

Оригинальная статья = Original article = Оригінальна статтяDOI: <https://doi.org/10.25305/unj.117774>**Результаты лечения астроцитом субтенториальной локализации у взрослых**Гудков В.В.¹, Вербова Л.Н.², Федирко В.О.¹, Онищенко П.М.¹, Малышева Т.А.³, Лисяный А.Н.¹, Черненко О.Г.³, Цюрупа Д.М.¹¹ Отделение субтенториальной нейроонкологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина² Отделение нейрохирургии детского возраста, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина³ Отдел нейропатоморфологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, УкраинаПоступила в редакцию 06.11.2017
Принята к публикации 02.02.2018**Адрес для переписки:**Гудков Виктор Вениаминович,
Отделение субтенториальной нейроонкологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: neuroclinic.kiev@gmail.com**Цель:** изучить клинические и морфологические характеристики астроцитом субтенториальной локализации для обоснования рекомендаций по лечебной тактике у взрослых.**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализированы результаты лечения 232 взрослых с астроцитомами субтенториальной локализации (Grade I–IV), проходивших лечение в Институте нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова за период с 1988 до 2016 г. Проведены комплексные морфологические исследования.**Результаты.** С астроцитарными глиомами I степени злокачественности лечились 20 (8,6%) пациентов, II степени – 135 (58,2%), III степени – 72 (31,0%), IV степени – 5 (2,2%). Основные клинические проявления: головная боль (94%), стато-кординарные нарушения (89%), тошнота и рвота (47%). Все больные прооперированы. Тотальное (по перифокальной зоне) удаление опухоли проведено у 97 (41,8%) пациентов, субтотальное – у 51 (22,0%), частичное – у 84 (36,2%). Наиболее частая локализация опухоли (n=142) – полушарие мозжечка и червь. Микроскопическое исследование выявило разнообразие гистологической картины опухоли не только в разных наблюдениях, но и в одной и той же опухоли. Повторные операции проведены у 36 (15,5%) больных с продолженным ростом опухоли.**Выводы.** Астроцитомы субтенториальной локализации, несмотря на объем хирургического удаления, как правило, имеют благоприятное течение. Требуют дальнейшего наблюдения и изучения, особенно опухоли III–IV степени злокачественности.**Ключевые слова:** астроцитомы субтенториальной локализации; хирургическое лечение; рецидивы, морфологические характеристики**Украинский нейрохирургический журнал. 2018;(1):41-9****Subtentorial astrocytomas in adults: treatment results**Viktor V. Gudkov¹, Liudmyla M. Verbova², Volodymyr O. Fedirko¹, Petro M. Onishchenko¹, Tetiana A. Malysheva³, Oleksandr M. Lisyanyi¹, Oksana G. Chernenko³, Dmytro M. Tsiurupa¹¹ Subtentorial Neurooncology Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine² Department of Pediatric Neurosurgery, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine³ Neuropathomorphology Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, UkraineReceived: 06 November 2017
Accepted: 02 February 2018**Address for correspondence:**

Viktor V. Gudkov, Subtentorial Neurooncology Department, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Maiborody St., Kyiv, Ukraine, 04050, e-mail: neuroclinic.kiev@gmail.com

Objective. To study the clinical and morphological characteristics of subtentorial astrocyte, to prove the recommendations for therapeutic tactics in adults.**Materials and methods.** A retrospective analysis was performed on 232 patients with astrocytomas of subtentorial localization (Grade I–IV) undergone the treatment in Romodanov Neurosurgery Institute in the period between 1988 and 2016.**Results.** Overall, 20 (8.6%) patients had Grade I astrocytomas, 135 (58,2%) – Grade II, 72 (31%) – Grade III and 5 (2.2%) – Grade IV. The main clinical manifestations included: headaches – 94%, coordination disturbances – 89%, nausea/vomiting – 47%. Morphological investigation has been performed. The basic clinical manifestations included headache (94%), disorders in static co-ordination – 89%, nausea and vomiting – 47%. All of the patients were operated. Ninety-seven (41.8%) patients underwent total resection, 51 (22%) – subtotal and 84 (36.2%) – partial. In the most of cases (142 patients), the tumor located in the hemisphere of cerebellum and in the vermis. A microscopic research demonstrated the variety of a histologic structure not only in the different cases, but also in the same tumor. Thirty-six (15.5%) patients were re-operated due to tumor.**Conclusions.** Regardless of removed tumors volume, generally the astrocytomas of fossa posterior have favourable prognosis. Nevertheless, they require further investigations, especially High Grade III–IV.**Key words:** subtentorial astrocytomas; surgical treatment; recurrence disease; morphological characteristics**Ukrainian Neurosurgical Journal. 2018;(1):41-9**

Результати лікування астроцитом субтенторіальної локалізації у дорослих

Гудков В.В.¹, Вербова Л.М.², Федірко В.О.¹, Онищенко П.М.¹, Малишева Т.А.³, Лісяний А.М.¹, Черненко О.Г.³, Цюрупа Д.М.¹

¹ Відділення субтенторіальної нейроонкології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділення нейрохірургії дитячого віку, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Відділ нейропатоморфології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 06.11.2017
Прийнята до публікації 02.02.2018

Адреса для листування:

Гудков Віктор Веніамінович,
Відділення субтенторіальної нейроонкології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: neuroclinic.kiev@gmail.com

Мета: вивчити клінічні та морфологічні характеристики астроцитом субтенторіальної локалізації для обґрунтування рекомендацій щодо лікувальної тактики у дорослих.

Матеріали і методи. Ретроспективно проаналізовано результати лікування 232 дорослих з астроцитомами субтенторіальної локалізації (Grade I–IV), які лікувалися в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова у період з 1988 до 2016 р.

Результати. З астроцитомами I ступеня злоякісності лікувалися 20 (8,6%) пацієнтів, II ступеня – 135 (58,2%), III ступеня – 72 (31,0%), IV ступеня – 5 (2,2%). Основні клінічні вияви: головний біль (94%), статокординаторні порушення (89%), нудота і блювота (47%). Проведені комплексні морфологічні дослідження. Всіх хворих прооперовано. Тотальне (по перифокальній зоні) видалення пухлини проведене у 97 (41,8%) пацієнтів, субтотальне – у 51 (22,0%), часткове – у 84 (36,2%). Найчастіша локалізація пухлини (n=142) – півкуля мозочка і черв'як. Мікроскопічне дослідження виявило різноманітність гістологічної картини цих пухлин не лише у різних спостереженнях, а і в одній і тій самій пухлині. Повторні операції проведені у 36 (15,5%) хворих з продовженим ростом пухлини.

Висновки. Астроцитоми субтенторіальної локалізації, незважаючи на обсяг хірургічного видалення зазвичай мають сприятливий перебіг. Потребують подальшого динамічного спостереження і вивчення, особливо пухлини III–IV ступеня злоякісності.

Ключові слова: астроцитоми субтенторіальної локалізації; хірургічне лікування; рецидиви; морфологічні характеристики

Український нейрохірургічний журнал. 2018;(1):41-9

Введение

Глиомы – первичные опухоли, возникающие из клеток паренхимы центральной нервной системы. Их доля составляет 50–55% от всех первичных опухолей головного мозга. Астроцитомы наиболее распространенные опухоли, происходящие из астроцитов. Наиболее частая локализация глиом у взрослых – полушария большого мозга. Субтенториальное расположение встречается крайне редко [1].

В последней редакции классификации ВОЗ [2] астроцитарные опухоли дифференцируют с учетом молекулярных характеристик. В зависимости от скорости распространения выделяют медленнорастущие (low-grade) и быстрорастущие (high-grade), а в зависимости от злокачественности астроцитарных опухолей различают четыре степени [3].

При субтенториальной локализации согласно классификации ВОЗ к астроцитомам первой степени злокачественности (Grade I), диагностируемым в пределах задней черепной ямки, относят высококодифференцированные опухоли (пилоцитарная, пиломиксоидная и субэпидимарная гигантоклеточная астроцитома), к астроцитомам второй степени злокачественности (Grade II) – диффузную астроцитому, к астроцитомам третьей степени злокачественности (Grade III) – анапластические, к астроцитомам четвертой степени злокачественности (Grade IV) – глиобластомы (опухоли, крайне редкие для субтенториальной локализации) [4,5].

В исследованиях [6], посвященных астроцитомам низкой степени злокачественности (Grade I-II), уста-

новлено, что их частота составляет 2,28 случая на 100 тыс. населения. Средняя продолжительность жизни при фибриллярных астроцитомах супратенториальной локализации – 7,5 лет. У детей астроцитомы в области задней черепной ямки встречаются в 10–17% случаев всех церебральных опухолей [7]. Глиомы мозжечка у взрослых встречаются реже, чем у детей [8]. Частота поражения глиомами субтенториальной локализации у взрослых пациентов составляет: мозжечок – 4,3–5,0%, ствол мозга – 5,6%, желудочки мозга – 6,8% [9].

Небольшая частота астроцитом субтенториальной локализации у взрослых – одна из основных причин того, что клинические проявления этих новообразований мало известны [8]. Диагноз «опухоль мозжечка» устанавливают при появлении первых клинических симптомов. Наиболее частые симптомы, сопровождающие опухоль мозжечка, – атаксия, головная боль и тошнота [8].

Астроцитарные опухоли субтенториальной локализации клинически и гистологически гетерогенны. Они могут иметь преимущественно экспансивный (за счет кистозного компонента) и инвазивно-инfiltrативный рост.

Тенденция к инвазивному характеру роста проявляется более выражено при рецидивах, а опухоль в таких случаях обычно имеет более высокую степень злокачественности. В связи с неоднородностью структуры ткани опухоли при диагностике астроцитом нередко возникают определенные затруднения.

Наиболее характерной особенностью глиальных опухолей является их инвазивный рост, в процессе которого их клетки проникают в окружающее мозговое вещество на разную глубину и образуют зону инфильтративного роста. Ширина последней зависит от гистобиологических свойств опухоли, в том числе от степени злокачественности, топографо-анатомических особенностей структур этой зоны [10].

Поскольку многие исследователи сравнивают субтенториальные глиомы с глиомами конечного мозга, общепринятое лечение для малигнизированных глиом мозжечка предусматривает хирургическую резекцию, радиотерапию и химиотерапию [1,8]. Выживаемость у больных с церебеллярными астроцитарными глиомами сравнима с таковой у пациентов с церебральными глиомами и составляет при Grade IV 11 мес, при Grade III – 32 мес [1].

Рецидивы астроцитом супратенториальной локализации наиболее часты в первый год после удаления [11]. При медленно растущих глиомах субтенториальной локализации 20-летнюю выживаемость отмечают в 79% наблюдений [3]. В ряде случаев прогноз заболевания зависит не только от структурных особенностей опухоли и, соответственно, морфологически определяемой степени ее злокачественности, но и от локализации, взаимоотношения с жизненно важными структурами мозга и возможностью ее радикального удаления [10]. Так, пилоцитарные астроцитомы мозжечка у взрослых могут быть удалены макроскопически полностью при хирургическом вмешательстве [12]. В этих случаях выживаемость была большей. Авторы указывают на прогностически более важное значение степени резекции опухоли, чем показателя активности пролиферации - Ki-67.

Работы последних десятилетий показали, что пациенты с фенотипом LGGs (медленно растущими глиомами) имеют существенно более высокий уровень выживаемости, чем пациенты с HGGs (быстрорастущими глиомами). Однако даже LGGs – это новообразование с возможностью малигнизации [13], причем разные факторы роста могут по-разному влиять на потенциальную малигнизацию даже среди глиом Grade I-II. По данным некоторых авторов [14], уровень выживаемости у больных с пилоцитарной астроцитомой снижался с возрастом. Прогностически благоприятным фактором в этом исследовании было макроскопически тотальное удаление опухоли. Пациенты, получавшие радиотерапию, имели меньшую выживаемость независимо от степени резекции астроцитомы. Это утверждение не соответствует данным других исследований, согласно которым тотальное удаление и радиотерапия являются факторами, продлевающими выживаемость [1].

По классификации ВОЗ пилоцитарные астроцитомы имеют первую степени злокачественности, что подразумевает доброкачественное течение заболевания. Однако у некоторых пациентов отмечено агрессивное клиническое течение [15]. Это подтверждают случаи внутриопухолевого кровоизлияния при пилоцитарных астроцитомах, что чаще присуще низкодифференцированным глиомам [16,17].

При субтенториальной локализации астроцитомы поражают не только мозжечок. Значительно реже у взрослых встречаются астроцитомы ствола мозга.

При этой локализации чаще всего (41,4%) выявляют пилоцитарные астроцитомы (Grade I), реже (34,5%) – диффузные (Grade II), крайне редко – глиобластомы [18].

Несмотря на прогресс в диагностике опухолей головного мозга, применение современных хирургических технологий, основанных на использовании микрохирургической техники, лазерной, ультразвуковой, криохирургической, стереотаксической радиохирургии, навигации и магнитно-резонансного контроля, а также послеоперационное проведение лучевой и химиотерапии, достичь полного выздоровления больных при глиомах головного мозга на сегодняшний день не представляется возможным. Большинство исследований астроцитом у взрослых фокусируются на супратенториальной локализации новообразований. Однако астроцитомы субтенториальной локализации, традиционно ассоциируемые с хорошими результатами лечения, могут иметь разные варианты течения и прогнозы [13]. В отличие от супратенториальных астроцитом, глиомы субтенториальной локализации крайне редко связаны с дефектами гена метилирования (*MGMT*) и генными изменениями, характерными для олигодендроглиом и смешанных олигоастроцитом (1p36, 19q13) [19,20]. Даже частичное удаление опухоли может дать хорошие результаты, что можно объяснить гистобиологическими свойствами опухоли субтенториальной локализации.

Цель: изучить клинические и морфологические характеристики астроцитом субтенториальной локализации для обоснования рекомендаций по лечебной тактике у взрослых.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ лечения взрослых больных с астроцитомами субтенториальной локализации.
2. Изучить клиническую картину астроцитом субтенториальной локализации у взрослых.
3. Провести морфологическую оценку астроцитом субтенториальной локализации с низкой и высокой степенью злокачественности.
4. Оценить данные о продолженном росте опухоли и влияние лучевых методов лечения при астроцитомах субтенториальной локализации.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 232 больных с астроцитомами субтенториальной локализации разной степени злокачественности (Grade I-IV) в возрасте более 18 лет, которые находились на лечении в отделении субтенториальной нейроонкологии Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова в период с 1988 по декабрь 2016 г.

Всем больным проведено комплексное клинкорентгенологическое исследование согласно стандартам. В динамике оценивали неврологический статус, выполняли компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Эти методы позволяют получить наиболее полную информацию о топографии и распространенности новообразования.

В зависимости от степени злокачественности опухоли (согласно классификации ВОЗ) больных распределили на четыре группы (**табл. 1**).

Часть пациентов (n=40) при частичном или субтотальном удалении опухоли после хирургического лечения получили курс фракционной радиотерапии на область задней черепной ямки или краниоспинальный отдел, двое из них при продолженном росте опухоли – второй курс фракционной терапии. Терапию проводили в радиологических отделениях областных центров в среднем на 35-й (25–115-й) день после операции. Средняя доза облучения составила 45 Гр (от 20 до 80 Гр).

Общую выживаемость подсчитывали с момента первой операции до последнего известного дня диспансерного осмотра больного в поликлинике института, безрецидивный период – с момента операции до появления продолженного роста опухоли или увеличения новообразования по результатам нейровизуализирующих обследований.

Результаты и их обсуждение

Характеристика пациентов. Возраст больных – от 18 до 58 лет (средний возраст – 30 лет). Женщин было 127, мужчин – 105 (**табл. 2**).

Наиболее частые симптомы, которые наблюдали при поступлении (**табл. 3**): головная боль (94,4%) и стато-координаторные нарушения (88,8%). Средняя продолжительность заболевания (от начала развития симптомов) составила 20,7 мес (от 1 до 206 мес). Количество больных с 70 баллами и меньше по шкале Карновского – 16 (7,0%), 80 баллов – 210 (90,4%), 90 баллов – 6 (2,6%).

До операции больных обследовали с помощью методов нейровизуализации головного мозга (КТ, МРТ). Только КТ использовали у 94 больных, только МРТ – у 123, оба метода обследования – у 15.

Срединное расположение опухоли имело место у 96 (41,4%) больных, латерализация у 136 (58,7%) пациентов. Гидроцефалия желудочков мозга выявлена у 156 (67,2%) больных (у 71 (30,6%) при срединной локализации опухоли, у 85 (36,6%) при латерализации новообразования).

Локализация опухоли. В зависимости от преимущественной локализации основной массы опухолевого пролиферата распределение больных было следующим: только в полушарии мозжечка – 124 (53,5%), червь и медиальные отделы полушарий мозжечка – 18 (7,8%), мозжечок с тампонадой IV желудочка – 48 (20,7%), растущие в ствол мозга или исходящие из него – 28 (12%), краниоспинальная локализация – 8 (3,4%), с преимущественным парастволовым ростом в мосто-мозжечковый угол – 6 (2,6%).

Хирургическое лечение. У 4 (1,7%) пациентов проведено вентрикуло-перитонеальное шунтирование как первый этап лечения. В 20 (8,6%) наблюдениях операция завершена вентрикулоцистерностомией при частичном удалении опухоли. Опухоль удаляли из субокципитального доступа (в зависимости от преимущественной локализации опухоли использовали срединный или медиодиагональный доступ). Объем удаления опухоли зависел от многих факторов и определялся хирургом во время операции как

наименее опасный для пациента. При определении объема удаления учитывали хирургические отметки в протоколах операции и результаты послеоперационных КТ и МРТ.

Тотальное удаление опухоли проведено у 97 (41,8%) пациентов, субтотальное – у 51 (22,0%), частичное – у 84 (36,2%). Периоперационная смертность – 5 (2,2%) случаев. Исследование послеоперационного клинического статуса показало функциональное улучшение у 208 пациентов, отсутствие изменений – у 12, ухудшение – у 6.

Из 155 больных с астроцитомы субтенториальной локализации Grade I и II для последующего анализа нами было отобрано 139 с известным катамнезом. Продолжительность катамнеза составляла от 6 до 444 мес (в среднем – 62,3 мес). Из 139 больных 21 (9,1%) были проведены повторные операции по поводу продолженного роста либо рецидива опухоли, из них 13 (5,6%) – прооперированы дважды, 6 (2,6%) – трижды, 2 (0,9%) – 4 раза.

По гистоструктуре распределение опухолей было следующим: в 11 наблюдениях – астроцитомы диффузные (разная сочетание фибриллярного и

Таблица 1. Распределение больных на группы от степени злокачественности опухоли

Степень злокачественности и гистовариант астроцитарных глиом		Количество больных	
		абс.	%
Grade I	пилоцитарные	16	6,9
	субэпендимарные	4	1,7
Grade II – диффузные		135	58,2
Grade III – анапластические		72	31,0
Grade IV – глиобластомы		5	2,2
Всего		232	100,0

Таблица 2. Распределение больных с астроцитомы субтенториальной локализации по полу и возрасту

Возраст больных	Пол	
	женский	мужской
Молодой (n=180)	96	84
Средний (n=52)	31	21
Пожилой (n=0)	0	0
Всего (n=232)	127	105

Таблица 3. Клинические проявления у больных с астроцитомы субтенториальной локализации при госпитализации

Клинические симптомы	Количество больных	
	абс.	%
Головная боль	219	94,4
Тошнота, рвота	109	47,0
Мозжечковая симптоматика	206	88,8
Дисфункция нервов мосто-мозжечкового угла	34	14,7
Двигательный дефицит	32	13,8

протоплазматического компонентом в тканевой архитектонике), в 1 – пилоцитарная, еще в 1 – субэпендимарная. Почти во всех наблюдениях при повторных операциях гистоструктура опухоли не отличалась от первичной. В одном случае диффузной астроцитомы во время третьей операции была выявлена анаплазия опухоли. Кистозный характер опухоли наблюдали в 18 случаях (из них в 14 проведено тотальное удаление, в 4 – частичное).

Во второй группе больных, в которой повторные операции не выполняли (n=118), проведено изучение продолжительности безрецидивного периода в зависимости от объема удаления опухоли и фракционной радиотерапии. В 58 случаях при тотальном удалении астроцитомы продолжительность безрецидивного периода составила от 6 до 144 мес (в среднем – 53,72 мес), в 23 наблюдениях с субтотальным удалением опухоли – от 18 до 192 мес (в среднем – 74,15 мес), в 37 случаях с частичным удалением опухоли – от 5 до 204 мес (в среднем – 53,70 мес). Таким образом, средние показатели как при тотальном, так и при частичном удалении астроцитом были практически одинаковы и только в группе с субтотальным удалением значительно выше.

В 4 наблюдениях с субтотальным удалением и 11 с частичным больные после операции прошли курс фракционной радиотерапии в дозе от 45 до 80 Гр. Средняя продолжительность безрецидивного периода у этих пациентов составила при субтотальном удалении – 78,0 мес, при частичном – 76,5 мес, то есть продолжительность безрецидивного периода при использовании фракционной терапии была выше, чем в аналогичных группах без таковой.

При сравнении продолжительности безрецидивного периода в зависимости от гистологического строения опухоли (Grade I-II) установлено, что у 8 больных с пилоцитарной астроцитомой и 1 с субэпендимарной она составила от 12 до 132 мес (в среднем – 39,33 мес), что значительно меньше, чем в группе больных с диффузными астроцитомами (в среднем – 78,0 мес).

Из 77 больных с анапластическими астроцитомами (Grade III) и глиобластомами (Grade IV) для последующего анализа было отобрано 42 с известным катамнезом. Из-за продолженного роста или рецидива опухоли 15 пациентов были прооперированы

дважды, 6 – трижды. Продолжительность безрецидивного периода в среднем при тотальном удалении составила 50 мес, при субтотальном – 56 мес, при частичном – 47 мес. Фракционную радиотерапию получил 21 больной, из них два при продолженном росте – 2 курса, один – 3 курса (**табл. 4**).

Повторные хирургические вмешательства при продолженном росте глиом сопровождалось рядом сложностей, отсутствующих при проведении первичных операций. Затруднения с анатомической ориентировкой возникали еще на этапе хирургического доступа к опухоли из-за выраженных рубцовых изменений мягких тканей и гипертрофии твердой мозговой оболочки. Рубцово-дегенеративные изменения, как правило, обнаруживали и в мозговой ткани, окружающей опухоль, что проявлялось реактивным глиозом, субарахноидальными и внутримозговыми кистами как следствие ранее проведенного оперативного вмешательства и последующих сеансов радиотерапии [21].

Больные, которым было проведено тотальное (по перифокальной зоне) или субтотальное удаление опухоли, имели большую длительность ремиссии. Это объясняется обеспечением эффективной внутренней декомпрессии, большим циторедуктивным эффектом (удаление мутантных клеток, резистентных к адьювантной терапии) [22]. Возможности адьювантной химио- и лучевой терапии при рецидивах глиом ограничены.

Микроскопическое исследование. При микроскопическом исследовании диффузных астроцитом (в зависимости от зональности – разной плотности поражения проводящих путей) выявляли структуры преимущественно фибриллярного или протоплазматического строения. В разных участках одной и той же опухоли выраженность фибриллярных структур значительно варьировала по тканевой гисто- и миелоархитектонике: тонкая нежная волокнистость или грубые пучки. В одних случаях они располагались беспорядочно, образуя рыхлый ретикул, в других – формировали параллельно ориентированные пучки. В пилоцитарных астроцитомах волокнистые структуры формируют безклеточные зоны, образующие волокнистые тяжи. Клетки новообразований по молекулярному спектру гетерогенны, демонстрируют полиморфизм не только в разных наблюдениях, но

Таблица 4. Клиническая информация о пациентах с астроцитомой субтенториальной локализации с известным катамнезом

Степень злокачественности	Количество больных, которым проведена 1 операция / 2-3 операции	Объем удаления опухоли у оперированных 1 раз	Длительность безрецидивного периода, мес	Количество больных, получивших радиотерапию	Безрецидивный период, мес
Grade I	9/2	Тотально (n=7)	12-132 (39,30)	-	
		Субтотально (n=2)	-	-	
Grade II	109/19	Тотально (n=51)	6-144 (53,72)	-	
		Субтотально (n=21)	18-192 (74,15)	4	78
		Частично (n=37)	5-204 (53,70)	11	64
Grade III	21/21	Тотально (n=12)	14-172 (50,00)	6	53
		Субтотально (n=7)	20-182 (56,00)	5	59
		Частично (n=2)	12-144 (47,00)	13	56

даже в разных участках одной и той же опухоли с наличием локусов низкодифференцированных опухолевых элементов, гистохимически демонстрирующих фенотип полипотентных (**рис. 1 и 3**). Характерно образование скоплений опухолевых клеток вокруг сосудов без формирования розеток. Ядра клеток округлые, округло-овальные, палочковидные, вытянутые, с небольшим или умеренным содержанием хроматина, тонким петлистым или дисперсным его распределением. В ядрах отчетливо выделялось ядрышко. Отростки опухолевых астроцитов формируют ретикулярные и пучковые структуры, которые чередуются и дают позитивную окраску на фибриллярный кислый белок (**рис. 2**). Ширина зоны диффузного инвазивного распространения варьирует, клетки неравномерно экспрессируют синаптофизин (**рис. 4**). Показателями нарастания катаплазии в астроцитомах мозжечка можно считать: плотноклеточные зоны с диффузным или очаговым расположением полиморфных атипических клеток, признаки выраженного гиперхроматоза и ядерного полиморфизма, наличие фигур митозов и очагов некрозов (см. **рис. 3**), что коррелирует с ростом показателей пролиферативной активности (по данным иммуногистохимии индекс Ki-67).

Астроцитомы мозжечка независимо от степени злокачественности характеризуются большим количеством новообразованных сосудов со значительно измененными стенками, фиброзом, гиалинозом (ангиоглиомы в соответствии с рабочей классификацией [23]). Наши данные об особенностях ангиопротекции, которая является общепризнанным критерием анаплазии в глиомах, свидетельствуют о том, что ангиопротекция в астроцитомах супратенториальной локализации не является достоверным показателем катаплазии. Эти результаты согласуются с данными других исследователей. В астроцитомах мозжечка часто отмечаются выраженные дистрофические изменения с образованием микрокистозных полостей, отложением солей кальция, наличием клеток-теней, розенталевской дистрофии и клазматодендроза с дисперсной фрагментацией глиальных волокон, что особенно характерно для пилочитарных астроцитов (**рис. 5 и 6**). Явления аксонотомии коррелируют с изменениями при МРТ-трактографии [24].

Полученные данные свидетельствуют о том, что все астроцитомы мозжечка, как дифференцированные, так и анапластические, растут инвазивно с разной шириной зоны реактивных изменений. Только в единичных случаях микроскопически выявляется относительно четкая, но разрыхленная граница опухоли с инфильтрированием отдельными опухолевыми клетками прилежащей ткани.

В зоне инвазии выявляют персистирующие нейроны (перинейрональный рост), дегенеративно измененные миелинизированные волокна с разной степенью выраженности, фрагменты эпендимарной выстилки и перивентрикулярной эпендимарной «отшнуровки», измененные фрагменты сосудистого сплетения. Наличие персистирующих элементов и отсутствие липидсодержащих включений характеризует эти опухоли как медленнорастущие с невыраженным инвазивным потенциалом (low grade). В отдельных случаях (пилочитарных астроцитом) выявлено прорастание мягких мозговых оболочек разной степени выраженности. Изменения в большей степени

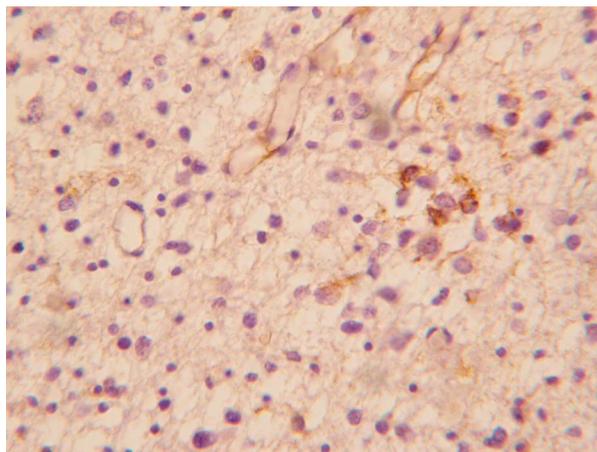


Рис. 1. Наличие и характер распределения полипотентных (CD-99-позитивных) клеток в диффузной астроцитоме. Иммунофенотипирование с антиантителами CD-99. Доокрашивание гематоксилином по Майеру. $\times 125$

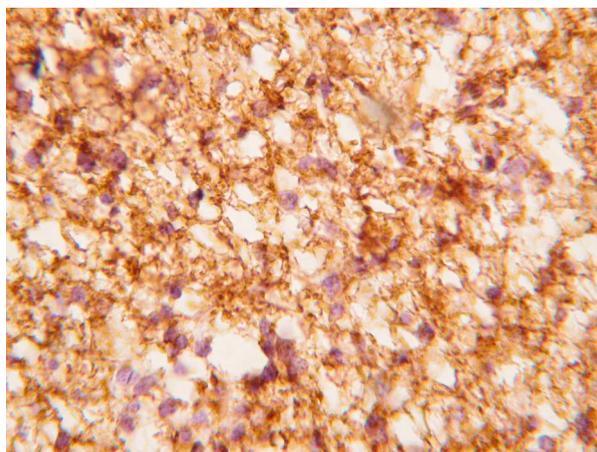


Рис. 2. Особенности гистоархитектоники диффузной астроцитомы: цитоплазматическая экспрессия с формированием ретикулума. Экспрессия фибриллярного кислого белка (GFAP). Доокрашивание гематоксилином по Майеру. $\times 125$

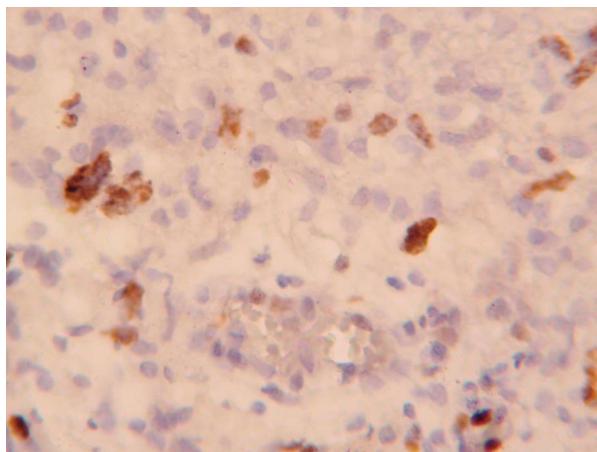


Рис. 3. Ядерный полиморфизм и пролиферативная активность анапластической астроцитомы. Иммунофенотипирование с анти-Ki-67. Доокрашивание гематоксилином по Майеру. $\times 250$

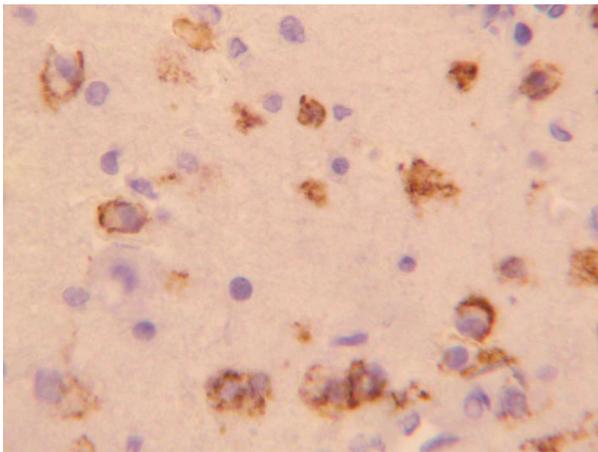


Рис. 4. Перинуклеарная экспрессия синаптофизина в зоне инвазивного роста диффузной астроцитомы. Иммунофенотипирование с антиантителами синаптофизина. Доокрашивание гематоксилином по Майеру. $\times 125$.

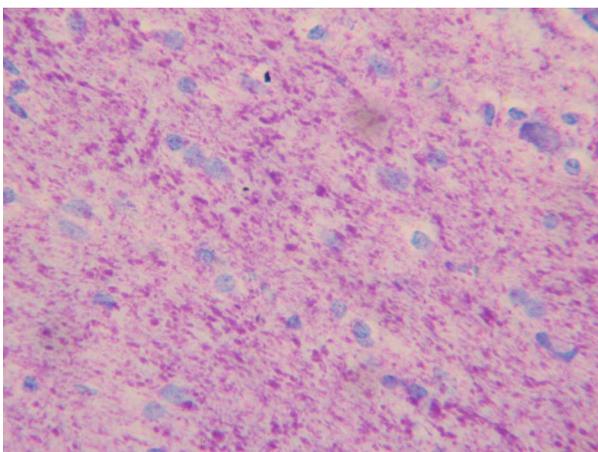


Рис. 5. Дистрофические и дегенеративные изменения в зоне инвазивного роста диффузной астроцитомы: мелкодисперсная фрагментация глиальной волоконности. Окраска толуидиновым синим. $\times 200$

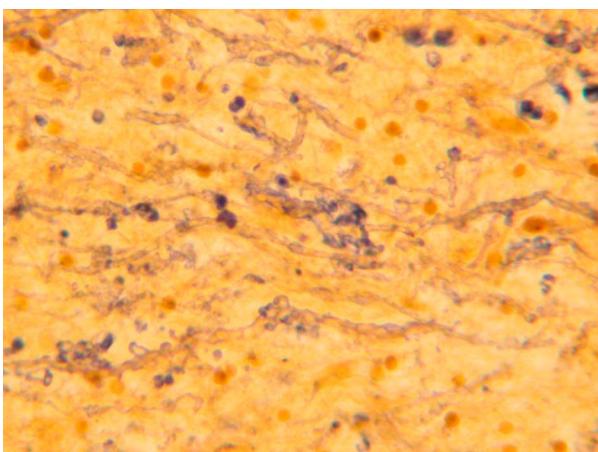


Рис. 6. Структурные признаки вторичной аксонотомии и класматодендроза в зоне роста диффузной астроцитомы. Окраска гематоксилином по Кульчицкому. $\times 200$

выражены при анапластических астроцитомах, когда наблюдается отек перифокальной ткани, очаговая гиперплазия глии с появлением тучных астроцитов, выраженные острые дистрофические изменения в нейронах. Астроцитомы мозжечка часто макрокистозные. Образование кист разной величины можно считать биологической особенностью этих опухолей. При исследовании стенок опухолевых кист во всех наблюдениях выявляли зоны инвазии с формированием паракистозных пластов опухолевой ткани, поэтому при полном удалении опухолевого узла, когда сохраняются стенки околоопухолевой кисты, нельзя быть уверенным в радикальности операции.

Астроцитомы мозжечка чаще наблюдаются в первые два десятилетия жизни в отличие от астроцитом супратенториальной локализации, которые чаще диагностируют в более старшем возрасте.

Главным методом лечения является хирургический, позволяющий уменьшить объем опухоли, обеспечить эффективную внутреннюю декомпрессию и восстановить ликвороциркуляцию.

Цель хирургической операции – максимально возможное удаление опухоли, компенсация состояния больного, точный гистологический диагноз. Операция обеспечивает улучшение качества жизни для большинства больных и увеличивает продолжительность жизни. Объем удаления опухоли может варьировать от биопсии до тотального удаления опухоли. Обширная резекция опухоли иногда менее рискована, чем ее биопсия и парциальное удаление, так как по сравнению с нормальным мозговым веществом мозговая ткань, инфильтрированная опухолью, или сама опухоль более склонна к отеку или кровоизлиянию в результате механической травмы во время операции. Обширная тщательно спланированная резекция опухоли может обеспечить больший шанс на послеоперационное выздоровление, чем парциальное ее удаление. Особенность астроцитом субтенториальной локализации состоит в том, что при частичном удалении крайне редко отмечается продолженный рост новообразования и нарастание степени злокачественности.

Приводим клиническое наблюдение хирургического лечения больной с диффузной астроцитомой правого полушария мозжечка (с фибриллярной дифференцировкой) Grade II.

Пациентка К., 34 года. При поступлении в клинику выявлена очаговая симптоматика поражения структур задней черепной ямки, особенно справа, и общемозговая симптоматика с признаками внутричерепной гипертензии. По данным МРТ головного мозга обнаружена опухоль правого полушария мозжечка размерами 6,0 \times 7,0 \times 5,0 см (**рис. 7**). В марте 1997 г. проведено хирургическое вмешательство – частичное удаление опухоли. Опухоль (по протоколу операции) имела диффузный характер роста и распространялась на стволовые отделы мозга. Гистологическое заключение: диффузная астроцитома (Grade II). В послеоперационный период отмечен быстрый регресс очаговой и общемозговой симптоматики, больная вернулась к работе. Ежегодно пациентка проходит контрольные обследования: неврологически без очаговой и общемозговой симптоматики. На МРТ оставшаяся неудаленная часть опухоли регистрируется при всех обследованиях. Размеры новообразования не изменяются с 1997 г. (на протяжении всего послеоперацион-

ного периода). Контрольные МРТ за 2004 г. (рис. 8) и 2017 г. (рис. 9) демонстрируют сходную картину. Поскольку в режиме T1-взвешенных изображений опухоль имела изо-гипоинтенсивный МР-сигнал и почти не отличалась от мозгового вещества, а при контрастном усилении характер МР-сигнала практически не менялся, динамика обследований отмечена только в режиме T2-взвешенных изображений, при котором опухоль имела повышенный МР-сигнал.

Приведенное наблюдение демонстрирует, что диффузные астроцитомы субтенториальной локализации даже при частичном удалении имеют длительный безрецидивный период. Меньшее повреждение функционально важных зон мозга при таком удалении опухоли приводит к быстрому регрессу неврологической симптоматики, улучшению состояния и работоспособности пациентов в послеоперационный период.

К факторам, влияющим на прогноз лечения у больных с глиомами (помимо степени дифференцирования), относят объем удаления опухоли. При тотальном удалении средняя продолжительность жизни составила 30,2 мес, при удалении 75–90% опухоли – 24,2 мес, при удалении менее 75% опухоли – 12 мес. Проведение лучевой терапии, как и химиотерапевтического лечения, при полном или частичном «ответе» значительно нивелирует влияние объема удаленной опухоли на продолжительность жизни. У однократно оперированных больных средняя продолжительность жизни составляет 18,6 мес.

От степени радикальности удаления опухоли во многом зависит суммарный эффект от дополнительных лечебных мероприятий. При определении показаний к проведению повторной операции необходимо учитывать локализацию и особенности распространения опухоли в соседние анатомически важные структуры, степень нарушения ликворооттока.

При планировании хирургической тактики следует предусмотреть вариант ограничения радикализма операции в пользу сохранения функционально значимых зон мозга с целью обеспечения приемлемого в социальном плане качества жизни. Повышение операционного риска и ухудшение прогноза чаще всего связаны с пожилым возрастом пациента, сопутствующей тяжелой соматической патологией, быстро нарастающим неврологическим дефицитом и низким показателем функционального статуса.

Ограничения исследования. Часть из описанных случаев относятся к 1988–2000 гг. С тех пор лечебная и хирургическая тактика значительно изменились, что может обусловить получение разных результатов. Несмотря на усовершенствованную за последние годы лечебную тактику, продолжительность известного катамнеза при астроцитомах Grade I–II (с безрецидивным периодом в среднем до 34 мес) небольшая по сравнению с доброкачественными новообразованиями, что не позволяет дать долгосрочный прогноз в подобных случаях. Дисперсность материала не позволяет провести детальный статистический анализ зависимости количества повторных операций, продолженного роста астроцитом субтенториальной локализации и длительности безрецидивного периода от степени радикальности удаления опухоли и адьювантной терапии. С аналогичными проблемами сталкивались и другие авторы [17].

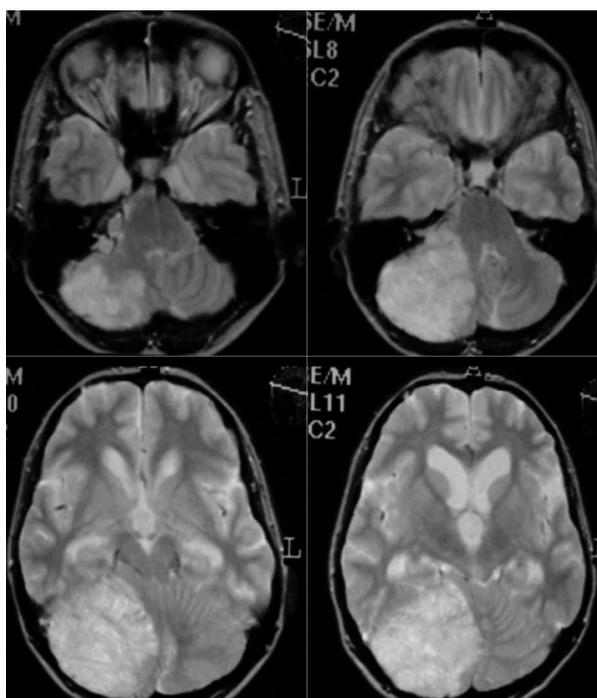


Рис. 7. Дооперационная МРТ головного мозга пациентки К. в режиме T2-взвешенных изображений (1997). Опухоль правого полушария мозжечка, окклюзионная гидроцефалия

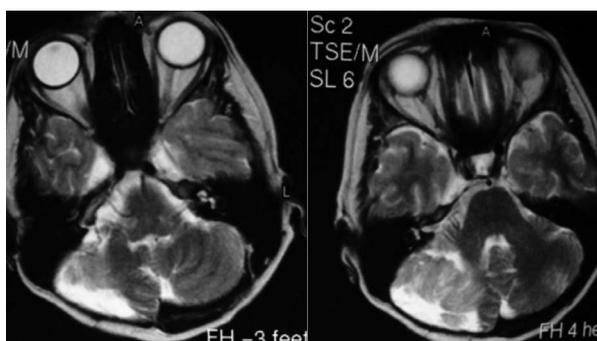


Рис. 8. МРТ головного мозга в режиме T2-взвешенных изображений (2004) пациентки К. Состояние после частичного удаления опухоли в 1997 г. Размеры остатка опухоли 5,0 × 5,7 × 4,0 см

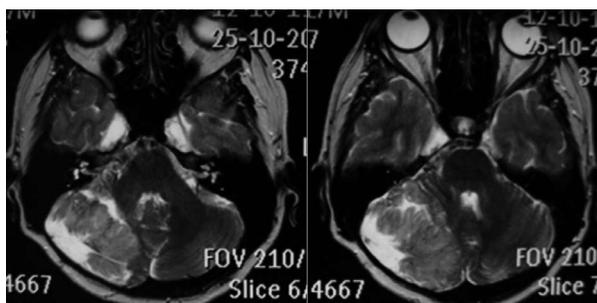


Рис. 9. МРТ головного мозга в режиме T2-взвешенных изображений (2017) пациентки К. Состояние после частичного удаления опухоли в 1997 г. Размеры остатка опухоли 5,0 × 5,7 × 4,0 см

Выводы:

1. Клиническая картина астроцитом субтенториальной локализации с разной степенью злокачественности сходна и представлена общемозговой, мозжечковой, стволовой симптоматикой и гипертензионно-гидроцефальным синдромом.

2. Астроцитомы мозжечка независимо от степени злокачественности характеризуются диффузным характером роста (инвазивностью), ангиоматозом со значительными изменениями стенок сосудов (фиброзом, гиалинозом с активацией и гиперплазией эндотелия). Однако данные характеристики ангиопролиферации не являются достоверным показателем катаплазии в астроцитомах полушарий мозжечка. В последних часто отмечают выраженные дистрофически-дегенеративные изменения с образованием кистозных полостей, отложением солей кальция, наличием клеток-теней, аксонотомии, клазматодендроза и розенталевской дистрофии волокон, что особенно характерно для пилоцитарных астроцитом.

3. Продолженный рост опухоли (либо рецидив) отмечают в разные сроки после операции. Он не зависит от локализации новообразования.

4. Проведение в послеоперационный период при частичном либо субтотальном удалении опухоли фракционной радиотерапии (даже при Grade I и II) улучшает прогноз безрецидивного течения.

5. Послеоперационное улучшение состояния, регресс гипертензионного синдрома и неврологической симптоматики позволяют провести после повторной операции курсы лучевой и химиотерапии с увеличением срока выживаемости и обеспечением улучшения качества жизни больных с рецидивирующими глиомами мозга.

References

- Babu R, Sharma R, Karikari IO, Owens TR, Friedman AH, Adamson C. Outcome and prognostic factors in adult cerebellar glioblastoma. *J Clin Neurosci*. 2013 Aug; 20(8):1117-21. doi: 10.1016/j.jocn.2012.12.006. PubMed PMID:23706183.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. PubMed PMID: 27157931.
- Okamoto Y, Di Patre PL, Burkhard C, Horstmann S, Jourde B, Fahey M, Schüller D, Probst-Hensch NM, Yasargil MG, Yonekawa Y, Lütolf UM, Kleihues P, Ohgaki H. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol*. 2004;108(1):49-56. doi: 10.1007/s00401-004-0861-z. PubMed PMID:15118874
- Kuroiwa T, Numaguchi Y, Rothman MI, Zoarski GH, Morikawa M, Zagardo MT, Kristt DA. Posterior fossa glioblastoma multiforme: MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(3):583-9. PubMed PMID:7793385.
- Matsumoto H, Yoshida Y. De novo cerebellar malignant glioma: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2016;22:28-31. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.03.020. PubMed PMID: 27017277; PubMed Central PMCID: PMC4844666.
- Nikiforov BM, Matsko DE. Osobennosti opukholey golovnogo mozga u detey. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta. Pediatric Neurosurgery and Neurology*. 2002;(1). 21-7. Russian.
- Viano JC, Herrera EJ, Suarez JC. Cerebellar astrocytomas: a 24-year experience. *Childs Nerv Syst*. 2001;17(10):607-10. doi: 10.1007/s003810100479. PubMed PMID:11685523.
- Strauss I, Jonas-Kimchi T, Bokstein F, Blumenthal D, Roth J, Sitt R, Wilson J, Ram Z. Gliomas of the posterior fossa in adults. *J Neurooncol*. 2013 Dec;115(3):401-9. doi: 10.1007/s11060-013-1231-2. PubMed PMID: 23979683.
- Ulitin AIu, Oliushin VE, Poliakov IV. [Epidemiology of primary brain tumors in Saint Petersburg]. *Zh Vopr Neyrokhir Im N N Burdenko*. 2005 Jan-Mar;(1):6-11; discussion 11-2. Russian. PubMed PMID: 15912862.
- Khominskiy BS, Shamayev MI, Rasheyeva IG. Patologicheskaya i topograficheskaya kharakteristika gliom mediannykh i paramediannykh otделov bol'shogo mozga. *Problemy neyrokhirurgii*. 1970;3:14-27. Russian.
- Collins VP. Brain tumours: classification and genes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jun;75 Suppl 2:ii2-11. doi: 10.1136/jnnp.2004.040337. PubMed PMID: 15146033; PubMed Central PMCID: PMC1765661.
- Wade A, Hayhurst C, Amato-Watkins A, Lammie A, Leach P. Cerebellar pilocytic astrocytoma in adults: a management paradigm for a rare tumour. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Aug;155(8):1431-5. doi: 10.1007/s00701-013-1790-1. PubMed PMID: 23793962.
- Bagley JH, Babu R, Friedman AH, Adamson C. Improved survival in the largest national cohort of adults with cerebellar versus supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurg Focus*. 2013;34(2):E7. doi: 10.3171/2012.12.FOCUS12343. PubMed PMID:23373452.
- Johnson DR, Brown PD, Galanis E, Hammack JE. Pilocytic astrocytoma survival in adults: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute. *J Neurooncol*. 2012 May;108(1):187-93. doi: 10.1007/s11060-012-0829-0. PubMed PMID: 22367412.
- Ryu HH, Jung TY, Lee GJ, Lee KH, Jung SH, Jung S, Baek HJ. Differences in the clinical courses of pediatric and adult pilocytic astrocytomas with progression: a single-institution study. *Childs Nerv Syst*. 2015 Nov;31(11):2063-9. doi:10.1007/s00381-015-2887-z. PubMed PMID: 26293677.
- Gaha M, Bouzayen F, Limam Y, Mokni M, Jemni-Gharbi H, Tlili-Graies K. Pilocytic astrocytoma mimicking cavernous angioma: Imaging features and histological characteristics. *Neurochirurgie*. 2017 Sep;63(4):330-333. doi: 10.1016/j.neuchi.2017.04.002. PubMed PMID: 28919136.
- Prasad GL, Nandeesh BN, Menon GR. Hemorrhagic presentation of intracranial pilocytic astrocytomas: literature review. *Neurosurg Rev*. 2017 Oct 4. doi: 10.1007/s10143-017-0915-z. PubMed PMID: 28980149.
- Sinha S, Kale SS, Chandra SP, Suri A, Mehta VS, Sharma BS. Brainstem gliomas: surgical indications and technical considerations in a series of 58 cases. *Br J Neurosurg*. 2014 Apr;28(2):220-5. doi: 10.3109/02688697.2013.829562. PubMed PMID: 24144170.
- Wilcox P, Li CC, Lee M, Shivalingam B, Brennan J, Suter CM, Kaufman K, Lum T, Buckland ME. Oligoastrocytomas: throwing the baby out with the bathwater? *Acta Neuropathol*. 2015 Jan;129(1):147-9. doi: 10.1007/s00401-014-1353-4. PubMed PMID: 25304041.
- Nair S, Giannakopoulos G, Granick M, Solomon M, McCormack T, Black P. Surgical management of radiated scalp in patients with recurrent glioma. *Neurosurgery*. 1994;34(1):103-7. doi: 10.1097/00006123-199401000-00015. PubMed PMID:8121546.
- Olar A, Wani KM, Alfaro-Munoz KD, Heathcock LE, van Thuijl HF, Gilbert MR, Armstrong TS, Sulman EP, Cahill DP, Vera-Bolanos E, Yuan Y, Reijneveld JC, Ylstra B, Wesseling P, Aldape KD. IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II-III diffuse gliomas. *Acta Neuropathol*. 2015 Apr;129(4):585-96. doi: 10.1007/s00401-015-1398-z. PubMed PMID: 25701198.
- DeVita VT. The James Ewing lecture. The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. Implications for surgical adjuvant treatment of cancer. *Cancer*. 1983;51(7):1209-20. doi.org: 10.1002/1097-0142(19830401)51:7%3C1209::aid-cnrc2820510707%3E3.0.co;2-j. PubMed PMID:6825044.
- Matsko D.E. O novoy klassifikatsii opukholey nervnoy sistemy VOZ. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2003 (1):76-9. Russian.
- Robak K, Chuvashova O, Glavatskyi O. [Application data diff tensor imaging and MRI tractography in neurosurgery of the gliomas of motor area of the brain]. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*. 2016;6(3):341-346. Russian. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27186484>.