

СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ (огляд літератури)

Шандюк В.Ю.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: магнітно-резонансна томографія, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, позитронна емісійна томографія, стереотаксична радіохірургія, хіміотерапія, таргетні препарати

Пухлини головного мозку становлять близько 9% від загальної кількості всіх новоутворень людини і займають 5-те місце серед пухлин інших локалізацій [1]. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, захворюваність на первинні доброякісні і злоякісні пухлини головного мозку на сьогодні становить 10,9–12,8 на 100 тис. населення. Серед первинних пухлин головного мозку близько 60% є злоякісними, 40% – доброякісними [2]. В Україні захворюваність на злоякісні пухлини головного мозку становить 5,35 на 100 тис. населення (2009 р.), серед яких жінки становлять 4,64 на 100 тис. населення, чоловіки – 6,17 на 100 тис. населення, що становить 1,0:1,3, порівнюючи з 2005 р. – 4,8 на 100 тис. населення, серед яких 5,8 і 4,1 на 100 тис. населення чоловіки і жінки відповідно. Характеризуючи статеві-вікові показники захворюваності на злоякісні пухлини головного мозку можна відмітити, що пік захворюваності припадає на 60–64 роки, що становить 10,1 і 19,6 на 100 тис. населення жінок і чоловіків відповідно, а також висока захворюваність дітей 5–9 років – 2,7 (чоловіки) і 2,7 (жінки) на 100 тис. населення. (2009 р.) [3].

Наведені показники, зростання загальної захворюваності злоякісними пухлинами головного мозку та висока захворюваність працездатної частини населення, вказують на гірший прогноз захворювання, що вимагає проведення ранньої діагностики, яка є ефективною за умови підвищеної онкологічної настороженості лікарів та оволодіння ними сучасних методів діагностики та лікування пухлин головного мозку.

Основними методами діагностики пухлин головного мозку на сьогодні є магнітно-резонансна томографія (МРТ), комп'ютерна томографія (КТ), однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ), позитронна емісійна томографія (ПЕТ).

Стандартним методом дослідження, що проводиться при підозрі на пухлину головного мозку є МРТ. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) – томографічний метод дослідження внутрішніх органів і тканин за допомогою використання фізичного явища ядерно-магнітного резонансу. Метод базується на вимірюванні електромагнітного відклику ядер атомів водню у відповідь на збудження їх визначеною комбінацією електромагнітних хвиль у постійному магнітному полі високої напруги. [4]. Існує 2 типи магнітно-резонансних томографів: закритого і

відкритого типу. При підозрі на пухлину головного мозку стандартом є проведення закритого МРТ-дослідження. МРТ відкритого типу має безліч переваг. Вони забезпечують сучасні можливості з формуванням зображень, широкий діапазон клінічних застосувань, а також відкрите навколишнє середовище під час сканування. МРТ-томографи відкритого типу призначені для обстеження пацієнтів будь-якого віку, ваги, а також пацієнтів, які страждають на клаустрофобію. Але існує дискусія серед лікарів з приводу якості знімків при відкритому МРТ порівняно з стандартним чи закритим МРТ [5].

Крім стандартної МРТ, в нейроонкології використовують:

Магнітно-резонансна ангіографія (МРА) – дослідження магістральних судин мозку, визначення ступеня васкуляризації пухлини.

Метод заснований на відмінності сигналу наявності рухомої тканини (крові) від навколишніх нерухомих тканин, що дозволяє отримувати зображення судин без використання контрастних речовин.

Контрастно-підсилена МРА (КП-МРА) використовується з метою отримання більш чіткого зображення за допомогою особливих контрастних речовин на основі парамагнетиків (гадоліній) [6].

Функціональна МРТ (ФМРТ) – передопераційне картування мовно-рухових зон мозку. Результати ФМРТ- картування засновані на прямому порівнянні з даними досліджень головного мозку здорових осіб. Порівняння зображень у стані спокою із зображеннями, що були отримані в процесі виконання простих завдань, визначає ділянки мозку, які залучені до їх виконання. При цьому отримання зображення засновано на підвищенні інтенсивності МР-сигналу, що відображає зниження концентрації діоксигемоглобіну еритроцитів у мікроциркуляторному руслі, яке є результатом локального збільшення оксигенації крові у період активації тканини мозку [7].

МР спектроскопія – регіонарне дослідження метаболізму тканин. Отримана *in vivo* біохімічна інформація, яка характеризує рівень енергозабезпечення клітин і особливості метаболізму у виділеній ділянці будь-якої біологічної тканини, дозволяє онкологу одержати дуже цінні дані (що доповнюють МРТ-дослідження) про наявність і тип пухлини, ступінь її злоякісності. Особливо значима мета-

болісна інформація, одержувана при динамічному дослідженні пацієнтів з онкопатологією: вона дає можливість поетапно оцінювати ефективність лікування, підбираючи дозу препарату чи променевого впливу, фіксуючи миттєві або віддалені реакції на проведену терапію.

Дифузійна МРТ дозволяє оцінити дифузію молекул води вздовж мієлінової оболонки аксонів нервових клітин головного мозку і таким чином отримати інформацію про інтеграцію структур білої речовини і зв'язків між ними. За допомогою цієї методики можна створити трьохмірну нейронну модель, що дає змогу візуалізувати пучки нервових волокон, що з'єднують різні зони мозку, зв'язки між аксонами білої речовини головного мозку [5].

Одним із методів обстеження хворого при підозрі на пухлину головного мозку є КТ. Методика заснована на виявленні змін оптичної щільності відносно тканин головного мозку, що дозволяє діагностувати пухлинне пошкодження, визначити топографію процесу, розміри пухлини, виявити кальцифікати, кістозний компонент, зону некрозу, диференціювати пухлинну тканину від набряку мозкової речовини. До додаткових діагностичних КТ – ознак пухлинного мас-ефекту відносяться зміщення серединних структур мозку, намету великого мозку, судинних сплетень, шлуночків і водопроводу мозку, деформація підпаутинних просторів і цистерн мозку, наявність оклюзійної гідроцефалії, локальних змін в кістках черепа [8].

Проте іноді наведені вище методи дослідження не можуть дати повної відповіді на поставлені запитання щодо природи виявленої патології, що потребує одержання додаткової інформації, тобто проведення радіонуклідних методів діагностики, основними з яких на сьогодні є однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) і позитронна емісійна томографія (ПЕТ).

Для ОФЕКТ пухлин головного мозку, як правило, використовують радіофармацевти (РФП), які не проникають через гематоенцефалічний бар'єр, і відповідно не накопичуються в мозковій тканині. Навпаки, в пухлині у більшості випадків виявляють їх посилену фіксацію. До них відносять близько десяти різних РФП, але найчастіше з цієї метою застосовують ^{201}Tl -хлорид та метоксиізобутилзонітрил, мічений $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ). Ці РФП умовно можна назвати туморотропними радіоіндикаторами [9]. Слід зауважити, що у більшості РФП за радіоактивну мітку використано технецій $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), який має найпридатніші для діагностики фізико-хімічні властивості, зокрема гама-випромінювач із низькою енергією випромінювання (140 кеВ) та коротким періодом напіврозпаду (6,02 год). Поряд із оцінкою ступеня злякисності гліом важливим напрямом застосування ОФЕКТ є диференційна діагностика пухлин та непухлинних утворень головного мозку. Усі об'єми ураження головного мозку як пухлинного, так і непухлинного походження часто мають подібні клініко-неврологічні прояви та візуальні ознаки при КТ- та МРТ-дослідженнях. З огляду на це, застосування динамічного ОФЕКТ-спостереження за нейроонкологічними пацієнтами є доцільним з метою оцінки радикальності видалення мозкової пухлини, своєчасної діагностики ознак рецидиву, подальшого росту, визначення малігнізації новоутворення, а також уточнення ефективності консервативного лікування.

За результатами комплексного радіонуклідного дослідження хворих із метастатичним ураженням головного мозку, що включає ОФЕКТ головного мозку та скінтиграфію всього тіла (СВТ), можна визначити тактику подальшого лікування таких пацієнтів [10].

Усі РФП для ПЕТ, мічені ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O або ^{13}N – фізіологічні сполуки, подібні за своїми біохімічними властивостями до речовин, що беруть участь у клітинному обміні. Основним РФП для ПЕТ є ^{18}F -ФДГ (^{18}F -фтордезоксиглюкоза). Цей радіоактивний аналог глюкози як діагностичний препарат використовується у 90% випадків від загальної кількості ПЕТ-індикаторів. Найважливішою відмінною рисою ^{18}F -ФДГ є високий (майже у 20 разів вищий) рівень накопичення її у пухлині порівняно з неушкодженою тканиною, що дає змогу виявляти патологічні утворення з посиленням метаболізмом глюкози практично за будь-якої локалізації.

Подальший розвиток ядерної медицини в діагностиці пухлин головного мозку пов'язують із синтезом нових РФП для вивчення різних аспектів метаболізму пухлинної тканини, клітинної проліферації, тканинної гіпоксії, експресії рецепторів, генів та ін.

Важливим кроком є впровадження РФП, молекули яких містять ^{18}F -радіоіндикатор з максимальним для позитронних випромінювачів періодом напіврозпаду (110 хв), що дасть змогу ширше застосовувати ПЕТ у медичній практиці, зокрема в нейроонкології.

Однак на сьогодні пріоритетним напрямом розвитку ядерної медицини та нейрорадіології є створення технологій поєднаної реєстрації зображень і виробництво таких гібридних томографів, як ПЕТ-КТ і ОФЕКТ-КТ, що дасть змогу поєднувати результати структурно-анатомічних і функціональних методів досліджень [10].

Отже, на основі отриманих даних від проведеної діагностики визначаємо тактику лікування: хірургічне втручання (як найбільш радикальний метод лікування, спрямований на видалення пухлини і усунення фактора внутрішньочерепної гіпертензії), променева терапія чи хіміотерапія, що може доповнюватися імунною або таргетною терапією.

Першим етапом в лікуванні пухлин головного мозку є хірургічне втручання, яке розпочинається з проведення краніотомії – це видалення ділянки черепа, щоб отримати доступ до тканин мозку над пухлиною, визначення місцезнаходження пухлини. Деструкція і видалення пухлини можливо наступними методами: стандартні хірургічні втручання, лазерна мікрохірургія (лазерна технологія заснована на використанні термічних ефектів взаємодії високоенергетичного лазерного випромінювання з біологічними тканинами з забезпеченням процесів лазерного розсікання, лазерної коагуляції, лазерної абляції, лазерної вапоризації), ультразвукова аспірація (видалення пухлини за допомогою ультразвукового аспілятора, який використовує кавітаційну енергію. Аспіратор, здійснюючи коливання з частотою 23000 або 36000 за секунду, проводить фрагментацію як м'яких, так і щільних тканин зі збереженням великих судин. Сучасні ультразвукові аспіратори забезпечують можливість проведення коагуляції і розсікання тканин), емболізація судин (виключення кровотоку в пухлині шляхом введення

емболізуючого агента до дрібних кровоносних судин, які живлять пухлину), ендоскопічне видалення пухлини (використовується при видаленні внутрішньошлуночкових і кістозних пухлин головного мозку). Одним із важливих моментів у проведенні нейрохірургічного втручання при пухлині головного мозку є взяття матеріалу пухлини для проведення гістологічного дослідження – проведення біопсії з метою верифікації діагнозу та правильного призначення післяопераційного лікування.

При неоперабельних пухлинах, у разі виникнення оклюзійного синдрому проводиться лікворо-шунтуюча операція. [11].

Наступним кроком у лікуванні пухлин головного мозку є променева терапія, яка може використовуватися як самостійний метод лікування, так і поєднано з хірургічним методом і хіміотерапією. Розрізняють 2 різновиди променевої терапії: дистанційна і брахітерапія. Дистанційна променева терапія полягає у тривалому використанні невеликими дозами променевої терапії, що дає змогу захистити навколишні тканини від впливу опромінення. Брахітерапія – імплантація радіоактивного препарату (за допомогою стереотаксичної техніки) безпосередньо в пухлину. Радіоактивним джерелом може бути Іридій-192, Йод-125, Паладій-103. Умовою проведення брахітерапії є наявність пухлини розміром до 5 см. У разі пухлини більшого діаметру, її об'єм може бути зменшений шляхом хірургічного втручання. [2].

Альтернативою стандартної променевої терапії є стереотаксична радіохірургія, яка направляє єдину високу дозу точно націленого опромінення, використовуючи сфокусовані рентгенівські або гама-промені, які направляються в одну точку на окремих ділянках мозку, де розміщується пухлина чи інші новоутворення, таким чином мінімізуючи дозу опромінення на здорову тканину мозку. В радіохірургії використовують декілька апаратів: гаманіж Лекселя, лінійний прискорювач і прискорювачі тяжких заряджених частинок (протонів, нейтронів, іонів гелію). Стереотаксична радіохірургія застосовується при пухлинах діаметром до 3 см, які розташовані в важко доступних для хірургічного втручання місцях. При безпосередньому опроміненні пухлини настає смерть клітин в результаті порушення структури ДНК, внаслідок чого зупиняється репродукція нових пухлинних клітин.

Одним із новітніх методик променевої терапії є бор-нейтронзахоплююча терапія, що полягає у попередньому введенні ізотопу бора-10 до пухлинних клітин з наступним нейтронним опроміненням пухлинної тканини. В результаті такої реакції взаємодії утворюється ядро He-4 (б-частинки) і ядро віддачі Li-7 з високою іонізуючою здатністю, які порушують пухлинні клітини [12].

Наступною складовою комбінованого лікування пухлин головного мозку є хіміотерапія. Хіміопрепарати, які найчастіше застосовуються на сьогодні, є похідними нітрозосечовини: ломустін, кармустін, німустін; алкілозуючі сполуки – темозоломід; різні комбінації препаратів – прокарбазін, ломустін, вінкрістін. Добре зарекомендував себе в лікуванні анапластичних астроцитом фотемустін, який завдяки високій ліпофільності добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр. З метою селективної доставки

препаратів в пухлину і зменшення загальнотоксичної дії в клінічній онкології використовують внутрішньоартеріальне введення препаратів. Одним із варіантів внутрішньоартеріальної хіміотерапії є ендоваскулярне суперселективне (безпосередньо в судину, яка живить пухлину) введення препаратів за допомогою балона катетера. Згідно з цією методикою, значно посилюється дія хіміопрепарату, відбувається некроз значної маси пухлини, збільшується тривалість ремісії і тривалість життя з менш вираженим системним ефектом [12].

В останні роки особливо актуальними стають роботи з вивчення молекулярних механізмів активації сигнальних шляхів, що ініціюють внутрішньоклітинні біологічні ефекти, такі як ангіогенез, адгезія та інші. В результаті створені і успішно впроваджені в практику препарати цілеспрямованої (таргетної) дії. Вже знайшли своє застосування бевацизумаб (авастин) – інгібітор судинного ендотеліального фактору росту, трастузумаб (герцептин) – інгібітор рецепторів HER-2/neu, інші препарати (AE-941, SU01248, BAY 43-9006) проходять II і III фазу рандомізованих досліджень. Треба думати, що таргетна терапія виявиться найперспективнішим напрямком медикаментозного лікування раку в найближчий період [13].

ЛІТЕРАТУРА:

1. Ромоданов А. П. *Опухоли головного мозга: Нейрохирургия [Текст] / Ромоданов А.П., Мосийчук Н.М. – К.:Вища школа, 1990. – 263 с.*
2. *Онкология [Текст] : учебник для студ. высших мед. учеб. заведений IV уровня аккредитации [Текст] / И. Б. Щепотин и др. – К. : Книга плюс, 2008. – 568 с.*
3. Щепотин І. Б. *Бюлетень Національного канцер-реєстру / Щепотин І. Б. // Рак в Україні – 2009-2010 – №12 – С. 27-28.*
4. Щепотин І. Б. *Сучасні методи променевої діагностики в онкології: короткий посібник для студентів та інтернів [Текст] / Щепотин І. Б., Зотов О.С., Гривкова, Миронюк С. І. – Київ, 2011. – 25с.*
5. *Edythe V. The Dignosing a brain tumor [Text] / Edythe Vassall et al. // The Essential guide to brain tumors. – 1999 – 80 p.*
6. *Марусина М.Я. Современные виды томографии: Учебное пособие [Текст] / Марусина М.Я., Казначеева А. О. – СПб: СПбГУ ИТМО, 2006. – 132 с.*
7. *Rosse S. Enhancement of BOLD-contrast sensitivity by single-shot multi-echo functional MR imaging [Text] / Rosse S., Wiese S., Gembris D., Mathiak K., Kessler C., Grosse-Ruykken M.L., Elghwagi B., Richards T., Dager S.R., Kiselev V.G. // Magnetic Resonance in Medicine.-1999.- Vol.42(1).- P.87-97.*
8. *Розуменко В. Д. Опухоли головного мозга: современные возможности клинической диагностики [Текст] / В.Д. Розуменко // Мистецтво лікування. – 2006. – №2. – С. 44-47.*
9. *Макеєв С. С. Емісійна томографія пухлин головного мозку [Текст] / Макеєв С. С. // Клиническая онкология. – 2011. – №3(3). – С. 92-95*
10. *Макеєв С. С. Радіонуклідні методи дослідження в діагностиці пухлин головного мозку [Текст] / С. С. Макеєв // Здоров'я України. – 2008. – №17/1. – С. 51.*

11. Наказ МОЗУ від 13.06.2008 № 317 Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Нейрохірургія" [Текст] / Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із гліальними новоутвореннями півкуль великого мозку.

12. Лазарь Д.А. Современные подходы к лечению злокачественных опухолей головного мозга: возмож-

ности и перспективы [Текст] / Д.А. Лазарь // Український медичний часопис. – 2004. – №3. – С. 87-94

13. Білінський Б.Т. Лекція "Науково обґрунтована стратегія – основа модерного лікування злоякісних пухлин" [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.meduniv.lviv.ua>.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Шандюк В. Ю.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. Опухоли головного мозга составляют около 9 % от общего количества всех новообразований и занимают 5-е место среди опухолей других локализаций. Стандартным методом исследования при подозрении на опухоль головного мозга является МРТ. Комбинированный метод – основа лечения новообразований головного мозга.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография, стереотаксическая радиохirurgия, химиотерапия, таргетные препараты.

MODERN METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF BRAIN TUMORS

V. Shandyuk

National O.O.Bohomolets Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. Brain tumors present approximately 9 % of all new human neoplasms and they are ranked fifth among the tumors of other localizations. MRI is a standard research method which is conducted at suspicion on a brain tumor. Treatment of brain neoplasms is based on the use of combined method.

Keywords: magnetic resonance imaging, single-photon emission computed tomography, positron emission tomography, stereotactic radiosurgery, chemotherapy, targeted drugs.
