



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.831-006-616.8-006

Н.А. Рыскельдиев, А.С. Омарова, Х.А. Мустафин, Д.Т. Бердибаева, Б.Б. Жетписбаев, М.А. Тлеубергенов, Т.К. Турсынбеков

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР ЦЕНТРАЛЬНЫХ НЕЙРОЦИТОМ С КЛИНИЧЕСКИМ СЛУЧАЕМ

В данной статье мы провели литературный обзор статей, посвященных эпидемиологии, диагностике и лечению нейроцитом головного мозга, максимальной хирургической резекции опухоли, видов комбинированного лечения, в том числе лучевой и стереотаксической терапии.

Ключевые слова: центральные нейроцитомы, хирургическое лечение.

Аббревиатуры:

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения;

ЦН - Центральная нейроцитома;

ЦНС - Центральная нервная система;

ЛТ - Лучевая терапия;

SRS - Стереотаксическая радиохирургия;

DWI - Диффузионно-взвешенные изображения;

SWI - Изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости;

КТ - Компьютерная томография;

MPT - Магнитно-резонансная томография.

Введение

Центральная нейроцитома (далее - ЦН) является редкой опухолью центральной нервной системы (далее - ЦНС) grade II, выявленной по данным ВОЗ (Женева, Швейцария), с преимущественно благоприятным прогнозом [1]. Данный вид опухоли образуется из прозрачной перегородки и субependимальных клеток и обычно располагается в третьем и боковых желудочках. Исходя из локализации опухоли, ЦН могут привести к гидроцефалии и повышению внутричерепного давления. Как правило, это доброкачественные поражения ЦНС, которые проявляют локальную агрессивность и имеют высокую частоту рецидивов [2]. Но одна из разновидностей центральной нейроцитомы имеет непривычную агрессивность: это так называемая атипичная центральная нейроци-

тома. Эта подгруппа ЦН характеризуется гистологической картиной, которая демонстрирует такую атипичную морфологию, как инфильтративные границы опухоли, повышенная митотическая активность, плеоморфные клеточные изображения, эндovasкулярная пролиферация и значительный некроз [3].

Синонимы и историческая аннотация

Термин «центральная нейроцитома» был предложен Хассуном (Д-р Жак Хассун, Лаборатория патологической анатомии и Невропатология, медицинский факультет Тимоне) и соавторами для описания нейрональной опухоли с патологическими признаками, отличными от церебральных нейробластом, встречающейся у молодых людей, расположенной в третьем желудочке и гистологически имитирующей олигодендроглиому. В 1982 году они сообщили о двух случаях первичной опухоли ЦНС, которая развилась у молодых людей, располагалась по средней линии мозга, была выражено кальцинирована и состояла из небольших круглых клеток, показывающих нейрональную дифференциацию, несмотря на поразительное сходство с неопластическими олигодендроцитами. Было решено использовать название «центральная нейроцитома», чтобы отличить эти опухоли от нейробластом, которые являются более незрелыми и в основном поражают пациентов детского возраста [4]. Первоначальное описание классифицировало их как поражения 1 степени по ВОЗ. Однако, в 1993 году эта степень



была повышена до 2-й по классификации ВОЗ, поскольку было признано, что по крайней мере некоторые из этих опухолей демонстрируют более агрессивное поведение [5]. Диагноз центральной нейроцитомы следует ограничить новообразованиями, расположенными во внутримозговых желудочках. Новообразования, которые возникают в пределах паренхимы ЦНС и имеют гистологические черты, схожие с более распространенными центральными нейроцитомы, но демонстрируют более широкий морфологический спектр, называются экстравентрикулярными нейроцитомы [6].

Эпидемиология

Центральная нейроцитома остается редким заболеванием, составляющим около 0,1%-0,5% всех опухолей головного мозга. Она наиболее распространена среди молодых людей, и почти 25% всех случаев заболевания приходится на лиц старше 30 лет. Атипичные опухоли составляют почти 25% этих опухолей и проявляют неожиданную агрессивность [3]. С момента первого сообщения Хассуна и др. в 1982 г. в литературе было описано 127 центральных нейроцитом. Тем не менее, это редкое поражение по сравнению с другими новообразованиями ЦНС. В серии из 1440 опухолей мозга, подтвержденных биопсией, Ким и соавторы выявили семь случаев центральной нейроцитомы (0,5%). В Институте невропатологии Цюрихского университета было диагностировано 27 случаев нейроцитомы (исключительные рецидивирующие опухоли) в общей сложности примерно в 10 500 биопсиях опухолей мозга (включая примерно 4300 направленных случаев), т. е. с частотой примерно 0,25% [4]. В формировании этих опухолей есть генетический компонент: у людей азиатского происхождения ЦН развивается чаще, чем у представителей других этнических групп. Никаких доказательств того, что пол человека каким-либо образом влияет на частоту центральных нейроцитом не обнаружено [7].

Хассун и соавторы оценили опубликованные данные по 127 случаям центральной нейроцитомы и обнаружили, что соотношение женщин и мужчин составляет 1,02:1, что предполагает одинаковую заболеваемость у обоих полов [4].

Клиническая картина

Спектр жалоб пациентов с нейроцитомой обширен, большинство жалоб обусловлено обструктивной гидроцефалией, вследствие закупорки тока ликвора по желудочковой системе головно-

го мозга. Наиболее частые симптомы: повышение внутричерепного давления, головная боль, отек диска зрительного нерва, рвота, головокружение, нарушение умственной деятельности, нестабильность походки. В крайних случаях могут наблюдаться более серьезные симптомы: нарушение памяти, слабоумие, гемипарез, судороги, кровоизлияние, психоз [8]. Относительно короткое клиническое течение, обычно всего несколько месяцев, является наиболее распространенным. В редких случаях ЦН могут привести к летальному исходу в результате острой желудочковой обструкции [9]. Также редко встречается внезапное проявление из-за внутрижелудочкового кровоизлияния [10].

А. Коновалов и С. Марьяшев из Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко изучали случаи ЦН у 125 пациентов (70 женщин и 55 мужчин), прооперированных с 2008 по 2018 год. Симптомы, связанные с повышенным внутричерепным давлением, были наиболее распространенными клиническими проявлениями в этой серии. У семидесяти восьми пациентов (62%) были признаки отека диска зрительного нерва. Степень отека диска зрительного нерва оценивалась в соответствии с системой оценок Фризенна. Оценка глазного дна проводилась до и после операции у каждого пациента. У пятнадцати пациентов (12%) наблюдался гемипарез. Изменения памяти были отмечены у 40 пациентов (32%). Психиатрические и когнитивные проблемы были задокументированы у 28 пациентов (22%) [11].

Визуализация

На КТ головного мозга опухолевые массы обычно изоденсивные или слегка гиперденсивные, а иногда можно обнаружить в структуре опухоли кальцификаты и кистозные изменения. На T1-режиме МРТ головного мозга центральные нейроцитомы являются изоинтенсивными по отношению к мозгу, а в T2-режиме имеют так называемый мультикистозный вид мыльного пузыря. Кроме того, ЦН часто демонстрируют гиперинтенсивность с четко определенным краем в режиме FLAIR. После инъекции гадолиния наблюдается гетерогенное усиление опухолевой ткани, так же можно увидеть «пустоты» сосудистого потока и кровоизлияние. Инвертированный пик аланина и заметный пик глицина на протонной МР-спектроскопии полезны для дифференциальной диагностики внутрижелудочковых новообразований [6].



В режимах **GE/SWI**

- кальцификация встречается часто, обычно точечная
- кровоизлияние (особенно в более крупных опухолях) встречается часто
- нечасто приводит к желудочковому кровоизлиянию

DWI

- ограничение диффузии твердого компонента
- может иметь сильный пик холина [12].

Все 125 пациентов в исследовании А. Коновалова и соавторов прошли МРТ головного мозга с использованием стандартного протокола для опухолей головного мозга с контрастированием. У 83 пациентов (66%) опухоль была изоинтенсивной коре головного мозга на изображениях в режиме T1. На изображениях в режиме T2 ЦН была видна как гетерогенное поражение с множественными небольшими гипоинтенсивными кистоподобными областями, которые были отмечены у 69% пациентов [11].

Морфология

Макроскопически ЦН имеет сероватый цвет, напоминающий серое вещество с участками кровоизлияния. Опухоль мягкой консистенции, овоидной формы, дольчатого или узловатого строения, которые обычно четко очерчены. На разрезе можно отметить некоторую шероховатость, которую связывают с кальцификацией [13]. В некоторых случаях наблюдаются такие признаки анаплазии, как повышенная митотическая активность, микрососудистая пролиферация и некроз, поэтому их можно назвать «атипичными» ЦН. Любая центральная нейроцитома с индексом пролиферации Ki67 ≥ 2 или 3% считается атипичной. Анапластическая гистология не была окончательно связана с худшим прогнозом, однако митотическое число ≥ 3 было связано с повышенной частотой рецидивов [1].

Микроскопически опухоль представляет собой хорошо дифференцированное новообразование с доброкачественными гистологическими особенностями: опухоль состоит из «одинаковых» клеток малого и среднего размера с округлыми ядрами, мелко пунктирным хроматином и незаметными ядрышками, а также скудной цитоплазмой» [13]. Клетки изоморфны, с круглым или овальным ядром с мелко пятнистым хроматином и вариабельно присутствующими ядрышками. Капиллярные кровеносные сосуды, обычно расположенные в древовидном узоре и придают

опухолям нейроэндокринный вид. Кальцификаты наблюдаются в половине всех случаев, обычно распределенные по всей опухоли.

Экстравентрикулярные нейроцитомы гистологически схожи с ЦН, но не имеют внутрижелудочкового компонента [6].

Дифференциальная диагностика

1. эпэндимома

- чаще встречается в детском возрасте
- чаще локализуется в 4м желудочке
- при супратенториальной локализации часто имеется значительный внежелудочковый компонент [9].

2. внутрижелудочковая менингиома

- гомогенное контрастное усиление на МРТ
- четко отграниченное образование на МРТ субэпэндимома
- типично локализуется в 4-ом желудочке
- чаще встречается у пожилых лиц [14].

3. субэпэндимальная гигантоклеточная астроцитома

- встречается у лиц с туберозным склерозом
 - выраженное контрастное усиление папиллома хориоидального сплетения
 - чаще встречается у детей
 - выраженное контрастное усиление
- #### 4. внутрижелудочковые метастазы
- чаще у пожилых людей
 - выраженное контрастное усиление
 - наличие первичной опухоли в анамнезе

Лечение

Максимально радикальное хирургическое иссечение является широко признанным основным методом лечения. Согласно литературе, его можно достичь только у 50–60% пациентов. Хирургические проблемы являются результатом глубокого расположения, больших размеров опухоли, а также его высокой васкуляризации [15]. Роль химиотерапии в лечении центральных нейроцитом не определена должным образом: Кулкарни и соавторы предположили, что нейроцитомы обычно имеют низкий пролиферативный индекс и теоретически эффект химиотерапии минимален, однако, некоторые ЦН могут иметь повышенные пролиферативные индексы, что делает их более восприимчивыми к химиотерапии. Таким образом ученые в этом исследовании пришли к выводу, что не существует единых рекомендаций по системной химиотерапии при лечении ЦН. Химиотерапия используется преимущественно для лечения рецидивов ЦНС, когда дальнейшее



хирургическое вмешательство и/или лучевая терапия невозможны [1].

Хирургическое лечение

В исследовании (Chen LF) состоящем из 32 случаев ЦН большая часть опухолей была удалена через транскортикальный ($n = 76$, 61%) или транскаллезный ($n = 40$, 32%) доступы. Выбор хирургического подхода был основан на трех факторах: локализация опухоли, размер опухоли и степень гидроцефалии. Транскортикальный доступ через премоторную кору использовался у большинства наших пациентов: этот доступ выгоден в случаях, связанных со значительной вентрикуломегалией и асимметрично расположенными опухолями, занимающими большие части боковых желудочков [15]. Передний фронтальный транскортикальный доступ используется у пациентов с ЦН, которые расположены преимущественно в переднем роге и теле бокового желудочка, медиальными опухолями с латеральным распространением и крупными ЦН с латеральным распространением. При этом, у пациентов с очень большими опухолями, заполняющими большую часть просвета бокового желудочка, окно краниотомии приходилось смещать кпереди, чтобы достичь благоприятного угла атаки вдоль главной оси новообразования.

Транскаллезный доступ предпочтителен у пациентов с медиальным или односторонним расположением опухоли без значительного латерального расширения и с небольшими и средними размерами медиальных опухолей в обоих желудочках. Основными преимуществами этого подхода являются оптимальная визуализация опухоли в обоих боковых желудочках, а также устранение рисков, связанных с кортикальной трансгрессией.

Стереотаксическая радиохирургия

Учитывая радиочувствительную природу центральных нейроцитом, принято полагать, что лучевая терапия эффективна в качестве адъювантного лечения после неполной резекции ЦН с высокой степенью контроля опухоли, однако имеются данные об отсроченных осложнениях, связанных с ЛТ, таких как радиационный некроз, радиационно-индуцированная злокачественная

опухоль и лейкоэнцефалопатия и токсичность, вызванная радиацией, все еще сопоставляется с преимуществами контроля опухоли. До эры стереотаксической радиохирургии (далее - SRS) обычная фракционированная ЛТ была распространенным неинвазивным подходом, используемым для лечения остаточных или рецидивирующих нейроцитом после резекции.

В качестве альтернативы лучевой терапии появилась SRS как минимально инвазивное адъювантное или первичное лечение центральных нейроцитом. Есть достоверные данные об эффективности радиохирургии гамма-ножом для нейроцитом с высокой степенью контроля опухоли и низкой степенью осложнений [2].

Прогноз и прогностические факторы.

Хотя анаплазия была выявлена при ЦН, влияние этого признака на прогноз остается неопределенным, следовательно, нет единого мнения относительно того, имеют ли опухоли с анаплазией более высокую частоту рецидивов или они нуждаются в дополнительном лечении. Некоторые ЦН могут быть более агрессивными, несмотря на доброкачественные гистологические признаки. В большинстве сообщений указывалось, что ЦН обладает ограниченным потенциалом роста [13].

В заключение, максимально безопасная резекция должна оставаться терапией первой линии для ЦН. Хотя повторное удаление является стандартным методом лечения рецидивирующей центральной нейроцитомы, неврологический дефицит, который может возникнуть при многократном удалении, оправдывает назначение адъювантной ЛТ в отдельных случаях. Субтотальная резекция и множественные рецидивы можно считать основными показаниями для адъювантной ЛТ после удаления опухоли [16].

Описание клинического случая

Мужчина, 31 год, поступил в отделение нейрохирургии патологии головного мозга с жалобами на головные боли, головокружение, общую слабость, которые беспокоили пациента в течение 1 месяца. На МРТ головного мозга было выявлено объемное образование левого бокового желудочка, в связи с чем рекомендовано оперативное лечение с применением нейронавигации.

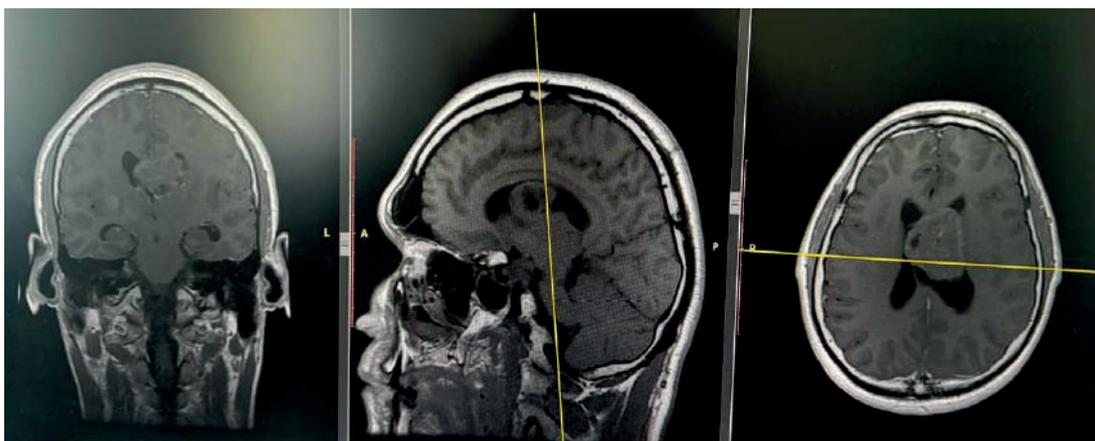


Рисунок 1 – МРТ снимки головного мозга до операции

Оперативное лечение: *костно-пластическая трепанация теменной кости. Микрохирургическое удаление опухоли обоих желудочков применением нейронавигации.*

Во время операции хирурги столкнулись с интраоперационными трудностями в виде выраженного кровотечения, связанного с гиперваскуляризацией опухоли, инвазивным и диффузным ростом опухоли без четких границ.



Рисунок 2 – КТ снимки головного мозга после операции

Опухоль удалена субтотально, в послеоперационном периоде развился правосторонний гемипарез до 2-2,5 баллов и моторная афазия.

Учитывая неврологический статус, данные КТ обследования головного мозга, отсутствие положительной динамики, нарушенную ликвородинамику, наличие остаточной опухоли в полости правого желудочка, сдавление третьего желудочка, выраженный отек головного мозга повторно был

создан консилиум, где было решено проведение реоперации: ревизии послеоперационной раны, микрохирургическое удаление остаточной опухоли с применением нейронавигации и тривентрикулостомия.

Реоперация спустя 8 дней после первой операции: костно-пластическая трепанация в левой теменной кости. Микрохирургическое удаление нейроцитомы боковых желудочков с применением нейронавигации, тривентрикулостомия.



Рисунок 3 – КТ снимки головного мозга после реоперации



После операции отмечена положительная картина в виде восстановления речи и улучшение мышечной силы у пациента: сила мышц в правых конечностях выросла до 4 баллов, в левых конечностях сохранена. Статус активности по шкале Карновского 70%.

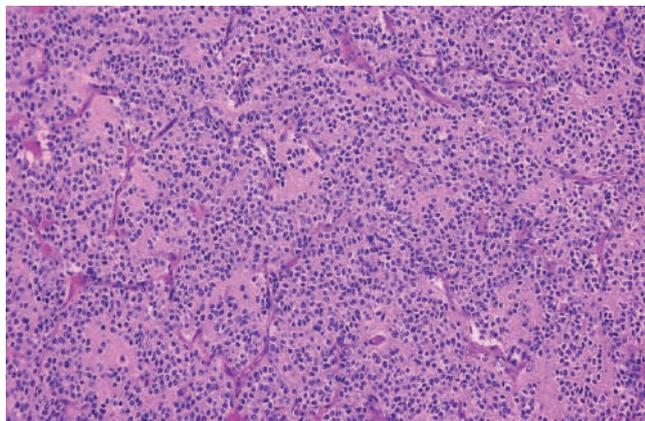


Рисунок 4 – Центральная нейроцитома с атипическими признаками X 200.
Окраска гематоксилином и эозином

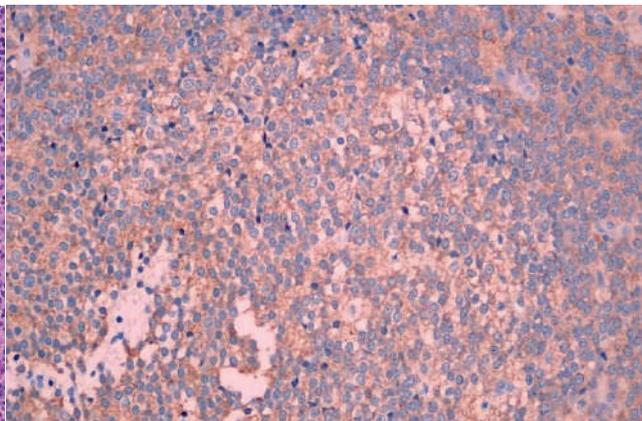


Рисунок 5 – Центральная нейроцитома с атипическими признаками.
Диффузно-позитивная реакция к синаптофизину X 200.
Иммуногистохимическое исследование

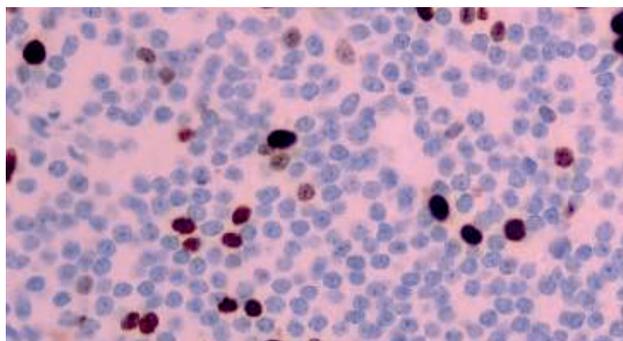


Рисунок 6 – Центральная нейроцитома с атипическими признаками
Индекс пролиферативной активности
Ki 67 = 15-17%. X 400.

Иммуногистохимическое исследование

Пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии, без нарушений речи, восстановленной мышечной силой в правых конечностях. Рекомендован контрольный осмотр через 4 месяца и проведение follow-up.

Гистологическое заключение: Патоморфологическая картина с учетом предыдущих гистологических и иммуногистохимических исследований соответствует центральной нейроцитоме, с атипическими признаками, высоким индексом пролиферативной активности Ki67 (до 15-17%) (рис. 4-6).

Заключение

Центральная нейроцитома — это редкая опухоль нейронального происхождения, для которой хирургическое вмешательство является основным методом лечения с благоприятным прогнозом. По данным разных авторов максимально радикальное удаление возможно, приблизительно в половине всех случаев, а уровень послеоперационных осложнений по-прежнему остается высоким. Ключевым фактором улучшения результатов лечения пациентов с нейроцитомами головного мозга является ранняя диагностика этих опухолей и проведение операции на этапе, когда опухоль имеет ограниченное распространение в желудочковой системе, а пациентам с остаточной опухолью или множественными рецидивами может быть рекомендована адъювантная лучевая терапия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Johnson M.O., Kirkpatrick J.P, Patel M.P, Desjardins A., Randazzo D.M, et al. The role of chemotherapy in the treatment of central neurocytoma // CNS Oncol. – 2019. – 8(3). - CNS41 doi: 10.2217/cns-2019-0012.
2. Spina A., Garbin E., Albano L., Bisoglio A., Boari N., Mortini P. Gamma Knife radiosurgery for central neurocytoma: a quantitative systematic review and metanalysis // Neurosurg Rev. – 2024. – 47(1). - 64. doi: 10.1007/s10143-024-02301-7.



3. Mattar M. A. B., Shebl A. M., Toson E. A. Atypical central neurocytoma: an investigation of prognostic factors // World Neurosurgery. – 2021. – Т. 146. – С. e184-e193.
4. Hassoun J., Soylemezoglu F., Gambarelli D., Figarella-Branger D., von Ammon K., Kleihues P. Central Neurocytoma: A Synopsis of Clinical and Histological Features // Brain Pathology. – 1993. – 3 – P. 297-306.
5. Smith A., Smirniotopoulos J., Horkanyne-Szakaly I. From the Radiologic Pathology Archives: Intraventricular Neoplasms: Radiologic-Pathologic Correlation // Radiographics. – 2013. – 33(1). – P. 21-43. doi:10.1148/rg.331125192
6. Louis D.N. et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary // Acta neuropathologica. – 2016. – Т. 131. – С. 803-820.
7. Sharma M.C. et al. Neurocytoma: a comprehensive review // Neurosurgical review. – 2006. – Т. 29. – С. 270-285.
8. Hung Y.C. et al. Stereotactic radiosurgery for central neurocytomas: an international multicenter retrospective cohort study // Journal of neurosurgery. – 2020. – Т. 134. – №. 4. – С. 1122-1131.
9. Koeller K.K., Sandberg G.D. From the archives of the AFIP: cerebral intraventricular neoplasms: radiologic-pathologic correlation // Radiographics. – 2002. – Т. 22. – №. 6. – С. 1473-1505.
10. Smets K. et al. Central neurocytoma presenting with intraventricular hemorrhage: case report and review of literature // Acta neurologica belgica. – 2005. – Т. 105. – №. 4. – С. 218.
11. Konovalov A. et al. The last decade's experience of management of central neurocytomas: Treatment strategies and new options // Surgical Neurology International. – 2021. – Т. 12.
12. Kocaoglu M. et al. Central neurocytoma: proton MR spectroscopy and diffusion weighted MR imaging findings // Magnetic resonance imaging. – 2009. – Т. 27. – №. 3. – С. 434-440.
13. Li Y. et al. Pathologic features and clinical outcome of central neurocytoma: analysis of 15 cases // Chinese Journal of Cancer Research. – 2012. – Т. 24. – С. 284-290.
14. Koral K. et al. Subependymoma of the cerebellopontine angle and prepontine cistern in a 15-year-old adolescent boy // American journal of neuroradiology. – 2008. – Т. 29. – №. 1. – С. 190-191.
15. Li-Feng C. et al. Operative management of intraventricular central neurocytomas: An analysis of a surgical experience with 32 cases // Turkish Neurosurgery. – 2016. – Т. 26. – №. 1.
16. Mohamed R. et al. Clinicopathological features and treatment outcome of central neurocytoma: a single institute experience // The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. – 2022. – Т. 58. – №. 1. – С. 100.

Н.А. Рыскельдиев, А.С. Омарова, Х.А. Мустафин, Д.Т. Бердибаева, Б.Б. Жетписбаев, М.А. Тлеубергенов, Т.К. Турсынбеков

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

ОРТАЛЫҚ НЕЙРОЦИТОМАЛАРДЫҢ ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУЫ ЖӘНЕ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

Орталық нейроцитомы бас миы ісіктерінің шамамен 0,1% - 0,5% құрайтын сирек кездесетін ауру болып табылады. Мына мақалада біз бас миының нейроцитомаларына арналған эпидемиология, диагностика және емдеу, ісікті максималды хирургиялық резекциялау, комбинациялық емдеу түрлері, оның ішінде сәулелік және стереотаксикалық терапия туралы мақалалардың әдеби шолуын жасадық.

Негізгі сөздер: орталық нейроцитомалар, хирургиялық емдеу.



N.A. Ryskeldiev, A.S. Omarova, K.A. Mustafin, D.T. Berdibayeva, B.B. Zhetpisbayev, M.A. Tleubergenov, T.K. Tursynbekov

National Center for Neurosurgery, Astana, Republic of Kazakhstan

LITERATURE REVIEW OF CENTRAL NEUROCYTOMAS WITH A CLINICAL CASE

Central neurocytoma is a rare disease, accounting for about 0.1% to 0.5% of all brain tumours. In this article we conducted a literature review of articles devoted to epidemiology, diagnosis and treatment of brain neurocytomas, maximal surgical resection of the tumour, types of combined treatment, including radiation and stereotactic therapy.

Keywords: central neurocytomas, surgical treatment.