

©Коллектив авторов, 2020

Комбинированное лечение пациентов с впервые выявленными диффузными астроцитомами с низким индексом пролиферативной активности

А.В. Голанов¹, А.Х. Бекашев², А.А. Тушев³, С.М. Банов¹,
В.А. Молдованов³, А.Р. Дреева³

¹ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва, Россия

²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Контакты: Тушев Александр Алексеевич – e-mail: dr.tushev@mail.ru

Combined treatment of newly diagnosed diffuse astrocytomas with a low index of proliferative activity

A.V. Golanov¹, A.H. Bekyashev², A.A. Tushev³, S.M. Banov¹,
V.A. Moldovanov³, A.R. Dreeva³

¹FSAI National Medical Research Center of Neurosurgery named after acad. N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²FSBI National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³FSBEI HE Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

For correspondence: Tushev Alexander Alekseevich - e-mail: dr.tushev@mail.ru

增殖活性指数低的新诊断弥漫性星形细胞瘤的联合治疗

A.V. Golanov¹, A.H. Bekyashev², A.A. Tushev³, S.M. Banov¹,
V.A. Moldovanov³, A.R. Dreeva³

¹FSAI National Medical Research Center of Neurosurgery named after acad. N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²FSBI National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³FSBEI HE Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

通讯作者: Tushev Alexander Alekseevich - e-mail: dr.tushev@mail.ru

Doi: 10.25792/HN.2020.8.3.25-34

Цель. Изучить показатели общей (ОВ) и беспрогрессивной выживаемости пациентов с впервые выявленными диффузными астроцитомами (WHO Grade II) с низким индексом пролиферативной активности после комбинированного лечения. Оценить влияние различных факторов на показатели выживаемости.

Материал и методы. Проведен анализ результатов лечения 153 пациентов (73 мужчины и 80 женщин) с впервые выявленными диффузными астроцитомами (WHO Grade II) с низким индексом пролиферативной активности (менее 5%). Среднее время клинического наблюдения составило 4,8±2,71 года.

Результаты. В ходе однофакторного анализа выявлено, что на выживаемость без прогрессии влияют распространенность опухоли (p=0,01) и проведенная после операции лучевая терапия (p=0,0747). На ОВ оказывали влияние неврологический дефицит до хирургического лечения (p=0,0092), распространенность опухоли (p=0,0799) и степень хирургической резекции (p=0,0377). В ходе проведения многофакторного анализа статистически значимыми факторами прогноза ОВ были головная боль (p=0,0338), размеры опухоли (p=0,0102) и полнота резекции (p=0,0164). Что касается выживаемости без прогрессии, статистически значимыми были головная боль (p=0,0119), размеры опухоли (p=0,0001), послеоперационные осложнения (p=0,0196) и перенесенная после операции лучевая терапия (p=0,0496).

Выводы. Значимыми прогностическими факторами являются размеры опухоли до хирургического лечения и полнота хирургического лечения; лучевая терапия улучшает выживаемость без прогрессии, не влияя на ОВ.

Ключевые слова: диффузные астроцитомы, низкий индекс пролиферативной активности, показатели выживаемости, комбинированное лечение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Голанов А.В., Бекяшев А.Х., Тушев А.А., Банов С.М., Молдованов В.А., Дреева А.Р. Комбинированное лечение пациентов с впервые выявленными диффузными астроцитомами с низким индексом пролиферативной активности. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal. 2020;8(3):25–34

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

ABSTRACT

Objective. To study the indicators of overall (OS) and disease-free survival in patients with newly diagnosed diffuse astrocytomas (WHO Grade II) with a low index of proliferative activity after combination treatment. To assess the influence of various factors on survival rates.

Material and methods. The analysis of the treatment results of 153 patients (73 men and 80 women) with newly diagnosed diffuse astrocytomas (WHO Grade II) with a low index of proliferative activity (less than 5%) was carried out. The mean time of clinical follow-up was 4.8 ± 2.71 years.

Results. The univariate analysis revealed that disease-free survival was influenced by: tumor extent ($p=0.01$) and postoperative radiation therapy ($p=0.0747$). OS was influenced by the presence of neurological deficit before surgical treatment ($p=0.0092$), tumor extent ($p=0.0799$) and the volume of surgical resection ($p=0.0377$). During the multivariate analysis, statistically significant factors in the prognosis of OS were headache ($p=0.0338$), tumor size ($p=0.0102$) and resection completeness ($p=0.0164$). As for disease-free survival, statistically significant were headache ($p=0.0119$), tumor size ($p=0.0001$), postoperative complications ($p=0.0196$), and postoperative radiation therapy ($p=0.0496$).

Conclusions. Significant prognostic factors are tumor size before surgical treatment and completeness of surgical treatment; radiation therapy improves disease-free survival without affecting OS.

Key words: diffuse astrocytomas, low index of proliferative activity, survival rates, combined treatment

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study.

For citation: Golanov A.V., Bekyashev A.H., Tushev A.A., Banov S.M., Moldovanov V.A., Dreeva A.R. Combined treatment of newly diagnosed diffuse astrocytomas with a low index of proliferative activity. Head and neck. Russian Journal. 2020;8(3):25–34 (in Russian).

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, figures, photographs of patients.

摘要

目的：研究新诊断的弥漫性星形细胞瘤（WHO II级）患者联合治疗后增殖活性指数低的总体（OS）和无病生存率指标。评估各种因素对生存率的影响。

材料和方法：对153例新诊断为弥漫性星形细胞瘤（WHO II级）且增殖活性指数低（小于5%）的患者（73名男性和80名女性）的治疗结果进行了分析。临床随访的平均时间为 4.8 ± 2.71 年。

结果：单因素分析显示，无病生存率受以下因素影响：肿瘤范围（ $p=0.01$ ）和术后放疗（ $p=0.0747$ ）。OS受手术治疗前神经功能缺损（ $p=0.0092$ ），肿瘤范围（ $p=0.0799$ ）和手术切除量（ $p=0.0377$ ）的影响。在多变量分析中，OS预后的统计学显著因素是头痛（ $p=0.0338$ ），肿瘤大小（ $p=0.0102$ ）和切除完整性（ $p=0.0164$ ）。无病生存率分别为头痛（ $p=0.0119$ ），肿瘤大小（ $p=0.0001$ ），术后并发症（ $p=0.0196$ ）和术后放疗（ $p=0.0496$ ）。

结论：显著的预后因素是手术治疗前的肿瘤大小和手术治疗的完整性；放射治疗可提高无病生存率而不影响OS

关键词：弥漫性星形细胞瘤，增殖活性指数低，存活率，联合治疗

利益冲突 提交人没有利益冲突可申报。

资金 这项研究没有资金。

引用: **Golanov A.V., Bekyashev A.H., Tushev A.A., Banov S.M., Moldovanov V.A., Dreeva A.R. Combined treatment of newly diagnosed diffuse astrocytomas with a low index of proliferative activity. Head and neck. Russian Journal. 2020;8(3):25–34 (in Russian).**

作者负责提供的数据的原创性和出版说明性材料的可能性—表格、数字、患者的照片。

Введение

Глиомы представляют собой гетерогенную группу опухолей нейроэпителиального происхождения и являются самыми частыми новообразованиями головного мозга, составляя, по данным различных источников, от 15 до 45% всех первичных опухолей головного мозга [1–9].

Согласно гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения (2007), к глиомам низкой степени злокачественности – ГНСЗ (WHO Grade I–II) относятся пилоидные, диффузные астроцитомы – ДА (фибриллярные, протоплазматические и гемистоцитарные), олигодендроглиомы и олигоастроцитомы. Из всех глиом WHO Grade II гемистоцитарные астроцитомы наиболее склонны к злокачественной прогрессии. Наиболее часто встречающимися ГНСЗ являются ДА, составляющие около 58–80%, по данным разных источников. Протоплазматические астроцитомы встречаются редко, преимущественно у мужчин (75%) молодого возраста (в среднем 20,7 года). Наибольшая серия наблюдений (16) с данным типом опухоли опубликована Prayson и Estes [10–16].

Из классификации опухолей центральной нервной системы 2016 г. были исключены фибриллярные и протоплазматические астроцитомы. В классификации ГНСЗ теперь учитываются не только фенотипические, но и генотипические особенности опухолей: мутации в генах *IDH1* и *IDH2*.

Если при иммуногистохимии не выявлен мутантный белок R132H *IDH1* и при секвенировании генов *IDH1* (кодон 132) и *IDH2* (кодон 172) не обнаружены мутации, или при секвенировании негативны только мутации генов *IDH1* (кодон 132) и *IDH2* (кодон 172), такой тип повреждения можно считать как *IDH*-дикого типа.

В случае, когда невозможно провести полноценное исследование, тип ДА указывается как неуточненный – NOS [17].

Согласно практическим рекомендациям Ассоциации нейрохирургов России (АНР, рис. 1), Российского общества клинической онкологии RUSSCO, Ассоциации онкологов России (АОР), определены подходы к лечению глиом WHO Grade I–II: хирургическое лечение с последующим проведением лучевой терапии – ЛТ (50–54 Гр) и/или химиотерапии (ХТ) в зависимости от факторов риска продолженного роста [15].

Роль ХТ при лечении ГНСЗ до сих пор не определена, в настоящее время вновь вернулись к вопросу проведения как моно- (темозолomid), так и полихимиотерапии (PCV) [18, 19]. Большинство российских и международных рекомендаций не содержит сведений о необходимости проведения ХТ при лечении первичной ГНСЗ (Ассоциация нейрохирургов России, 2015; Кобяков и др., 2015; Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России», 2015; Soffietti и соавт., 2011; Stupp и соавт., 2014). Однако в рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) сообщается о том, что пациентам в неблагоприятной группе на 3-м этапе комплексного лечения необходимо проведение ХТ по схеме PCV (6 курсов), а при наличии противопоказаний рекомендуется применение темозоломида (TMZ) как радиомодификатора на фоне проведения радиотерапии (РТ) и в качестве монотерапии (12 курсов) (National Comprehensive Cancer Network Guidelines, 2015) [20].

Необходимость адьювантной терапии ГНСЗ базируется на факторах прогноза риска рецидива в каждом конкретном случае. Многие клинические исследования оценивают адьювантную терапию с разбивкой по группам риска. Факторами прогноза продолженного роста ГНСЗ, по данным EANO (European Association of Neuro-Oncology), ESMO (European Society for Medical Oncology) Ассоциации нейрохирургов России (АНР), Российского общества клинической онкологии RUSSCO, Ассоциации онкологов России (АОР), являются: возраст пациентов >40 лет на момент морфологической верификации диагноза; гистологический диагноз – ДА; умеренные или грубые неврологические нарушения; максимальный линейный размер опухоли 6 см и больше; наличие смещения срединных структур головного мозга до хирургического вмешательства. Сочетание трех и более неблагоприятных прогностических факторов свидетельствует о принадлежности к неблагоприятной группе прогноза. Степень хирургической резекции опухоли учитывается отдельно от вышеперечисленных факторов прогноза, более неблагоприятным является недостаточная радикальность при удалении опухоли. В рекомендациях АНР, RUSSCO и АОР к неблагоприятной прогностической группе относят пациентов с двумя и более выявленными неблагоприятными факторами прогноза. В рекомендациях NCCN 2015 г. неблагоприятную группу прогноза составляют все пациенты, у которых возраст >40 лет, и все пациенты, у которых не было радикального удаления опухоли [21–26].

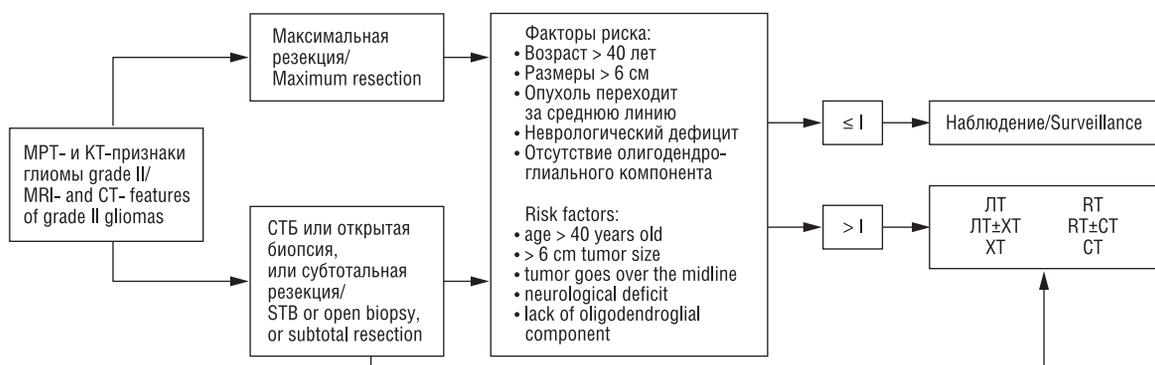


Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов с ГНСЗ (клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы, АНР, 2013 г.)

MPT – магнитно-резонансная томография, КТ – компьютерная томография, СТБ – стереотаксическая биопсия

Figure: 1. Algorithm for the treatment of patients with low grade gliomas (clinical guidelines for the treatment of primary central nervous system tumors, ANR, 2013)

MRI – magnetic resonance imaging, CT – computed tomography, STB – stereotaxic biopsy

Цель. В настоящем исследовании проведена оценка общей (ОВ) и беспрогрессивной выживаемости (БВ) пациентов с ДА супратенториальной локализации с низким индексом пролиферативной активности.

Материал и методы

Материалом для настоящего исследования послужили данные 153 пациентов с доброкачественными глиомами больших полушарий головного мозга, прошедших стационарное лечение в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко и НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина за период с 2005 по 2015 г. (табл. 1, 2). При отборе пациентов использовалась классификация опухолей центральной нервной системы 2007 г.

Проведен статистический анализ данных 153 пациентов с гистологическим диагнозом фибриллярная, протоплазматическая и фибриллярно-протоплазматическая (смешанная) астроциты WHO Grade II и индексом пролиферативной активности Ki67<5 с локализацией в пределах полушарий большого мозга, исключая среднюю линию. Из исследования исключены гистологические формы: олигодендроглиомы, олигоастроцитомы, гемистоцитарные астроцитомы.

Всем пациентам после хирургического лечения проводили МРТ головного мозга с контрастным усилением каждые 3 месяца в течение первого года наблюдения и далее каждые 6 месяцев.

ОВ определялась как время от проведения хирургического лечения до даты последнего наблюдения или смерти, в свою очередь БВ – от проведения хирургического лечения до даты продолженного роста, верифицированного по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением.

Однофакторный анализ ОВ и БВ был проведен с применением метода Каплана–Мейера, а различия между группами рассчитывались с помощью лог-рангового критерия (log rank). Многофакторный анализ проведен с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Cox.

В качестве описательных статистик для количественных показателей посчитаны средние±средние квадратические отклонения; медиана и квартили; минимальные и максимальные значения в выборке. Для качественных показателей посчитаны частоты встречаемости.

Статистический анализ был проведен с помощью программного обеспечения MedCalc (версия 18.6), учитывая размеры

выборки, цензурируемые данные, р-значение меньше 0,05 считалось статистически значимым.

Результаты

На момент проведения статистического анализа 112 (73,2%) пациентов продолжают наблюдаться, 20 (13,1%) пациентов умерли на разных сроках клинического наблюдения. Из-под наблюдения выбыли 21 (13,7%) и данные об ОВ этих пациентов отсутствуют. Медиана ОВ составила 53,1 месяца. ОВ на сроках 12, 60 и 84 месяцев составила 97,7%, 85,7 и 76,8% соответственно.

БВ оценена у 127 пациентов, 20 (13,1%) из которых продолжают наблюдаться, признаков прогрессии нет, у 107 (69,9%) пациентов отмечается продолженный рост на различных сроках, данные о 26 (17%) пациентах отсутствуют. Медиана БВ составила 30,4 месяцев (95% доверительный интервал – ДИ 22,9–124,4). БВ на сроках 12, 36, 60 и 84 месяца составила 77,1%, 39,0, 10,5 и 3,8% соответственно.

Однофакторному анализу подвергались следующие показатели:

- 1) возраст (более 40 лет, 40 лет и менее);
- 2) структурная эпилепсия (наличие или отсутствие);
- 3) головная боль (наличие или отсутствие);
- 4) неврологический дефицит до хирургического лечения (отсутствует, очаговый неврологический дефицит любой степени выраженности);
- 5) сроки от манифестации опухоли до хирургического лечения (30 недель и менее, более 30 недель);
- 6) распространенность опухоли (6 см и более, распространяется более чем на 1 долю, менее 6 см, распространяется в пределах 1 доли). Размеры опухоли определялись до хирургического лечения с применением метода МРТ в режимах T2, FLAIR;
- 7) качество жизни до хирургического лечения (Шкала Карновского): более 80 баллов, 80 баллов и менее; ни у одного из пациентов не было тяжелой соматической патологии, влияющей на этот показатель;
- 8) степень хирургической резекции (стереотаксическая биопсия – СТБ, частичная резекция – ЧР, полная резекция – ПР). В ходе исследования контроль степени удаления опухоли проводился с помощью МРТ с контрастным усилением в течение 24 часов после операции и СКТ головного мозга;
- 9) послеоперационные осложнения (отсутствуют, очаговый неврологический дефицит любой степени выраженности);

Таблица 1. Описательная статистика количественных показателей
Table 1. Descriptive statistics of quantitative indicators

Параметры Parameters	Среднее значение±СКО Mean±SD	Медиана Median	Квартили Quartiles	Мин. значение Minimum	Макс. значение Maximum
Возраст на момент манифестации, лет Age at the manifestation, years	36,9±11,7	34,8	[28,1; 42,9]	17,6	66,9
Срок проведения операции от клинической манифестации опухоли, нед. Time from the clinical manifestation to operation, weeks	88,2±130	32,7	[14,1; 120]	0,1	808
Срок от манифестации до диагноза, нед. Time from manifestation to diagnosis, weeks	68,2±128	18,7	[2,71; 63,4]	0,2	796
Время до продолженного роста, мес. Time to progression, months	32,6 ± 24,3	30,4	[13,5; 45,3]	0,27	124
ОВ, мес. OS, months	55,6±31	53,1	[32,0; 74,4]	2,1	175
Среднее время наблюдения, лет Mean surveillance time, years	4,86±2,71	4,48	[2,66; 6,82]	0,043	14,4

Таблица 2. Описательная статистика качественных показателей
 Table 2. Descriptive statistics of qualitative indicators

Параметры <i>Parameters</i>	Число наблюдений, n (%) <i>Number of observations, n (%)</i>	Всего наблюдений <i>Total observations</i>	
Пол: <i>Gender:</i>			
Женский <i>Female</i>	80 (52,3)	153	
Мужской <i>male</i>	73 (47,7)		
Возраст, лет: <i>Age, years</i>			
≤40	100 (65,4)	153	
>40	53 (34,6)		
Локализация опухоли по данным МРТ: <i>Localization of the tumor according to MRI data:</i>			
левое полушарие <i>left brain</i>	80 (52,3)	153	
правое полушарие <i>right brain</i>	73 (47,7)		
Локализация опухоли в пределах полушария: <i>Localization of the tumor within the hemisphere:</i>			
лобная доля <i>frontal lobe</i>	53 (34,6)	153	
затылочная доля <i>occipital lobe</i>	2 (1,3)		
височная доля <i>temporal lobe</i>	44 (28,8)		
островковая доля <i>insular lobe</i>	5 (3,3)		
теменная доля <i>parietal lobe</i>	10 (6,5)		
височная доля+островковая доля <i>temporal lobe + insular lobe</i>	3 (2,0)		
лобная доля+островковая доля <i>frontal lobe + insular lobe</i>	2 (1,3)		
лобная доля+теменная доля <i>frontal lobe + parietal lobe</i>	8 (5,2)		
лобная доля+височная доля <i>frontal lobe + temporal lobe</i>	16 (10,5)		
лобная доля+височная доля+островковая доля <i>frontal lobe + temporal lobe + insular lobe</i>	3 (2,0)		
височная доля+теменная доля <i>temporal lobe + parietal lobe</i>	4 (2,6)		
теменная доля+затылочная доля <i>parietal lobe + occipital lobe</i>	2 (1,3)		
височная доля+затылочная доля <i>temporal lobe + occipital lobe</i>	1 (0,7)		
Структурная эпилепсия: <i>Structural epilepsy:</i>			
генерализованные приступы <i>generalized seizures</i>	119 (77,8)		153
фокальные приступы без нарушения сознания <i>focal seizures without impairment of consciousness</i>	20 (16,8)	119	
головная боль <i>headache</i>	38 (24,8)	153	
Сроки от манифестации опухоли до хирургического лечения: <i>Time from tumor manifestation to surgical treatment:</i>			
менее 30 недель <i>less than 30 weeks</i>	72 (49,7)	145	
30 недель и более <i>30 weeks and more</i>	73 (50,3)		
Распространенность опухоли: <i>Tumor extent:</i>			
максимальный линейный размер более 6 см. <i>maximum linear dimension more than 6 cm.</i>	46 (30,1)	153	
максимальный линейный размер менее 6 см. <i>maximum linear dimension less than 6 cm.</i>	107 (69,9)		
Степень хирургической резекции: <i>Surgical resection extent:</i>			
СТБ <i>STB</i>	24 (15,7)	153	
частичная резекция <i>partial resection</i>	56 (36,6)		
полная резекция <i>Complete resection</i>	73 (47,7)		
Очаговый неврологический дефицит до хирургического лечения: <i>Focal neurological deficits before surgical treatment:</i>			

Таблица 2. Описательная статистика качественных показателей
 Table 2. Descriptive statistics of qualitative indicators

Параметры Parameters	Число наблюдений, n (%) Number of observations, n (%)	Всего наблюдений Total observations
Отсутствует none	148 (96,7)	153
любая степень выраженности any degree	5 (3,3)	
Послеоперационные осложнения: Postoperative complications:		
отсутствуют none	117 (79,1)	148
очаговый неврологический дефицит любой степени выраженности Focal neurological deficit of any degree	31 (20,9)	
ЛТ после операции: RT after surgery:		
проводилась performed	82 (65,1)	126
не проводилась not performed	44 (34,9)	
Качество жизни до хирургического лечения (Шкала Карновского): Quality of life before surgical treatment (Karnofsky scale):		
более 80 баллов more than 80 points	124 (81,0)	153
80 баллов и менее 80 points and less	29 (19,0)	

10) ЛТ после хирургического лечения.

В ходе однофакторного анализа выявлено, что на БВ влияют: распространенность опухоли и проведенная после операции ЛТ.

Пациенты с максимальным линейным размером опухоли до 6 см имели лучшие показатели БВ ($p=0,01$) на сроках 24, 60 и 84 месяца (67,1%, 12,7, 3,8% соответственно, против 38,5%, 3,8 и 3,8%, рис. 2). Медиана выживаемости без прогрессии (95% ДИ) составила 34,633 месяца (28,067–124,400) против 16,400 месяца (7,167–94,300).

Пациенты, которым была проведена ЛТ после хирургического удаления имели лучшие показатели БВ ($p=0,0747$) на сроках 24, 60 и 84 месяца (59,7%, 14,5, 4,8% соответственно, против 60,5%, 2,6 и 0%, рис. 3). Медиана выживаемости без прогрессии (95% ДИ) составила 29,067 месяца (21,000–114,533) против 29,433 месяца (15,933–60,867).

На ОВ оказывали влияние: наличие неврологического дефицита до хирургического лечения, распространенность опухоли и степень хирургической резекции (рис. 4).

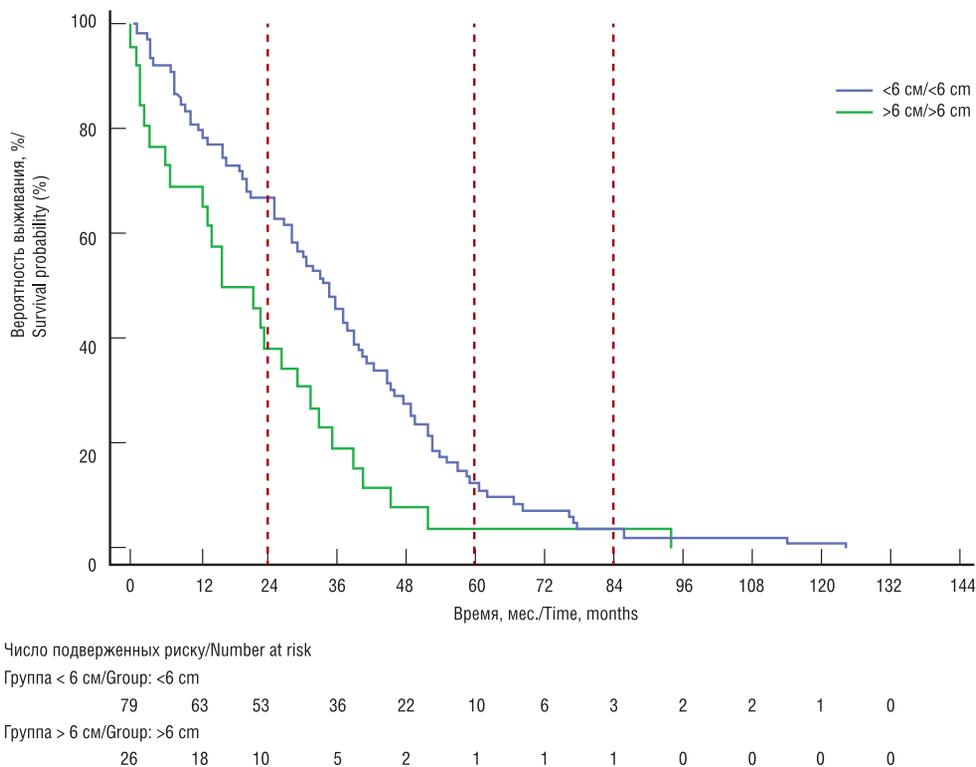


Рис. 2. БВ пациентов с ДА с низким индексом пролиферативной активности в зависимости от распространенности опухоли
 Figure 2. DFS of patients with low proliferative index DAs depending on the tumor extent

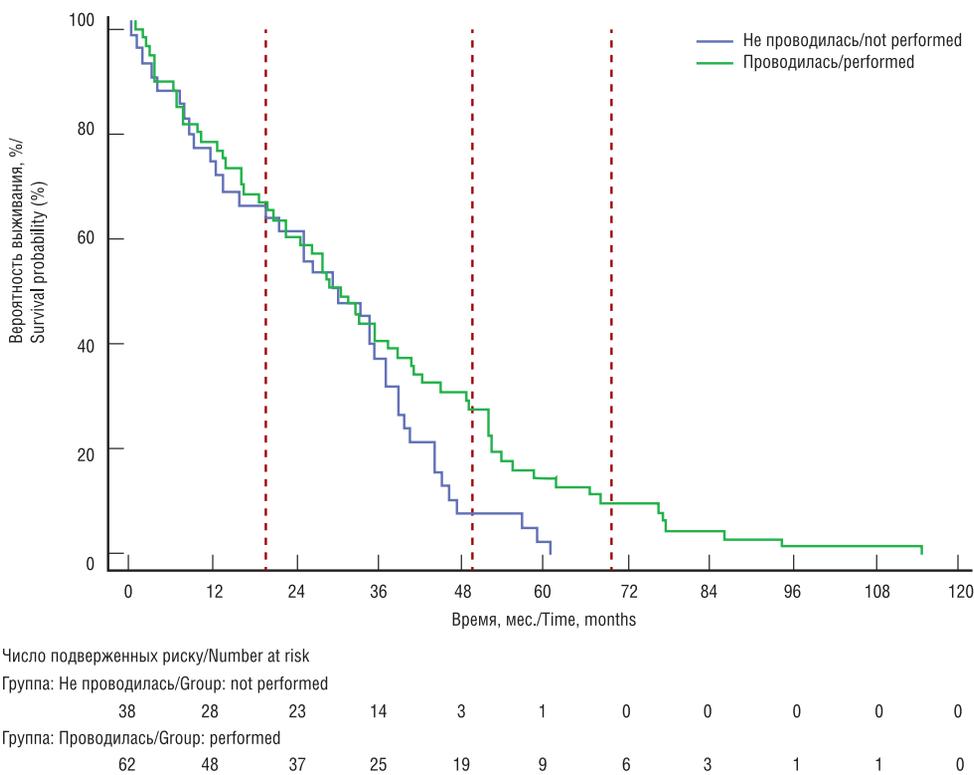


Рис. 3. БВ пациентов с ДА с низким индексом пролиферативной активности в зависимости от проведенной после операции ЛТ
 Figure 3. DFS of patients with low proliferative index DAs depending on the performance of postoperative RT

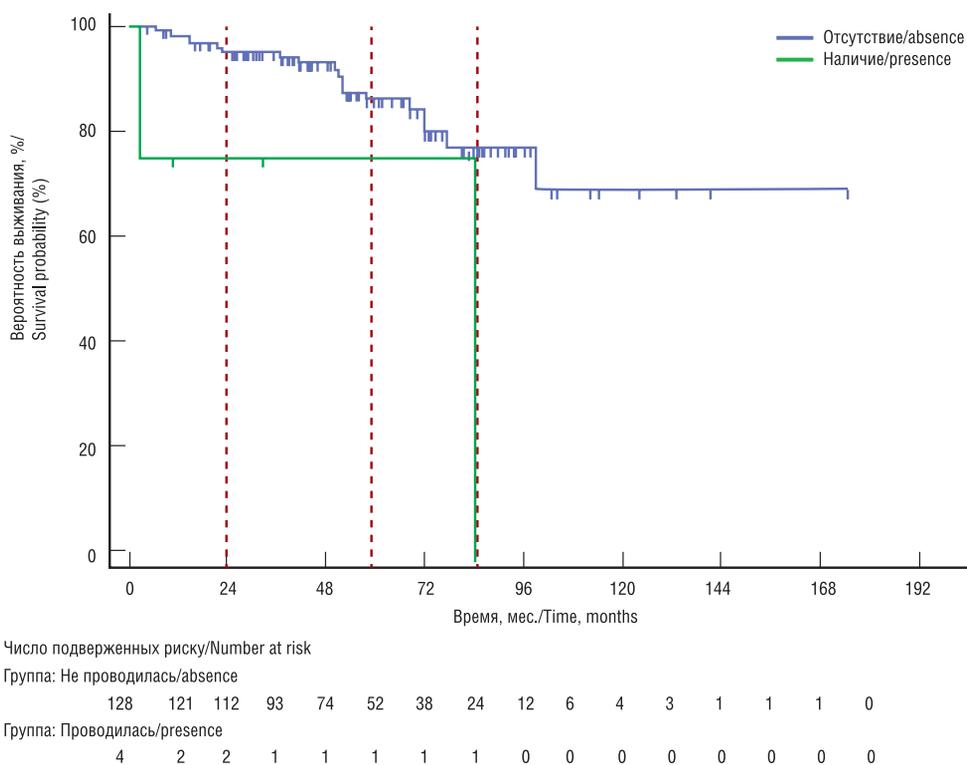


Рис. 4. ОВ пациентов с ДА с низким индексом пролиферативной активности в зависимости от наличия неврологического дефицита до операции
 Figure 4. OS of patients with low proliferative index DAs depending on the presence of neurological deficit before surgery

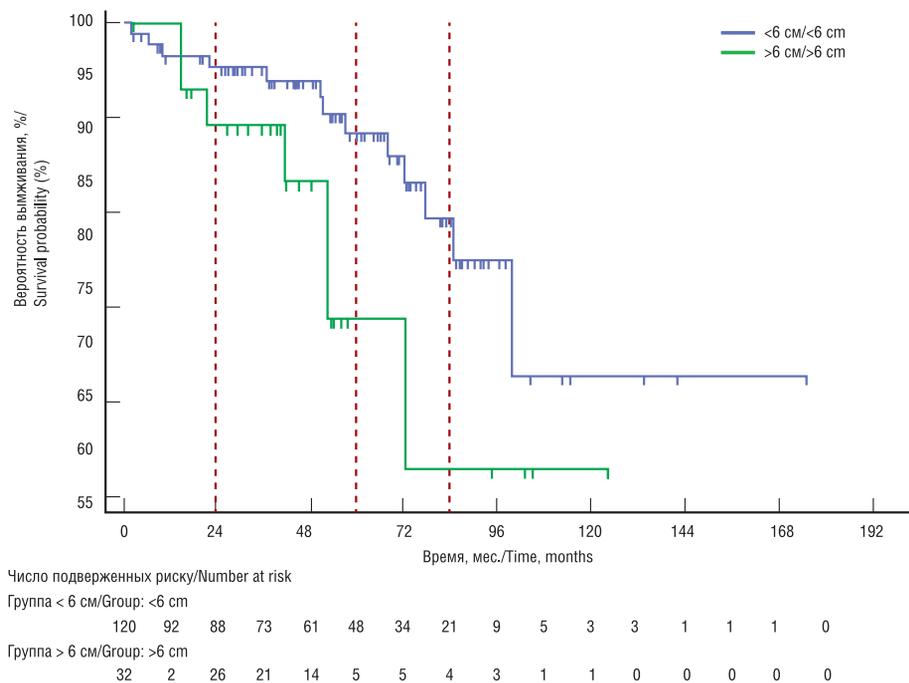


Рис. 5. ОВ пациентов с ДА с низким индексом пролиферативной активности в зависимости от распространенности опухоли
Figure 5. OS of patients with low proliferative index DAs depending on the tumor extent

Показатели ОВ были лучше в группе пациентов без неврологического дефицита на сроках 24, 60 и 84 месяца: 95,1%, 86,1, 76,9% против 75%, 75, 0%, соответственно (p=0,0092).

Показатели ОВ были лучше у пациентов с максимальным линейным размером опухоли до 6 см (рис. 5) на сроках 24, 60 и 84 месяца 95,8%, 89,5, 77,3% против 90,1%, 71,7, 57,4% соответственно (p=0,0799).

ОВ была лучше в группе ПР (рис. 6) на сроках 24, 60 и 84 месяца: 96,4%, 96,4, 84,3%, соответственно относительно группы с СТБ: 81,3%, 70,5, 58,7% и ЧР: 97,9%, 85,6, 79,9% (p=0,0377).

В ходе проведения многофакторного анализа статистически значимыми факторами прогноза ОВ (p=0,0135) были: головная боль (p=0,0338), размеры опухоли (p=0,0102), полнота резекции (p=0,0164). Что касается БВ, статистически значимыми

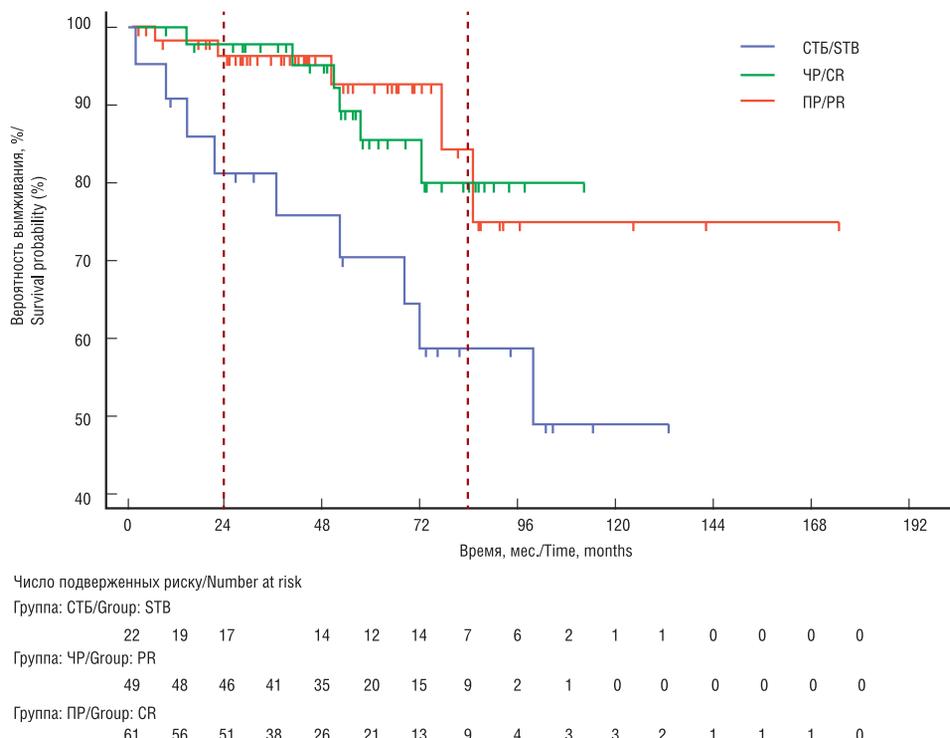


Рис. 6. ОВ пациентов с ДА с низким индексом пролиферативной активности в зависимости от степени хирургической резекции
Figure 6. OS of patients with low proliferative index DAs depending on the extent of surgical resection

($p=0,0163$) были: головная боль ($p=0,0119$), размеры опухоли ($p=0,0001$), послеоперационные осложнения ($p=0,0196$) и перенесенная после операции ЛТ ($p=0,0496$).

Обсуждение

В ходе проведенного исследования получены данные, подтверждающие статистическую значимость радикальности хирургического лечения и размеров опухоли для ОВ пациентов с ДА, имеющих низкий индекс пролиферативной активности. Выявлен фактор, который не освещен в большинстве исследований, но статистически значим для показателей как ОВ, так и БВ – головная боль. Что касается ЛТ, в ходе исследования установлено, что перенесенная после хирургического этапа ЛТ улучшает БВ, но не влияет на ОВ, что соответствует данным рандомизированного исследования EORTC 22845. Другие факторы достоверно не влияли на показатели ОВ и БВ [27].

Заключение

В результате многофакторного анализа получены данные, показывающие, что при лечении ДА с индексом пролиферативной активности менее 5% значимыми прогностическими факторами являются размеры опухоли до хирургического лечения и полнота хирургического лечения. ЛТ улучшает выживаемость без прогрессии, не влияя на ОВ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Okamoto Y., Schler D., Probst-Hensch N.M., et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol.* 2004;108(1):49–56.
- Van Veelen M.L.C., et al. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 1998;64(5):581–7.
- Olson J.D., Riedel E., DeAngelis L.M. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurol.* 2000;54(7):1442–8.
- Hinsdale I.L. CBTRUS, Statistic report; primary brain tumors in United States, 1998–2002. *Central Brain Tumor Registry of the United States.* 2005.
- Ohgaki H., Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005;64(6):479–89.
- Johannesen T.B., et al. Trends in incidence of brain and central nervous system tumors in Norway, 1970–1999. *Neuroepidemiol.* 2004;23(3):101–9.
- Lönn S., et al. Incidence trends of adult primary intracerebral tumors in four Nordic countries. *Intern. J. Cancer.* 2004;108(3):450–5.
- Hoffman S., Propp J.M., McCarthy B.J. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985–1999. *Neuro-oncol.* 2006;8(1):27–37.
- Hess K.R., Broglio K.R., Bondy M.L. Adult glioma incidence trends in the United States, 1977–2000. *Cancer.* 2004;101(10):2293–9.
- Claus E.B., Black P.M. Survival rates and patterns of care for patients diagnosed with supratentorial low-grade gliomas. *Cancer.* 2006;106(6):1358–63.
- Okamoto Y., et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol.* 2004;108(1):49–56.
- Walker D.G., Kaye A.H. Low grade glial neoplasms. *J. Clin. Neurosci.* 2003;10(1):1–13.
- Becker K., et al. DNA repair protein MGMT protects against N-methyl-N-nitrosourea-induced conversion of benign into malignant tumors. *Carcinogenesis.* 2003;24(3):541–6.
- Nakasu S., et al. Prognostic significance of loss of O 6-methylguanine-DNA methyltransferase expression in supratentorial diffuse low-grade astrocytoma. *Surgical neurology.* 2007;68(6):603–8.
- Janny P., et al. Low grade supratentorial astrocytomas. Management and prognostic factors. *Cancer.* 1994;73(7):1937–45.
- Leighton C., et al. Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J. Clin. Oncol.* 1997;15(4):1294–301.
- Louis D.N., et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20.
- Raizer J. Chemotherapy for low-grade gliomas: lessons and questions. *Oncol. (Williston Park, NY).* 2014;28(12):1043–4.
- van den Bent M.J. Chemotherapy for low-grade glioma: when, for whom, which regimen? *Curr. Opin. Neurol.* 2015;28(6):633–938.
- Milyukov S.M. Diagnostics and treatment of primary infiltrative low grade gliomas. *Vest. Ros. nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii.* 2016; 16 (2). // Мильков С.М. Диагностика и лечение первичных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности. *Вест. Рос. научного центра рентгенодиагностики Минздрава России.* 2016;16(2).
- Kobyakov G.L., Bekyashev A.H., Golanov A.V., et al. Practical recommendations for drug treatment of primary central nervous system tumors. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO # 3s2, 2018; 8: 83–99.* // Кобяков Г.Л., Бекяшев А.Х., Голанов А.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018;8:83–99.*
- Lunsford L.D., et al. Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma. *J. Neurosurg.* 1995;82(4):523–9.
- Philippou J.H., et al. Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurg.* 1993;32(4):554–9.
- Pignatti F., et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J. Clin. Oncol.* 2002;20(8):2076–84.
- Piepmeyer J., et al. Variations in the History and Survival of Patients with, Supratentorial Low-grade Astrocytomas. *Neurosurg.* 1996;38(5):872–9.
- Hoang-Xuan K., et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(15):3133–8.
- Karim A.B.M.F., et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002;52(2):316–24.

Поступила 28.03.20

Принята в печать 06.07.20

Received 28.03.20

Accepted 06.07.20

Вклад авторов: Голанов А.В. — разработка дизайна исследования, научное редактирование текста статьи; Бекяшев А.Х. — разработка дизайна исследования, научное редактирование текста статьи, проведение операций; Тушев А.А. — обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи; Банов С.М. — анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи; Молдованов В.А. — анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи; Дреева А.Р. — обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа.

Authors' contributions: A.V. Golanov — study design development, scientific editing of the article text; Bekyashev A.H. — development of study design, scientific editing of the text of the article, operations; Tushev A.A. — review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, writing the text of the article; Banov S.M. — analysis of the data obtained, scientific editing of the text of the article; V.A. Moldovanov — analysis of

the data obtained, scientific editing of the text of the article; Dreeva A.R. — review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis.

Информация об авторах:

А.Х. Бекяшев — д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий Нейрохирургическим отделением в ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия; e-mail: abekyashev@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-3157-6187>

А.В. Голанов — д.м.н., профессор кафедры радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, член-корреспондент РАН, заведующий отделением Радиологии и Радиохимирии в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, Москва, Россия; e-mail: golanovav@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-3447-0241>

С.М. Банов — врач-радиотерапевт, к.м.н., заведующий отделением радиохимирии и радиотерапии Центра «Гамма-нож» ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва, Россия; e-mail: smbanov@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-7167-7989>

В.А. Молдованов — врач-нейрохирург, к.м.н., ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: v.moldovanov@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8952-2408>

А.А. Тушев — врач-нейрохирург, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: Dr.tushev@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2816-3541>

А.Р. Дреева — врач-нейрохирург, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-3233-9389>

Information about the authors:

A.H. Bekyashev — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurosurgery, FSBEI APE RMACPE, Ministry of Health of Russia, Head of the Neurosurgical Department, FSBI National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; e-mail: abekyashev@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-3157-6187>

A.V. Golanov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Radiology of the FSBEI APE RMACPE of the Ministry of Health of Russia, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Radiology and Radiosurgery at the FSAI “NMSC of Neurosurgery named after acad. N.N. Burdenko” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; e-mail: golanovav@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-3447-0241>

С.М. Banov — MD, radiotherapist, PhD, Head of the Department of Radiosurgery and Radiotherapy of the Center “Gamma Knife” FSAI NMSC of Neurosurgery named after acad. N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; e-mail: smbanov@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-7167-7989>

V.A. Moldovanov — MD, neurosurgeon, PhD, FSBEI HE Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: v.moldovanov@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8952-2408>

A.A. Tushev — MD, neurosurgeon, FSBEI HE Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: Dr.tushev@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2816-3541>

A.R. Dreeva — MD, neurosurgeon, FSBEI HE Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-3233-9389>

Рецензия на статью

Работа посвящена актуальной проблеме, стоящей на стыке нейрохирургии и онкологии — глиомам низкой степени злокачественности. Частота встречаемости данной патологии составляет 15-35% среди всех глиом головного мозга и поражает в основном пациентов трудоспособного молодого и среднего возраста от 30 до 50 лет. Это определяет ее высокую социально-экономическую значимость.

В настоящее время существует множество вопросов в плане лечения пациентов с диффузными астроцитомами и актуальным является разработка и внедрение в практику эффективных подходов к лечению больных этой категории, основанных на определении клинико-морфологических прогностических групп.

Авторы представили клиническое исследование пациентов с диффузными астроцитомами с низким индексом пролиферативной активности, которые были оперированы и проходили лечение на базе НМИЦ НХ им. акад. Н.Н. Бурденко и НМИЦ «Онкологии» им. Н.Н. Блохина в период с 2005 по 2015 гг. Проведен подробный статистический анализ и достоверно выделены факторы риска продолженного роста и озлокачествления диффузных астроцитом, которые имеют важное клиническое значение при выборе тактики адьювантного лечения.

Рецензируемая статья рекомендуется к печати, т.к. имеет большой научно-практический интерес как для нейрохирургов, так и для врачей смежных специальностей — онкологов, патоморфологов, рентгенологов.

Review on the article

The manuscript is devoted to an urgent problem at the crossing of neurosurgery and oncology - low-grade gliomas. The incidence of this pathology is 15-35% among all the brain gliomas. Low-grade gliomas mainly affect young and middle aged people, from 30 to 50 years old. This determines the high socio-economic importance.

Currently, there are many questions regarding the treatment of diffuse astrocytomas, and this category of patients demands to develop and implement effective treatment approaches, based on the definition of clinical and morphological prognostic groups.

The authors presented a clinical study of patients with diffuse astrocytomas with a low index of proliferative activity, who were surgically and conservatively treated at the NMRC NS n.a. acad. N.N. Burdenko and NMRC “Oncology” n.a. N.N. Blokhin in the period from 2005 to 2015. A detailed statistical analysis was carried out and the risk factors were reliably identified for continued growth and malignancy of diffuse astrocytomas, which have a great clinical importance when choosing the tactics of adjuvant treatment.

The reviewed article is recommended for publication, as it is of great scientific and practical interest both for neurosurgeons and for doctors of related specialties - oncologists, pathomorphologists, radiologists.