

Р. Г. Ашуров, В. С. Терехов

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»

Ведение пациентов с внутричерепными нейроэпителиальными опухолями предусматривает предоперационную нейровизуализацию для определения точной локализации, размеров и морфологической структуры новообразований, оптимизацию техники максимально радикального микронейрохирургического удаления очага со снижением неврологического дефицита, проведение ранних реабилитационных мероприятий, послеоперационное специальное онкологическое лечение пациентов и их диспансеризацию с целью своевременного выявления и устранения рецидива заболевания. Использование современных методов магнитно-резонансной спектроскопии, флюоресцентной диагностики, сенсомоторного картирования, коры головного мозга, нейронавигации, стереотаксического облучения и интерстициальной химиотерапии увеличивает выживаемость пациентов с сохранением качества их жизни.

Ключевые слова: *головной мозг, нейроэпителиальные опухоли, диагностика, хирургическое и послеоперационное лечение.*

R. G. Ashurov, V. S. Terekhov

THE MODERN DIAGNOSE AND TREATMENT OF INTRACRANIAL NEUROEPITHELIAL TUMORS

For the intention of timely and precise diagnosis of topography, dimension and structural feature the modern methods of perioperative neurovisualizations (magnetic resonance spectroscopy, contrast-enhanced MRI) are used. Intraoperative ultrasound and computer navigation, such as definition of value of residual fluorescent in glioblastoma, help in microsurgical maximum tumors resection in reasonable ranges by taking into account the anatomic and physiological availability. During the period of maximum strain of regenerative processes on execute the stimulation of cerebral and spinal neurons, neuromuscular apparatus by the medical electrotherapy, laser irradiation of blood and physical culture. In the stage-to-stage neurosurgical and postoperative care special oncological treatment (conformal radiation, radiosurgery, systemic and interstitial chemotherapy) increase the survival of patients.

Key words: brain, neuroepithelial tumors, diagnose, surgical and postoperative treatment.

В Республике Беларусь количество пролеченных пациентов с внутричерепными новообразованиями в течение последних 15 лет насчитывает более 14 тысяч, а число операций при опухолях головного мозга (ОГМ) увеличилось более чем в 1,5 раза. Среди оперированных в нейрохирургических отделениях пациентов в 48% случаев диагностированы внутримозговые нейроэпителиальные опухоли различной степени злокачественности (Grade – от 1 до 4). Они включали астроцитарные новообразования (астроцитомы Grade 1–4 и глиобластомы Grade 4, которые среди всех опухолей ЦНС встречались в 34,5% случаев), а также олигодендроглиомы Grade 2–3, опухоли эпендимы желудочков мозга Grade 1–3, эмбриональные опухоли Grade 4 и новообразования паренхимы шишковидной железы Grade 2–3. Если пятилетняя выживаемость при дифференцированных, медленно растущих нейроэпителиальных опухолях колеблется от 30 до 60%, то при анапластических астроцитомах и глиобластомах средняя продолжительность жизни составляет до 1 года у 68%, до 2 лет у 24%, и до 3 лет только у 4% пациентов [1, 2, 17, 19]. Комплексная пред-, интра- и после операционная диагностика ОГМ, повышение радикальности хирургических вмешательств при снижении неврологического дефицита и адекватное послеоперационное ведение пациентов позволяют улучшить результаты комбинированного их лечения при сохранении высокого качества жизни [3, 4, 5, 6].

Предоперационная, интраоперационная и послеоперационная диагностика внутричерепных опухолей

В дооперационной диагностике новообразований головного наибольшее количество данных предоставляет магниторезонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). МРТ исследование новообразований различной степени злокачественности позволяет выявлять не только форму, размер, локализацию, границы новообразования и зоны перифокального отека, но и выявлять заинтересованность смежных мозговых структур и предполагать гистологический тип и даже степень злокачественности новообразований. Астроцитомы с низкой степенью анаплазии характеризуются пониженным МР-сигналом на T1, повышенным на T2, преимущественно гомогенной структуры. Для анапластических астроцитом характерен выраженный гетерогенный сигнал как на T1, так и на T2, с нечеткими и неровными контурами. Контрастное усиление носит очаговый или диффузный характер. При глиобластомах определяются образования с гетерогенным изменением МР-сигнала. Характерны множествен-

ные очаги некроза, кровоизлияний, васкуляризованная строма и перифокальный отек; отсутствуют границы между опухолью и нормальным веществом мозга. Менингососудистые опухоли также имеют собственные отличительные характеристики: взаимосвязь с твердой оболочкой, гетерогенный сигнал, усиливающийся при контрастировании, ободок (полоску) ликвора отделяющий опухоль от мозговой ткани [10, 11, 20].

Перспективными диагностическими методами неинвазивного определения состава тканей и функционального состояния головного мозга являются перфузионная, диффузионно-взвешанная магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), а также функциональная МРТ. Метод МРС открыл возможности неинвазивного бесконтактного изучения количественной информации о характере региональных и очаговых метаболических процессов в головной мозге и опухоли. Сопоставление гистологических и МРС исследований, направленных на выявление степени злокачественности мозговых новообразований различного генеза, показало, что в опухолевой ткани наблюдается значительное увеличение сигнала Cho (холиновых соединений: ацетилхолина и фосфодилолина) и практически полностью отсутствует сигнал NAA (N-ацетил-аспартата), являющийся маркером функциональной активности нейронов. Функциональная МРТ позволяет определять заинтересованность определенных зон мозга и проводящих путей, что крайне необходимо при планировании оперативных вмешательств в двигательных, речевых, зонах отвечающих за чувствительность и память.

В основе метода позитронно-эмиссионной томографии ПЭТ лежит феномен неустойчивости ядер короткоживущих изотопов углерода, фтора, кислорода, азота и др. При приобретении устойчивого состояния происходит эмиссия фотонов, регистрируемых расположенными в виде кольца детекторами с последующей реконструкцией изображений. ПЭТ используется для дифференциальной диагностики глиом головного мозга, выбора тактики и оценке эффективности лечения [13, 26].

Таким образом, современные методы МРТ и ПЭТ позволяют не только определять форму, размер, локализацию, границы новообразования и зоны перифокального отека, выявлять заинтересованность смежных мозговых структур, предполагать гистологический тип и степень злокачественности новообразований, но и в значительной мере планировать риск неврологического дефицита, а в ряде случаев воздерживаться от оперативного вмешательства с целью сохранения качества жизни пациента.

Следующим важным аспектом является интраоперационная диагностика поскольку зачастую границы опухолевого роста не видны даже в операционном микроскопе. Для определения границ на данном этапе требуется использование нейронавигационной станции с использованием данных ранее выполненного МРТ, в ряде случаев после удаления большого объема опухолевой ткани необходимо производить коррекцию нейронавигации для чего используется интегрированный с навигацией операционный микроскоп либо ультразвуковой аппарат (УЗ-навигация). Кроме того, при работе в двигательных зонах коры или вблизи проводящих пирамидных трактов необходимо использование электрофизиологического комплекса, который позволяет четко дифференцировать все участки моторной коры (репрезентацию ноги, руки, лица, языка и т. д. на коре головного мозга) [11, 30].

Дополнительным методом повышения радикальности удаления глиом головного мозга может являться фотофлуоресцентная диагностика. Флуоресцентная диагностика создает возможность по цветовым характеристикам устанавливать границу между опухолевой и здоровой тканью. Для этого используются специальные фотофлуоресцирующие препараты избирательно накапливающиеся в опухолевой ткани. Основой большинства из них служит 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК), являющаяся эндогенным метаболическим предшественником семейства порфиринов. Флуоресцентная диагностика, дополненная лазерной спектрометрией, являются эффективными методами интраоперационной метаболической навигации, они одобрены Еврокомиссией для использования в нейрохирургической практике. Метод лазерной биоспектроскопии позволил получать достоверные различия между уровнем накопления 5-АЛК в различных областях глиомы.

Таким образом, использование современной интегрированной с операционным микроскопом или УЗ аппаратом нейронавигации с данными МРТ, а также фотофлуоресцентной диагностики позволяет значительно повысить радикальность операции при этом снизить риск неврологических осложнений.

Наличие либо отсутствие неврологического дефицита можно оценить сразу после операции, но на послеоперационном этапе на первое место выходит необходимость оценки наличия либо отсутствия остаточной части опухоли. От этого во многом зависит дальнейшее комбинированное лечение пациента. Для корректной оценки послеоперационных изменений МРТ необходимо выполнять пациенту в ближайшие 24–48 часов после операции. Далее требуется проведение консультации врача онколога-радиолога для определения тактики дальнейшего лечения (вида и сроков проведения комбинированного лечения) [29, 30].

Хирургическое лечение пациентов

В стандарты хирургического лечения ОГМ входят: предоперационная медикаментозная подготовка пациента; проведение наркоза в соответствии с требованиями электрофизиологического мониторинга; выполнение адекватного по объему нейрохирургического вмешательства; применение оптической и навигационно-ассистирующей аппаратуры; максимально возможное удаление новообразования без неврологического дефицита; получение достаточного количества материала для морфологического исследования; тщательный гемостаз, герметичное закрытие твердой мозговой оболочки и ликвидация операционного

дефекта черепа естественными или искусственными материалами; контроль послеоперационного состояния пациента и коррекция возникающих нарушений [12, 15].

Для дальнейшей оценки радикальности проводимых вмешательств и их исходов необходима формализация полноты удаления:

Под «полным» удалением внутримозговой опухоли необходимо подразумевать резекцию новообразования в пределах видимой здоровой ткани. Под «частичном» удалении новообразования следует подразумевать резекцию образования с макро-микроскопически видимой остаточной опухолью. «Биопсия» опухоли – иссечение участков новообразования для последующего гистологического исследования. «Симптоматические операции» – восстановление проходимости ликворных путей и др. [15, 30].

В случаях затрудненного дифференциального диагноза (с воспалительными, дегенеративными заболеваниями, метастатическим поражением мозга), пожилого возраста пациента, неудовлетворительного неврологического и соматического статуса, а также высокого риска функциональных послеоперационных осложнений выполняется стереотаксическая и/или эндоскопическая биопсия для получения точного гистологического диагноза [12].

Послеоперационное онкологическое лечение

При локализации новообразований в функционально важных отделах ЦНС или распространения патологического процесса в ствол и базальные структуры головного мозга радикальное удаление новообразований редко представляется возможным. В 17% случаев выполняют повторные операции из-за продолженного роста и рецидивов ОГМ. Пациенты с глиомами 3-й и 4-й степени злокачественности (анapластические астроцитомы, глиобластомы, медуллобластомы, эпендимобластомы и др.), а также пациенты с рецидивными опухолями 2-й степени морфологической дедифференцировки (астроцитомы, олигодендроцитомы и др.) нуждаются в специальном послеоперационном лечении в условиях онкологических учреждений [2].

Особенности поведения низкоккачественных глиом оправдывают тактику послеоперационного динамического их наблюдения с назначением лучевой терапии (ЛТ) или химиотерапии (ХТ) по данным нейровизуализационных исследований. При высококачественных глиомах (Grade 3–4) ЛТ является обязательной опцией вне зависимости от степени удаления опухоли. В стандарт послеоперационного лечения глиобластом и анапластических астроцитом входит облучение послеоперационной кисты, остаточной опухоли и 2–3 см неизменной ткани мозга с обязательным включением в объем облучения зоны его отека. ЛТ осуществляется в комплексном лечении эмбриональных новообразований (медуллобластом, ОГМ недифференцированного нейроэктодермального происхождения), внутричерепных эпендимом. После выполнения в максимально возможных объемах хирургического вмешательства многим пациентам показано краниоспинальное облучение [21, 22, 27].

ЛТ рекомендуется осуществлять на линейных ускорителях. Перспективы в улучшении результатов лечения и повышении безопасности облучения связаны с применением конформной ЛТ. При трехмерном планировании и конформном облучении возможно повышение дозы облучения путем лечения локальными полями, без риска повреждения здоровой ткани мозга. Возможность эска-

лации дозы приобретает особую значимость при ЛТ злокачественных глиом головного мозга, поскольку более 90% рецидивов этих новообразований развивается в зоне облучения. Стереотаксическая радиохирургия на установках типа «Гамма-нож» и «Кибер-нож» совмещает принципы стереотаксии (трехмерной локализации цели) с точно сфокусированным потоком радиации. Такая техника позволяет обеспечить концентрацию высокой дозы на объекте-мишени, в то время как окружающие здоровые ткани получают более низкие, практически безвредные дозы. Контактная ЛТ включает в себя ряд методов облучения, при которых источники ионизирующего излучения находятся непосредственно в опухоли или прилежат к ней. Отечественные радиационные онкологи и нейрохирурги получили обнадеживающие результаты применения контактного облучения астроцитарных ОГМ путем имплантации радиоактивных интрастатов в их ложе [2, 14, 18, 28].

Химиотерапия (ХТ) является важным составляющим компонентом лечения высокозлокачественных астроцитом, олигодендроглиом, смешанных глиом, эмбриональных, нейрональных и смешанных нейронально-глиальных опухолей. Системная ХТ используется параллельно с проведением послеоперационной ЛТ и/или в адьювантном режиме. Среди противоопухолевых препаратов доказан лечебный эффект лишь тех, которые проникают через гематоэнцефалический барьер, воздействуют на различные фазы кинетики клеточного цикла опухолевых клеток, и не вызывают при этом серьезных нарушений со стороны ЦНС. Прорывом в медикаментозном лечении внутримозговых опухолей стало локальное применение биodeградирующих синтетических полимеров, насыщенных химиопрепаратами. В результате проведенных в Республике Беларусь экспериментальных и клинических исследований по локальной химиотерапии новообразований цисплатином и цисплатцелом, установлено выраженное их цитостатическое действие с повышением выживаемости прооперированных пациентов [9, 15, 18].

Реабилитация и диспансеризация пациентов, оценка эффективности лечения пациентов

Восстановительное лечение оперированных пациентов предусматривает стимуляцию утраченных функций путем дифференцированных воздействий на церебральные и спинальные нейроны, а также периферический нервно-мышечный аппарат в периоде наибольшей напряженности процессов регенерации – первом месяце хирургического вмешательства. Медикаментозное лечение направлено на предупреждение отека головного мозга и улучшение церебральной гемодинамики. После нормализации жизненно важных функций осуществляются физиотерапевтические процедуры, обеспечивающие антиэкссудативный, сосудорасширяющий, репаративно-регенеративный, трофостимулирующий и миостимулирующий эффекты [8, 25].

Критериями оценки качества и эффективности оказания специализированной нейроонкологической помощи являются послеоперационная летальность, общая и безрецидивная выживаемость, уровень опухолевого ответа. Полный ответ на комбинированное и комплексное лечение – это отсутствие ОГМ на РКТ или МРТ. Частичный ответ – уменьшение размеров опухоли на 50% и более. Прогрессирование болезни – увеличение размеров ОГМ и/или перифокального отека на 25% и более. Стабилизация – прочие состояния. В повседневной практике размер

ОГМ обычно определяют по двум взаимно перпендикулярным диаметрам. Если пятилетняя выживаемость пациентов с дифференцированными, медленно растущими глиомами по данным разных авторов колеблется от 30 до 60%, то при анапластических астроцитомах средняя продолжительность жизни составляет до 1 года у 68%, до 2 лет у 24%, и до 3 лет у 4% пациентов [12, 24].

Система диспансерного наблюдения позволяет своевременно выявлять прогрессирование новообразования и выполнять повторные хирургические вмешательства, а также проводить химиотерапию, лучевую терапию и другие воздействия. При опухолях низкой степени злокачественности (Grade 1–2) МРТ и РКТ в первый год проводятся один раз в полгода, в дальнейшем – один раз в год. При опухолях высокой степени злокачественности (Grade 3–4) – один раз в три месяца в первый год, в дальнейшем – каждые полгода. При глиобластомах первый контрольный осмотр выполняется через месяц после завершения лучевой терапии (МРТ-исследование). Решение о повторном нейрохирургическом вмешательстве (при рецидиве или продолженном росте опухоли) принимается на основании данных морфологического исследования, локализации новообразования, ожидаемой продолжительности жизни, клинического статуса (по шкале Карновского) и возраста пациента [6, 25].

Литература

1. Анализ деятельности нейрохирургической службы РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в 2007–2011 гг. / О. Г. Суконко [и др.] // *Здравоохранение*. – 2012. – № 5. – С. 71–76.
2. Анализ результатов комбинированного комплексного лечения супратенториальных глиом в Республике Беларусь / А. Ф. Смянович [и др.] // *Поленовские чтения : тез. докл. всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 22–24 апр. 2009 г.* / Ассоц. нейрохирургов России, Рос. науч.-исслед. нейрохирург. ин-т. – СПб., 2009. – С. 295.
3. Белова, А. Н. *Нейрореабилитация* / А. Н. Белова. – М. : Антидор, 2002. – 568 с.
4. *Глиомы головного мозга: современное состояние проблемы и пути дальнейших поисков* / Ю. А. Зогуля [и др.] ; ред. Ю. А. Зогуля. – Киев : ЭксОб, 2007. – 632 с.
5. Демиденко, Т. Д. *Основы реабилитации неврологических больных* / Т. Д. Демиденко, Н. Г. Ермакова. – СПб. : Фолиант, 2004. – 299 с.
6. *К проблеме применения традиционных методов восстановительной медицины в реабилитации нейроонкологических больных* / А. Н. Коновалов [и др.] // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры*. – 2008. – № 6. – С. 3–5.
7. Короткевич, Е. А. *Клиническая эпидемиология опухолей головного мозга и этапная медицинская помощь нейроонкологическим больным* / Е. А. Короткевич, А. Ф. Смянович, В. С. Терехов // *Неврология и нейрохирургия в Беларуси*. – 2010. – № 4. – С. 86–97.
8. Короткевич, Е. А. *Реабилитация пациентов в раннем послеоперационном периоде хирургического лечения опухолей и сосудистых поражений головного мозга* / Е. А. Короткевич, Н. И. Нечипуренко, Г. В. Зобнина // *Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. тр. / Науч.-исслед. ин-т неврологии, нейрохирургии и физиотерапии ; под ред. С. А. Лихачева*. – Минск, 2010. – Вып. 13. – С. 53–59.
9. *Локальная химиотерапия нейроэпителиальных опухолей головного мозга* / Е. А. Короткевич [и др.] // *Неврология и нейрохирургия в Беларуси*. – 2009. – № 4. – С. 58–65.
10. Медяник, И. А. *Ранняя диагностика и комбинированное лечение опухолей головного мозга* / И. А. Медяник, А. П. Фраерман // *Журн. неврологии и психиатрии*. – 2008. – Т. 108, № 12. – С. 71–74.
11. *Методы интраоперационного контроля при удалении внутримозговых опухолей головного мозга* / М. С. Малкаров [и др.] // *Журн. вопр. нейрохирургии*. – 2010. – № 3. – С. 20–25.

12. Олюшин, В. Е. Современный классификационный подход к опухолям центральной нервной системы / В. Е. Олюшин, А. Ю. Улитин, Д. Е. Мацко // Журн. вопросы нейрохирургии. – 2008. – № 2. – С. 45–49.

13. Позитронно-эмиссионная томография в диагностике продолженного роста опухолей головного мозга / Т. Ю. Скворцова [и др.] // Журн. вопр. нейрохирургии. – 2005. – № 2. – С. 3–7.

14. Пятилетний опыт применения установки «GammaKnife» для радиохирургического лечения интракраниальных объемных новообразований / А. В. Голанов [и др.] // Радиц. онкология и ядер. медицина. – 2011. – № 1. – С. 30–42.

15. Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых: [печ. в соответствии с решением XVIII пленума правления Ассоц. нейрохирургов России] / А. Н. Коновалов [и др.] – Москва, 2009. – 12 с.

16. Танин, А. Л. Клиническая эпидемиология новообразований головного мозга в Республике Беларусь и некоторые аспекты организации нейрохирургической помощи / А. Л. Танин, В. С. Терехов // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. С. А. Лихачева. – Минск, 2010. – Вып. 13. – С. 177–188.

17. Терехов, В. С. Этапное лечение и клинико-эпидемиологический мониторинг опухолей, артериальных аневризм и артериовенозных мальформаций головного мозга в Республике Беларусь : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.18 / В. С. Терехов ; Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии. – Минск, 2011. – 21 с.

18. Химиолучевая терапия мультиформной глиобластомы головного мозга / А. В. Смолин [и др.] // Фарматека. – 2011. – № 7. – С. 41–49.

19. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2004–2007 // Central Brain Tumor Registry of the United States [Electronic resource]. – 2011. – Mode of access : <http://cbrtus.org/2011-NPCR-SEER/WEB-0407-Report-3-3-2011.pdf>. – Date of access : 25.09.2011.

20. Henson, J. W. Brain tumor imaging in clinical trials / J. W. Henson, S. Ulmer, G. J. Harris // Amer. J. of Neuroradiology. – 2008. – Vol. 29, Iss. 3. – P. 419–424.

21. High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma: a historical comparison / M. Tanaka [et al.] // The Lancet Oncology. – 2005. – Vol. 6, Iss. 12. – P. 953–960.

22. Kellie, S. J. Primary chemotherapy for intracranial germ cell tumors / S. J. Kellie // J. of Clinical Oncology. – 2004. – Vol. 22, Iss. 5. – P. 846–853.

23. Merchant, T. E. Ependymoma: new therapeutic approaches including radiation and chemotherapy / T. E. Merchant, M. Fouladi // J. of Neurooncology. – 2005. – Vol. 75, Iss. 3. – P. 287–289.

24. Modulation on the blood-brain barrier in oncology: therapeutic opportunities for the treatment of brain tumors / E. M. Kemper [et al.] // Cancer Treatment Rev. – 2004. – Vol. 30, Iss. 5. – P. 415–423.

25. Pattern of care for adults with newly diagnosed malignant glioma / S. M. Chan [et al.] // JAMA : the J. of the Amer. Med. Assoc. – 2005. – Vol. 293, Iss. 5. – P. 557–564.

26. Radiosurgery : the VIth Intern. Stereotactic Radiosurgery Soc. Meeting, Brussels, 11–15 Sept. 2005 / ed. D. Kondziolka. – Basel [etc.] : Karger, 2006. – 284 p. – (Radiosurgery ; vol. 6).

27. Radiotherapy for high-grade gliomas. Does altered fractionation improve the outcome? / C. Nieder [et al.] // Strahlentherapie u. Onkologie. – 2004. – Vol. 180, Iss. 7. – P. 401–407.

28. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma / R. Stupp [et al.] // The New England J. of Medicine. – 2005. – Vol. 10, Iss. 352. – P. 987–996.

29. The use of 5-aminolaevulinic acid as a photosensitizer in photodynamic therapy and photodiagnosis / C. J. Kelly [et al.] // Photochemical a. Photobiological Sciences. – 2002. – Vol. 1, Iss. 3. – P. 158–168.

30. 12 years` experience with intraoperative radiotherapy [IORT] of malignant gliomas / P. Schueller [et al.] // Strahlentherapie u. Onkologie. – 2005. – Vol. 181, Iss. 8. – P. 500–506.