

ՀՏԴ 616-006

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.4-13

## **Գլխորվաստոմա: Էթիոլոգիան, դասակարգումը, կլինիկական պատկերը, ախտորոշումը, պրոգնոստիկ գործոնները, բուժումը**

**Մ. Կ. Առուստամյան**

*<<ԻՐԱ Մեդիքլ Գրուպ>> ՓԲԸ,  
0052, Երևան, Ֆանարջյան փ., 29*

*Բանալի բառեր.* ԿՆՀ, գլխորվաստոմա, ճառագայթային բուժում, քիմիաթերապիա

### **Ընդհանուր բնութագիր, էթիոլոգիան**

Գլխորվաստոմաները կազմում են կենտրոնական նյարդային համակարգի (ԿՆՀ) չարորակ նորագոյացությունների մոտավոր կեսը [22] և ԿՆՀ բոլոր ուռուցքների (չարորակ և բարորակ) 14.5%-ը [22], ինչպես նաև բոլոր բարձր աստիճանի չարորակության գլխումաների 75%-ը: Գլխորվաստոմաների առաջացման ռիսկի գործոնների մեջ միակ հստակ ապացուցված դերն ունի նախկինում գլուխ-պարանոցի շրջանում ստացած իոնիզացնող ճառագայթումը: Ատոպիկ հիվանդությունները՝ ալերգիաները, էկզեմաները, ասթման, նույնպես ռիսկի գործոններ են գլխուղեղի ուռուցքների համար: Որոշ հազվադեպ գենետիկ համախտանիշներ, ինչպիսիք են՝ Լի-Ֆրաուսենի համախտանիշը, Լինչի համախտանիշը, նույնպես ասոցացվում են գլխորվաստոմաների հետ: Ամեն դեպքում այս հայտնի գործոններով պայմանավորված հիվանդացությունը կազմում է շատ փոքր տոկոս: Շրջակա միջավայրի այլ գործոնների՝ էլեկտրամագնիսական, ռադիոհաճախական ճառագայթման, բջջային հեռախոսների և գլխուղեղի վնասվածքների դերը համոզիչ չէ:

### **Դասակարգումը**

Ըստ 2021թ. Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) դասակարգման, որը հիմնված է IDH գենի մուտացիայի վրա, ուռուցքները, որոնք նախկինում կոչվում էին գլխորվաս-

տումա, ներկայումս դասակարգվում են որպես 2 առանձին ախտորոշումներ՝ գլիոբլաստոմա, IDH-wildtype, ԱՀԿ Grade IV և աստրոցիտոմա, IDH-mutant, ԱՀԿ Grade IV: IDH-mutant գլիոբլաստոմա ձևակերպումը համարվում է հնացած: Հյուսվածաբանորեն երկու տեսակն էլ բնութագրվում են որպես բարձր աստիճանի չարորակության աստրոցիտիկ ուռուցքներ, որոնք պարունակում են միկրովասկուլյար պրոլիֆերացիայի և/կամ նեկրոզի գոնաներ: Գլիոբլաստոմաները կարող են լինել առաջնային և երկրորդային (վերափոխված ցածր աստիճանի չարորակության գլիոմաներից): Երկրորդային գլիոբլաստոմաները հիմնականում հանդիպում են երիտասարդ հիվանդների մոտ և ունեն համեմատաբար ավելի բարենպաստ պրոգնոզ: Երկրորդային գլիոբլաստոմաներում հիմնականում հանդիպում են IDH1 գենի մուտացիա և հաճախ p53 մուտացիաներ:

### **Կլինիկական պատկերը և ախտորոշումը**

Գլիոբլաստոմաներով հիվանդները սովորաբար ունենում են ենթասուր նյարդաբանական ախտանիշներ, որոնք զարգանում են մի քանի օրվա կամ շաբաթվա ընթացքում և տարբերվում են՝ կախված գլխուղեղում ուռուցքի տեղակայումից ու չափերից: Ամենաշատ հանդիպող ախտանիշներն են՝ գլխացավ (50-60%), ցնցումներ (20-50%), օջախային նյարդաբանական ախտանիշներ (10-40%), (հիշողության կորուստ, շարժողական խանգարումներ, տեսողական ախտանիշներ, խոսքի խանգարում, կոգնիտիվ խանգարումներ): Չափերով մեծ ուռուցքները կարող են առաջացնել զգալի այտուց, ծավալային ազդեցություն և ներգանգային ճնշման բարձրացում:

Ուռուցքի պատկերման համար անհրաժեշտ է կատարել մագնիսառեզոնանսային շերտագրություն (ՄՌՇ) կոնտրաստավորումով (անհնարինության պարագայում համակարգչային շերտագրություն (ՀՇ) կոնտրաստավորումով): ՄՌՇ T1 ռեժիմի պատկերների վրա բարձր աստիճանի չարորակության գլիոմաները հիպոինտենսիվ են և հետերոգեն ուժեղանում են կոնտրաստավորումից հետո: Գլիոբլաստոմաները սովորաբար ունեն եզրային ինտենսիվ կոնտրաստավորման պատկեր՝ կենտրոնական լուսավորումով, ինչը վկայում է նեկրոզի մասին: T1 ռեժիմով պատկերների վրա ուժեղացող ուռուցքը կարելի է տարբերել հիպոինտենսիվ այտուցից:

Հյուսվածաբանական ախտորոշումը կասկածվող բարձր աստիճանի չարորակության գլիոմաների պարագայում ունի կարևոր նշանակություն: Հյուսվածաբանական նյութի ստացումը կատարվում է վիրահատական մասնահատման ժամանակ կամ բիոպսիայի միջոցով:

Միայն բիոպսիա կատարվում է այն իրավիճակներում, երբ ուռուցքը ենթակա չէ մասնահատման, հնարավոր չէ հեռացնել ուռուցքային հյուսվածքի զգալի ծավալ, կամ հիվանդի ընդհանուր վիճակը հնարավորություն չի տալիս իրականացնելու վիրաբուժական միջամտություն:

### Պրոգնոստիկ գործոնները

Չնայած գլխորկաստոմաների բուժման մեջ կիրառվող նորագույն մեթոդներին՝ այս հիվանդների միջին ապրելիությունն ախտորոշման հաստատումից հետո շուրջ 1 տարի է: Որոշ բարենպաստ դեպքերում այն կարող է լինել փոքր-ինչ ավել, բայց ամեն դեպքում հիվանդների մեծ մասի ապրելիությունը կազմում է 2 տարուց քիչ: Ընտրված հիվանդների մոտ այն միջինում կազմում է 14 ամիս: Հիվանդի նախաբուժական ընդհանուր վիճակը և ուռուցքի որոշ առանձնահատկություններ՝ հիվանդի տարիքը, ուռուցքի հյուսվածաբանական բնութագրերը, հիվանդի վիճակը Կառնոֆսկու գնահատման սանդղակով (KPS) արդյունքի լավագույն պրոգնոստիկ գործոններն են: Մասնահատման ծավալը, նյարդաբանական ախտանիշների տևողությունը, ինչպես նաև բուժման նկատմամբ ռադիոգրաֆիկ պատասխանը նույնպես ունեն իրենց պրոգնոստիկ դերը:

Curan -ը և համահեղինակները [8] կատարել են RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 3 կլինիկական հետազոտությունների (RTOG 74-01, RTOG 79-18, RTOG 83-02), [9] մեջ ընդգրկված չարորակ գլխ-մաներով 1578 հիվանդների տվյալների ոչ պարամետրիկ ռեկուրսիվ վերլուծություն (nonparametric recursive partitioning analysis). Վիճակագրական գործիք է, որը հնարավորություն է տալիս բացահայտելու նշանակություն ունեցող պրոգնոստիկ գործոնները և հիվանդներին դասակարգելու ըստ նմանատիպ արդյունքների խմբերի: Վերլուծությունը ցույց է տվել, որ տարիքը ապրելիության ամենակարևոր գործոնն է: Մինչև 50 տարեկան հիվանդների մոտ գրանցվել է լավագույն արդյունքը:  $KPS \geq 70$ -ը հաջորդ կարևոր պրոգնոստիկ գործոնն է: Պրոգնոստիկ տարբերություն է հայտնաբերվել նաև համակցված թեմոզոլով ստացող հիվանդների մոտ:

Ներկայումս ռիսկի խմբերի մոդելավորման մեջ օգտագործվում է նաև  $O^6$  - մեթիլգուանիդին-ԴՆԹ մեթիլտրանսֆերազա (MGMT) պրոմոթոր մեթիլացման կարգավիճակը [14,19]:  $O^6$  - մեթիլգուանիդին-ԴՆԹ մեթիլտրանսֆերազա (MGMT) պրոմոթոր մեթիլացման կարգավիճակի պրոգնոստիկ դերն ապացուցվել է նաև RTOG 0525 և EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3 կլինիկական հետազոտություններում [2,13]:

Ապրելիության կախվածությունն ուռուցքի մասնահատման ծավալից ցույց է տրվել Simpson J. -ի և համահեղինակների վերլուծության մեջ [28]: Վերլուծվել է 645 հիվանդի տվյալ, որոնցից 17%-ին կատարվել է միայն ուռուցքի բիոպսիա, 64%-ին՝ ոչ ամբողջական մասնահատում, 19%-ին՝ ուռուցքի ամբողջական մասնահատում: Ուռուցքը տեղակայված է եղել ճակատային բլթում 43% դեպքերում, քունքային բլթում՝ 28% և գագաթային բլթում՝ 25% դեպքերում: Ուռուցքի առավելագույն չափը՝ որոշված ՀՇ-ով կամ ՄՌՇ-ով, եղել է 5սմ-ից փոքր 38% դեպքերում, 5-10սմ՝ 56% դեպքերում և մեծ 10սմ-ից՝ 6% դեպքերում: Վիրահատության ծավալը նույնն է եղել 5սմ-ից և 10սմ-ից մեծ ուռուցքների պարագայում, մինչդեռ ուռուցքի ամբողջական մասնահատում ավելի հաճախ կատարվել է 5սմ-ից փոքր ուռուցքների դեպքում: Ցույց է տրվել, որ ամբողջական մասնահատում կատարված հիվանդների միջին ապրելիությունը կազմում է 11,3 ամիս 6,6 ամիս միայն բիոպսիա կատարված հիվանդների համեմատ: Զգալի տարբերություն է հայտնաբերվել նաև ոչ ամբողջական մասնահատում կատարված հիվանդների միջին ապրելիության և միայն բիոպսիա կատարված հիվանդների միջև (10,4 և 6,6 ամիս՝ համապատասխանաբար): Ուռուցքի չափերից կախված ապրելիության տարբերություն չի հայտնաբերվել: Հիվանդների ապրելիությունը ճակատային բլթում տեղակայված ուռուցքի պարագայում եղել է ավել քունքային և գագաթային բլթերի համեմատ (11,4, 9,1 և 9,6 ամիս՝ համապատասխանաբար):

### Բուժումը

Ներկայումս գլխորկաստոմանների բուժման ստանդարտը համարվում է առավելագույն անվտանգ մասնահատումը, հետագայում ադյուվանտ ճառագայթային թերապիա (ՃԹ)՝ համակցված թեմոզոլումիդի հետ, և ադյուվանտ թեմոզոլումիդ:

Գլխորկաստոմանների բուժման առաջին փուլը վիրաբուժական հասանելի տեղակայումների պարագայում ուռուցքի մասնահատումն է: Վիրաբուժական մոտեցումը պետք է նախատեսել անհատական յուրաքանչյուր հիվանդի համար՝ հաշվի առնելով ցուցումները, ռիսկ-օգուտ հարաբերակցությունը և պրոգնոզը: Եթե ուռուցքի միկրովիրաբուժական հեռացումը գնահատվում է որպես ռիսկային կապված հիվանդի ընդհանուր վիճակի, գլխուղեղի ախտահարված հատվածի ֆունկցիոնալ/տոպոգրաֆիկ շրջանի հետ, ապա ստերեոտակտիկ կամ ծայրահեղ դեպքում բաց բիոպսիան պետք է քննարկել՝ հյուսվածաբանական նյութ ստանալու համար [33]:

Գլխորվաստումների միկրովիրաբուժական ռադիկալ հեռացումը սահմանափակվում է ուռուցքի բարձր ինվազիվ բնույթով և ուռուցքային բջիջների ինֆիլտրացիայով, որը սովորաբար տարածվում է հիմնական ուռուցքային զանգվածից զգալի տարածության վրա:

Նախավիրահատական ֆունկցիոնալ ՄՌՇ հետազոտությունն անհրաժեշտ է ուռուցքի ծավալի հստակեցման համար, ինչի շնորհիվ հնարավոր է նվազագույնի հասցնել ուղեղի կարևորագույն կենտրոնների (օր. շարժողական կեղև, խոսքի կենտրոն) ներվիրահատական վնասումը:

Արթուն կրանիոտոմիան ներվիրահատական ուղղակի խթանման, լեզվային և նյարդաբանական կրկնակի գնահատումով կարող է օգնել կատարել ավելի ագրեսիվ մասնահատում, նվազագույն հետվիրահատական նյարդաբանական դիսֆունկցիայով՝ ուղեղի կարևորագույն կենտրոնների շրջանում տեղակայված ուռուցքների պարագայում [15,26]:

Վիրահատությունից հետո՝ 24-48 ժամվա ընթացքում, անհրաժեշտ է կատարել ՄՌՇ հետազոտություն՝ մասնահատման ծավալը որոշելու համար:

Վիրահատության և ճառագայթային բուժման միջև եղած օպտիմալ միջակայքը համարվում է 4-8 շաբաթը: 8 շաբաթից ավել ճԹ հետաձգումը կվատթարացնի ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշը ուռուցքի ամբողջական մասնահատում կատարված հիվանդների մոտ: Ոչ ամբողջական մասնահատում կամ բիոպսիա կատարված հիվանդների բուժումը 4 շաբաթից ավել հետաձգելը նույնպես կբերի ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշի վատթարացման [4]:

2005թ. Roger Stupp -ի և համահեղինակների կողմից կատարված կլինիկական հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ճԹ համակցված թեմոզոլումիդով և ադյուվանտ թեմոզոլումիդն ունի ապրելիության ցուցանիշների առավելություն միայն ճԹ-ի համեմատ (14, 6 և 12, 1 ամիս՝ համապատասխանաբար), [29]: 2 տարի ապրելիությունը եղել է 26, 5% և 10,4% համապատասխանաբար [29]: Նշված հետազոտության ընթացքում հիվանդները ճառագայթվել են ստանդարտ բաժնևորման ռեժիմով՝ 2,0Գր, շաբաթական 5-օրյա ռեժիմով՝ ԳՕԴ-60, 0Գր:

Դոզա-արդյունավետություն կախվածությունը հստակ երևում է Walker-ի և համահեղինակների կողմից կատարված հետազոտության մեջ [35]: 621 հիվանդ, վիրահատությունից հետո, ախտահյուսվածաբանորեն հաստատված չարորակ գլխումա ախտորոշումով ընդգրկվել են վերլուծության մեջ: Միջին ապրելիության ցուցանիշը ճԹ չստացած հիվանդների մոտ կազմել է 18 շաբաթ: Հիվանդների, ովքեր ստացել են  $\leq 45,0$ Գր, միջին ապրելիությունը կազմել է 13,5 շաբաթ (այս խմբում

ընդգրկված են եղել ցածր պրոզնոստիկ ցուցանիշներով հիվանդները, ում ապրելիությունը բավարար չի եղել ՃԹ ամբողջական դոզան ստանալու համար), 50,0Գր պարագայում՝ 28 շաբաթ, 55Գր՝ 36 շաբաթ և 60Գր ստացած հիվանդների միջին ապրելիությունը կազմել է 42 շաբաթ: Բարձր դոզայի հետ ասոցացված հիվանդների կյանքի միջին տևողության տարբերությունը 1,3 անգամ ավել է 60Գր ստացած հիվանդների մոտ 50Գր ստացածների համեմատ: Կարևոր գործոնները, ներառյալ ՃԹ պարամետրերը, ախտաբանության տարածվածությունը, կորտիկոստերոիդների կիրառումը, ինչպես նաև տարիքը, սեռը և հիվանդի նախնական վիճակի ազդեցությունը համեմատելի էին տարբեր ենթախմբերում: Կատարվել է եզրակացություն, որ ՃԹ-ն թողնում է զգալի ազդեցություն չարորակ գլիոմաներով հիվանդների ապրելիության վրա, և հաստատվել է հստակ կախվածությունը դոզայից:

Կատարվել են մի շարք հետազոտություններ, որտեղ փորձել են բարելավել տեղային հսկողությունը դոզայի էսկալացիայի հաշվին՝ օգտագործելով տարբեր տեխնոլոգիաներ՝ կարգավորվող ինտենսիվությամբ ճառագայթային թերապիա (IMRT- Intensity Modulated Radiation Therapy), ռադիոլիթաբուժություն: Չնայած նրան, որ դոզան էսկալացվել է մինչև 90Գր, տեղային հսկողության բարելավում չի արձանագրվել [5,6,32]:

Բրախիթերապիայի միջոցով դոզայի էսկալացիան ուռուցքի մահճում, չնայած ընդհանուր նեյրոտոքսիկության ավելացմանը, նույնպես չի բերել ապրելիության ցուցանիշների բարելավման: Ուռուցքի մահճում տեղադրվել են  $^{125}\text{I}$  իզոտոպի «սերմեր», և ուռուցքի մահճից 5մմ շառավղով հնարավոր է եղել ստանալ 400Գր (200-600Գր միջակայքում) դոզա: Նույնիսկ այսպիսի բարձր դոզաների պարագայում ընդհանուր ապրելիության և առանց պրոգրեսիայի ապրելիության ցուցանիշները չեն տարբերվել պատմական ստանդարտից, մյուս կողմից եղել է նեյրոտոքսիկության և ռադիոնեկրոզի դեպքերի պատճառով կրկնակի վիրահատությունների քանակի ավելացում [7]:

Նորագույն մեթոդների ներգրավմամբ, ինչպիսին է պրոտոնային թերապիան, կատարվել են սահմանափակ թվով հետազոտություններ [18,20]: Ցույց է տրվել, որ սահմանափակ ծավալով դոզայի էսկալացիան մինչև 96,6 Co էկվիվալենտ Գր կարող է բարելավել մեղիան ապրելիությունը 21,6 ամիս: Հետագայում այս հիվանդների երկարատև հսկողության արդյունքում գրանցվել են առանց պրոգրեսիայի ռադիոնեկրոզի դեպքեր, որոնց կատարվել է նեկրեկտոմիա, ինչն էլ բերել է հիվանդների ընդհանուր վիճակի վատացման (ըստ Կառնոֆսկու գնահատման սանդղակի՝ 10-30%-ով), [20]:

Կատարվել են նաև տարբեր հետազոտություններ, որտեղ հետազոտողներն օգտագործել են բաժնևորման տարբեր ռեժիմներ՝ գերբաժնևորում (hyperfractionation) կամ արագացված բաժնևորում (accelerated fractionation), [10,24,36]:

Գերբաժնևորման և արագացված բաժնևորման ռեժիմները հնարավորություն են տալիս բարձրացնելու գումարային օջախային դոզան (ԳՕԴ) ուռուցքի շրջանում՝ առանց նորմալ հյուսվածքներում կողմնակի ուշ ազդեցությունների ավելացման: Արագացված հիպերբաժնևորման ճեղքի շնորհիվ հնարավոր է նվազագույնի հասցնել ուռուցքի ռեպոպուլյացիան՝ կարճացնելով բուժման ընդհանուր տևողությունը: Սակայն բաժնևորման նման ռեժիմների կիրառմամբ դոզայի էսկալացիան ցույց չի տվել առավելություն պատմականորեն ստանդարտի համեմատ: Չնայած նրան, որ գերբաժնևորման ռեժիմները չեն բարելավում ապրելիության ցուցանիշները, նրանք զգալիորեն կրճատում են բուժման տևողությունը և կարող են օգտագործվել ամոքիչ (պալիատիվ) բուժման ժամանակ:

Ներկայումս կլինիկական հետազոտություններով հաստատված միակ քիմիաթերապևտիկ միջոցը, որը ցույց է տվել ապրելիության ցուցանիշների հստակ առավելություն, թեմոզոլումիդն է [2,13,29]: Stupp-ի և համահեղինակների կողմից կատարված կլինիկական հետազոտությունում հիվանդները ճեղք ընթացքում ստացել են համակցված թեմոզոլումիդ 75մգ/մ<sup>2</sup>, հետագայում ադյուվանտ թեմոզոլումիդի 6 կուրս յուրաքանչյուր 28 օրից 5 օրը 150-200մգ/մ<sup>2</sup>: Հետազոտվող թևի մեդիան ապրելիությունը կազմել է 14,6 ամիս՝ հսկիչ խմբի համեմատ (12,1 ամիս): 2 տարի ապրելիությունը համապատասխանաբար կազմել է 26% և 6%: Քիմիաճառագայթային բուժում ստացող հիվանդների մոտ եղել է 3-րդ և 4-րդ աստիճանի հեմատոտոքսիկություն ընդամենը 7% դեպքերում: EORTC/NCIC կլինիկական հետազոտության հետահայաց վերլուծությունը ցույց է տվել, որ այն պացիենտները, ում մոտ առկա է մեթիլացված MGMT պրոմոթոր, ունեն ապրելիության ցուցանիշների առավելություն (մեդիան՝ 21,7 ամիս) այն հիվանդների հանդեպ, ում մոտ MGMT պրոմոթորը մեթիլացված չէ (մեդիան՝ 12,7 ամիս), [28]: Այսպիսով, ինչպես արդեն նշել էինք, MGMT պրոմոթոր մեթիլացման կարգավիճակը հաջորդ կարևոր պրոգնոստիկ գործոնն է: Սակայն նույնիսկ MGMT պրոմոթորի չմեթիլացման պարագայում թեմոզոլումիդի ընդունումն ավելացնում է ընդհանուր ապրելիությունը:

Ուռուցքային բուժման դաշտեր (TTF-Tumor Treating Fields). Ենթադրում է գանգաթաղի մաշկի վրա տեղադրել ոչ ինվազիվ փոխարկիչներ և ուռուցքը հասցնել փոփոխական, ցածր ինտենսիվության (1-3 Վ/սմ), միջանկյալ հաճախականության (100-300 կՀց) էլեկտրական

դաշտերի: Այս մեթոդի արդյունավետության մասին ամենամեծ հետազոտությունը կատարվել է Stupp-ի և համահեղինակների [30] կողմից, որտեղ ցույց է տրվել, որ համակցված քիմիաճառագայթային բուժումից հետո աղյուվանտ թեմոզոլումիդի հետ համակցված TTF-կիրառումն ավելացնում է առանց պրոգրեսիայի մեղիան ապրելիությունը 6,7 ամիս (4,0 ամիս միայն թեմոզոլումիդ խմբում), և ընդհանուր ապրելիությունը՝ 20,9 ամիս (16 ամիս միայն թեմոզոլումիդ խմբում): Բուժման այս մեթոդն արդեն ընդունվել է ԱՄՆ սննդի և դեղերի վարչության (FDA) կողմից և մտել է բուժման ստանդարտի մեջ մի շարք ուղեցույցներում: Նախնական կատարված հետազոտություններով ապացույցներ չեն հայտնաբերվել, որ առողջության հետ կապված կյանքի որակը, մտածողական կամ ֆունկցիոնալ կարգավիճակը բացասականորեն փոխվում են TTF-ի մշտական օգտագործումից [38]:

Իմունոթերապևտիկ միջոցները, որոնք հետազոտվել են գլիոբլաստոմաների բուժման մեջ, լայն իմաստով կարելի է բաժանել հետևյալ խմբերի՝ վակցինաթերապիա, իմուն հսկիչ կետերի բլոկատորներ (immune checkpoint blockade), օնկոլիտիկ վիրուս թերապիա՝ և T-բջջային թերապիա՝ քիմերային անտիգեն ընկալիչներով (CAR-T cell therapy):

Վակցինայի մոտեցումները, որոնք կարող են օգտագործել ադապտիվ իմուն համակարգը, այսօրվա դրությամբ ուսումնասիրված է ռինդոպեպիմուտը՝ պեպտիդ վակցինա, որը թիրախավորում է EGFR III-ին: EGFR-ի այս մուտանտ տարբերակը էքսպրեսվում է գլիոբլաստոմաներով հիվանդների 20%-ի մոտ: Սակայն ռինդոպեպիմուտի կիրառումը գլիոբլաստոմաների աղյուվանտ բուժման և ռեցիդիվների բուժման ժամանակ հավաստի արդյունավետություն ցույց չի տվել [21,27]:

Օնկոլիտիկ վիրուս թերապիան կարող է ակտիվացնել հակաուռուցքային իմուն պատասխանը: Ռեկոմբինանտ օնկոլիտիկ պոլիովիրուսը (PVSRİPO) ԱՄՆ սննդի և դեղերի վարչության կողմից ստացել է բեկումնային բուժման միջոց բնորոշումը: Սա հիմնված է Phase I կլինիկական հետազոտություններից ստացված տվյալների վրա, ըստ որի՝ PVSRİPO-ի կիրառումը կրկնվող գլիոբլաստոմաների դեպքում ցույց է տվել 21% 2 տարի ապրելիություն, ինչը պահպանվել է 3 տարվա ընթացքում:

Իմուն հսկիչ կետերի բլոկատորների հետազոտությունները, որոնք մասնավորապես թիրախավորում են PD-1, PD-L1, CTLA 4 ընկալիչները, ներկայումս շարունակվում են: Սակայն այս խմբի պրեպարատ բնացիզումարի կիրառումն առաջնային բուժման ժամանակ ցույց չի տվել ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների բարելավում:

Սակայն ոչ ռանդոմիզացված Phase II հետազոտությունում ցույց է տվել արդյունավետություն ռեցիդիվների բուժման ժամանակ (այս արդյունքը հնարավոր չի եղել կրկնել Phase III հետազոտություններում):

T-բջջային թերապիան՝ քիմերային անտիգեն ընկալիչներով գենետիկորեն մոդիֆիկացված T բջջերով (CAR-T cell therapy), ևս մեկ արագ զարգացող դաշտ է, որը ցույց է տվել արդյունավետություն անհատական դեպքերում: Վաղ հետազոտությունների սկզբնական արդյունքները ցույց են տալիս, որ թիրախային ակտիվությունը կարող է ավելանալ T բջջերի ինֆիլտրացիայով: Այս ուղղությամբ հետազոտությունները շարունակվում են [3]:

Ապագայում գլխորաստոմաների բուժման արդյունավետության բարձրացման համար ձեռնարկվում են զգալի միջոցներ մասնավորապես իմունոթերապիայի և ճշգրիտ բժշկության ոլորտում: Դա բացատրվում է գլխորաստոմաների մոլեկուլյար կենսաբանության և իմուն համակարգի հետ փոխհարաբերությունների ավելի մանրամասն ուսումնասիրությամբ: Սակայն, ի տարբերություն այլ սոլիդ ուռուցքների, այնպիսի կենսաբանական գործոններ, ինչպիսիք են՝ հեմատոլոգիկ պատնեշը, ուռուցքի առանձնահատկությունները և իմուն միկրոմիջավայրը, լուրջ խնդիրներ են բուժման նոր մեթոդների հայտնաբերման համար:

Առանձնահատուկ ուշադրություն է պահանջում տարեց հիվանդների բուժման գործելակերպի ընտրությունը: Ինչպես արդեն նշել ենք, տարիքը պրոգնոստիկ կարևոր գործոններից մեկն է: Վիճակագրորեն գլխորաստոմաներով հիվանդների 1/3-ը կազմում են 65 և ավելի բարձր տարիքի հիվանդները:

Տարեց հիվանդների մոտ ուռուցքի առավելագույն անվտանգ մասնահատումը ցույց է տվել իր արդյունավետությունը, սակայն այնպիսի գործոններ, ինչպիսիք են ուղեկցող հիվանդությունները, ընդհանուր անզգայացման ազդեցությունը, հետվիրահատական բարդությունների հակումը, պետք է հաշվի առնել վիրահատության որոշումը կայացնելիս:

Կատարված հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ այս խմբի հիվանդների համար ՃԹ կարճատև կուրսը ապրելիության ցուցանիշների առումով ոչ միայն չի զիջում ստանդարտ բուժման կուրսին, այլև ունի առավելություն նեյրոտոքսիկության նվազման ձևով: Կատարված հետազոտություններով առաջարկվող նախընտրելի դոզան է 40-45Գր 3 շաբաթվա ընթացքում [17]: Թեմոզոլոմիդի կիրառումն այս խմբի հիվանդների մոտ պետք է որոշվի՝ հաշվի առնելով Կառնոֆսկու գործակիցը և MGMT պրոմոթորի մեթիլացման կարգավիճակը: Ցածր Կառնոֆսկու գործակից (<70) ունեցող հիվանդների մոտ պետք է

քննարկել առհասարակ անցկացնել<sup>2</sup> բուժում, թե՛ ապահովել լավագույն աջակցող խնամք: Եթե ընտրություն պետք է կատարվի անցկացնել միայն մոնոթերապիա այս խմբի հիվանդների մոտ, ապա MGMT պրոմոթորի մեթիլացման կարգավիճակ ունեցող հիվանդներին նշանակվում է թեմոզոլումիդ, իսկ բացակայության պարագայում՝ ՃԹ [23]:

Հիվանդության կրկնությունների կամ շարունակական աճի ժամանակ առաջարկված տարբեր միջոցները պայիատիվ միջոցառումներ են, և նրանցից ոչ մեկը կուրատիվ չէ: Որոշ հիվանդների համար պայիատիվ վիրահատությունը՝ ուռուցքի զանգվածի ազդեցությունը վերացնելու համար, կարող է բերել կյանքի որակի բարելավման և երկարացնել տևողությունը 4-6 ամսով [11]: Ոչ ռանդոմիզացված Phase II կլինիկական հետազոտություններով ապացուցվել է բևաքիգումաբի արդյունավետությունը մոնոթերապիայի տեսքով: 6-ամսյա առանց պրոգրեսիայի ապրելիությունը 35% է: Այս արդյունքները հնարավոր է եղել կրկնել նաև այլ հետազոտությունների ժամանակ [12,16]: Սակայն, ինչպես արդեն նշել ենք, այս ցուցանիշները Phase III կլինիկական հետազոտություններում հնարավոր չի եղել կրկնել: Հիվանդության կրկնությունների կամ շարունակական աճի ժամանակ կիրառվում է նաև լամուստին, ինչպես նաև լամուստինը՝ համակցված բևաքիգումաբի հետ: BELOB Phase II կլինիկական հետազոտությունը ցույց է տվել, որ լամուստինի և բևաքիգումաբի համակցումից 9-ամսյա ապրելիության ցուցանիշները գերազանցում են տվյալ դեղորայքի առանձին կիրառությունը: 9-ամսյա ապրելիությունը համակցման դեպքում կազմել է 59%, միայն լամուստինի խմբում՝ 43% և միայն բևաքիգումաբի խմբում՝ 38% [31,34]: Նիվոլումաբի կիրառումը ցույց է տվել նմանատիպ ապրելիության ցուցանիշներ գլիոբլաստոմաների կրկնության դեպքում, ինչ բևաքիգումաբը [25]: ՃԹ կրկնակի կուրսի անցկացումը տարբեր մեթոդների կիրառմամբ (ռադիոլիրաբուժություն, բրախիթերապիա, հեռահար ճառագայթային բուժում) հնարավոր է իրականացնել միայն զգուշորեն ընտրված սահմանափակ թվով հիվանդների համար [1,37]:

### Ամփոփում

1. Գլիոբլաստոմաները ԿՆՀ ամենատարածված չարորակ ուռուցքներն են:
2. Նախավիրահատական ՄՌԾ քննությունը կոնտրաստավորումով անհրաժեշտ է ուռուցքի պատկերավորման համար: Հիվանդներին, ովքեր ունեն հակացուցումներ ՄՌԾ քննության, կատարվում է ՀՇ կոնտրաստավորումով:

3. Հիվանդների բուժման տակտիկան ընտրելիս պետք է հաշվի առնել բոլոր հայտնի պրոգնոստիկ գործոնները՝ տարիքը, հիվանդի ընդհանուր վիճակը՝ գնահատված Կառնոֆսկու սանդղակով, վիրահատության ծավալը, MGMT պրոմոթորի մեթիլացման կարգավիճակը:
4. Պետք է կատարվի ուռուցքի առավելագույն անվտանգ հեռացում, անհնարինության դեպքում՝ ստերեոտակտիկ կամ ծայրահեղ դեպքում բաց բիոպսիա՝ հյուսվածաբանական տարբերակման համար:
5. Հետվիրահատական շրջանում՝ 24-48 ժամվա ընթացքում, անհրաժեշտ է կատարել ՄՌՇ քննություն՝ մասնահատման աստիճանը գնահատելու համար:
6. Թեմոզոլումիդը՝ համակցված ՃԹ-ի հետ և ադյուվանտ ռեժիմով ցույց է տվել ապրելիության ցուցանիշների բարելավում, որն ավելի արտահայտված է MGMT պրոմոթորի մեթիլացման կարգավիճակի պարագայում:
7. Ուռուցքային բուժման դաշտեր (TTF-Tumor Treating Fields)՝ համակցված թեմոզոլումիդի հետ, ՃԹ-ից հետո նույնպես ավելացնում են ապրելիությունը:
8. Նորագույն մոտեցումների արդյունավետությունը, ինչպիսիք են՝ վակցինաթերապիան, իմուն հսկիչ կետերի բլոկատորները (immune checkpoint blockade), օնկոլիտիկ վիրուս թերապիան և T -բջջային թերապիան՝ քիմերային անտիգեն ռեցեպտորներով (CAR-T cell therapy), շարունակում են ուսումնասիրել:
9. Տարեց հիվանդների համար վիրահատական միջամտությունը կարող է լինել արդյունավետ, սակայն պետք է հաշվի առնել տարիքի հետ կապված հնարավոր բարդությունների ռիսկը:
10. Տարեց և ցածր Կառնոֆսկու գործակից ունեցող հիվանդների համար ՃԹ կարճ կուրսը կարող է լինել արդյունավետ:

*Ընդունված է 28.09.22*

## **Глиобластома. Этиология, классификация, клиническая картина, диагностика, прогностические факторы, лечение**

**М.К. Арустамян**

Глиобластомы составляют почти половину всех первичных злокачественных опухолей ЦНС. Целью данного литературного обзора является обобщение имеющихся данных об этиологии, классификации, прогностических факторах, методах диагностики и лечения глиобластом. Основными прогностическими факторами являются возраст больного (<65), общее состояние больного по шкале

Карновского ( $>70$ ), гистологическо-молекулярный тип и статус метилирования промотора MGMT. Приведены данные о современных подходах хирургического удаления глиобластомы, а также данные о роли лучевой терапии и зависимости выживаемости от дозы, техники, режимов фракционирования и применения сочетанной химиотерапии. Рассмотрены данные применения химиотерапии, иммунотерапии в сочетании с лучевой терапией, в адъювантном режиме, а также во время рецидивов. Несмотря на современные методы лечения, средняя выживаемость не превышает 14 месяцев.

## **Glioblastoma: Etiology, Classification, Clinical Findings, Diagnostics, Prognostic Factors, Treatment**

**M. K. Arustamyan**

Glioblastomas account for almost half of all primary malignant tumors of the CNS. The purpose of this literature review is to summarize the available data on etiology, classification, prognostic factors, methods of diagnosis and treatment. The main prognostic factors are the age of the patient ( $<65$ ), the general condition of the patient according to the Karnofsky scale ( $>70$ ), histological-molecular type and the MGMT promoter methylation status. Data on modern approaches to surgical removal of glioblastoma are presented. Data on the role of radiation therapy and the dependence of survival on dose, technique, fractionation regimens and the use of combined chemotherapy are also presented. The data on the use of chemotherapy, immunotherapy in combination with radiation therapy in adjuvant mode and also during relapses are considered. Despite modern treatments, the median survival does not exceed 14 months.

### **Գրականություն**

1. Barney C., Shukla G., Bhamidipati D., Palmer J.D. Re-irradiation for recurrent glioblastoma multiforme. *Chinese Clinical Oncology*, 2017, 6(4). doi:10.21037/cco.2017.06.18.
2. Bell EH., Pugh SL., McElroy JP., et al. Molecular-based recursive partitioning analysis model for glioblastoma in the temozolomide era: a correlative analysis based on NRG oncology RTOG 0525. *JAMA Oncology*, 2017, 3(6):784-792. doi:10.1001/jamaoncol.2016.6020.
3. Brown CE., Alizadeh D., Starr R., et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-Cell therapy. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375(26):2561-2569. doi:10.1056/nejmoa1610497.
4. Buszek SM., al Feghali KA., Elhalawani H., Chevli N., Allen PK., Chung C. Optimal timing of radiotherapy following gross total or subtotal resection of glioblastoma: A Real-World assessment using the National Cancer Database. *Scientific Reports*, 2020, 10(1). doi:10.1038/s41598-020-61701-z.
5. Cardinale R., Won M., Choucair A., et al. A phase II trial of accelerated radiotherapy using weekly stereotactic conformal boost for supratentorial glioblastoma multiforme: RTOG 0023. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2006, 65(5):1422-1428. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.02.042.
6. Chan JL., Lee SW., Fraass BA., et al. Survival and failure patterns of High-Grade Gliomas after three-dimensional Conformal radiotherapy. vol 20, 2002.
7. Chen AM., Chang S., Pouliot J. et al. Phase I trial of gross total resection, permanent Iodine-125 Brachytherapy, and hyperfractionated radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2007, 69(3):825-830. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.03.061.

8. *Curran WJ., Scott CB., Horton J. et al.* Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three radiation therapy oncology group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst.*, 1993, 85(9):704-710. <http://jnci.oxfordjournals.org/>.
9. *Curran WJ., Scott CB., Nelson J. et al.* A randomized trial of accelerated hyperfractionated radiation therapy and Bis-Chlorethyl Nitrosourea for malignant glioma. A preliminary report of radiation therapy oncology group 83-02. *Cancer*, 1992, 70(12):2909-2917.
10. *Deutsch M., Green SB., Strike TA. et al.* Results of a randomized trial comparing bcnu plus radiotherapy, streptozotocin plus radiotherapy, bcnu plus hyperfractionated radiotherapy, and bcnu following misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. *Int J Radiation Oncology, Biol Phys.*, 1989, 16:1389-1396.
11. *Djamel-Eddine YC., de Witte O., Mélot C., Lefranc F.* Recurrent glioblastomas: Should we operate a second and even a third time? *Interdisciplinary Neurosurgery: Advanced Techniques and Case Management*, 2019, 18. doi:10.1016/j.inat.2019.100551.
12. *Friedman HS., Prados MD., Wen PY. et al.* Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(28):4733-4740. doi:10.1200/JCO.2008.19.8721.
13. *Gorlia T., van den Bent MJ., Hegi ME. et al.* Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncology*, 2008, 9:29-38. doi:10.1016/S1470.
14. *Hegi ME., Diserens AC., Gorlia T. et al.* MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, 2005, 352(10):997-1003. [www.nejm.org](http://www.nejm.org).
15. *Hervey-Jumper SL., Li J., Lau D. et al.* Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. *J Neurosurg.*, 2015, 123(2):325-339. doi:10.3171/2014.10.JNS141520.
16. *Kreisl TN., Kim L., Moore K., et al.* Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(5):740-745. doi:10.1200/JCO.2008.16.3055.
17. *Malmström A., Grönberg BH., Marosi C. et al.* Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: The Nordic randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2012, 13(9):916-926. doi:10.1016/S1470-2045(12)70265-6.
18. *Markus M., Fitzek MD., Aftmd et al.* Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *Neurosurgery*, 1999, 91:251-260.
19. *Mirimanoff RO., Gorlia T., Mason W. et al.* Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: Recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(16):2563-2569. doi:10.1200/JCO.2005.04.5963.
20. *Mizumoto M., Yamamoto T., Takano S. et al.* Long-term survival after treatment of glioblastoma multiforme with hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy. *Practical Radiation Oncology*, 2015, 5(1):e9-e16. doi:10.1016/j.prro.2014.03.012.
21. *Omuro A., Vlahovic G., Lim M. et al.* Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase 1 cohorts of CheckMate 143. *Neuro Oncology*, 2018, 20(5):674-686. doi:10.1093/neuonc/nox208/4587521.
22. *Ostrom QT., Patil N., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan JS.* CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro-Oncology*, 2020, 22(Supplement\_1):IV1-IV96. doi:10.1093/neuonc/noaa200.
23. *Perry JR., Laperriere N., O'Callaghan CJ. et al.* Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 2017, 376(11):1027-1037. doi:10.1056/nejmoa1611977.
24. *Prados MD., Wara WM., Sneed PK. et al.* Phase iii trial of accelerated

- hyperfractionation with or without difluoromethylornithine (dfmo) versus standard fractionated radiotherapy with or without dfmo for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.*, 2001, 49(1):71-77.
25. *Reardon DA., Brandes AA., Omuro A. et al.* Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncology*, 2020, 6(7):1003-1010. doi:10.1001/jamaoncol. 2020. 1024.
  26. *Sanai N., Mirzadeh Z., Berger MS.* Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med.*, 2008, 358(1):18-27. doi:10.1056/NEJMoa067819.
  27. *Schuster J., Lai RK., Recht LD. et al.* A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: The ACT III study. *Neuro-Oncology*, 2015, 17(6):854-861. doi:10.1093/neuonc/nou348.
  28. *Simpson JR., Horton J., Scott C. et al.* Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive radiation therapy oncology group (rtog) clinical trials. *Radumon Oncology Biol Phys.*, 1993, 26:239-244.
  29. *Stupp R., Mason WP., van den Bent MJ. et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, 2005, 352:987-996. www.nejm.org.
  30. *Stupp R., Taillibert S., Kanner A. et al.* Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma a randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2017, 318(23):2306-2316. doi:10.1001/jama.2017.18718.
  31. *Taal W., Oosterkamp HM., Walenkamp AME. et al.* Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): A randomised controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(9):943-953. doi:10.1016/S1470-2045(14)70314-6.
  32. *Wegner R. E., Abel S., Hasan S., Horne Z.D., Verma V.* National trends in the use of stereotactic radiosurgery for glioblastoma. *Applied Radiation Oncology*, 2020, 9(1):28-34.
  33. *Weller M., van den Bent M., Tonn JC. et al.* European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(6):e315-e329. doi:10.1016/S1470-2045(17)30194-8.
  34. *Wick W., Gorlia T., Bendszus M. et al.* Lomustine and Bevacizumab in progressive glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(20):1954-1963. doi: 10.1056/nejmoa1707358.
  35. *Walker MD., Strike TA\$, Sheline GE.* An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Rodiation Oncology Biol Phys.*, 1979, 5:1725-1731.
  36. *Werner-Wasik M., Scott CB., Nelson DF. et al.* Final report of a Phase 1/11 trial of hyperfractionated and accelerated hyperfractionated radiation therapy with Carmustine for adults with supratentorial malignant gliomas radiation therapy oncology group study 83-02 BACKGROUND. Efforts to improve local control and survival by increasing the dose. *Cancer*, 1996, 77(8):1535-1543.
  37. *Yaprak G., Isik N., Gemici C. et al.* Stereotactic radiotherapy in recurrent glioblastoma: A valid salvage treatment option. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2020, 98(3):167-175. doi:10.1159/000505706.
  38. *Zhu JJ., Demireva P., Kanner AA. et al.* Health-related quality of life, cognitive screening, and functional status in a randomized phase III trial (EF-14) of tumor treating fields with temozolomide compared to temozolomide alone in newly diagnosed glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 2017, 135(3):545-552. doi:10.1007/s11060-017-2601-y.