

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N10.](#)

Текущий раздел: **Лучевая терапия**

Факторы риска и отдалённые результаты лечения при опухолях головного мозга 3 – 4-й степени злокачественности

Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А., Даценко П.В. ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий, Москва

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/izmailov_v10.htm

Статья опубликована 12 апреля 2010 года.

Идентификационный номер статьи в ФГУП НТЦ “ИНФОРМРЕГИСТР”:

Контактная информация: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Профсоюзная 86, Российский Научный Центр рентгенорадиологии Минздрава России, тел.+7(495) 333-91-20

Резюме

По результатам лечения 278 больных с опухолями головного мозга 3-4 степени злокачественности изучены и сравнены отдаленные результаты лечения, определен ряд факторов, влияющих на эффективность лечения. По нашим данным, применение режима среднего фракционирования не ухудшает показатели общей выживаемости по сравнению с традиционным режимом фракционирования. Полученные результаты расширяют возможности лучевой терапии благодаря использованию различных уровней разовых очаговых доз. У первичных пациентов с высокой степенью злокачественности уровень индекса Карновского менее 60% явился наиболее значимым параметром, который можно рассматривать в практических целях для прогноза результатов лечения. Возраст и размер опухоли так же оказались информативными параметрами, влияющими на показатели общей выживаемости.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, лучевая терапия, прогностические факторы.

TREATMENT OF HIGH-GRADE GLIOMA RESULTS AND PROGNOSTIC FACTORS

Izmailov TR, Panshin GA, Datsenko PV

Russian Scientific Centre of Rentgenoradilogy, Moscow

Summary

By results of treatment 278 adult patients with brain tumors high-grade glioma (3-4 grade) are investigated the remote results of treatment and determined the prognostic factors influencing efficiency of treatment. On our data, the application of a mode average fractionated radiotherapy does not worsen

factors overall survival in comparison with a traditional fractionated mode. The received results expand opportunities of a average fractionated radiotherapy. Index Karnofsky less than 60 %, age more then 40 years and largest diameter of the tumor - 6 cm are most important and statistically significant the factors of poor prognoses, which can be used in the practical purposes.

Key words: brain tumors, radiotherapy, prognostic factors.

Оглавление:

Введение

Методы

Результаты

Обсуждение

Список литературы

Введение

Опухоли центральной нервной системы занимают третье место в структуре онкологической смертности у мужчин и четвертое – у женщин в возрасте от 15 до 35 лет, при этом, опухоли головного мозга находятся на 3-м месте по темпам роста заболеваемости среди всех онкологических новообразований [3, 6, 10].

В настоящее время тактика лечения больных со злокачественными опухолями центральной нервной системы заключается в проведении комплексного лечения, после хирургического удаления опухоли проводится лучевая терапия на ложе удаленной (остаточной) опухоли, курсовая химиотерапия [5, 7, 8]. Хирургическое вмешательство целесообразно при любой клинической ситуации, лучевая терапия используется для усиления локального контроля.

Одним из способов усиления локального контроля является использование конформных методик лучевой терапии в комбинации с радиомодификаторами и химиотерапией [4, 11]. Конформная лучевая терапия, в целом, снижает на 20 % объем облучаемой нормальной ткани по 95 % изодозе по сравнению с конвенционным 2–х мерным планированием.

Для глиом высокой степени злокачественности лучевая терапия является обязательным компонентом комплексного лечения. На практике повсеместно используется классический режим фракционирования, при котором разовая очаговая доза (РОД) равна 2 Гр, а суммарная очаговая доза (СОД) составляет 60 Гр.

Химиотерапия не является альтернативой лучевой терапии, поскольку не решает проблему излечения первичных опухолей ЦНС. Мета-анализ 12 рандомизированных исследований, в которые были включены 3004 больных злокачественными опухолями головного мозга, показал, что химиотерапия на 15 % уменьшает риск смерти и увеличивает продолжительность жизни на 6 % [10].

Анализ результатов лечения злокачественных опухолей ЦНС, как в нашей стране, так и за рубежом показывает, что для существенного их улучшения необходимо одновременно решить три задачи.

1. Увеличить степень лучевого повреждения опухоли.
2. Применить комбинированные методы лечения или лучевую терапию одновременно с химиотерапией.
3. Удерживать сроки лечения в экономически разумных рамках (максимально 3–4 недели).

Наиболее очевидным путем для решения первой и третьей задач является увеличение РОД. Так, например, при режиме фракционирования 3 Гр СОД доводится за 25 дней до 51-54 Гр, что изоэквивалентно 62-64 Гр 6-7 недельного курса лучевой терапии с РОД 2 Гр. По результатам многофакторного анализа у больных с опухолями центральной нервной системы вероятность локального контроля опухоли определяется только уровнем СОД. В тоже время, излечение первичной опухоли существенно не влияет на общую выживаемость при применении только лучевой терапии, использование комбинированного лечения увеличивает медиану общей выживаемости.

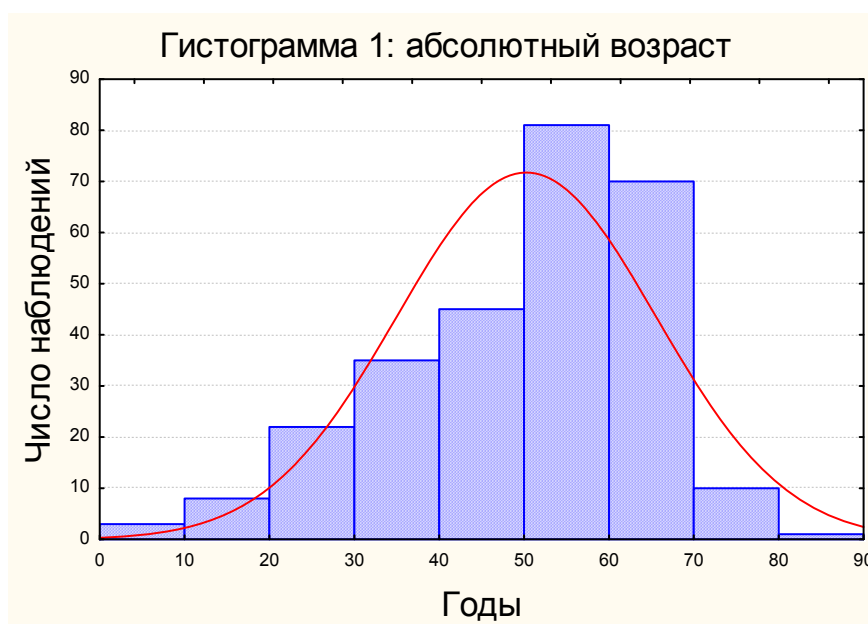
[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Методы

В компьютерной базе данных РНЦРР на январь 2010 года состоит 278 пациентов со злокачественными опухолями головного мозга grade 3-4, степень злокачественности grade 3 диагностирована у 69 (24,8%), grade 4 – у 209 (75,2%).

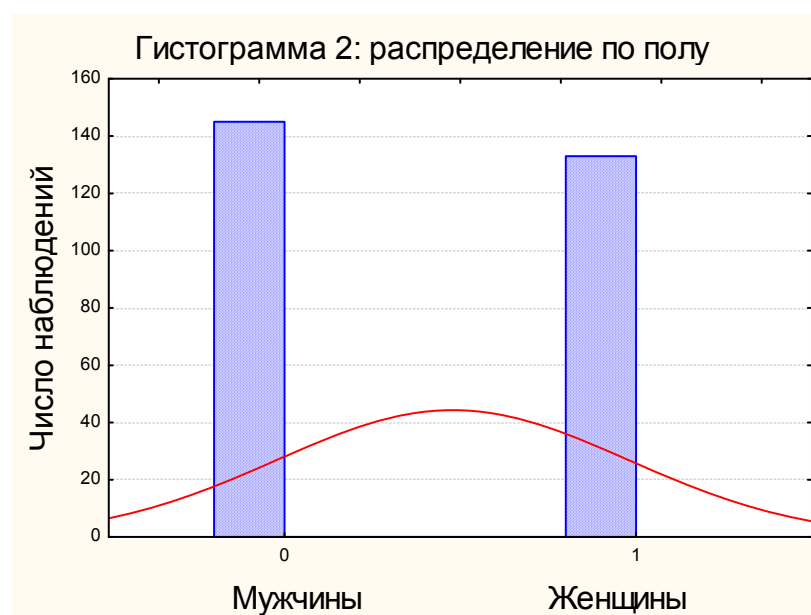
При злокачественных опухолях головного мозга grade 3-4 отмечено стандартное распределение больных по возрасту с преобладание пациентов от 50 до 70 лет (45%). Данные иллюстрированы на гистограмме 1.

Гистограмма 1. Распределение по возрасту у 278 пациентов со злокачественными опухолями головного мозга grade 3-4.



Злокачественные опухоли головного мозга grade 3-4 чаще диагностировались у лиц мужского пола (52%), данные иллюстрированы на гистограмме 2.

Гистограмма 2. Распределение по полу у 278 пациентов со злокачественными опухолями головного мозга grade 3-4.



В компьютерную базу данных вошли более 60 различных факторов на каждого пролеченного больного, отражающие первичную распространенность заболевания, методику лечения, ее эффективность и неудачи. Для анализа неудач лечения использовался корреляционный анализ и расчеты кумулятивной выживаемости методом Каплан-Майера.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

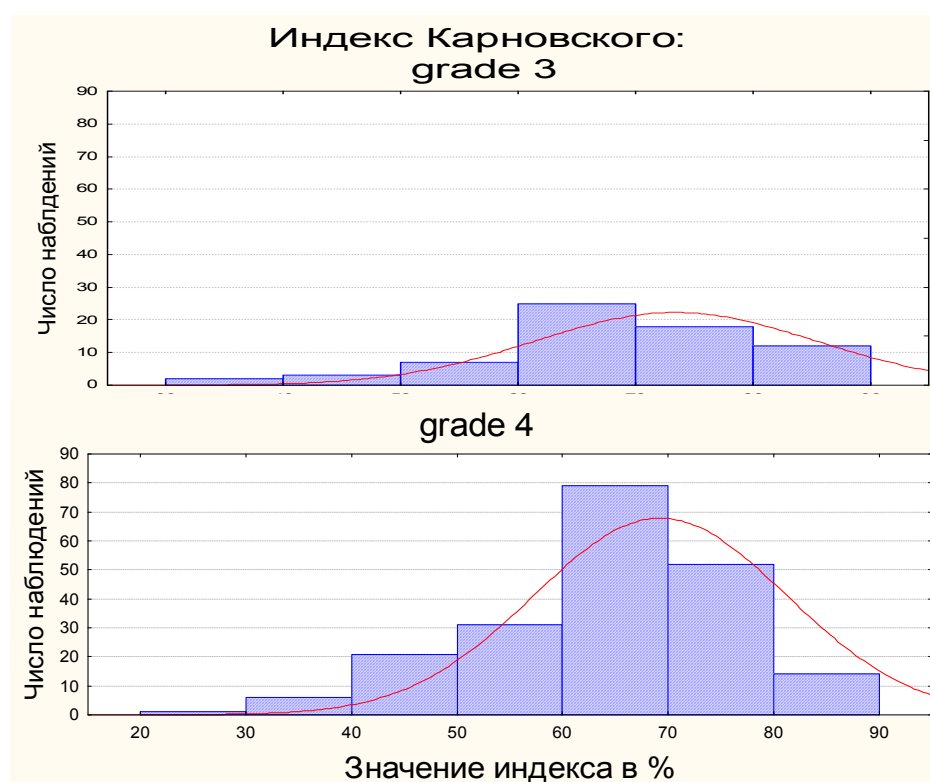
Результаты

При величине коэффициента корреляции менее 0,19 связь оценивается как очень слабая, от 0,20 до 0,29 – как слабая, от 0,30 до 0,49 – как умеренная, от 0,50 до 0,69 – как средняя, от 0,70 и выше – как сильная (тесная) [2]. Для практических целей рекомендуется использовать связи с коэффициентом корреляции выше 0,50 [1].

1. Индекс Карновского при злокачественных опухолях головного мозга grade 3-4.

В группе опухолей головного мозга grade 3 преобладали пациенты, которые обслуживают себя самостоятельно, но не способны к нормальной деятельности или активной работе – 37,3 % (среднее значение индекса в группе - 73,4%). В группе опухолей головного мозга grade 4 так же чаще встречались больные с индексом Карновского 70% - 38,7% (среднее значение - 69,3%), сводные данные иллюстрированы на гистограмме 3.

Гистограмма 3. Уровень индекса Карновского при злокачественных опухолях головного мозга grade 3.



Пациенты, которые пребывают в постели более 50% дневного времени или прикованы к ней (уровень 30-50%), встречались при степени злокачественности grade 3-4 в 7,5% и 17,6% соответственно ($p < 0,05$).

Основным критерием эффективности лечения в онкологии является общая выживаемость. Уровень индекса Карновского у первичных больных со злокачественными опухолями головного мозга имеет достоверную корреляцию с последующей летальностью: -0,27 ($p < 0,01$) для grade 4 и -0,30 ($0,01 < p < 0,05$) для grade 3.

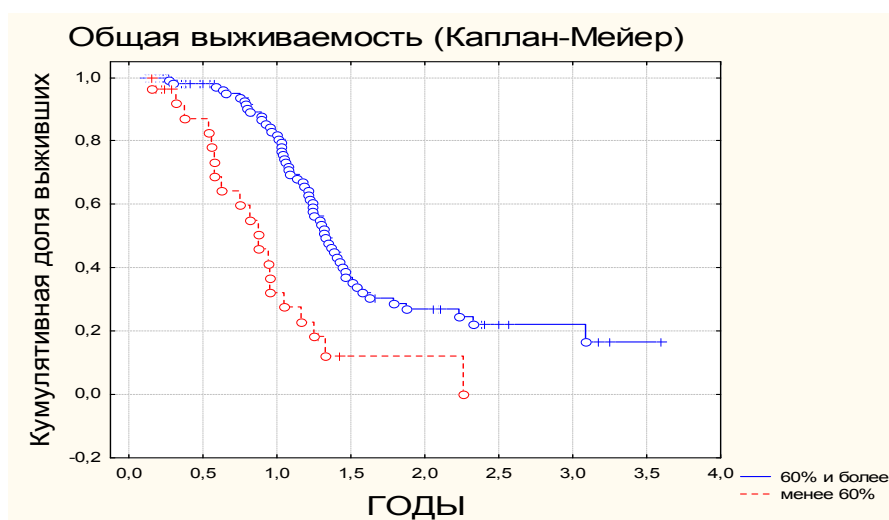
При grade 4 в подгруппе *без летального исхода* 95% доверительный интервал индекса Карновского соответствует 71,8%, у умерших пациентов – 65,4%, при grade 3 – 74,5% и 63,8% соответственно.

Наиболее информативным для злокачественных опухолей головного мозга grade 4 оказался уровень индекса Карновского менее 60%, зафиксирована достоверная корреляционная связь между уровнем Карновского и летальностью ($r=0,27$; $p<0,01$). Для grade 3 корреляционная зависимость оказалась ниже: $r=0,24$ ($0,01<p<0,05$).

Общая выживаемость при злокачественных опухолях головного мозга grade 4 в зависимости от уровня индекса Карновского.

По данным РНЦРР после специального лечения 163 пациентов с начальным уровнем индекса Карновского 60% и выше (медиана наблюдения – 0,77 года) умерло 58 (35,6%), при уровне менее 60% из 28 пациентов (медиана наблюдения – 0,69 года) – 20 (71,4%, $p=0,00000$). Данные представлены на графике выживаемости 1.

График кумулятивной выживаемости 1. Общая выживаемость в зависимости от *инициального уровня индекса Карновского* при злокачественных опухолях головного мозга grade 4.



Низкая медиана наблюдения характерна для глиобластом, при начальном уровне индекса Карновского менее 60% 2-летняя кумулятивная доля выживших приближается к нулю, при более высоком уровне индекса около 20% пациентов переживает 3-х летний срок.

Общая выживаемость при злокачественных опухолях головного мозга grade 3 в зависимости от уровня индекса Карновского.

После специального лечения 57 пациентов с начальным уровнем индекса Карновского 60% и выше (медиана наблюдения – 0,49 года) умерло 6 (10,3%), при уровне менее 60% из 5 пациентов (медиана наблюдения – 1,48 года) – 3 (60%, $p=0,04$). При злокачественных

опухолях головного мозга grade 3 наблюдаются более длительные сроки выживаемости, часть пациентов живет 10 лет и более.

2. Прогностические факторы при злокачественных опухолях головного мозга grade 3-4.

В 2002 г. EORTC предложены прогностические факторы [9] для общей выживаемости у взрослых пациентов с опухолями головного мозга *низкой степени злокачественности* (EORTC trial 22844+22845):

1. Возраст ≥ 40 лет.
- 2) Наибольший размер опухоли > 6 см.
- 3) Опухоль переходит за среднюю линию.
- 4) Чистая астроцитома.
- 5) Наличие неврологической симптоматики до операции.

На основании выделенных факторов EORTC выделены группы с низким и высоким уровнем риска: сочетание «0 – 2» и «3 – 5» факторов соответственно. В нашем исследовании изучена их роль при злокачественных опухолях головного мозга grade 3-4.

Для злокачественных опухолей головного мозга grade 3 достоверными факторами общей выживаемости оказались возраст ($r = 0,25$; $p < 0,05$) и размер опухоли ($r = 0,32$; $p < 0,05$), для неврологического дефицита и перехода за среднюю линию корреляционных зависимостей не получено. Для злокачественных опухолей головного мозга grade 4 ни один из пяти факторов не имел достоверной корреляционной связи ($p > 0,05$), сводные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Корреляция между группами злокачественности и прогностическими факторами.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР	grade 3 (n=69)	grade 4 (n=209)
Возраст ≥ 40 лет	$r=0,25$ ($<0,05$)	$r = 0,13$
Размер опухоли > 6 см	$r=0,32$ ($<0,05$)	$r = 0,05$
Переход за среднюю линию	$r = 0,21$	$r = -0,01$
Чистая астроцитома	$r = 0,06$	$r = 0,06$
Неврологический дефицит	$r = 0,10$	$r = -0,01$
Прогностические факторы > 2	$r=0,3$ ($<0,01$)	$r = -0,04$
Прогностические факторы > 3	$r=0,53$ ($<0,01$)	$r=0,17$ ($<0,05$)

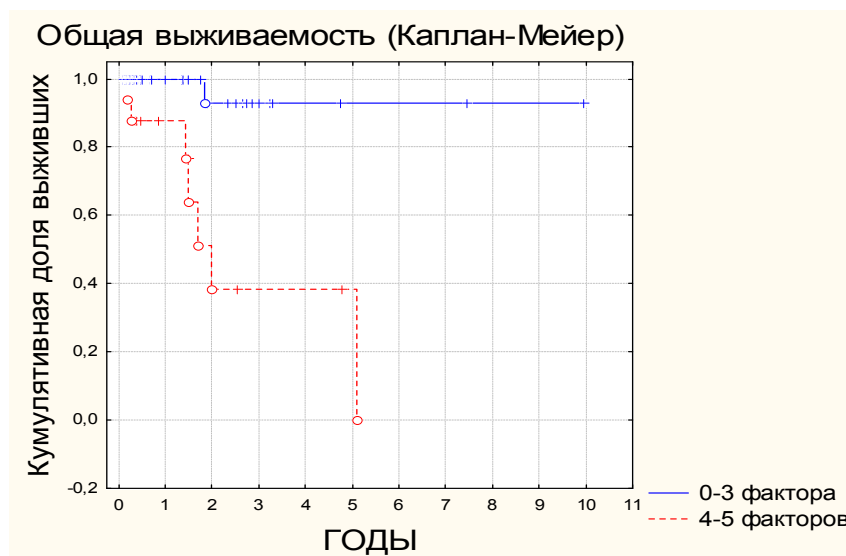
Классификация по группам с низким и высоким уровнем риска EORTC («0 – 2» и «3 – 5») имела корреляционную зависимость только для злокачественных опухолей головного мозга grade 3 ($r = 0,3$; $p < 0,01$). Однако иное сочетание («0 – 3» и «4 – 5») факторов имело большую значимость для общей выживаемости:

- для grade 3 зафиксирована средняя корреляционная связь: $+ 0,53$ ($p < 0,01$);
- для grade 4 зафиксирована очень слабая корреляционная связь: $+ 0,17$ ($p < 0,05$).

Общая выживаемость при злокачественных опухолях головного мозга grade 3 в зависимости от числа факторов риска.

После специального лечения 47 пациентов с числом факторов «0 – 3» (медиана наблюдения – 0,48 года) умер 1 (2,1%) , при числе факторов «4 – 5» из 17 пациентов (медиана наблюдения – 0,84 года) – 7 (41,1%, $p=0,00007$). Данные представлены на графике выживаемости 2.

График кумулятивной выживаемости 2. Общая выживаемость в зависимости от числа факторов риска при злокачественных опухолях головного мозга grade 3.



При злокачественных опухолях головного мозга grade 3 наблюдаются высокие показатели выживаемости при наличии «0 – 3» прогностических факторов, при «4 – 5» факторах общая выживаемость оказалась значительно ниже (3-х летняя: 93,5% и 39,7%; $p=0,00007$).

Общая выживаемость при злокачественных опухолях головного мозга grade 4 в зависимости от числа факторов риска.

По данным РНЦРР после специального лечения 139 пациентов с числом факторов «0 – 3» (медиана наблюдения – 0,76 года) умерло 50 (35,9%), при числе факторов «4 – 5» из 56 пациентов (медиана наблюдения – 0,77 года) – 30 (53,5%).

При злокачественных опухолях головного мозга grade 4 наблюдаются очень низкие цифры выживаемости в группе с 4 – 5 прогностическими факторами, при 0 – 3 факторах общая выживаемость несколько выше (2-х летняя: 9,5% и 32,1%; $p=0,0005$).

Общая выживаемость при злокачественных опухолях головного мозга в зависимости от возраста.

При злокачественных опухолях головного мозга grade 4 наблюдаются низкие показатели выживаемости у больных старше 40 лет, в более молодом возрасте общая выживаемость выше (3-х летняя: 9,6% и 44,2%; $p=0,001$).

У пациентов со степенью злокачественности grade 3 общая трехлетняя выживаемость в

группах старше и младше 40 лет составляет 61,6% и 90,9% соответственно ($p=0,08$).

Общая выживаемость при злокачественных опухолях головного мозга в зависимости от размера опухоли.

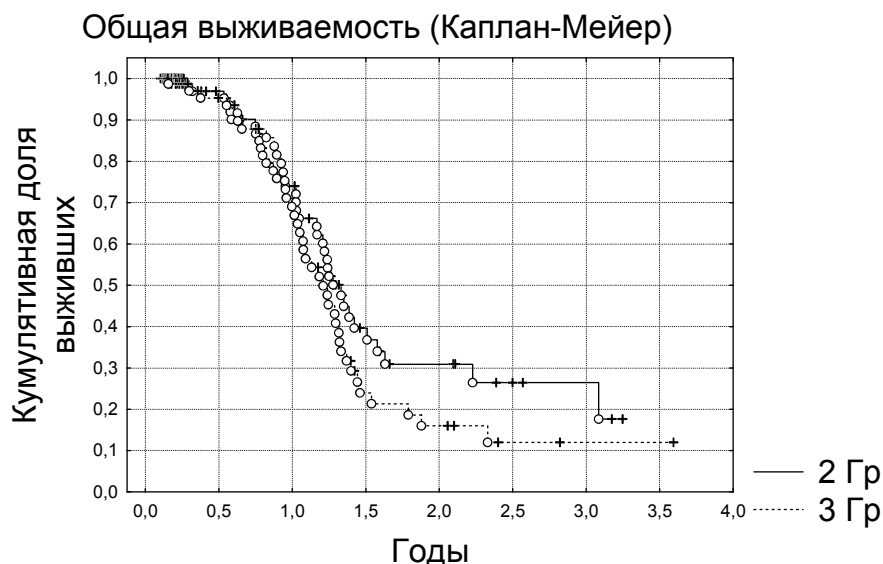
Первичный поперечный размер опухоли более 6 см достоверно снижет показатели общей выживаемости при злокачественных опухолях головного мозга grade 4: 3-х летняя выживаемость составила 8,6% и 22% ($p=0,02$).

У пациентов со степенью злокачественности grade 3 в зависимости от размеров опухоли достоверных различий не выявлено ($p=0,051$): в группе с размером опухоли до 6 см 3-летняя выживаемость составила 90,9%, при больших размерах – 60,6%.

Общая выживаемость при злокачественных опухолях головного мозга grade 4 в зависимости от методики лучевой терапии.

По данным РНЦРР после специального лечения 94 пациентов с использованием РОД 2 Гр (медиана наблюдения – 0,79 года) умерло 36 (38,3%), при РОД 3 Гр из 93 пациентов (медиана наблюдения – 0,64 года) – 40 (43%, $p=0,39$). Данные представлены на графике выживаемости 3.

График кумулятивной выживаемости 3. Общая выживаемость в зависимости от методики лучевой терапии при злокачественных опухолях головного мозга grade 4.

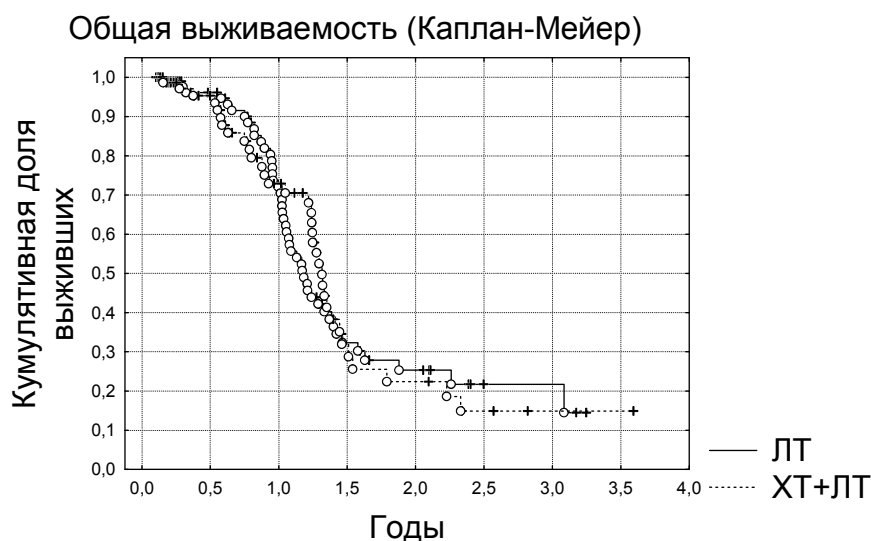


Из представленных данных видно, что при увеличении разовой очаговой дозы до 3 Гр не отмечено снижения показателей общей выживаемости. В целом, средние режимы фракционирования существенно снижают сроки пребывания больных в стационаре, что приводит к значимому уменьшению стоимости лечения.

Общая выживаемость при злокачественных опухолях головного мозга grade 4 в зависимости от проведения химиотерапии.

В РНЦРР с 2006 года специальное лечение проведено 195 пациентам со степенью злокачественности grade 4. Дистанционная лучевая терапия использована у 115 больных (медиана наблюдения – 0,79 года), умерло – 46 (40%). Химиолучевое лечение (медиана наблюдения – 0,75 года) проведено у 80, умерло – 34 (42,5%). Трехлетняя общая выживаемость составила 13,7% и 15,8% соответственно ($p=0,84$), данные представлены на графике выживаемости 4.

График кумулятивной выживаемости 4. Общая выживаемость в группах *лучевого и химиолучевого* лечения при злокачественных опухолях головного мозга grade 4.



На представленном графике видно, что достоверных различий общей выживаемости в группах лучевого и химиолучевого лечения при злокачественных опухолях головного мозга grade 4 не выявлено ($p=0,84$). Очевидно, что для получения статистически значимых различий между группами с разными вариантами лечения при низких показателях выживаемости требуются более крупные статистические выборки.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Обсуждение

Несмотря на высокие темпы роста заболевания, большое число нейрохирургических и радиологических стационаров в России, публикаций, освещающих вопросы специального лечения злокачественных опухолей головного мозга у взрослых пациентов крайне мало. Возможно, это связано с тяжелым клиническим течением заболевания и отсутствием методических рекомендаций. Радиологические отделения крайне неохотно госпитализируют больных с выраженным неврологическим дефицитом.

Опубликованные в статье данные убедительно свидетельствуют о значимости функционального состояния пациента до начала лучевого этапа. Инициальный уровень индекса Карновского явился самым важным прогностическим параметром для

последующей выживаемости, особенно при опухолях высокой степени злокачественности.

Для опухолей grade 3 высокой значимостью обладает классификация EORTC, разработанная для опухолей низкой степени злокачественности. Сочетание более трех выделенных в ней факторов приводит к резкому снижению продолжительности жизни.

Для глиом высокой степени злокачественности лучевая терапия должна стать обязательным компонентом специального лечения. Проведенный анализ показывает, что увеличение РОД не приводит к снижению показателей выживаемости. Режим среднего фракционирования является оптимальным для пациентов, способных обслуживать себя самостоятельно. В определенных клинических ситуациях возможно применение и более крупных разовых очаговых доз.

Химиотерапия не является альтернативой лучевому методу лечения. На сегодняшний день следует использовать темодал в лечении опухолей головного мозга по критерию злокачественности. В дальнейшем, возможно, при глиобластомах будут выделены подгруппы, в которых хирургический, лучевой и лекарственный компоненты будут назначаться по определенным критериям.

Данная публикация и приведенные в ней результаты свидетельствуют о необходимости “радикализма” в лечении опухолей головного мозга. Даже при выраженном неврологическом дефиците и невозможности удаления большей части опухоли в арсенале врачей остается метод лечения, позволяющий увеличить продолжительность и качество жизни у большого числа онкологических больных. Программы химиолучевого лечения еще далеки от совершенства.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Список литературы:

1. Дворецкий М.Л. Пособие по вариационной статистике. – М: 1971.
2. Ивантер Э. В., Коросов А. В. Основы биометрии: Введение в статистический анализ биологических процессов и явлений. — Петрозаводск, 1992.
3. Buckner JC, O'Fallon JR, Dinapoli RP et al. Prognosis in patients with anaplastic oligoastrocytoma is associated with histologic grade // J Neurooncol. 2007 Sep;84(3):279-86.
4. Friedman H.S., Kerby T., Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma // Clin. Cancer Res. 2000. Vol. 6. P. 2585–2597.

5. Hirose Y., Berger M.S., Pieper R.O. p-53-Effects both the duration of G2/M arrest And the fate of temozolomide- treated human glioblastoma cells // Cancer Res. 2001. Vol. 61. P. 1957–1963.
6. Hottinger AF, Yoon H, DeAngelis LM, Abrey LE. Neurological outcome of long-term glioblastoma survivors // J Neurooncol. 2009 Dec;95(3):301-5. Epub 2009 Jun 26.
7. Moen MD. Bevacizumab: in previously treated glioblastoma // Drugs. 2010;70(2):181-9.
8. Osoba D., Brada M., Yung W.K.A. et al. Health-related quality of life in patients with anaplastic astrocytoma during treatment with temozolomide // Eur. J. Cancer. 2000. Vol. 36. P. 1788–1795.
9. Pignatti F, van den Bent M, Curran D et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma // J Clin Oncol. 2002. Apr 15; 20(8): 2076-84.
10. Stewart L.A. Meta-analysis // Lancet. 2002. № 395. P. 1011–1018.
11. Yung W.K.A., Albright R.E., Olson J. et al. A phase II study of temozolomide versus procarbazine in patients with in glioblastoma multiforme at first relapse // Br. J. Cancer. 2000. Vol. 83. P. 588–593.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)