

МАХНЕВ ВЛАДИСЛАВ ВАЛЕРЬЕВИЧ

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ПОДХОДА К КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ
ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ОСНОВЕ
ИХ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

14.01.12 – онкология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Уфа – 2012

Диссертация выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Шершевер Александр Сергеевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Карахан Владислав Борисович

доктор медицинских наук

Сакаева Дина Дамировна

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2012 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.04 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Автореферат разослан «___» _____ 2012 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

И.Р.Рахматуллина

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Опухоли головного мозга, составляя 85-90% всех опухолей центральной нервной системы [Levin V.A., Leibel S.A., Gutin P.H., 2001], являются важнейшей медико-социальной проблемой современной онкологии, поскольку заболевание, как правило, носит прогрессирующее течение, приводит к ограничению жизнедеятельности, инвалидизации и очень часто к смерти [Горбунова Е.В., 2011, Parkin DM, Bray F, Ferlay J, 2010].

По данным National Cancer Institute в США ежегодно регистрируется около 22000 новых случаев заболевания опухолями ЦНС и около 13000 случаев смерти от данной патологии, при этом заболеваемость составляет 6,6, а смертность 4,7 на 100000 населения в год. В России эти показатели ниже и составляют 4,9 и 4,6 на 100000 населения соответственно [Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2011].

В Свердловской области по данным Российского Центра информационных технологий и эпидемиологических исследований ежегодно регистрируется 290 – 310 случаев заболевания опухолями ЦНС, что составляет 6,2 случаев на 100000 населения в год, в то время как смертность – 5,6 случаев на 100000 населения [Чиссов В.И., 2011].

Смертность от данной патологии во всем мире остается достаточно высокой [American Cancer Society, 2011], несмотря на высокий уровень внедрения прогрессивных технологий, совершенствование методов диагностики и лечения. По нашему мнению, это в определенной степени связано с разобщённостью специалистов, занимающихся отдельными этапами лечения больных опухолями головного мозга. В штате нейрохирургических клиник нет радиологов и химиотерапевтов, а в онкологических диспансерах нет нейрохирургических отделений.

Современные подходы к лечению опухолей головного мозга основываются на проведении комплексной терапии, которая включает оперативное вмешательство, проведение адъювантной терапии – лучевого или химиолучевого лечения. Для выбора варианта и объема комплексного лечения специалистам – нейрохирургам, радиологам, химиотерапевтам, необходимо работать как единая команда и руководствоваться единым алгоритмом ведения и лечения больных с опухолями головного мозга. Всё это наилучшим образом могло бы осуществляться при работе указанных специалистов в одном учреждении.

Совместная работа названных специалистов позволила бы, во-первых, исключить потери времени между различными этапами лечения, а, во-вторых, найти и сформировать наилучший вариант алгоритма, учитывающий особенности течения заболевания у лиц различного пола, возраста, с различной морфологией процесса.

Свердловский областной онкологический диспансер единственный в Российской Федерации обладает уникальным опытом лечения больных опухолями головного мозга в рамках одной лечебной базы. Научно-

практический опыт в указанных аспектах мы решили обобщить в настоящем исследовании.

Цель исследования

Изучить клинико-морфологические особенности первичных опухолей головного мозга, определить их прогностическую значимость и сформировать на их основе единый алгоритм комплексного лечения.

Задачи исследования

1. Изучить заболеваемость и смертность при опухолях центральной нервной системы в Свердловской области и сравнить эти показатели с аналогичными в других регионах УрФО и РФ с 2002 г. по 2009 г.

2. Проанализировать структуру первичных опухолей головного мозга по локализации, клинические особенности, морфологию и степень злокачественности по Grade.

3. Оценить отдаленные результаты лечения первичных опухолей головного мозга в различных группах пролеченных больных – общую выживаемость и выявить прогностически значимые факторы.

4. С учетом установленных факторов прогноза разработать алгоритм комплексной терапии пациентов с первичными опухолями головного мозга.

Научная новизна исследования

Впервые изучены клинико-морфологические особенности первичных опухолей головного мозга у 600 пациентов Свердловской области за 8-летний период с 2002 по 2009 г.: объективный статус, локализация и распространенность опухоли, гистологические варианты и степень злокачественности процесса. Оценены отдаленные результаты комплексного лечения – общая выживаемость больных при различных клинических и морфологических характеристиках.

В отличие от ранее проведенных работ представлен многосторонний анализ прогностически значимых факторов, на основании которых разработано правило прогнозирования течения и исхода заболевания. В зависимости от сочетания прогностических факторов выделены 3 группы пациентов: с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом.

Впервые сформирован единый подход к комплексному лечению пациентов с первичными опухолями головного мозга с учетом прогностической группы.

Практическая значимость работы

Представленные данные о клинических и морфологических особенностях первичных опухолей головного мозга необходимы для врачей разных специальностей (онкологов, неврологов, нейрохирургов, лучевых терапевтов и химиотерапевтов) для планирования и проведения комплексных мероприятий по оказанию медицинской помощи пациентам.

На основе выявленных прогностических факторов: пол, возраст, объективный статус, распространенность и степень злокачественности опухоли и расчета интегративного прогностического индекса (ИПИ) для каждого пациента определяется прогностическая группа.

Разработанный алгоритм лечения первичных опухолей головного мозга позволяет в каждом конкретном случае в зависимости от прогностической группы выбрать наиболее целесообразный вариант и объем лечебных мероприятий.

Показанные преимущества проведения всех этапов лечения больных опухолями головного мозга в одном лечебно-профилактическом учреждении - онкологическом диспансере должны нацеливать нейрохирургов, радиологов и химиотерапевтов, работающих на разных базах, на более тесное сотрудничество, а в перспективе – к постановке работы на одной территории.

Положения, выносимые на защиту

1. Заболеваемость опухолями центральной нервной системы в Свердловской области за последние 10 лет (6,3‰) выше, чем в других областях УрФО и выше, чем в среднем по России. По смертности от этой нозологии Свердловская область занимает второе место в УрФО (4,8‰) после Челябинской и превышает общероссийский показатель.

2. Факторами, влияющими на прогноз при опухолях головного мозга, являются пол, возраст, общий статус пациентов, распространённость и степень злокачественности опухоли

3. Алгоритм ведения больных после операций по поводу первичных опухолей мозга предусматривает выделение на основании прогностических факторов групп пациентов, тактика по отношению к которым различна – от наблюдения до агрессивных вариантов адъювантной лучевой терапии, химиотерапии и их комбинаций.

Внедрение в практику

Приведенный в диссертационной работе алгоритм комплексного лечения больных первичными опухолями головного мозга на основе разработанных критериев прогноза основного заболевания внедрен в лечебную практику ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер».

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.12 - «онкология» (медицинские науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области данной специальности, конкретно пункту 5 паспорта научной специальности.

Апробация работы

Результаты исследования были доложены и обсуждены на V съезде нейрохирургов России (Уфа, 2009 г.), Юбилейной областной онкологической

конференции (Екатеринбург, 2010 г.), Всероссийских научно-практических конференциях «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2010, 2011 г.), «Стратегия развития радиологической службы в регионах РФ» (Челябинск, 2010 г.), «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2010, 2011 г.). В завершённом виде диссертация обсуждена на расширенном заседании кафедры онкологии и медицинской радиологии УГМА (г. Екатеринбург, 2011).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, 3 из которых в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, получен, разработан и проанализирован автором лично. Самостоятельно проведены математический анализ и статистическая обработка полученных результатов, их внедрение в клиническую практику.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 146 источников (89 отечественных и 57 зарубежных). Работа иллюстрирована 19 рисунками и 26 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, клинической базой которой является ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», особенностью которого является наличие в его составе 2х нейрохирургических отделений. Это позволяло в кратчайшие временные сроки проводить больным опухолями головного мозга необходимые виды обследований, обеспечивать оперативное, лучевое и лекарственное лечение. Общий план ведения каждого пациента согласовывался консилиумом из трёх специалистов (нейрохирург, радиолог, химиотерапевт).

Заболеваемость первичными опухолями головного мозга в Свердловской области изучалась путём разработки извещений на все впервые выявленные случаи, а смертность по выборочным картам на умерших в период с 2002 по 2010 гг. Всего проанализированы документы на 1960 случаев. Годичные показатели заболеваемости и смертности рассчитывались на 100 тысяч населения.

Для анализа структуры первичных опухолей головного мозга по локализации, морфологии и степени злокачественности, анализа результатов

лечения изучали медицинские документы 600 пациентов: 300 мужчин и 300 женщин в возрасте от 1 года до 80 лет, которые проходили лечение в Свердловском областном онкологическом диспансере с 2002 г. и наблюдаются по настоящее время.

Хирургическое лечение опухолей головного мозга осуществлялось в 1м и 2м нейрохирургическом отделениях, лучевая терапия проводилась в 1м радиологическом отделении СООД на линейных ускорителях SL75-5, SLI PLUS, SLI PRECISE DIGITAL. Лекарственное лечение проводилось в химиотерапевтическом отделении СООД.

Предметом исследования были истории болезни, амбулаторные карты, рентгенограммы, КТ и МРТ-граммы и заключения по ним, протоколы операции, заключения патоморфологического исследования.

Критерии включения: документация на пациентов, которым диагноз опухоль головного мозга был впервые установлен и морфологически подтвержден в период с 2002 г. по 2006 г.

Критерии исключения: документация о пациентах

1) с отсутствием гистологической верификация опухоли из-за противопоказаний или отказов от оперативных вмешательств, либо при неинформативности полученного гистологического материала;

2) с вторичными опухолями головного мозга;

3) проходивших лечение в отделениях СООД позднее 2006 г. из-за невозможности оценки у них пятилетней выживаемости.

Состав больных по полу и возрасту представлен в табл. 1.

Таблица 1.

Состав больных первичными опухолями головного мозга

по полу и возрасту

Возраст, лет	Пол мужской		Пол женский		Общее количество	
	абс. кол-во	частота, %	абс. кол-во	частота, %	абс. кол-во	частота, %
0 - 10	18	6,0	19	6,3	37	6,2
11 - 20	28	9,3	31	10,3	59	9,8
21 - 30	37	12,3	38	12,7	75	12,5
31 - 40	54	18,0	50	16,7	104	17,3
41 - 50	59	19,7	71	23,7	130	21,7
51 - 60	69	23,0	53	17,7	122	20,3
61 - 70	29	9,7	29	9,7	58	9,9
71 - 80	6	2,0	9	3,0	15	2,5
Всего	300	100 %	300	100%	600	100%

Протокол исследования включал оценку локализации опухоли, гистологической характеристики, степени злокачественности по Grade. В лечебном плане оценивали характер произведённой операции, режимы адьювантной лучевой терапии: варианты фракционирования, суммарную очаговую и эквивалентную дозы, варианты химиотерапии. В последующем изучали общую выживаемость.

Локализация опухоли головного мозга оценивалась по данным МРТ и протокола операции. По локализации опухоли выделяли две группы: нераспространенные, когда опухоль располагалась в одной доле или зоне мозга, и распространенные, когда опухоль затрагивала две и более доли мозга.

По объективному статусу пациенты были разделены на две группы: со статусом ECOG 0-1, у которых активность была не нарушена или приближалась к нормальному функционированию, и ECOG 2-3, у которых активность ограничена или пребывание в постели составляло более половины дневного времени.

Морфологический диагноз и степень злокачественности определялись после оперативного вмешательства по данным гистологического исследования биоптата, в части случаев по результатам иммуногистохимического анализа.

По гистологической картине опухоли головного мозга разделены на две группы: глиальные опухоли (глиомы) и неглиальные опухоли (неглиомы). Среди глиальных опухолей головного мозга выделены такие подгруппы: астроцитарные опухоли, олигодендроглиальные опухоли, смешанные опухоли, эпендиальные опухоли, нейроэктодермальные опухоли и другие. Среди неглиальных опухолей головного мозга выделены нейрональные, эмбриональные, пинеальные, менингеальные, гипофизарные, сосудистые опухоли, лимфомы, герминогенные опухоли и другие.

По степени злокачественности опухолей головного мозга все пациенты были разделены на две группы и четыре подгруппы: Grade I и Grade II – низкая степень злокачественности опухоли, Grade III и Grade IV – высокая степень злокачественности опухоли.

Стационарное лечение пациентов с первичными опухолями головного мозга в СООД включало два этапа: хирургическое лечение и послеоперационная терапия (лучевая, химиолучевая или последовательно лучевая и химиотерапия).

Оперативное лечение пациентов с первичными опухолями головного мозга в СООД производилось в следующих объемах: 28 пациентам (12,7%) выполнено тотальное удаление опухоли, 173 (78,3%) – субтотальное удаление, 20 (9,0%) – биопсия опухоли.

Изолированно хирургическим методом лечения ограничились лишь у 33 (14,2%) пациентов, 8 (3,2%) проведена только лучевая терапия, 198 (85,8%) пациентов пролечены комбинированным методом или комплексно.

Варианты многокомпонентного лечения были следующими: 158 (68,1%) пациентам проведено комбинированное (хирургическое, затем лучевое) лечение, 30 пациентам (12,9%) после операции проводилось химиолучевое лечение, 2 пациентам последовательно хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия.

Лучевая терапия проводилась в следующих режимах: классический режим фракционирования (1,8-2 Гр за фракцию 1 раз в день) применялся при лечении 139 (69,2%) пациентов, среднее фракционирование (2,5-4 Гр за фракцию 1 раз в день) 5 (2,5%) пациентам, гиперфракционирование (1,25-1,5 Гр

за фракцию 2 раза в день через 6 часов) 2 (1,2%), режим ускоренного гиперфракционирования (2 Гр 2 раза в день через 6 час.) 44 (21,9%) пациентам, курс лучевой терапии не завершён из запланированного при лечении 11 (5,5%) пациентов.

Химиотерапевтическое лечение проводилось только пациентам с опухолями головного мозга высокой степени злокачественности (Grade III-IV). В качестве радиосенсибилизатора назначался ломустин. В адьювантном режиме использовались: темозоломид (Темодал) по 150-200 мг/м² внутрь в 1-5-й день каждые 28 дней или 75 мг/м² в течение 3-4 недель, затем курс повторяли через 1 мес.; ломустин (CCNU) по 80-100 мг/м² внутрь 1 раз в 6 недель; BCNU по 100 мг/м² внутриаартериально в 1-й день с повторными курсами через 4 недели; карбоплатин по 100 мг/м² в/в в 1-4-й день в сочетании с этопозидом с повторными курсами через 4 недели.

Оценка эффективности лечения с учетом прогностически значимых факторов осуществлялась на основе вычисления общей выживаемости по сведениям о 232 пациентах с впервые установленным и морфологически подтвержденным диагнозом первичной опухоли головного мозга.

Полученные результаты подвергались статистической обработке с помощью комплекта компьютерных программ Microsoft Excel 2007, пакетом программ SPSS 13,0 for Windows. Для анализа данных полученных при обработке протоколов исследования применялись методы суммарных статистик, сравнительного анализа, дескриптивного и корреляционного анализа, анализа выживаемости Каплана-Мейера. Сравнение выживаемости разных групп пациентов осуществлялось с помощью логрангового критерия. Для оценки факторов, определяющих прогноз развития и исход заболевания использовалась модель пропорционального риска Кокса.

Результаты собственных исследований

При изучении динамики заболеваемости опухолями центральной нервной системы в Свердловской области с 2002 г. по 2010 г. выявлено, что заболеваемость в этот период в среднем составила 6,3 случаев на 100000 населения в год (рис. 1, табл. 2), заболеваемость у мужчин превысила заболеваемость женщин в среднем на 18,6%, составляя 7,0 и 5,7 случаев на 100000 населения соответственно.

Смертность от опухолей центральной нервной системы в Свердловской области за период с 2002 г. по 2010 г. в среднем составила 4,8 случая на 100000 населения (рис. 1, табл. 3). Показатель её у мужчин превысил показатель среди женщин на 24%, составив 5,4 и 4,15 на 100000 соответственно. По данным, представленным на рис. 1, видна тенденция увеличения смертности от опухолей ЦНС на протяжении изучаемого периода времени в среднем на 0,1 на 100000 в год, т.е. в среднем ежегодно смертность увеличивалась на 1,7%.

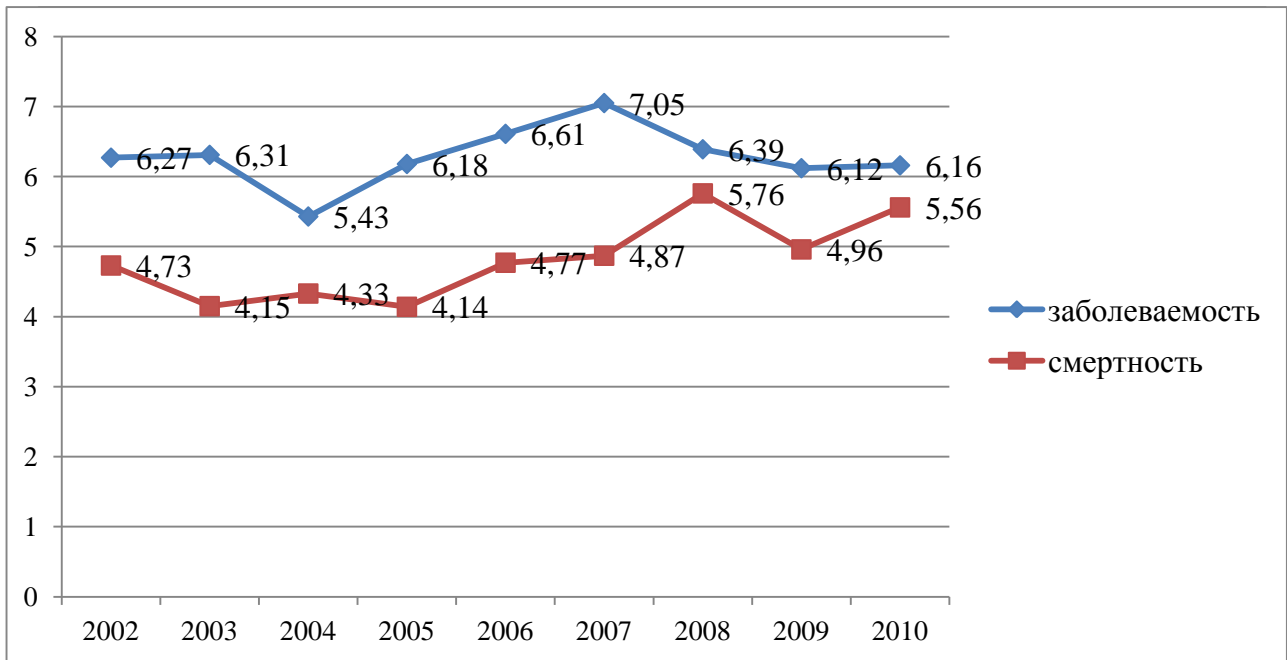


Рис. 1. Динамика заболеваемости и смертности от опухолей ЦНС в Свердловской области за период с 2002 г. по 2010 г.

Анализируя показатели заболеваемости опухолями центральной нервной системы в регионах Уральского Федерального округа (табл. 2), можно заметить, что в Свердловской области она выше, чем в соседних областях, и выше, чем в среднем по России.

Таблица 2.

Показатели заболеваемости опухолями ЦНС регионах УрФО и РФ на 100000 населения за период с 2002 г. по 2009 г.

Название региона	Период времени							
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Россия	3,74	3,82	3,90	3,97	4,29	4,41	4,63	4,91
Москва	3,66	3,54	3,46	3,44	4,09	4,13	4,45	4,45
С.-Петербург	5,89	5,71	5,55	5,27	6,67	6,06	5,95	6,77
УрФО								
Курганская область	4,21	4,37	4,51	3,65	4,93	5,29	5,23	4,53
Свердловская область	6,27	6,31	5,43	6,18	6,61	7,05	6,39	6,12
Тюменская область	3,53	3,36	3,24	3,14	2,85	2,5	3,37	4,04
Челябинская область	5,94	5,21	4,52	5,65	6,13	6,75	6,27	6,13

Таблица 3

Показатели смертности от опухолей ЦНС в регионах УрФО и РФ на 100000 населения за период с 2002 г. по 2009 г.

Название региона	Период времени							
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Россия	4,11	4,09	4,08	4,15	4,27	4,36	4,42	4,62
Москва	6,71	6,15	5,75	5,49	6,11	4,13	6,01	6,19
С.-Петербург	6,70	5,91	5,31	5,84	6,12	6,06	5,68	6,51
УрФО								
Курганская область	4,74	4,62	4,41	3,55	3,9	5,29	3,45	4,74
Свердловская область	4,73	4,56	4,33	4,14	4,77	7,05	5,76	4,96
Тюменская область	3,17	3,48	3,79	3,74	3,36	2,5	3,28	3,25
Челябинская область	5,17	4,96	4,52	4,94	5,42	5,75	5,13	6,01

По смертности от опухолей центральной нервной системы Свердловская область занимает второе место в УрФО после Челябинской области (табл. 3). Показатель смертности в Свердловской области выше, чем в среднем по России, но ниже, чем в Москве и С.-Петербурге [Чиссов В.И., 2011].

Для оценки преимуществ проведения всех этапов лечения больных первичными опухолями головного мозга в одном лечебном учреждении, и в частности – в областном онкологическом диспансере, имеющем всю необходимую диагностическую и лечебную базу, где тактика определяется

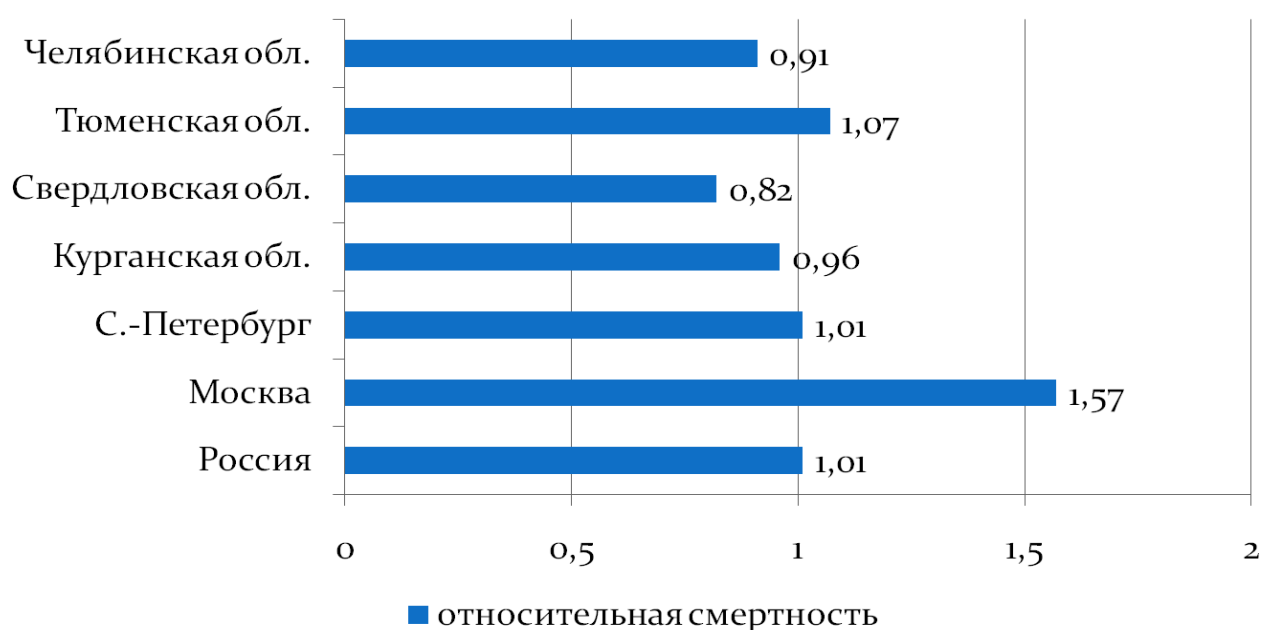


Рис. 2. Относительная смертность от опухолей ЦНС в УрФО и РФ

консилиумом из 3х специалистов и строится по единому алгоритму в работе сравнивались показатели относительной смертности (соотношение умерших и заболевших) в Свердловской и смежных областях, которые в структуре онкодиспансеров не имеют нейрохирургических отделений (рис. 2).

Как известно, относительная смертность является интегральным показателем состояния всех видов помощи больным с любыми локализациями злокачественных опухолей, в том числе и ЦНС. В Свердловской области относительная смертность является самой низкой, составляя 0,82, среди других областей УрФО и в России.

Изучение структуры первичных опухолей головного мозга по локализации, морфологии, степени злокачественности и общего статуса больных по ECOG показало следующее.

По локализации в головном мозге наиболее часто отмечались опухоли лобной доли – в 26,7% случаев, височной доли – 12%, мозжечка – 10,7%, теменной доли – 10,2%, другие варианты локализации опухоли встречались реже. У 27% пациентов опухоль распространялась на две и более доли (рис. 3).

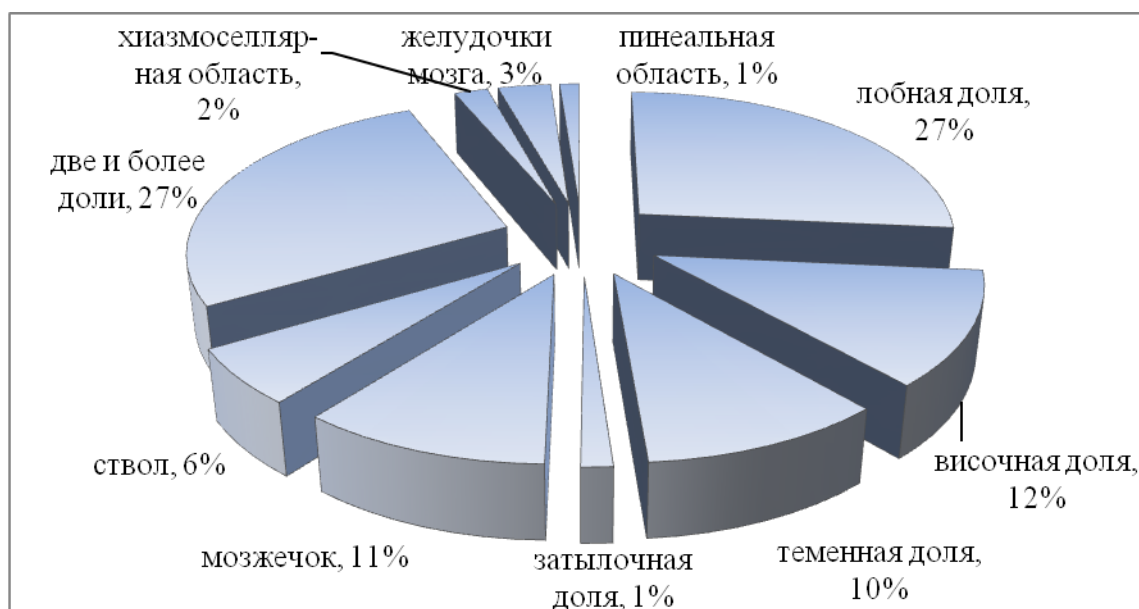


Рис. 3. Структура первичных опухолей головного мозга по локализации

Статистический анализ показал, что опухоли лобной доли, а также опухоли двух и более долей встречаются достоверно чаще по сравнению с другими вариантами локализаций ($p=0,001$). Сравнение частоты отдельных локализаций опухолей головного мозга у мужчин и женщин достоверных различий не выявило ($p>0,05$).

Наиболее частым проявлением опухолей головного мозга являются общемозговые симптомы (головная боль, головокружение, рвота), которые наблюдались в 100% случаев у пациентов с опухолями затылочной доли, мозжечка, ствола, желудочков мозга и опухолях, занимающих две и более доли; частота встречаемости этих симптомов при опухолях лобной, височной и теменной долей составляет 98,8%, 98,6% и 98,4% соответственно, т.е. из 600

наблюдаемых нами пациентов общемозговые симптомы встретились у 596 (99,3%).

Очаговые симптомы или локальные нарушения, зависящие от зоны мозга, вовлеченной в патологический процесс, отмечались наиболее часто при опухолях мозжечка (90,6%), ствола мозга (91,7%), поражении двух и более долей (90,2%) и опухолях хиазмально-селлярной области (91,7%).

Дислокационный синдром, определяющийся по данным КТ или МРТ головного мозга, выявлен с наибольшей частотой при поражении двух и более долей головного мозга (93,9%) и при локализации опухоли в области желудочков мозга (94,7%).

При анализе объективного статуса пациентов по ECOG было выявлено, что у 318 (53,0%) пациентов ECOG статус был 0-1, т.е. активность была не нарушена или приближалась к нормальному состоянию, в то время как у 282 (47,0%) ECOG статус был 2-3, т.е. активность пациентов была ограничена, они нуждались в более длительном отдыхе или пребывали в постели более 50% дневного времени. Пациенты с ECOG статусом 4 не могут получать специализированного лечения в связи с тяжестью состояния.

Исследование качества жизни больных первичными опухолями головного мозга с помощью опросника MOS SF-36 показало, что имелись ограничения качества жизни по всем субшкалам опросника. Максимально выраженные нарушения наблюдались у лиц пожилого возраста (старше 60), что обусловлено их социальной дезадаптацией и возрастными изменениями.

В структуре первичных опухолей головного мозга по морфологии наибольшую долю достоверно составили глиальные опухоли – 84,0%, в то время как неглиальные опухоли наблюдались в 16,0% случаев ($p=0,001$).

Таблица 4.

Морфология глиальных и неглиальных опухолей головного мозга

	Морфология	Абс. кол-во	Относит. кол-во, %
глиальные	астроцитомы	420	70,0%
	олигодендроглиомы	35	5,8%
	смешанные	16	3,2%
	эпендимомы	28	4,6%
	нейроэктодермальные	3	0,6%
	нейрональные	3	3,1%
неглиальные	эмбриональные	26	27,1%
	пинеальные	2	2,1%
	менингиальные	33	34,4%
	гипофизарные	6	6,3%
	сосудистые	11	11,5%
	лимфомы	4	4,2%
	герминогенные	2	2,1%
	другие	11	11,5%

Среди глиальных опухолей головного мозга значительно чаще встречались астроцитарные опухоли – 70,0% ($p=0,001$), в то время как олигодендроглиальные – только у 5,8%, эпендимомы – 4,7%, нейроэктодермальные и смешанные варианты являются наименее распространенными (табл. 4). Среди неглиальных опухолей на первом месте менингеальные опухоли – 5,5% случаев, на втором – эмбриональные 4,0%. Другие локализации неглиальных опухолей головного мозга встречались реже (табл. 4).

При сравнении морфологических вариантов первичных опухолей головного мозга у больных различного пола и возраста достоверных различий не обнаружено ни по одной морфологической нозологии ($p>0,05$), за исключением несколько большей частоты эпендимом у детей ($p<0,05$).

По степени злокачественности опухоли головного мозга распределились следующим образом (табл. 5): опухоли с Grade I отмечались всего лишь у 5% пациентов, при этом по гистологической структуре преимущественно были неглиальными (у 30 пациентов), а глиальными (у 5 пациентов). Опухоли со степенью злокачественности Grade II встречались у 242 (41,3%) пациентов, из которых у 236 гистологическим вариантом были глиомы. В целом, у 53,7% больных первичные опухоли головного мозга отличались высокой степенью злокачественности, у 46,3% – низкой степенью злокачественности.

При анализе степени злокачественности глиальных и неглиальных опухолей головного мозга у мужчин и женщин достоверных различий не обнаружено. Так, глиальные опухоли Grade I-II встречались у мужчин в 45,8%, у женщин – в 47,1%, Grade III-IV – в 54,2 и 52,9% соответственно ($p>0,05$). Неглиальные опухоли Grade I-II выявлялись у мужчин в 45,0% случаев, у женщин – в 55,0%, Grade III-IV – в 46,2 и 53,8% соответственно ($p>0,05$).

Таблица 5

Характеристика степени злокачественности
глиальных и неглиальных опухолей головного мозга

Степень злокачественности	Глиальные		Неглиальные		Всего, количество	
	Абс. кол-во	Частота, % (интервал)	Абс. кол-во	Частота, % (интервал)	Абс. кол-во	Частота, % (интервал)
Grade I	3	0,6 (0,1-1,7)	30	33,7 (24,0-44,5)	33	5,6 (3,9-7,7)
Grade II	234	46,5 (42,1-50,1)	6	6,7 (2,5-14,1)	240	40,5 (36,6-44,6)
Grade III	117	23,3 (19,6-27,2)	16	18,0 (10,6-27,6)	133	22,5 (19,2-26,1)
Grade IV	149	29,6 (25,7-33,8)	27	30,3 (21,0-41,0)	176	29,7 (26,1-33,6)
Всего	503	100,0	79	100,0	582	100,0

Среди лиц различного возраста отмечено, что доля глиальных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности повышалась с увеличением возраста: до 40 лет преобладали опухоли Grade I-II, после 40 лет –

Grade III-IV ($p < 0,05$). Среди неглиальных опухолей достоверных различий в разных возрастных группах отмечено не было ($p > 0,05$).

Эффективность лечения пациентов с первичными опухолями головного мозга оценивалась на основе анализа общей выживаемости 232 пациентов, проходивших стационарное лечение в СООД г. Екатеринбурга.

На момент окончания исследования из 232 пациентов, включённых в разработку, умерли 124 (53,4%), живы 108 (46,8%). Среди мужчин умерли 81 (66,4%), живы 41 (33,6%), среди женщин умерли 42 (38,5%), живы 67 (61,5%).

Медиана общей выживаемости составила 43 месяца (95% ДИ 26,9-59,1).

Из графика видно (рис. 4), что общая выживаемость мужчин достоверно ниже, чем женщин: логранговый критерий = 13,7; $p < 0,001$.

У мужчин 1-летняя выживаемость составила 80/122 (65,6%), 3-летняя – 48/122 (39,3%), 5-летняя – 23/122 (18,9%). У женщин 1-летняя выживаемость составила 98/110 (89,1%), 3-летняя – 74/110 (67,3%), 5-летняя – 50/110 (45,5%).

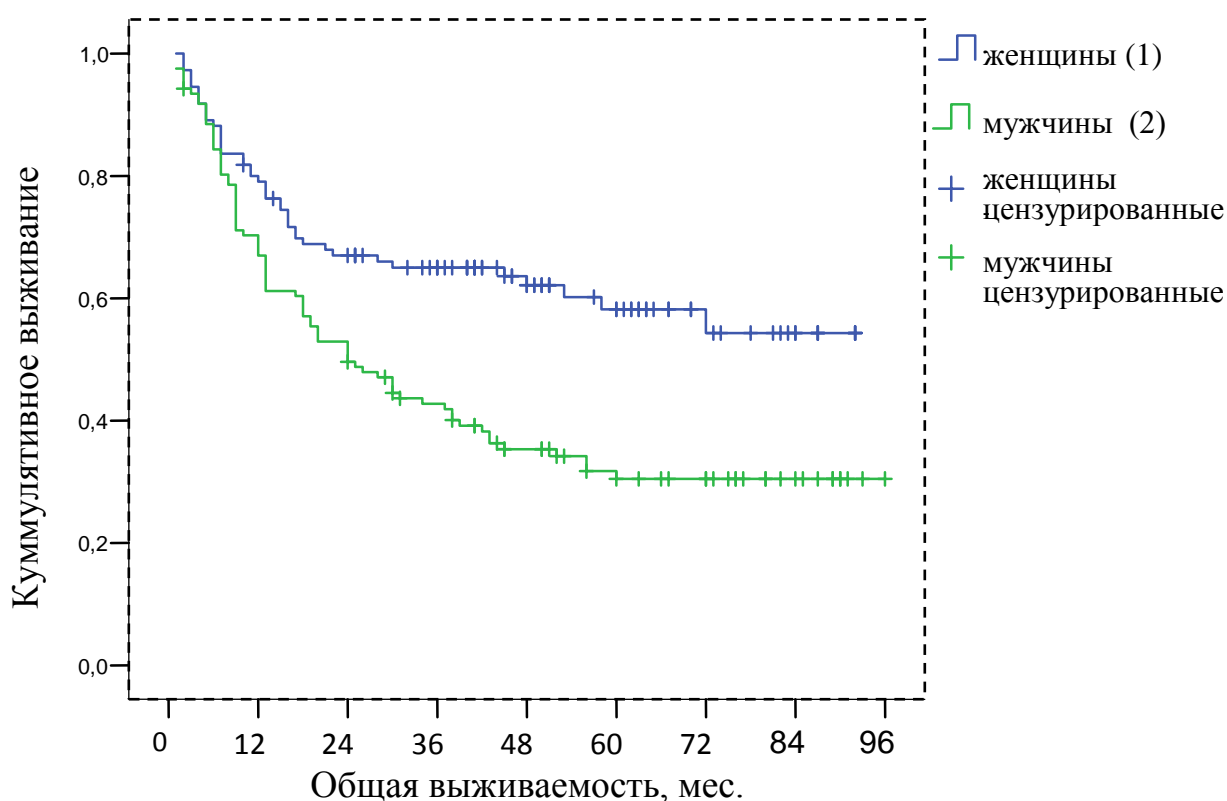


Рис. 4. Кривые общей выживаемости пациентов с первичными опухолями головного мозга по Каплану-Мейеру в зависимости от пола

Анализ общей выживаемости пациентов в различных возрастных группах показал, что она является самой высокой в возрастной группе от 0 до 10 лет, и самой низкой – в группе старше 70 (табл. 6): логранговый критерий = 35,7; $p = 0,001$.

Таблица 6

Общая выживаемость пациентов с первичными ОГМ в зависимости от возраста

Возраст, лет	1-летняя выживаемость, %	3-летняя выживаемость, %	5-летняя выживаемость, %
0 – 10	100%	75,0%	50,0%
11 – 20	85,8%	57,2%	14,3%
21 – 30	91,2%	78,2%	39,1%
31 – 40	82,9%	58,5%	34,1%
41 – 50	70,0%	46,0%	22,0%
51 – 60	73,0%	33,4%	16,7%
61 – 70	62,1%	35,1%	16,2%
71 – 80	36,4%	18,2%	0%

Корреляционный анализ зависимости общей выживаемости от возраста выявил обратную зависимость общей выживаемости пациентов от возраста заболевших (коэффициент корреляции Пирсона $r = - 0,33$; $p=0,001$), т.е. у пациентов более старшего возраста, общая выживаемость, оцениваемая с момента проведения пациенту операции, ниже, чем у молодых.

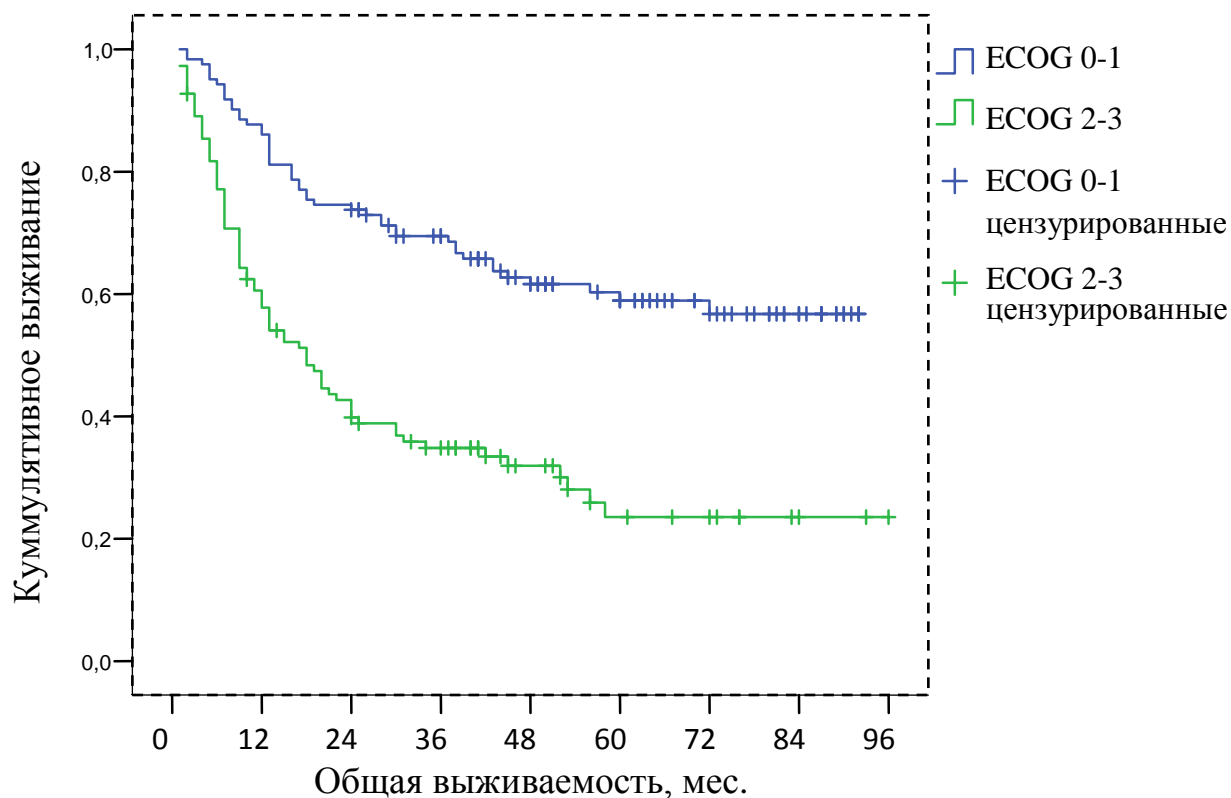


Рис. 5. Кривые общей выживаемости пациентов с первичными ОГМ по Каплану-Мейеру в зависимости от общего статуса по ECOG

Сравнение общей выживаемости при более низком ECOG 0-1 и более высоком статусе ECOG 2-3 показало наличие достоверных различий в этих двух группах пациентов (логранговый критерий = 30,8, $p < 0,001$) (рис. 5).

У пациентов со статусом ECOG 0-1 1-летняя выживаемость составила 88,5% (95% ДИ 81,5-93,6), 3-летняя – 63,1% (95% ДИ 53,9-71,7), 5-летняя – 36,1% (95% ДИ 27,6-45,3), в то время как при статусе 2-3 – 58,2% (95% ДИ 39,4-58,8), 30,0% (95% ДИ 21,6-39,5) и 9,1% (95% ДИ 4,5-16,1) соответственно.

Как видно из полученных данных, различия выживаемости при вариантах относительно более низкого и более высокого общего статуса растут от полутора кратных в одногодичном периоде и до 4х-кратных в пятилетнем.

На рис. 6 представлена общая выживаемость больных опухолями головного мозга разной степени злокачественности. У пациентов с низкой степенью злокачественности опухоли общая выживаемость была достоверно выше, чем у пациентов с высокой (логранговый критерий = 34,16, $p < 0,001$).

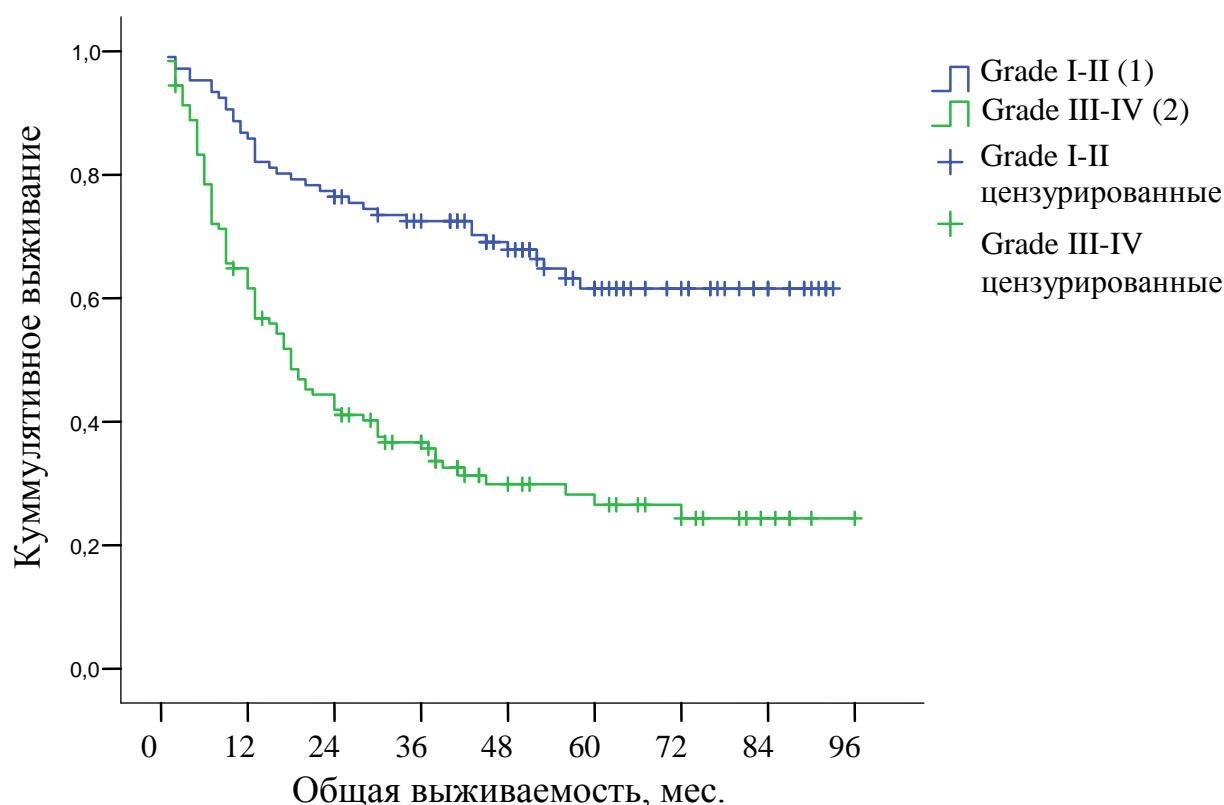


Рис. 6. Кривые общей выживаемости пациентов с первичными опухолями головного мозга по Каплану-Мейеру в зависимости от степени злокачественности опухоли по Grade

У пациентов с низкой степенью злокачественности опухоли (Grade I-II) 1-летняя выживаемость была 86,0% (95% ДИ 78,6-92,5), 3-летняя – 67,6% (95% ДИ 57,8-76,4), 5-летняя – 35,2% (95% ДИ 26,2-45,2), у пациентов с Grade III-IV – 64,0% (95% ДИ 54,9-72,4), 31,2% (95% ДИ 23,2-40,1) и 13,6% (95% ДИ 8,1-20,9) соответственно. Итак, 1-летняя выживаемость в этих группах различается в 1,3 раза, 3-летняя – в 2,2, 5-летняя – в 2,6 раза.

Далее нами было проведено изучение общей выживаемости пациентов при различной локализации опухоли в головном мозге (табл. 7).

Таблица 7

Общая выживаемость пациентов с первичными опухолями головного мозга различных локализаций

Локализация	1-летняя выживаемость	3-летняя выживаемость	5-летняя выживаемость
Лобная доля	79,7%	53,6%	26,1%
Височная	66,7%	40,0%	16,7%
Теменная	75,8%	44,8%	13,8%
Затылочная	60,0%	20,0%	20,0%
Мозжечок	88,2%	70,6%	29,4%
Ствол	63,7%	54,6%	45,5%
Одна область	77,0%	50,0%	23,0%
Две и более области	65,5%	39,6%	24,1%

Как видно из табл. 7, общая выживаемость пациентов с опухолями головного мозга различных локализаций не имеет достоверных различий ($p > 0,05$). Однако имеются статистически значимые различия в зависимости от распространенности процесса (логранговый критерий = 16,57, $p = 0,05$). Так, при локализации опухоли в одной доле или области мозга 1-летняя выживаемость в 1,2 раза выше по сравнению с локализацией в двух и более областях, 3-летняя выживаемость выше в 1,3 раза. Следовательно, распространенность опухолевого процесса является одним из факторов, определяющих общую выживаемость пациентов.

Анализ общей выживаемости пациентов в зависимости от гистологического происхождения не выявил статистически достоверных различий между отдельными вариантами первичных опухолей головного мозга ($p > 0,05$).

Проведение оценки общей выживаемости в зависимости от объема оперативного лечения также не определило достоверных различий между биопсией, субтотальным и тотальным удалением опухоли (логранговый критерий = 1,9, $p > 0,05$).

Таким образом, общая выживаемость пациентов с первичными опухолями головного мозга была достоверно выше у женщин по сравнению с мужчинами, в более молодых возрастных группах по сравнению с более старшими, у пациентов со статусом по ECOG 0-1 по сравнению с ECOG 2-3, у

пациентов с низкой степенью злокачественности опухоли по сравнению с высокой степенью злокачественности опухоли, а также при локализации опухоли в одной доле по сравнению с распространенными опухолями, занимающими две и более доли.

Далее для математической оценки факторов, определяющих прогноз развития и исход заболевания, использовалась модель пропорционального риска Кокса.

Проверялось влияние уже упоминавшихся факторов на прогноз развития и исход заболевания: пол, возраст, ECOG статус больного, гистологический вариант опухоли, распространённость, степень злокачественности по Grade, объем оперативного вмешательства. На основании модели пропорционального риска Кокса интегративный прогностический индекс равен экспоненцированию суммы произведений прогностических факторов и коэффициента веса, пропорционального значению информативности признака.

Формула для расчета прогноза:

$$\lambda = \lambda_0(t) * \exp(0,385 * x_1 + 0,025 * (x_2 - 45) + (-0,956) * x_3 + (-1,12) * x_4 + (-0,49) * x_5)$$

λ – относительный риск смертельного исхода

$\lambda_0(t)$ – исходный риск – частота событий на момент времени t у мужчин в возрасте 45 лет, с Grade I-II, ECOG статусе 0-1, поражением одной доли

\exp – математическая функция экспоненцирования

x_1 – фактор пол, x_2 – возраст, $(x_2 - 45)$ – возраст пациента минус средний возраст пациентов в выборке, x_3 – ECOG статус, x_4 – степень злокачественности, x_5 – распространенность процесса

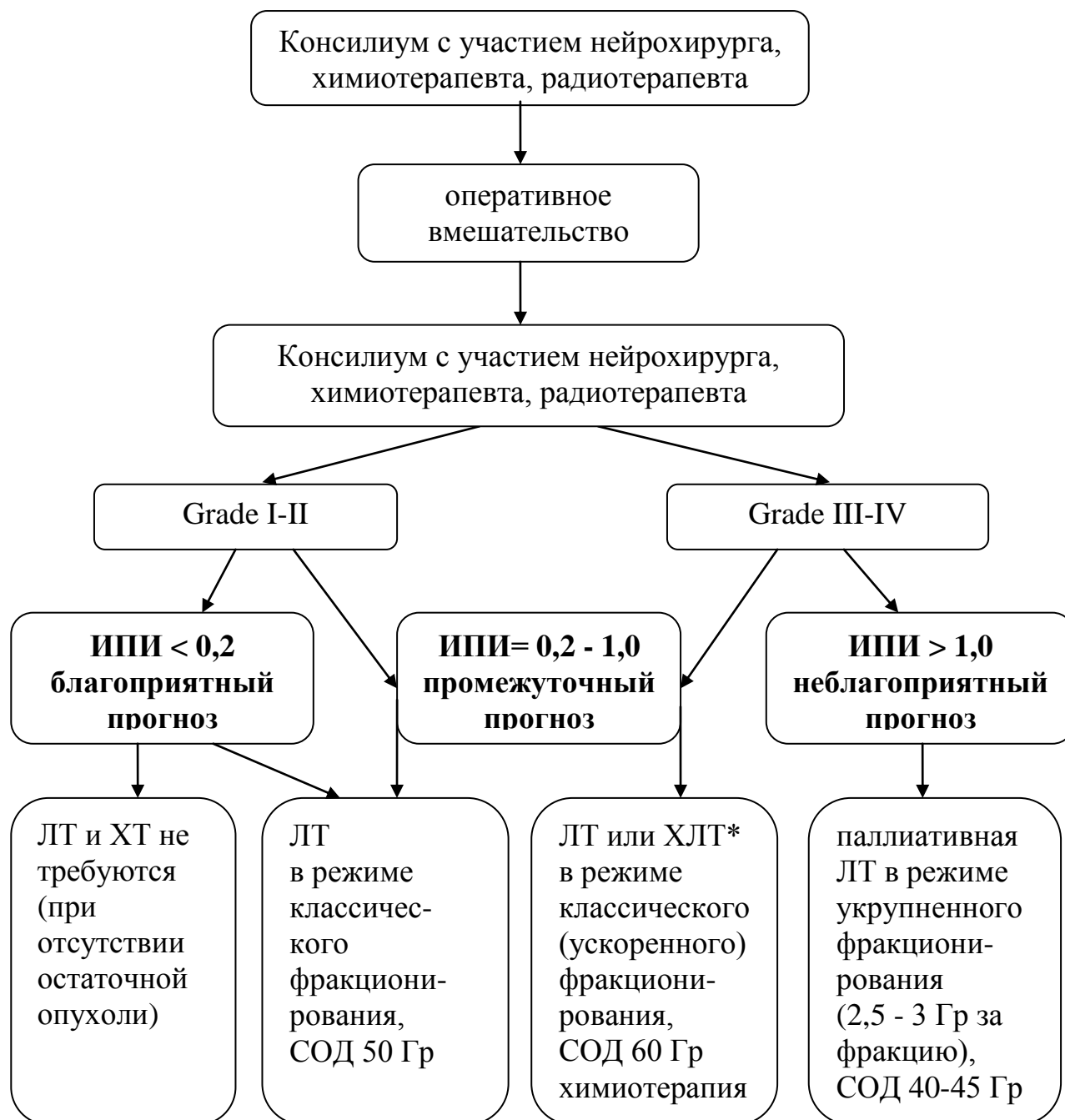
Кодировка категориальных переменных в уравнении: пол: 1 - мужской, 0 – женский; ECOG статус: 1 – статус 0-1, 0 – статус 2-3; степень злокачественности: 1 - Grade I-II, 0 - Grade III-IV; распространение опухоли: 1 - одна доля, 0 - две и более доли.

На основании приведенных в модели Кокса регрессионных коэффициентов можно составить рейтинг информативной значимости выявленных прогностических факторов, представленных от наименее значимого к наиболее значимому: пол ($p < 0,05$), возраст ($p = 0,000$), распространенность процесса ($p = 0,02$), ECOG статус ($p < 0,05$), степень злокачественности опухоли по Grade ($p = 0,000$).

Итак, представленная модель пропорционального риска Кокса позволяет для пациентов с первичными опухолями головного мозга подсчитать риск, а соответственно прогноз и исход заболевания на основе таких прогностически значимых факторов как пол, возраст, ECOG статус, степень злокачественности и распространенность опухоли и выбирать наиболее подходящий для такого пациента вариант лечения.

Если рассчитанный по прогностическому правилу результат будет больше 1,0, то наличие соответствующих факторов говорит о неблагоприятном прогнозе, если от 0,2 до 1,0 – относительно неблагоприятном (промежуточном), если $< 0,2$ – благоприятном прогнозе.

На основе полученных результатов в различных прогностических группах больных определялась тактика ведения – применения комбинированного или комплексного лечения опухолей головного мозга. Эта тактика оформилась в алгоритм, принятый к исполнению всеми участниками лечения больных первичными опухолями головного мозга в Свердловском областном онкологическом диспансере (рис. 7).



*Химиотерапия назначается с учетом лекарственной чувствительности опухоли

Рис. 7. Алгоритм комплексного лечения пациентов первичными опухолями головного мозга

На предоперационном этапе проводится консилиум с участием трех специалистов: нейрохирурга, радиотерапевта и химиотерапевта с целью

определения объема операции и выработки совместной тактики ведения на предоперационном этапе и планирования послеоперационной терапии.

Оперативное вмешательство проводится в объеме тотального удаления опухоли, субтотальной резекции или биопсии, в зависимости от состояния пациента, локализации опухоли и объема поражения.

В послеоперационном периоде проводится повторный консилиум радиотерапевта и химиотерапевта для определения дальнейшей тактики с учетом объема выполненной операции и данных послеоперационного МРТ, КТ с усиленной перфузией.

Выбор послеоперационной терапии – объема (суммарной очаговой и эквивалентной дозы) и режима фракционирования, химиотерапии зависит от прогностической группы.

Так, при благоприятном прогнозе (интегративный прогностический индекс (ИПИ) $< 0,2$) и отсутствии остаточной опухоли послеоперационное лечение не требуется. Если остаточная опухолевая ткань все же имеется, то пациенту назначается лучевая терапия в классическом режиме в СОД 50 Гр. т.е. лучевая терапия, исключая или, по крайней мере, минимизирующая развитие поздних лучевых реакций в расчете на более длительную продолжительность жизни пациента.

При промежуточном прогнозе (ИПИ = $0,2-1,0$) послеоперационное лечение проводят в зависимости от степени злокачественности опухоли. При низкой степени злокачественности (Grade I-II) пациенту назначается лучевая терапия в классическом режиме в СОД 50 Гр. При высокой степени злокачественности (Grade III-IV) применяется лучевая терапия в режиме классического или гиперфракционирования в дозе 60 Гр, превышающая толерантность тканей головного мозга, т.к. вероятность развития поздних лучевых повреждений очень мала в связи с низкой продолжительностью жизни пациента. С учетом гистологической характеристики опухоли назначается химиотерапия.

При неблагоприятном прогнозе (ИПИ $> 1,0$) назначается паллиативная лучевая терапия в дозе 40-45 Гр. с целью торможения развития опухоли. Назначение химиотерапии при неблагоприятном прогнозе не влияет на общую выживаемость пациентов.

Важным мотивом совместного радиологом и нейрохирургом ведения больных опухолями головного мозга является необходимость квалифицированной коррекции неврологических расстройств, возникающих после операции на мозге и в процессе лучевой терапии. Особенно важным является устранение или облегчение судорожного синдрома.

В качестве противоэпилептических препаратов больным назначался прегабалин в начальной дозе 150 мг/сут. с последующим увеличением дозы по 75 мг 1 раз в 3 дня, либо кеппра в дозе 30-50 мг/кг/сут. при однократном приеме препарата с последующим переходом на 2-кратный прием под контролем клинической картины и электроэнцефалографии.

На фоне противосудорожной терапии прегабалином клинический эффект отмечался в течение первых 3-5 дней в виде уменьшения количества припадков с изменением качества припадков в последующие 10-24 дня ($p < 0,01$). При приеме препарата кеппра клинический эффект отмечался в течение первых 5-10 часов в виде уменьшения количества припадков с изменением качества припадков в последующие 18-24 часа ($p < 0,001$).

Одновременно с началом лучевой терапии пациентам назначался дексаметазон в дозе 8-20 мг/сут. для уменьшения перифокального отека и улучшения функционирования нервной системы. В связи с низкой минералокортикоидной активностью этот препарат используется при проведении лучевой терапии.

Таким образом, работа полипрофессиональной команды специалистов позволяет реализовать преемственность и комплексность в лечении пациентов с опухолями головного мозга. Наличие в составе СООД нейрохирургических отделений позволяет, реализуя комплексный подход, назначать и контролировать назначение противосудорожной и другой неврологической терапии пациентам, получающим радио- или химиолечение.

Выводы

1. Заболеваемость опухолями центральной нервной системы в Свердловской области за последние 10 лет составляет в среднем 6,3 случая на 100 тыс. населения и является наиболее высокой по сравнению с другими областями УрФО и Российской Федерацией. По показателю смертности – 4,8‰ Свердловская область среди смежных занимает 2е место после Челябинской.

2. В структуре опухолей головного мозга наиболее частыми локализациями являются: лобная доля – 26,7%, височная – 12%, теменная – 10,2%, мозжечок – 10,7%, у 27% пациентов опухоль занимала две и более доли. По морфологии среди глиальных опухолей преобладали астроцитарные – 70,0%, среди неглиальных – менингеальные и эмбриональные – 5,5% и 4,0% соответственно. Опухоли высокой степени злокачественности отмечалась более, чем в половине случаев – 53,7% по сравнению с опухолями низкой степени злокачественности – 46,3%.

3. Прогностически значимыми факторами при первичных опухолях головного мозга являются пол, возраст больных, общий статус по ECOG, распространённость и степень злокачественности опухоли.

4. Использование разработанного алгоритма ведения больных с учетом интегративного прогностического индекса позволяет оптимизировать систему оказания медицинской помощи пациентам с первичными опухолями головного мозга.

Практические рекомендации

1. Своевременная диагностика первичных опухолей головного мозга требует более осторожного отношения к этой патологии врачей общей

практики, онкологов, невропатологов, поскольку более половины пациентов (53,1%) поступают в онкологический диспансер с опухолью высокой степени злокачественности Grade III-IV и более, чем у четверти пациентов процесс носит распространенный характер (27%), в связи с чем эти пациенты часто имеют неблагоприятный прогноз.

2. Для оценки прогностической группы и выбора последующей тактики ведения пациентов с первичными опухолями головного мозга необходимо учитывать прогностически значимые факторы: пол, возраст, общий статус по ECOG, распространенность опухолевого процесса и степень злокачественности по Grade.

3. Алгоритм комплексного лечения первичных опухолей головного мозга должен включать оперативное вмешательство с последующим адъювантным лечением в виде лучевой или химиолучевой терапии и строиться на основе определения прогностической группы.

4. Пациентам с опухолями головного мозга желательно проводить лечение в онкологических диспансерах с учетом принципов комплексности и преемственности в оказании помощи. При отсутствии в диспансере специализированных нейрохирургических отделений необходимо в штате диспансера иметь специалиста нейрохирурга для совместного с радиологами и химиотерапевтами адъювантного лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Махнев В.В. Комбинированное лечение больных с опухолями головного мозга в Свердловском областном онкологическом диспансере в 2002 – 2007 г. //Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 64-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Екатеринбург, 2009. – С. 536-537.

2. Бенцион Д.Л., Чайковский Г.Н., Шершевер А.С., Махнев В.В. Комбинированное лечение больных со злокачественными глиомами в Свердловском областном онкологическом диспансере 2002-2007 гг. //Материалы V съезда нейрохирургов России. – Уфа, 2009. – С. 250-251.

3. Махнев В.В., Бенцион Д.Л., Шершевер А.С. Комплексное лечение астроцитарных опухолей головного мозга в Свердловском областном онкологическом диспансере. //Мат. IX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». – СПб., 2010. – С. 267.

4. Махнев В.В., Бенцион Д.Л., Чайковский Г.Н. Факторы, определяющие прогноз и выбор лечения, при первичных опухолях головного мозга. //Стратегия развития радиологической службы в регионах РФ: Сб. материалов Всероссийской научно-практической конференции – Челябинск, 2010. – С.73-75.

5. Бенцион Д.Л., Шершевер А.С., Махнев В.В. Химиолучевая терапия при злокачественных глиомах. //Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». – СПб., 2010. – С. 243.

6. Махнев В.В., Берзин С.А. Комплексный подход к лечению первичных опухолей головного мозга. //Уральский медицинский журнал. № 12. 2010. – С. 101-104.

7. Махнев В.В., Бенцион Д.Л., Чайковский Г.Н. Общая выживаемость пациентов с первичными опухолями головного мозга по данным Свердловского областного онкологического диспансера. //Вестник Уральской государственной медицинской академии. – Екатеринбург, 2010. – С. 88-90.

8. Махнев В.В., Берзин С.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика и принципы лечения пациентов с первичными опухолями головного мозга. //Современные наукоемкие технологии. – Москва. – №12. 2010. – С. 43-45.

9. Махнев В.В., Миронова Ю.А. Эпидемиологическая характеристика и подходы к терапии глиальных опухолей головного мозга в Свердловском областном онкодиспансере. //Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 65-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Екатеринбург, 2010. – С 717-719.

10. Шершевер А.С., Бенцион Д.Л., Лаврова С.А., Лазарев А.Ю., Журавлева М.А., Махнев В.В., Миронова Ю.А., Сорокова Е.В. Опыт применения антиконвульсанта прегабалина у больных с глиомами головного мозга и парциальными эпилептическими припадками после оперативного лечения во время проведения лучевой терапии. //Эпилепсия и параксизмальные состояния. № 1. Т. 3. 2011. – С. 10-16.

11. Махнев В.В. Шершевер А.С., Бенцион Д.Л., Берзин С.А. Тактика лечения пациентов с первичными опухолями головного мозга. //Актуальные вопросы нейрохирургического лечения и травм нервной системы: межрегиональная научно-практическая конференция. – Киров, 2011. – С. 71-75.

12. Махнев В.В., Шершевер А.С., Бенцион Д.Л., Берзин С.А. Обоснование тактики лечения пациентов с первичными опухолями головного мозга в СООД. //Материалы X Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». – СПб., 2011. – С. 320-321.

13. Махнев В.В. Тактика ведения пациентов с первичными опухолями головного мозга с учетом прогностических факторов. //Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 66-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Часть 2. – Екатеринбург, 2011. С. 350-352.

14. Махнев В.В., Шершевер А.С., Бенцион Д.Л., Берзин С.А. Вопросы лечения пациентов с первичными опухолями головного мозга в Свердловском областном онкологическом диспансере. //Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. Т. III, № 4. 2011. – С. 12-16.