

*В.Д. Розуменко
О.Я. Главацький
Г.В. Хмельницький*

Інститут нейрохірургії
ім. акад. А.П. Ромоданова
АМН України, Київ, Україна

ГЛІОМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ: ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ЙОГО РЕЗУЛЬТАТІВ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Ключові слова: *гліальні пухлини, ступінь анаплазії, гематоенцефалічний бар'єр, інтерстиціальна терапія.*

Резюме. *Лікування хворих з гліальними пухлинами головного мозку залишається однією з найскладніших проблем нейроонкології. В огляді наведено сучасні відомості щодо діагностики, методів лікування та прогнозування їх ефективності при гліомах різного ступеня анаплазії. Обговорюються перспективи лікування пацієнтів з нейроонкологічними захворюваннями, які пов'язані з використанням нових хірургічних технологій, променевої та хіміотерапії, а також методів, що вибірково впливають на пухлинні клітини.*

Серед онкологічних захворювань людини пухлини центральної нервової системи складають від 2 до 5% [10], з них 50% припадає на гліальні пухлини головного мозку різного ступеня анаплазії, серед них гліобластоми становлять до 50% [31]. За даними епідеміологічних досліджень, виконаних в економічно розвинених країнах (США, Італія, Німеччина, Великобританія), частота виявлення гліом становить 7–9 випадків на 100 000 населення. Гліальні пухлини уражають хворих практично всіх вікових груп, але найчастіше спостерігаються в найбільш продуктивному — 30–50-річному віці.

Як відомо, середня тривалість життя хворих з гліобластомами при проведенні виключно хірургічного втручання становить в середньому 4–6 міс, при анапластичних формах гліом — 7–9, тоді як комбіноване лікування дозволяє значно покращити результати лікування, досягти досить тривалої ремісії із забезпеченням порівняно високої якості життя хворих. За умови проведення комбінованого лікування середня тривалість життя хворих з гліобластомами склала 16 міс, причому 39% пацієнтів жили до 2, 12% — до 3 та 8% — понад 3 роки [32]. За даними інших авторів [5], одно-, дво- та п'ятирічна виживаність хворих становила 46, 14 та 3,2% відповідно. Навіть у пацієнтів віком понад 70 років зі злякисними гліомами середня тривалість життя досягає 8–10 міс [19].

Більш обнадійливі результати отримані при лікуванні хворих з гліальними пухлинами I–II ступеня анаплазії: середня тривалість життя становила 8,3 року, причому 42% пацієнтів живуть понад 10 років, 29% — понад 15 [33]. За даними інших авторів, середня тривалість життя становить від 10,5 року [30] до 12 років [45], причому 97% хворих живуть 5, 76% — 8 та 63% — 10 років.

Розбіжності даних щодо тривалості життя пацієнтів залежать від розмірів та гістоструктурних властивостей пухлин, їх локалізації, особливостей напрямку росту, ступеня інфільтрації, поширення на функціонально та життєво важливі відділи мозку. Всі

ці фактори, а також тяжкість загального стану хворого (за шкалою Карновського), супутня соматична патологія, вік хворих є критеріями відбору пацієнтів для проведення хірургічного втручання, визначення обсягу видалення пухлини та призначення наступного комплексу лікувальних заходів. Важливу роль при цьому відіграє повнота діагностичної інформації про пухлину, рівень технічного забезпечення оперативного втручання та вибір адекватної хірургічної тактики.

Згідно з комп'ютерно-статистичним аналізом 1600 власних спостережень, тривалість ремісії хворих з гліомами головного мозку залежить від таких основних факторів: ступеня анаплазії пухлини; віку хворих; радикальності хірургічного видалення пухлини; локалізації пухлини в проекції лобових, потиличних, скроневих часток без поширення до підкірково-медіанних відділів та функціонально важливих ділянок мозку; розмірів пухлини; анамнезу захворювання; відсутності вираженого перед- та післяопераційного неврологічного дефіциту (стан за шкалою Карновського 70 балів і вище); можливістю проведення багатокомпонентної комбінованої терапії в повному обсязі.

Слід особливо підкреслити, що прогноз захворювання в першу чергу пов'язаний із гістоструктурною пухлини, внаслідок чого для практичної нейроонкології важливе значення має гістологічна класифікація пухлин (ВООЗ, 1993), яка враховує їх біологічні властивості та відображає ступінь анаплазії. Розподіл гліом на чотири ступеня анаплазії допомагає визначити оптимальну тактику лікування.

Сучасні досягнення медичної та обчислювальної техніки докорінно змінили діагностичні можливості нейроонкології. Цифрові технології об'єднали різні модифікації зображення ЦНС в єдине ціле, створивши новий напрямок — нейроінтраскопію. Цей термін поєднує декілька методів, які дають змогу прямої візуалізації та оцінки структурних змін в різних відділах мозку. Найбільш широкого використання з цих ме-

тодів набули аксіальна комп'ютерна томографія (АКТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Нами проведені поєднані МРТ- та АКТ-обстеження в 358 хворих з гліальними пухлинами різної локалізації та гістоструктури. Завдяки поліпозиційності діагностична інформативність МРТ вища, ніж АКТ, при уточненні локалізації пухлини в межах часток мозку, а також у разі поширення її в медіанні та парамедіанні структури. При оцінці МРТ в T1- та T2-зважених зображеннях уточнювали розміри пухлини, визначали чіткість її контурів, поширеність та характер росту, вираженість перифокальних реакцій та взаємовідношення із суміжними структурами мозку. Для визначення реальних розмірів новоутворення додаткові можливості надає використання магнітнопідсилювальних агентів (гадопентетової кислоти). Проведення МРТ-спектроскопії дозволяє досліджувати біохімічний метаболізм гліом та визначати вплив на нього різних видів антибластичного лікування [20, 37, 43].

При АКТ гліом завдяки томоденситометрії можна судити про гістоструктурні властивості пухлини, виділити ознаки зображень гліом, які свідчать про ступінь їх атипії. Найбільше значення в диференціальній діагностиці злоякісних гліом має характер та ступінь накопичення в них контрастної речовини. При цьому феномен контрастного посилення при доброякісних гліомах спостерігався в 45–50% хворих, тоді як при злоякісних гліомах він досягав майже 100%. Контрастне посилення гліом I–II ступеня анаплазії, як правило, було дифузним, в злоякісних гліомах — нерівномірним.

Велике значення в діагностиці гліом має метод однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ), який в поєднанні з планарною сцинтиграфією та радіоізотопною ангіографією значно підвищує діагностичну інформативність структурної організації новоутворення та ступеня його васкуляризації, причому вираженість сцинтиграфічної візуалізації гліом корелює зі ступенем їх анаплазії та не залежить від глибини розташування пухлини.

Протягом багатьох років в лікуванні хворих з гліомами мозку ми застосовували комплексний підхід, який включав: хірургічне втручання, променеву та хіміотерапію, ад'ювантні методи. Слід враховувати своєрідність росту гліальних пухлин в умовах замкненого внутрішньочерепного простору, що впливає на вибір методів та послідовність їх застосування.

На відміну від інших пухлин, термін «повне, або тотальне, видалення» фактично не прийнятний по відношенню до гліом через дві обставини: по-перше, гліомам властивий тією чи іншою мірою інфільтративний характер росту. Розподіл гліом на вузлові та дифузні форми дуже відносний. Навіть після візуально повного їх видалення (по перифокальній зоні) за допомогою мікроскопічного дослідження виявляють пухлинні клітини на значній відстані від основного вогнища ураження. По-друге, на момент появи перших клінічних ознак захворювання гліоми в значній кількості випадків уража-

ють медіанні структури мозку, у зв'язку з чим можливість їх радикального хірургічного видалення обмежена. На нашому матеріалі медіанне поширення півкульних гліом відзначено в 70% спостережень.

Пухлини мозку розвиваються в умовах замкненого внутрішньочерепного простору, їх патологічний вплив визначається не тільки безпосереднім ураженням тих чи інших мозкових структур, але й одночасно пов'язаний з підвищенням внутрішньочерепного тиску. Співвідношення цих двох факторів і визначає в основному клінічну картину захворювання. В лікувальній тактиці при гліомах головна роль належить хірургічному втручання, спрямованому на видалення максимального об'єму новоутворення в межах фізіологічно можливого зі створенням внутрішньої декомпресії, що дозволяє створити резерв часу для використання інших антибластичних методів лікування.

Гематоенцефалічний бар'єр обмежує поширення в головний мозок більшості хіміопрепаратів. Його порушення в зоні росту пухлин створює умови для накопичення антибластичних хіміопрепаратів в новоутворенні при значно менш вираженій токсичній дії на мозкові тканини в зонах зі збереженим бар'єром. Активно-проліферувальна пухлинна тканина розташована серед мозкових структур з низькою проліферативною активністю; це значно зменшує вірогідність ураження оточуючих гліоми церебральних структур під час хіміо- та променевої терапії.

Гліальні пухлини майже не метастазують гематогенним шляхом. Можливе лише їх регіонарне метастазування лікворним шляхом, внаслідок чого метастази гліом дуже рідко визначають в інших органах.

Лікувальна тактика при гліомах залежить від ступеня їх злоякісності, локалізації та поширеності. При цьому вирішують питання щодо можливості оперативного втручання, його обсягу та інших складових комплексного лікування і послідовності їх використання.

В комплексному лікуванні хірургічне видалення гліальних пухлин є в переважній більшості спостережень першим і основним етапом. Наш досвід та досвід інших нейроонкологів свідчить, що максимально можливе видалення пухлини є вирішальним фактором, який визначає ефективність подальшого комбінованого лікування [13, 26]. Додатково проведена в адекватному та фізіологічному обсязі внутрішня декомпресія забезпечує необхідний резерв часу для хіміо- та променевої терапії. З іншого боку, позитивний результат хіміо- та променевої терапії збільшується при мінімальному об'ємі залишків пухлини.

Нові технології в хірургії дозволяють досягати глибинних структур мозку, які раніше вважалися недосяжними. Пріоритет в таких випадках слід надавати малоінвазивним методам нейрохірургії, завдяки використанню яких забезпечується мінімізація хірургічного доступу, знижується травматизація церебральних структур в зоні оперативного втручання, зменшується вірогідність виникнення неврологічного дефіциту, що сприяє підвищенню якості

життя хворих. Подібні хірургічні методики з використанням стереотаксичної техніки та оптико-перетворювальних навігаційних систем дозволяють точно локалізувати та ідентифікувати гліальну пухлину при збереженні неушкодженої оточуючої мозкової речовини [7]. Комп'ютерна обробка даних АКТ та МРТ (в тому числі інтраопераційно) дозволяє отримати трьохплощинне зображення операційного поля з візуалізацією прилеглих функціонально важливих зон головного мозку. Отже, нейрохірурги отримали можливість проводити інтраопераційний контроль повноти видалення пухлини та значно зменшити вірогідність виникнення післяопераційного неврологічного дефіциту [6, 20, 39].

В нейроонкології стрімко розвиваються методи лікування, які базуються на інтраопераційному використанні керованих фізичних явищ: високоенергетичного лазерного опромінення, впливу низьких та високих температур, ультразвуку, СВЧ-полів та ін.

При гліомах мозку ефективним є використання ультразвукової аспірації (УЗА) пухлинної тканини. Цю методику застосовували при лікуванні 270 хворих. Абсолютно доцільне її використання при низькій щільності новоутворення, при його поширеності в глибинні відділи мозку, під час операцій в ділянках проходження магістральних артерій та венозних колекторів. Збереження неушкодженими артерій не тільки I, але й II та III порядків, мозкової речовини, що оточує пухлину, сприяє нормальному перебігу післяопераційного періоду, швидкому одужанню, збереженню неврологічних функцій, зменшенню вірогідності інвалідизації хворого, що дозволяє значно поліпшити якість його життя [41].

Використання високоенергетичного лазерного опромінення при видаленні гліом головного мозку базується на ефектах лазерного розсічення, лазерної вапоризації, лазерної коагуляції та лазерної термодеструкції біологічних тканин. Завдяки лазерній мікрохірургії можна досягти високого ступеня точності маніпуляцій, дозовано впливати на пухлинну тканину та оточуючий мозок. Слід також відзначити локальність дії, гарний зоровий контроль та безконтактність при маніпуляціях, ефект вапоризації, атравматичність та радикальність видалення новоутворення, бактерицидність, проведення ретельного гемостазу та відсутність патологічного впливу електромагнітного опромінення на оточуючий мозок [3], що дозволяє проводити безперервний інтраопераційний моніторинг (електрокортикографія та ін.).

Нами було прооперовано 112 хворих із застосуванням різних лазерних технологій. Використання вуглекислотного лазера було ефективним при видаленні пухлин з невираженою васкуляризацією, а також для лазерної вапоризації ділянок пухлини, які поширювалися в медіанні відділи мозку. Опромінення із застосуванням неодимового лазера має більш виражені коагуляційні властивості, що дозволяє значно зменшити крововтрату при видаленні васкуляризованих пухлин. Опромінення за допомо-

гою гольмієвого лазера, залежно від пікової потужності імпульсу, дає можливість прецизійної абляції пухлинної тканини різного ступеня щільності із забезпеченням надійного гемостазу.

Лазерно-стереотаксичний метод забезпечує якісно новий рівень мікрохірургічного видалення гліом розташованих гліом головного мозку. На сьогодні розроблені нейрохірургічні стереотаксичні комплекси, які дозволяють проводити програмоване видалення пухлин із здійсненням комп'ютерного томографічного та магнітно-резонансного контролю. Розглядається можливість повної «роботизації» лазерних стереотаксичних операцій.

Лазерно-мікроскопічне видалення пухлин належить до малоінвазивних методів оперативних втручань, які забезпечують зниження травматичності та підвищують якість життя оперованих хворих, збільшують строки ремісії, але разом з тим використання методу не запобігає рецидивуванню гліальних пухлин.

Перспективним методом лазерно-хірургічного деструктивного впливу на невеликі, глибоко розташовані внутрішньомозкові пухлини є інтерстиціальна лазерна термотерапія (ІЛТТ), яка виконується за допомогою неодимового АІГ-лазера з потужністю випромінювання 2—3 Вт на виході волоконного світловоду [3, 34].

Кріохірургія гліом є одним з пріоритетних напрямків, які розробляються в нашому інституті протягом останніх 30 років. Суттєвим фактором, який гальмував її розвиток, був низький технічний рівень кріохірургічної апаратури. Новий клас кріоапаратури типу «Криоелектроніка-3» дозволяє вважати кріохірургічний вплив керованим та прогнозованим процесом. Завдяки застосуванню цього методу стало можливим забезпечити контроль процесу замороження — розмороження пухлинної тканини, дозовано проводити вплив у різних температурних режимах з використанням змінних кріоаплікаторів різної конфігурації, прогнозувати розміри вогнища кріоруїнування та працювати в режимах як кріодеструкції, так і кріоаплікації. Використання кріохірургії в нейроонкології має свої відмінності від загальної онкології і пов'язане в першу чергу з можливим несприятливим впливом низьких температур на життєво важливі відділи головного мозку. Враховуючи, що кріоманіпуляції проводять в основному в глибинних відділах мозку, ця проблема набуває першочергового значення [8, 15]. Кріохірургічні методики застосовані нами в 152 випадках. Встановлена ефективність керованого кріогенного впливу в лікуванні хворих з гліальними пухлинами. Кріодеструкції при температурі -100°C та експозиції 3 хв підлягали переважно залишки пухлини в проекції медіанних структур мозку. Кріоаплікацію проводили при температурі -80°C та експозиції 5 хв переважно в ложі візуально видалених гліом. Перспективу подальшого розвитку кріохірургії ми пов'язуємо з використанням обладнання, яке дозволяє досягати температури заморожування до -180°C . За

таких умов в пухлинних клітинах відбуваються необоротні зміни.

При глибинних пухлинах (парамедіанної та медіанної локалізації), які зумовлюють порушення ліквородинаміки з формуванням оклюзійної гідроцефалії, використовуємо в основному як перший етап їх комплексного лікування, лікворощунтуючі операції. Тільки протягом останніх років виконано 170 таких оперативних втручань при гліальних пухлинах у дорослих. Катamnестичні дані свідчать про безперечну ефективність та доцільність використання цього методу паліативних операцій. Лікворощунтуючі операції як основний етап доцільно проводити за наявності протипоказань до прямого видалення новоутворень медіанної локалізації, які супроводжуються гіпертензивно-гідроцефальним синдромом. Завдяки використанню цього методу лікування створюється резерв часу для проведення антибластичної променевої та хіміотерапії, що в багатьох клінічних спостереженнях сприяє досягненню стійкої ремісії.

Променева терапія відіграє одну з провідних ролей в лікуванні більшості хворих з гліальними пухлинами мозку незалежно від ступеня їх анаплазії [29, 38]. Методика зовнішньої фракційної променевої терапії полягає в опроміненні по 2 Гр на добу, сумарна вогнищева доза (СВД) складає до 60–65 Гр. Ми вважаємо за доцільне її проведення при всіх видах пухлин з інфільтративним ростом та у разі неможливості радикального видалення. Променеву терапію як самостійний вид лікування ми проводимо при неоперабельних пухлинах. Одним з перспективних шляхів підвищення ефективності променевої терапії є подолання радіорезистентності гліом мозку. З метою зниження ушкоджуючого впливу опромінення на мозкову тканину використовується метод гіперфракційної та прискореної гіперфракційної радіотерапії малими дозами (1–2 Гр) до двох разів на добу (СВД 60–75 Гр) [38].

Брахітерапія (інтерстиціальна або внутрішньотканинна) використовує імплантовані безпосередньо до пухлини радіоактивні гранули за допомогою стереотаксичної техніки. За даними літератури, терміни виживаності хворих з гліобластомами збільшуються в 2–3 рази та досягають 2 років і більше. Середня виживаність хворих з гліобластомами при проведенні брахітерапії з використанням ¹²⁵I складала 22 міс, з них 22% жили понад 3 роки. У хворих з гліомами II–III ступеня анаплазії середня виживаність становила 35,5 міс [2]. Поєднання традиційної променевої терапії (СВД 44 Гр) з брахітерапією (СВД до 80 Гр) [11] збільшило середню тривалість життя хворих з анапластичними гліомами до 33 міс, з гліобластомами — до 16 міс.

Методика стереотаксичної радіохірургії базується на принципі підведення великої дози зовнішнього опромінення безпосередньо до пухлинної тканини з мінімальним ушкодженням мозку. Два самих відомих способи проведення стереотаксичної радіохірургії — використання апарата гамма-ніж (γ -knife)

та спеціальних коліматорів на лінійних прискорювачах.

Поєднання зовнішньої фракційної променевої терапії зі стереотаксичною радіохірургією у 78 хворих з гліобластомами привело до збільшення середньої тривалості життя до 19,9 міс при одно- та дворічній виживаності 88,5 і 35,9% відповідно, причому в групі пацієнтів віком до 40 років середня тривалість життя становила 48,6 міс [46]. Отже, використання брахітерапії та стереотаксичної радіохірургії дає можливість вдвічі збільшити тривалість життя хворих зі злоякісними гліомами в порівнянні з традиційним зовнішнім опроміненням.

Значний практичний інтерес має проведення нейтрон-захватної терапії у хворих зі злоякісними гліальними пухлинами мозку [18]. За даними Y. Nakagawa, H. Natanaka [36], серед 149 хворих зі злоякісними гліомами, які отримали таке лікування з використанням препаратів бору в післяопераційний період, середня тривалість життя становила 1,8 року у пацієнтів з гліобластомами та 5 років у хворих з анапластичними астроцитомами.

Одним з провідних методів лікування хворих з гліомами мозку, які широко використовують разом з хірургічним їх видаленням та променевою терапією, є антибластична хіміотерапія. Проведення антибластичної хіміотерапії є обов'язковим при всіх злоякісних гліальних пухлинах мозку [25, 40]. При її проведенні слід враховувати зворотнпропорційну закономірність ефекту хіміотерапії від маси пухлинної тканини. Тому вирішальною обставиною, яка визначає повноцінність та тривалість ремісії, є обсяг хірургічного видалення пухлини [13, 26].

У хворих з відносно задовільним станом (70 балів і вище за шкалою Карновського), особливо у випадках ураження функціонально та життєво важливих структур головного мозку, проведення хіміотерапії та різних видів променевого і радіоізотопного лікування (консервативне антибластичне лікування) є єдиним методом, який дозволяє відстрочити проведення хірургічного втручання.

Для успішного проведення хіміотерапії досить важливим є визначення індивідуальної чутливості пухлини до протипухлинних препаратів.

Порушення гематоенцефалічного бар'єра в зоні росту пухлини при його збереженні в інших відділах мозку обґрунтовує використання таких шляхів введення хіміопрепаратів, які забезпечують їх максимальну концентрацію в пухлинній тканині: місцевий [9, 27], по лікворних шляхах [35], ендovasкулярний (інтракаротидний, селективний та суперселективний) [12, 14], системний та комбінований [9, 48].

Наш досвід лікування 742 хворих зі злоякісними гліомами свідчить про незаперечну перевагу поліхіміотерапії та циклічної монохіміотерапії в порівнянні зі звичайною монохіміотерапією, що пояснюється взаємодоповнюючим та потенційованим впливом антибластичних препаратів з різним механізмом цитотоксичної дії.

Фундаментальні дослідження комбінованого лікування хворих з подовженим ростом гліальних пухлин мозку проведені в США [21]. В роботі розглянуті результати комбінованого лікування 1415 хворих з подовженим ростом злоякісних гліальних пухлин мозку за SAS версією 6.11. На основі проведених досліджень автори роблять висновок, що препарати нітрозосечовини (BCNU) та платини є основними протипухлинними агентами в сучасному комбінованому лікуванні разом з хірургічним методом та протимоноцитарною терапією.

На сьогодні внутрішньоартеріальне, каротидне та суперселективне введення хіміопрепаратів суттєво не підвищило їх антибластичної ефективності за наявності загрозливих та небезпечних для здоров'я ускладнень [12]. Проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії на тлі осмотичної деформації гематоенцефалічного бар'єра у хворих з гліобlastомами дозволило в 79% стабілізувати перебіг хвороби [14].

На наш погляд, більш перспективним є метод інтерстиціальної хіміотерапії, який дозволяє досягти максимальної концентрації препарату в пухлинній тканині, зменшуючи токсичний ефект на весь організм. При цьому проводять імплантацію в ложе видаленої пухлини біорозчинного полімеру, зв'язаного з одним із самих високоактивних на сьогодні протипухлинних препаратів — кармустином (BCNU) [27]. Середня тривалість життя хворих зі злоякісними гліомами (переважно гліобlastомами) становила 13,4 міс, частина хворих прожили понад 26 міс [27].

Інший вид місцевої хіміотерапії базується на введенні хіміопрепаратів в ложе видаленої пухлини через резервуар Оттауа [9, 48]. Поєднання системної хіміотерапії етопозидом, BCNU з місцевою хіміотерапією цисплатином дозволило збільшити середню тривалість життя хворих з гліобlastомами до 21 міс [9]. Ми проводимо місцеву хіміотерапію за допомогою резервуара Оттауа препаратами платини (карбоплатин, цисплатин), а також поліхіміотерапію кон'югованим комплексом (нуклеоплат + тегафур). Результати цих досліджень є обнадійливими, хоча і потребують подальшого аналізу.

Великий науковий та практичний інтерес у нейроонкологів викликає вибірковість впливу імунотерапевтичних препаратів безпосередньо на пухлинні клітини. Цей метод має великі потенційні можливості. Однак механізми реалізації імунотерапії дуже складні та поки що недостатньо контрольовані.

Ми маємо переважно емпіричний досвід використання ряду імномодуляторів (левамизол) та протипухлинної вакцини. Результати неоднозначні, існують випадки багаторічних ремісій. Ми вивчаємо протипухлинний ефект вітчизняних препаратів рекомбінантного $\alpha 2b$ -інтерферону в поєднанні з хіміотерапією. Розробляються та запроваджуються імунотерапевтичні препарати для місцевого використання за допомогою резервуара Оттауа. Отримані позитивні результати місцевого лікування хворих з подовженим ростом злоякісних гліом пухлинінфільтруючими лімфоцитами та

інтерлейкіном-2 [47]. Викликає інтерес ідея використання аутологічних стовбурових клітин під час хіміотерапевтичного лікування, завдяки чому з'являється можливість значно підвищити дози хіміопрепаратів, зменшити їх токсичні прояви та підвищити якість життя хворих [4, 16].

Дослідження регуляторних механізмів росту та прогресії гліом пов'язані з визначенням основних факторів росту та експресії їх рецепторів [1]. Більшість пептидних факторів росту виявляють мітогенні властивості та можуть служити факторами виживання трансформованих клітин, контролюючи їх рухливість та інвазивність. До найбільш важливих факторів належать: епідермальний фактор росту (ЕФР), основний фактор росту фібробластів (ФРФ), трансформуючий фактор росту- β (ТФР- β) та інші. Усі вони беруть участь у контролі за механізмами інвазії, неоваскуляризації та проліферації гліальних пухлин [17, 22, 24].

Генна терапія в експериментальних умовах вже довела своє право на існування. Вона включає транспортну передачу ретровірусами, вірусом герпесу, аденовірусами та аденоасоційованими вірусами генетичного матеріалу в пухлинні клітини з метою їх руйнування або зупинки росту. Генну терапію вірусами («векторами») можна проводити шляхом стереотаксичної ін'єкції матеріалу безпосередньо до пухлини або через встановлений під час оперативного втручання резервуар Оттауа.

Великий інтерес мають експериментально-клінічні дослідження застосування методу генної терапії в лікуванні хворих з гліобlastомами [23]: автори використали ганцикловір/тимідинкіназу систему для знищення пухлинних клітин у тварин з перевищеною гліобlastомою, а також у хворих, у яких традиційна антибластична терапія була неефективною. Встановлено, що ефективність такого впливу прямопропорційно корелювала з розмірами новоутворень: повністю виліковувалися тварини з пухлинами в об'ємі до 20 мм³. На клінічному матеріалі ці висновки було підтверджено: генна терапія була неефективна, якщо розмір новоутворення перевищував 100 см². У двох хворих терапевтичний вплив здійснювали безпосередньо в ложе видаленої пухлини за допомогою резервуара Оттауа. Тривалість їх життя на момент обстеження — понад 11–17 міс. Аналогічні результати отримано і іншими дослідниками [44].

Ген *p53* — один з найчастіше мутованих генів в гліомах людини. Його ушкодження є важливим для розвитку гліом, тому заміна гена *p53* за допомогою вірусних «векторів» може бути ефективною в лікуванні хворих з гліомами. Дослідження *in vitro* свідчать [28], що аденовірусна передача гена *p53* в гліальні пухлини з мутованим геном *p53* зумовлює активацію апоптозу.

Використання молекулярно-біологічних методів дозволяє прогнозувати ефективність антибластичної терапії. Проведені *in vitro* дослідження впливу BCNU [42] на експресію низки генів в BCNU-нечутливих та BCNU-чутливих клітинних популяціях

ях. Було встановлено, що в чутливих клітинних лініях наслідком такого впливу є зниження експресії ДНК-відновлювальних генів, підвищення експресії двох MAP-кіназних генів та продукції фактора некрозу пухлин, що може бути показниками BCNU-індукованої клітинної смерті. Експресія ДНК-відновлювальних генів в BCNU-нечутливих культурах клітин не змінювалась. Ймовірно, серед нових напрямків в лікуванні хворих з гліомами мозку метод генної терапії є найбільш перспективним.

Покращання результатів лікування хворих з гліальними пухлинами головного мозку ми пов'язуємо в першу чергу з удосконаленням та підвищенням ефективності вже існуючих методів комплексного лікування. Правильне та своєчасне їх використання — це основний гарант успіху на сучасному етапі розвитку нейроонкології. Водночас проблема лікування хворих з гліальними пухлинами мозку поки що залишається далекою від вирішення, хоча шляхи підвищення її ефективності вимальовуються сьогодні більш чітко.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зоуля ЮА, Сенько ЛН. Молекулярные механизмы онкогенеза глиом головного мозга. Укр нейрохірург журн 2000; 1: 6–15.
2. Онуфрій В. Нові методи радиотерапії злоякісних гліом. Укр радіол журн 1997; 5: 192–5.
3. Розуменко ВД. Применение высокоэнергетических лазеров в нейроонкологии. Бюл Укр асоціації нейрохірургів 1998; 4: 47–50.
4. Abrey LE, Rosenblum MK, Papadopoulos E, Childs BH, Finlay JL. High dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in adults with malignant primary brain tumors. J Neurooncol 1999; 44: 147–53.
5. Barker FG, Chang SM, Gutin PH, et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. J Neurosurg 1998; 42: 709–16.
6. Barnett GH. The role of image-guided technology in the surgical planning and resection of gliomas. J Neurooncol 1999; 42: 247–58.
7. Barnett GH, Miller DW, Weisenberger J. Frameless stereotaxy with scalp-applied fiducial markers for brain biopsy procedures: experience in 218 cases. J Neurosurg 1999; 91: 569–76.
8. Baust J, Gage AA, Ma H, et al. Minimally invasive cryosurgery — technological advances. Cryobiology 1997; 34: 373–84.
9. Boiardi A, Silvani A, Pozzi A, et al. Interstitial chemotherapy plus systemic chemotherapy for glioblastoma patients: improved survival in sequential studies. J Neurooncol 1999; 41: 151–7.
10. Cancer facts and figures. New York: American Cancer Society, Inc; 1990.
11. Cardinale RM, Schmidt-Ullrich RK, Benedict SH, et al. Accelerated radiotherapy regimen for malignant gliomas using stereotactic concomitant boosts for dose escalation. Radiat Oncol Investig 1998; 6: 175–81.
12. Cloughesy TF, Gobin YP, Black KL, et al. Intra-arterial carboplatin chemotherapy for brain tumors: a dose escalation study based on cerebral blood flow. J Neurooncol 1997; 35: 121–31.
13. Daneyemez M, Gezen F, Canakci Z, et al. Radical surgery and reoperation in supratentorial malignant glial tumors. Minim Invasive Neurosurg 1998; 41: 209–13.
14. Doolittle ND, Miner ME, Hall WA, Siegal T, Jerome E, Osztie E, McAllister LD, Bubalo JS, Kraemer DF, Fortin D, Nixon R, Muldoon LL, Neuwelt EA. Safety and efficacy of a multicenter study using intraarterial chemotherapy in conjunction with osmotic opening of the blood-brain barrier for the treatment of patients with malignant brain tumors. Cancer 2000; 88: 637–47.
15. Endo S, Nishijima M, Takaku A. Related Articles Cryosurgical retraction in the removal of intracranial vascular tumors—technical note. Neurol Med Chir 1993; 33: 44–45.
16. Finlay JL. The role of high-dose chemotherapy and stem cell rescue in the treatment of malignant brain tumors: a reappraisal. Pediatr Transplant 1999; 1: 87–95.
17. Finn PE, Bjerkvig R, Pilkington GI. The role of growth factors in the malignant and invasive progression of intrinsic brain tumours. Anticancer Res 1997; 17: 4163–72.
18. Hatanaka H. Boron neutron capture therapy for brain tumors, in Karin ABMF, Laws E (eds). Glioma Berlin, Springer-Verlag, 1991; 233–49.
19. Hoegler DB, Davey P. A prospective study of short course radiotherapy in elderly patients with malignant glioma. J Neurooncol 1997; 33: 201–4.
20. Holodny AI, Schulder M, Liu WC, et al. Decreased BOLD functional MR activation of the motor and sensory cortices adjacent to a glioblastoma multiforme: implications for image-guided neurosurgery. AJNR Am J Neuroradiol 1999; 20: 609–12.
21. Huncharek M, Muscat J. Treatment of recurrent high grade astrocytoma; results of a systematic review of 1,415 patients. Anticancer Res 1998; 18: 1303–11.
22. Isner JM, Asahara T. Therapeutic angiogenesis. Front Biosci 1998; 3: 49–69.
23. Izquierdo M, Cortes ML, Martin V, et al. Gene therapy in brain tumours: implications of the size of glioblastoma on its curability. Acta Neurochir. Suppl 1997; 68: 111–7.
24. Jenser RL. Growth factor-mediated angiogenesis in the malignant progression of glial tumors: a review. Surg Neurol 1998; 49: 189–95.
25. Kaba SE, Kyritsis AP. Recognition and management of gliomas. Drugs 1997; 53: 235–44.
26. Keles GE, Anderson B, Berger MS. The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. Surg Neurol 1999; 52: 371–9.
27. Kuroda R, Akai F, Iwasaki H, et al. Interstitial chemotherapy with biodegradable ACNU pellet for glioblastoma. Stereotactic and Functional Neurosurgery 1994; 63: 154–9.
28. Lang FF, Yung WK, Sawaya R, Tofilon PJ. Adenovirus-mediated p53 gene therapy for human gliomas. Neurosurgery 1999; 45: 1093–4.
29. Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41: 1005–11.
30. Leighton G, Fisher B, Bauman G, et al. Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. J Clin Oncol 1997; 15: 1294–01.
31. Levin VA, Sheline GE, Gutin PH. Neoplasms of the central nervous system. In: De Vita V.T., Jr.; Hellman S.; Rosenberg S.A., eds. Cancer: principles and practice of oncology, 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co.; 1989: 1557–11.
32. Lopez-Gonzalez MA, Sotelo J. Brain tumors in Mexico. Characteristics and prognosis of glioblastoma. J Surg Neurol 2000; 53: 157–63.
33. Lote K, Egeland T, Hager B, et al. Survival, prognostic factors and therapeutic efficacy in low-grade glioma: a retrospective study in 379 patients. J Clin Oncol 1997; 15: 3129–40.
34. Menovsky T, Beek JF, Roux FX, et al. Interstitial laser thermotherapy: developments in the treatment of small deep-seated brain tumors. Surg Neurol 1996; 46: 568–72.
35. Morikawa N, Mori T, Kawashima H, et al. Pharmacokinetics of anticancer drugs in cerebrospinal fluid. Ann Pharmacother 1998; 32: 1008–12.
36. Nakagawa Y, Hatanaka H. Boron neutron capture therapy: Clinical brain tumor studies. J Neurooncol 1997; 33: 105–15.
37. Nelson SJ, Vigneron DB, Dillon WP. Serial evaluation of patients with brain tumors using volume MRI and 3D 1H MRSI. NMR Biomed 1999; 12: 123–38.

38. Nieder C, Nestle U, Ketter R, *et al.* Hyperfractionated and accelerated-hyperfractionated radiotherapy for glioblastoma multiforme. *Radiat Oncol Investig* 1999; **7**: 36–41.

39. Ostertag CB, Warnke PC. Neuronavigation. Computer-assisted neurosurgery. *Nervenarzt* 1999; **70**: 517–21.

40. Prados MD, Russo C. Chemotherapy of brain tumors. *Semin Surg Oncol* 1998; **14**: 88–95.

41. Ramazanov R, Dreval ON, Akatov OV, *et al.* Ultrasound microneurosurgery. *Neurol Res* 1999; **21**: 73–6.

42. Rhee CH, Ruan S, Chen S, *et al.* Characterization of cellular pathways involved in glioblastoma response to the chemotherapeutic agent 1, 3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) by gene expression profiling. *Oncol Rep* 1999; **6**: 393–01.

43. Roesdi MF, Postma TJ, Hoekstra OS, *et al.* Thallium-201 SPECT as response parameter for PCV chemotherapy in recurrent glioma. *J Neurooncol*, 1998; **40**: 251–5.

44. Rubsam LZ, Boucher PD, Murphy PJ, *et al.* Cytotoxicity and accumulation of ganciclovir triphosphate in bystander cells cocultured with herpes simplex virus type 1 thymidine kinase-expressing human glioblastoma cells. *Cancer Res* 1999; **59**: 669–75.

45. Scerrati M, Roselli R, Iacoangeli M, *et al.* Prognostic factors in low grade (WHO grade II) gliomas of the cerebral hemispheres: the role of surgery. *J Of Neurooncol, Neurosurg And Psychiatry* 1996; **61**: 291–6.

46. Shrieve DC, Alexander E IIIrd, Black PM, *et al.* Treatment of patients with primary glioblastoma multiforme with standard postoperative radiotherapy and radiosurgical boost: prognostic factor and long-term outcome. *J Neurosurg* 1999; **90**: 72–7.

47. Smith MM, Thompson JE, Castillo M, *et al.* MR of recurrent high-grade astrocytomas after intralesional immunotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; **17**: 1065–71.

48. Whittle IR, Malcolm G, Jodrell DI, Reid M. Platinum distribution in malignant glioma following intraoperative intravenous infusion of carboplatin. *Br J Neurosurg* 1999; **13**: 132–7.

BRAIN MALIGNANT GLIOMA: CURRENT STATE OF ART, TREATMENT AND ITS PROGNOSIS

V.D. Rosumenko, O.Ya. Glavatsky, G.V. Khmelnitsky

Summary. *The therapy of brain malignant is one of the most dramatic problems in a patient with oncological diseases. Here we review the experience with diagnose, therapy and prognosis for brain malignant glioma. The current methods and new approaches in the treatment of brain tumors are discussed. It is proposed that research should focus on the application of new surgical technologies supplemented with chemotherapy and radiation. The selectivity of anticancer effect is important in receiving the optimum therapeutic result. It is supposed that optimization of current methods may be able to enhance the therapy outcome at the present time.*

Key Words: brain glioma, anaplasia degree, blood-brain barrier, interstitial therapy.