



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Оригинальная статья

УДК 616-006.03

<https://doi.org/10.52560/2713-0118-2024-2-54-71>

Стереотаксическое облучение в лечении гемангиобластом ЦНС при болезни Гиппеля – Линдау: описание семейного случая и обзор литературы

А. И. Лестровая¹, И. Н. Пронин², А. В. Голанов³,
А. И. Баталов⁴, Н. А. Антипина⁵, И. И. Данилина⁶

^{1, 2, 3, 4, 5, 6} ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

¹ alestrovaya@nsi.ru, <https://orcid.org/0009-0005-1143-2030>

² pronin@nsi.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

³ golanov@nsi.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>

⁴ abatalov@nsi.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>

⁵ nantipina@nsi.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3470-5802>

⁶ danilinall@nsi.ru, <https://orcid.org/0009-0007-1614-3208>

Автор, ответственный за переписку: Арина Игоревна Лестровая, alestrovaya@nsi.ru

Резюме

Болезнь Гиппеля — Линдау (БГЛ) представляет собой аутосомно-доминантный опухолевый синдром, возникающий в результате мутаций с потерей функции гена VHL и ассоциированный с опухолями различной локализации.

Гемангиобластома (ГАБ, ангиоретикулема), относительно редко встречающаяся доброкачественная богато васкуляризованная опухоль центральной нервной системы, является одним из наиболее частых проявлений и основной причиной заболеваемости и смертности пациентов с БГЛ, но может проявляться и в виде спорадической формы. Опухоль часто имеет кистозный компонент и множественный характер. В основном располагается субтенториально. МРТ — золотой стандарт диагностики, также для постановки правильного диагноза могут использоваться компьютерная томография и перфузионные методики.

Методом выбора этих опухолей является их хирургическое удаление. Показаниями к стереотаксическому облучению гемангиобластом, которые все время расширяются, являются небольшие асимптоматичные очаги, в том числе при множественном поражении, и остатки или рецидивы опухоли после их удаления. Радиохирurgia проводится с высокой степенью эффективности контроля опухолевого роста, в том числе при пятилетнем и более наблюдении при низкой токсичности, что особенно важно для пациентов с минимально

© Лестровая А. И., Пронин И. Н., Голанов А. В., Баталов А. И., Антипина Н. А., Данилина И. И., 2024

выраженной симптоматикой и у пациентов детского возраста, а также рекомендуется соматически ослабленным пациентам и при высоких рисках хирургического удаления этих новообразований в случае сложной локализации.

В статье описан семейный случай гемангиобластомы, прослеженный на протяжении нескольких поколений, приведен алгоритм ведения больных с синдромом БГЛ с рекомендациями по необходимому объему их диагностики, наблюдения и обсуждением подходов к их лечению.

Тщательный сбор семейного анамнеза, систематическое и правильное проведение генетического и диспансерного обследования, наблюдение за пациентами с БГЛ позволит своевременно установить правильный диагноз и более широко использовать метод стереотаксического облучения.

Ключевые слова: болезнь Гиппеля — Линдау, гемангиобластома, стереотаксическая радиотерапия

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

Источники финансирования

Исследование не финансировалось какими-либо источниками.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов. Мнения, изложенные в статье, принадлежат авторам рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Соответствие принципам этики

Работа соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003.

ORIGINAL RESEARCH

Original research

Stereotactic Radiotherapy of VHL-Associated hemangioblastomas: A Family Case Report and Literature Review

**Arina I. Lestrovaya¹, Igor N. Pronin², Andrey V. Golanov³,
Artem I. Batalov⁴, Natalia A. Antipina⁵, Irina I. Danilina⁶**

^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

¹aletrovaya@qnsi.ru, <https://orcid.org/0009-0005-1143-2030>

²pronin@qnsi.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

³golanov@qnsi.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>

⁴abatalov@qnsi.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>

⁵nantipina@qnsi.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3470-5802>

⁶danilinall@qnsi.ru, <https://orcid.org/0009-0007-1614-3208>

Corresponding author: Arina I. Lestrovaya, aleistrovaya@qnsi.ru

Abstract

Von Hippel-Lindau syndrome (VHL) is a rare autosomal-dominant inherited cancer syndrome with different phenotypes caused by variants in the VHL gene.

Hemangioblastoma (HAB) is a benign tumor of the central nervous system and may appear as a component of VHL disease.

HAB is one of the most common manifestations and a leading cause of morbidity and mortality in patients with BGL, but can also occur as a sporadic form.

This tumor often has a cystic component and is multiple in nature. Mainly located subtentorially. MRI is the gold standard for diagnosis; computed tomography and perfusion techniques can also be used to make the correct diagnosis. The definitive treatment for these lesions is surgical resection, followed by SRS if necessary. Stereotactic irradiation is the method of choice for hemangioblastomas, especially with early detection of relatively small lesions, including those with multiple lesions. Radiosurgery is carried out with a high degree of efficiency with low toxicity, which is especially important for patients with minimally severe symptoms and in pediatric patients and also is recommended to patients with limited surgical alternatives (i.e., severe medical comorbidities, surgically unresectable tumors). SRS offered a satisfactory 5-year tumor control of HHB to VHL patients.

The article describes a family case of hemangioblastoma, traced over several generations, provides an algorithm for the management of patients with VHL syndrome with recommendations for the required scope of their diagnosis, observation and discussion of approaches to their treatment.

Careful collection of family history, genetic and follow up examination carried out systematically and correctly, monitoring of patients with VHL will allow timely establishment of the correct diagnosis and more widespread use of the stereotactic irradiation method.

Keywords: Hemangioblastoma, VHL syndrome, Radiotherapy

For citation: : Lestrovaya A. I., Pronin I. N., Golanov A. V., Batalov A. I., Antipina N. A., Danilina I. I. Stereotactic Radiotherapy of VHL-Associated hemangioblastomas: A Family Case Report and Literature Review. *Radiology – Practice*. 2024;2:54-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2024-2-54-71>

Funding

The study was not funded by any sources.

Conflicts of Interest

The authors state that this work, its topic, subject and content do not affect competing interests. The opinions expressed in the article belong to the authors of the manuscript. The authors confirm the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, the preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Compliance with Ethical Standards

The work complies with the ethical standards of the Helsinki Declaration of the World Medical Association «Ethical Principles of conducting scientific medical research with human participation» as amended in 2008 and the «Rules of Clinical Practice in the Russian Federation» approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 06/19/2003.

Список сокращений

БГЛ — болезнь Гиппеля — Линдау
ГАБ — гемангиобластома
МРТ — магнитно-резонансная томография
ЦНС — центральная нервная система
СКТ — спиральная компьютерная томография
ВИ — взвешенное изображение
ПЦР — полимеразная цепная реакция
БРВ — безрецидивная выживаемость

Введение

Болезнь Гиппеля — Линдау (синдром фон Хиппеля — Линдау; OMIM 193300) представляет собой аутосомно-доминантный наследуемый мультиорганный опухолевый синдром, который является результатом зародышевых мутаций гена-супрессора опухолей VHL [1, 2].

Гемангиобластома (ГАБ) центральной нервной системы считается доброкачественной опухолью, являясь одним из наиболее частых проявлений и основной причиной смертности пациентов с БГЛ, также может проявляться в виде спорадической формы [3, 4].

Радикальное удаление ГАБ является методом выбора лечения, в большинстве случаев позволяя достичь значительных сроков безрецидивной выживаемости, а также устранить признаки внутричерепной гипертензии или нарастающий неврологический дефицит. При субтотальном удалении опухоли, множественном характере поражения, небольших объемах гемангиобластом, когда хирургическое вмешательство связано со значительным риском удаления, например, у пациентов с сопутствующими заболеваниями или при труднодоступной локализации, в настоящее время

предпочтение отдается стереотаксическому облучению, которое является относительно безопасным и эффективным методом их лечения.

В статье приводится описание семейного случая гемангиобластом, прослеженного в нескольких поколениях, приводится алгоритм ведения пациентов с VHL-синдромом с рекомендациями необходимого объема их наблюдения, диагностики и обсуждением подходов к лечению.

Обзор литературы

Болезнь Гиппеля — Линдау (БГЛ) представляет собой аутосомно-доминантный опухолевый синдром, возникающий в результате мутаций с потерей функции гена VHL и ассоциированный с опухолями различной локализации. Предполагаемая популяционная частота составляет примерно от 1 : 36 000 до 1 : 53 000 с высокой возрастной пенетрантностью (90 % к 65 годам) [1, 2, 5]. Синдром Гиппеля — Линдау обусловлен мутациями в гене VHL, который локализован в области 3p25. Функция гена VHL — участие в сборке мультипротеинового комплекса, в котором осуществляется деградация индуцируемого гипоксией

фактора HIF (1a и 2a). Молекулярно-генетическая диагностика БГЛ заключается в идентификации инактивирующей герминальной мутации в гене VHL — причины заболевания. Основной метод анализа — ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру экзонов 1–3 гена VHL, что позволяет выявить точечную 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) [6].

Объемные образования при БГЛ той или иной локализации могут развиваться в органах-мишенях в различном возрасте: наиболее часто встречаются светлоклеточный рак почки (нередко с мультифокальным ростом и/или билатеральной локализацией), кисты почек и поджелудочной железы, гемангиобластомы ЦНС и множественные ангиомы сетчатки; феохромоцитома надпочечника, параганглиома, гораздо реже — нейроэндокринные опухоли, опухоли эндолимфатического протока внутреннего уха, кистозные аденомы придатка яичка [7].

Гемангиобластома (ГАБ, ангиоретикулема), относительно редко (от 1 до 2,5 % от всех опухолей ЦНС) встречающаяся доброкачественная богато-васкуляризованная опухоль центральной нервной системы, является одним из наиболее частых проявлений и основной причиной заболеваемости и смертности пациентов с БГЛ, но может проявляться и в виде sporadической формы [3, 4]. Хотя гемангиобластомы являются ключевым признаком у пациентов с БГЛ, возникая в 60–80 % случаев у пациентов в этой популяции, 70–80 % случаев гемангиобластом являются sporadическими [5]. Основная локализация ГАБ ЦНС — в области мозжечка, ствола головного мозга и шейного отдела спинного мозга, составляя 8–12 %

от всех опухолей задней черепной ямки, что приводит к таким симптомам, как головная боль, головокружение, рвота и параплегия, главным образом за счет увеличения объема и сдавления прилежащих структур [8, 9]. Реже встречается супратенториальная локализация: в хиазмально-селлярной области, орбите и полушариях головного мозга. В 2021 г. Sanchez-Ortega и соавт. [10] провели обзор статей, в которых были описаны случаи супратенториально расположенных гемангиобластом. В большинстве случаев опухоль располагалась в лобных долях больших полушарий головного мозга. Около 67 % случаев были sporadическими, и только 21 % были связаны с БГЛ [11]. В любом случае, всем пациентам с супратенториальными ГАБ рекомендуется проведение генетического исследования. Анализ на носительство герминальных мутаций VHL является важной частью клинико-лабораторного обследования пациентов с гемангиобластомами, как с одиночными, так и с синхронными множественными опухолями. Это позволяет своевременно диагностировать небольшие очаги БГЛ головного мозга даже до их манифестации [6, 12, 13]. Несмотря на успешное радикальное удаление первичной опухоли, у этих пациентов на протяжении всей жизни сохраняется повышенный риск развития новых гемангиобластом в головном мозге. Активное наблюдение за существующими очагами и микрохирургическое удаление симптоматических поражений являются основным направлением лечения ГАБ у пациентов с БГЛ [14, 15].

Рентгенологическая семиотика

Золотым стандартом инструментальной диагностики гемангиобластом 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 (рис. 1, *а*). В режиме T1-ВИ после контрастного усиления характерно выраженное накопление контрастного препарата в опухолевом узле [15, 16]. Характерной особенностью гемангиобластом является наличие кист. Как правило, стенки кист не контрастируются. Небольшие по размеру гемангиобластомы обычно гомогенно накапливают контрастный препарат, в то время как крупные гемангиобластомы могут быть негетерогенными из-за наличия кист и очагов внутриопухолевых кровоизлияний и сосудов.

Особенно характерны кисты при локализации опухолей в области мозжечка, ствола мозга и позвоночника. Как правило, темп увеличения кист намного выше, чем для солидной части гемангиобластом [1, 8, 9, 14]. Huntoon с соавт. исследовали естественное течение кистозного компонента в серии

из 132 пациентов с 292 перитуморальными кистами [19]. В течение периода наблюдения (в среднем 7 лет) в 41,4 % случаев кистозные опухоли проявились неврологической симптоматикой, что особенно касается новообразований, локализованных субтенториально. В 50 % случаев увеличение кист было отмечено в 50 и 72,3 % от всех пациентов при сроках наблюдения в течение 1,5 и 3 лет соответственно.

Интенсивность сигнала от кист может варьировать в зависимости от их содержимого: высокую интенсивность сигнала дают кисты с высокобелковым содержимым, образовавшимся вследствие внутриузловых кровоизлияний или транссудации содержимого опухоли [16]. Наличие кистозного компонента может ухудшить результат лучевого лечения [9, 16]. Для гемангиобластом характерно наличие также перифокального отека. Для спинальных гемангиобластом характерно наличие синингом-

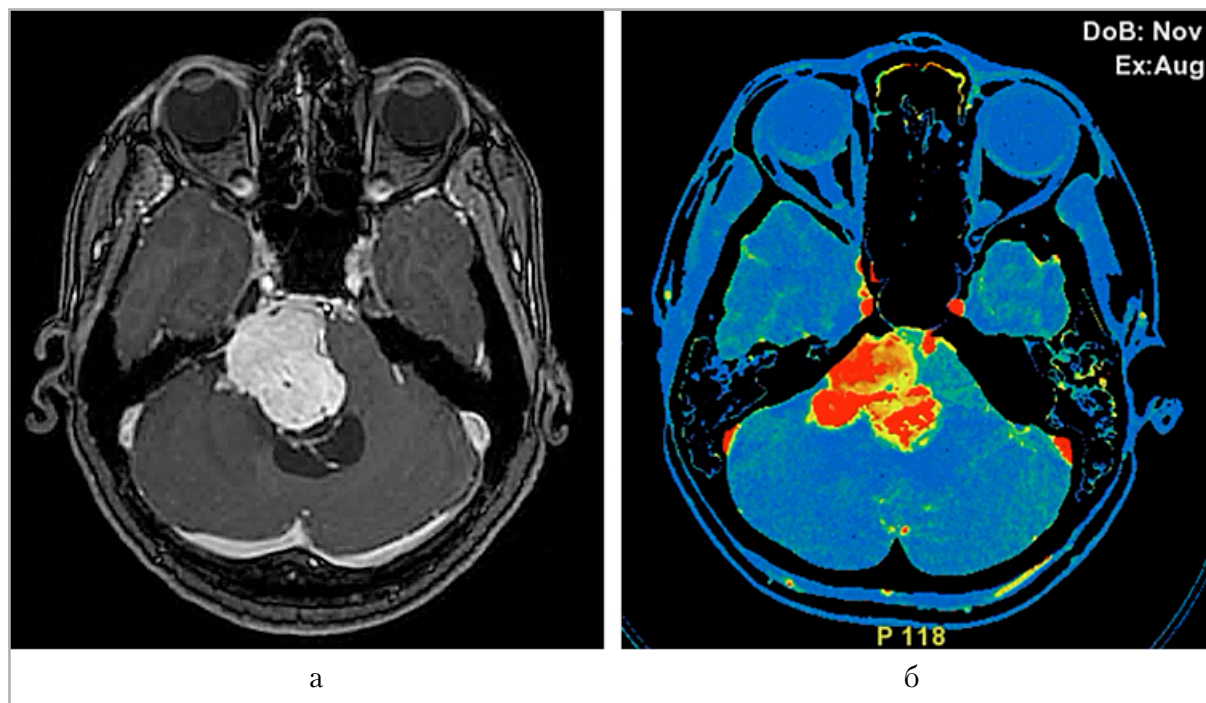


Рис. 1. *а* — МРТ в режиме T1 после внутривенного контрастного усиления у пациента с гемангиобластомой парастволовой локализации справа: визуализируется солидного строения опухоль с выраженным контрастированием. Ствол мозга компримирован и смещен влево. *б* — при КТ-перфузии определяется опухолевый узел с высокими показателями скорости (CBF) кровотока в опухоли (*б*): CBF 780,7 мл/100г/мин, в визуально неизменном веществе левой гемисферы мозжечка CBF 27,26 мл/100г/мин

елических кист, локализующихся выше и ниже солидного компонента опухоли.

В режиме T2-ВИ гемангиобластомы имеют гиперинтенсивный сигнал, с участками потери сигнала, появляющимися вследствие наличия в опухоли сосудов с быстрым кровотоком [20]. В качестве уточнения диагноза может проводиться перфузионная компьютерная томография, которая позволяет получить дополнительную информацию о гемодинамических изменениях в опухоли, а также отличить гемангиобластому от других новообразований, интенсивно накапливающих контрастный препарат (рис. 1, б).

Лечение гемангиобластом ЦНС

Для предотвращения роста опухоли и возможной профилактики развития симптоматики целесообразно использование всех различных видов диагностики и лечения ГАБ, включающих в себя тщательное наблюдение, хирургическое вмешательство, стереотаксическое облучение и системную терапию [21].

Микрохирургическое удаление при возможной тотальной резекции опухоли является методом выбора в лечении пациентов с солитарными симптомами гемангиобластомами [22]. При субтотальном удалении гемангиобластомы имеется высокая вероятность рецидива, особенно при опухолях, ассоциированных с БГЛ. Conway с соавт. [8] отметили прогрессирование у 8 из 40 пациентов (20 %) с субтотальной резекцией.

Динамический контроль

Существует три различные модели прогрессирования гемангиобластом ЦНС: скачкообразный (72 % растущих опухолей), экспоненциальный (22 %) и линейный (6 %) [9, 15, 16]. Опухоль может оставаться в состоянии покоя в течение длительного времени, поэтому необходим постоянный контроль за па-

циентами с периодическим выполнением МР-исследований.

ГАБ, связанные с БГЛ, целесообразно диагностировать с помощью периодических МР-обследований на ранней стадии, рекомендуемых всем пациентам с БГЛ, когда опухоль имеет небольшие размеры и не вызывает никаких симптомов.

Согласно существующим международным рекомендациям «VHL Alliance» 2023 года [24], 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 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.

Лучевая терапия в различных режимах и схемах 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.

В настоящее время на смену облучению со стандартным фракционированием и разовыми дозами 1,8–2,0 Гр в большинстве случаев при лечении патологии ЦНС пришли стереотаксическая радиотерапия и радиохирurgia, которые отличаются высокой прецизионной дозой подводимой за одну или несколько фракций ионизирующей энергии со значительными показателями конформности и селективности облучения наряду с существенным градиентом дозы. Радиохирurgia, проводимая в том числе в режиме гипофракционирования, в настоящее

время используется как основной метод лечения гемангиобластом при рецидиве и/или субтотальном удалении опухоли, при невозможности безопасного удаления опухоли труднодоступной локализации и при множественном поражении. Хотя до сих пор нет проспективных рандомизированных исследований, проведенные ретроспективные, в том числе мультицентровые, исследования показали, что стереотаксическое облучение показывает высокий локальный контроль опухолевого роста у пациентов с гемангиобластомами при минимуме осложнений [25]. В большинстве случаев после проведения облучения в режимах радиохирургии или гипотракционирования

удаётся достичь удовлетворительного контроля опухолевого роста или уменьшения опухоли в размерах даже при значительных сроках наблюдения (табл.).

В ряде исследований сообщалось о 100 % показателях БРВ в течение 5 лет, хотя эти исследования, как правило, ограничены меньшей группой пациентов и относительно короткими сроками наблюдения.

Проведенный Qui с соавт. анализ результатов стереотаксического облучения ГАБ на Гамма-ноже у 170 пациентов с 660 опухолями показал, что 5-летний локальный контроль опухолевого роста составил 92 % [34]. Такие клинические показатели, как возраст, пол, объем опу-

Результаты стереотаксического облучения гемангиобластом

Автор	Год	Аппарат/ локали- зация	Количе- ство па- циентов/ опухолей	Период наблю- дения (мес.)	Средний объем опухоли	Краевая доза	5-летняя БРВ
Patrice с соавт. [26]	1996	ГК, ин- тракран- иально	22/38	24,5	0,95 cc	15,5	86 %
Wang с соавт.[27]	2005	ГК, ин- тракран- иально	35/93	66	1,3 mm	17,2	82,9 %
Tago с со- авт. [28]	2005	ГК, ин- тракран- иально	13/38	36	0,23 mm	20	96,2 %
Kano с соавт. [29]	2008	ГК, ин- тракран- иально	32/74	61,4	0,72 cc	16	89,9 %
Sayer с соавт. [30]	2011	ГК, ин- тракран- иально	14/26	55,4	1,65 cc	18	74 %
Kano с соавт. [31]	2015	ГК, ин- тракран- иально	186/517	66	1,74 cc	16,7	89 %
Liebenow с соавт. [32]	2019	Интра- крани- ально	15/101	65 (медиана)	28 cc	17,8	95 %
Zibly с соавт. [33]	2020	Линас, ин- тракран- иально	14/23	89	1,06 cc	15,5	87 %

холи, методы радиохирургии, краевые и максимальные дозы, количество опухолей за одно лечение, локализация опухолей, не были связаны с частотой прогрессии гемангиобластом. В крупном метаанализе Рап с соавт., включавшем 26 исследований, 596 пациентов и 1535 опухолей, отмечено, что 5-летняя БРВ по всем подходящим исследованиям составила 88,4 %. [35]. Пациенты с БГЛ были моложе и имели опухоли меньших размеров, что определяет лучший исход по сравнению с пациентами со спорадическими гемангиобластомами, что логично объясняется тем, что пациенты с БГЛ находятся под более тщательным наблюдением. Статус БГЛ, пол, метод облучения, локализация опухоли и объем опухоли не имели доказанной связи с результатами лечения.

Клинический случай множественных гемангиобластом у семьи пациентов с болезнью Гиппеля – Линдау. Применение стереотаксического облучения

Представлено наблюдение семейного случая с наследованием болезни Гиппеля – Линдау (рис. 2). У всех пациентов выявлено генетически подтверж-

денное БГЛ: методом прямого секвенирования выявлен патогенный вариант с.238A>C, приводящий к изменению аминокислотного остатка p.Ser80Arg в экзоне 1 в гетерозиготном состоянии.

Отец пациентов В. и Г. погиб в возрасте 23 лет от внутричерепной гипертензии, причиной которой явилась крупная гемангиобластома мозжечка.

Манифестация заболевания у пациента В. отмечена в возрасте 29 лет, когда появилась головная боль, не купирующаяся анальгетиками. Было выявлено объемное образование в левой гемисфере мозжечка, с последующим удалением опухоли. Через 4 года по данным МРТ отмечен продолженный рост опухоли, после чего произведено удаление рецидива опухоли с опорожнением опухолевой кисты. Еще через 4,5 года на фоне относительного благополучия возникло резкое ухудшение состояния с появлением симптоматики повышенного внутричерепного давления в виде тошноты и рвоты. По данным МРТ выявлены множественные гемангиобластомы в задней черепной ямке и шейном отделе спинного мозга. Проведено удаление двух узлов в левой гемисфере мозжечка, с последующим радиохирургическим лечением на линейном ускорителе Кибер-нож семи очагов интракраниальных гемангиобластом (рис. 3, а, б). Через

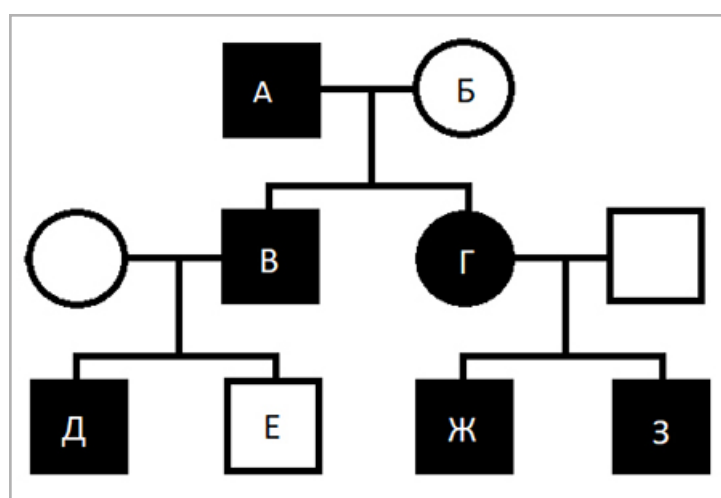


Рис. 2. Генеалогическое древо семьи с болезнью Гиппеля – Линдау. Черным выделены члены семьи с подтвержденной мутацией гена VHL

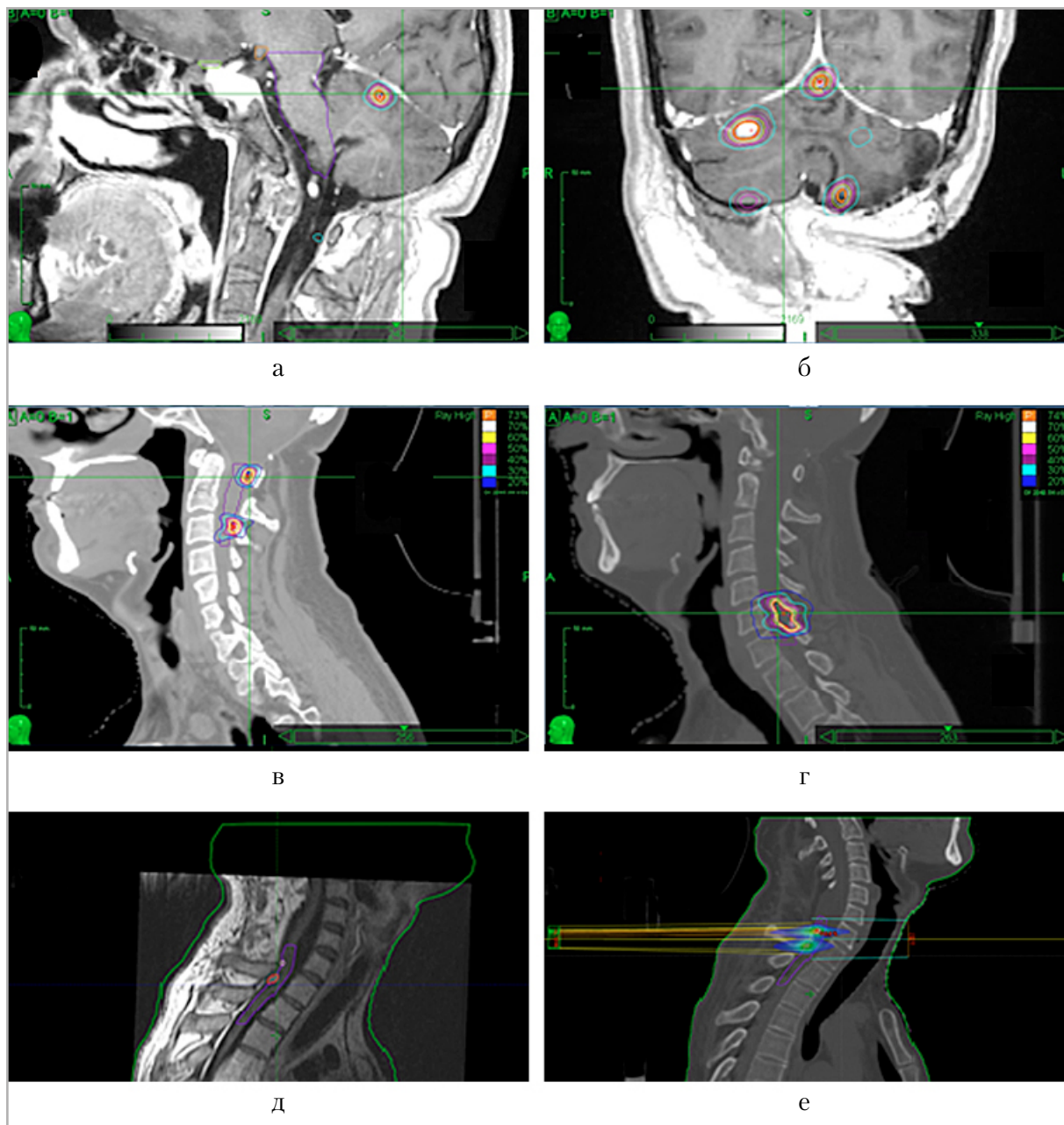


Рис. 3. а, б — план стереотаксической радиохирургии в системе планирования MultiPlan 7 очагов интракраниальных гемангиобластом у пациента В. на аппарате Кибер-нож. Средний опухолевый объем составил $0,08 \text{ см}^3$ ($0,03\text{--}0,3 \text{ см}^3$), средняя доза составила 20 Гр по 80 % изодозе ($D_{\max}$ 22 Гр) по данным МРТ в режиме T1 после внутривенного контрастного усиления; в — план стереотаксической радиохирургии трех очагов гемангиобластомы на C1-3 на аппарате Кибер-нож на СКТ в сагиттальной проекции; г — план стереотаксической радиохирургии двух гемангиобластом на уровне 6–7-го шейных позвонков на аппарате Кибер-нож на СКТ в сагиттальной проекции; д, е — топометрическая СКТ. План стереотаксической радиотерапии 3 гемангиобластом на уровне Th1-2 объемами $0,03$, $0,01$ и $0,06 \text{ см}^3$ (средняя доза составила 22,5 Гр за 3 фракции с разовой дозой 7,5 Гр), по данным МРТ в режиме T1 после внутривенного контрастного усиления и СКТ

10 месяцев проведено стереотаксическое облучение двух опухолей на уровне 5–6 и 6–7-го шейных позвонков и

3 узлов гемангиобластомы на уровне 1–3-го шейных позвонков (рис. 3, в, г). При обследовании у пациента выявляе-

ны множественные опухоли в почках и поджелудочной железе. По данным контрольных МРТ всех отделов ЦНС через 12 месяцев после облучения при сохраняющемся контроле опухолевого роста ранее облученных очагов отмечен рост гемангиобластом на верхне-грудном отделе спинного мозга. Через 6 месяцев отмечено нарастание неврологической симптоматики, связанной с наиболее крупным очагом на уровне 1-го грудного позвонка. Произведено его удаление. Через 2 года проведено стереотаксическое облучение в режиме гипофракционирования на линейном ускорителе TrueBeam STX трех гемангиобластом на уровне 1–2-го грудных позвонков (рис. 3, з, д).

Пациент В. имеет двух сыновей. Старший ребенок (пациента Д.) был обследован в связи с головной болью в возрасте 12 лет. По данным МРТ головного мозга выявлены две гемангиобластомы в области левой гемисферы мозжечка. Выполнено удаление крупной кистозной гемангиобластомы и через 6 месяцев проведена стереотаксическая радиохирургия гемангиобластомы мозжечка (рис. 4).

У пациентки Г., сестра пациента В., заболевание манифестировало в воз-

расте 25 лет, когда было отмечено быстро развивающееся снижение остроты зрения. Был диагностирован «ангиоматоз сетчатки» обоих глаз. Проведена энуклеация правого глаза; вследствие отслойки сетчатки левого глаза развился амавроз. Также у пациентки обнаружены множественные кисты в поджелудочной железе. Через год появились жалобы на головные боли, тошноту, нарушение координации. По данным МРТ головного мозга выявлено объемное образование мозжечка, проведено удаление опухоли. Через 8 лет при контрольном обследовании отмечен рост нескольких гемангиобластом мозжечка и признаки повышенного внутричерепного давления. Проведено удаление гемангиобластомы краниовертебрального перехода и левой гемисферы мозжечка, а также радиохирургия шести интракраниальных опухолей на линейном ускорителе Кибер-нож (рис. 5, а, б, в, г). Следующим этапом проведено стереотаксическое облучение гемангиобластомы на уровне 7-го шейного позвонка. Через 2 года после облучения опухолей отмечен контроль опухолевого роста (рис. 5, д, е, ж, з).

Было рекомендовано дополнительное обследование детей пациентки Г.

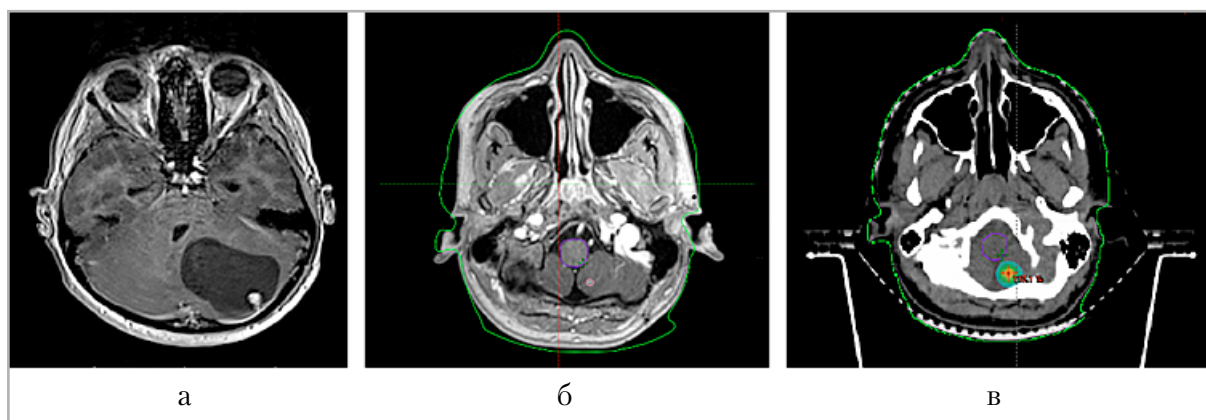


Рис. 4. а — МРТ в режиме T1 после внутривенного контрастного усиления у пациента Д. до микрохирургического удаления кистозной гемангиобластомы левой гемисферы мозжечка; б — МРТ головного мозга в режиме T1 после внутривенного контрастного усиления после оперативного лечения; в — план стереотаксической радиохирургии в системе планирования Eclipse на линейном ускорителе TrueBeam STX гемангиобластомы в левой гемисфере мозжечка у пациента объемом 0,1 см³

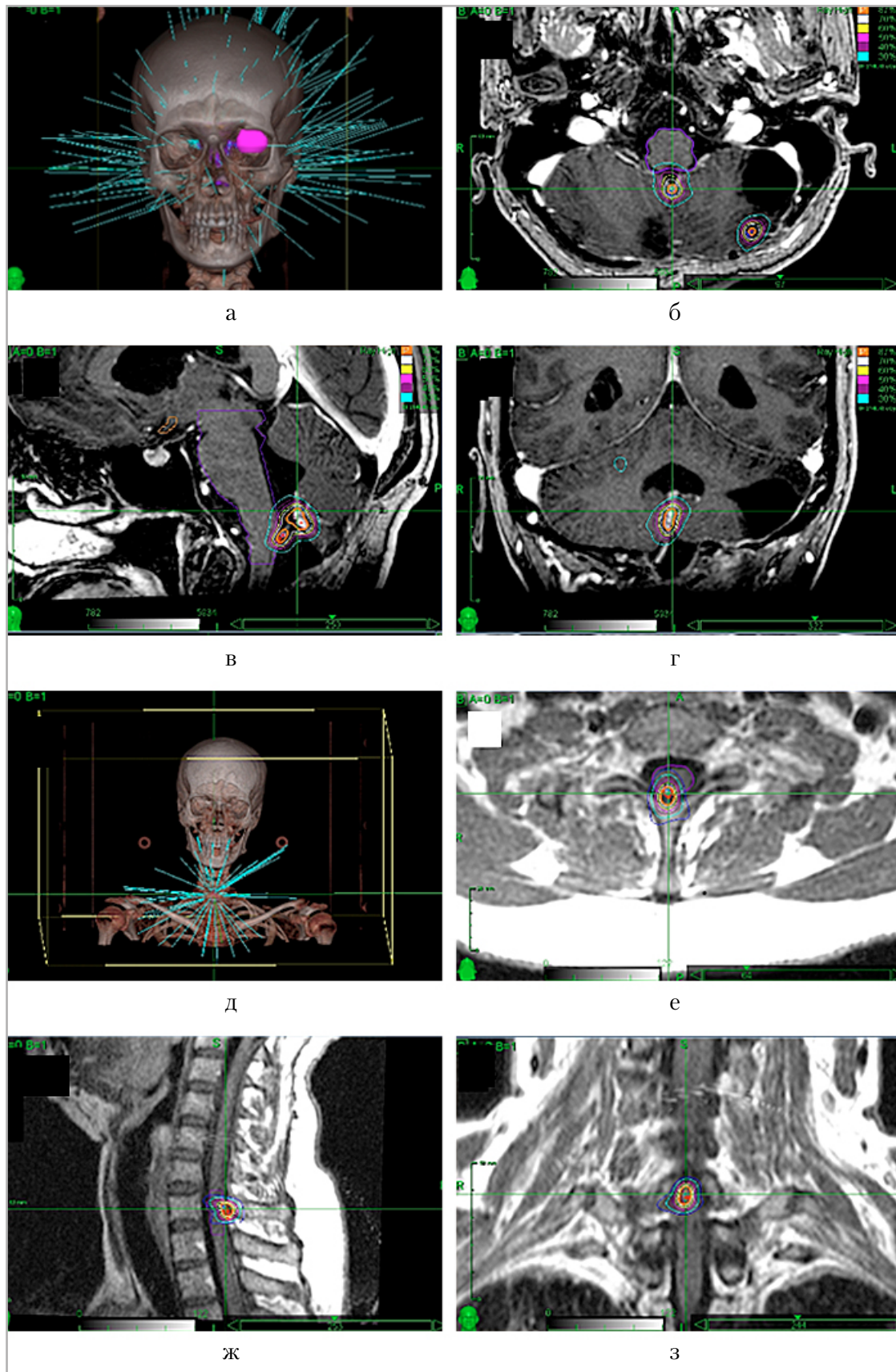


Рис. 5. План стереотаксического облучения в системе планирования MultiPlan в режиме RX шести интракраниальных гемангиобластом на аппарате Кибер-нож (а–г); стереотаксическое облучение гемангиобластомы на уровне С7 объемом 0,031 см³ на аппарате Кибер-нож. Средняя доза 19 Гр по 76 % изодозе (D_{max} 20,9 Гр) (д–з)

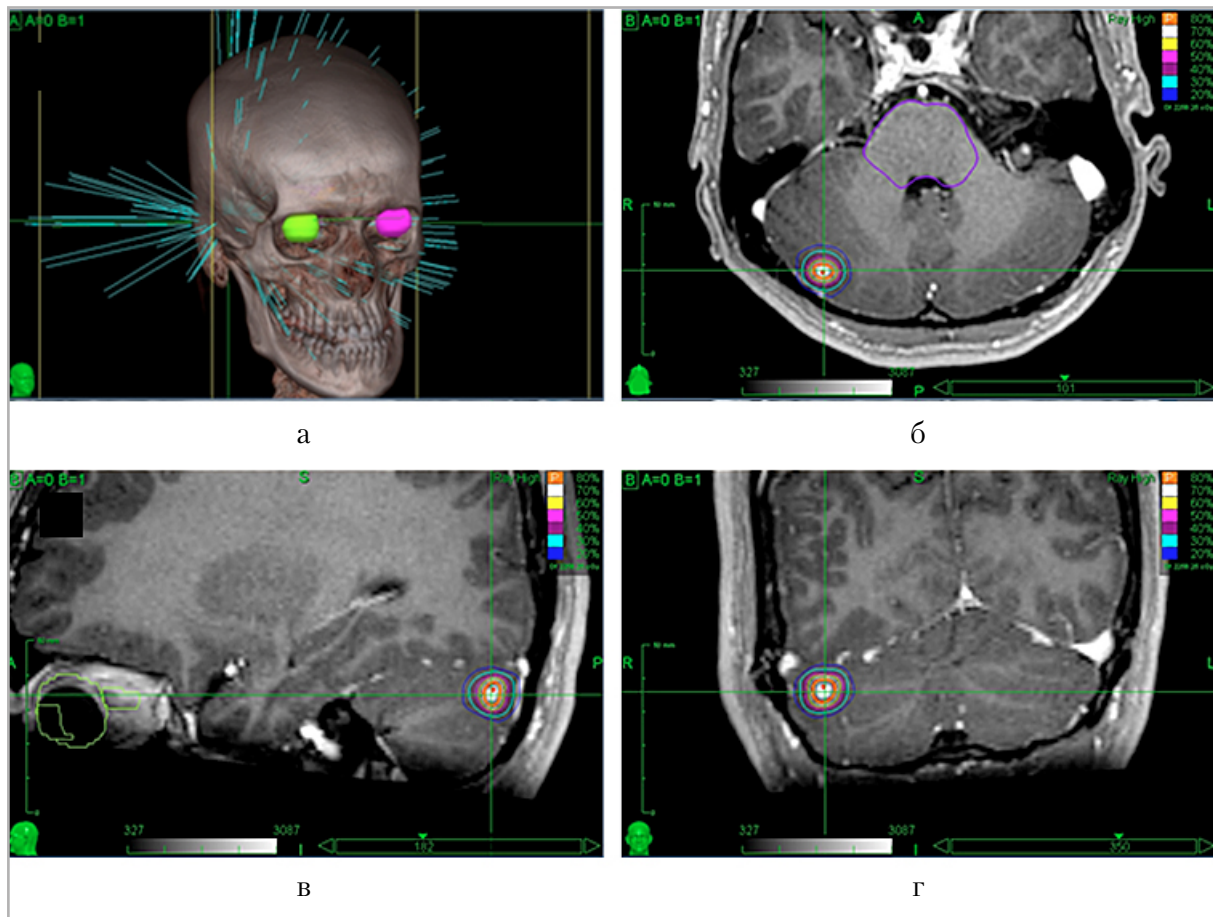


Рис. 6. *a* — план стереотаксической радиохирургии у пациента Ж. в системе планирования MultiPlan гемангиобластомы в правой гемисфере мозжечка объемом 0,119 см³ (средняя доза составила 20 Гр по 80 % изодозной линии D_{max} 22,5) Гр на ЛУЭ Кибер-нож; *б, в, г* — гемангиобластома в правой гемисфере мозжечка по данным МРТ в режиме T1 после внутривенного контрастного усиления в аксиальной, фронтальной и сагиттальной проекциях

У ее сына, пациента Ж., в возрасте 24 лет выявлены две гемангиобластомы: в правой гемисфере мозжечка и на уровне Th6. Проведено радиохирургическое лечение узла ГАБ в правой гемисфере мозжечка (рис. 6) и очага опухоли на уровне Th6. Через 1,5 года после облучения отмечен контроль опухолевого роста очагов гемангиобластомы и регресс перифокального отека в правой гемисфере мозжечка.

У младшего сына пациентки Г. — пациента З. выявлены множественные гемангиобластомы головного и спинного мозга с явлениями сирингомиелии. Проведено микрохирургическое удаление объемного образования в области 4-го желудочка. Через 6 месяцев прове-

дено стереотаксическое облучение семи интракраниальных гемангиобластом на аппарате Кибер-нож (рис. 7). По данным контрольной МРТ головного мозга через 2 года после облучения отмечается контроль опухолевого роста всех пролеченных очагов.

Таким образом, у всех описанных пациентов была выявлена генетически подтвержденная БГЛ. Раннее выявление новых очагов гемангиобластомы в каждом конкретном случае позволяет своевременно провести стереотаксическое облучение различной локализации с убедительным контролем опухолевого роста на протяжении всего времени наблюдения без лучевых осложнений.

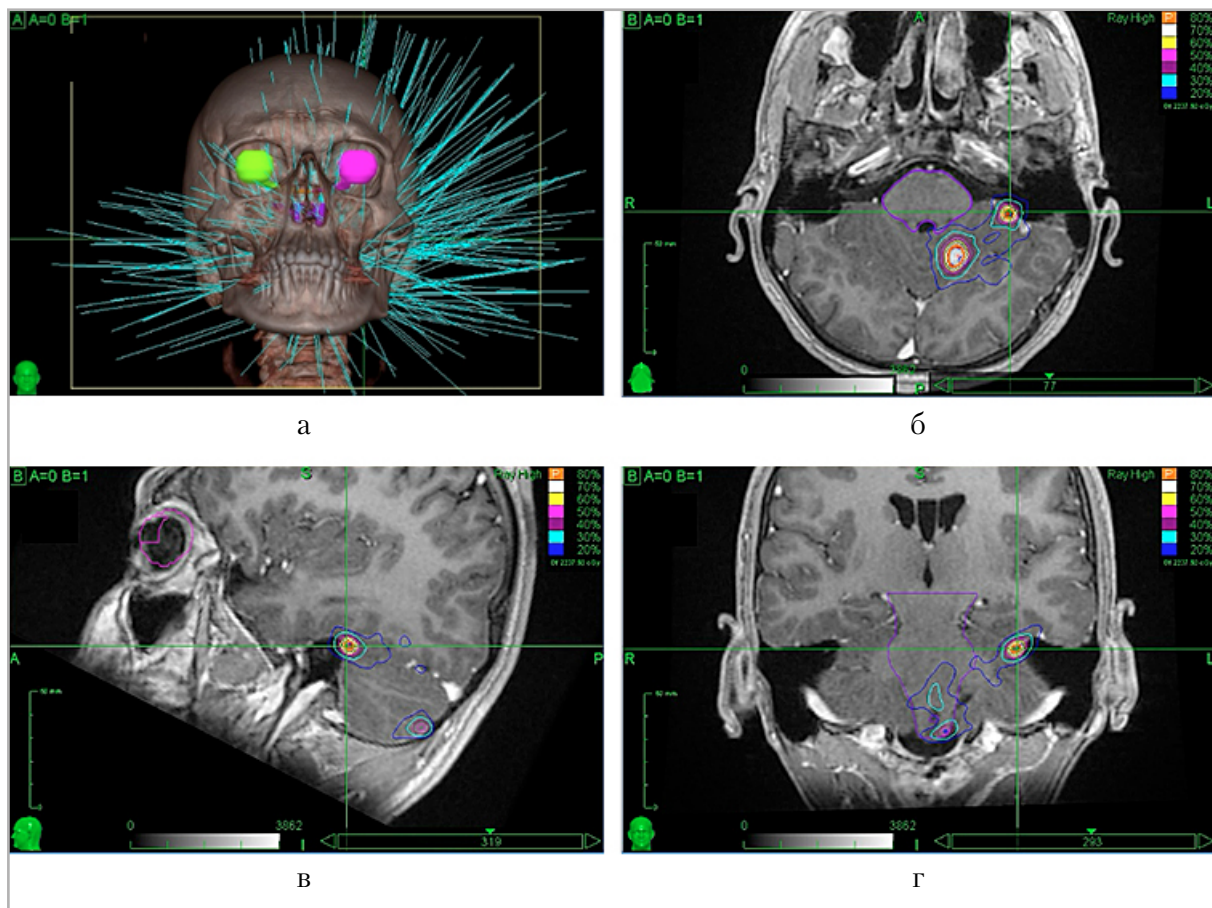


Рис. 7. а — план стереотаксической радиохирургии в системе планирования MulptiPlan семи очагов интракраниальной гемангиобластомы у пациента 3. на аппарате Кибер-нож, со средним опухолевым объемом 0,117 см³ (0,019–0,0433 см³) и средней дозой 20 Гр по 80 % изодозе; б, в, г — гемангиобластомы в левой гемисфере мозжечка по данным МРТ в режиме T1 после внутривенного контрастного усиления в аксиальной, фронтальной и сагиттальной проекциях

Заключение

Стереотаксическое облучение является методом выбора при гемангиобластомах, особенно при раннем выявлении относительно небольших очагов, в том числе при множественном их характере, поскольку позволяет проводить облучение с высокой степенью эффективности при незначительной токсичности, что особенно важно при минимально выраженной симптоматике и у пациентов детского возраста. Тщательный сбор семейного анамнеза, генетическое и рентгенологическое обследование, проводимое системно и правильно, мониторинг пациентов с БГЛ позволят своевременно установить правильный

диагноз и более широко использовать метод стереотаксического облучения, что ведет к сохранению качества и увеличению продолжительности жизни у пациентов с болезнью Гиппеля — Линдау и спорадическими гемангиобластомами.

Список источников/ References

1. Maher E. R., Neumann H. P., Richard S. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur. J. Hum. Genet.* 2011;19(6):617-623. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.175>
2. Gossage L., Eisen T., Maher E. R. VHL, the story of a tumour suppressor gene. *Nat. Rev. Cancer.* 2015;15(1):55-64.

3. Zhou B., Wang J., Liu S., Peng X., Hong B., Zhou J., Ma K., Zhang J., Cai L., Gong K. Hemangioblastoma Instead of Renal Cell Carcinoma Plays a Major Role in the Unfavorable Overall Survival of Von Hippel-Lindau Disease Patients. *Front. Oncol.* 2019;9:1037. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01037>
4. Wang J.-Y., Peng S.-H., Li T., Ning X.-H., Liu S.-J., Hong B.-A., Liu J.-Y., Wu P.-J., Zhou B.-W., Zhou J.-C., Qi N.-N., Peng X., Zhang, J.-F., Ma K.-F., Cai L., Gong K. Risk factors for survival in patients with von Hippel-Lindau disease. *J. Med. Genet.* 2018;55(5):322-328. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104995>
5. Maher E. R., Yates J. R., Harries R., Benjamin C., Harris R., Moore A. T. Ferguson-Smith M. A. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q. J. Med.* 1990;77:1151-1163
6. Murro V., Lippera M., Mucciolo D. P., Canu L., Ercolino T., De Filipo G., Giorgio D., Traficante G., Sodi A., Virgili G., Gian-santi F. Outcome and genetic analysis of patients affected by retinal capillary hemangioblastoma in von Hippel Lindau syndrome. *Mol. Vis.* 2021;27:542-554.
7. Gläsker S., Vergauwen E., Koch C. A., Kutikov A., Vortmeyer A. Von Hippel-Lindau disease: current challenges and future prospects. *Onco. Targets. Ther.* 2020;13:5669-5690. <https://doi.org/10.2147/OTT.S190753>
8. Conway J. E., Chou D., Clatterbuck R. E., Brem H., Long D. M., Rigamonti D. Hemangio- blastomas of the central nervous system in von Hippel-Lindau syndrome and sporadic disease. *Neurosurg.* 2001;48:55-62 (discussion 62–63). <https://doi.org/10.1097/00006123-200101000-00009>
9. Ammerman J. M., Lonser R. R., Dambrosia J., Butman J. A., Oldfield E. H. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J. Neurosurg.* 2006;105(2):248-255. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.105.2.248>
10. Sánchez-Ortega J. F., Claramonte M., Martín M., Calatayud-Pérez J. Sporadic supratentorial hemangioblastoma with meningeal affection: A case report and literature review. *Surgical neurol.international.* 2021;12:394. https://doi.org/10.25259/SNI_441_2021
11. Lestrovaya A. I., Golanov A. V., Zolotova S. V., Antipina N. A., Kuznetsova A. S. Stereotactic irradiation for optic nerve hemangioblastoma associated with Von Hippel – Lindau disease: a case report and literature review. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko.* 2023;87(5):78-84. (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/neiro20238705178>
12. Lonser R. R., Butman J. A., Huntoon K., Asthagiri A. R., Wu T., Bakhtian K. D., Chew E. Y., Zhuang Z., Linehan W. M., Oldfield E. H. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J. of Neurosurg.* 2014; 120(5):1055-1062. <https://doi.org/10.3171/2014.1.JNS131431>
13. Furness H., Salfity L., Devereux J., Halliday D., Hanson H., Ruddy D. M., Uk Vhl Study Group, Shah N., Sultana G., Woodward E. R., Sandford R. N., Snape K. M., Maher E. R. (2021): Investigation and Management of Apparently Sporadic Central Nervous System Haemangioblastoma for Evidence of Von Hippel – Lindau Disease. *Genes. (Basel).* 2021; 12(9):1414 <https://doi.org/10.3390/gen12091414>
14. Ong K. R., Woodward E. R., Killick P., Lim C., Macdonald F., Maher E. R. Genotype-phenotype correlations in von Hippel – Lindau disease. *Hum. Mutat.* 2007;28 (2):143-149. <https://doi.org/10.1002/humu.20385>
15. Matsumoto M., Kodama N., Endo Y., Sakuma J., Suzuki K., Sasaki T., Murakami K., Suzuki K., Katakura T., Shishido F. Dynamic 3D-CT angiography. *Am. J. Neuroradiol.* 2007;28:299-304.
16. Zhiye C., Mengqi L., Shengyuan Y., Lin M. Multi-parametric MRI Diagnoses

- Cerebellar Hemangioblastoma: A Case Report [J]. *Chin. Med. Sciences J.* 2018; 33(3):188-193. <https://doi.org/10.24920/31804>
17. Ordookhanian C., Kaloostian P. E., Ghostine S. S., Spiess P. E., Etame A. B. Management Strategies and Outcomes for VHL-related Craniospinal Hemangioblastomas. *J. Kidney Cancer VHL.* 2017;4(3):37-44. <https://doi.org/10.15586/jkcvhl.2017.90>
18. Wanebo J. E., Lonser R. R., Glenn G. M., Oldfield E. H. (2003): The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J. of Neurosurg.* 2003;98(1):82-94. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.98.1.0082>
19. Huntoon K., Wu T., Elder J. B., Butman J. A., Chew E. Y., Linehan W. M., Oldfield E. H., Lonser R. R. (2016) Biological and clinical impact of hemangioblastoma-associated peritumoral cysts in von Hippel-Lindau disease. *J. Neurosurg.* 2016; 124:971-976. <https://doi.org/10.3171/2015.4.JNS1533>
20. Ordookhanian C., Kaloostian P. E., Ghostine S. S., Spiess P. E., Etame A. B. Management Strategies and Outcomes for VHL-related Craniospinal Hemangioblastomas. *J. Kidney Cancer VHL.* 2017;4(3):37-44. <https://doi.org/10.15586/jkcvhl.2017.90>
21. Ma K., Hong B., Zhou J., Gong Y., Wang J., Liu S., Peng X., Zhou B., Zhang J., Xie H., Zhang K., Li L., Cai D., Wang Z., Cai L., Gong K. The Efficacy and Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors for Von Hippel-Lindau Disease: A Retrospective Study of 32 Patients. *Front. Oncol.* 2019;9:1122. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01122>
22. Wanebo J. E., Lonser R. R., Glenn G. M., Oldfield E. H. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J. of neurosurg.* 2003;98(1):82-94. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.98.1.0082>
23. Prokopienko M., Kunert P., Podgórska A., Marchel A. Surgical treatment of sporadic and von Hippel-Lindau syndrome-associated intramedullary hemangioblastomas. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2016; 50(5):349-355. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2016.06.003>
24. VHL ALLIANCE (2020): Active Surveillance Guidelines. Available online at <https://www.vhl.org/wp-content/uploads/2020/10/Active-Surveillance-Guidelines-2020.pdf>
25. Golanov A. V., Antipina N. A., Kostjuchenko V. V., Trunin Yu. Yu., Krasnyansky S. A., Kozlov A. V., Usachev D. Yu. Changes in treatment paradigm for neurosurgical patients in the era of stereotactic irradiation. By the 15th anniversary of the Neurosurgery in Russia. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko.* 2021;85(5):48-54. (In Russ., In Engl.) <https://doi.org/10.17116/neiro202185051>
26. Patrice S. J., Sneed P. K., Flickinger J. C., Shrieve D. C., Pollock B. E., Alexander 3-rd E., Larson D. A., Kondziolka D. S., Gutin P. H., Wara W. M., McDermott M. W., Lunsford L. D., Loeffler J. S. Radiosurgery for hemangioblastoma: results of a multiinstitutional experience. *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996;35:493-499.
27. Wang E-M., Pan L, Wang B-J., Zhang N., Zhou L-F, Dong Y-F, Dai J-Z., Cai P-W., Chen H. The long-term results of gamma knife radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *J. Neurosurg.* 2005;102:225-229.
28. Tago M., Terahara A., Shin M., Maryama K., Kurita H., Nakagawa K., Ohtomo K. Gamma knife surgery for hemangioblastomas. *J. Neurosurg.* 2005;102:171-174.
29. Kano H., Niranjana A., Mongia S., Kondziolka D., Flickinger J. C., Lunsford L. D. The role of stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. *Neurosurgery.* 2008;63(3):443-451. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000313120.81565.D7>

30. Sayer F. T., Nguyen J., Starke R. M., Yen C. P., Sheehan J. P. Gamma knife radiosurgery for intracranial hemangioblastomas outcome at 3 years. *World Neurosurg.* 2011;75(1):99-105 (discussion 45–8). <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2010.09.032>
31. Kano H., Shuto T., Iwai Y., Sheehan J., Yamamoto M., McBride H. L., Sato M., Serizawa T., Yomo S., Moriki A., Kohda Y., Young D., Suzuki S., Kenai H., Duma C., Kikuchi Y., Mathieu D., Akabane A., Nagano O., Kondziolka D., Lunsford L. D. Stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas: a retrospective international outcome study. *J. of Neurosurg.* 2015;122(6):1469-1478. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS131602>
32. Liebenow B., Tatter A., Dezarn W. A., Isom S., Chan M. D., Tatter S. B. Gamma Knife stereotactic radiosurgery favorably changes the clinical course of hemangioblastoma growth in von Hippel-Lindau and sporadic patients. *J. Neuro-oncol.* 2019;142:471-8. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03118-x>
33. Zibly Z., Cohen Z. R., Peled A., Zach L., Nissim U., Attia M., Graves C., Camphausen K., Spiegelman R. Linear accelerator stereotactic radiosurgery can modulate the clinical course of Hemangioblastoma: case series and review of the literature. *J. Clin. Neurosci.* 2020;82:162-165. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.09.026>
34. Qiu J., Cai D., Yang F., Zhou J., Gong Y., Cai L., Gong K. Stereotactic radiosurgery for central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Neurol. and Neurosurg.* 2020;195:105912. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105912>
35. Pan J., Jabarkheel R., Huang Y., Ho A., Chang S. D. Stereotactic radiosurgery for central nervous system hemangioblastoma: systematic review and meta-analysis. *J. Neurooncol.* 2018;137(1):11-22. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2697-0>

Сведения об авторах / Information about the authors

Лестровая Арина Игоревна, врач-радиотерапевт ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия.

125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16.

+7 (916) 196-65-10

Вклад автора: разработка дизайна исследования; анализ полученных данных; оформление статьи; написание текста рукописи, редакция текста.

Lestrovaya Arina Igorevna, radiotherapist N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russia, Moscow, Russia.

16, st. 4-ya Tverskaya-Yamskaya, Moscow, 125047, Russia.

+7 (916) 196-65-10

Contribution of the author: study design development; obtaining data for analysis, analysis of the received data; writing the text of the manuscript; text revision; article design.

Пронин Игорь Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия.

125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16.

+7 (916) 651-17-56

Вклад автора: обзор публикаций по теме статьи, редакция текста.

Pronin Igor Nikolaevich, MD, Ph. D, professor, N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russia, Moscow, Russia.

16, st. 4-ya Tverskaya-Yamskaya, Moscow, 125047, Russia.

+7 (916) 651-17-56

Contribution of the author: review of publications on the topic of the article; text revision.

Голанов Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия.
125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16.
+7 (903) 960-87-73
Вклад автора: обзор публикаций по теме статьи, редакция текста.

Golanov Andrey Vladimirovich, MD, Ph. D, professor, N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russia, Moscow, Russia.
16, st. 4-ya Tverskaya-Yamskaya, Moscow, 125047, Russia.
+7 (903) 960-87-73
Contribution of the author: article design, analysis of the received data writing the text of the manuscript; text revision.

Баталов Артем Игоревич, кандидат медицинских наук, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия.
125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16.
+7 (916) 066-20-50
Вклад автора: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Batalov Artem Igorevich, Ph. D, N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russia, Moscow, Russia.
16, st. 4-ya Tverskaya-Yamskaya, Moscow, 125047, Russia.
+7 (916) 066-20-50
Contribution of the author: obtaining data for analysis, analysis of the received data.

Антипина Наталия Анатольевна, медицинский физик ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия.
125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16.
+7 (903) 774-48-39
Вклад автора: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Antipina Natalia Anatolievna, medical physicist N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russia, Moscow, Russia.
16, st. 4-ya Tverskaya-Yamskaya, Moscow, 125047, Russia.
+9 (037) 74-48-39
Contribution of the author: obtaining data for analysis, analysis of the received data.

Данилина Ирина Игоревна, медицинский физик ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия.
125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16.
+7 (915) 876-86-08
Вклад автора: обзор публикаций по теме статьи, редакция текста, оформление статьи.

Danilina Irina Igorevna, medical physicist N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russia, Moscow, Russia.
16, st. 4-ya Tverskaya-Yamskaya, Moscow, 125047, Russia.
+7 (915) 876-86-08
Contribution of the author: review of publications on the topic of the article, article design.

Статья поступила в редакцию 18.10.2023;
одобрена после рецензирования 25.01.2024;
принята к публикации 25.01.2024.

The article was submitted 18.10.2023;
approved after reviewing 25.01.2024;
accepted for publication 25.01.2024.