

Е.К. ДЮСЕМБЕКОВ, Д.И. ДУБЧЕВ
Казахский медицинский университет непрерывного образования,
кафедра нейрохирургии

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В статье описаны современные методы диагностики и лечения глиом головного мозга. Представлен алгоритм диагностики, лечения и наблюдения за больными с внутримозговыми глиомами.

Ключевые слова: глиомы, опухоли мозга, диагностика, лечение.

Актуальность. Диагностика и лечение глиом головного мозга всегда представляло определенные трудности. Когда не было современных методов нейровизуализации, постановка диагноза и определение локализации патологического процесса осуществлялись на основании данных неврологического осмотра [1, 2] и на основании имеющегося у больного дефекта свода черепа, образованного опухолью. Результатом чего являлись низкая выявляемость этой патологии и высокая летальность при хирургическом лечении. Впервые внутримозговую опухоль удалил хирург Rickman Godlee в 1884 году [1, 2]. Начиная с той первой операции, нейроонкология «шагнула далеко вперед»: Появились высокоинформативные и неинвазивные методы нейровизуализации, позволяющие четко определять топографоанатомическое расположение опухоли, функциональное состояние нервной системы, визуализировать сосудистую систему, оценивать внутритканевые обменные процессы. На современном этапе нейрохирургия является высокотехнологичной мультидисциплинарной наукой [3].

Знание возможностей современных методов диагностики и лечения позволит улучшить качество и своевременность диагностики глиом головного мозга, а также повысить эффективность их лечения.

Цель: Осветить современные методы диагностики и лечения глиом головного мозга и составить алгоритм диагностики, лечения и наблюдения при этой патологии.

Диагностика.

Из всех опухолей головного мозга именно внутримозговые опухоли (глиомы) отличаются разнообразными клиническими проявлениями. Те или иные симптомы болезни связаны с локализацией опухоли. Первыми признаками внутримозговых опухолей, характеризующимися наибольшей статистической вероятностью возникновения, являются гипертензионные симптомы (у 61,4% наблюдаемых), эпилептические припадки (15,5%) больных) и двигательные нарушения (5,3%) [4]. Аналогичную картину по степени распространенности тех или иных симптомов отмечали и другие исследователи, указывающие при этом на высокую вариабельность симптоматики и клинической картины. Так, исследованиями, проведенными в Глазго (Шотландия), показано, что головные боли регистрируются у 34% больных, припадки – у 23%, общая слабость – у 12%, изменения психики – у 8%, нарушения зрения, координации, чувствительности и речи – у 3 – 5% больных [5]. В динамике заболевания симптоматика нарастает. Так, жалобы и симптомы гипертензионного характера отмечены уже у 70,8% больных, судорожные пароксизмы у 29,2%. У каждого пятого больного характерны двигательные нарушения, у каждого шестого – нарушения координации, у одного из десяти больных – нарушения психики. Современные методы нейровизуализации позволяют идентифицировать небольшие бессимптомные опухоли мозга и дают возможность предполагать их гистологическую принадлежность.

Магнитно-резонансная томография наиболее информативна и доступна для визуализации опухолей головного мозга и фактически заменила все другие методы визуализации. МРТ и КТ с контрастным усилением достоверно определяют инфильтративные опухоли и позволяют отличить опухоль от перифокального отека. Магнитно-резонансная ангиография отражает взаимоотношения опухоли с большими артериальными и венозными сосудами, часто отменяя инвазивную ангиографию. Функциональная МРТ помогает хирургу планировать операцию с учетом функциональных зон коры мозга (сенсорной, моторной и др.), которые могут находиться вблизи опухоли [3, 6]. Позитронно-эмиссионная томография указывает на уровень метаболизма в опухоли, который коррелирует с гистологической природой опухоли.

Несмотря на несомненный прогресс в развитии методов нейровизуализации заключительный гистологический диагноз все еще выставляется морфологом. При помощи иммуногистохимического метода исследования морфологи могут четко дифференцировать глиальные опухоли. Однако часто глиомы имеют смешанное строение, и даже опытный нейроморфолог затрудняется категорически судить о гистологической принадлежности той или иной опухоли.

Лечение.

В настоящее время применяется три вида лечения глиом. Этими видами в порядке эффективности являются хирургическое лечение, лучевая терапия и химиотерапия. На современном этапе прогресс наблюдается в каждом из видов лечения, однако комбинация их дает лучшие результаты.

Хирургическое лечение.

Вооруженный знанием точной локализации опухоли, основанной на МРТ и функциональной МРТ, используя микрохирургическую технику и стереотаксическую навигацию, корковую картографию и нейромониторинг, нейрохирург способен удалить опухоль у больного без последующего неврологического дефицита. В некоторых случаях, когда опухоль граничит с моторным центром речи, операция проводится под местной анестезией, что позволяет быть пациенту в сознании и контролировать речевую функцию [7]. Сегодня большинство пациентов с неврологическими выпадениями, после удаления глиомы имеют улучшение неврологической симптоматики. Послеоперационная летальность, даже для глиобластомы, приближается к 1 %, а ухудшение состояния – приблизительно к 5 %. Лучшие результаты достигаются после радикального удаления в сравнении с частичной резекцией опухоли или её биопсией [3, 8, 9]. Развитие инновационных методов диагностики и лечения позволяют хирургу успешно исполнять радикальное удаление глиом в большинстве случаев. Однако, возможно нейроонкология достигла предела хирургической техники удаления этих опухолей.

Лучевая терапия.

Опухоли мозга почти всегда рецидивируют на их прежнем месте по инфильтративным краям, на которые направлено тотальное лучевое воздействие [10]. Если локальная лучевая терапия направлена на клетки опухоли, то инфильтрация окружающего мозга патологическими клетками может простираться на несколько сантиметров в глубину нормального мозга. По данным Brain Tumor Cooperative Group (BTCG) установлено, что локальное облучение опухоли, по крайней мере, равно тотальному облучению мозга. Развитие методов нейровизуализации позволяет радиологу снизить количество осложнений лучевой терапии путем воздействия на опухоль, не затрагивая нормальный мозг. Поэтому рациональным является применение, как локального облучения, так и тотального для всего мозга.

В настоящее время лучевая терапия глиом должна составлять 60 Gy меганпряжения, с внешними полями на 2-3см. затрагивающими окружающий мозг. Чтобы минимизировать токсичность облучение необходимо проводить фракционно по 180-сГу в течение 6-7-

недельного периода. И даже с этими предосторожностями, отсроченное повреждение нормальной мозговой ткани, с сопутствующими когнитивными нарушениями, остается существенной проблемой в отдаленном периоде.

На современном этапе важнейшим методом лечения опухолей головного и спинного мозга является стереотаксическая радиохирургия (СРХ). Этот метод можно считать альтернативой традиционному хирургическому лечению. В стереотаксической радиохирургии применяются различные системы, такие как Гамма-нож (Gamma Knife), Новалис (Novalis), кибер-нож (Cyber Knife), икс-нож (X-Knife) и т.д. Эти системы отличаются используемыми источниками ионизирующего излучения, способами фокусировки лучей на опухоль, распределением дозы радиации внутри патологического участка. Суть радиохирургии заключается в том, что для разрушения опухолевой ткани применяется не один пучок радиации, а множество пучков, направленных в одну точку (в случае гамма-ножа) или один пучок, направление которого в ходе сеанса облучения постоянно меняется, но при этом он обязательно проходит через ткань опухоли. Это позволяет доставить большую дозу радиации именно к опухоли без особой лучевой нагрузки на здоровые ткани. Современные компьютерные технологии в визуализации позволяют очень точно провести такую радиохирургическую операцию [11, 12, 13].

Ни одна из существующих в настоящее время радиохирургических систем не способна иссечь опухоль мгновенно. Эффект от лечения наступает лишь по истечении нескольких месяцев и даже лет после осуществления процедуры, при этом новообразование полностью не уничтожается, а только прекращает свой рост и может уменьшаться в размере [14]. Стереотаксическая радиохирургия оправдана при лечении небольших новообразований, не превышающих трёх сантиметров в диаметре и имеющих четкие границы. При быстро растущих опухолях, выраженном отеке тканей мозга и повышенном внутричерепном давлении радиохирургия противопоказана.

Химиотерапия.

При злокачественных глиомах химиотерапия должна рассматриваться как оптимальный метод лечения, поскольку эти опухоли глубоко проникают в нормальный мозг, опухолевые клетки часто обнаруживаются на расстоянии до 4 см. от первичного очага. Химиотерапевтические препараты, являясь растворимыми липидами, проникают через гематоэнцефалический барьер и могут достигать каждой опухолевой клетки центральной нервной системы. К сожалению, ни один из химиотерапевтических препаратов или их комбинация не показали своего существенного влияния на злокачественные глиомы. Этому есть объяснение:

- 1) Некоторые потенциально эффективные препараты растворимые в воде не полностью проникают через гематоэнцефалический барьер. Хотя этот барьер и разрушен в самой опухоли, в перифокальной зоне он сохранен.
- 2) Биохимическое различие между нормальными мозговыми клетками и клетками опухоли небольшие. Таким образом, высокие дозы цитостатиков типа BCNU, могут отрицательно воздействовать как на опухоль, так и на нормальный мозг.
- 3) Глиомы имеют гетерогенное строение. Генетическая и биохимическая ненормальность, которая идентифицирована в глиомах вообще, происходит только в определенных клетках. Не во всех клетках глиобластомы имеется неправильный эпидермальный фактор роста. Во многих глиомах имеется видоизмененный p53 ген и не все клетки в глиоме имеют такие мутации.

В отношении злокачественных глиом, мы рекомендуем, чтобы все пациенты получили BCNU в дозе 200 mg/m² каждые 8 недель в общей дозе 1500 mg/m² после завершения лучевой терапии. Существующие данные указывают, что от 20 до 25 % таких пациентов выживает дольше [15]. К сожалению, невозможно предсказать будет ли ответ на BCNU. К счастью, BCNU хорошо переносится, и серьезная токсичность возникает крайне редко. Нет никаких свидетельств, что проведение химиотерапии в процессе лучевой терапии является более эффективным, чем после неё [16].

Нет никаких очевидных доказательств, что какой-либо другой химический препарат или их комбинация [17] превосходят BCNU, хотя препараты типа прокарбазина могут быть равны ему. В отличие от системных раковых образований, для которых комбинированная химиотерапия существенно увеличивает выживание, для опухолей мозга монотерапия имеет такую же эффективность [17].

Сравнение интраартериального и внутривенного введения BCNU не показало увеличения эффективности, но было усиление токсичности [18]. Недавнее изучение хирургического внедрения BCNU-пропитанной марли в ложе удаленной опухоли показало увеличение выживания до 8 недель [19]. Однако есть сообщения, указывающие на высокую нейротоксичность данной методики [20].

В прошлом прокарбазин был препаратом второй линии для тех пациентов, у которых не было ответа на BCNU. Недавние исследования указывают, что темозоламид (темодал), превосходит прокарбазин у пациентов с рецидивами злокачественных глиом.

Современный взгляд на пациента с глиомой.

Обычно пациент обращается к нейроонкологу после того, как ему проведено КТ или МРТ исследование головного мозга и выявлена инфильтрация мозговой ткани с масс-эффектом. МРТ и КТ головного с контрастированием дают возможность дифференцировать глиомы от воспалительных заболеваний мозга, ишемических инсультов, очагов ушиба мозга.

Если у пациента минимальная очаговая неврологическая симптоматика и данные нейровизуализации (МРТ, ПЭТ) указывают на доброкачественную опухоль, то можно наблюдать за пациентом без лечения, при необходимости проводить антиконвульсантную терапию. Развитие новых неврологических симптомов и увеличение размеров опухоли на МРТ указывают на необходимость проведения соответствующего лечения.

Пациенты с клиническим ухудшением или увеличением опухоли на МРТ требуют удаления опухоли и определения гистологического диагноза. Если опухоль находится в функционально важных корковых структурах, хирург должен рассмотреть функциональную МРТ перед операцией. С применением стереотаксической навигации и интраоперационного нейромониторинга должна быть предпринята попытка удалить всю опухоль [3]. Время, потраченное на тщательно выполненную резекцию, будет вознаграждено увеличенным выживанием и лучшим качеством жизни пациента [21]. Если опухоль недоступна для удаления, должна быть выполнена стереотаксическая биопсия участка самой большой метаболической активности.

Пациентам со злокачественными астроцитомами нужно проводить лучевую терапию в 60 Gy с последующим внутривенным введением BCNU. В случае рецидива заболевания должен рассматриваться вопрос о повторном удалении опухоли, и затем химиотерапия второй линии или экспериментальная терапия.

Пациентам со злокачественной олигодендроглиомой нужно проводить химиотерапию (прокарбазин + винкристин) в двух циклах [22]. Если получен ответ, химиотерапия должна быть продолжена до четырех циклов, и затем назначена лучевая терапия.

Доброкачественные астроцитомы необходимо облучать в послеоперационном периоде. Астроцитомы без неврологической симптоматики можно наблюдать в динамике без лучевой терапии и только при наличии признаков рецидива можно думать о лучевой терапии. Тактика лечения доброкачественных олигодендроглиом еще не определена, хотя некоторые исследования предполагают, что они могут быть химиочувствительны [23] подобно их анапластическим аналогам.

На рисунке представлен алгоритм диагностики, лечения и наблюдения внутримозговых глиом 2-4 степени злокачественности, рисунок 1.



Рисунок 1 – Алгоритм диагностики, лечения и наблюдения внутримозговых глиом II-IV степеней злокачественности.

Таким образом, лечение глиом головного мозга должно быть комплексным. В зависимости от гистологической структуры и характера роста глаом должно использоваться хирургическое, радиотерапевтическое и химиотерапевтическое лечение. Оказание медицинской помощи согласно предложенного алгоритма позволит подобрать оптимальную терапию больным с глиомами головного мозга в каждом конкретном случае, что непосредственно влияет на продолжительность и качество жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Bennett A.H., Godlee S.R.J.: Excision of a tumor from the brain. *Lancet* 2: 1090s, P1091, 1884.
- 2 Jackson JH: Comments on "Case of Cerebral Tumor" *Br Med J* 1:988s, P989, 1885.
- 3 Гринберг М.С. Нейрохирургия/ Марк С.Г.: пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2010, -1008 с.
- 4 Дюсембеков Е.К. Клинико-эпидемиологическая характеристика злокачественных опухолей головного мозга в Казахстане и оптимизация нейрохирургической помощи. Автореф. дис. д.м.н., Алматы, 2010.
- 5 De Stefano N, Caramanos Z, Preul MC, Francis G, Antel JP, Arnold DL: In vivo differentiation of astrocytic brain tumors and isolated demyelinating lesions of the type seen in multiple sclerosis using 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 44:273s, P278, 1998.
- 6 Pujol J, Conesa G, Deus J, Lopez-Obarrio L, Isamat F, Capdevila A: Clinical application of functional magnetic resonance imaging in presurgical identification of the central sulcus. *J. Neurosurg.* 88:863s, P869, 1998. MEDLINE ABSTRACT
- 7 Taylor MD, Bernstein M: Awake craniotomy with brain mapping as the routine surgical approach to treating patients with supratentorial intraaxial tumors: A prospective trial of 200 cases. *J. Neurosurg.* 90:35s, P41, 1999. MEDLINE ABSTRACT
- 8 Sawaya R: Extent of resection in malignant gliomas: A critical summary. *J. Neurooncol.* 42:303s, P305, 1999.
- 9 Fadul C, Wood J, Thaler H, Galicich J, Patterson RHJ, Posner JB: Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. *Neurology* 38:1374s, P1379, 1988.
- 10 Massey V, Wallner KE: Patterns of second recurrence of malignant astrocytomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:395s, P398, 1990. MEDLINE ABSTRACT
- 11 Dieterich S, Rodgers J, Chan R. *Radiosurgery Image-Guided Interventions* / Eds. T. Peters, K. Cleary. — N.Y.: Springer Science; Business Media, LLC, 2008. — Chapter 16. — P.461-500.
- 12 Голанов А.В., Ильялов С.Р., Галкин М.В., Костюченко В.В., Зотова М.В., Пронин И.Н., Корниенко В.Н., Родионов П.В. / "Стереотаксическая радиохирургия с применением "Гамма-ножа в лечении опухолей и сосудистых мальформаций головного мозга" / Материалы V съезда нейрохирургов России, с. 258, г. Уфа, 22-25 июня 2009 г.
- 13 M.Dolgushin, I. Pronin, A. Golanov, L Fadeeva, A. Turkin, A. Podoprigrora, S. Ilyalov, A. Zaytceva, V. Kornienko / "Perfusion CT in evaluation of the secondary brain tumor treatment by Gamma Knife" / *Neuroradiology*, vol 31, suppl. 1, September 2009
- 14 Голанов А.В., Корниенко В.Н., Ильялов С.Р., Костюченко В.В., Пронин И.Н., Маряшев С.А., Зотова М.В., Долгушин М.Б., Серова Н.К., Яковлев С.Б., Никонова Н.Г., Мухаметшина О.А./ «Пятилетний опыт применения установки «Гамма-нож» для радиохирургического лечения интракраниальных образований»/Журнал Радиационная онкология и ядерная медицина, № 1, с. 30-42, 2011
- 15 Rosenblum MK, Delattre JY, Walker RW, Shapiro WR: Fatal necrotizing encephalopathy complicating treatment of malignant gliomas with intra-arterial BCNU and irradiation: A pathological study. *J. Neurooncol.* 7:269s, P281, 1989.
- 16 Kleinberg L, Grossman SA, Piantadosi S, Zeltzman M, Wharam M: The effects of sequential versus concurrent chemotherapy and radiotherapy on survival and toxicity in patients with newly diagnosed high-grade astrocytoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 44:535s, P543, 1999. MEDLINE ABSTRACT
- 17 Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF: Multi-drug versus single agent chemotherapy for high grade astrocytoma: Results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 18:4693s, P4697, 1998.
- 18 Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Selker RG, VanGilder JC, Robertson JT, Mealey J Jr, Ransohoff J, Mahaley MS Jr: A randomized comparison of intra-arterial versus intravenous BCNU, with or without intravenous 5-fluorouracil, for newly diagnosed patients with malignant glioma. *J. Neurosurg.* 76:772s, P781, 1992.
- 19 Brem H, Piantadosi S, Burger P.C., Walker M., Selker R., Vick N.A., Black K., Sisti M., Brem S., Mohr G.: Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas: The Polymer-Brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 345:1008s, P1012, 1995.
- 20 Subach BR, Witham TF, Kondziolka D, Lunsford LD, Bozik M, Schiff D: Morbidity and survival after 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea wafer implantation for recurrent glioblastoma: A retrospective case-matched cohort series. *Neurosurgery* 45:17s, P22, 1999.
- 21 Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, Yates AJ, Pearl DK: Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer* 79:1381s, P1393, 1997.
- 22 Paleologos NA, Macdonald DR, Vick NA, Cairncross JG: Neoadjuvant procarbazine, CCNU, and vincristine for anaplastic and aggressive oligodendroglioma. *Neurology* 53:1141s, P1143, 1999.
- 23 Mason WP, DeAngelis LM: Procarbazine, CCNU, vincristine (PCV) chemotherapy (CT) for benign oligodendroglioma. *Neurology* 44[Suppl 2]:A262s, PA263, 1994 (abstr).

Е.К. ДҮЙСЕНБЕКОВ, Д.И. ДУБЧЕВ

Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті

БАС МИ ГЛИОМАЛАРНЫҢ ДИАГНОСТИКАСЫ ЖӘНЕ ЕМДЕУІНЫҢ ҚАЗІРГІ ЖАҢА ӘДІСТЕРІ

Түйін: мақалада бас ми глиомаларның қазіргі жаңа диагностикасы және емдеу әдістері көрсетілген. Мишілік глиомаларның диагностиканың, емдеуінің және қадағалауының алгоритмы берілген.

Түйінді сөздер: глиомалар, бас ми ісігі, диагностика, емдеуі.

E.K. DYUSEMBEKOV, D.I. DUBCHEV

*Kazakh medical university of continuous education
Department of neurosurgery*

MODERN METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BRAIN GLIOMAS

Resume: In the article described modern methods of diagnosis and treatment of brain gliomas. Described the algorithm of the diagnosis, treatment and monitoring of patients with intracranial glioma.

Keywords: gliomas, brain tumours, diagnosis, treatment.