

ТУШЕВ АЛЕКСАНДР АЛЕКСЕЕВИЧ

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА
ДИФФУЗНЫХ ГЛИОМ С НИЗКИМ ИНДЕКСОМ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ
АКТИВНОСТИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.10. Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научные руководители:

доктор медицинских наук

доктор медицинских наук

Бекашев Али Хасьянович

Голанов Андрей Владимирович

Официальные оппоненты:

Измайлов Тимур Раисович, доктор медицинских наук, заведующий дневным радиотерапевтическим стационаром федерального государственного бюджетного учреждения "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зайцев Антон Михайлович, кандидат медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «17» марта 2022 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01 (Д 001.017.01), созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2022 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Термин «первичные опухоли головного мозга» (ПОМГ) объединяет большое количество различных гистологических типов опухолей, которые отличаются друг от друга прогнозом выживаемости, и именно с этим и связана трудность их эпидемиологической оценки.

По данным центрального регистра опухолей головного мозга США (CBTRUS), заболеваемость ПОГМ в США в 2004–2008 гг. на 100 000 мужского населения составила 16,1 (95% ДИ 16,0–16,2), а женского – 19,2 (95% ДИ 19,1–19,3). Причем заболеваемость среди белого населения составила 7,08 (95% ДИ 7,03–7,13), испаноговорящего – 5,13 (95% ДИ 5,02–5,25), афроамериканцев – 3,75 (95% ДИ 3,65–3,84) на 100 000 человек. По данным международного агентства по изучению рака (МАИР) на 2016 год заболеваемость диффузными астроцитомами (ДА) составляла 0,55 и 0,75 новых случаев на 100 000 населения в год (J. Kuratsu, 2001; J.S. Barnholtz-Sloan, 2003; D.M. Parkin, 2005; J. Ferlay, 2008; E.B. Claus, 2015).

Заболеваемость мужчин злокачественными ПОГМ варьирует в пределах 0,7–10,2, женщин – 0,6–7,9 на 100 000 населения. В России в 2019 г. заболеваемость среди мужчин и женщин ПОГМ составила 6,33 и 5,68 на 100 000 населения соответственно (А.А. Дяченко, 2013; А.А. Потапов, 2016; А.Д. Каприн, 2020).

Среди всех нейроэпителиальных ПОГМ от 15 до 45% составляют диффузные астроцитомы низкой степени злокачественности (ДАНСЗ) (Y. Okamoto, 2004; C. Houillier, 2010; CBTRUS, 2012).

По данным различных исследований, средний возраст пациентов составляет от 30 до 40 лет, около 60% – мужчины. По данным регистра SEER (1973–2001 годы) средний возраст пациентов составляет 36 лет, среди которых мужчин – 59,2% (D.G. Walker, 2003; H. Ohgaki, 2005; L.E. Jalbert, 2016).

По данным литературы, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с ДА составляет от 54,6% до 88,4%, 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) от 37 до 55%. Средняя ОВ, по данным различных источников, колеблется от 6 до 8 лет. В случае прогрессии опухоли при повторной хирургической резекции у 50% пациентов выявляется повышение степени злокачественности опухоли. Среднее время злокачественной трансформации ДАНСЗ до глиобластомы (ГБ) составляет 5,3 года, а от анапластической астроцитомы до ГБ – 1,4 года (P.S. Tofts, 2007; K.L. Chaichana, 2010; Д.Е. Мацко, 2016; С.М. Милуков, 2016).

Этиология ДА у взрослых многофакторна: играют роль различные генетические, инфекционные и иммунологические факторы. Доказанными в настоящее время предрасполагающими возникновению ДА факторами являются действие ионизирующего

излучения и влияние нефтепродуктов. Наследственные факторы не играют существенной роли в развитии ДА (А.Т. Герелис, 1972; Е.В. Claus, 2006).

Инфильтративный тип роста ДА, частая их локализация в функционально значимых зонах ограничивают возможности хирургического лечения, снижают степень радикальности оперативных вмешательств.

Многочисленные работы указывают на безуспешность применения различных химиотерапевтических препаратов при лечении ДА. В настоящее время рассматривается проведение как моно- (темозоломид), так и полихимиотерапии (PCV) при ДАНСЗ.

В настоящее время существует много вопросов относительно лечения пациентов с ДА, а в связи с тем, что речь идет о социально активной группе пациентов с высоким качеством жизни, встает вопрос о разработке новых подходов к лечению этой категории больных, основанных на определении клинико-морфологических прогностических групп.

Цель исследования

Оценить эффективность лечения больных с ДА больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности за счет дифференцированного подхода к лечению (хирургические вмешательства различного объема и/или лучевая терапия) в зависимости от клинико-морфологических факторов риска прогрессирования.

Задачи исследования

1. Изучить показатели ОВ и ВБП у пациентов с впервые выявленными ДА больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности после комбинированного лечения.

2. Установить основные факторы прогноза ОВ и ВБП у пациентов с ДА больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности после комбинированного лечения.

3. С учетом установленных факторов прогноза ОВ и выживаемости ВБП разработать прогностические группы ОВ и ВБП.

4. Изучить частоту послеоперационных осложнений у пациентов с впервые выявленными ДА больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности. Определить факторы, связанные с риском возникновения послеоперационных осложнений.

5. Разработать алгоритм лечения пациентов с впервые выявленными ДА больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности на основании клинико-морфологических прогностических групп.

Методология и методы исследования

Методология научного исследования заключалась в сборе материалов (текущей и ретроспективной информации), характеризующих проблему лечения пациентов с впервые выявленными ДА больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности, накоплении и систематизации фактических данных о результатах хирургического лечения и лучевой терапии, статистическом анализе результатов и подготовки выводов исследования.

Решение поставленных задач в работе осуществлялось на основе применения общенаучных методов исследования в рамках сравнительного, логического и статистического анализа, а также посредством анализа структуры, динамики и графической интерпретации результатов лечения пациентов с ДА больших полушарий головного мозга.

Для проведения работы был разработан дизайн ретроспективного исследования. Критериями включения в исследование были: гистологический диагноз фибриллярная, протоплазматическая и фибриллярно-протоплазматическая (смешанная) астроцитома WHO Grade 2 и индексом пролиферативной активности $Ki67 \leq 5$, с локализацией в пределах полушарий большого мозга, исключая среднюю линию; из исследования были исключены такие гистологические формы как: олигодендроглиома, олигоастроцитома, гемистоцитарная астроцитома. На первом этапе исследования в базе данных НМИЦ «Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и НМИЦ «Онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2005 по 2015 годы выявлено 153 пациента с ДА больших полушарий с низким индексом пролиферативной активности, прошедших комбинированное лечение. Создана база данных и собраны данные катамнеза пациентов с целью уточнения клинического статуса пациентов на момент проведения исследования.

На втором этапе исследования в целом по группе проведен однофакторный анализ с идентификаций значимых клинических факторов (возраст; структурная эпилепсия; головная боль; неврологический дефицит до хирургического лечения; сроки от манифестации опухоли до хирургического лечения; распространенность опухоли; общее функциональное состояние до хирургического лечения; степень хирургической резекции; послеоперационные осложнения; лучевая терапия после хирургического лечения; статус гена IDH 1, рентгенологических данных (наличие продолженного роста) на прогрессию (1-я точка исследования) и общую выживаемость (2-я точка исследования).

Анализируемыми клиническими событиями были:

- 1) Общая выживаемость – время от даты проведения хирургического лечения до даты последнего наблюдения или смерти.

- 2) Выживаемость без прогрессирования – время от даты проведения хирургического лечения до даты продолженного роста или до даты последнего наблюдения в случае его отсутствия.

Для установления влияния клинических факторов на ОВ был проведен анализ Каплан-Мейера, позволяющий провести оценку выживаемости на всем периоде наблюдения относительно анализируемого фактора. Для оценки различий между двумя группами и получения отношения риска применялся логранговый тест и тест Chi-квадрат (однофакторный анализ). Оценка риска смерти, продолженного роста выполнялась с помощью многофакторного регрессионного анализа с определением отношения риска смерти и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с помощью программы «MedCalc» (версия 19.5.1).

Научная новизна

Несмотря на большое количество исследований, посвященных ДА низкой степени злокачественности, большинство из них относятся к 3 уровню доказательности, прогностические модели выстраиваются относительно нескольких стандартных факторов риска выживаемости.

В ходе проведенного анализа выявлены клинические и лечебные факторы прогноза ОВ и ВБП пациентов с доброкачественными супратенториальными ДА с низким индексом пролиферативной активности, что позволило выделить прогностические группы пациентов, которые необходимо учитывать при определении тактики лечения.

Результаты проведенного исследования позволили разработать алгоритм лечения пациентов с ДА с учетом факторов прогноза ОВ и ВБП. Полученные результаты исследования могут быть использованы при разработке рекомендаций по лечению пациентов с ДА больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе проведенного однофакторного и многофакторного анализа выявлены клинимоρφологические факторы прогноза ОВ и ВБП пациентов с супратенториальными ДА с низким индексом пролиферативной активности, всесторонний анализ которых позволил создать прогностические группы пациентов, которые необходимо учитывать при определении лечебной тактики.

Проведена оптимизация тактики лечения пациентов, направленная на повышение качества жизни данной категории больных, снижения риска прогрессирования.

Личный вклад

Автор непосредственно принимал участие во всех этапах выполнения научно-исследовательской работы: проведении аналитического обзора литературных данных, формулирования цели и задач исследования, разработке дизайна исследования, методических подходов сбора данных из первичной медицинской документации, статистического анализа клинических данных пациентов, в обобщении и систематизации результатов исследования, самостоятельной формулировке выводов и оформлении диссертационной работы, в подготовке публикаций по выполненной работе.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и паспорту специальности 3.1.10. Нейрохирургия. В работе подробно освещены вопросы эпидемиологии глиом, оценены результаты комбинированного лечения пациентов с супратенториальными ДА с низким индексом пролиферативной активности.

Положения, выносимые на защиту

1. Предложенные клинико-морфологические прогностические факторы пациентов с супратенториальными ДА WHO Grade II с низким индексом пролиферативной активности основаны на статистически значимых различиях показателей ОБ и ВБП.
2. Для прогноза ОБ и ВБП необходимо использовать разработанные прогностические группы пациентов.
3. Применение в клинической практике алгоритма лечения пациентов с диффузными ДА WHO Grade II с низким индексом пролиферативной активности позволяет оптимизировать программы адьювантного лечения пациентов.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в клинической работе отделения онкологического (нейрохирургического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и отделения нейрохирургического федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в учебном процессе кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация

Материалы диссертации доложены и обсуждены в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы онкологии. Первичные и метастатические опухоли головного и спинного мозга» (г. Ростов-на-Дону, 07.07.2017 г.), VIII Всероссийского съезда нейрохирургов (г. Санкт-Петербург, 18–22.09.2018 г.).

Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции отдела общей онкологии, отделения нейрохирургического (онкологического), хирургического отделения №10 (опухолей головы и шеи), отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделения рентгенодиагностического, отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся 23 марта 2021 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы, все 3 – в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики и методов обследования больных, анализа и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, списка условных сокращений и списка литературы, включающего 235 источников, приложения. Работа иллюстрирована 65 таблицами, 62 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Материалом для настоящего исследования послужили данные историй болезней 153 пациентов с ДА больших полушарий головного мозга с низким индексом митотической активности ($Ki67 \leq 5$), прошедших стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2005 г. по 2015 г. Так как все пациенты были оперированы в период с 2005 г. по 2015 г., при отборе использовалась гистологическая классификация опухолей ЦНС 1999 года.

Проведен ретроспективный анализ историй болезней с гистологическим диагнозом фибриллярная, протоплазматическая и фибриллярно-протоплазматическая (смешанная) астроцитомы WHO Grade 2 и индексом пролиферативной активности $Ki67 \leq 5$, с локализацией в

пределах полушарий большого мозга, исключая среднюю линию. Из исследования также были исключены гистологические формы: олигодендроглиомы, олигоastroцитомы, гемистоцитарные астроцитомы.

На момент проведения статистического анализа (2020г.) 112 (73,2%) пациентов продолжали наблюдаться, 20 (13,1%) пациентов умерло на разных сроках клинического наблюдения в связи с продолженным ростом и малигнизацией опухоли. Среднее время наблюдения составило $4,86 \pm 2,71$ лет с медианой 4,48 лет. Из-под наблюдения выбыл 21 (13,7%) пациент, и данные об ОВ этих пациентов отсутствуют (Таблицы 1–2).

Таблица 1 – Общая характеристика материала, количественные показатели

Показатель	Среднее значение \pm СКО	Медиана	Квартильный размах	Мин. значение	Макс. значение
Возраст на момент манифестации, лет	$36,9 \pm 11,7$	34,8	[28,1; 42,9]	17,6	66,9
Срок проведения операции от клинической манифестации опухоли, нед.	$88,2 \pm 130$	32,7	[14,1; 120]	0,1	808
Срок от манифестации до диагноза, нед.	$68,2 \pm 128$	18,7	[2,71; 63,4]	0,2	796
Среднее время наблюдения, лет	$4,86 \pm 2,71$	4,48	[2,66; 6,82]	0,043	14,4

Таблица 2 – Общая характеристика материала, качественные показатели

	Число наблюдений	Частота	Всего наблюдений
Пол			
Женский	80	52,3%	153
Мужской	73	47,7%	
Возраст			
≤ 40	100	65,4%	153
> 40	53	34,6%	

Локализация опухоли по данным МРТ			
Левое полушарие	80	52,3%	153
Правое полушарие	73	47,7%	
Локализация опухоли в пределах полушария			
Лобная доля	53	34,6%	153
Затылочная доля	2	1,3%	
Височная доля	44	28,8%	
Островковая доля	5	3,3%	
Теменная доля	10	6,5%	
Височная доля + островковая доля	3	2%	
Лобная доля + островковая доля	2	1,3%	
Лобная доля + теменная доля	8	5,2%	
Лобная доля + височная доля	16	10,5%	
Лобная доля + височная доля + островковая доля	3	2%	
Височная доля + теменная доля	4	2,6%	
Теменная доля + затылочная доля	2	1,3%	
Височная доля + затылочная доля	1	0,7%	
Структурная эпилепсия	119	77,8%	119
- генерализованные приступы	99	83,2%	
- фокальные приступы без нарушения сознания	20	16,8%	
Головная боль	38	24,8%	
Сроки от манифестации опухоли до хирургического лечения			
Менее 30 недель	72	49,7%	145
30 недель и более	73	50,3%	
Распространенность опухоли			
Максимальный линейный размер 6 см и более	46	30,1%	153
Максимальный линейный размер менее 6 см	107	69,9%	
Общее функциональное состояние до хирургического лечения (шкала Карновского)			
Более 80 баллов	124	81%	153
80 баллов и менее	29	19%	

Результаты исследования

В процессе лечения ДА (WHO Grade 2) всем пациентам на первом этапе было проведено хирургическое лечение: частичное удаление (ЧУ) выполнено 56 пациентам (36,6%), полное удаление (ПУ) достигнуто у 73 пациентов (47,7%); диагностическая стереотаксическая биопсия (СТБ) была проведена 24 пациентам (15,7%). Радикальность оперативного вмешательства оценивалась на основании проведенной в первые сутки после операции СКТ головного мозга. Статус гена IDH1 (R132H) был определен методом полимеразной цепной реакции у 31 пациента.

Вторым этапом после хирургического лечения 91 пациенту (59,5%) была проведена дистанционная лучевая терапия (ЛТ) (РОД – 1,8 Гр до СОД – 54 Гр), 62 пациентам (40,5%) в связи с благоприятным прогнозом (полное удаление опухоли, возраст менее 40 лет, размер опухоли менее 6 см) ЛТ после операции не проводилась, в этой группе осуществлялось динамическое наблюдение (МРТ головного мозга (T1-, T2-, FLAIR, T1- с контрастом каждые 3-6 месяцев), при выявлении опухолевой прогрессии 38 пациентам была проведена ЛТ в отдаленном периоде после операции (Рисунки 1–2, Таблицы 3–4).

Таблица 3 – Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования

Показатель	Среднее значение ± СКО	Медиана	Квартильный размах	Мин. значение	Макс. значение
Выживаемость без прогрессирования, мес.	32,6 ± 24,3	30,4	[13,5; 45,3]	0,27	124
Общая выживаемость, мес.	55,6 ± 31	53,1	[32; 74,4]	2,1	175

Таблица 4 – Описательная статистика качественных показателей

	n	Частота	Всего наблюдений
Стереотаксическая биопсия	24	15,7%	153
Частичное удаление	56	36,6%	

	n	Частота	Всего наблюдений
Полное удаление	73	47,7%	
Послеоперационные осложнения			
Отсутствуют	117	79,1%	148
Очаговый неврологический дефицит любой степени выраженности	31	20,9%	
Лучевая терапия после операции			
Проводилась	91	59,5%	153
Не проводилась	62	40,5%	
Статус гена IDH 1			
Мутация R132H	17		31
«Дикий тип» мутации	14		

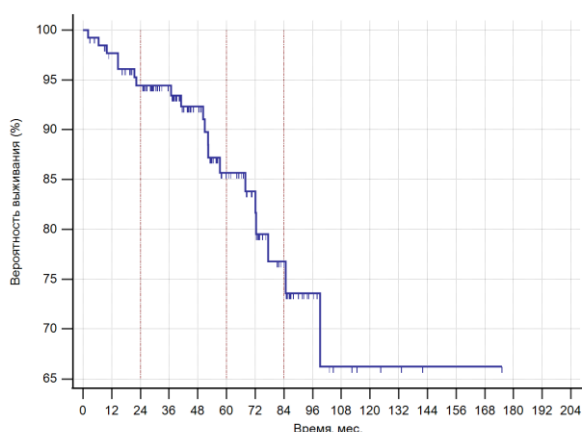


Рисунок 1 - График (Каплана — Мейера) общей выживаемости

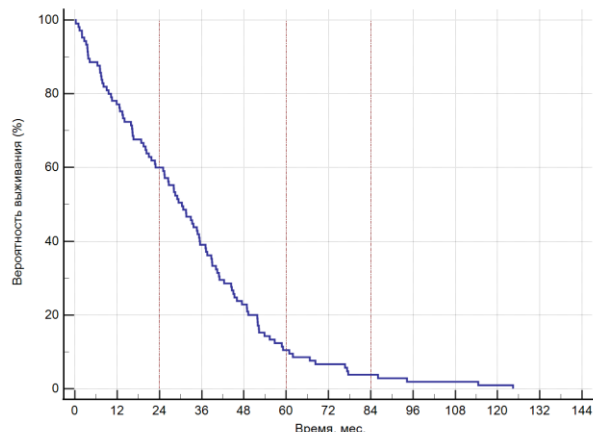


Рисунок 2 - График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования

В ходе статистического анализа однофакторному анализу подверглись следующие показатели: возраст; структурная эпилепсия; головная боль; неврологический дефицит до хирургического лечения; сроки от манифестации опухоли до хирургического лечения; размер опухоли; общее функциональное состояние до хирургического лечения (шкала Карновского); хирургическое удаление (частичное удаление – ЧУ, полное удаление – ПУ); диагностическая СТБ; послеоперационные неврологические осложнения; ЛТ после хирургического лечения; статус гена IDH 1.

В ходе однофакторного анализа выявлено, что на ВВП статистически значимо влияли: размеры опухоли ($p=0,01$), проведенная после операции ЛТ ($p=0,044$) и выявленная мутация в гене IDH1 ($p=0,0082$) (Рисунки 3,6,8, Таблицы 5,7,10).

Таблица 5 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от проведения лучевой терапии в послеоперационном периоде

Лучевая терапия	Показатели выживаемости						
	Выживаемость без прогрессирования						
	п	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	р
Проводилась	62	62,1%	15,1%	5,1%	35,11 мес. (28,45–41,78)	30,77 мес. (28,45–41,78)	<u>0,044</u>
Не проводилась	38	57,1%	2,2%	0%	27,39 мес. (22,09–32,69)	26,67 мес. (15,93–35,43)	
Общая выживаемость							
	п	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	р
Проводилась	74	93,1%	82,7%	71,8%	100,09 мес. (89,03–111,16)	Не достигнута	0,53
Отсроченная ЛТ	16	87,5%	79,5%	69,6%	135,38 (102,21-168,55)	Не достигнута	
Не проводилась	31	100%	92,9%	61,9%	117,87 мес. (87,95–147,79)	Не достигнута	

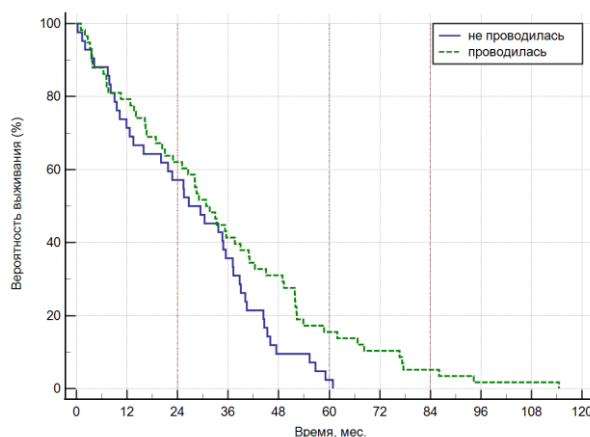


Рисунок 3 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в зависимости от проведенной после операции лучевой терапии

На ОВ статистически значимо оказывали влияние: наличие неврологического дефицита до хирургического лечения ($p=0,009$), распространенность опухоли ($p=0,049$), степень хирургического удаления ($p=0,038$) и наличие мутации в гене IDH1 (кодон R132H) опухоли ($p=0,023$) (Рисунки 4–5, 7–9, таблицы 6–10).

Таблица 6 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от наличия неврологического дефицита

Неврологический дефицит	Показатели выживаемости						
		Выживаемость без прогрессирования					
	n	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	p
Отсутствие	102	60,8%	10,8%	3,9%	32,90 мес.	30,4 мес. (25,07–	0,3661
Наличие	3	33,3%	0	0	23,856 мес.	16,33 мес. (16,23–	
Общая выживаемость							
	n	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	p
Отсутствие	128	95,1%	86,1%	76,9%	140,77 мес. (124,72–156,81)	Не достигнута	0,0092
Наличие	4	75%	75%	0	64,075 мес. (14,49–113,66)	84,73	

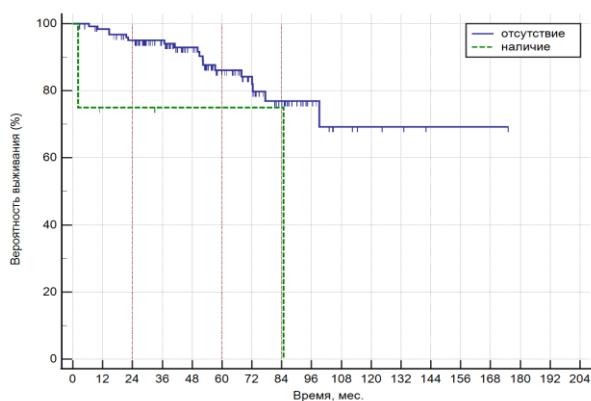


Рисунок 4 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости в зависимости от наличия неврологического дефицита до операции

Таблица 7 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от размеров опухоли

Размеры опухоли	Показатели выживаемости						
	Выживаемость без прогрессирования						p
	n	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	
<6 см	79	67,1%	12,7%	3,8%	35,88 мес. (30,45–41,30)	34,63 мес. (28,07–124,40)	<u>0,01</u>
≥6 см	26	38,5%	3,8%	3,8%	22,82 мес. (14,78–30,85)	16,40 мес. (7,17–94,30)	
Общая выживаемость							
	n	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	p
<6 см	100	95,8%	89,5%	77,3%	140,02 мес. (120,07–159,96)	Не достигнута	<u>0,0499</u>
≥6 см	32	90,1%	71,7%	57,4%	92,48 мес. (72,54–112,42)	Не достигнута	

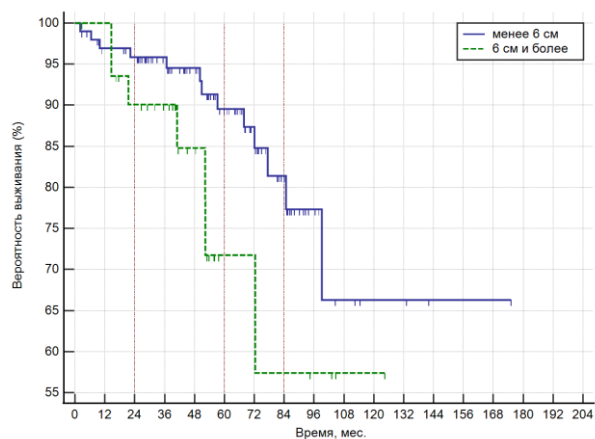


Рисунок 5 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости в зависимости от размеров опухоли

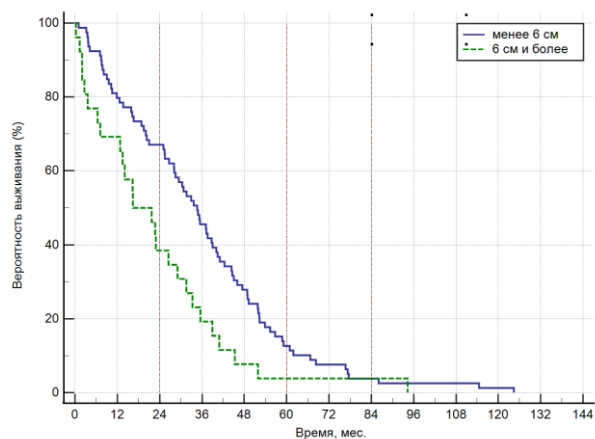


Рисунок 6 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в зависимости от размеров опухоли

Таблица 8 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от проведенной резекции опухоли (независимо от степени радикальности) и проведения СТБ

Выполненное пособие	Показатели выживаемости						
	Выживаемость без прогрессирования						p
	n	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	
Стереотаксическая биопсия	18	44,4%	22,2%	16,7%	37,38 мес. (18,73–56,04)	21,00 мес. (6,40–124,40)	0,13
Удаление	87	63,2%	9,2%	1,2%	31,66 мес. (27,53–35,79)	31,57 мес. (25,40–35,53)	
Общая выживаемость							
	n	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	p
Стереотаксическая биопсия	22	81,3%	70,5%	58,7%	90,24 мес. (68,61–111,87)	99,13 мес. (52,33–99,13)	0,011
Удаление	110	98,1%	88,8%	81,5%	148,59 мес. (133,32 – 163,86)	-	

Таблица 9 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от радикальности удаления опухоли, проведения СТБ

Выполненное пособие	Показатели выживаемости						
	Выживаемость без прогрессирования						P
	n	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	
Стереотаксическая биопсия	18	44,4%	22,2%	16,7%	37,38 мес. (18,73–56,04)	21,00 мес. (6,40–124,40)	0,27
Частичное удаление	40	60,0%	12,5%	2,5%	32,95 мес. (25,88–40,01)	32,28 мес. (16,40–86,07)	
Полное удаление	47	66%	4,2%	0	30,57 мес. (25,79–35,35)	30,40 мес. (25,07–76,70)	

Общая выживаемость								
	n	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	Р	
Стереотаксическая биопсия	22	81,3%	70,5%	58,7%	90,24 мес. (68,61–111,87)	99,13 мес. (52,33– 99,13)		<u>0,038</u>
Частичное удаление	49	97,9%	85,6%	79,9%	100,61 мес. (91,89–109,33)	Не достигнута		
Полное удаление	61	96,4%	96,4%	84,3%	148,03 мес. (124,79– 171,26)	Не достигнута		

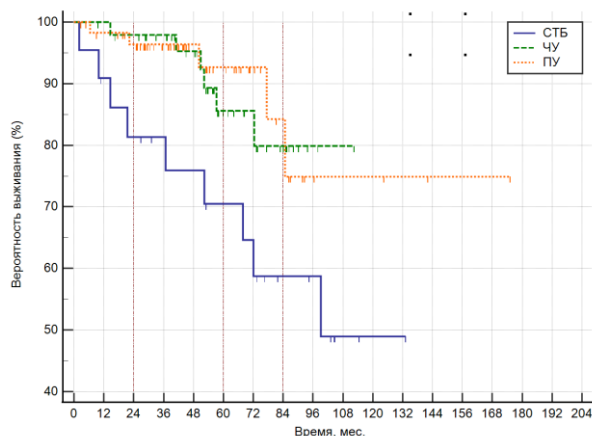


Рисунок 7 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости в зависимости от степени хирургической резекции, проведения СТБ

Таблица 10 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от статуса гена IDH1

Статус гена IDH1	Показатели выживаемости						
	Выживаемость без прогрессирования						
	n	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	p
Мутация R132H	13	61,5%	23,1%	7,69%	8,90 мес. (20,43– 55,34)	35,27 мес. (14,49– 35,35)	<u>0,0082</u>
«Дикий тип»	14	28,6%	0%	0%	4,25 мес. (4,57– 21,21)	3,7 мес. (2,03–51,93)	

Общая выживаемость							
	n	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	p
Мутация R132H	17	94,1%	94,1%	94,1%	8,771 мес. (148,93–183,32)	Не достигнута	<u>0,026</u>
«Дикий тип»	14	71,4%	47,6%	47,6%	135,43 мес. (49,11–93,68)	72,37 мес. (14,60–72,37)	

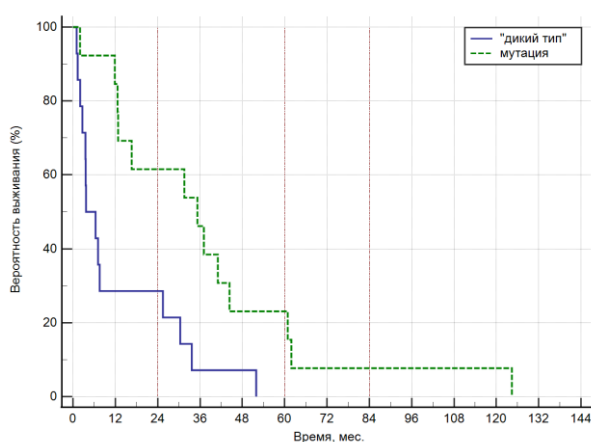


Рисунок 8 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в зависимости от наличия мутации гена IDH1

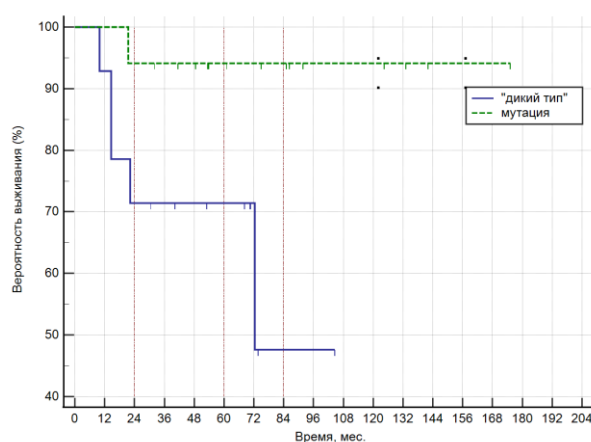


Рисунок 9 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости в зависимости от наличия мутации гена IDH1

В ходе проведенного многофакторного анализа получены данные, подтверждающие статистическую значимость наличия мутации гена IDH1, наличия неврологического дефицита до хирургического лечения, радикальности хирургического удаления и размеров опухоли для ОВ пациентов с ДА, имеющими низкий индекс пролиферативной активности. Что касается ЛТ, в ходе исследования установлено, что ЛТ улучшает ВБП, но не влияет на ОВ. Также на ВБП достоверно влияли размеры опухоли до оперативного вмешательства и наличие мутации гена IDH1 (Таблицы 11-12).

Таблица 11 – Многофакторный анализ прогностических факторов по показателю общей выживаемости. Коэффициенты и среднеквадратические ошибки

Показатель	b	SE	Вальд	p	Exp(b)	95% ДИ функции Exp(b)
Неврологический дефицит (наличие*; отсутствие)	2,34	0,82	8,12	0,004	10,40	2,08 – 52,09
Степень хирургического удаления (СТБ; ЧУ; ПУ*)	-0,978	0,32	9,53	0,002	0,38	0,20 – 0,69
Размер опухоли (6 и более см* или менее 6 см)	1,11	0,52	4,50	0,03	3,03	1,09 – 8,44
Статус гена IDH1 (мутация*; «дикий тип»)	-2,08	1,10	3,55	0,048	0,12	0,01 – 1,08
*референсное значение						

Таблица 12 – Многофакторный анализ прогностических факторов по показателю выживаемости без прогрессирования. Коэффициенты и среднеквадратические ошибки

Показатель	b	SE	Вальд	p	Exp(b)	95% ДИ функции Exp(b)
Статус гена IDH1 (мутация R132H*; «дикий тип»)	-1,26	0,49	6,67	0,0098	0,28	0,10 – 0,74
Лучевая терапия после операции (проводилась*; не проводилась)	-0,52	0,23	5,19	0,02	0,59	0,38 – 0,93
Размер опухоли (6 и более см* или менее 6 см)	0,99	0,27	13,55	0,0002	2,68	1,58 – 4,53
*референсное значение						

В ходе проведения логистической регрессии по показателям «послеоперационные осложнения» и «радикальность удаления» выявлено, что риск развития неврологических осложнений в ходе оперативного вмешательства был ниже в группе полного удаления и при размерах опухоли менее 6 см. Таким образом, у молодых пациентов в возрасте до 40 лет включительно и с размерами опухоли 6 и более см был выше риск частичного удаления опухоли; в свою очередь, в случае частичного удаления и при больших размерах опухоли (6 и более см.) возрастал риск возникновения послеоперационного неврологического дефицита.

С учетом полученных в многофакторном анализе независимых факторов прогноза ОВ и ВБП нами предложены прогностические группы для оптимизации тактики ведения пациентов с ДА супратенториальной локализации с низким индексом пролиферативной активности. В ходе формирования прогностических групп наличие каждого отдельного прогностического фактора принималось за 1 балл.

Прогностические группы по показателю «общая выживаемость» (факторы прогноза: «дикий тип» мутации IDH1, наличие неврологического дефицита до операции, частичное удаление опухоли, размер опухоли 6 см и более):

- 1) группа хорошего прогноза ОВ (0 баллов);
- 2) группа промежуточного прогноза ОВ (1–2 балла);
- 3) группа неблагоприятного прогноза ОВ (3–4 балла).

В ходе проведения однофакторного анализа установлена статистическая значимость предложенных прогностических групп ($p=0,0003$) по показателю «общая выживаемость», различия между группами подтверждены в ходе многофакторного анализа ($p=0,0017$) (Рисунок 10, Таблица 13).

Таблица 13 – Метод пропорциональной регрессии рисков Кокса. Группы риска по показателю общая выживаемость. Коэффициенты и среднеквадратические ошибки

Группа прогноза	b	p	Exp(b)	95% ДИ функции Exp(b)
Хороший	-8,07	<0,0001	0,0003	0,0003 – 0,0003
Промежуточный	-3,87	<0,0001	0,02	0,02 – 0,02
Неблагоприятный	5,39	<0,0001	221,045	221,05 – 221,05

Прогностические группы по показателю «выживаемость без прогрессирования» (факторы прогноза: «дикий тип» мутации IDH1, размер опухоли 6 см и более, отсутствие лучевой терапии):

- 1) группа хорошего прогноза ВБП (0 баллов);
- 2) группа промежуточного прогноза ВБП (1–2 балла);

3) группа неблагоприятного прогноза ВБП (3 балла).

В ходе проведения однофакторного анализа установлена статистическая значимость предложенных прогностических групп ($p=0,0044$) по показателю «выживаемость без прогрессирования», однако в ходе проведения многофакторного анализа статистически значимо ($p=0,024$) различий между группами выявлено не было. Количество прогностических групп было сокращено, статистическая значимость подтверждена в ходе однофакторного анализа ($p=0,008$), различия между группами в ходе многофакторного анализа ($p=0,009$) (Рисунок 11, Таблица 14):

- 1) группа хорошего прогноза ВБП (0–1 балл);
- 2) группа неблагоприятного прогноза ВБП (2–3 балла).

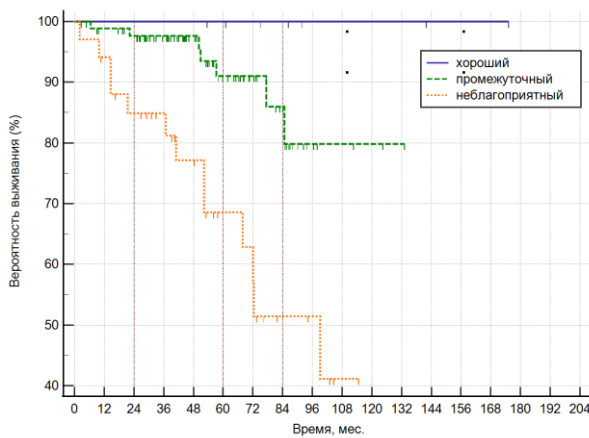


Рисунок 10 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости в группах хорошего, промежуточного и неблагоприятного прогноза ОВ

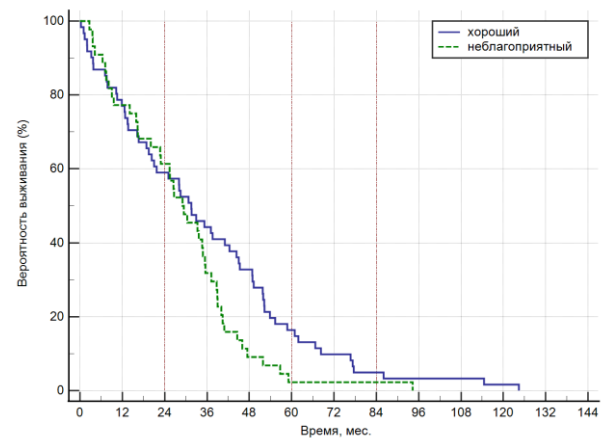


Рисунок 11 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в группах хорошего и неблагоприятного прогноза

Таблица 14 – Метод пропорциональной регрессии рисков Кокса. Группы риска по показателю выживаемость без прогрессирования. Коэффициенты и среднеквадратические ошибки

Группа прогноза	b	SE	Вальд	p	Exp(b)	95% ДИ функции Exp(b)
Хороший	-0,54	0,20	6,89	0,0086	0,58	0,39 – 0,87
Неблагоприятный	0,54	0,20	6,89	0,0086	1,71	1,15 – 2,56

Учитывая результаты однофакторного и многофакторного анализа показателей ОВ и ВБП пациентов с ДА с низким индексом пролиферативной активности, нами был составлен алгоритм лечения, основывающийся на сформированных прогностических группах (Рисунок 12).



Рисунок 12 – Алгоритм комбинированного лечения диффузных астроцитом с низким индексом пролиферативной активности $Ki67 < 5\%$

Выводы

1. Медиана общей выживаемости пациентов, проходивших лечение по поводу впервые выявленных диффузных астроцитом с низким индексом пролиферативной активности, составила 53,1 месяца (ОВ на сроках 12 и 60 месяцев - 97,7% и 85,7% соответственно), медиана выживаемости без прогрессирования - 30,4 месяца (ВБП на сроках 12 и 60 месяцев - 77,1% и 10,5% соответственно); медиана наблюдения составила 4,48 года.

2. Лечебным фактором прогноза выживаемости пациентов с диффузными астроцитомами является степень удаления опухоли: 96,4% на сроке 5 лет в группе пациентов с полным удалением опухоли, в сравнении с 85,6% в группе с частичным удалением и 70,5% в группе со стереотаксической биопсией ($p=0,038$). Послеоперационная лучевая терапия (РОД – 1,8 Гр до СОД – 54 Гр) является фактором прогноза выживаемости без прогрессирования: 14,5% на сроке 5 лет в группе послеоперационной лучевой терапии, в сравнении с 2,6% в группе без лучевой терапии ($p=0,045$).

3. Клиническими факторами прогноза общей выживаемости пациентов являются: распространенность опухоли ($p=0,049$), выраженность неврологического дефицита до хирургического лечения ($p=0,008$) и наличие мутации в гене IDH1 ($p=0,023$). Распространенность опухоли ($p=0,0001$), статус гена IDH1 ($p=0,002$) и послеоперационная лучевая терапия ($p=0,044$) ассоциированы с выживаемостью без прогрессирования.

4. Возникновение неврологического дефицита после операции было выявлено у 20,9% больных ($n=31$). Риск развития неврологических осложнений был ассоциирован с частичным удалением опухоли (выше в 2,6 раз относительно полного удаления, $p=0,018$) и размером опухоли 6 и более см (выше в 1,9 раз относительно меньших размеров, $p=0,034$).

5. Созданные на основе значимых лечебных и клинических факторов прогностические группы позволили разработать алгоритм лечения пациентов с впервые выявленными диффузными астроцитомами с низким индексом пролиферативной активности, который позволяет персонифицировать лечение этой когорты пациентов.

Практические рекомендации

1. Пациентам с впервые выявленными диффузными астроцитомами больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности ($Ki67 < 5\%$) старше 18 лет необходимо проведение хирургического лечения с целью максимально радикального удаления опухоли при возможности микрохирургического удаления без риска нарастания неврологической симптоматики.

2. Пациентов моложе 40 лет включительно и с размерами опухоли 6 и более см необходимо рассматривать как группы повышенного риска по частичному удалению опухоли; в свою очередь, в случае частичного удаления и при больших размерах опухоли (6 и более см) возрастает риск возникновения послеоперационного неврологического дефицита, что определяет необходимость более тщательного планирования нейрохирургического этапа лечения пациентов данных групп и использования различных вариантов интраоперационных технологий (нейрофизиологический мониторинг, интраоперационное пробуждение).

3. В группе хорошего прогноза ОБ (отсутствие факторов риска), возможно динамическое наблюдение, выполнение магнитно-резонансной томографии головного мозга (T1-, T2-, FLAIR, T1- с контрастом) каждые 3–6 месяцев. В группе промежуточного прогноза ОБ (наличие 1 или 2 факторов риска) необходимо проведение лучевой терапии, наблюдение в динамике – нейровизуализация каждые 3–6 месяцев. В группе неблагоприятного прогноза (3 или 4 фактора), либо в случае проведения СТБ, необходимо проведение специального лечения с последующим наблюдением в динамике каждые 3 месяца.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Голанов, А.В. Комбинированное лечение взрослых пациентов с впервые выявленными глиомами низкой степени злокачественности / А.В. Голанов, С.М. Банов, **А.А. Тушев**, В.А. Молдованов и др. // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2018. – №. 3. – С. 48-53.
2. Бекашев, А.Х. Адьювантная химиотерапия впервые выявленных глиом низкой степени злокачественности / А.Х. Бекашев, А.В. Голанов, **А.А. Тушев**, В.А. Молдованов и др. // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2019. – №. 3. – С. 49-57.
3. Голанов, А.В. Комбинированное лечение пациентов с впервые выявленными диффузными астроцитомами с низким индексом пролиферативной активности / Голанов, А. В., Бекашев, А. Х., **Тушев, А. А.**, Банов, С. М. и др. // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2020. – Т.8. – №. 3. – С. 25-34.