

Стереотаксическая радиотерапия и радиохирurgia в лечении пациентов с пилоидными астроцитомами головного мозга глубинной локализации

Ю.Ю. Трунин¹, А.В. Голанов¹, А.Н. Коновалов¹, Л.В. Шишкина¹, Г.Е. Горлачев¹,
С.К. Горелышев¹, И.Н. Пронин¹, Е.А. Хухлаева¹, Н.К. Серова¹, А.Г. Коршунов¹, А.Х. Бекашев²,
М.В. Рыжова¹, М.В. Галкин¹, Ш.У. Кадыров¹, В.С. Сорокин¹, Н.А. Мазеркина¹, С.А. Маряшев¹,
Е.Р. Ветлова¹, Н.А. Антипина¹, В.В. Костюченко¹, А.С. Панкова¹

¹ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН, Москва;

²ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Юрий Юрьевич Трунин ytrunin@nsi.ru

Пилоидная астроцитома (ПА) — глиальная опухоль низкой степени злокачественности (WHO grade I), которая чаще встречается у пациентов детского возраста. По данным многих авторов, стереотаксическая радиохирurgia (СРХ) и стереотаксическая радиотерапия (СРТ) способствуют длительной ремиссии или замедлению опухолевой прогрессии у пациентов с неоперабельными опухолями после неполного удаления и при возникновении рецидива опухоли. Поэтому представляется актуальным определить место и роль СРХ и СРТ в комплексном лечении больных с глубоко расположенными ПА.

Материал и методы. За период с апреля 2005 по май 2010 г. в отделении радиологии и радиохирургии НИИ нейрохирургии РАМН было проведено лечение 101 пациента с диагнозом интракраниальная ПА. Из них 70 больных детского возраста (до 17 лет включительно) и 31 пациент — взрослые; 51 больной мужского пола и 50 — женского. Медиана возраста — 15,1 года (9,8 года у детей и 28,7 года у взрослых). У 90 (89,2 %) больных предварительно проведена гистологическая верификация опухоли (в 83 случаях — удаление опухоли, в 7 — биопсия). У 11 (10,8 %) пациентов диагноз ПА выставлен на основании клинко-рентгенологических данных. В большинстве случаев использовалась СРТ (66 больных, или 66,3 %). СРХ проведена у 35 (34,7 %) пациентов.

Результаты. Медиана наблюдения за пациентами от момента начала заболевания составила 52 (2–228) мес. Катамнестическому осмотру были доступны 88 (87 %) больных. На момент завершения катамнестического наблюдения (декабрь 2010 г.) из 88 пациентов, прошедших СРТ и СРХ, 87 (98,8 %) живы. Медиана наблюдения за больными от момента проведения лучевой терапии — 22,7 (6–60) мес. Увеличение размеров опухоли возникло у 20 (22,7 %) пациентов, из которых у 18 — за счет кист. Повторно были прооперированы 18 больных. У 12 прооперированных пациентов проведено исследование гистологического материала и его сравнительный анализ: выявлено, что изменения в опухоли, сопровождающиеся уменьшением солидного компонента и нарастанием кистозного, являются проявлением реактивно-дегенеративных изменений в опухоли, т. е. следствием лучевого патоморфоза.

Заключение. СРТ и СРХ являются эффективными методами лечения первичных пациентов с ПА и с рецидивами ПА вне зависимости от локализации опухоли, и должны проводиться в ранние сроки после нерадикального удаления опухоли. Контроль роста опухоли на настоящий момент времени (медиана наблюдения — 22,7 мес) составляет 98 %.

Ключевые слова: пилоидная астроцитома, радиохирurgia, стереотаксическая радиотерапия

Stereotactic radiotherapy and radiosurgery in the treatment of patients with brain piloid astrocytomas of deep location

Yu. Yu. Trunin¹, A. V. Golanov¹, A. N. Konovalov¹, L. V. Shishkina¹, G. E. Gorlachev¹,
S. K. Gorelyshev¹, I. N. Pronin¹, E. A. Khukhlayeva¹, N. K. Serova¹, A. G. Korshunov¹, A. Kh. Bekyashev²,
M. V. Ryzhova¹, M. V. Galkin¹, Sh. U. Kadyrov¹, V. S. Sorokin¹, N. A. Mazerkina¹, S. A. Maryashev¹,
E. R. Vetlova¹, N. A. Antipina¹, V. V. Kostyuchenko¹, A. S. Pankova¹

¹Acad. N. N. Burdenko Neurosurgery Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Piloid astrocytoma (PA) is a low-grade (WHO grade I) glial tumor that is more common in pediatric patients. According to the data of many authors, stereotactic radiosurgery (SRS) and stereotactic radiotherapy (SRT) promote long-term remission or delayed tumor progression in patients with inoperable tumors after incomplete removal of a tumor and with its recurrence. So it is urgent to determine the place and role of SRS and SRT in the combination treatment of patients with deeply located PA.

Subjects and methods. In the period April 2005 to May 2010, the Department of Radiology and Radiosurgery, Neurosurgery Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences, treated 101 patients diagnosed as having intracranial PA. Of them there were 70 children

(aged 17 years inclusive) and 31 adults; 51 men and 50 women. The median age was 15.1 years (9.8 years for children and 28.7 years for adults). Tumor was histologically pre-verified in 90 (89.2 %) patients (tumor ablation in 83 cases and biopsy in 7). The diagnosis of PA was made on the basis of clinical and X-ray data in 11 (10.8 %) patients. ART was used in most cases ($n = 66$ (66.3 %)). SRS was performed in 35 (34.7 %) patients.

Results. The median follow-up of the patients from the onset of disease was 52 months (range 2–228 months). Eighty-eight (87 %) patients could be followed up. On completion of the follow-up (December 2010), 87 (98.8%) of the 88 patients receiving SRT and SRS were alive. The median follow-up from the initiation of radiotherapy was 22.7 months (range 6–60 months). Tumors were enlarged in 20 (22.7 %) patients; those were due to cysts in 18. Eighteen patients were reoperated on. Histological specimens were examined and comparatively analyzed in 12 operated patients. The tumor changes accompanied by a reduction of the solid component and an increase of the cystic component were found to be a manifestation of tumor reactive-degenerative alterations as a consequence of radiation pathomorphism.

Conclusion. SRT and SRS are effective treatments in patients with primary or recurrent PA irrespective of the tumor site and must be performed early after non-radical tumor removal. At present (median follow-up 22.7 months), tumor growth is controlled in 98 % of the patients.

Key words: piloid astrocytoma, radiosurgery, stereotactic radiotherapy

Пилоидная астроцитома (ПА) — глиальная опухоль низкой степени злокачественности, которая составляет около 25–30 % всех опухолей центральной нервной системы у детей и занимает, таким образом, первое место по частоте встречаемости в детском возрасте [1, 2, 35]. По данным большинства авторов, дети составляют около 70 % общего числа больных ПА. По данным Walker et al. [45], пик встречаемости приходится на возраст 3–5 лет. В 50 % случаев ПА локализуется в мозжечке. В остальных случаях — в стволе мозга и супратенториально: в области зрительных путей, гипоталамусе и подкорковых узлах. Существенно реже опухоль встречается в области спинного мозга [7, 45]. Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения 2007 г. (WHO 2007) [34], выделяют ПА I степени злокачественности (WHO grade I) и пиломиксоидный вариант ПА, который ввиду частых рецидивов и возможного метастатического распространения опухоли был отнесен к grade II [30]. Следует отметить, что в ряде работ встречаются сообщения о трансформации ПА в глиомы III степени злокачественности [8, 11, 31], особенно при локализации опухоли в хиазмальной области [30].

Хирургическое удаление опухоли — основной вид лечения первичных и рецидивирующих ПА различной локализации [1, 2, 5, 39, 43, 45]. Исключение составляют эндофитные опухоли зрительных путей, ассоциированные с нейрофиброматозом 1-го типа (NF1), и изолированная опухоль зрительного нерва при сохранной зрительной функции [2, 47, 48]. Как известно, радикальность операции — один из основных прогностических факторов у пациентов с ПА различной локализации. По данным литературы, показатель 10-летней общей выживаемости (ОВ) составляет 80–100 % в случаях тотального удаления опухоли [2, 5, 8]. Радикальная операция, как правило, достижима у пациентов с ПА мозжечка, экзофитными опухолями ствола, при некоторых опухолях боль-

ших полушарий и III желудочка. Субтотальное удаление опухоли и существенное уменьшение ее объема (debulking) во многих случаях возможно у пациентов с опухолями в области хиазмы и подкорковых узлов.

Проведение биопсии эндофитной опухоли зрительных путей (без NF1) — вопрос до сегодняшнего дня дискуссионный.

По данным большинства авторов, у пациентов с субтотальным или частичным удалением опухоли показатель 10-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) не превышает 15–20 % для всех локализаций, с высоким риском развития рецидива в ранние сроки после операции [2, 39, 43]. Этот факт говорит о необходимости обсуждения вопроса комбинированного или комплексного лечения пациентов с нерадикальным удалением опухоли.

Динамическое наблюдение (wait-and-see approach) рекомендуется следующим группам пациентов с ПА: после тотального удаления опухоли; в тех случаях, когда удаление опухоли не представляется возможным; у пациентов в возрасте до 3 лет с бессимптомными опухолями; у больных ПА зрительных путей на фоне NF1 или без него, бессимптомно протекающих или вызывающих минимальную симптоматику вне зависимости от возраста [4, 6, 9, 14, 41]. Это связано с тем, что у ряда пациентов возможно длительное бессимптомное течение заболевания, что позволяет отложить проведение любого вида лечения на более поздние сроки. Это особенно актуально у детей младшего возраста. Кроме того, у пациентов с опухолями зрительных путей (как на фоне NF1, так и без него) описаны случаи спонтанного регресса опухоли без лечения [28, 36, 41].

Лучевая терапия (ЛТ) в течение многих лет является стандартом в лечении пациентов с ПА. Тем не менее оптимальная тактика ЛТ и определение показаний к различным видам ЛТ до сегодняшнего дня являются предметом обширных дискуссий в литературе

Таблица 1. Структура операций при краниофарингиомах

Автор, год	N	Локализация	СОД (РОД)	Выживаемость		Время наблюдения
				БРВ	ОВ	
Pollack, 1995	71	полушарные, таламус	не указана	10-летняя БРВ 40–83 %	10-летняя ОВ 90–94 %	1–420 мес (медиана 99 мес)
Ercal, 1997	33	зрительные гипоталамус	40–60 Гр (1,8–2,0 Гр)	5-летняя БРВ 82 % 10-летняя БРВ 77 %	5-летняя ОВ 93 % 10-летняя ОВ 79 %	6 мес – 16 лет (медиана 13,6 года)
Gajjar, 1997	142	все	38–72 Гр, медиана 54 Гр	не указана	4-летняя ОВ 65 %	не указано
Grabenbauer, 2000	25	зрительные таламические	45–60 Гр (1,8–2,0 Гр)	10-летняя БРВ 69 %	10-летняя ОВ 94 %	1,5–23 года (медиана 9 лет)
Cortmann, 2000	96	все	54 Гр (1,8 Гр)	3-летняя БРВ 87,1 %	3-летняя ОВ 95,7 %	0–96 мес (медиана 19,4 мес)

[3, 11–13, 25, 27]. ЛТ, как самостоятельный метод лечения, применяется у пациентов с небольшими, труднодоступными для удаления ПА, эндофитными опухолями зрительных путей, остаточными опухолями после нерадикального удаления, а также при лечении рецидивов ПА [3, 7, 12, 15, 17, 26, 42, 44]. По данным большинства авторов, ЛТ улучшает показатели БРВ и ОВ [12, 25–27, 44] (табл. 1).

На сегодняшний день стереотаксическая радиотерапия (СРТ) и стереотаксическая радиохирургия (СРХ) являются методом выбора в лечении пациентов с ПА. Применение стереотаксической техники позволяет существенно снизить нагрузку на окружающие здоровые ткани и, соответственно, снизить риск развития осложнений и лучевых реакций. Это особенно важно при лечении пациентов детского возраста [31–33, 35–39, 41, 43, 46].

По данным K.J. Cohen et al. [10] и J. Boëthius et al. [3], СРХ и СРТ способствуют длительной ремиссии заболевания при неоперабельных опухолях. По мнению авторов, большинство пациентов должны проходить СРТ сразу после хирургического удаления опухоли либо при возникновении рецидива. Hadjipanayis et al. [24] оценили результаты радиохирургического лечения ПА различной локализации у 37 детей: 18 опухолей в области ствола, 5 – в области таламуса, 3 – в области мозолистого тела, зрительных путей и гипоталамической области; остальные ПА располагались конвексимально. Средняя доза облучения, подводимая на край опухоли, составила 15 (9,6–22,5) Гр. На серии контрольных магнитно-резонансных исследований выявлен полный ответ опухоли у 10 пациентов, частичный ответ – у 8 и стабилизация – у 7 пациентов. Прогрессия опухоли отмечалась у 12 детей. Кроме того, авторы отметили, что показатели контроля роста опухоли несколько лучше (71 %) у пациентов, прошедших ЛТ первично, в отличие от пациентов, прошедших лечение после возникновения рецидива опухоли (64 %). G. Simonova et al. [42]

оценили результаты радиотерапевтического лечения у пациентов с астроцитомами grade I–II (ПА – 47 %) с использованием методики гипофракционирования. Разовая очаговая доза (РОД) составила 5 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) – 25 Гр. Динамическое наблюдение проводилось в течение 5 лет. Частичный или полный ответ опухоли наблюдался в 83 %, стабилизация болезни в 11 %, прогрессия в 6 % случаев. Среднее время «ответа» опухоли на лечение составило 18 мес. Показатель 5-летней БРВ составил 88 %. Число осложнений – 6 %.

Применение классического фракционирования (1,8–2,0 Гр) рекомендуют большинство авторов в крупном литературном обзоре [3], при этом СОД определяется в основном толерантностью критических структур. Двадцати четырем пациентам (средний возраст 6,5 лет) с глиомами хиазмы и гипоталамической области проведен курс ЛТ в режиме стандартного фракционирования – РОД 1,8 Гр; СОД 54 Гр. Показатель 5-летней БРВ составил 88 %, ОВ – 100 %. Авторы отмечают, что подведение дозы выше 54–56 Гр на хиазмальную область сопряжено с высоким риском развития зрительных нарушений. Подведение дозы выше 55–60 Гр на структуры ствола головного мозга при лечении больных ПА также связано с высоким риском развития токсичности. В табл. 2 отражены результаты СРХ и СРТ в режиме гипофракционирования у пациентов с ПА различной локализации [3, 6, 29, 42, 46]. По данным вышеупомянутых авторов, ответ опухоли на лечение возможен в сроки от 1 до 5 лет (в среднем 18 мес). Это может быть связано с низким индексом пролиферативной активности ПА [42]. Авторы рекомендуют отдавать предпочтение СРХ и СРТ в режиме гипофракционирования в сравнении с обычной ЛТ, так как это позволяет добиться большего процента «ответов» опухоли на проводимое лечение и снизить риск развития осложнений.

Ряд авторов рекомендуют применять химиотерапию (ХТ) у детей младшего возраста (до 5 лет) с неопе-

Таблица 2. Результаты СРХ и СРТ в режиме гипофракционирования (данные литературы)

Автор, год	N	Мед. возраст	Режим фракционирования, доза	БРВ	Follow-up среднее, годы
Y. Kida, 2000	51	9,8	СРХ, 12,5 Гр	91,7 %	2,3
P.D. Brown, 2004	16	10	СРХ, 9–20 Гр	100 %	4,7
W. Ling, 2006	21	20	СРХ, 8–18 Гр	10-летняя БРВ 65 %	5,5
G. Simonova, 2005	70	17	СРТ, 5 × 5 Гр	5-летняя БРВ 88 %	6
C.P. Yen, 2007	20	19,1	СРХ, 10–18 Гр	10-летняя БРВ 80 %	6,5

рабелными глиомами низкой степени злокачественности (LGG), в том числе ПА, (особенно у пациентов с NF1), с большими остатками опухоли после операции и при возникновении рецидива. Это позволяет отсрочить и в ряде случаев заменить проведение ЛТ [19, 33, 40, 45, 49].

В современных протоколах по лечению LGG у детей (SIOP, HIT LGG) чаще всего используют комбинацию препаратов винкристина и карбоплатина [48]. По данным авторов, ответ опухоли на проводимое лечение достигает 50–60 % с рецидивами у 35 % пациентов в первые 3 года после лечения.

Решение вопроса о выборе тактики лечения пациентов с ПА глубинной локализации (зрительные пути, подкорковые узлы, ствол мозга) основывается на оценке комплекса параметров, включающих возраст больного, длительность заболевания, наличие NF1, размеры и топографию опухоли, характер ее роста, наличие солидного и кистозного компонентов. В литературе показаны эффективность радикального хирургического удаления, ЛТ и ХТ. Настоящая статья посвящена оценке результатов СРТ и СРХ у пациентов с ПА различной

локализации и определения роли и места ЛТ в лечении пациентов с ПА различных возрастных групп.

Материалы и методы

За период с апреля 2005 по май 2010 г. в отделении радиологии и радиохирургии НИИ нейрохирургии РАМН было проведено лечение 101 пациента с диагнозом интракраниальная ПА. Из них 70 больных детского возраста (до 17 лет включительно) и 31 пациент – взрослые; 51 больной мужского пола и 50 – женского. Медиана возраста – 15,1 года (9,8 года у детей и 28,7 года у взрослых). У 90 (89,2 %) больных проведена гистологическая верификация опухоли (в 83 случаях – удаление опухоли, в 7 – биопсия). У 11 (10,8 %) пациентов диагноз ПА выставлен на основании клинικο-рентгенологических данных: в 9 случаях – опухоли зрительных путей (у 3 на фоне NF1), из которых 6 – опухоли зрительного нерва, в 1 случае – опухоль в области ножки мозга, в 1 – глубинно расположенная опухоль в левой височной области (впоследствии подтвержденная гистологически). В соответствии с локализацией опухоли и возрастом пациенты были распределены следующим образом (табл. 3).

Таблица 3. Локализация ПА в разных возрастных группах пациентов, прошедших ЛТ

Локализация опухоли	Дети (до 17 лет включительно)	Взрослые (старше 17 лет)	Всего
Зрительные пути, III (зрительный нерв, хиазма, тракты)	21	11	32
Подкорковые узлы	12	2	14
Средний мозг	11	4	15
Мост	5	2	7
Продолговатый мозг	4	0	4
Мозжечок	11	10	21
Несколько анатомических областей	5	1	6
Другая	1	1	2
Всего	70	31	101

Нейрорентгенологические методы обследования (компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)) были использованы для определения локализации заболевания, радикальности проведенной операции, для проведения топометрических исследований перед ЛТ и радиохирургией и динамического наблюдения за больными. МРТ осуществлялась на 2 аппаратах фирмы «General Electric», создающих магнитное поле напряженностью от 1,5 Т. Для планирования стереотаксического облучения всем пациентам проведено МРТ-исследование в режимах T1, T2, 3D-SPGR и топометрическая КТ с контрастным усилением. По данным МРТ, у 90 (91 %) пациентов нейрорентгенологическая картина заболевания была представлена зоной гетерогенно измененного сигнала, с наличием участков повышенной плотности, что особенно четко выявлялось при введении контраста. У 29 (30 %) пациентов в опухоли выявлялись кисты. На момент проведения стереотаксического облучения метастатического поражения не выявлено.

Хирургическое удаление опухоли перед ЛТ проведено у 90 пациентов: 64 (71 %) были оперированы однократно, 19 (21 %) оперированы дважды ввиду возникновения рецидива, а 7 (7,7 %) пациентам проведено 3 и более операции. Двадцати двум (22,5 %) пациентам СРТ и СРХ проводилось через 6 мес и более от последней операции по удалению опухоли. Оценка радикальности операции (рис. 1) проводилась на основании следующих критериев: удаление классифицировалось как тотальное, если по данным МРТ-исследований с контрастным усилением выявлялся участок опухоли не более 0,5 см в максимальном измерении (4 (4 %) пациента). При наличии участка опухоли от 0,5–1,5 см речь шла о субтотальном удалении (41 (42 %) пациент). Более 1,5 см – частичное удаление опухоли (26 (26 %) пациентов). У 7 пациентов проведена биопсия. Двенадцати пациентам МРТ выполнена только перед проведением стереотаксического

облучения, в связи с чем оценить радикальность операции непосредственно после удаления не представлялось возможным.

После операции анализ биопсии проведен у всех 90 пациентов. Иммуногистохимическое исследование выполнено у 12 пациентов с рецидивами ПА, возникшими после проведенного курса ЛТ. Проллиферативная активность (экспрессия Ki-67) оценена у всех больных (90 (89 %) пациентов), которым проведено удаление опухоли перед ЛТ, и у 12 (11,8 %) пациентов с рецидивами.

Стереотаксическое облучение проводилось на линейных ускорителях Новалис, Примус, Кибер-нож и гамма-аппарате – Гамма-нож (методика изложена в статье проф. А.Н. Коновалова и соавт.). СРХ проведена у 35 (34,7 %) пациентов. В нашей работе СРТ использовалась в большинстве случаев (66 (66,3 %)), как более безопасный метод воздействия на ПА, локализованные в области критических структур. При проведении радиохирургического лечения (СРХ) средняя СОД по 50–95 % предписанной изодозе составила 18,4 (15–23) Гр. Средний объем опухоли (РТV) – 4,4 (0,8–8,4) см³. Средняя СОД при проведении СРТ в стандартном режиме фракционирования (РОД 1,8–2,0 Гр) составила 51,8 (45,3–59,4) Гр. Средний объем опухоли – 29,3 (2,38–135) см³. Два (2,1 %) пациента прошли курс СРТ на ускорителе Кибер-нож с применением гипофракционированного режима лечения – РОД 5–6 Гр, СОД 30 Гр. У пациентов детского возраста СРХ проводилась в условиях местной и регионарной анестезии с применением средств для интубационного наркоза.

Статистический анализ включал: выявление зависимых признаков (критерий ранговой корреляции Спирмена); построение кривых продолжительности жизни и выявления влияния отдельных признаков на продолжительность жизни (предельная оценка по произведению Каплана–Майера и построение кривой продолжительности жизни по группам); определение факторов риска (логнормальная регрессионная модель) и кластерный анализ кривых продолжительности жизни. Для всех вероятностных величин определялись доверительные интервалы.

Расчеты проводились с помощью пакета программ статистической обработки Statistica 8.0.

Результаты лечения

Медиана наблюдения за пациентами от момента начала заболевания составила 52 (2–228) мес. Для катamnестического осмотра были доступны 88 (87 %) пациентов. Из них – 59 детей и 29 взрослых пациентов. На момент завершения катamnестического наблюдения (12.2010) из 88 пациентов, прошедших курс ЛТ, живы 87 (98,8 %). Медиана наблюдения за больными от момента проведения ЛТ составила 22,7 (6–60) мес.

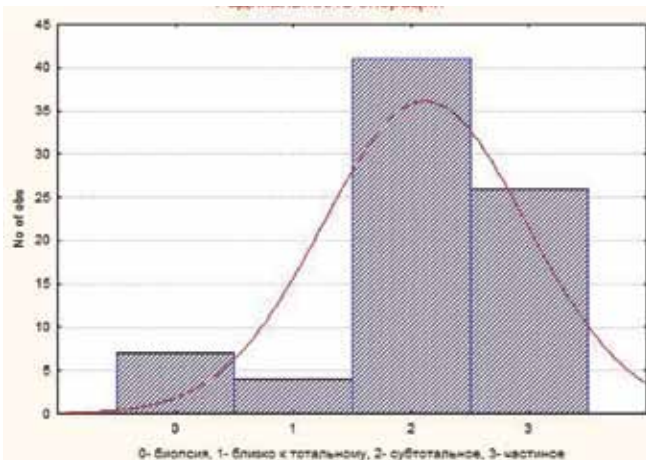


Рис. 1. Радикальность операции перед курсом ЛТ

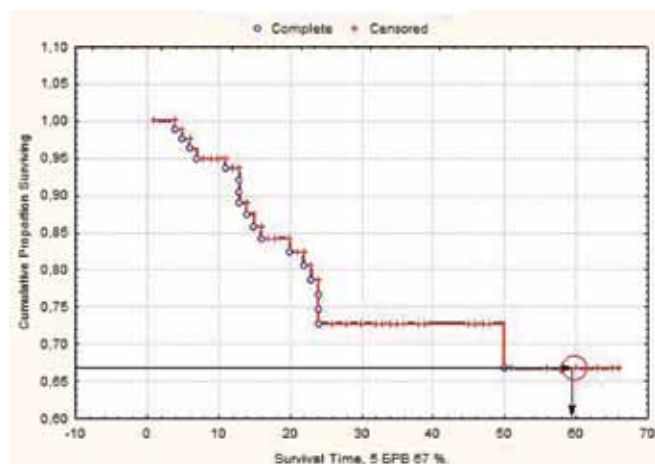


Рис. 2. Пятилетняя БРВ у всех групп пациентов

Показатель 5-летней БРВ для всех групп пациентов первично составил 67 % (рис. 2). У 14 (15,9 %) больных размеры опухоли без существенной динамики, у 45 (51,3 %) отмечено уменьшение размеров опухоли, у 4 (4,5 %) остаточной опухоли не определялось. Таким образом, ответ опухоли на ЛТ достигнут как минимум у 63 пациентов, или в 71,5% случаев (рис. 3).

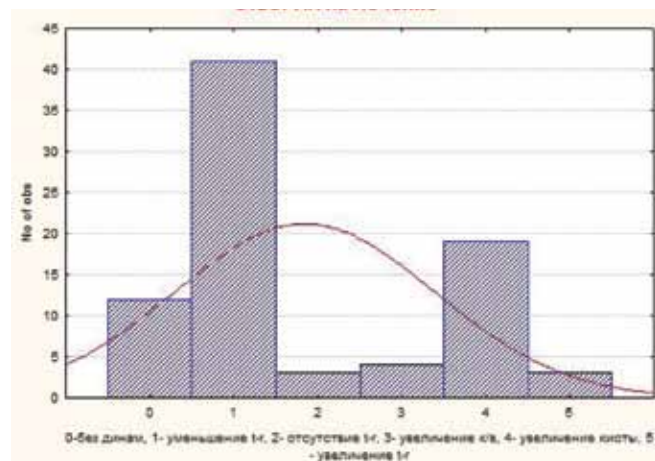


Рис. 3. Ответ опухоли на ЛТ

У 5 больных выявлено изолированное увеличение степени контрастирования опухоли без явного увеличения ее суммарного объема, что потребовало проведения дальнейшего обследования (КТ-перфузионное исследование, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) головы с метионином), не выявившего признаков прогрессии опухоли.

У 20 (22,7 %) пациентов отмечено увеличение размеров опухоли (рецидив). Увеличение опухоли, сопровождающееся нарастанием неврологической симптоматики, отмечено в среднем через 15 (4–24) мес с момента завершения ЛТ. Из них у 14 (70 %) пациентов они проявлялись увеличением объема опухоли за счет кистозного компонента с одновременным

уменьшением (!) солидного компонента, у 4 (25 %) — увеличение зоны накопления контрастного вещества и одновременно увеличение кистозного компонента. Только у 2 (5 %) больных выявлено увеличение опухоли за счет ее солидного компонента. В 1 случае ситуация расценена как продолженный рост опухоли на основании данных ПЭТ (индекс накопления — 2,3). У всех пациентов рецидивы опухоли были локальными. При их анализе отмечено, что увеличение кист после проведенной СРТ коррелирует с наличием кист в опухоли перед лечением ($p = 0,02$) (рис. 4).

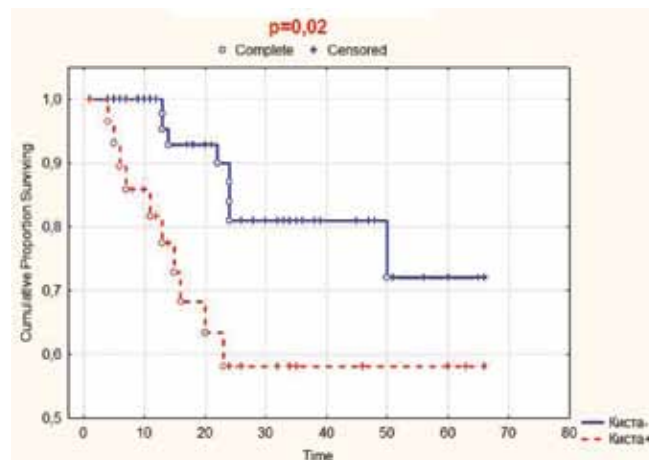


Рис. 4. Кистозное увеличение опухоли после проведения ЛТ в зависимости от наличия или отсутствия кисты до ЛТ

Все пациенты, которым проведен курс СРТ и СРХ, разделены на 2 группы: 1-я группа — 66 (66 %) пациентов, прошедших СРТ; СРТ выполнялась при размерах опухоли > 3 см и локализации в области зрительных путей. Вторую группу составили 35 (35 %) пациентов, прошедших СРХ; СРХ использовалась при размерах опухоли до 3 см и ее локализации вдали от зрительных путей. Статистически достоверных различий в группах не выявлено, но следует отметить, что у пациентов, прошедших СРХ, отмечалась тенденция к увеличению частоты кистозных рецидивов опухоли (рис. 5).

При проведении оценки влияния СОД на скорость возникновения рецидивов выявлено, что у пациентов прошедших курс СРТ при СОД более 50 Гр, отмечается существенное увеличение частоты кистозных рецидивов по сравнению с пациентами, получившими СОД на опухоль менее 50 Гр (рис. 6; $p = 0,07$). Аналогично, у пациентов, прошедших СРХ при СОД более 16 Гр, отмечается четкая тенденция к нарастанию частоты и скорости кистозных рецидивов по сравнению с группой пациентов, где СОД составила менее 16 Гр (рис. 7; $p = 0,06$).

Клиническая картина заболевания у пациентов с ПА неспецифична. Она основывалась на оценке динамики очаговых и общемозговых неврологических симптомов. Характер и выраженность симптомов за-

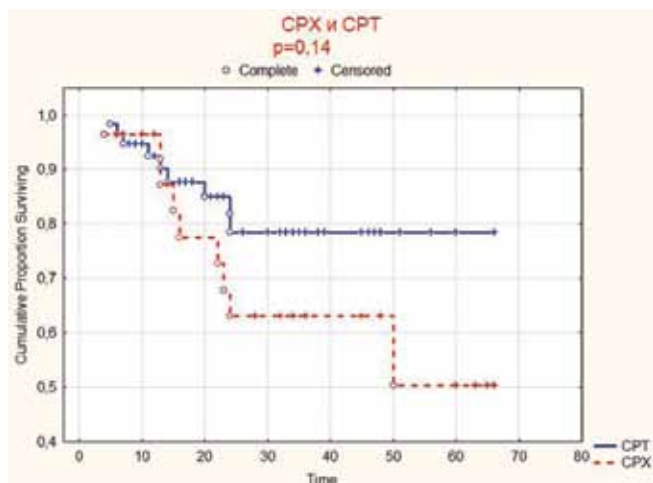


Рис. 5. Кистозное увеличение опухоли в зависимости от метода ЛТ: CPT или CPX



Рис. 8. Динамика клинической симптоматики

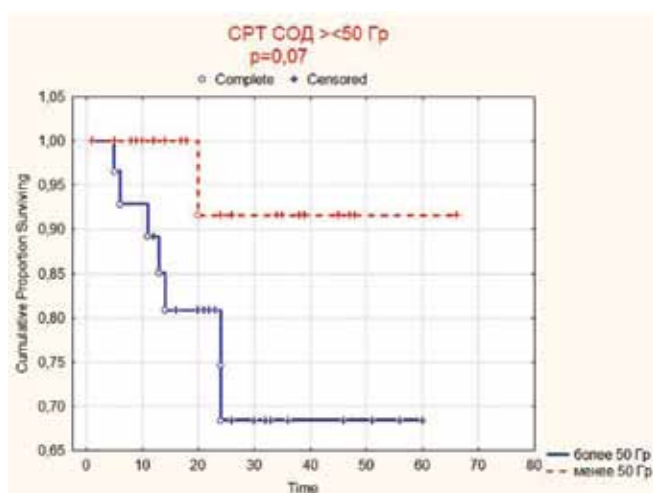


Рис. 6. Кистозное увеличение опухоли после ЛТ в зависимости от СОД

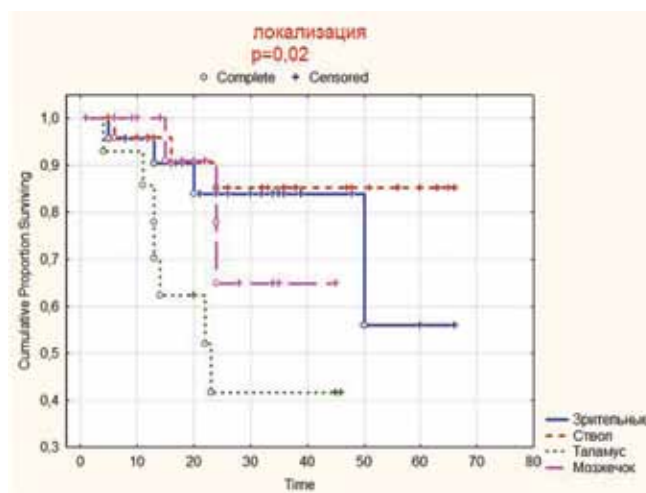


Рис. 9. Кистообразование и его локализации

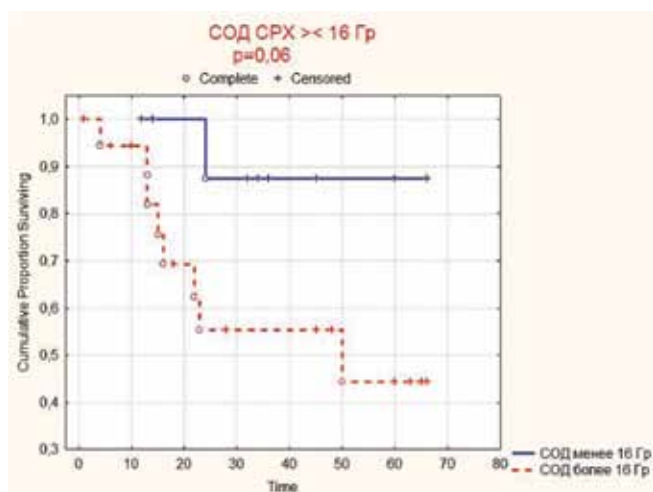


Рис. 7. Кистозное увеличение опухоли в зависимости от СОД при CPX

болевания зависели, в основном, от локализации опухоли, ее размеров, наличия лучевой реакции.

Как видно из рис. 8, у большинства пациентов (30 (34 %)) отмечена стабилизация состояния, у 27 (30,6 %) – частичный или полный регресс имеющейся симптоматики. У 14 (15,9 %) пациентов – нарастание очаговой или общемозговой симптоматики, обусловленное увеличением объема опухоли за счет кистозного компонента.

Для оценки результатов лечения опухолей различной локализации все пациенты разделены на 4 группы: 1-я группа – опухоли зрительных путей (нервов, хиазмы и трактов), 2-я группа – опухоли таламуса, 3-я группа – опухоли ствола головного мозга и, наконец, 4-я группа – опухоли мозжечка. По данным статистического анализа отмечено достоверное различие в этих группах: наибольшее число кистозных рецидивов отмечено у пациентов с опухолями таламуса и мозжечка (рис. 9).

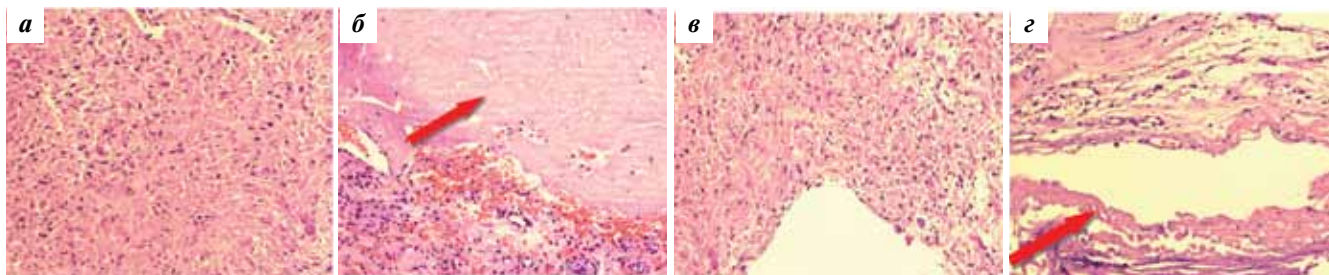


Рис. 10. ПА до (слева) и после (справа) ЛТ: а, б — до ЛТ; в, г — после ЛТ, появление очагов некроза (стрелка вверх) и кист с гиалинизированными стенками (стрелка вниз)

При оценке таких параметров, как возраст, пол, радикальность предшествующей операции, а также первичный больной или проходил лечение по поводу рецидива опухоли, достоверной разницы в частоте возникновения кистозных рецидивов опухоли не отмечено. Кроме того, на частоту кистозных рецидивов не влияет наличие у больного NF1 или индекса Ki-67 > или < 5 %.

Морфологический анализ рецидивов

У всех 12 оперированных пациентов с «рецидивами» был проведен подробный морфологический и иммуногистохимический анализ гистологического материала первой операции (перед проведением ЛТ) и рецидива. Проводилась сравнительная оценка возможной малигнизации ПА, наличия дегенеративных изменений в опухоли и лучевого патоморфоза.

При сравнительном анализе гистологического материала у всех оперированных больных с «рецидивами» отмечено нарастание реактивно-дегенеративных изменений в опухоли: появление очагов некрозов, большого количества кист, выраженного гиалиноза стенок сосудов, нарастание ядерного полиморфизма, снижение (!) пролиферативного индекса Ki-67. В целом можно было отметить отсутствие нарастания малигнизации и усиление регрессивного дегенеративного компонента у всех пациентов (рис. 10).

Обсуждение результатов

Один из наиболее значимых аспектов нашей работы — клинко-морфологическое сопоставление результатов СРТ и СРХ у пациентов с так называемыми кистозными изменениями в опухоли, которые во многих случаях расцениваются как рецидив.

Было проведено морфологическое изучение гистологического материала и его сравнительный анализ. Как известно, дегенеративно-дистрофические изменения являются характерными признаками ПА. Часто можно отметить различной степени выраженности ядерный и клеточный полиморфизм и даже наличие редких митозов, пролиферации эндотелия сосудов и некротических изменений, не являющихся свидетельством злокачественной трансформации [19, 22].

Морфологическое исследование позволило сделать заключение, что изменения в опухоли, сопровождающиеся уменьшением солидного компонента и нарастанием кистозного, являются проявлением реактивно-дегенеративных изменений в опухоли после проведенных ЛТ или радиохирургии. При этом выявлена корреляция в использовании высоких доз СРХ и СРТ с более ранними сроками формирования кистозно-дегенеративных изменений в опухоли.

Таким образом, было выявлено, что данные изменения не являются истинным рецидивом опухоли, способны к обратному развитию и при отсутствии нарастания неврологической симптоматики не требуют лечения. Это также подтверждается возможностью обратного развития (регресса) этих изменений в отдаленные сроки (2 года и более) после ЛТ. Следовательно, из 20 пациентов с подозрением на рецидив опухоли в настоящее время истинный рецидив (подтвержденный ПЭТ с метионином) подтвержден только у 1 (1 %) больного. Общий ответ опухоли на проведенное стереотаксическое облучение составил 99 % при медиане наблюдения 22,7 мес. Осложнений не отмечено.

Анализируя данные анамнеза 38 пациентов с рецидивами, которые были повторно прооперированы перед курсом ЛТ, было отмечено, что 15 (40 %) рецидивов произошли в течение первых 2 лет с момента первой операции, 21 (55 %) — в течение 3 лет и уже 27 (71 %) — в течение первых 5 лет. Это говорит о необходимости проведения стереотаксического облучения у пациентов с неполным (субтотальным или частичным) удалением ПА в ранние сроки после операции. Этот факт находит подтверждение в литературе: по данным большинства авторов, 10-летняя БРВ для пациентов с неполным удалением опухоли не превышает 10–20 % [2, 39, 43].

Как известно, СРТ и СРХ во многих протоколах являются методом выбора в лечении пациентов с ПА старше 5 лет и взрослых. Применение стереотаксической техники позволяет существенно снизить нагрузку на окружающие здоровые ткани и, соответственно, снизить риск развития осложнений и лучевых реакций. Это особенно важно при лечении пациентов детского возраста [3, 17, 23, 24, 38, 42, 46]. В нашем исследовании, учитывая доброкачественный характер ПА, меди-

ану наблюдения в 22,7 мес, можно говорить только об «ответе» опухоли на лучевое воздействие. Тем не менее 1 % рецидивов после проведенного лучевого лечения в сопоставлении с анамнестическими данными (против 40 % рецидивов при 2-летнем наблюдении), 77,2 % непосредственного эффекта от лечения позволяют говорить о высокой эффективности методов СРТ и СРХ в лечении пациентов с рецидивами ПА и подтверждают необходимость проведения ЛТ в ранние сроки после нерадикального удаления опухоли.

В перспективе необходимо проведение сравнительного анализа хирургического лучевого и химиотерапевтического методов лечения пациентов с ПА с целью разработки оптимального алгоритма комплексного лечения больных с данной патологией. Представляется важным дальнейшее изучение молекулярно-генетических особенностей ПА и их влияния на показатели БРВ и ОВ.

Выводы

1. СРТ и СРХ являются эффективными методами при лечении первичных пациентов с ПА и пациентов с рецидивами ПА, вне зависимости от локализации

опухоли, и должны проводиться в ранние сроки после нерадикального удаления опухоли. Контроль роста опухоли на настоящий момент времени (медиана наблюдения 22,7 мес) составляет 98 %.

2. Увеличение объема опухоли за счет кистозного компонента в ранние сроки после СРТ и СРХ не является «истинным» рецидивом опухоли и при отсутствии нарастания неврологической симптоматики не требует специального лечения.

3. Факторами риска появления кистозных изменений в опухоли являются локализация ПА в области мозжечка и подкорковых структурах, высокие дозы СРТ и СРХ и наличие кист в опухоли на момент проведения стереотаксического облучения.

4. Пациентам с кистозными опухолями и с опухолями, расположенными в области ликворопроводящих путей, рекомендуется на этапе первой операции до выполнения ЛТ провести установку системы Ом-майя в полость кисты и (или) шунтирующую операцию. Это позволит у многих пациентов исключить повторное оперативное вмешательство после ЛТ при увеличении объема опухоли за счет кистозного компонента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горелышев С.К. Опухоли хиазмы и дна III желудочка. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004.
2. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Озерова В.И., Пронин И.Н. Нейрорентгенология детского возраста. М.: «Антидор», 2001.
3. Boëthius J., Ulfarsson E., Rahn T., Lippitz B. Gamma knife radiosurgery for pilocytic astrocytomas. *J Neurosurgery* 2002 Dec;97(5 Suppl):667–80.
4. Bourne T.D., Schiff D. Update on molecular findings, management and outcome in low-grade gliomas. *Nat Rev Neurol* 2010 Dec;6(12):695–701. Epub 2010 Nov 2.
5. Brown P.D., Buckner J.C., O'Fallon J.R. et al. Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytomas: a prospective multicenter clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1153–60.
6. Bruns D.E., Ashwood E.R. & Burtis C.A. (eds.) *Fundamentals of Molecular Diagnostics*. Saunders, St Louis, 2007.
7. Burger P.C., Scheithauer B.W., Paulus W. et al. Pilocytic astrocytoma, in Kleihues P., Cavenee W.K. (eds.) *Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System*. Lyon: IARC Press, 2000, pp. 45–51.
8. Burkhard C., Di Patre P-L., Schuler D. et al. A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg* 2003;98:1170–4.
9. Capper D., Weissert S., Balss J. Characterization of R132H mutation-specific IDH1 antibody binding in brain tumors. *Brain Pathol* 2010 Jan; 20(1):245–54. Epub 2009 Oct 27.
10. Cohen K.J., Broniscer A., Glod J. Pediatric glial tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2(6):529–36.
11. Cortmann R., Zanetti I., Mueller S. et al. Radiation in low-grade glioma: an interim analysis of the SIOP low-grade glioma study. In: *Proceedings of the IXth Symposium Pediatric Neurooncology*, San Francisco, 2000.
12. Douw L., Klein M., Fagel S.S. et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009;8(9):810–8.
13. Ercal H., Serin M., Cakmak A. Management of optic pathway and chiasmatic-hypothalamic gliomas in children: tumor volume response to radiation therapy. *Radiat Oncol* 1997;45:11–5.
14. Farkas D.H. & Holland C.A. in *Cell and Tissue. Based Molecular Pathology* (Tubbs R.R. & Stoler M.H., eds.). Churchill Livingstone, Philadelphia, 2009; pp. 19–32.
15. Fernandez C., Figarella-Brancher D., Girard N. et al. Pilocytic astrocytomas in children: prognostic factors—a retrospective study of 80 cases. *Neurosurgery* 2003;53:544–55.
16. Fisher B.J., Leighton C.C., Vujovic O. et al. Results of a policy of surveillance alone after surgical management of pediatric low grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Nov 1;51(3):704–10.
17. Freeman C.R., Kepner J., Kun L.E. et al. A detrimental effect of combined chemotherapy-radiotherapy approach in children with diffuse intrinsic brain stem gliomas? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Jun 1;47(3):561–4.
18. Gajjar A., Sanford R., Heideman R. et al. Low grade astrocytoma: a decade of experience in at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncology* 1997;15:2792–9.
19. Giannini C., Scheithauer B.W., Burger P.C. et al. Cellular proliferation in pilocytic and diffuse astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:46–53.
20. Gnekow A.K., Kaatsch P., Kortmann R., Wiestler O.D. HIT-LGG: effectiveness of carboplatin-vincristine in progress low-grade gliomas of childhood: an interim report. *Klin Padiatr* 2000;212(4):177–84.
21. Grabenbauer G., Schuchardt U., Buchfelder M. et al. Radiation therapy of optico-hypothalamic gliomas – radiographic response, vision and toxicity. *Radiation Oncol* 2000 Mar;54(3):239–45.
22. Haapasalo H., Sallinen S., Sallinen P. et al. Clinicopathological correlation of cell

- proliferation, apoptosis and p53 in cerebellar pilocytic astrocytomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999;25:134–42.
23. Hadjipanayis C.G., Kondziolka D., Flickinger J.C., Lunsford L.D. The role of stereotactic radiosurgery for low-grade astrocytomas. *Neurosurg Focus* 2003;14(5):e15.
 24. Hadjipanayis C.G., Kondziolka D., Gardner P. et al. Stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytomas when multimodal therapy is necessary. *J Neurosurgery* 2002 Jul;97(1):56–64.
 25. Karim A.B., Afra D., Cornu P. et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Feb 1;52(2):316–24.
 26. Karim A.B., Maat B., Hatlevoll R. et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 Oct 1;36(3):549–56.
 27. Keles G.E., Lamborn K.R., Berger M.S. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 2001;95:735–45.
 28. Kerhan J., Horgan M., Platt J. et al. Spontaneous involution of a diencephalic astrocytoma. *Ped Neurosurg* 1998;29:149–53.
 29. Kida Y., Kobayashi T., Mori Y. Gamma knife radiosurgery for low-grade astrocytomas: results of long-term follow up. *J Neurosurg* 2000;93 Suppl:42–6.
 30. Komotar R.J., Burger P.C., Carson B.S. et al. Pilocytic and pilomyxoid hypothalamic/chiasmatic astrocytomas. *Neurosurgery* 2004;54:72–9; discussion 79–80.
 31. Komotar R.J., Mocco J., Jones J.E. Pilomyxoid astrocytoma: diagnosis, prognosis, and management. *Neurosurg Focus* 2005 Jun 15;18(6A):E7.
 32. Korshunov A., Golanov A., Ozerov S., Sycheva R. Prognostic value of tumor-associated antigens immunoreactivity and apoptosis in medulloblastomas. An analysis of 73 cases. *Brain Tumor Pathol* 1999;6:37–44.
 33. Kun L.E., Mulhern R.K., Crisco J.J. Quality of life in children treated for brain tumors. Intellectual emotional and academic function. *J Neurosurg* 1983;58:1–6.
 34. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007 Aug;114(2):97–109. Epub 2007 Jul 6.
 35. Ohgaki H., Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* 2005;109:93–108.
 36. Perilongo G., Moras P., Carollo C. et al. Spontaneous partial regression of low-grade glioma in children with neurofibromatosis-1: a real possibility. *J Child Neurol* 1999;14:352–6.
 37. Perilongo G., Walker D., Taylor R. et al. Vincristine (VCR) carboplatin (CBDCA) in hypothalamic-chiasmatic low-grade glioma (HC-LGG). SIOP-LGG study report. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:190.
 38. Pollack I.F., Claassen D., al-Shboul Q. et al. Low-grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases. *J Neurosurg* 1995;82:536–47.
 39. Pouratian N., Asthagiri A., Jagannathan J. et al. Surgery Insight: the role of surgery in the management of low-grade gliomas. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(11):628–39.
 40. Saran F. Recent advances in paediatric neuro-oncology. *Curr Opin Neurol* 2002;15(6):671–7.
 41. Schmandt S., Parcker R., Vezina L., Jane J. Spontaneous regression of low-grade astrocytomas in childhood. *Pediatr Neurosurg* 2000;32(3):132–6.
 42. Simonova G., Novotny J. Jr, Liscák R. Low-grade gliomas treated by fractionated gamma knife surgery. *J Neurosurgery* 2005;102(Suppl):19–24.
 43. Smith J.S., Chang E.F., Lamborn K.R. et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1338–45.
 44. Van den Bent M.J., Afra D., de Witte O. et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005 Sep 17–23;366(9490):985–90.
 45. Walker D.A., Perilongo G. et al. Brain and spinal tumors of childhood. Arnold, London, 2004; p. 331.
 46. Wang L.W., Shiau C.Y., Chung W.Y. et al. Gamma Knife surgery for low-grade astrocytomas: evaluation of long-term outcome based on a 10-year experience. *J Neurosurg* 2006 Dec;105 Suppl:127–32.
 47. Wimmer K., Eckart M., Meyer-Puttlitz B. et al. Mutational and expression analysis of the NF1 gene argues against a role as tumor suppressor in sporadic pilocytic astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:896–902.
 48. Yen C.P., Sheehan J., Steiner M. et al. Gamma knife surgery for focal brainstem gliomas. *J Neurosurg* 2007 January;106:8–17.
 49. Zoeller G.K., Brathwaite C.D., Sandberg D.I. Malignant transformation of an optic pathway glioma without prior radiation therapy. *J Neurosurg Pediatrics* 2010 May;5(5):507–10.