

УДК 616.831-006.006.328:575.191:612.018:616-092

Патогенетический подход к лечению гормонозависимых менингиом головного мозга

Зозуля Ю.А., Кваша М.С., Шамаев М.И., Мальшева Т.А.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев, Украина

На материале 42 менингиом головного мозга (МГМ) разной гистоструктуры и степени злокачественности определена их гормонозависимость. Изучены структурные и метаболические особенности этих опухолей. Определены критерии гормоночувствительности некоторых форм МГМ и обоснована целесообразность включения в комплекс патогенетических лечебных мероприятий гормональных препаратов (антиэстрогенов и антипрогестинов). Проведенный катамнестический анализ подтвердил необходимость назначения гормональных препаратов после проведения хирургического вмешательства и подробного морфологического изучения таких новообразований.

Ключевые слова: *менингиомы головного мозга, гормонозависимость, патогенетическая терапия, морфология, лечебный патоморфоз.*

Среди внутричерепных новообразований значительное место занимают опухоли его оболочки — менингиомы. По данным различных авторов [4,5,7], они составляют от 13 до 26% первичных внутричерепных опухолей с частотой заболеваемости 6 случаев на 100 000 населения. По материалам ИНХ АМНУ менингиомы составляют 12,5% всех опухолей головного мозга и занимают второе место после глиом [8]. Менингиомы головного мозга (МГМ) наиболее часто обнаруживают у больных среднего и пожилого возраста, но встречаются они и у детей, при этом имеют тенденцию к более агрессивному течению [4]. Менингиомы встречаются чаще у женщин, чем у мужчин (3:2) и даже (2:1)[16]. Почти у 10% больных МГМ бывают множественными. Возникают они чаще у женщин в период перименопаузы и постменопаузы, у 50–70% из них сочетаются с другими гормонозависимыми опухолями — миомой матки, опухолями молочных желез [4,10]. Ускоряется их рост и при беременности (из-за высокого эстроген-прогестеронового фона).

МГМ преимущественно имеют типическое строение и являются доброкачественными. В соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей ЦНС (ВОЗ, 2-е издание, 1993), усовершенствованной Д.Е.Мацко и А.Г.Коршуновым (1998) [5], выделяют ряд вариантов их строения, наиболее часто встречаются: менинготелиальный, фибробластический и смешанный. По степени злокачественности МГМ подразделяются на: типические (I степени анаплазии), атипические (II степени) и анапластические (злокачественные) — III степени [16]. Атипические формы относительно редки

и встречаются, по данным различных авторов, у 4,7–7,2 % больных, им присущи отдельные признаки злокачественности, они чаще рецидивируют и склонны к быстрому росту. Атипические МГМ чаще встречаются у мужчин [5,14]. Анапластические формы более редки, и, по данным разных авторов [4,5,11], встречаются у 1,0–2,8 % больных с частотой 0,17 на 100 000 населения.

Оценка структурных особенностей МГМ по препаратам, окрашенным обзорными методами, часто субъективна. Выявление коррелятивной зависимости между гистологическими вариантами МГМ, частотой их продолженного роста и рецидивирования не всегда достоверно [17].

Объективными показателями степени дифференцировки опухоли являются гистохимические маркеры супрессорного гена — p53 и маркера клеточной пролиферации — ядерного белка Ki-67 (клон М1В-1) [5,10]. Важную информацию дает исследование p53, локализуемого в хромосоме 17p13.1, кодирующего ядерный фосфопротеид с молекулярной массой 53 кД. Этот ген участвует в регуляции роста, деления и апоптоза нормальных клеток. В опухолевых клетках происходит его мутация, что приводит к экспрессии белка Ki-67, накоплению его в клетке и является неблагоприятным прогностическим признаком клинического течения гормонозависимых опухолей [5,6,9]. Информативным является и индекс мечения (ИМ) Ki-67 (клон М1В-1). Экспрессия Ki-67 выявляется во всех фазах клеточного цикла, кроме G₀, и является одним из факторов, позволяющих достоверно судить о степени анапла-

зии опухоли, прогнозировать продолженный рост и рецидивирование МГМ [5,12]. В анапластических менингиомах он варьирует (от 1,3 до 24,2%; в среднем — 11,7%).

Исследование онкогенов у больных МГМ [18] позволило обнаружить амплификацию и повышенную экспрессию ряда онкогенов — *c-myc*, *HER2/neu*. Человеческий аналог гена *neu* (названный *HER2/neu*, или *c-erb B2*) гомологичен гену РЭФР (*c-erb B1*). Белковый продукт гена *HER2/neu*, или *c-erb B2 - p 185 neu* так же, как и РЭФР, — трансмембранный рецептор, обладающий тирозиназной активностью. Высокая экспрессия *HER2/neu* связана с резистентностью опухоли к химиотерапии [5,18].

Сопоставление результатов иммуногистохимических исследований содержания прогестерона и эстрогенов, маркеров пролиферации в менингиомах с особенностями их клинического течения позволило установить зависимость прогрессии МГМ от гормонального статуса организма [2,13]. Многофакторный анализ показал, что связь между тремя факторами: количеством рецепторов в ткани опухоли, митотическим индексом и степенью злокачественности опухоли статистически достоверна в отношении прогноза заболевания [5,16]. Количественное содержание рецепторов прогестерона (РП) и рецепторов эстрогенов (РЭ) является одним из косвенных показателей степени дифференцировки опухоли [1,10]. Экспрессия РЭ в ткани опухоли может служить прогностически благоприятным показателем эффективности гормонотерапии. Установленная связь между содержанием стероидных гормонов в ткани менингиом и индивидуальными особенностями их гистобиологии явилась теоретической предпосылкой для включения в патогенетическую схему лечения этих опухолей гормонотерапии.

Основным и наиболее эффективным мето-

дом лечения МГМ является их хирургическое удаление. В большинстве случаев возможно радикальное удаление опухолей, обеспечивающее выздоровление больного. Однако у ряда больных из-за локализации, места их исходного роста, сложных взаимоотношений с окружающими и прилежащими к ним функционально важными структурами мозга, особенностей гистобиологии их радикальное удаление не всегда достижимо. Одним из факторов, ограничивающих объем оперативного вмешательства, является тесная связь опухоли с магистральными сосудами основания мозга.

Частота продолженного роста и рецидивов зависит и от степени их анаплазии. Так, менингиомы типической структуры рецидивируют у 7–20 % больных, атипические — у 29–38 %, анапластические — у 50–78 % [4,15].

Поступая в гормоночувствительную клетку, стероид путем простой диффузии связывается специфическим белком-рецептором, обладающим высоким сродством к этому гормону и подобным ему по своей биологической активности гормональным препаратом. На этом основывается гормональная терапия препаратами половых стероидов. Концентрация рецепторов половых гормонов в ткани-мишени определяет ее чувствительность к гормону, поэтому необходима количественная оценка гормональной чувствительности этих опухолей.

Механизм взаимодействия стероидов и клетки-мишени (рис.1) включает следующие этапы: 1) проникновение из кровотока через мембрану клетки; 2) проникновение в ядро клетки и соединение с белковым рецептором; 3) взаимодействие комплекса гормон-рецептор с ядерной ДНК; 4) синтез мРНК; 5) транспорт мРНК в рибосомы; 6) синтез специфического белка в цитоплазме клетки.

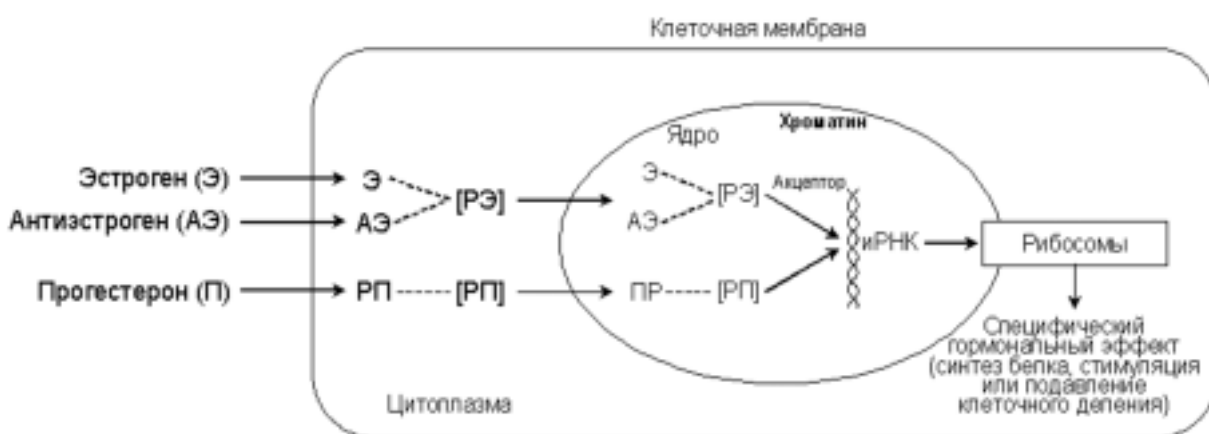


Рис.1. Механизм взаимодействия стероидов и клетки-мишени. Внутриклеточная реализация гормонального эффекта

В настоящее время при лечении МГМ используют 3 группы гормональных препаратов: антипрогестины (мифепристон, мифеджин, Ru-486 и др.), антиэстрогены (тамоксифен, нолвадекс, зитазониум, торемифен, фарестон и др.), агонисты гонадотропных релизинг-гормонов (золадекс и др.).

При наличии позитивных рецепторов эстрогенов (РЭ+) в ткани опухоли более 10% наиболее эффективно лечение препаратами тамоксифенового ряда. У женщин с сохраненным менструальным циклом (МЦ) препараты назначают в первую половину цикла, в период менопаузы и постменопаузы, у мужчин — с 1 по 10-й день каждого месяца [2,11].

Использование антипрогестинов основано на их антипрогестероновом и антипролиферативном действии, торможении гонадотропной функции гипофиза. Антипрогестины присоединяются к позитивным рецепторам прогестерона (РП+) в ядрах клеток опухоли (угнетают действие прогестерона) и стимулируют их апоптоз [6,12,14]. Клеточный цикл опухолевой клетки при этом останавливается в фазах G1 и/или G2 [2,5].

Антиэстрогены и антипрогестины в равной степени вызывают накопление гликогена в клетках опухоли и способствуют повышению степени клеточной дифференцировки. Вместе с тем, имеются различия между этими соединениями в действии на клетки опухоли. Подавление роста опухоли, влияние на ряд биохимических показателей (ингибирование моноаминоксидазной активности, торможение глюконеогенеза, снижение проницаемости биомембран субклеточных структур, повышение эффективности алкилирующих цитостатических препаратов) свойственны гестагенному воздействию, тогда как атрофия (за счет влияния на метаболизм опухолевой клетки) развивается в результате воздействия антиэстрогенов. Применение антипрогестинов обуславливает снижение пролиферативной и митотической активности опухолевых клеток [1,2,13–15]. Преимуществом этих препаратов является то, что они не обладают миелодепрессивными и иными побочными действиями, характерными для многих других противоопухолевых препаратов.

Таким образом, основными критериями отбора больных с МГМ для гормональной терапии являются исследование гормонального фона и определение рецепторов стероидных гормонов (РСГ) — эстрогенов и прогестерона в ткани МГМ [1–6,12–14].

Целью нашего исследования было определение гормональной чувствительности МГМ с оценкой структурных изменений ткани опухоли в случаях их продолженного роста и реци-

дивирования после гормонального лечения (гормональный патоморфоз).

Материал и методы. Проведен анализ клинико-лабораторных исследований у 42 больных (30 женщин и 12 мужчин), которым произвели хирургическое удаление МГМ. Обследованы 7 женщин в репродуктивный период (35–45 лет), 15 — в перименопаузе (46–55 лет), 8 — в постменопаузе (56–65 лет), а также мужчины в возрасте от 47 до 64 лет. Всем больным опухоли удалили. Больных разделили на 2 группы: 1-ю группу составили больные, которым провели хирургическое удаление опухоли с последующей гормонотерапией, 2-ю — больные, которым опухоль удалили без гормонотерапии.

Больным (21) 1-й группы до операции провели радиоиммунологическое исследование гормонов крови и установили гистохимические критерии гормоночувствительности опухоли (РЭ, РП, Ki-67, p53, HER2/neu), определившие необходимость последующего курса гормонотерапии, которую проводили в течение 6–12 мес.

Контрольную (2-ю) группу составил 21 больной, по всем признакам сопоставимую с 1-й, однако гормонотерапию этим больным не проводили.

По гистологическому типу у больных обеих групп опухоли распределялись на: менингеолиальные — (11 пациентов), фибробластические (у 8), смешанной структуры (у 23). По степени злокачественности (согласно классификации ВОЗ, 1993) [4] менингиомы были типичной структуры (15 больных), атипичной (19), анапластической — злокачественные (8).

Для определения РСГ и пролиферативной активности опухолей наряду с обзорными окрасками (гематоксилином и эозином и гематоксилином и пикрофуксином) после стандартной парафиновой проводки и фиксации материала в течение 12–24 ч в нейтральном 10% растворе формалина проводили иммуногистохимическое исследование РЭ и РП с использованием стандартного стрептовидин-биотинового пероксидазного комплекса и моноклональных антител Estrogen Receptor (клон 1K5) и Progesteron Receptor (клон Rg 636) в рабочих разведениях 1:100 (КАКО, Дания). Гистологические срезы докрашивали гематоксилином и заключали в балъзам.

РЭ и РП выявлялись в образце в виде специфического окрашивания ядра клетки с помощью соответствующих антител. Система подсчета основана на средней интенсивности ядерного окрашивания в нескольких срезах. Иммуногистохимическую реакцию оценивали по выраженности экспрессии РЭ, РП в диапазоне

окраски от желтовато-коричневого до темно-коричневого. Реакцию оценивали по двум показателям: интенсивности окраски по трехбалльной системе (+, ++, +++) и количеству опухолевых клеток с позитивной реакцией (подсчет производили в 100 клетках). Положительной считали реакцию в том случае, если не менее 10% клеток опухоли имели окрашивание ядра хотя бы низкой степени интенсивности. Статистическую обработку материала производили по методу Стьюдента, достоверными считали отличия при $P < 0,05$.

В качестве адъювантной гормонотерапии МГМ мы использовали антиэстрогены — производные трифенил-этилена (тамоксифен и фарестон). Препараты оказывают антибластическое действие, которое сочетается со способностью вызывать смешанные эстрогенные и антиэстрогенные эффекты в эстрогензависимых тканях. К эстрогенным свойствам этих препаратов следует отнести их способность повышать в опухолевой ткани содержание цитоплазматических рецепторов к прогестерону и снижать уровень рецепторов к эстрадиолу. Тамоксифен и его дериваты способны также подавлять секрецию гонадотропинов (ФСГ, ЛГ, ПРЛ).

В зависимости от типа выявленных рецепторов назначали антипрогестины самостоятельно или в сочетании с антиэстрогенами.

Антипрогестины применяли у женщин во 2-й фазе МЦ (с 12-го по 21-й день при нормальных и высоких уровнях прогестерона крови), в период менопаузы и постменопаузы, а также у мужчин на протяжении 10 дней после 10 дневного приема антиэстрогенов. В отдельных случаях эффективными были проверка и депо-провера (медроксипрогестерона ацетат — МПА) по 1 таблетке (0,1 г) 2 раза в день. Эффективными были Ру-486 и мифепристон (по схеме) или препарат пролонгированного действия 12,5% раствор 17-оксипрогестерона капроната (17-ОПК) — 1 мл внутримышечно 1 раз в неделю в течение 5–6 мес. Последний эффективен при высоко- и умереннодифференцированных формах МГМ у больных с выраженными эндокринно-обменными нарушениями. Выявлена слабая чувствительность к мифепристону и провере анапластических опухолей. Для преодоления первичной их гормонорезистентности и повышения чувствительности МГМ к прогестинам использовали антиэстрогены — тамоксифен и/или фарестон, которые назначали в первые 10 дней лечения. Больным с МГМ и выраженным перифокальным отеком целесообразно до операции назначать прогестагены по 200 мг ежедневно и в течение 1 мес после удаления МГМ при со-

храняющемся выраженном отеке головного мозга по 200 мг 2 раза в неделю.

Для блокады РЭ, помимо тамоксифена, использовали и его более стойкие формы — фарестон или нолвадекс в дозе 10–30 мг в сутки (в зависимости от уровня эстрогенов крови) в течение 10 дней месяца непрерывно. При необходимости (учитывая показатели гормонов крови), спустя 1 месяц, проводили повторный курс на протяжении 6–12 мес. Режим приема в первые 3 мес по 10 мг 2–3 раза в сутки, затем по 10 мг 1–2 раза в сутки.

Результаты и их обсуждение. Исследование уровней половых гормонов в ткани опухоли у больных 1-й группы выявило наличие РЭ+ и РП+ (33%); отсутствие РЭ- при наличии РП+ (29%); РЭ+ при отсутствии РП- (5%); отсутствие РЭ+ и РП+ (33%). Всего РП+ обнаружены в 62% (РЭ+РП+33%+РЭ-РП+29%) МГМ, а РЭ+ в 38 % (РЭ+РП+33%+ РЭ+РП-5%) случаев (рис.2).

Коэффициент соотношения РП+/РЭ+ составил 1,6 (рис.3).

Интенсивность гистохимической реакции

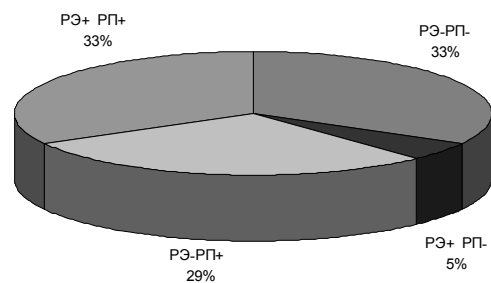


Рис. 2. Распределение МГМ в зависимости от их рецепторного статуса

коррелировала со степенью дифференцировки клеток опухоли (табл.1): в типических МГМ

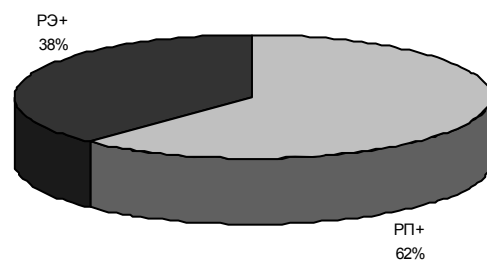


Рис. 3. Соотношение РП+ и РЭ+ в ткани МГМ

выявили экспрессию РЭ+ и РП+, причем интенсивность ее колебалась от 10 до 100% (рис.4 цветной вкладки), тогда как в анапластических МГМ она отсутствовала в 82% (рис.5 цветной вкладки). Отсутствие РСГ в ткани опухоли

Таблица 1. Содержание РП и РЭ (%) в зависимости от степени анаплазии МГМ у больных 1-й группы

Степень дифференцировки	Количество больных	РП+	РЕ+
Типическая	7	53,0	26,4
Атипическая	10	42,5	13,0
Анапластическая	4	27,5	20,0

ли свидетельствует о низкой чувствительности или резистентности МГМ к гормонотерапии.

Наличие РЭ+ и РП+ свидетельствует о целесообразности назначения гормонотерапии после определения индивидуальной чувствительности к антиэстрогенам и антипрогестинам.

Данные пятилетней выживаемости больных свидетельствуют об эффективности использования эстрогено- и прогестинотерапии в комплексном лечении МГМ (табл. 2).

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что в среднем выживаемость больных обеих групп незначительно отличалась и превалировала у больных, которым после операции проводили гормонотерапию. Отмечено снижение частоты послеоперационных рецидивов (ЧПР) у больных с МГМ, получавших гормональное лечение, почти в 1,8 раза по сравнению с таковой у больных, которым его не проводили.

Однако гормонотерапия не у всех больных оказывалась одинаково эффективной. При анализе течения МГМ в зависимости от степени анаплазии (табл.3) была подтверждена закономерность: по мере нарастания степени анап-

лазии опухоли эффективность лечения снижалась у больных обеих групп. Так, если при типических формах МГМ пятилетняя выживаемость достигала 100%, то при атипических и анапластических — она значительно снижалась и зависела от способа проводимого лечения.

Как видно из табл. 3, из 10 больных с атипическими МГМ, в план комплексного лечения которых включали гормонотерапию по разработанной схеме, 5 лет прожили 9 (90%) больных, в то же время из 9 больных с атипическими МГМ, которым гормонотерапию по различным причинам не проводили, 5 лет прожили 7 (77,8%). При атипических МГМ применение гормонотерапии позволило увеличить пятилетнюю выживаемость с 77,8 до 90%.

У больных с анапластическими МГМ, принимавших гормональное лечение, также получены лучшие результаты выживаемости по сравнению с таковой у больных, не получавших гормонотерапию (5 лет прожили 2 больных из 4 и 1 — из 4 пациентов соответственно).

В настоящее время в нейроонкологии интенсивно изучается прогностическая значимость различных иммуногистохимических маркеров, среди которых важное значение придается исследованию белков, осуществляющих процесс митотического деления клеток. Установлено, что иммуногистохимическое исследование экспрессии ядерного белка Ki-67 (клон М1В-1) достоверно отражает пролиферативную активность МГМ [3,5,18]. Индекс мечения Ki-67 является наиболее значимым фактором при определении клинического прогноза МГМ, так как

Таблица 2. Пятилетние результаты хирургического и комплексного лечения больных с МГМ

Группа больных		Количество больных	Живы в течение 5 лет		ЧПР	
			Абсолютное число	М+m, %	Абсолютное число	М+m, %
1-я	Удаление опухоли + гормонотерапия	21	18	85,71±1,4	5	23,81±2,4
2-я	Удаление опухоли без гормонотерапии	21	16	76,19±11,8	9	42,85±8,6

Таблица 3. Сопоставление степени дифференцировки МГМ с пятилетней выживаемостью больных в зависимости от проводимого лечения

Степень дифференцировки	Лечение с применением гормонотерапии			Лечение без применения гормонотерапии		
	Количество больных	Живы в течение 5 лет		Количество больных	Живы в течение 5 лет	
		Абсолютное число	Процент		Абсолютное число	Процент
Типическая	7	7	100	8	8	100
Атипическая	10	9	90	9	7	77,8
Анапластическая	4	2	50	4	1	25
Всего	21(100)	18	85,71	21(100)	16	76,19

он отражает пролиферативную активность МГМ [3,5].

Известно, что иммуногистохимическое определение уровня белка Ki-67 является наиболее применяемым и информативным лабораторным методом, поскольку он выявляется во всех фазах клеточного цикла [5]. При анализе связи между уровнями РЭ, РП и Ki-67 в первичных опухолях мы обнаружили, что в тех МГМ, в которых отсутствовали РЭ и РП, содержание Ki-67 было достоверно выше, чем в опухолях, содержащих эти рецепторы [3].

Результаты определения пролиферативной активности МГМ у больных 1-й группы показали, что ИМ Ki-67 в менингиомах типичной структуры был в пределах от 2,7 до 4,4%; атипичной — от 5,9 до 7,1%, анапластической — от 10,5 до 14,8%.

Таким образом, включение в комплексное лечение больных МГМ индивидуально подобранной гормонотерапии с учетом результатов радиоиммунологического исследования гормонов и гистохимического исследования ткани опухоли позволило повысить эффективность лечения и увеличить пятилетнюю выживаемость больных с атипичными МГМ почти в 1,2 раза, а с анапластическими — в 2 раза. Клинические особенности течения заболевания у больных представлены в табл. 4.

Несмотря на относительно небольшое количество наблюдаемых больных, данные о средних сроках безрецидивной выживаемости указывают на эффективность гормональной терапии, так как она увеличилась с 34,66 до 66 мес (то есть в 1,9 раза).

Анализ результатов проведенных исследований показал, что к антипрогестинам (гестагенам) наиболее чувствительны менингиомы типичной структуры. У большинства больных с МГМ типичной и атипичной струк-

туры сохранены РЭ+ и РП+, что обеспечивает эффективное действие препаратов.

Мы проанализировали эффективность лечения женщин с МГМ в зависимости от состояния МЦ. В среднем пятилетняя выживаемость у находившихся в менопаузе 5 лет и более и получавших гормональное лечение женщин была на 6% выше по сравнению с таковой у женщин, не принимавших гормонотерапию.

У больных репродуктивного периода (возраст 35–45 лет) чувствительность к гестагенам оказалась в 1,4 раза выше, чем у больных в менопаузе (46–55 лет). Возможно, это обусловлено некоторым увеличением частоты анапластических МГМ у больных пожилого возраста и более высоким содержанием РП+ у больных в репродуктивный период.

У женщин в репродуктивный период и в менопаузе до 5 лет включение гормональных препаратов в состав комплексного лечения не повлияло на средний показатель пятилетней выживаемости: он был высоким и практически одинаковым как у больных, принимавших гормональное лечение, так и у больных, не получавших гормонотерапию. Это свидетельствует о том, что с увеличением возраста больных и продолжительности менопаузы чувствительность МГМ к гормональным воздействиям и эффективность гормонотерапии повышаются. Эти же данные показывают, что независимо от состояния МЦ, применение гормонотерапии в комплексном лечении больных МГМ существенно улучшает его отдаленные результаты.

Таким образом, пятилетняя выживаемость больных с МГМ зависит главным образом от радикальности операции, коррелирует со степенью дифференцировки и распространенностью опухоли. Обоснованное использование гормональных препаратов в комплексном ле-

Таблица 4. Результаты лечения больных обеих групп с учетом степени анаплазии МГМ

Тип опухоли	Операция + гормонотерапия					Операция без гормонотерапии				
	Количество больных	Средний возраст больных, лет	Число totally удаленных опухолей	Частота пятилетних послеоперационных рецидивов	Средняя безрецидивная выживаемость, мес	Количество больных	Средний возраст больных, лет	Число totally удаленных опухолей	Частота пятилетних послеоперационных рецидивов	Средняя безрецидивная выживаемость, мес
Типичная	7	47,81	5 (71,4)	0 (0)	88	8	48,22	6 (75,0)	1 (12,5)	58
Атипичная	10	52,85	7 (70,0)	3 (30)	62	9	46,04	7 (77,7)	5 (55,5)	30
Анапластическая	4	62,25	3 (75,0)	2 (50)	24	4	57,21	2 (50,0)	3 (75,0)	8
Всего	21	55,30	15 (72,1)	5 (32,81)	66	21	50,49	15 (71,4)	9 (42,85)	34,66

Примечание. В скобках дан процент

чении больных с МГМ позволяет повысить эффективность лечения (общую и безрецидивную выживаемость оперированных больных) и увеличить пятилетнюю выживаемость при атипических и анапластических структурах МГМ.

Заслуживает внимания 2 наблюдаемых больных, которым применяли гормонотерапию, с продолженным ростом МГМ. У них в связи с особенностями топографии опухоли, ее взаимоотношениями с жизненно важными образованиями произвели лишь частичное удаление менингиомы с последующим назначением гормонотерапии. Однако поскольку ее эффективность была невысокой, возникала необходимость реоперации по поводу продолженного роста МГМ. В этих случаях была возможность выполнить сравнительное исследование структуры первичных и вторичных биоптатов в сопоставлении с динамикой гормонального фона и таким образом оценить лечебный патоморфоз.

Иллюстрацией к изложенному может служить следующее наблюдение.

Больная О., 46 лет. Поступила в клинику с жалобами на головную боль, двоение перед глазами, общую слабость, повышение массы тела и содержания сахара в крови. Из анамнеза известно, что больная наблюдается по поводу мастопатии и миомы матки. Болеет в течение 8 лет. Клинический диагноз: менингиома крыльев основной кости справа (тотальный вариант) с инвазией в кавернозный синус.

Оперирована первый раз 02.12.97г. (частичное удаление опухоли). Гистоструктура: менингиома менинготелиальная. В крови установлен высокий уровень эстрадиола — 740,1 нГ/мл (в 2 раза выше верхней границы нормы). В течение 2 лет принимала антиэстроген тамоксифен по 30 мг 1 раз в день с 2-го по 11-й день МЦ. Наблюдалось снижение уровня эстрогена до верхней границы нормы (364,7 нГ/мл). В течение 4 лет ремиссия. Затем (КТ в динамике) обнаружен продолженный рост опухоли. При повторном исследовании гормонального фона выявлен повышенный уровень эстрадиола — 436,4 нГ/мл и прогестерона — 6,4 нмоль/л.

Оперирована второй раз 17.01.2002 г. (субтотальное удаление опухоли). Иммуногистохимия ткани опухоли: ядерные РЭ+ (40% клеток), РП+++ (80–96 % клеток), p53 не обнаружен, HER2/neu отсутствует. В послеоперационный период (через 2 нед после операции) больной были назначены: антиэстроген фарестон по 20 мг/сут в течение первых 10 дней МЦ (200 мг/мес) и антипрогестин ми-

фепристон по 200 мг/сут, через 2 дня на 3-й, в течение следующих 10 дней МЦ (всего 600 мг/мес) на протяжении 4 мес. Данные морфологических исследований до и после лечения представлены на рис. 6,7 цветной вкладки.

При гистологическом исследовании материала повторных операций у больных этой группы обнаруживали изменения, которые характеризовались незначительным увеличением размеров клеток, их ядер, слабой гипохромией или гиперхромией, уплотнением и конденсацией хроматина по ядерному краю. Отмечали фрагментацию ядер, значительное число укрупненных ядер. В последних просматривались базофильные ядрышки неправильной формы с несколькими размытыми контурами. Выявляли разной степени выраженности изменения окраски и вакуолизацию цитоплазмы. Наблюдалось усиление клеточного полиморфизма. Наряду с четкими дистрофическими изменениями значительного числа клеток (пикноза, лизиса, вакуолизации цитоплазмы), обнаружили и очаги некробиотических изменений. Структурным проявлением эффекта комбинированного воздействия эстрогенов и прогестагенов на опухоль являлась выраженная реакция ее стромы в виде уплотнения волокон и активации их продукции.

Исследование динамики пролиферативной активности в МГМ в процессе лечения прогестинами показало, что наиболее выраженный тормозящий пролиферацию эффект наблюдается в менингиомах типической и атипической структуры. В злокачественных менингиомах эффект менее выражен, что соответствует данным литературы [2,5,9,12,32]. Вместе с тем, в изученных нами наблюдениях МГМ онкоген HER2/neu и супрессорный ген p53 обнаружены не были.

Анализ явлений лечебного патоморфоза в сопоставлении с особенностями клинической картины свидетельствует об определенной последовательности наблюдаемых структурных изменений: 1) снижение пролиферативной активности; 2) повышение функционально-структурной дифференцировки стромы, 3) секреторное истощение; 4) дегенеративно-дистрофические изменения, заканчивающиеся некрозом участков опухоли. Можно предположить, что антагонисты эстрадиола и особенно прогестерона могут замедлять рост МГМ, а это имеет значение в определении лечебной тактики рецидивирующих опухолей, что подтверждают результат других исследований [14]. Как показывают наши клинические наблюдения, применение индивидуальной гормонотерапии оказалось эффективным у 48% больных:

уменьшилась хроническая гиперэстрогения, нормализовались масса тела и овуляторный цикл, компенсировался сахарный диабет, снижалась частота вегето-висцеральных кризов, регрессировали признаки выраженности мастопатии, а у отдельных больных — и миом матки, подтвержденные объективными данными (УЗИ, осмотр онкогинеколога). С учетом многофакторного генеза МГМ можно заключить, что рациональная гормонотерапия является эффективным методом предупреждения их рецидивов.

Заключение. Полученные нами результаты свидетельствуют о целесообразности гормональной терапии в комплексном лечении МГМ. Определение уровня стероидных половых гормонов у больных с МГМ является объективным критерием при назначении гормонотерапии и подборе оптимальных доз препаратов.

При выборе метода гормонотерапии необходимо учитывать такие показатели.

1. Степень дифференцировки опухоли (типическая, атипическая, анапластическая).
2. Величину опухоли или объем не удаленных ее участков.
3. Уровень содержания РСГ в ткани опухоли.
4. Гормональный статус (у женщин — состояние менструальной функции (репродуктивный период, пери- или постменопауза).
5. Патогенетический вариант МГМ (гормоночувствительная или гормонорезистентная).

При продолженном росте МГМ на эффективность комбинированного лечения (с включением гормональных препаратов) в значительной степени влияет степень дифференцировки опухоли и ее патоморфоз, который определяется изменениями структуры ткани в динамике (сравнительная оценка первой и последующих операций) и динамическими изменениями уровня РЭ+ и РП+, определяемых гистохимически или биохимически. Эффективность такого лечения зависит от индивидуального подбора дозы антипрогестинов (гестагенов) и антиэстрогенов, а также длительности терапии. Результаты наших исследований и анализа литературы позволяют говорить о принципиальной возможности достижения стойкой ремиссии при эндокринной терапии гормонозависимых часто рецидивирующих МГМ гестагенами и антиэстрогенами.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего проведения рандомизированных исследований с целью клинико-морфологической оценки эффективности

применения патогенетически обоснованного комбинированного лечения (хирургического в сочетании с применением прогестагенов и антиэстрогенов) у больных с МГМ.

В зависимости от уровня экспрессии гистохимических маркеров можно выделить группы больных с МГМ соответственно уровню их рецепторной чувствительности. Эти группы различны по степени риска возникновения продолженного роста, рецидива и длительности безрецидивной выживаемости. Мы выделили 2 варианта МГМ: гормоночувствительные и гормонорезистентные. Уровни экспрессии РП и РЭ коррелируют со степенью анаплазии (злокачественности) опухоли. РП+ обнаружили у 61,9% больных с МГМ, а РЭ+ — у 38,1%, коэффициент их отношения составил 1,6. Большая частота обнаружения РП в сочетании с высокими уровнями их экспрессии свидетельствует о большей функциональной их активности по сравнению с системой РЭ. По данным нашей клиники, высокий уровень содержания РП является достоверным критерием чувствительности опухоли к гормональной терапии, что совпадает с сообщениями других авторов [12–15]. Включение в комплекс лечебных мероприятий индивидуальной гормонотерапии позволяет повысить эффективность лечения и увеличить пятилетнюю выживаемость, особенно у больных с атипическими и анапластическими структурами МГМ.

Помимо рецепторной активности стероидов в ткани МГМ мы исследовали изменения пролиферативной активности по показателям ИМ Ki-67, которые составили: в менингиомах типической структуры — 3,7–4,4%; атипической — 5,9–7,1%, анапластической — 10,5–14,8%. Это является достоверным критерием степени дедифференцировки опухоли [5].

Структурные изменения в МГМ (гормональный патоморфоз) под влиянием антипрогестинов неоднозначны. Лечебный эффект их различен: от полного отсутствия (19,04%) до повышения структурной и функциональной дифференцировки опухоли (71,4%), что согласуется с данными других авторов [1,2,11,14].

Полученные результаты обосновывают целесообразность включения в комплексную терапию гормонозависимых МГМ гормональных препаратов с целью достижения стойкой ремиссии. Залогом успеха гормонотерапии больных с МГМ является рациональное применение оптимальных схем лечения с учетом индивидуальных особенностей пациентов, что уменьшает степень инвалидизации и соответственно повышает качество жизни больных.

Список литературы

1. *Бассалык Л.С.* Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека. — М.: Медицина, 1987. — 223 с.
2. *Бохман Я.В., Мерабшвили В.М., Семглазов В.Ф.* Патогенетические подходы к профилактике и лечению гормонозависимых опухолей. — Л.: Медицина, 1983. — С.11-22.
3. *Зозуля Ю.А., Кваши М.С.* Рецепторы стероидных гормонов, пролиферативная активность и клинико-морфологические особенности менингиом головного мозга // Укр. нейрохірург. журн. — 2002. — №2. — С.81-86.
4. *Козлов А.В.* Биология менингиом: современное состояние проблемы // Вопр. нейрохирургии. — 2001. — №1. — С.32-38
5. *Коршунов А.Г., Шиликина Л.В., Голанов А.В.* Проллиферативные маркеры в менингиомах: иммуногистохимическое исследование и анализ прогностической значимости // Арх.патол. — 2002. — №1. — С.29-33.
6. *Кушлинский Н.Е.* Возможности, неудачи и перспективы исследования опухолевых маркеров // Клини. лаб. диагностика. — 1999. — №3. — С.25-32.
7. *Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Кондратьев А.Н.* Внутрочерепные менингиомы. — СПб., 2001. — С.318-345.
8. *Хоминский Б.С.* Опухоли нервной системы // Многомное руководство по патологической анатомии. — М.: Медгиз, 1962. — Т.2. — 560 с.
9. *Brandis A., Mirzai S., Tatagiba M. et al.* Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in meningiomas: correlation with clinical and histological features // Neurosurgery. — 1993. — V. 33. — P.212-217.
10. *Cahill K.W.* Estrogen and progesterone receptors in meningiomas // J.Neurosurg. — 1984. — V.60, N 5. — P.585-593.
11. *Chason J.L.* Meningiomas and Their Surgical Management/ Ed.H.H. Schmidek. — Philadelphia, 1991. — P.3-9.
12. *Hinton K.* Steroid receptors in meningiomas. A histochemical and biochemical study // Acta Neurolpathol. — 1983. — V.62, N1-2. — P.134-140.
13. *Hsu K.W., Etrid J.T., Hedley Whyte E.T.* Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations // J. Neurosurg. — 1997. — V.86. — P.113-120.
14. *Kepes J.J.* Meningiomas: Biology, Pathology and Differential Diagnosis. — New York, 1982. — P.38.
15. *Kolles H., Niedermayer I., Schmitt C., Henn W., Fold R., Steudel W.I., Zing K.K., Feiden W.* Triple approach for diagnosis and grading of meningiomas: histology, morphometry of Ki-67 Feulgen stainings, and cytogenetic // Acta neurochir. Wien. — 1995. — V. 137. — P. 174-181.
16. *Kleihues P., Burger P.C., Scheithauer B.W.* The new WHO classification of brain tumours // Brain Pathol. — 1993. — N 3. — P.255-268.
17. *Mairr H., Kfner K., Hittmair A., Kitz K., Budka H.* Classic, atypical and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance // J.Neurosurg. — 1992. — V. 77. — P. 616-623.
18. *Matsuno A., Fujimaki T., Sasaki T., et al.* Clinical and histopathological analysis of proliferative potentials of recurrent and non-recurrent meningiomas // Acta Neuropathol. Berl. — 1996. — V.91. — P. 504-510.

Патогенетичний підхід до лікування гормонозалежних менингиом головного мозку

Зозуля Ю.П., Кваши М.С., Шамаєв М.І., Малышева Т.А.

На матеріалі 42 менингиом головного мозку (МГМ) різної гістоструктури та ступеня злоякісності визначено їхню гормонозалежність. Вивчено структурні та метаболічні особливості цих пухлин. Визначено критерії гормоночутливості окремих форм МГМ та обґрунтовано доцільність включення в комплекс патогенетичних лікувальних заходів гормональних препаратів (антиестрогенів і антипрогестинів). Проведений катамнестичний аналіз підтвердив необхідність призначення гормональних препаратів після проведення хірургічного втручання та детального морфологічного вивчення таких новоутворень.

Pathogenetic approach to the treatment of hormone-dependent brain meningiomas

Zozulya Y.A., Kwasha M.S., Shamaev M.I., Malysheva T.A.

On the base of 42 brain meningiomas of different histological structure and the degree of malignancy their hormonal dependence has been defined. The structural and metabolic peculiarities of these tumors have been studied. The factors of hormonal dependence of some forms of brain meningiomas have been defined and the expediency of including of pathogenic treatment methods such as hormones (antiestrogens and anti-progestins) have been proved. The performed catamnestic analysis proved the necessity of administration of hormone medicines after surgical treatment and detailed morphological examination.

Комментарий

к статье *Зозули Ю.А., Кваши М.С., Шамаева М.И., Малышевой Т.А.* „Патогенетический подход к лечению гормонозависимых менингиом головного мозга“.

Радикальное удаление менингиом головного мозга (МГМ) в силу топографических особенностей их расположения, к сожалению, не всегда достижимо. Частота рецидивов и продолженного роста этих часто множественных опухолей относительно высока. Это обуславливает необходимость повторных хирургических вмешательств и включения в комплекс послеоперационных лечебных мероприятий стероидных препаратов.

Исследования последних десятилетий выявили гормонозависимость МГМ и ее связь со степенью дифферен-

цировки новообразований. Это предопределило новый этап в их комплексном лечении. В основе понимания и осмысления механизмов сложных процессов патогенеза неоплазматической трансформации лежит анализ структурно-метаболических особенностей развития и роста этих новообразований. В определении гормоночувствительности МГМ ведущая роль принадлежит гистохимическим исследованиям ткани удаленных опухолей, в частности, выявление рецепторов стероидных гормонов (РЭ, РП). Отсутствие этих данных до настоящего времени ограничивало широкое использование гормональных препаратов в комплексной терапии МГМ, часто сочетающихся с мезенхимальными опухолями половой сферы (фибромиомы матки) у женщин, и некоторых опухолей у больных нейрофиброматозом. Использование этих средств в комплексном лечении МГМ позволяет удлинить безрецидивный период и улучшить качество жизни больных. Весьма существенным является и то, что детекция РЭ и РП позволяет достоверно судить о степени дифференцировки этих опухолей.

Таким образом клинико-морфологические исследования основываются на сопоставлении характера клинического течения со структурными и метаболическими особенностями опухолей на разных этапах их развития (лечебный патоморфоз) и, несомненно, являются новыми и перспективными. Дальнейшее развитие этих исследований позволит оптимизировать методологию комплексного патогенетического лечения множественных МГМ и улучшить его результаты.

*Проф. Трош Р.М.
Институт нейрохирургии
им.акад.А.П.Ромоданова АМН Украины*

Комментарий

к статье Зозули Ю.А., Кваша М.С., Шамаева М.И., Малышевой Т.А. «Патогенетический подход к лечению гормонозависимых менингиом головного мозга».

Известно, что менингиомы головного мозга относятся к опухолям нервной системы, гистобиологические характеристики которых отличаются от других новообразований головного мозга. Одной из них является гормонозависимость этого типа опухолей. Выявление взаимосвязи стероидных гормонов и пролиферации менингиом открывает новые пути в лечении этих новообразований, так как в некоторых случаях ввиду различных причин тотальное удаление опухоли невозможно. Особое значение придается двум группам препаратов — антиэстрогенам и антипрогестинам, значительное количество которых синтезировано в настоящее время. В литературе приводятся отдельные сообщения об успешном консервативном лечении менингиом с помощью таких медикаментов, в результате чего было достигнуто достаточно значительное уменьшение размеров опухолей [1,2].

Авторы впервые в отечественной литературе анализируют результаты применения стероидной терапии, сравнивая их у больных двух групп: получавших антипрогестины и антиэстрогены и не получавших такого лечения. Все больные оперированы, части из них проведено субтотальное удаление опухолей. Импонирует то, что гормональная терапия подбиралась индивидуально в зависимости от типа выявленных иммуногистохимическим методом рецепторов стероидных гормонов. Получены новые важные данные, которые достаточно убедительно свидетельствуют о целесообразности стероидной терапии в комплексном лечении менингиом. Следует отметить, что оценка эффективности гормональной терапии анапластических форм вследствие незначительного количества больных (по 4 каждой группе) и различной радикальности проведенного хирургического лечения пока преждевременна.

Чрезвычайно интересны данные о более высокой эффективности стероидной терапии у больных, находившихся в менопаузе, несмотря на меньшее у них содержание позитивных рецепторов прогестерона в опухолях. Весьма важной была бы более подробная информация о количественном составе групп пациентов различного возраста, радикальности проведенного хирургического лечения. Возможно, этому стоило бы посвятить отдельное сообщение в будущем.

Статья значительно углубляет наши представления о лечении менингиом. Не вызывает сомнений то, что приведенные исследования чрезвычайно важны и являются началом нового перспективного научного направления.

*Доктор мед. наук Смоланка В.И.
Зав. кафедрой нервных болезней и психиатрии
с курсом нейрохирургии и фтизиатрии,
Ужгородский национальный университет*

kura S., Sakurai T., Yoshimura G., Tamaki T., Umemura T., Kokawa Y., Masuo K., Naito Y. Regression of a presumed meningioma with the antiestrogen agent mepitiostane. Case report // J. Neurosurgery.— 2000. — V. 93, N 1. — P. 132 — 135.

Sharif S., Brennan P., Rawluk K. Non-surgical treatment of meningioma: a case report and review // Brit. J. Neurosurgery. — 1998. — V.12, N 4. — P.369 — 372.

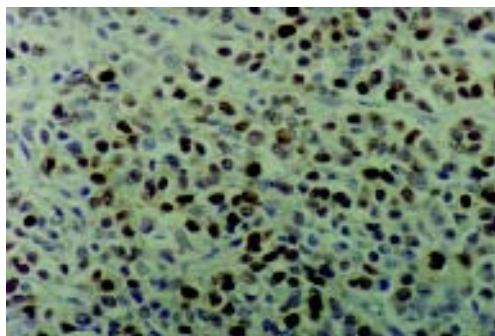


Рис.4. Менингиома типической структуры (менинготелиоматозный вариант). Иммунопозитивные ядра, дающие положительную реакцию на наличие РП, окрашены в коричневый цвет. Иммунопероксидазное окрашивание. $\times 400$

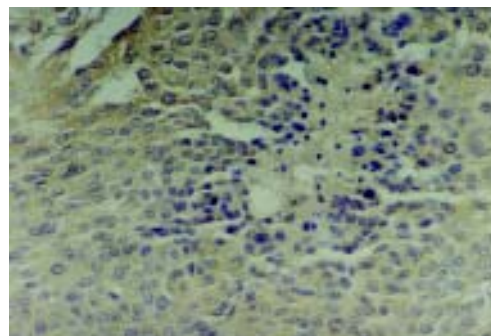


Рис.5. Менингиома анапластическая (менинготелиоматозный вариант). Плотноклеточные участки, ядерный и клеточный полиморфизм, микро-некрозы. Отсутствие экспрессии РЭ в ткани опухоли. Иммунопероксидазное окрашивание. $\times 400$

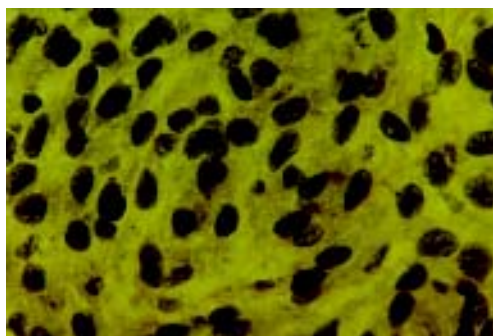


Рис.6. Большая О-я. Операция 1997 г. (до применения гормонотерапии). Менингиома типической структуры (менинготелиоматозный вариант). Равномерное расположение мonomорфных клеток с образованием микроконцентрических структур. Округлые и овоидные мonomорфные ядра клеток. Равномерное распределение хроматина в ядрах большинства клеток. Единичные клетки с гиперхромными ядрами. Митозы не определяются. Мелкозернистая структура цитоплазмы. Окраска гематоксилином и пикрофуксином. $\times 800$

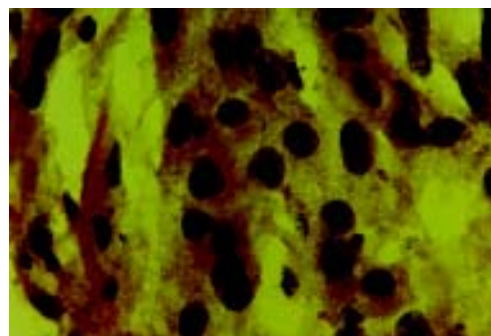


Рис. 7. Большая О-я. Операция 2002 г. (после проведения гормонотерапии). Менингиома типической структуры (менинготелиоматозный вариант). Явления лечебного патоморфоза: тканевая дискомплексация (уплотнение стромального компонента с фрагментацией отдельных фиброзных волокон; появление бесклеточных участков). Нарастание ядерного полиморфизма (увеличение размеров ядер отдельных опухолевых клеток). В большинстве клеток определяются ядрышки. Увеличение количества клеток с гиперхромными пикнотичными ядрами. Окраска гематоксилином и пикрофуксином. $\times 800$