

Пименова М.М.<sup>1,2</sup>, Важенин А.В.<sup>1,2</sup>, Шарабура Т.М.<sup>1,2</sup>, Давыдова О.Н.<sup>2</sup>, Нейвирт Е.В.<sup>2</sup>

## Когнитивные нарушения у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга

1 - ГБОУ ВПО «Челябинский государственный медицинский университет», г. Челябинск; 2 - ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск

Pimenova M.M., Vazhenin A.V., Sharabura T.M., Davydova O.N., Neuwirt E.V.

### Cognitive impairment in patients with malignant glioma of the brain

#### Резюме

Для определения оценки влияния лучевой терапии на выраженность когнитивных нарушений у пациентов при комплексном лечении злокачественных глиом головного мозга проведено исследование с участием 36 пациентов (23 мужчин, 13 женщин). Медиана возраста - 48 лет. 25 пациентов с глиобластомами (ГБ) и 11 пациентов с анапластическими астроцитомами (АА). При сравнении результатов нейропсихологического обследования у больных со злокачественными глиомами, получивших курс конформной лучевой терапии, не отмечено различий в зависимости от локализации, возраста, морфологического заключения.

**Ключевые слова:** злокачественные глиомы, Темодал, конформная лучевая, когнитивные нарушения

#### Summary

To determine the assessment of the impact of radiation therapy on the severity of cognitive impairment in patients with complex treatment of malignant brain glioma the study involved 36 patients (23 men, 13 women). The median age 48 years. 25 patients with glioblastoma (GB) and 11 patients with anaplastic astrocytomas (AA). When comparing the results of neuropsychological testing in patients with malignant glioma who received a course of conformal radiation therapy, there was no difference depending on the location of tumour, morphology, patients age.

**Keywords:** malignant glioma, Temodal, conformal radiotherapy, cognitive impairment

#### Введение

Новообразования центральной нервной системы составляют около 2% от всех опухолей и занимают четвертое место в структуре онкологической смертности [1, 5]. Глиальные опухоли составляют почти половину всех выявляемых ежегодно опухолей центральной нервной системы [1]. Среди глиальных опухолей преобладают злокачественные формы, на первом месте среди которых находятся глиобластомы [1, 7]. Глиобластомы отличаются агрессивным течением и резистентностью к стандартной терапии. Несмотря на современное техническое оснащение операционных и улучшение хирургической техники, отдаленные результаты лечения пациентов со злокачественными глиомами остаются не утешительными. Так средняя продолжительность жизни при злокачественных глиомах составляет 12 месяцев, а одногодичная выживаемость не превышает 68%, 2-х летняя - 27%, а 3-х летняя - 4.3% [1, 7, 13]. В настоящее время признан комплексный подход в лечение злокачественных глиом, включающий в себя проведение на первом этапе хирургического вмешательства с максимально возможным и безопасным удалением опухоли с последующим проведением лучевой или химиолучевой терапии [8, 9,

12]. Прогноз и тактика лечения определяются прогностическими факторами, среди которых наиболее значимы степень злокачественности (Grade), функциональное состояние (индекс Карновского) и возраст пациента. В настоящее время для лечения опухолей головного мозга стало возможным применение конформных технологий облучения, обеспечивающих высокую точность подведения дозы и контроль дозы в органах риска, прилежащих к опухоли [2, 3, 4, 5, 6]. Это позволило снизить на 20% объем облучаемой нормальной ткани по сравнению с конвенциональным 2-х мерным планированием облучения, и, соответственно, позволяет снизить частоту и выраженность лучевых осложнений, одним из которых является нарушение когнитивных функций.

Когнитивные функции – способность понимать, познавать, изучать, осознавать, воспринимать и перерабатывать (запоминать, передавать, использовать) внешнюю информацию [13].

В последнее время отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни больных со злокачественными глиомами, для которых все более значимыми становятся поздние последствия лучевого и химиолучевого лечения. В этой связи при изучении результатов

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли

Локализация	Глиобластомы	Анапластические астроцитомы
Теменная доля	3	1
Лобно-теменная область	2	3
Теменно- височная область	2	-
Теменно-затылочная область	8	1
Лобная доля	5	3
Височная доля	3	3
Всего	25	11

лечения нейроонкологических больных наряду с показателями выживаемости все чаще предлагается оценивать качество жизни, одним из основных параметров которого являются когнитивные функции. Все вышесказанное определило актуальность планируемого исследования.

## Материалы и методы

В исследование включено 36 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом злокачественные глиомы головного мозга, получивших лечение в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 2012г. по 2014г. Из них 25 пациента были с глиобластомами (ГБ) и 11 пациентов – с анапластическими астроцитомами (АА). Преобладали мужчины: 23 из 36 пациентов. Средний возраст составил 48 лет. Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли головного мозга представлены в таблице 1.

Всем пациентам была проведена конформная лучевая терапия (ЛТ). Подготовка к конформной лучевой терапии осуществлялась на 64-срезовом компьютерном томографе (МСКТ) Toshiba Aquilion 64 и магнитно-резонансном томографе (МРТ) GeSigna 1.5T с контрастным струйным усилением. В GTV (определяемый объем опухоли) включалась зона накопления контраста при МРТ исследовании в режиме T1. CTV1 (клинический объем мишени) включал GTV и зону перифокального отека (определяемая по МРТ в режиме T2 и Flair) с отступом не менее 2,5-3,0см от границ GTV. Объем CTV2 включал GTV с отступом 2,0 - 2,5 см. Отступ для PTV (планируемый объем мишени) составлял 3 мм. Дозиметрическое планирование осуществлялось на планирующей системе XiO с занесением всех полученных данных в Mosaiq.

Облучение проводилось на линейном ускорителе Elekta Synergy с разовой дозой 2Гр, до суммарной дозы 40Гр на объем PTV1, с последующим уменьшением объема облучения до PTV2 и доведением суммарной дозы до 56-60Гр.

25 пациентам с глиобластомой была проведена химиолучевая терапия с темозоломидом в дозе 75мг/м2 перед каждым сеансом облучения. Через 4 недели после завершения лучевой терапии проводилась адьювантная химиотерапия Темозоломидом в дозе 150-200мг/м2 с 1 по 5 дни каждые 28 дней до 6 циклов.

Выраженность нарушения когнитивных функций оценивалась при помощи стандартизированных тестов MMSE (Mini-mentalStateExamination), использующихся для оценки динамики когнитивных функций, результа-

тивности терапии. Данные тесты, включают в себя следующие критерии: оценку внимания, короткой и долговременной памяти, оценку зрительно-пространственной ориентации и слухового восприятия, каллиграфии. Все параметры оценивали по 5 балльной системе (от 0 до 5). Итоговый балл выводился путем суммирования результатов по каждому из пунктов. Максимальный показатель - 30 баллов.

Результаты теста оцениваются в соответствие с суммой баллов:

28 - 30 баллов - нет нарушений когнитивных функций;

- 24 - 27 баллов - незначительно выраженные когнитивные нарушения;

- 20 - 23 балла - когнитивные нарушения легкой степени выраженности;

- 11 - 19 баллов - когнитивные нарушения умеренной степени выраженности;

- 0 - 10 баллов - тяжелая степень когнитивных нарушений.

В исследование не включались пациенты с акустическо-гностическими и акустическо-мнестическими расстройствами, а также семантической и сенсорной афазией, затруднявшими проведение тестирования.

ОЦЕНКА СТАТУСА MMSE проводилась:

- Через 4-6 недель после операции, непосредственно перед началом лучевой терапией.

- После завершения курса лучевой терапии

## Результаты и обсуждение

Среднее значение показателя MMSE составило  $24.3 \pm 3.9$  баллов (от 9 до 30) до начала лечения,  $24.5 \pm 4.3$  баллов (от 9 до 30) - к моменту окончания ЛТ. Выполнена оценка результатов лечения в зависимости от степени злокачественности опухоли, возраста, локализации опухолевого процесса. Изучена динамика среднего значения данного показателя в зависимости от морфологии, локализации опухоли и ее расположения в пределах головного мозга.

При анализе результатов исследования в зависимости от морфологической структуры, не отмечено значимого снижения когнитивных функций как до начала лучевой терапии, так и после ее проведения (табл. 2).

Установлено, что важное влияние на когнитивные функции, и прежде всего память, оказывает облучение такой структуры, как гиппокамп (парная структура, расположенная в медиальных височных отделах полушарий). В этой связи закономерно было бы ожидать наличие

Таблица 2. Когнитивные функции у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от морфологии

морфология	средний показатель MMSE до ЛТ в баллах	средний показатель MMSE после ЛТ в баллах
АА	23.9 ± 4.9 (от 9 до 30)	24.1 ± 5.1 (от 9 до 30)
ГБ	24.4 ± 3.7 (от 14 до 29)	25.3 ± 3.2 (от 15 до 30)

Таблица 3. Когнитивные функции у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от локализации

Локализация	средний показатель MMSE до ЛТ в баллах	средний показатель MMSE после ЛТ в баллах
Теменная доля (n-5)	27.20 ± 1.8	27.2 ± 1.0
Лобно-теменная область (n-4)	24.75 ± 5.8	25.5 ± 5.2
Теменно-височная область (n-2)	24.0 ± 3.0	25.0 ± 1.0
Теменно-затылочная область (n-8)	21.1 ± 3.4	22.5 ± 4.0
Лобная доля (n-6)	23.8 ± 5.2	24.0 ± 3.7
Височная доля (n-5)	26.6 ± 0.8	27.4 ± 3.6

различий в состоянии когнитивных функций у больных с различной локализацией опухоли и, соответственно, различным риском облучения гиппокампа. Однако после завершения ЛТ не отмечено значимых изменений когнитивных функций в зависимости от локализации опухоли (табл.3). Вместе с тем, у пациентов с более обширным опухолевым поражением показатель MMSE был ниже. В частности, среди пациентов, включенных в исследование и имевших опухоль в теменной и затылочных долях, до начала ЛТ отмечены когнитивные нарушения легкой степени выраженности (показатель MMSE от 17 до 24 баллов).

У пациентов с лобной и теменно-затылочной локализацией опухоли преобладали незначительно выраженные когнитивные нарушения (показатель MMSE от 23 до 27 баллов). Полученные результаты свидетельствуют о том, что выраженность когнитивных нарушений определяется не только локализацией, но и обширностью опухолевого поражения, а влияние лучевой терапии на когнитивные функции, вероятно, реализуется в более поздние сроки после завершения облучения.

Известны возрастные различия когнитивных функций. Средний показатель MMSE был выше у пациентов до 50 лет в сравнении с пациентами старше 50 лет, а самые низкие показатели MMSE (от 14 до 20 баллов) были отмечены у пациентов старше 60 лет (табл. 4). Макси-

мальные значения показатели MMSE (30 баллов) были отмечены у 4 пациентов до 50 лет с локализацией опухоли в теменной и височной областях. Самый низкий показатель (MMSE 9 баллов) зафиксирован у одного пациента 48 лет с локализацией анапластической астроцитомы в лобной доле. Эти факты еще раз подтверждают определяющее влияние объема опухолевого поражения на когнитивные функции.

### Заключение

Таким образом, при сравнении результатов нейропсихологического обследования у больных со злокачественными глиомами не отмечено различий в зависимости от локализации опухоли. Показатели MMSE были ниже у пациентов с более обширным опухолевым поражением и у пациентов старше 60 лет. Не отмечено снижения показателя MMSE после завершения ЛТ, что свидетельствует о необходимости более длительного наблюдения. ■

*Пименова Марина Михайловна, аспирант кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО ЮГМУ, врач-радиолог ГБУЗ "Челябинский областной клинический онкологический диспансер, Важенкин Андрей Владимирович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, Шарабуря Татьяна Михайлов-*

Таблица 4. Когнитивные функции у пациентов со злокачественными глиомами в зависимости от возраста

возраст	средний показатель MMSE до ЛТ в баллах	средний показатель MMSE после ЛТ в баллах
≤ 50 лет	24.0 ± 4.5 (от 9 до 30)	24.7 ± 5.6 (от 9 до 30)
> 50 лет	23.5 ± 3.6 (от 14 до 30)	23.2 ± 3.3 (от 15 до 30)

на, к.м.н., зав. отд. радиологии, ГБУЗ "Челябинский областной клинический онкологический диспансер", **Давыдова Ольга Николаевна**, врач-радиолог, ГБУЗ "Челябинский областной клинический онкологический диспансер", **Нейвирт Екатерина Валерьевна**, врач-невролог,

ГБУЗ "Челябинский областной клинический онкологический диспансер", г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - **Пименова Марина Михайловна**, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42, телефон: 89507339623; E-mail: Pimenovam@mail.ru.

## Литература:

1. Балканов А.С. Злокачественная глиома головного мозга: возрастные особенности, новые подходы к диагностике и лечению. // автореферат дисс...доктора медицинских наук: 14.01.30. Москва. 2014г.
2. Олюшин В.Е., Филатов М.В., Острейко О.В. Комбинированная терапия больных с глиомами полушарий большого мозга: итоги последнего десятилетия и перспективы // Материалы Российской конференции. «Комбинированное лечение опухолей головного мозга». — Екатеринбург, 2004. — С. 72—74.
3. Осинев И.К., Нечитайло М.Н. Лучевая терапия с Темодамом у больных злокачественными глиомами головного мозга. // Сибирский онкологический журнал 2008. №51. С99-100.
4. Осинев И.К. Химиолучевая терапия в комплексном лечении злокачественных глиом головного мозга. // автореферат дисс. кандидата медицинских наук: 14.01.12, 14.01.13. Москва 2011г.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). // Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». 2012г. 260 с.
6. Blumenthal DT, Won M, Mehta MP, Curran WJ. Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the radiation therapy oncology group database. // J Clin Oncol. 2009. Vol. 27(5):P9-10.
7. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008. // URL [http://www.cbtrus.org/2012-NPCR-SEER/CBTRUS\\_Report.2004-2008](http://www.cbtrus.org/2012-NPCR-SEER/CBTRUS_Report.2004-2008)
8. Dhermain F. Radiotherapy of high-grade glioma: current standards and new concepts, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches. // Curr Mol Pharmacol. 2012 Jan; Vol 5(1). P.102-14.
9. Dirven L., Aaronson N.K, Heimans JJ, Taphoorn M.J. Health-related quality of life in high-grade glioma patients. // Chin J Cancer. 2014. Jan; vol.33(1). P.40-5.
10. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C. and Parkin D.M. GLOBOCAN 2008 v1.2. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. URL: <http://globocan.iarc.fr>; accessed on day/month/year.
11. Ohgaki H., Dessen P., Jourde B., et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. // Cancer Research. 2004. V. 64 (19). P. 6892-9.
12. Zhang J, Stevens MF, Bradshaw TD. Temozolomide: mechanisms of action, repair and resistance. // Chin J Cancer. 2014 Jan; Vol. 33(1):P.16-24.
13. Mirimanoff RO. High-grade glioma: reality and hopes. // Chin J Cancer. 2014 Jan; vol. 33(1). P.1-3.