

ХИРУРГИЯ И КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА – ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

В.Е. Олюшин, А.Ю. Улитин

ФГУ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова Росмедтехнологий

Улитин Алексей Юрьевич, д-р мед. наук,
заместитель директора по научной и лечебной работе,
191014, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12,
тел. 8 (812) 954-21-90,
e-mail: ulitinaleks@mail.ru

Представлены данные по эпидемиологии опухолей головного мозга, а также современные представления о возможностях хирургии и комплексного лечения новообразований в РНХИ имени профессора А.Л. Поленова. Результаты анализа послеоперационной летальности за более чем восьмидесятилетний период изучения проблемы свидетельствуют о значительных достижениях современной нейрохирургии в лечении нейроонкологических больных.

Ключевые слова: нейроонкология, нейрохирургия, комплексное лечение глиом головного мозга.

SURGICAL AND COMPLEX TREATMENT OF BRAIN GLIOMAS - PAST, PRESENT AND FUTURE

V.E. Olyushin, A.Yu. Ulitin

Russian Polenov Neurosurgical institute

Epidemiology and modern data of surgical and complex treatment of brain gliomas in Russian Polenov Neurosurgical Institute are presented. Results of analysis of postoperation mortality in patients with brain gliomas over the 80-th years period is evidence of significant progress in brain tumours neurosurgery.

The key words: neurooncology, neurosurgery, complex treatment of brain gliomas.

Введение

Первичные опухоли головного мозга в структуре общей онкологической заболеваемости занимают сравнительно небольшое место (1-2%), но экономический, моральный и социальный ущерб, который они наносят обществу, огромен [4,9,20,21]. Среди взрослого населения Российской Федерации распространенность первичных опухолей головного мозга составляет от 7,0 до 13,9 на 100 000 населения в год [8,6,1], и ежегодно в нашей стране появляются 15-20 тыс. новых пациентов с первичными интракраниальными новообразованиями.

Отсутствие стандартных методов и единых показателей по исчислению частоты заболеваемости первичными опухолями головного мозга не позволяет в последнее время иметь достаточное представление об истинной частоте заболеваемости населения в нашей стране. Это объясняется отсутствием единого нейроонкологического ре-

гистра, разобщенностью нейроонкологии и общей онкологии, затрудняющих оказание своевременной специализированной медицинской помощи больным первичными опухолями головного мозга, а также дальнейшему их лечению и диспансерному наблюдению.

Распространенность метастатических опухолей в мозг еще больше, чем первичных. Считается, что метастазы в головной мозг возникают в 20-40% случаев у онкологических больных, а по данным секционных исследований эта цифра возрастает до 70% [16,17]. По данным регистра опухолей центральной нервной системы в США (CBTRUS) в 2004г. было зарегистрировано 41100 новых случаев первичных опухолей головного мозга, а по данным Американского онкологического общества ежегодно выявляется более 170000 пациентов, большинство из которых имеют вторичное поражение мозга. По данным большинства исследователей в разных

странах частота как первичных опухолей головного мозга, так и метастатических поражений увеличивается ежегодно на 10% [17,14]. Вышеизложенное определяет огромное внимание к данной проблеме не только клиницистов (нейрохирургов, онкологов, радиологов, химиотерапевтов), но и организаторов здравоохранения.

Нейроонкология стоит особняком в онкологии, поскольку развитие опухолей происходит в пределах центральной нервной системы, ограниченной гематоэнцефалическим барьером, предотвращающим экстракраниальное метастазирование, но одновременно затрудняющим их комплексное системное лечение. Метастазирование опухолей головного и спинного мозга в другие органы и ткани происходит чрезвычайно редко, в то же время распространение по ликворным путям является весьма характерной особенностью некоторых групп опухолей (эпендимома, медуллобластома, герминома).

Хирургическое лечение опухолей головного мозга разделяется на два больших раздела: один посвящен немозговым опухолям (менингиомы, невриномы, хемодектомы, а также аденомы гипофиза, хотя по классификации 2007г. последние отнесены к опухолям эндокринной системы), а другой - внутримозговым опухолям, подавляющее большинство которых составляют глиомы.

Лечение немозговых опухолей является, как правило, чисто хирургической задачей, решение которой состоит в разработке и применении современной микрохирургической техники, а также новых рациональных хирургических доступов к опухолям, создании новых хирургических инструментов и совершенствовании анестезиологического обеспечения операций и послеоперационного ведения больных. В настоящее время у подавляющего большинства пациентов с экстракраниальными новообразованиями опухоль может быть удалена радикально (в 90-95% случаев) с минимальной летальностью, не превышающей 1-3% и с низкой частотой послеоперационных осложнений. Частота рецидивов у данной группы пациентов обычно не превышает 10-12%, а качество жизни остается высоким, и не менее 50-60% из них возвращаются к трудовой деятельности [7]. Эти результаты резко контрастируют с результатами лечения третьей четверти XX столетия, когда летальность среди больных данной группы составляла 30-40%, а число радикальных оперативных вмешательств не превышало 70%.

Что касается проблемы лечения больных первичными внутримозговыми опухолями, среди которых глиомы составляют 40-60% (более половины из них представлены злокачественными формами), то до настоящего времени она остается нерешенной, поскольку представляет даже не хирургическую, а общебиологическую задачу, решение которой не может быть найдено хирургическим путем. Несмотря на значительные усилия ученых и клиницистов, ощутимые результаты лечения больных злокачественными глиальными опухолями на протяжении последних десятилетий

отсутствуют. Средняя продолжительность жизни пациентов составляет 8-12 мес. (за последние 30 лет она увеличилась на 1,5-2 мес., этот же показатель у пациентов с рецидивным метастатическим раком груди с 1979г. увеличился с 15 до 58 мес.), а 5-летняя выживаемость не превышает 4-7%, что значительно меньше, чем у больных с распространенными метастазами меланомы [8,12,19]. Следует подчеркнуть, что эти показатели являются самыми низкими в онкологической практике.

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние годы в некоторых регионах России (Санкт-Петербург, Татарстан, Ставропольский край, Ленинградская область, Калининградская область) в рамках программы, существующей в РНХИ им. проф. А.Л.Поленова, выявили низкий уровень диагностики и организации медицинской помощи пациентам с опухолями головного мозга. Распространенность первичных интракраниальных новообразований составила от 7 до 13,9 на 100 000 населения, однако наиболее точной следует считать последнюю цифру, поскольку она учитывает опухоли, выявленные на аутопсии. Установлено, что около половины всех первичных опухолей мозга выявляются после смерти, и пациенты не получают соответствующей терапии [8,1].

О неудовлетворительном уровне диагностики свидетельствует тот факт, что 70% больных имеют опухоль размерами более 5 см и поступают в нейрохирургические стационары в состоянии декомпенсации или выраженных клинических проявлений, что отрицательно влияет на исход заболевания. Время, прошедшее от момента обращения пациента к врачу до установления правильного диагноза у большинства из них составляет 6-8 мес. [8].

Одним из приоритетных направлений в нейроонкологии является хирургия опухолей основания черепа (менингиомы, вестибулярные шванномы, хемодектомы, хордомы). За последние годы отделение нейроонкологии Института им. проф. А.Л.Поленова достигло значительных успехов в этой области, и, в первую очередь, этому способствовало развитие микрохирургической техники и применение во время операций современной аппаратуры и новых диагностических методов. Увеличилась радикальность оперативных вмешательств, послеоперационная летальность не превышает 2,5-3%, снизилось число послеоперационных осложнений.

Появилась возможность оказывать хирургическую помощь пациентам со злокачественными опухолями краниофациальной локализации или с опухолями основания черепа с выраженным экстракраниальным ростом. Опухоли данной группы обычно поражают несколько анатомических регионов, вовлекают в неопластический процесс черепные нервы и магистральные сосуды, однако склонны к местному распространению и редко дают отдаленные метастазы. Это позволяет достичь излечения (или стойкого хорошего результата) путем радикального удаления новообразования, используя трансфасциальные подходы или методы блок-резекции. В отделении хирургии опухолей головного и спинного

мозга в течение последних 5 лет оперировано 34 пациента с подобной патологией. Тотальное удаление опухолей выполнено у 76,4%, послеоперационная летальность составила 3,7% [3].

Отдельный раздел нейроонкологии представляет хирургия гигантских аденом гипофиза (АГ). Несомненно, основным доступом для удаления АГ в настоящее время является трансфеноидальный доступ в различных модификациях. Однако, несмотря на успехи трансфеноидальной хирургии, многие нейрохирурги считают предпочтительным для удаления гигантских АГ транскраниальные доступы [5,15].

Существует ряд ситуаций, при которых удаление гигантской АГ предпочтительней проводить, используя транскраниальный доступ (одновременно они являются противопоказанием к выполнению трансфеноидального подхода): острый синусит, «целующиеся» («kissing») сонные артерии, опухоли типа песочных часов, имеющие выраженный супраселлярный рост при небольших размерах турецкого седла, наличие фиброзных супраселлярных масс, экстензия в среднюю, переднюю и заднюю черепные ямки, выраженная дуральная инвазия, многоузловые формы опухоли.

В нейрохирургическом институте им. проф. А.Л.Поленова накоплен большой опыт хирургического лечения гигантских АГ. За период 1986-2004 гг. было прооперировано 296 пациентов с использованием различных транскраниальных доступов. Послеоперационная летальность при гигантских АГ составила 5,4%. Пациентам с инвазивным ростом опухоли и при неполном ее удалении проводилась лучевая терапия СОД 50 Гр. Частота рецидивов при этом составила 17,1%. 95,2% пациентов имели качество жизни по шкале Карновского более 70 баллов.

Комплексная терапия злокачественных глиальных опухолей является одним из основных направлений работы отделения. В последние 5 лет применение стандартной схемы лечения у больных с мультиформной глиобластомой, включающей максимальную резекцию опухоли, лучевое лечение СОД 60 Гр и химиотерапию темозоламидом позволило увеличить среднюю выживаемость до 14,2 месяцев [18]. Ассоциацией нейрохирургов России были разработаны стандарты, опции и рекомендации в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых (2005), а приказ Минздравсоцразвития РФ № 453 от 2.06.2006г. включил темозоламид в стандартную схему лечения злокачественных глиом, однако комплексная терапия у большинства пациентов со злокачественными глиомами не проводится. По данным эпидемиологических исследований в различных регионах РФ лучевое лечение проводится лишь половине больных, а химиотерапевтическое - в 2,2-13,6% [8,1]. Справедливости ради отметим, что S. Chang с соавт. (2005) проанализировали деятельность 52 клинических центров в США в 1997-2000 гг. и установили, что принятые стандарты в лечении глиом выполняются не в полном объеме: лучевая терапия проводилась 87%, а химиотерапия - 54% больных.

Мотивация исследования

Неудовлетворительные результаты лечения этой группы больных заставляют искать и разрабатывать новые, более эффективные методы борьбы с опухолями. Перспективными направлениями следует считать развитие молекулярной генетики с верификацией маркеров прогноза и терапевтической чувствительности глиом, поиск новых мишеней воздействия на опухолевый рост (в первую очередь на различные звенья ангиогенеза), применение генной терапии, разработку различных методов иммунотерапии на основе создания противоопухолевых вакцин.

Материалы и методы

Обнадеживающие результаты получены при использовании в лечении злокачественных глиом препарата AP 12009, вводимого в опухоль в течение 6 мес. (отделение участвовало в рандомизированном исследовании эффективности препарата у пациентов с мультиформными глиобластомами). Данный препарат специфически ингибирует трансформирующий фактор роста TGF-b2, который определяет ключевые механизмы роста опухоли: иммуносупрессию, метастазирование, ангиогенез и пролиферацию. Средняя продолжительность жизни составила 46,1 недели, что значительно выше, чем при стандартном лечении [10].

Активация специфического и неспецифического противоопухолевого иммунного ответа давно рассматривается как потенциально эффективный путь борьбы с опухолевыми заболеваниями. Появление технологии получения дендритных клеток, способных к индукции противоопухолевого иммунитета, дает возможность создания нового поколения вакцин.

Результаты и обсуждение

В нашем отделении совместно с лабораторией клеточной биологии Санкт-Петербургского института ядерной физики им. Б.П.Константинова разработана оригинальная методика иммунотерапии на основе противоопухолевой вакцины больных злокачественными глиомами (патент № 2192263 от 10.10.2002 г.). Пятилетний опыт применения метода показал его определенный терапевтический потенциал и дает повод для продолжения исследований в данном направлении.

Исследуются возможности фотодинамической терапии, которая хорошо зарекомендовала себя при узловых формах глиальных опухолей. Фотодинамическая терапия оказывает прямое цитотоксическое действие на ткань опухоли, а также обладает рядом других фотохимических эффектов, среди которых можно выделить антиангиогенный, противовоспалительный, иммунологический и противовирусный.

Одним из потенциальных преимуществ этого метода лечения является избирательность действия ФДТ на опухолевую ткань. Она зависит от различия концентрации фотосенсибилизатора в опухоли и нормальной ткани, а также от ограниченного проникновения света в биологический материал.

Фотодинамическая терапия является относительно безопасной методикой, позволяющей интраоперационно воздействовать на остаточный объем опухолевых клеток, расположенных в перифокальной зоне.

Короткое время, необходимое для выведения препарата, позволяет свести к приемлемому минимуму ограничение режима инсоляции в послеоперационном периоде и допускает возможность начала проведения лучевой терапии на 3-4-й неделе после оперативного вмешательства.

Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении низкодифференцированных глиальных опухолей супратенториальной локализации позволяет увеличить продолжительность безрецидивного периода у данной категории больных.

Представляют интерес сравнительные результаты послеоперационной летальности трех серий больных с опухолями головного мозга (табл.1), наглядно иллюстрирующие достижения нейрохирургии за длительный период существования института.

Таблица 1

Послеоперационная летальность у больных первичными опухолями головного мозга за период 1926–2007 гг.

Локализация опухоли	Послеоперационная летальность, %		
	1926-1976 гг.	1976-1995 гг.	2003-2007 гг.
Глиомы полушарий большого мозга	35,2	6,5	1,8
Опухоли области турецкого седла	19,9	5,0	1,3
Опухоли боковой цистерны моста	25,6	8,2	3,2
Менингиомы	36,0	3,5	1,9
Внутрижелудочковые опухоли	50,7	7,6	0,9

В современном мире отмечается постоянный рост онкологической заболеваемости. Этому способствуют ухудшение экологической обстановки на планете, появление в жизни человека огромного количества новых химических веществ, а также достижения современной медицины, приведшие к увеличению продолжительности жизни. Увеличение числа первичных (и в еще большей степени вторичных) опухолей головного мозга ставит перед нейрохирургами, радиологами, химиотерапевтами и организаторами здравоохранения новые задачи, направленные не только на радикальное удаление опухоли и проведение необходимого комплексного лечения, но и на сохранение высокого качества жизни и социальной адаптации пациентов.

Выводы

1. Для улучшения организации специализированной и квалифицированной медицинской помощи нейроонкологическим больным необходимо

более четкое взаимодействие всех звеньев создаваемой в стране многоэтапной федеральной программы по онкологии.

2. Разработанный в институте нейроонкологический регистр первичных опухолей головного мозга при широком его внедрении позволит более полноценно учитывать распространенность опухолей, их клинические проявления, динамику течения заболевания, результаты хирургического вмешательства и адьювантной терапии, а также качество жизни больных.

Список литературы

1. Гуляев Д.А., Олюшин В.Е., Чеботарев С.Я., Калакутский Н.В. Хирургическое лечение опухолей яремного отверстия: Российско-японский нейрохирургический симпозиум. Программа и статьи. – СПб, 2008. – С. 61-70.
2. Двойрин В.В., Озерова Т.Н., Гулая В.И., Максимова В.Г. Состояние учета онкологических больных в СССР, 1985 // *Вопр. онкол.* - 1990. - №2. - С. 51-72.
3. Кадашев Б.А., Кутин М.А., Калинин П.Л. и др. Сравнительная оценка результатов хирургического лечения пациентов с аденомами гипофиза, инфильтрирующими кавернозный синус, с применением различных хирургических методик // *Вопросы нейрохирургии.* - 2004. - №3. - С. 14-17.
3. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Кондратьев А.Н. Внутричерепные менингиомы. – СПб, 2001. – 555 с.
4. Annegers J.F., Srhoenberg B.S., Okazaki П., Kurland L.T. Epidemiologic study of primary intracranial neoplasms // *Arch.Neurol.* - 1981. - Vol. 38. - №4. - P. 217-219.
5. Bogdahn U., Maphapatra A.K., Olushin V.E. et al. Targeted therapy with AP 12009 for recurrent or refractory high-grade glioma: results update of phase II B. Study 8-th Meeting the European association for Neurooncology. – Barselona, 2008. – P. 8.
6. Chang S.M., Parney I.E., Huang W. et al. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293. - №5. - P. 557-564.
7. Dear K.B.G., Loeffler J.S. et al. Metaanalysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adult // *Cancer.* - 1993. - Vol. 71. – P. 2585-2597.
8. Dolenc V.V. Transcranial epidural approach to pituitary tumors extending beyond the sella // *Neurosurg.* - 1997. - Vol. 41. - P. 542-552.
9. Higlmass U., Kulldorff M., Wahlqvist Y., bannering B. Increased incidence rates but no spare-time clustering brain tumors // *Cancer.* - 1999. - J. 85. - №9. - P. 2077-2090.
10. Jane J.A., Laws E.R. The surgical management of pituitary adenomas in series of 3093 patients // *J.Am. Coll.Surg.* - 2001. - №193. - P. 651-659.
11. Posner J.B. Management of brain metastases // *J.B. Posner // Rev. Neurol (Paris)* . – 1992. - №148. - P. 477-487.
12. Sawaya R. Metastatic brain tumors 17. Sawaya, R.K. Bindal // *Brain Tumors. An Encyclopedic Approach / Eds.: A.H. Kaye, E.R. Laws.* – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995. - P. 923-946.

13. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // N Engl.J.Med. – 2005 - Vol. 10. - № 352. - P. 987-996.
 14. Stewart L.A. Glioma meta-analysis trialists (GMT) Group: chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and metaanalysis of individual data from 12 randomised trials // Lancet. - 2002. - № 359 – P. 1011-1018.
 15. Walker W.D. Oncology of the nervous system. – Boston, 1983. - P. 1-29.
 16. Walker A.E., Robins T., Weineld E.D. Epidemiology of brain tumours: the national survey of intracranial neoplasms // Neurology. - 1985. - Vol. 35. - №2. - P. 219-226.
-