Journal of neurosurgery.* – 2014. – Vol. 120, № 5. – P. 1055–1062.
70. Proteostasis modulators prolong missense VHL protein activity and halt tumor progression / C. Yang, K. Huntoon, A. Ksendzovsky [et al.] // *Cell reports.* – 2013. – Vol. 3, №1. – P. 52–59.
71. Protracted haemangioblastic proliferation and differentiation in von Hippel-Lindau disease / S.B. Shively, S. Beltaifa, B. Gehrs [et al.] // *The Journal of pathology.* – 2008. – Vol. 216, № 4. – P. 514–520.
72. Radiosurgery for benign intradural spinal tumors / P.C. Gerszten, S.A. Burton, C. Ozhasoglu [et al.] // *Neurosurgery.* – 2008. – Vol. 62, № 4. – P. 887-895.
73. Radiosurgery for hemangioblastoma: results of a multiinstitutional experience / S.J. Patrice, P.K. Sneed, J.C. Flickinger [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1996. – Vol. 35. – P. 493–499.
74. Radiosurgery using the Cyberknife for benign spinal tumors: Korea Cancer Center Hospital experience / U.-K. Chang, C.H. Rhee, S.M. Youn [et al.] // *Journal of neuro-oncology.* – 2011. – Vol. 101, №1. – P. 91–99.
75. Radiotherapeutic considerations in the treatment of hemangioblastomas of the central nervous system / S.R. Smalley, P.J. Schomberg, J.D. Earle [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1990. – Vol. 18. – P. 1165–1171.
76. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system / V. Levin, L. Bidaut, P. Hou [et al.] // *J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2011. – Vol. 79, N 5. – P. 1487-1495.

77. Retinal haemangioblastomas in von Hippel-Lindau germline mutation carriers: progression, complications and treatment outcome / A. Hajjaj, K.A. van Overdam, R.A. Oldenburg [et al.] // *Acta ophthalmologica*. – 2020. – Vol. 98, N 5. – P. 464-471.
78. Review of the Neurological Implications of von Hippel-Lindau Disease / D. Dornbos, H.J. Kim, J.A. Butman, R.R. Lonser // *JAMA neurology*. – 2018. – Vol. 75, №5. – P.620–627.
79. Risk factors for survival in patients with von Hippel-Lindau disease / J.-Y. Wang, S.-H. Peng, T. Li [et al.] // *Journal of medical genetics*. – 2018. – Vol. 55, №5. – P. 322–328.
80. Role of fractionated external beam radiotherapy in hemangioblastoma of the central nervous system / E.-S. Koh, A. Nichol, B.-A. Millar [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2007. – Vol. 69, № 5. – P. 1521–1526.
81. Stereotactic radiosurgery for hemangiomas and ependymomas of the spinal cord / S.I. Ryu, D.H. Kim, S.D. Chang // *Neurosurgical focus*. – 2003. – Vol. 15, №5. – P. 10.
82. Side effects of radiation in musculoskeletal oncology / A.F. Mavrogenis, P.J. Papagelopoulos, M. Romantini [et al.] // *Journal of long-term effects of medical implants*. – 2009. – Vol. 19, № 4. – P. 287–304.
83. Side effects of radiation in musculoskeletal oncology: clinical evaluation of radiation-induced fractures / A.F. Mavrogenis, E. Pala, M. Romantini [et al.] // *International journal of immunopathology and pharmacology*. – 2011. – Vol. 24, №1 Suppl 2. – P. 29–37.
84. Somatic gain-of-function HIF2A mutations in sporadic central nervous system hemangioblastomas / D. Taïeb, A. Barlier, C. Yang [et al.] // *Journal of neuro-oncology*. – 2016. – Vol. 126, №3. – P. 473–481.
85. Somatic mutations in VHL germline deletion kindred correlate with mild phenotype / S.D. Wait, A.O. Vortmeyer, R.R. Lonser [et al.] // *Annals of neurology*. – 2004. – Vol. 55, №2. – P. 236–240.

86. Spinal cord tolerance in the age of spinal radiosurgery: lessons from preclinical studies / P.M. Medin, T.P. Boike // *International journal of radiation oncology, biology, physics.* – 2011. – Vol. 79, №5. – P.1302–1309.

87. Spinal hemangioblastoma: surgical procedures, outcomes and review of the literature / H. Wang, L. Zhang, H. Wang [et al.] // *Acta neurologica Belgica.* – 2021. – Vol. 121, № 4. – P. 973–981.

88. Spinal metastases: From conventional fractionated radiotherapy to single-dose SBRT / C. Greco, O. Pares, N. Pimentel [et al.] // *Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology.* – 2015. – Vol. 20, № 6. – P. 454–463.

89. Sporadic hemangioblastomas are characterized by cryptic VHL inactivation / G.M. Shankar, A. Taylor-Weiner, N. Lelic [et al.] // *Acta neuropathologica communications.* – 2014. – Vol. 2. – P.167.

90. Sporadic intramedullary hemangioblastoma of the spine: a single institutional review of 21 cases / A. Liu, A. Jain, E.W. Sankey [et al.] // *Neurological research.* – 2016. – Vol. 38, №3. – P. 205–209.

91. Sporadic supratentorial hemangioblastoma with meningeal affection: A case report and literature review / J.F. Sánchez-Ortega, M. Claramonte, M. Martín, J. Calatayud-Pérez // *Surgical neurology international.* – 2021. – Vol. 12. – P. 394.

92. Stereotactic body radiation therapy for benign spine tumors: is dose de-escalation appropriate? / R. Kalash, S.M. Glaser, J.C. Flickinger [et al.] // *Journal of neurosurgery. Spine.* – 2018. – Vol. 29, № 2. – P. 220–225.

93. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101 / S.H. Benedict, K.M. Yenice, D. Followill [et al.] // *Medical physics.* – 2010. – Vol. 37, № 8. – P. 4078–4101.

94. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial / A. Sahgal, S.D. Myrehaug, S. Siva [et al.] // *The Lancet. Oncology.* – 2021. – Vol. 22, №7. – P.1023–1033.

95. Stereotactic radiosurgery for central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease: A systematic review and meta-analysis / J. Qiu, D. Cai, F. Yang [et al.] // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2020. – Vol. 195. – P.105912.
96. Stereotactic radiosurgery for central nervous system hemangioblastoma: systematic review and meta-analysis / J. Pan, R. Jabarkheel, Y. Huang [et al.] // *Journal of neuro-oncology*. – 2018. – Vol. 137, №1. – P.11–22.
97. Stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas: a retrospective international outcome study / H. Kano, T. Shuto, Y. Iwai [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2015. – Vol. 122, № 6. – P. 1469–1478.
98. Stereotactic radiosurgery versus surgical resection for spinal hemangioblastoma: A systematic review / K.J. Bridges, J.J. Jaboin, C.D. Kubicky, K.D. Than // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2017. – Vol. 154. – P. 59–66.
99. Stereotactic radiosurgical treatment of cranial and spinal hemangioblastomas / J.M. Moss, C.Y.H. Choi, J.R. Adler [et al.] // *Neurosurgery*. – 2009. – Vol. 65, №1. – P. 79-85.
100. Stereotactic radiotherapy for spinal hemangioblastoma - disease control and volume analysis in long-term follow up / J. Cvek, L. Knybel, S. Reguli [et al.] // *Reports of practical oncology and radiotherapy: journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology*. – 2022. – Vol. 27, №1. – P. 134–141.
101. Study of angiogenic signaling pathways in hemangioblastoma / D. Pierscianek, S. Wolf, K. Keyvani [et al.] // *Neuropathology: official journal of the Japanese Society of Neuropathology*. – 2017. – Vol. 37, №1. – P. 3–11.
102. Cerebellar hemangioblastomas / DI. Sung, CH. Chang, L. Harisiadis // *Cancer*. – 1982. – № 49. – P. 553–555.
103. Supratentorial hemangioblastomas in von Hippel-Lindau wild-type patients - case series and literature review / L. Rocha, C. Noronha, R. Taipa [et al.] // *The International journal of neuroscience*. – 2018. – Vol. 128, №3. – P. 295–303.
104. Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease / J. Jagannathan, R.R. Lonser, R. Smith [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2008. – Vol. 108, №2. – P. 210–222.

105. Surgical management of isolated hemangioblastomas of the spinal cord / C. Roonprapunt, VM. Silvera, A. Setton [et al.] // *Neurosurgery*. – 2001. – Vol. 49. – P. 321–327.
106. Surgical treatment of cerebellar hemangioblastomas / A. Cervio, J.F. Villalonga, R. Mormandi [et al.] // *Surg Neurol Int*. – 2017. – №8. – P. 163.
107. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system / DN. Louis, H. Ohgaki, OD. Wiestler [et al.] // *Acta Neuropathol*. – 2007. – № 114. – P. 97–109.
108. The clinical experience of recurrent central nervous system hemangioblastomas / G.-J. Lee, T.-Y. Jung, I.-Y. Kim [et al.] // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2014. – Vol. 123. – P.90–95.
109. The clinical outcome of intracranial hemangioblastomas treated with linac-based stereotactic radiosurgery and radiotherapy / P. Puataweepong, M. Dhanachai, A. Hansasuta [et al.] // *Journal of radiation research*. – 2014. – Vol. 55, №4. – P.761–768.
110. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery / J.R. Adler, S.D. Chang, M.J. Murphy [et al.] // *Stereotactic and functional neurosurgery*. – 1997. – Vol. 69, №1-4 Pt 2. – P.124–128.
111. The long-term outcomes of radiosurgery for intracranial hemangioblastomas / S. Hanakita, T. Koga, M. Shin [et al.] // *Neuro-oncology*. – 2014. – Vol. 16, №3. – P. 429–433.
112. The long-term results of gamma knife radiosurgery for hemangioblastomas of the brain / E-M. Wang, L. Pan, B-J. Wang [et al.] // *J Neurosurg*. – 2005. – Vol. 102. – P. 225–229.
113. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease / J.E. Wanebo, R.R. Lonser, G.M. Glenn, E.H. Oldfield // *Journal of neurosurgery*. – 2003. – Vol. 98, №1. – P. 82–94.
114. The role of stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas / H. Kano, A. Niranjana, S. Mongia [et al.] // *Neurosurgery*. – 2008. – Vol. 63, № 3. – P. 443–451.

115. The usage of intraoperative videoangiography during removal of spinal haemangioblastoma / N.A. Konovalov, T.P. Tissen, S.Yu. Timonin [et al.] // Russian journal of neurosurgery. – 2017. – Vol. 4. – P. 21-27.

116. Tolerance of the spinal cord to stereotactic radiosurgery: insights from hemangioblastomas / M.E. Daly, C.Y.H. Choi, I.C. Gibbs [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2011. – Vol. 80, №1. – P. 213–220.

117. Treatment of hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease with linear accelerator-based radiosurgery / SD. Chang, JA. Meisel, SL. Hancock [et al.] // Neurosurgery. – 1998. – № 43. – P. 28–34.

118. Tumor derived vasculogenesis in von Hippel-Lindau disease-associated tumors / Z. Zhuang, J.M. Frerich, K. Huntoon [et al.] // Scientific reports. – 2014. – Vol. 4. – P.4102.

119. Use of normal tissue complication probability models in the clinic / L.B. Marks, E.D. Yorke, A. Jackson [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2010. – Vol. 76, № 3. – P. 10-19.

120. VHL alliance. Active Surveillance Guidelines / VHL alliance. – 2020

121. VHL-Associated Optic Nerve Hemangioblastoma Treated with Stereotactic Radiosurgery / H. Kano, S. Osano, M. Shinonaga // Journal of Kidney Cancer and VHL. – 2018. – Vol. 5, № 2. – P. 1–6.

122. VHL, the story of a tumour suppressor gene / L. Gossage, T. Eisen, E.R. Maher // Nature reviews. Cancer. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 55–64.

123. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review / E.R. Maher, H.P. Neumann, S. Richard // European journal of human genetics: EJHG. – 2011. – Vol. 19, №6. – P.617–623.

124. Von hippel-lindau disease: a genetic and clinical review / N.M.N. Haddad, J.D. Cavallerano, P.S. Silva // Seminars in ophthalmology. – 2013. – Vol. 28, №5-6. – P. 377–386.

125. Von Hippel-Lindau disease: a single gene, several hereditary tumors / J. Crespigio, L.C.L. Berbel, M.A. Dias [et al.] // J Endocrinol Invest. – 2018. – Vol. 41, N 1. – P. 21–31.

126. Von Hippel-Lindau disease: current challenges and future prospects / S. Glasker, E. Vergauwen, C.A. Koch [et al.] // *Onco Targets Ther.* – 2020. – N 13. – P. 5669–5690.

127. X-ray diagnosis of hemangioblastomas of the posterior cranial fossa / M.A. Leonov, N.V. Arutiunov, V.N. Kornienko // *Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N. N. Burdenko.* – 2005. – №1. – P. 20-24.

## Стереотаксическое облучение гемангиобластом (обзор литературы)

Авторы	Год	Аппарат/ локализация	Количество пациентов / опухолей	Период наблюдения, мес.	Средний объем опухоли	Краевая доза, Гр	5-летняя БРВ
Patrice с соавт. [73]	1996	GK, интракраниально	22/38	24,5	0.95 cc	15.5	86%
Change соавт. [117]	1998	Linac, интракраниально	13/29	43	1.6 cc	23.2	96,6%
Wang с соавт. [112]	2005	GK, интракраниально	35/93	66	1.3 mm	17.2	82,9%
Tago с соавт. [36]	2005	GK, интракраниально	13/38	36	0.23 mm	20	96,2%
Капо с соавт. [114]	2008	GK, интракраниально	32/74	61,4	0.72 cc	16	89,9%
Moss с соавт. [99]	2009	Linac, интракраниально	31<	69	1.8 cm	23.4	82%
Sayer с соавт. [34]	2011	GK, интракраниально	14/26	55,4	1.65 cc	18	74%
Капо с соавт. [97]	2015	GK, интракраниально	186/517	66	1.74 cc	16.7	89%
Liebenow с соавт. [35]	2019	Интракраниально	15/101	65	28 cc	17.8	95%
Zibly с соавт. [57]	2020	Linac, интракраниально,	14/23	89	1.06 cc	15.5	87%
Selch с соавт. [52]	2012	Linac.спинальные	5/16	51	0.72 cc	12	95%(4-летняя)
Rap с соавт. [53]	2017	СК, спина	28/46	54,3	0.264 cc	21.6	92,3%