

НЕЙРООНКОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

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

Резюме. В статье представлен обобщенный анализ актуальных задач, направлений исследований, достижений и перспектив повышения эффективности диагностики, лечения, адаптации и повышения качества жизни больных с опухолью головного мозга.

Как свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований, в течение последних 10–20 лет отмечена тенденция неуклонного роста заболеваемости первичными и метастатическими опухолями головного мозга (ОГМ). Заболеваемость первичными доброкачественными и злокачественными ОГМ в развитых странах в настоящее время составляет 10,9–14,0 на 100 000 населения. В значительно большей степени прогрессирует заболеваемость метастатическими ОГМ, показатели которых в различных странах в 2–4 раза превышают таковые при первичных опухолях. Статистические данные о заболеваемости первичными ОГМ в Украине, представленные в бюллетене национального канцер-регистра Украины, включают сведения только о злокачественных новообразованиях. Согласно информативным материалам, опубликованным в бюллетене национального канцер-регистра Украины в 2005 г., заболеваемость злокачественными ОГМ составляет приблизительно 4,6 на 100 000 населения. Данные о заболеваемости первичными доброкачественными опухолями и метастатическими ОГМ, которые ежегодно выявляют в Украине, в бюллетене национального канцер-регистра не регистрируются, что в значительной степени искажает истинную картину распространенности нейроонкологической патологии. Вместе с тем для планирования перспективных научных исследований фундаментального и прикладного характера по актуальным направлениям нейроонкологии, для определения необходимого объема финансирования научных разработок, подготовки высококвалифицированных кадров в соответствии с потребностью по специальности, обеспечения нейроонкологической службы оптимальным арсеналом современных диагностических и передовых лечебных технологий, медикаментозных средств эффективного сопровождения всех этапов лечения больных онкологического профиля следует обладать полноценной реальной статистической информацией о заболеваемости ОГМ в Украине. В этой связи одной из первостепенных задач нейроонкологии является разработка и создание «Украинского регистра опухолей мозга», включающего, кроме общих показателей заболеваемости доброкачественными и злокачественными опухолями, данные о их гистоструктуре, локализации, продолжительности жизни, смертности, распределении больных по полу, возрасту, региону проживания.

Регистрируемый согласно эпидемиологическим исследованиям и статистическим данным рост заболеваемости ОГМ обусловлен рядом факторов. Среди них — ухудшение экологической обстановки на планете (в индустриально развитых странах злокачественные опухоли выявляют чаще, чем в странах с экологически более «чистой» природной окружающей средой); увеличение средней продолжительности жизни, что в социальном аспекте следует рассматривать как положительный фактор. Однако в связи с увеличением продолжительности жизни закономерно увеличивается численность населения в возрасте старше 60 лет. Установлено, что частота возникновения ОГМ (главным образом злокачественных) повышается у лиц пожилого и старческого возраста, причем в возрасте старше 60 лет с каждыми последующими 10 годами жизни на несколько порядков повышается вероятность возникновения опухоли, что обусловлено общебиологическими принципами развития и старения человеческого организма. В высокоразвитых в социально-экономическом отношении странах с большей средней продолжительностью жизни, составляющей 75–85 лет, регистрируют и более высокие показатели заболеваемости ОГМ. Существенный подъем статистических показателей заболеваемости ОГМ в определенной степени связан с разработкой, внедрением в клиническую практику, широким распространением и общедоступностью таких современных методов ранней диагностики опухолевого процесса, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ). Значительное увеличение количества больных с метастатическими ОГМ обусловлено как общим ростом заболеваемости злокачественными опухолями разных органов, так и увеличением продолжительности жизни этих больных в результате применения передовых медицинских технологий и более совершенных методов лечения, что в целом увеличивает период для возможного дальнейшего прогрессирования заболевания и метастазирования опухолевого процесса из основного очага в другие органы, включая головной мозг. Определенное влияние на статистические показатели частоты выявления ОГМ оказывает возросший уровень общей культуры и санитарного просвещения населения, степень обеспеченности прохождения профилактических медицинских осмотров. Нельзя исключить и психологический фактор онконастороженности населения, ак-

тивизирующий обращаемость в лечебно-диагностические учреждения.

На современном этапе развития нейроонкологии отсутствуют регламентированные меры профилактики заболеваемости первичными ОГМ, не разработаны достоверные пути предупреждения метастатического опухолевого поражения мозга. В научной медицинской литературе рассматриваются вопросы возможного риска возникновения ОГМ во взаимосвязи с такими «отрицательными» факторами, как воздействие электромагнитных полей при использовании бытовых электроприборов, влияние излучения сотовых телефонов, рентгенизлучения (при частых рентгенологических исследованиях), табакокурение, употребление продуктов с повышенным содержанием нитратов. Однако эти предполагаемые «отрицательные» факторы не подтверждены с точки зрения доказательной медицины. Таким образом, реальных перспектив снижения заболеваемости ОГМ в ближайшем будущем по всем прогнозам не предвидится.

60% первичных ОГМ являются злокачественными, 40% — доброкачественными. Соотношение показателей заболеваемости первичными ОГМ у лиц мужского и женского пола составляет 1,1:1,0. Первичные злокачественные ОГМ составляют около 1,4% всех выявляемых злокачественных опухолей различных органов и систем. Источником метастатических ОГМ у мужчин в 80% случаев является рак легких, толстой кишки и почек, а у женщин — рак груди, легких, толстой кишки и меланомы.

Современный этап развития нейроонкологии характеризуется проведением широкомасштабных фундаментальных биомедицинских исследований. В научном плане значительно расширились наши представления по проблеме онкогенеза, который рассматривают с позиций молекулярной биологии, генетики, биохимии. Всесторонне исследуют иммунную систему организма и ее роль в опухолевом росте, изучают вопросы регуляции пролиферации опухолевых клеток, ангиогенеза, апоптоза, некрозообразования, изучают механизмы формирования лекарственной устойчивости опухолей. Научный интерес представляют результаты исследований состояния перекисного окисления липидов и проантиоксидантного статуса у больных с ОГМ. Специального изучения требуют исследования особенностей метаболизма негемового железа при наиболее распространенных, а именно глиальных ОГМ.

В клинической практике эффективность лечения больных с ОГМ во многом предопределяется возможностями их ранней диагностики. Передовые достижения медицинской и вычислительной техники существенно изменили потенциальные возможности диагностических методологий, используемых в современной нейроонкологии. Качественно новый уровень диагностических исследований при ОГМ обеспечивается с применением КТ, МРТ, МР-ангиографии, МР-спектроскопии, МР-картирования, МР-термографии, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), ОФЭКТ. Результаты проведенных

исследований позволяют с высокой степенью достоверности установить диагноз опухолевого поражения головного мозга и получить диагностическую информацию, всесторонне характеризующую опухоль, а именно: данные о локализации, размерах, гистоструктуре (требуется обязательное микроскопическое подтверждение), о характере роста, распространении, степени поражения смежных мозговых структур и других анатомических образований, васкуляризации, источниках кровоснабжения, денситометрических характеристиках, характере перифокальных реакций, степени смещения срединных структур и симптомах вклинения мозга, степени выраженности гидроцефалии, уровне окклюзии ликворных путей, наличии или отсутствии кистозного компонента, некрозообразования, признаках кровоизлияния в ткань опухоли.

На основании полученных данных представляется возможным оптимизировать тактику лечения при ОГМ и провести адекватное хирургическое вмешательство (как наиболее радикальный метод лечения, направленный на удаление опухоли и устранение фактора внутричерепной гипертензии), лучевую терапию (ЛТ), химиотерапию (ХТ), иммунотерапию, интенсивную или поддерживающую терапию.

В современной нейрохирургии предъявляются высокие требования к проведению хирургических вмешательств при ОГМ, техническое обеспечение которых предполагает использование стереоскопических микроскопов, навигационных комплексов, систем мониторинга этапов операции в режиме реального времени, интраоперационной МРТ, общедоступной визуализации регистрируемой информации. В настоящее время разрабатываются вопросы роботизации проведения основных этапов удаления ОГМ, а также создания виртуальных систем планирования хода и прогнозирования результатов операции.

Стандарты проведения операций при опухолях центральной нервной системы состоят в следующем: обязательное интраоперационное использование передовых хирургических технологий; реализация принципа безопасности операции; обеспечение высокой точности инструментальных микрохирургических манипуляций с минимизацией хирургической травмы; максимальная анатомическая и функциональная сохранность смежных мозговых структур, артериальных сосудов и венозных коллекторов; предупреждение развития или усугубления неврологического дефицита; улучшение качества жизни оперированных больных.

Мини-инвазивные операции на головном мозге при его опухолевом поражении проводят главным образом с использованием микрохирургической, эндоскопической, ультразвуковой техники и увеличительной оптики.

Принципиально новые возможности хирургического лечения ОГМ открываются с применением лазерных технологий. При лазерном удалении ОГМ в качестве энергисточника «разрушающего» воздействия на опухолевую ткань используют излучение не-

одимового-АИГ лазера ($\lambda = 1,06$ мкм), углекислотного лазера ($\lambda = 10,6$ мкм), гольмиевого-АИГ лазера ($\lambda = 2,1$ мкм), диодного лазера ($\lambda = 0,808-0,98$ мкм). Интраоперационное применение лазерных технологий основано на использовании термических эффектов взаимодействия высокоэнергетического лазерного излучения с биологическими тканями с обеспечением процессов лазерного рассеяния, лазерной коагуляции, лазерной vaporизации и лазерной абляции. Преимущества метода лазерной микрохирургии ОГМ состоят в высокой степени точности манипуляций, строгой локальности и дозированном воздействии лазерного излучения, прямой беспрепятственной визуализации зоны оперативного вмешательства, исключении фактора инструментального механического контакта с биологическими тканями, отсутствии электромагнитного поля при лазерном воздействии с возможностью проведения непрерывного интраоперационного функционального мониторинга, обеспечении надежного тщательного гемостаза и бактерицидного эффекта, что в совокупности позволяет при условиях снижения травматичности операции повысить степень радикальности удаления опухоли.

В Институте нейрохирургии им. А.П. Ромоданова АМН Украины разработан и внедрен в клиническую практику метод интраоперационной лазерной термодеструкции (ЛТД) ОГМ, который основан на локальном повышении температуры опухолевой ткани с целью ее «разрушения» без хирургической травматизации окружающих мозговых структур. Применение метода является наиболее эффективным при глиальных опухолях глубинной локализации, а также опухолевом поражении функционально значимых и жизненно важных структур мозга.

В настоящее время в клинической нейроонкологии применяют следующие способы проведения ЛТД: интраоперационная ЛТД зон опухолевой инфильтрации стенок ложа удаленной опухоли; интраоперационная ЛТД участков опухолевой ткани, распространяющихся в критические зоны мозга; интраоперационная селективная ЛТД гиперваскуляризированных опухолей. Разрабатывается метод стереотаксической КТ (или МРТ), управляемой интерстициальной ЛТД глубинно расположенных ОГМ.

Альтернативу «открытым» хирургическим вмешательствам при ОГМ составляет стереотаксическая радиохирurgia, которую проводят с помощью гамма-ножа, линейного акселератора или циклотрона путем прецизионного воздействия на опухолевый очаг излучения в высокой дозе с минимальным лучевым «повреждением» смежных мозговых структур. Метод стереотаксической радиохиргии, применяемый при опухолях, диаметр которых не превышает 3 см, расположенных в труднодоступных для хирургического удаления глубинных отделах и «критических» зонах мозга, является высокоэффективным как при доброкачественных (невринома, менингиома, пинеалома, аденома гипофиза), так и внутримозговых злокачественных ОГМ и метастазах рака.

Ключевую роль в *комплексном лечении при ОГМ*, а также при неполном удалении и рецидивах доброкачественных опухолей играет ЛТ, которая располагает методами гипер- и гипофракционирования, ускоренного и динамического фракционирования. Пространственно-временная оптимизация проведения ЛТ предусматривает высокую степень индивидуализации режимов фракционирования и объемов облучения с учетом гистологической структуры опухоли, особенностей развития и стадии опухолевого процесса, клинических проявлений заболевания, соматического статуса и состояния больных, ответной реакции на облучение. Однако стандартно используемое в радиологических клиниках Украины традиционное наружное облучение при ОГМ вызывает ряд отрицательных побочных эффектов. В современной зарубежной нейроонкологической практике в экономически развитых странах радиологическое лечение больных, оперированных по поводу злокачественных ОГМ, с высокой степенью эффективности проводят с использованием линейных ускорителей, приобретение которых для специализированных онкологических учреждений Украины крайне важно предусмотреть в рамках задекларированной национальной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями».

К методам ЛТ ОГМ относят и брахитерапию, которую осуществляют с помощью имплантируемых в опухоль радиоактивных источников (Иридий-192, Йод-125, Палладий-103).

Заслуживает внимания метод фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных ОГМ, принцип противоопухолевого эффекта которой состоит в способности ряда химических агентов (фотосенсибилизаторов) селективно накапливаться в опухолевой ткани и под воздействием низкоинтенсивного лазерного излучения генерировать синглетный кислород, действие которого приводит к избирательному некрозу опухоли.

Новые перспективы в лечении при ОГМ открывает метод бор-нейтронзахватной терапии (БНЗТ). Концептуально метод БНЗТ основан на целенаправленной доставке линейной энергии излучения высокой интенсивности непосредственно к опухолевым клеткам с целью их разрушения. Механизм селективного энергетического деструктивного воздействия на клетки опухоли обеспечивается за счет их предварительного насыщения изотопом бора (^{10}B) с последующим нейтронным облучением опухолевой ткани. В результате реакции взаимодействия, а именно «захвата» изотопом бора нейтронов, образуется ядро ^4He (α -частица) и ядро отдачи ^7Li с высокой ионизирующей способностью, которые разрушают опухолевые клетки. Так как обе частицы имеют малый «пробег» (в сумме не превышающий 14 мкм), разрушение клеток происходит только в пределах опухолевой ткани, насыщенной изотопом бора, без повреждающего воздействия на клетки окружающих тканей мозга. Метод БНЗТ с использованием атомных реакторов применяют в клинической практике в США, Японии, Финляндии. Для проведения БНЗТ планируется использование атомных реакторов в Ита-

лии, Чехии, Аргентине, Португалии, Бразилии. В Украине исследования по разработке проблемы БНЗТ злокачественных опухолей можно проводить на базе Института ядерных исследований НАН Украины.

К наиболее масштабным исследованиям по проблеме онкогенеза, как это представляется на сегодняшний день, следует отнести изучение опухоли (опухолевого процесса) с позиций молекулярной генетики. С целью изучения механизмов инициации и прогрессии опухолей, причинных факторов, влияющих на процесс «озлокачествления», и для разработки новых подходов к диагностике и оптимизации методов лечения весьма перспективными являются исследования по идентификации и характеристике генов, индуцированных или репрессированных в ОГМ. С учетом большого количества и разнообразия функций генов, вовлеченных в канцерогенез, в настоящее время сформировалось представление о мультигенном характере формирования опухолевого генотипа клетки. Следует также отметить, что изучение молекулярных основ развития опухолей, в том числе ОГМ, требует исследования не только структурных изменений экспрессии генов, но и проистекающих при этом регуляторных различий, обуславливающих развитие клеточных аномалий и опухолевого процесса.

Сложным разделом нейроонкологии является использование ХТ при злокачественных ОГМ. Существующие ХТ-средства проявляют свою эффективность главным образом в комплексе с хирургическим удалением опухоли и ЛТ. К сожалению, при ОГМ IV степени злокачественности применение антибластической ХТ не обуславливает достоверное увеличение сроков ремиссии без прогрессирования процесса. В этих случаях результативность применения ХТ уступает лучевому воздействию на опухоль. Более того, некоторые химиопрепараты могут вызвать радиорезистентность опухоли, что снижает эффективность ЛТ. Проведение антибластической ХТ всегда обуславливает побочное токсическое воздействие. Обязательным условием назначения противоопухолевой ХТ является гистологическая верификация опухоли, выявление признаков малигнизации, определение индивидуальной чувствительности. С целью снижения общетоксического влияния ХТ на организм больного в клинической практике используют метод локального введения противоопухолевого агента в ложе удаленной опухоли в виде полимеризованной формы пролонгированного действия (например, препарат Gliadel) либо инфузия лекарственного препарата посредством резервуара Оммауа. Однако при этом следует предусмотреть риск возможного развития эффекта «незаживающей раны», т.е. процесса активизации опухолевого роста в ответ на химический раздражитель.

К перспективным направлениям относятся исследования по изучению механизмов ангиогенеза при опухолевом процессе; разработке и клинической апробации препаратов, действие которых направлено на предотвращение активного новообразования сосудов в опухоли.

Специального изучения требует проблема иммунологии опухолевого роста и вопросы иммунотерапии (специфической и неспецифической) при ОГМ. Следует отметить, что существовавшие ранее представления о тотальной иммунодепрессии и целесообразности стимуляции клеток системы иммунитета при злокачественных опухолях не носят универсальный характер и подлежат принципиальной коррекции. Необходимо учитывать, что не всегда и не на всех этапах развития опухолевого процесса иммунотерапия может дать желанный результат (нужны четкие критерии ее применения), а также то обстоятельство, что опухоль может дать огромные потенциальные возможности противостоять иммунотерапевтическому воздействию. Более того, иммунотропные вещества на определенных стадиях развития опухолевого процесса могут стимулировать рост опухоли.

Обеспечение положительного эффекта комплексного лечения больных с ОГМ имеет непосредственную связь с проведением реабилитационных мероприятий, которые должны иметь индивидуальную направленность в зависимости от гистологической структуры и локализации опухоли, степени радикальности проведенной операции, функциональных нарушений и характера их проявлений. В настоящее время претерпело значительные изменения отношение к методологии восстановительного лечения больных онкологического профиля, клинически подтверждена необходимость и целесообразность санаторно-курортного лечения, применения физиотерапевтических процедур и медикаментозных средств, способствующих регрессу неврологической симптоматики и социальной адаптации больных.

Степень эффективности научных разработок по проблеме нейроонкологии, результативность практического использования передовых современных технологий, их клиническая значимость определяются возможностью обеспечения высокого качества жизни больных с ОГМ, что и является главной целью исследований фундаментального и прикладного направления.

NEUROONCOLOGY: MODERN STATE OF THE PROBLEM

V.D. Rozumenko

Summary. *The paper summarizes the analysis of topical tasks, research areas, achievements, and outlooks for improving the efficiency, treatment quality, adaptation, and living standard of patients with brain tumors.*

Key Words: brain tumors, epidemiology, diagnostics, treatment.

Адрес для переписки:

Розуменко В.Д.

04050, Киев, ул. Мануильского, 32

Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова АМН Украины