

ДИНАМІКА ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ГЛІАЛЬНИМИ ПУХЛИНАМИ ПІВКУЛЬ ВЕЛИКОГО МОЗКУ

Розуменко В.Д., Яворський О.А.

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН», Київ, Україна

Dynamics of the Survival of Elderly Patients with Glial Tumors of the Brain Hemispheres

V.D. Rozumenko, A.A. Yavorski

Institute of Neurosurgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev

Received: November 12, 2014

Accepted: December 4, 2014

Адреса для кореспонденції:

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова
вул. Платона Майбороди, 32
Київ, 04050, Україна
тел.: +38-044-483-92-19
e-mail: yavalan78@gmail.com

Summary

The study aims to determine the path the survival of elderly patients with glial tumors of the brain hemispheres. It is shown that when total removal of the tumor life expectancy is $30,2 \pm 3,3$ months, while subtotal removing of tumors — $24,2 \pm 2,4$ months, while partial removing tumor — $12,2 \pm 1,3$ months. At once operated patients life expectancy is on average $18,6 \pm 2,2$ months, while re-operated patients — $36,5 \pm 3,7$ months ($p < 0,05$). Life expectancy at reoperations increased in most patients, especially when a significant mass effect of the tumor. Improving the quality of life (on Karnovsky's scale up to 60 points and above) noted in 70-87% of patients with anaplastic astrocytoma with survival function after surgical treatment is conducted age-dependent ($r = 0,69$; $p < 0,05$)

Key words: glial tumors, survival, quality of life, old age.

Вступ

Загальносвітові тенденції старіння населення та збільшення захворюваності на гліальні пухлини головного мозку висувають перед сучасною медициною проблему оптимізації нейрохірургічної допомо-

ги даній категорії хворих [4]. Досі, не зважаючи на постійне вдосконалення оперативної техніки запровадження променевої терапії, хіміотерапії строки виживання при гліальних пухлинах в популяції залишаються низькими. При найбільш сприятливому в прогностичному плані гістологічному діагнозі, який стосується гліальних пухлин головного мозку, що відповідають II ступеню злоякісності (*WHO Grade II*), так звані *low-grade* гліоми, в вікових групах до 60 років медіана тривалості життя з моменту встановлення діагнозу складає 60–93 місяців [5,7]. У випадках *WHO Grade III* гліомах медіана тривалості життя з моменту встановлення діагнозу складає не більше 29 місяців [7]. Натомість, при гліобластомах цей термін становить від 12 до 14 місяців з моменту виявлення захворювання загалом у всіх вікових групах [3].

В багатьох дослідженнях вік трактується як найбільш впливовий фактор на прогноз тривалості життя хворих із гліальними пухлинами головного мозку. Так згідно досліджень J. Lutterbach et al. (2005) при аналізі за 20 річний період лікування хворих похилого віку

з приводу гліобластом головного мозку медіана тривалості життя склала близько 6 місяців. Подібні дані нещодавно опубліковані й групою Alentorn A (2012) [1,6].

Метою дослідження є визначення динаміки виживання хворих похилого віку з гліальними пухлинами півкуль великого мозку.

Матеріали та методи

Дослідження виконане на базі клінічних підрозділів ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН» протягом 2009-2013 рр. Проведений ретроспективний аналіз результатів лікування 169 пацієнтів, які були прооперовані у рандомізованому обраному місяці кожного поточного року, починаючи з 1999 по 2012. На другому етапі проведено проспективний аналіз клінічних виходів мікрохірургічних втручань з приводу гліальних пухлин супратенторіальної локалізації у 127 пацієнтів похилого віку, проперованих у клініках ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН» з 2004 по 2012 рр.

Обсяг передопераційної підготовки та зміст лікувально-діагностичних заходів відповідав клінічному протоколу надання медичної допомоги хворим із гліальними новоутвореннями півкуль великого мозку (наказ МОЗ №317 від 13.06.2008). Клініко-діагностичні обстеження включали огляд нейрохірурга, офтальмолога, отоневролога, психоневролога. Всім пацієнтам на проспективному етапі проводилося на етапі передопераційного обстеження КТ МРТ, ОФЕКТ. Видалення пухлин проводилося з використанням мікрохірургічної техніки, також використовували лазерну ваперизацію та деструкцію пухлин.

Стан пацієнтів оцінювалося за шкалою Карновського (KS) на момент надходження й виписки, урахування термін перебування в стаціонарі, строки виявлення продовженого росту пухлини. За даними КТ та МРТ об'єм основної маси пухлини визначали розрахунковим шляхом згідно формули,

$$V = \pi/6 \times A \times B \times C$$

де V — об'єм основної маси (вогнища) пухлини; $\pi=3,14$; A, B, C — найбільші діаметри на трьох КТ, МРТ — сканах [2].

Статистична обробка одержаних даних проводилася методами дисперсійного, кореляційного та регресійного аналізу за допомогою програмного забезпечення *Statistica 7.0* (*StatSoft Inc.*, США).

Результати та обговорення

Аналіз одержаних даних показав, що середній вік пацієнтів на ретроспективному етапі склав $51,1 \pm 3,2$ років, що відповідає амплітуді 38–73 років. При аналізі частоти різних локалізацій встановлено, що у значній кількості випадків (51,6%) у пацієнтів мало місце сполучене ураження різних долей півкуль великого мозку. Водночас, переважала лобарна локалізація, зокрема, лобна доля уражалася у 54,77% випадків, скронева — у 36,94%, тім'яна — у 35,03%, потилична — у 12,73%. Ураження мозолистого тіла відзначалося лише у (8,6%) пацієнтів.

Клінічні прояви гліальних пухлин головного мозку відображають локалізацію новоутворення, підвищення внутрічерепного тиску й судорожну активність головного мозку, але не залежать від гістоструктури пухлини. За даними медичної документації, основними клінічними проявами при гліомах головного мозку були головний біль (95,4%), судомні напади (19,4%), афатичні порушення (7,3%) та парези кінцівок (12,2%). Інтервал між дебютом захворювання й постановкою діагнозу в середньому становив $6,1 \pm 0,3$ місяців, при диференційованих гліомах більше 2 років, при гліобластомах менше 6 місяців.

Клінічні симптоми, обумовлені локалізацією й об'ємом гліальної пухлини, підтверджувалися даними нейровізуалізації. На КТ головного мозку у хворих з високодиференційованими астроцитомами виявлялися низькощільні утворення, що не викликали мас-ефекту, а на МРТ — ознаки ураження мозку, що мали низький сигнал при T_1 -режимі й високий при T_2 , накопичення контрасту в пухлині не відзначається. При анапластичних астроцитомах на КТ виявляються низкоденсні або змішані новоутворення з нечіткими межами, з наявністю об'ємного ефекту, накопиченням контрасту в пухлині й наявністю перифокальної зони набряку, розміри якої варіювали у значній мірі. Гліобластоми на КТ проявлялися як негомгенні зони підвищеної щільності й нерідко мали центральний некроз або кистозний компонент. На МРТ анапластичні астроцитоми й гліобластоми являли собою об'ємні утворення з гетерогенним сигналом і нечіткими межами. Накопичення контрасту варіювало.

При співставленні особливостей семіотичних характеристик гліальних пухлин півкуль великого мозку у хворих похилого та старечого віку в порівнянні з хворими середнього віку встановлено, що найбільш часто у них визначалися ознаки притаманні для гліобластом (IV ступінь анаплазії) півкуль головного мозку.

При «тотальному» видаленні пухлини середня тривалість життя складала $30,2 \pm 3,3$ місяців, при субтотальному видаленні пухлини — $24,2 \pm 2,4$ місяців, при частковому видаленні пухлини — $12,2 \pm 1,3$ місяців. В однократно оперованих хворих середня тривалість життя становила в середньому $18,6 \pm 2,2$ місяців, а у реоперированих пацієнтів — $36,5 \pm 3,7$ місяців (тривалість життя, враховуючи термін до першої операції), $p < 0,05$.

При аналізі виживання пацієнтів за даними аналізу ретроспективних даних встановлено, що термін виживання зростає із віком ($r=0,69$; $p < 0,05$), при цьому функція виживання мала лінійний характер.

При виконанні мікрохірургічних втручань основною метою хірургічної операції було максимально можливе видалення пухлини, компенсація стану хворого, точний гістологічний діагноз. Операція забезпечує поліпшення якості життя для більшості хворих і збільшує тривалість життя для окремих пацієнтів. Вона може призвести до регресу наявного у хворого неврологічного дефіциту й затримати розвиток нових симптомів випадіння функції. Теоретично хірургічна резекція пухлини може видалити слабо оксигеновані й стійкі до опромінення пухлинні клітки; слабо васкуляризовані ділянки в самій пухлині, ізольовані від внутрішньовених і внутріартеріальних способів лікування, і пухлинні клітки, стійкі до різних видів лікування. Поряд із цим видалення пухлини зменшує

кількість неопластичних клітин, що може змінити клітинну кінетику й забезпечити більшу чутливість кліток пухлини до хіміотерапії, а також зменшити статистичну ймовірність малігнізації в клітинній популяції.

В роботі застосовувалися наступні основні принципи хірургії гліом:

- точний топографо-анатомічний діагноз (КТ і МРТ до операції);
- кістково-пластична трепанація, раціональний доступ до пухлини поза проєкцією функціонально важливих зон мозку (застосування навігаційних систем, картографування функціональних зон мозку);
- використання лазерної деструкції пухлини для її видалення.

Обсяг видалення пухлини варіював від біопсії (при високодиференційованих, повільнозростаючих пухлинах без мас-ефекту при встановленні показань до променевої терапії, а також при пухлинах, розташованих у функціонально важливих зонах) до тотального видалення пухлини. Контроль радикальності втручання проводили за допомогою КТ, виконаним в перші 24 години після оперативного втручання.

Велика резекція гліальної пухлини без розвитку вираженого неврологічного дефіциту є можливою у лобних долях у передніх 2/3 долі. При видаленні пухлини в задній третині потрібна її функціональне маркування. У передній 1/3 тім'яних часток також необхідне маркування. У потиличних частках уникають ушкодження шпорної кори. Таким чином, проведення мікрохірургічного втручання дозволило мінімізувати ризик ушкодження функціонально значущих ділянок мозку за рахунок мінімізації травми головного мозку. У правій скроневій долі можлива тотальна резекція пухлини. При видаленні пухлини з лівої долі необхідне маркування середньої й верхньої звини. Біопсію пухлини проводили при глибинній її локалізації; у функціонально значимих зонах мозку при відсутності або мінімальному мас-ефекті пухлини в осіб літнього віку. Тотальне або значне видалення гліальної пухлини проводять при пухлинах значних розмірів, що локалізуються поверхнево, у нефункціональних зонах мозку, що викликають значний мас-ефект і неврологічну симптоматику.

Одержані дані свідчать, що велика резекція пухлини часто була менш ризиковою, чим її біопсія й парціальне видалення, тому що в порівнянні з нормальною мозковою речовиною мозкова тканина, інфільтрована пухлиною, або сама пухлина більше схильна до набряку або крововиливу в результаті механічної травми під час операції. Велика ретельно спланована резекція пухлини може забезпечити більший шанс на післяопераційне видужання, чим парціальне її видалення.

З метою з'ясування наслідків тактики хірургічного лікування та підходів у плануванні об'єму оперативного втручання ми вивчили прооперованих пацієнтів на 10 добу та оцінили наявність післяопераційних ускладнень.

Нами встановлено, що смертність в ранньому післяопераційному періоді склала 0,67%. В термінальному періоді перебігу захворювання на 10 добу після операції знаходились 2,03% хворих (всі хворі померли протягом 40 днів після операції), у 10,3% хворих розвинулись післяопераційні ускладнення, які різко погіршили їх якість життя і такі хворі на 10 добу ще отримували інтенсивну терапію. Тривалість життя при реопераціях збільшувалася в біль-

шості пацієнтів, особливо при значному мас-ефекті пухлини. Поліпшення якості життя (по шкалі Карновського до 60 балів і вище) відзначається в 70–87% хворих з анапластичними астроцитомами.

Характерним для пацієнтів похилого та старечого віку феноменом була відносно висока квота виживання після проведеного хірургічного лікування гліом із наступною радіотерапією. Подальший аналіз показав, що основними предикторами виживання були вік, наявність супутніх патологічних станів, обтяжений спадковий анамнез, гістологічні характеристики пухлини та наявність резистентності до терапії хіміотерапевтичними засобами. У порівнянні із нецензурованою вибіркою більш молодих пацієнтів, пацієнтам основної групи тотальні резекції виконувалися більш часто.

Висновки

1. При тотальному видаленні пухлини середня тривалість життя складає $30,2 \pm 3,3$ місяців, при субтотальному видаленні пухлини — $24,2 \pm 2,4$ місяців, при частковому видаленні пухлини — $12,2 \pm 1,3$ місяців. В однократно оперованих хворих середня тривалість життя становить в середньому $18,6 \pm 2,2$ місяців, а у реоперованих пацієнтів — $36,5 \pm 3,7$ місяців (тривалість життя, враховуючи термін до першої операції), $p < 0,05$.
2. Тривалість життя при реопераціях збільшувалася в більшості пацієнтів, особливо при значному мас-ефекті пухлини. Поліпшення якості життя (по шкалі Карновського до 60 балів і вище) відзначається в 70–87% хворих з анапластичними астроцитомами.
3. Функція виживання після проведеного хірургічного лікування є вік-залежною ($r = 0,69$; $p < 0,05$)

Література

1. Alentorn A., Marie Y., Carpentier C. et al. (2012) Prevalence, clinico-pathological value, and co-occurrence of PDGFRA abnormalities in diffuse gliomas. *Neuro. Oncol.* Vol. 14; 11: 1393-1403
2. Osborn G., Salzman L., Barkovich A. (2009) Diagnostic imaging: brain. (Amirsys). Lippincott Williams & Wilkins, eds. 1266 p.
3. Chamberlain M.C. (2013) Treatment of newly diagnosed malignant glioma in the elderly people: new trials that impact therapy. *Int. J. Clin. Pract.* Vol. 67; 12: 1225-1227
4. Chibbaro S., Di Rocco F., Makiess O. et al. (2010) Neurosurgery and elderly: analysis through the years. *Neurosurg. Rev.* Vol. 34; 2: 229-234
5. Hervey-Jumper S.L. (2014) Role of surgical resection in low- and high-grade gliomas. *Curr. Treat. Options. Neurol.* Vol. 16; 4: 284
6. Lutterbach J., Bartelt S., Momm F. et al. (2005) Is older age associated with a worse prognosis due to different patterns of care? A long-term study of 1346 patients with glioblastomas or brain metastases. *Cancer.* Vol. 103; 6: 1234-1244
7. Sakarunchai I., Sangthong R., Phuenpathom N., Phukaoloun M. (2013) Free survival time of recurrence and malignant transformation and associated factors in patients with supratentorial low-grade gliomas. *J. Med. Assoc. Thai.* Vol. 96; 12: 1542-1549