

**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

Заведующий кафедрой

д.м.н., доцент Зуков Руслан Александрович

РЕФЕРАТ на тему:

*Современные методы диагностики и лечения при
глиобластоме головного мозга*

Выполнил: клинический ординатор Хантаков Заято Анатольевич.

Проверил: кафедральный руководитель ординатора

к.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск, 2019

Введение

Злокачественные глиомы головного мозга

Диагностика злокачественных глиом головного мозга

Лучевая терапия злокачественных глиом головного мозга

Практические рекомендации

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% [20,52]. 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 крае-7.590/0000, 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. 1.1.2 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 заключения), но, к сожалению, несмотря на постоянное совершенствование методов лечения, до сих пор остается малоутешительным. 1.2. 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 (High-grade). 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 (быстрорастущие, низкодифференцированные, 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 целлюлярности, ядерного или клеточного полиморфизма, эндотелиальной пролиферации, митозов и некрозов. Классификация Daumas-Duport С. и соавторами (1988) [103] 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 [119,149]. При продолженном росте опухоли тенденция к инфильтративному росту проявляется более ярко [131,136,166]. 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 [6], 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), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография [76,117,196]. 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 16 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 [95,184]. 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 ^1H , ^{13}C или ^{31}P [87,191]. Поскольку уровень метаболитов варьирует в разных частях мозга, среди возрастных групп было предложено измерять метаболит отношения, такие как ^1H , ^{13}C or ^{31}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 активизирует 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 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 объёма 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 [174] 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 СТВ 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 [143]. 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 Т. И. Измайлов, обобщая свой опыт лечения 396 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, приходит к выводу, что стандартный режим фракционирования с РОД 2гр. у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности предпочтительнее использовать при первоначальном ИК 60–100 %, при этом подведение радикальных доз (60–62 Гр при Grade 4 и 54–56 Гр при Grade 3) у пациентов с первоначальным ИК не менее 80–100 % . Кроме того, традиционный режим фракционирования с РОД 2 гр. может быть рекомендован при наличии глиомы Grade 3 с учетом принадлежности пациента к классам I–III RPA. Режим фракционирования с РОД 3гр является методом выбора при первоначальном низком функциональном состоянии (ИК 30–50 %), СОДэквивалентный режим с СОД более 54 гр. полностью адекватен, при классах IV–V RPA. К аналогичным выводам пришли и А.В. Карташев с соавторами [29,30]. Проведя анализ лечения 65 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, которым был проведен курс послеоперационной лучевой терапии с разовой очаговой дозой 3Гр. до суммарной очаговой дозы 51 Гр. (при этом биологически изоэффективная доза по критерию толерантности 30 нормальной ткани головного мозга составила 63 Гр по расчетам линейноквадратичной модели). Так согласно их данным, ускоренная лучевая терапия позволила сократить пребывание пациента в стационаре на 3 недели без ухудшения результатов лечения .

Интенсификация лечения у данного контингента пациентов не сопровождалась существенным возрастанием числа и степени тяжести токсических реакций и осложнений. Однако, данные не достоверны($p>0,05$). 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 [165,169,181,188], создающими дозное распределение, при котором заданная изодозная поверхность максимально приближается к поверхности планируемого объёма мишени [104,105,132,138], 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.

Данные же, которые приводит В.В. Синайко [66,68], свидетельствуют о повышении 1,2-х и 3-х летней выживаемости при применении методики конформной лучевой терапии с 36.7% до 54%; с 6.5% до 14% и с 4.3% , до 14% соответственно (P=0.049). Таким образом, применение лучевой терапии как одного из компонентов комплексной терапии вносит весомую лепту в увеличение показателей общей выживаемости у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга. Вопрос о вкладе конформной лучевой терапии в показатели увеличения общей выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга остаётся открытым и до конца не изученным.

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

1. Абсалямова, О.В. Тенденции в диагностике и лечении злокачественных глиом (по материалам конгресса «Trends in central nervous system malignancies» при поддержке EORTC, ESMO, EANO. Прага, 22–23 марта 2013 Г.)//Современная онкология. – 2013. – № 1. – С. 10-11
2. Аманов, Р.Д. Химиотерапия в лечении больных с неоперабельными супратенториальными злокачественными астроцитарными глиомами : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р.Д. Аманов. – Москва, 2009. – 22 с.
3. Ананьева, И.И. Глиальные опухоли головного мозга: современные аспекты классификации и основы генетической предрасположенности / И.И. Ананьева, М.С. Малкаров, Н.А. Корсакова [и др.] // Архив патологии. – 2007. – Т. 69, № 1. – С. 54-60.
4. Анохина, Ю.Е. Прогностическая значимость длительности безрецидивного периода у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга / Ю.Е. Анохина, Б.В. Гайдар, Б.В. Мартынов [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. – 2013. – № 2 (42). – С. 44-48.
5. Атмачиди, Д.П. Адьювантная химиолучевая терапия с применением магнитного поля в комплексном лечении злокачественных глиом головного мозга : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.П. Атмачиди. – Ростов-на-Дону, 2009. – 27 с.