

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-  
ЯСЕНЕЦКОГО»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

РЕФЕРАТ на тему:

Методы диагностики и лечения при

глиобластоме головного мозга

Выполнила:

Ординатор кафедры онкологии и  
лучевой терапии с курсом ПО

Петрусенко Александра Ивановна

Проверил:

кафедральный руководитель ординатора

к.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск, 2019

## **Введение**

1.Злокачественные глиомы головного мозга

2.Классификация глиом

3.Диагностика злокачественных глиом головного мозга

4.Лучевая терапия злокачественных глиом головного мозга

5.Практические рекомендации

6.Список использованной литературы

## **Введение**

Исследования, проведенные многими российскими учеными при изучении показателей выживаемости в Российской Федерации, показали, что медиана пятилетней выживаемости у пациентов с гистологически подтвержденным 6 диагнозом глиобластома составила 12.6%, а анапластическими астроцитомами - 17.8

В настоящее время в лечении глиальных злокачественных опухолей признан комплексный лечебный подход, включающий в себя хирургическое удаление опухоли, химиотерапевтическое и лучевое воздействие на оставшуюся часть опухолевого субстрата

На первом этапе проводится хирургическое удаление опухоли с последующим проведением курса лучевой (химиолучевой) терапии.

Основными критериями в выработке программы специального лечения являются гистологическое заключение, функциональное состояние (индекс Карновского) и возраст пациента

В настоящее время для опухолей головного мозга стало возможным использовать трехмерное планирование, способствующее повышению уровню местного контроля и выживаемости больных, а также улучшению качества жизни пациентов, страдающих различными видами опухолей головного мозга за счет снижения частоты и выраженности лучевых осложнений, одним из которых является нарушение когнитивных функций .

В этой связи при изучении результатов лечения нейроонкологических больных наряду с показателями выживаемости все чаще предлагается оценивать качество жизни, ведущим параметром которого являются когнитивные функции.

Кроме того, из-за ограничения возможностей стандартных методов нейровизуализации в оценке динамики в первые месяцы после операции или облучения головного мозга оценка неврологического статуса может считаться одним из важных критериев эффективности лечения.

Суммируя все выше сказанное, можно подвести следующие итоги, что проблема пациентов с злокачественными глиомами в полной мере не до конца решена, так как полная инвалидизация, высокая смертность, молодой и активный возраст больных - это все те причины, при которых необходимо искать и использовать более рациональные, индивидуализированные, а значит, и более эффективные схемы лечения этих пациентов.

Первичные опухоли головного мозга определены в Международной классификации заболеваний десятого пересмотра кодом C71.0-9. Первичные опухоли головного мозга достаточно редко встречаемая патология. В Западной Европе, США, Австралии и России заболеваемость составляет 4-19 случаев на 100 тыс. населения.

Наиболее распространенными вариантами ПОГМ являются нейроэпителиальные опухоли, среди которых у взрослых чаще встречается глиобластома. В Российской Федерации в 2010 г. заболеваемость (грубый показатель) мужчин злокачественными ПОГМ и других отделов ЦНС (C71- 72) составила 5,2 на 100 000 населения, женщин – 4,7 на 100 000 населения, что находится в согласии с общемировыми тенденциями.

Величина стандартизированного показателя заболеваемости мужского населения злокачественными новообразованиями нервной системы (C70-72) в мире, (по данным популяционных раковых регистров), сохраняется пределах 5- 6%, для женщин - в пределах 4.0-5.0%.

Данные о состоянии эпидемиологии злокачественных новообразований Российской Федерации в литературе представлены работами В.М. Мирабишвили согласно которым в России ежегодно регистрируется более 7 тысяч новых случаев злокачественных новообразований головного мозга.

Так в г. Санкт- Петербург - 351случаев, а в Архангельской области - 95случаев. Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями по России для мужчин составляет 4.6%, для женщин- 3.69% Максимальный уровень стандартизированного показателя среди мужского населения выявлен в 2012г в Магаданской области-10.80/0000,, Хабаровском крае7.590/0000, и Псковской области-

6900/0000, . Минимальный около 2% в Чувашии, Забайкальском крае и Ленинградской области. Среди женского населения наивысшие показатели – 12 более 80/0000, в Магаданской области, более 6 0/0000, в Архангельской и Сахалинской областях. Среди них наибольший удельный вес имели глиобластомы (86.4%).

Согласно данным А.С.Балканова в Московской области доля опухолей центральной нервной системы в структуре общей онкозаболеваемости стабильна и ежегодно составляет 0,8% - 0,9%. Наиболее частым морфологическим типом является злокачественная глиома супратенториальной локализации, в 50,7% случаев она верифицировалась как глиома IV степени злокачественности, а в 21,6% - как глиома III степени злокачественности.

Заболеваемость ПОГМ во всех странах, включая Россию, растет, и пока не ясно, обусловлено ли это неблагоприятными экологическим факторами, или совершенствованием и распространением новых методов диагностики. Показатели выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга В мировой и отечественной литературе наряду с показателями заболеваемости большое внимание уделяется показателям выживаемости, так согласно данным SantM, Allemani при среднеевропейском показателе пятилетней выживаемости 19.7%, максимальный уровень был выявлен в Финляндии (26.8%), минимальный - 15.3% в северной Ирландии.

Исследования, проведенные многими российскими учеными при изучении показателей выживаемости в Российской Федерации, показали, что медиана пятилетней выживаемости у пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом глиобластома составила 12.6%, анапластическими астроцитомами 17.8%. При этом необходимо подчеркнуть и тот факт, что, после проведенного лечения, рецидивы заболеваний возникают у значительной части больных в сроки, зависящие от гистологического типа опухоли, а медиана продолжительности жизни больных при этом остается весьма низкой.

В заключение этого раздела необходимо указать, что прогноз заболевания зависит от многих факторов: (возраст пациента, степень распространенности 13 опухолевого субстрата и морфологического

заклучения), но, к сожалению, несмотря на постоянное совершенство методов лечения, до сих пор остается малоутешительным.

### **Морфологическая характеристика злокачественных глиом головного мозга.**

Глиомы - первичные опухоли головного мозга, возникающие из клеток, которые составляют паренхиму центральной нервной. Первая классификация глиом была предложена Bailey и Cushing. В настоящее время используется классификация, установленная Всемирной организацией здравоохранения, включающая в себя 12 категорий в зависимости от клетки источника с использованием молекулярных параметров в дополнение к гистологическим.

Астроцитарные опухоли по классификации ВОЗ в зависимости от агрессивности их роста подразделяются на медленно растущие (Low-grade) и быстро растущие (Highgrade). Гистологическая градация злокачественности астроцитарных опухолей различает 4 степени: I - пилоцитарная астроцитома, II - диффузная астроцитома (хорошо дифференцированные медленно растущие доброкачественные опухоли), III - анапластическая астроцитома IV глиобластома (быстро растущие, низко дифференцированные, злокачественные опухоли).

К анапластическим глиомам относятся и такие глиомы как олигоастроцитома, анапластическая олигодендролиома и эпендимома, а также ганглионейробластома.

Классификация злокачественных астроцитарных опухолей основана на определении степени клеточности, ядерного или клеточного полиморфизма, эндотелиальной пролиферации, митозов и некрозов

Классификация Daumas-Duport С. и соавторами (1988) учитывает 4 основных критерия злокачественности астроцитарной опухоли (ядерный атипизм, митозы, эндотелиальная пролиферация и некрозы):

1 степень — отсутствие этих признаков,

2 — наличие одного из них,

3 — наличие двух признаков и 4 степень при наличии не менее трех признаков.

Различают следующие варианты роста глиальных опухолей головного мозга: узловой, характерной чертой которого является экспансивный рост опухоли. Она довольно четко отграничена от мозговой ткани, опухолевых клеток в перифокальной зоне нет. Диффузный, с преобладанием инфильтративного роста опухоли, нет четкого разграничения между опухолью и нормальной мозговой паренхимой, последняя на значительном протяжении инфильтрирована опухолью.

Диффузный или инфильтративный рост опухоли характерен для злокачественных, быстрорастущих глиом (анапластических астроцитом, глиобластом). По данным аутопсий в 45% случаев глиобластомы распространялись за пределы одной доли, в 25% — на все полушарие, а в 25% случаев распространялись и на другое полушарие.

При продолженном росте опухоли тенденция к инфильтративному росту проявляется более ярко. Чем лучше контроль над локальным продолженным ростом опухоли, тем чаще возникают очаги отдаленного продолженного роста опухоли и ее мультифокальные очаги. Как отмечает С.П. Бажанов, отдаленные результаты комплексного лечения больных со злокачественными глиомами зависят от гистологического диагноза и достоверно выше у больных с анапластическими астроцитомами (медиана продолжительности жизни у больных с ГБ - 15 месяцев, у больных с АА – 28 месяцев).

Учитывая все вышеперечисленное, можно сделать вывод, что гистологическая характеристика опухолевого процесса – один из основных факторов, влияющих на прогноз заболевания. Чем ниже дифференцировка опухоли, тем не благоприятнее исход заболевания, а значит лечение данной 15 категории пациентов должно проводиться по более усовершенствованным схемам лечения.

## **Диагностика злокачественных глиом головного мозга**

Проявлениями опухолей головного мозга, в частности злокачественными глиомами, являются прогрессирующие неврологические нарушения, зависящие от локализации поражения, скорости его роста и отека окружающих тканей.

Неврологические признаки и симптомы, вызванные опухолью, связаны с двумя основными механизмами:

- 1) эффект массы (опухоль и окружающего ее отека), вызывающий повышение внутричерепного или интраспинального давления;
- 2) влияние инфильтрации нормальных окружающих тканей опухолью, вызывающей разрушение (раздражение) нервной ткани.

Для большинства опухолей характерно повышение внутричерепного давления, проявляющегося в виде тошноты и рвоты, чаще возникающей ночью или ранним утром. Неврологическая симптоматика связана с изменениями в центральной нервной системе. Внезапно появляется гемипарез, нарушается зрение, походка. Опухоль также может проявляться и внезапными судорожными припадками.

К наиболее распространенным способам диагностики злокачественных образований относятся неинвазивные методы: неврологическое исследование; нейроофтальмологическое исследование; отоневрологическое исследование; рентгеновская компьютерная томография (РКТ), магнитнорезонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография. Опухоли головного мозга дают на компьютерной томограмме участки повышенной (белые) и пониженной (черные) плотности.

При проведении методики компьютерной томографии, для определения опухолей глиального ряда, наблюдается большое количество разнообразных участков одной и той же опухоли, при этом отмечается перемежение участков повышенной и пониженной плотности. Области повышенной плотности обычно располагаются мелкими очагами (участки фокальных кровоизлияний), в то время как участки некроза в опухоли дают пятна пониженной плотности.

Более точный метод — РКТ с внутривенным контрастированием, позволяет визуализировать новообразования в мозговой ткани более 0,5 см в диаметре и является методом выбора при планировании лучевой терапии.

В диагностике злокачественных глиом в настоящее время используются следующие виды метаболитов: такие как N-ацетиласпартат (НАА), холин (СНО), креатин (Cr), миоинозит, лактат и липидов, получаемых путем измерения спектров конкретных изотопов, таких как  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  или  $^{31}\text{P}$ . Поскольку уровень метаболитов варьирует в разных частях мозга, среди возрастных групп было предложено измерять метаболит отношения, такие как  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  or  $^{31}\text{P}$ , а не абсолютные измерение концентрации метаболитов.

Поскольку эти методы дорогостоящие, существует потребность в новом способе диагностики. Для этого в настоящее время используют микро РНК (миРНК) — это малые некодирующие молекулы, которые регулируют экспрессию генов. Было высказано предположение, что внеклеточный микро РНК, найденный в плазме или сыворотке, может быть использован в качестве потенциальных биомаркеров для обнаружения опухолей.

Их основные свойства, их экспрессия тканеспецифическая, их уровни являются стабильными и могут быть обнаружены в плазме, но изменяются в присутствии опухолей или других заболеваний Wang с соавторами сообщили о своих результатах по обнаружению микроРНК в образцах плазмы крови (на основе биомаркеров), полученных от пациентов и здоровых людей.

Результаты этого исследования оказались многообещающими в отношении использования miR-21, она активирует miR-128 и -342-3p, которые подавляются в глиомах. Эти три микро РНК могут быть использованы для определения глиобластом среди других опухолей головного мозга.

Таким образом, современные методы диагностики злокачественных глиом головного мозга помогают специалистам всех уровней не только в диагностике 17 опухолевого процесса, но и незаменимы при оценке эффективности результатов лечения.

## **Лучевое лечение глиом**

Лучевое лечение на сегодняшний день является одной из важных составляющих в лечении пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.

Общие принципы лучевой терапии злокачественных глиом головного мозга в настоящее время включают в себя проведение лучевой терапии после оперативного вмешательства, с подведением суммарных доз не менее 60 гр. на оставшуюся опухоль и на зону субклинического распространения.

Мета-анализ 6 рандомизированных исследований, включающих 758 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, показал, что послеоперационная ЛТ улучшает общую и безрецидивную выживаемость.

Многие исследователи значительное внимание уделяют выбору объема облучения и подведению суммарной дозы при проведении лучевой терапии, так долгое время стандартом считалось облучение всего головного мозга. Но как показали исследования Шапиро в 1989г с 571 пациентом, проведение лучевой терапии с включение визуализируемой по МРТ исследованию опухоли и зоны клинического распространения (2.0 см) с подведением суммарной очаговой дозы в 60гр не менее эффективно, чем облучение всего головного мозга.

Дальнейшее изучение этой проблемы проводилось в направлении изменения клинических отступов. По данным анализа пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, пролеченных с различным подходом к отступу для клинического объема (уменьшение отступа до 5 и 10 мм), было выявлено, что сокращение отступов для СТ<sub>V</sub> не влияет на структуру прогрессии и не увеличивает риск маргинальных рецидивов.

Попытка улучшить результаты лечения пациентов с глиомами в последующие годы состояла в поиске альтернативных режимов фракционирования дозы облучения. Наибольший интерес представляют работы по изучению режима фракционирования у первичных пациентов со злокачественными глиомами.

Наиболее часто применяется традиционный режим фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр и суммарной очаговой дозой (СОД) 60 Гр на ложе удаленной (остаточной) опухоли .

Наряду с традиционными методами проведения лучевой терапии в настоящее время при лечении злокачественных глиом головного мозга все чаще стали использовать варианты гипофракционирования. Результаты этих исследований, проведенных до 2002 года, представлены и обобщены в систематических обзорах N. Laperriere с соавторами. Авторами был сделан вывод об отсутствии научных доказательств улучшения результатов лечения этой категории пациентов, с учетом использования режимов гипофракционирования, ускоренного фракционирования и гиперфракционирования, в том числе и с эскалацией дозы до 81,6Гр при РОД 1,2Гр, подводимых 2 раза в сутки.

Так что вопрос на сегодняшний день остается открытым и дискуссионным и требует дальнейшего изучения. Не менее важным компонентом в лечении злокачественных глиом головного мозга является и выбор техники лучевой терапии. Так возможности облучения опухолей головного мозга за последние десятилетия очень сильно видоизменились в плане совершенствования техники и используемых методик.

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется совершенствованию лучевого компонента в комбинированном лечении опухолей головного мозга.

Около 15 лет назад для облучения опухолей головного мозга использовались только гамма - терапевтические аппараты для дистанционного облучения, основной проблемой при их применении являлось облучение значительной площади здоровых тканей. Для решения данной проблемы в последнюю четверть века явилось создание специализированных комплексов облучения внутричерепных мишеней узкими пучками на базе серийного медицинского ускорителя электронов, используемого в режиме высокоэнергетического тормозного излучения порядка 6 и 18 МэВ.

Был разработан метод трёхмерного (3D) планирования и конформного облучения с применением в заданном объёме тканей подвижного и многопольного облучения полями сложной конфигурации, создающими дозное распределение, при котором заданная изодозная поверхность максимально приближается к поверхности планируемого объёма мишени, что позволяет существенно уменьшить изодозную нагрузку на здоровые органы и ткани.

Так I.A.Awad с соавторами, сравнив 2 группы пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, в зависимости от методики проведённой лучевой терапии, они не получили убедительных данных о преимуществах конформной лучевой терапии по сравнению с конвенциональной, отметив, что основное преимущество конформной лучевой терапии в уменьшении нагрузки на здоровые ткани мозга.

## **Практические рекомендации**

Всем пациентам со злокачественными глиомами головного мозга должно проводиться комплексное лечение: операция с максимально возможным удалением опухоли с последующим проведением лучевой или химиолучевой терапии.

Начинать лучевую терапию после хирургического лечения рекомендуется в сроки от 20 до 40 дней.

Оценка когнитивных функций в процессе лечения и после его завершения в сопоставлении с результатами оценки неврологического статуса и нейровизуального контроля позволяет выявлять прогрессирование заболевания для своевременного начала терапии второй линии.

## **Список литературы**

2. Аманов, Р.Д. Химиотерапия в лечении больных с неоперабельными супратенториальными злокачественными астроцитарными глиомами 2014.
3. Ананьева, И.И. Глиальные опухоли головного мозга: современные аспекты классификации и основы генетической предрасположенности – 2015.
4. Анохина, Ю.Е. Прогностическая значимость длительности безрецидивного периода у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга 2013.
5. Атмачиди, Д.П. Адьювантная химиолучевая терапия с применением магнитного поля в комплексном лечении злокачественных глиом головного мозга, 2009г .
6. Труфанов Г.Е. Лучевая терапия, 2016г