

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА, СТРУКТУРЫ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

В. Д. Розуменко, А. А. Яворский, Т. А. Малышева, В. В. Васлович,
О. Г. Черненко, И. С. Бобрик

Институт нейрохирургии имени А. П.Ромоданова НАМН Украины, г. Киев

THE AGE PECULIARITIES OF METABOLISM AND STRUCTURE OF THE BRAIN TUMORS AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

V. D. Rozumenko, A. A. Yavorskiy, T. A. Malysheva, V. V. Vaslovich,
O. G. Chernenko, I. S. Bobrik

Темпы старения населения в Украине обуславливают необходимость совершенствования социальной стратегии с учетом демографических тенденций. Доля лиц в возрасте 65 лет и старше в общей численности населения некоторых областей Украины составляет до 18,7% (в целом по Украине — 15,2%), а среди жителей сельской местности — 27,1% [1]. Фундаментальные исследования свидетельствуют о влиянии возрастного фактора на прогноз выживаемости больных при опухолях ГМ [2,3]. В США более 65% первично диагностированных глиом ГМ выявляются у пациентов старшего возраста [3 — 6]. Частота возникновения глиальных опухолей с возрастом увеличивается на 1,2% в год и достигает плато у пациентов старше 70 лет [7]. По данным молекулярных исследований установлены различия патогенеза таких опухолей у пациентов разного возраста [3, 7, 8].

Существенное влияние на течение и прогноз оказывают сопутствующие заболевания и дисметаболические возрастные изменения, которые способствуют накоплению и суммации "генных поломок". Глиобластомы ГМ у взрослых подразделяют на подгруппы, в частности, в зависимости от мутации гена IDH1 [8]. Глиобластомы в отсутствие мутации гена IDH1 — первичные (de novo) опухоли с неблагоприятным прогнозом и низкими показателями выживания пациентов [8, 9]. Доказано, что гипоксия способствует злокачественной прогрессии солидных опухолей человека [10].

Реферат

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 476 пациентов по поводу глиомы головного мозга (ГМ). Отмечены особенности диагностики, клинического течения и морфологических проявлений опухолей ГМ у пациентов старшего возраста. Установлены морфологические критерии метаболических паранеопластических проявлений. Оценена роль структурных проявлений гипоксии у пациентов пожилого возраста для прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: глиома головного мозга; хирургическое лечение; метаболические особенности; возрастные аспекты.

Abstract

Retrospective analysis of the treatment results in 476 patients, suffering the brain glioma (BG), was conducted. Peculiarities of diagnosis, clinical course and morphological features of the BG in elderly patients were noted. Morphological criteria of metabolic paraneoplastic signs were established. The role of structural signs of hypoxia in elderly patients was estimated for prognostication of the disease course.

Key words: the brain glioma; surgical treatment; metabolic peculiarities; the age aspects.

Реакция организма на инвазию опухоли и ее прогрессию в целом является основной причиной неудовлетворительных результатов лечения, в том числе в нейроонкологии. Системное действие опухоли на организм проявляется в виде неспецифических симптомов и опухоль—ассоциированных реакций. Так, паранеопластический синдром считают клиническим проявлением влияния новообразования на организм пациента вследствие биохимических, гормональных, иммунных нарушений, индуцированных опухолью, до этапа метастазирования и активной инвазии.

Индивидуализация лечения невозможна без учета метаболических особенностей и коррекции предшествовавших заболеваний у каждого конкретного пациента.

Цель исследования: изучение особенностей структуры опухолей ГМ и метаболизма у пациентов стар-

шего возраста с анализом частоты осложнений и отдаленных результатов хирургического лечения для выявления факторов прогноза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 476 пациентов в возрасте старше 60 лет, которые оперированы в отделении внутримозговых опухолей по поводу глиом ГМ с 1999 по 2012 г. Всем пациентам произведено хирургическое удаление опухоли с гистологической верификацией и адьювантная терапия согласно существующим стандартам. В зависимости от возраста выделены: основная группа — 306 пациентов от 60 до 79 лет, женщин — 132 (43,14%), мужчин — 174 (56,86%); группа сравнения — 170 пациентов молодого и среднего возраста, в том числе женщин — 69 (40,59%), мужчин — 101 (59,41%). Диагноз глиомы (WHO Grade II, III,

IV) устанавливали на основании критериев, принятых в актуальной редакции классификации опухолей ЦНС ВОЗ [8].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием методов дисперсионного, корреляционного и регрессионного анализа с помощью программного обеспечения Statistica 7.0 StatSoftInc (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тяжесть состояния пациентов оценивали по шкале Карновски на момент госпитализации и перед выпиской, учитывали продолжительность лечения в стационаре, длительность наблюдения, безрецидивного периода. По данным гистологического исследования, в соответствии с критериями ВОЗ, высокозлокачественные опухоли (High grade) III — IV степени злокачественности диагностированы у 293 (95,75%) больных, в том числе глиобластомы — у 156 (50,98%), анапластические астроцитомы — у 99 (32,35%), глиосаркомы — у 19 (6,21%), анапластические олигодендроглиомы — у 8 (2,61%), анапластические олигодендроастроцитомы — у 9 (2,94%) анапластические эпендимомы — у 2 (0,65%); диффузные дифференцированные опухоли (Low grade) II степени злокачественности — у 13 (4,25%), из них астроцитомы — у 8 (2,61%), олигодендроастроцитомы — у 4 (1,31%). В группе пациентов пожилого возраста отмечена меньшая частота выявления олигодендроглиальных опухолей — 5,5%, в группе сравнения — 18,4%. С возрастом у пациентов значительно увеличивалась частота выявления глиобластом — 7,1%, в группе сравнения — 1,1%.

Нами проанализированы сопутствующие соматические заболевания, которые выявляли в разных сочетаниях. Наиболее частыми были заболевания сердечно-сосудистой (ССС) и дыхательной систем. В среднем у одного пациента отмечено по 2,42 сопутствующих заболевания, у 78,67% пациентов основной группы

обнаружены два сопутствующих заболевания и более, у 48,25% — три и более, у 23,77% — четыре и более (табл. 1).

Доказана достоверная, умеренная, обратная корреляционная связь между числом пораженных долей мозга и степенью злокачественности опухоли на момент первичного обращения пациентов основной группы ($r = -0,22, p < 0,05$). Наличие обратной связи свидетельствует, что конвексительные злокачественные (High grade) глиомы проявляют себя раньше, поражая 1 — 2 доли ГМ. Однако такая корреляция не касается опухолей средней линии у взрослых, у которых наиболее часто диагностируют глиобластомы, распространяющиеся на противоположное полушарие большого мозга — лобно-калезные (у 35% больных). Опухоли мозолистого тела характеризуются глубинным расположением, поражением магистральных сосудов, срединных структур мозга, достигают больших размеров, распространяются в оба полушария и подкорковые узлы.

У пациентов основной группы при первичном обследовании размеры опухоли, которые определяли

по данным нейровизуализирующих методов исследования, на $(8 \pm 1,2)$ мм³ ($p < 0,005$) больше, чем в группе сравнения.

Психические расстройства при опухолях ГМ в большинстве наблюдений являются общемозговыми реакциями на патологический процесс, психопатологические симптомы в основном проявляются психическим синдромом и синдромами измененного сознания. Общемозговые симптомы, обусловленные метаболическим синдромом, значительно затрудняют оценку тяжести состояния и нарушения сознания, что обусловлено органическим поражением определенных структур ГМ, распространенностью (размерами) и степенью злокачественности опухоли.

Сравнение данных нейровизуализирующих методов исследования плотности перифокальной зоны с контрастированием позволяет дифференцировать перифокальный отек, реактивный глиоз, фиброз, наличие кальцификатов, образование атипичных сосудов и усиление васкуляризации, участки некролиза, условную ширину зоны вторичных реактивных изменений. С возраст-

Таблица 1. Виды и частота сопутствующих заболеваний у пациентов, оперированных по поводу глиомы ГМ, основной группы

Заболевание	Число наблюдений	
	абс.	%
Нарушение углеводного обмена (сахарный диабет)	35	11,55
Заболевания щитовидной железы	11	3,63
Гипертоническая болезнь (эссенциальная артериальная гипертензия)	122	40,26
Ишемическая болезнь сердца	166	54,79
Атеросклероз	62	20,46
Аритмии	17	5,61
Варикозная болезнь вен	30	9,9
Другие заболевания ССС	62	20,46
ХОЗЛ (хронический бронхит)	40	13,2
Другие заболевания дыхательной системы	25	8,25
Заболевания пищеварительной системы	93	30,69
Заболевания почек	41	13,53
Ожирение	16	5,28
Опухоли другой локализации	12	3,96
Интракраниальные опухоли неглиального генеза	1	0,66

Примечание. ХОЗЛ — хронические обструктивные заболевания легких.

том уменьшается частота солидных опухолей, чаще выявляют множественные или крупные солитарные кисты. В 97% наблюдений визуализировали множественные очаги пониженной плотности, что обусловлено дисгемией и колликвационным некрозом, вероятно, дисметаболическим. Эти изменения более выражены у пациентов при соматических заболеваниях.

По данным гистологического исследования удаленных астроцитом и глиобластом, выявляли астроцитарные и олигоастроцитарные пролифераты с атипией клеток разной степени выраженности, ядерным полиморфизмом, митотической активностью, ангиопротиперацией, признаками тромбоза сосудов, формированием очагов некроза с "псевдопалисадными" структурами. Отмечены значительные различия показателей пролиферации (по данным экспрессии Ki-67). При глиобластомах в группе сравнения этот показатель составил в среднем ($26 \pm 1,2\%$), в основной группе был несколько ниже — ($18 \pm 0,5\%$).

В структуре анапластических астроцитом в основной группе преобладали опухоли с выраженным полиморфизмом, большим количеством гемистоцитов. Для опухолей ГМ у пациентов старше 65 лет характерны более выраженные признаки тканевой гипоксии, нарушения гематоэнцефалического барьера в сочетании с признаками ангиопатии (вследствие сопутствующих соматических заболеваний), значительные дистрофические и дегенеративные изменения в строме опухоли, вторичные дисгемические нарушения. Кровоизлияние в ложе удаленной опухоли и ее остатки обнаружены в 26,8% наблюдений, в 3% — прорыв внутримозгового кровоизлияния в желудочки мозга с их тампонадой кровью.

По результатам клинко-морфологического сопоставления, у пациентов пожилого и старческого возраста преобладали глиобластомы, в том числе гигантоклеточные (мультиформные), которые характеризовались большим количеством многоядерных гигантских кле-

ток, значительным клеточным и ядерным полиморфизмом, дисгемическими явлениями (очаги коагуляционного некроза, кровоизлияния, возникшие в разные сроки), активным неангиогенезом с формированием сосудистых клубочков, мелких очагов некроза с фестончатыми контурами. Плотность распределения новообразованных сосудов у больных основной группы с глиобластомами превышала аналогичный показатель в группе сравнения. У пациентов пожилого возраста выявлены признаки ранее существовавшей системной ангиопатии и тканевой гипоксии. Изменения строения кровеносных сосудов прогрессировали по мере увеличения атипии глиом и коррелировали с возрастом пациентов. В глиобластомах выявлена гиперплазия эндотелиальных клеток в пределах периваскулярных базальных мембран, с выраженной активацией перицитов. У пациентов старше 60 лет выявлены нарушения ультраструктуры сосудов микроциркуляторного русла, которые проявлялись повышением проницаемости их стенок, дистрофическими изменениями в эндотелиоцитах и перицитах капилляров, повреждением базальных мембран. На основании анализа этих результатов мы считаем нарушения системы микроциркуляции одним из важных факторов морфогенеза вторичного ишемического повреждения нейронов и глиальных клеток в периферической зоне, в т.ч. деструктивных изменений.

По данным статистического анализа тенденций прогрессирования нарушения кровообращения ГМ в зависимости от гистологического типа глиом установлена положительная корреляционная связь глиобластом ($r=+0,09$, $p<0,05$) с возрастом пациентов в основной группе ($r=+0,10$, $p<0,05$), что, возможно, обусловлено реализацией паранеопластических эффектов и метаболическим влиянием глиобластом при выраженном склерозе и гиалинозе сосудов (с значительным утолщением их стенок, утратой эластичности), что способствовало ригидности и "хрупкости" сосудов.

Гипоксия индуцирует апоптоз как интактных, так и опухолевых клеток. Белок p53 активируется через HIF-1 α -зависимый механизм и независимые апоптотические пути (BCL-2). Критическое состояние энергетического уровня гипоксия/аноксия обуславливает запуск некритической гибели клеток. Негативным эффектом гипоксии является ускорение прогрессирования опухоли с приобретением резистентности к лечебным факторам [6, 10].

Селекция клонов клеток с адаптационно измененным протеомом и геномом усугубляет гипоксию, формируя "порочный круг". Последствия этого эффекта — продолженный рост, рецидивирование, резистентность к адьювантной терапии. При низком содержании кислорода цитотоксичность лечебных препаратов, действие которых опосредовано свободными радикалами, уменьшается.

Кроме того, с возрастом усугубляются дегенеративные изменения сосудов — неспецифическая ангиопатия (ригидность и "хрупкость" стенок всех звеньев сосудистого русла).

Несмотря на адаптацию клеток опухоли к гипоксии, при больших размерах новообразования возникает массовый некроз клеток — распад опухоли, что проявляется синдромом неспецифической эндогенной интоксикации из-за появления большой массы некротизированных тканей. Метаболический неопластический дисбаланс в сочетании с непрерывным и прогрессирующим всасыванием продуктов распада тканей опухоли при колликвационном некрозе обуславливает интоксикацию организма при злокачественных опухолях. Метаболиты распадающейся ткани опухоли оказывают повреждающее действие на мембраны интактных клеток различных органов. Специфическими проявлениями дисметаболического синдрома при опухолях считают возникновение анемии, эндокринные нарушения, обусловленные действием как продуктов метаболизма опухоли, так и секрецией ими

Таблица 2. Продолжительность жизни пациентов в зависимости от гистологического типа опухоли и возраста

Гистологический тип опухоли	Продолжительность жизни, мес в группах ($\bar{x} \pm m$)	
	основной	сравнения
Астроцитома диффузная	48,2 ± 6,1	52,3 ± 7,4
Олигодендроастроцитома	—	63,1 ± 1,1
Анапластическая олигодендроглиома и олигодендроастроцитома	8,2 ± 2,1	16,7 ± 1,2
Анапластическая астроцитома	13,2 ± 3,1	19,3 ± 2,3
Глиобластома	7,4 ± 2,8	11,0 ± 2,2
Глиосаркома	6,8 ± 3,4	—

гормонов и медиаторов. Опухоли синтезируют некоторые гормоны, тканевые факторы роста, цитокины.

При наличии опухолей ГМ эта ситуация усугубляется внутричерепной гипертензией и дисфункцией диэнцефальной и гипоталамической зон. Это особенно проявляется при наличии опухолей медианной локализации.

У больных старшего возраста при наличии супратенториальных глиом отмечено некоторое преобладание глиобластом. При этом средняя продолжительность жизни таких пациентов достоверно меньше, чем пациентов среднего возраста, при опухолях одинаковой гистологической структуры (табл. 2).

Необходимость индивидуализации и оптимизации диагностики и

тактики лечения глиом ГМ обосновывает необходимость установления точного гистологического диагноза, который позволяет объективизировать критерии агрессивности и тяжести дисметаболических процессов, что имеет важное прогностическое значение.

Структурно—молекулярные аспекты патологических состояний включают индивидуальную чувствительность к действию внешних факторов, вариационные метаболические особенности индивидуума, существование различных фенотипов, что сегодня учитывается в предиктивной медицине для индивидуализации лечения пациентов [6].

В старшем возрасте глиомы ГМ чаще диагностируют у мужчин (56,86%). Морфологические призна-

ки гипоксии в зоне инвазии глиом выявлены в 83% наблюдений, более выражены — при злокачественных глиомах (глиобластомах, анапластических астроцитомах). Количественные показатели выраженности гипоксии в клетках опухоли могут быть использованы в качестве прогностических факторов ответа на адьювантное лечение. Риск возникновения кровоизлияния в опухоль зависит от гистологического типа глиомы, о чем свидетельствует достоверная положительная корреляция при наличии глиобластом ($r=+0,09$, $p<0,05$). Меньшие показатели выживания у пациентов старшего возраста, вероятно, обусловлены как агрессивностью опухоли, так и более поздним ее выявлением. Кроме того, нельзя исключить отягчающее влияние сопутствующих соматических заболеваний и метаболического синдрома. Патогенетические механизмы могут быть связаны с системной ангиопатией (артериальная гипертензия, сахарный диабет) и другими заболеваниями, обуславливающими гипоксию (хроническая недостаточность кровообращения, хронические обструктивные заболевания легких), что требует тщательной оценки для индивидуализации схем лечения таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклады Института всемирного наблюдения о прогрессе к устойчивому обществу. Состояние мира — 2000. — М.: Интелсфера, 2000. — 285 с.
2. Ромоданов А. П. Нейрохирургические аспекты геронтологии / А. П. Ромоданов. — К.: Байда, 1995. — 415 с.
3. Thomas L. Predictive biomarkers in adult gliomas: the present and the future / L. Thomas, A. L. Di Stefano, F. Ducray // *Curr. Opin. Oncol.* — 2013. — Vol. 25. — P. 689 — 694.
4. Molecular neurooncology in clinical practice: a new horizon / M. Weller, S.M. Pfister, W.Wick [et al.] // *Lancet Oncol.* — 2013. — Vol. 9. — P. 370 — 379.
5. Clinical characteristics and treatment of malignant brain stem gliomas in elderly patients / R. Babu, P. G. Kranz, I. O. Karikari [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* — 2013. — Vol. 10. — P. 1382 — 1386.
6. Hegi M. E. Neurooncology: in search of molecular markers of glioma in elderly patients / M. E. Hegi, R. Stupp // *Nat. Rev. Neurol.* — 2013. — Vol. 9. — P. 424 — 425.
7. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System; eds. D. N. Louis, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee. — Geneva: WHO, 2007. — 4th ed. — 309 p.
8. Сравнительная характеристика генетических aberrаций в глиобластомах у детей и взрослых / М. В. Рыжева, Л. В. Шишкина, О. Г. Желудкова [и др.] // *Вопр. нейрохирургии. Журн. им. Н. Н. Бурденко.* — 2014. — № 2. — С. 3 — 11.
9. Ohgaki H. The definition of primary and secondary glioblastoma / H. Ohgaki, P. Kleihues // *Clin. Cancer Res.* — 2012. — Vol. 4. — P. 764 — 772.
10. Hypoxia induced expression of endogenous markers in vitro is highly influenced by pH / B. S. Sorensen, J. Alsner, J. Overgaard, M.R. Horsman // *Radiother. Oncol.* — 2007. — Vol. 83. — P. 362 — 366.

