

Комплексный подход к лечению первичных опухолей головного мозга

Махнев В. В., врач-радиолог первого радиологического отделения ГБУЗ СО Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург

Берзин С. А., д.м.н., профессор кафедры онкологии и медицинской радиологии ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава, г. Екатеринбург

Integrated approach to the treatment of primary brain tumors

Makhnev V.V., Berzin S.A.

Резюме

В данной работе оценены варианты и результаты лечения больных с первичными опухолями головного мозга, госпитализировавшихся в Свердловский областной онкологический диспансер. Определены факторы определяющие прогноз течения заболевания. При анализе выявлено, что выживаемость больше у женщин сравнительно с мужчинами, у молодых пациентов относительно более старших, и с меньшей степенью злокачественности опухолей. Лечение пациентов требует комплексного подхода и общий алгоритм, основанный на оценке прогностически значимых факторов (пол, возраст, степень злокачественности) совместно.

Ключевые слова: первичные опухоли головного мозга, лечение, операция, адъювантная терапия, лучевая терапия, химиотерапия, выживаемость, прогностические факторы

Summary

This work is aimed to assess the variants and treatment effectiveness of the patients with primary brain tumors being hospitalized in Sverdlovsk regional oncologic dispensary, as well as factors determining the disease prognosis. The analysis of the survival rate reveals that it is greater in woman comparing to men, in younger patients to older ones, and in lower grade brain tumors to high grade tumors. Management of primary brain tumors requires complex approach and common algorithm for treatment taking prognostically significant factors (grade, spreading of the disease in brain, gender, age) into consideration.

Key words: primary brain tumor, treatment, operation, adjuvant therapy, radiation therapy, chemotherapy, survival rate, prognostically significant factors

Введение

Лечение опухолей головного мозга является сложной задачей онкологии. Современные подходы к лечению опухолей головного мозга основываются на проведении комплексной терапии, которая включает оперативное вмешательство, проведение адъювантной терапии – лучевой или химиолучевой лечения. Комплексная терапия требует, в свою очередь, анализа прогностически неблагоприятных факторов, определения прогностической группы и на основании полученных данных составления четкого алгоритма лечения и действий полипрофессиональной команды онкологов, нейрохирургов, лучевых терапевтов и химиотерапевтов.

Цель: оценить варианты и эффективность терапии пациентов с первичными опухолями головного мозга,

проходивших лечение в Свердловском областном онкодиспансере (СООД) с 2002 г. по 2009 г, а также факторов, определяющих прогноз заболевания.

Материалы и методы

Проведен анализ историй болезни 232 пациентов с диагнозом первичная опухоль головного мозга, данные единой онкосистемы СООД. Катамнестическое обследование пациентов осуществлялось на базе 1-ого, 2-ого нейрохирургических отделений, 1-ого радиологического отделения. В работе также использованы данные карт статистического учета пациентов СООД. В исследовании были включены пациенты с первичными опухолями головного мозга, у которых диагноз был подтвержден морфологически. Хирургическое лечение проводилось в межрегиональном нейрохирургическом центре на базе СООД, либо в ГКБ № 40.

Топометрическая подготовка осуществлялась на КТ Simens, либо в случаях тотального краниального облучения на рентген-симуляторе. Физикодозиметрические расчеты на планирующих системах XIO или HELAX, по-

Ответственный за ведение переписки -
Махнев Владислав Валерьевич
62000 Екатеринбург ул. Соболева 29,
тел. (343) 356 14 82

звляющих запланировать конформное облучение. Лучевая терапия – на линейных ускорителях SL75-5, SLI PLUS, SLI PRECISE DIGITAL в 1-м радиотерапевтическом отделении СООД.

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

Результаты и обсуждение

Стационарное лечение пациентов с первичными опухолями головного мозга в СООД включает два этапа: I этап – оперативное лечение, II этап – адъювантная терапия (лучевая терапия, химиолучевое лечение или лучевая терапия с последующим химиотерапевтическим лечением).

Оперативное лечение пациентов с первичными опухолями головного мозга в СООД было осуществлено следующим образом: 20 (9,0%) пациентам выполнена биопсия опухоли, 23 (10,4%) пациентам – частичное удаление опухоли, 150 (67,9%) пациентам – субтотальное удаление, 28 (12,7%) пациентам – тотальное удаление. Полное удаление опухоли оказалось возможным только у каждого десятого пациента, в связи с этим требуется последующая лучевая терапия, химиотерапия или их комбинация.

Изолированно хирургическим методом лечения ограничили лишь у 33 (14,2%) пациентов, 198 (85,8%) пациентам проводилась последующая адъювантная терапия.

Лучевая терапия осуществлялась после оперативного лечения в сроках 2-4 недели в 1-м радиотерапевтическом отделении. Химиотерапевтическое лечение проводилось только пациентам с опухолями головного мозга высокой степени злокачественности (Grade III-IV). Химиотерапия в монорежиме назначалась врачами химиотерапевтического отделения, в качестве радиосенсибилизатора (ломустин) назначается врачами радиологического отделения.

В качестве цитостатиков использовались препараты: темозоломид (Темодал), ломустин (CCNU), карбоплатин, гидроксимочевина (Гидроксикарбамид, Гидрея), циклофосфамид (Циклофосфан).

Варианты адъювантной терапии: 8 (3,2%) пациентам проведена лучевая терапия, 158 (68,1%) пациентам – комбинированное (хирургическое, затем лучевое) лечение, 30 (12,9%) пациентам после операции проводилось химиолучевое лечение, 2 (0,9%) пациентам – последовательно хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия.

Выбор режима фракционирования и дозы облучения определялись возрастом, общесоматическим статусом пациента и степенью злокачественности опухоли. Так при опухолях низкой степени злокачественности (Grade I и II) лучевая терапия проводилась в суммарной дозе, не превышающей толерантность тканей головного мозга, – 50-55 Гр. в классическом режиме. При опухолях высокой степени злокачественности (Grade III и IV) использовалась преимущественно химиолучевая терапия. Применение радиомодификации, т.е. радиосенсибилизаторов, повышает чувствительность опухоли к лучевой терапии. Лучевая терапия в этих случаях является пограничной или максимально возможной, превышающей толерантность тканей головного мозга и составляет 60 Гр и более. При Grade IV режим проведения ускоренный, средняя с дневным дроблением доза.

Классический режим фракционирования (1,8-2 Гр за фракцию 1 раз в день) применялся при лечении 139 (69,2%) пациентов, среднее фракционирование (2,5-4 Гр за фракцию 1 раз в день) 5 (2,5%) пациентам, гиперфракционирование (1,25-1,5 Гр за фракцию 2 раза в день через 6 часов) 2 (1,0%), режим ускоренного гиперфракционирования (2 Гр 2 раза в день через 6 час.) – 44 (21,9%) пациентам, курс лучевой терапии незавершен из запланированного при лечении 11 (5,5%) пациентов.

Для оценки эффективности применяемого в СООД комплексного лечения пациентов с первичными опухолями головного мозга оценивалась общая выживаемость.

Из 232 пациентов с первичными опухолями головного мозга было 122 мужчины и 110 женщин. На данный момент времени в мужской выборке умер 81 пациент (66,4%), жив 41 (33,6%), в женской выборке умерло 42 пациента (38,5%), живы 67 (61,5%) (см рис. 9). Медиана общей выживаемости у мужчин составила 24 мес. (95% ДИ 15,0-33,0) и у женщин более 43 месяцев (95% ДИ 26,9-59,1) (см рис. 1). Результаты сравнительного анализа показали, что общая выживаемость среди мужчин достоверно ниже, чем среди женщин: логранговый критерий = 13,7; $p=0,000$.

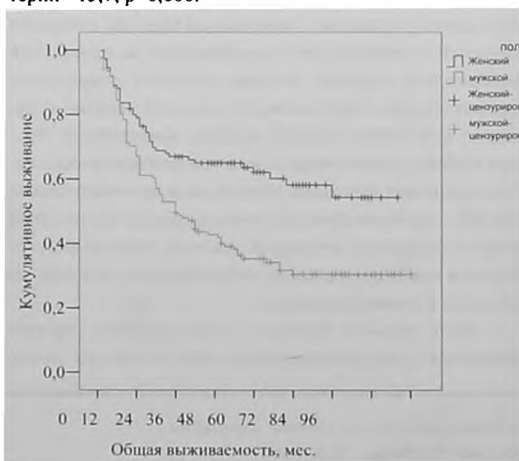


Рис. 1. Кривая общей выживаемости Каплана-Мейера

Таблица 1. Общая выживаемость пациентов с первичными опухолями головного мозга в зависимости от возрастной группы

| Возраст, лет | 75% общая выживаемость | 50% общая выживаемость | 25% общая выживаемость |
|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 0-10 | | | |
| 11-20 | 18 мес. (1-35) | 56 мес. (46,5-65,5) | |
| 21-30 | 45 мес. (18-72) | | |
| 31-40 | 26 мес. (6-46) | | |
| 41-50 | 7 мес. (1-13) | 37 мес. (4-70) | |
| 51-60 | 9 мес. (5-13) | 20 мес. (10-30) | |
| 61-70 | 7 мес. (6-8) | 16 мес. (11-21) | |
| 71-80 | 5 мес. (2-8) | 9 мес. (3,5-14,5) | 17 мес. (9,5-24,5) |

Таблица 2. Общая выживаемость пациентов с первичными опухолями головного мозга в зависимости от степени злокачественности опухоли по Grade

| Степень злокачественности | 75% общая выживаемость | 50% общая выживаемость | 25% общая выживаемость |
|---------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Grade I-II | 30 мес. (5,2-54,8) | | |
| Grade III-IV | 7 мес. (5-9) | 18 мес. (13,4-22,6) | 72 мес. |

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

Анализируя риск смертности от первичных опухолей головного мозга можно сказать о том, что в течение первых 8 мес. от момента начала заболевания риск наступления смертельного исхода в мужской и женской популяциях примерно одинаков. далее риск значительно больше у мужчин, по сравнению с женщинами, через 12 мес. риск смертельного исхода в мужской популяции превышает примерно в 1,5 раза риск в женской, через 4 года риск у мужчин становится примерно в 2 раза выше по сравнению с женщинами, и это соотношение сохраняется в последующем.

У мужчин риск наступления смертельного исхода по мере развития заболевания (за проанализированный период, составляющий 60 мес.) постепенно увеличивается, но по истечении 5 лет стабилизируется и остается на прежнем уровне. У женщин риск наступления смертельного исхода существенно возрастает в первые 24 мес., далее снижается и стабилизируется по истечении 6 лет. Стабилизация риска по истечении 5 лет у мужчин и 6 лет у женщин вероятно обусловлена тотальным удалением опухоли в процессе оперативного вмешательства и благоприятным прогнозом развития заболевания у этих пациентов.

Сравнительный анализ общей выживаемости пациентов проводился также в возрастных группах (см табл. 1).

В возрастной группе от 0-10 лет более 75% пациентов живы на момент исследования, именно в этой возрастной группе самая высокая общая выживаемость. В возрастной группе 11-20 лет медиана общей выживаемости составляет 56 мес. (95% ДИ = 46,5-65,5 мес.). В груп-

пах 21-30 лет и 31-40 лет общая выживаемость 75% пациентов составляет более 45 мес. (95% ДИ = 18-72 мес.) и более 26 мес. (95% ДИ = 6-46 мес.) соответственно. В этих двух группах более 50% пациентов живы на момент оценки общей выживаемости. В возрастных группах 41-50 лет, 51-60 лет, 61-70 лет медиана общей выживаемости составила 37 мес. (95% ДИ = 4-70 мес.), 20 мес. (95% ДИ = 10-30 мес.) и 16 мес. (95% ДИ = 11-21 мес.) соответственно. В самой старшей возрастной группе более 75% пациентов умерли на момент оценки общей выживаемости: общая выживаемость 75% пациентов была более 5 мес. (95% ДИ = 2-8 мес.), медиана – 9 мес. (95% ДИ = 3,5-14,5 мес.), 25% пациентов прожили более 17 мес. (9,5-24,5). Эта возрастная группа (71-80 лет) показала самую низкую общую выживаемость.

Результаты сравнительного анализа показали, что общая выживаемость в разных возрастных группах имеет статистически достоверные различия: логранговый критерий = 35,7; $p=0,000$. Корреляционный анализ зависимости общей выживаемости от возраста показал, что существует обратная зависимость общей выживаемости пациентов от возраста начала заболевания, коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,33$ ($p=0,000$), т.е. у пациентов более старшего возраста, общая выживаемость, оцениваемая с момента проведения пациенту операции, ниже. Взаимосвязь общей выживаемости и возраста пациента является слабовыраженной, но статистически достоверной.

Среди наблюдаемых нами пациентов опухоли низкой степени злокачественности Grade I-II отмечались у 101 пациента, высокой степени злокачественности Grade III-IV – у 124 пациентов, у 7 пациентов опухоль не классифицировалась по Grade. Результаты анализа общей выживаемости пациентов в зависимости от степени злокачественности опухоли см в табл. 2.

Сравнительный анализ общей выживаемости пациентов опухолью головного мозга показывает, что выживаемость пациентов с низкой степенью злокачественности достоверно выше, чем пациентов с высокой степенью злокачественности (логранговый критерий = 34,16, $p=0,000$).

Среди факторов, определяющих прогноз заболевания, выделяют три группы: 1 группа факторов – особенности пациента: возраст, предоперационное состояние, длительность заболевания; 2 группа факторов – опухолевые факторы: гистологическая картина, локализация, распространенность; 3 группа факторов – терапия: объем оперативного вмешательства, ЛТ, доза облучения.

Для оценки факторов, определяющих прогноз развития и исход заболевания у пациентов с первичными опухолями головного мозга, в работе использована модель пропорционального риска Кокса. Проверилось влияние следующих факторов на прогноз развития и исход заболевания: пол, возраст, локализация опухоли, гистологический вариант, степень злокачественности по Grade, объем оперативного вмешательства и эквивалентная доза.

В результате из перечисленных факторов только четыре фактора оказались статистически значимыми и определяющими прогноз заболевания: два фактора определяют особенности пациента – пол и возраст, другие два фактора являются опухолевыми факторами – распространенность опухоли и степень злокачественности.

Формула для расчета прогноза течения заболевания выглядит следующим образом $\lambda = \lambda_0(t) \cdot \exp(0,574 \cdot x_1 + 0,024 \cdot (x_2 - 45) + (-1,436) \cdot x_3 + (-0,640) \cdot x_4)$, где λ – относительный риск смертельного исхода, x_1 – фактор пол, x_2 – фактор возраст x_3 – фактор степень злокачественности опухоли x_4 – фактор распространенность.

Представленная модель пропорционального риска Кокса позволяет для пациентов с первичными опухолями головного мозга подсчитать риск, а соответственно про-

гноз и исход заболевания на основе таких факторов как пол, возраст, степень злокачественности и распространенность опухоли и выбирать наиболее подходящий для такого пациента вариант лечения.

Наиболее значимым прогностическим фактором является степень злокачественности опухоли по Grade, второе место по уровню значимости занимает распространенность опухоли, третье место – пол пациента и на четвертом месте – возраст начала заболевания.

Выводы

1. Анализ лечения пациентов с первичными опухолями головного мозга в СООД позволяет сделать вывод о том, что, во-первых, лечение соответствует международным принципам, во-вторых, выбор варианта лечения пациента, режима фракционирования и эквивалентной дозы лучевой терапии в каждом случае выбирались исходя из возраста, общесоматического статуса пациента, характера злокачественности опухоли по гистологической шкале Grade, объема ранее проведенного лечения.

2. Оценка общей выживаемости пациентов с первичными опухолями головного мозга свидетельствует о том, что общая выживаемость достоверно выше у женщин по сравнению с мужчинами, в более молодых возрастных группах по сравнению с более старшими возрастными группами, у пациентов с низкой степенью злокачественности опухоли по сравнению с пациентами высокой степени злокачественности опухоли.

3. Прогностически значимыми факторами, которые определяли прогноз и течение основного заболевания пациентов с первичными опухолями головного мозга, являются степень злокачественности опухоли, распространенность опухоли, пол и возраст. Эти факторы должны быть учтены при выборе терапии.

4. Лечение пациентов с первичными опухолями головного мозга требует комплексного подхода и единого алгоритма терапии с учетом прогностически значимых факторов.■

Опухоли кишечника(GIST) в плане дифференциальной диагностики
с опухолями малого таза у женщин. Клинические наблюдения
Болдогоева И.М.



Рис. 1. УЗ-картина GIST
(стромальная саркома)



Рис. 2. МРТ- картина GIST
(стромальная саркома)

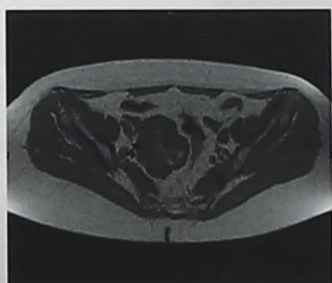


Рис. 3. МРТ-картина GIST



Макропрепарат
(стромальная саркома)

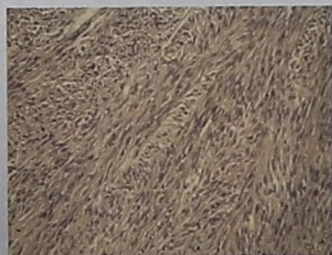


Рис. 5. Микропрепарат
(веретенноклеточный вариант GIST)

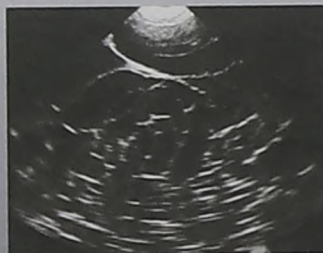


Рис. 6. УЗИ-картина GIST
(кистозный вариант)



Рис. 7. Макропрепарат
(кистозный вариант)

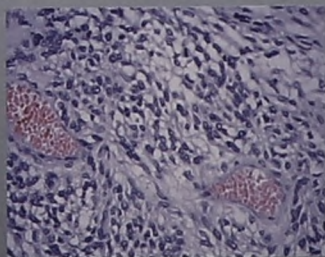


Рис. 8. Микропрепарат
(смешанный вариант GIST)

Ранние послеоперационные осложнения после радикальной цистэктомии
Магер В.О., Завацкий С.Е., Ильин К.А., Замятин А.В., Орлов А.С.



Рис. 2. Зоны анастомозов мочеточников
с илеокондуитом

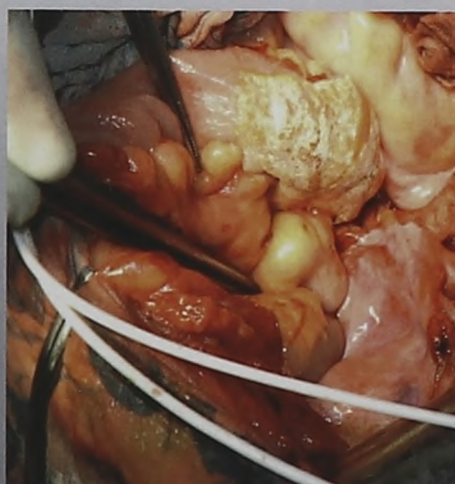


Рис. 3. Зоны анастомозов мочеточников
с илеокондуитом закрыты пластиной TachoComb.