

*В.А. Солодкий, Н.С. Важинская, Г.А. Паньшин, Т.Р. Измайлов*

## **Непосредственные и отдаленные результаты комбинированного и комплексного лечения опухолей ствола головного мозга у взрослых**

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва

**Цель исследования.** Анализ непосредственных и отдаленных результатов комбинированного и комплексного лечения глиальных опухолей ствола головного мозга у взрослых.

**Материалы и методы.** Ретроспективный анализ был проведен на основе клинического материала собранного с 2010 по 2019 годы в радиотерапевтической клинике ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ (РНЦРР). Всего в исследование было включено 43 человека. 18 (41,86%) пациентам на первом этапе лечения было выполнена хирургическая операция или стереотаксическая биопсия. В дальнейшем все пациенты прошли курс дистанционной радиотерапии и/или химиотерапии. По результатам морфологической верификации оперированных больных в 100% случаев диагностированы глиомы головного мозга, при этом у 10 человек (23%) выявлены глиомы низкой степени злокачественности (Grade I–II), а у 8 (18,6%) — высокой степени злокачественности (Grade III–IV). Проведена оценка эффективности лечения, анализ показателей общей и безрецидивной кумулятивной болезнью специфической выживаемости методом Каплана-Майера с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics.

**Результаты.** По данным проведенного исследования показатель безрецидивной выживаемости составил 48,73 месяца, а среднее время общей выживаемости составило 51,54 месяца. Морфологически подтвержденный тип опухоли (гистология) достоверно не влияли на показатель безрецидивной выживаемости ( $p=0,417$ ), а результаты общей выживаемости оказали значимо выше в группе больных с глиомами низкой степени злокачественности по сравнению с группой больных с опухолями Grade III–IV ( $p=0,036$ ).

**Выводы.** Необходимо учитывать значимые клинические факторы при планировании лечения опухолей ствола головного мозга.

**Ключевые слова:** опухоли ствола головного мозга, комбинированное и комплексное лечение

### **Введение**

Опухоли центральной нервной системы занимают третье место в структуре онкологической смертности у мужчин и четвертое — у женщин в возрасте от 15 до 35 лет, при этом, опухоли головного мозга находятся на 3-м месте по темпам роста заболеваемости среди всех онкологических новообразований [1-5].

Необходимо подчеркнуть, что опухоли ствола головного мозга — патология преимущественно детского возраста. Опухоли ствола головного мозга у взрослых являются редким заболеванием, составляя только 2% от всех первичных опухолей головного мозга [6-7].

Диффузные глиомы головного мозга низкой степени злокачественности обычно встречаются в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст 34 года на момент постановки диагноза) и представляют собой наиболее частый тип глиомы ствола мозга у взрослых — 45–50% [8-9].

Важно отметить, что опухоли головного мозга при одинаковой локализации и сходстве клинических проявлений являются гетерогенными по биологическим свойствам и различаются у детей и взрослых. Выявление цитогенетических aberrаций, таких как амплификации онкогенов EGFR, PDGFR, MYC и MYCN, гомозиготная делеция гена CDKN2A и делеция гена PTEN существенно отличается в возрастных группах, что говорит о вовлечении различных молекулярных путей в развитие этих опухолей [10-13].

С помощью использования современных технологий стереотаксическая биопсия опухоли ствола головного мозга позволяет установить диагноз в 94-100% случаев. Однако смертность после проведения стереотаксической биопсии варьирует от 2,5 до 11%. Показаниями к биопсии опухоли ствола головного мозга являются атипичность образования по данным МРТ или не стандартная клиническая картина. Биопсия также показана при необходимости установке морфологического диагноза в случаях выбора тактики лечения.

По мнению большинства нейрохирургов операбельными являются не более 20% всех опухолей ствола мозга, в остальных случаях опухоль является диффузной и неоперабельной.

Низкая частота биопсии является причиной того, что четкие молекулярно-биологические особенности диффузных глиом ствола мозга остаются почти неизвестными.

В настоящее время общепринятых стандартов химиотерапевтического лечения опухоли ствола головного мозга нет. Проведение химиотерапии и таргетной терапии допускается в рамках исследовательских протоколов, а также в ряде случаев продолженного роста диффузной опухоли этой локализации.

Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день показатель общей 2-5 летней выживаемости пациентов с опухолями ствола головного мозга у взрослых составляет 45-66%, а при низкодифференцированных глиомах данной локализации опухолевого процесса общая выживаемость не превышает 11 мес.

В целом в настоящее время с развитием молекулярных, иммуногистохимических и биохимических методов диагностики расширяются знания о прогностических факторах, влияющих на прогноз онкологического заболевания и соответственно на результаты специального лече-

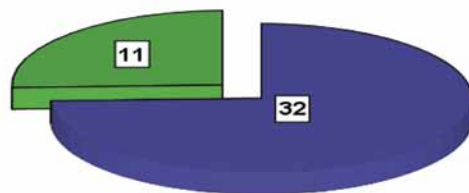
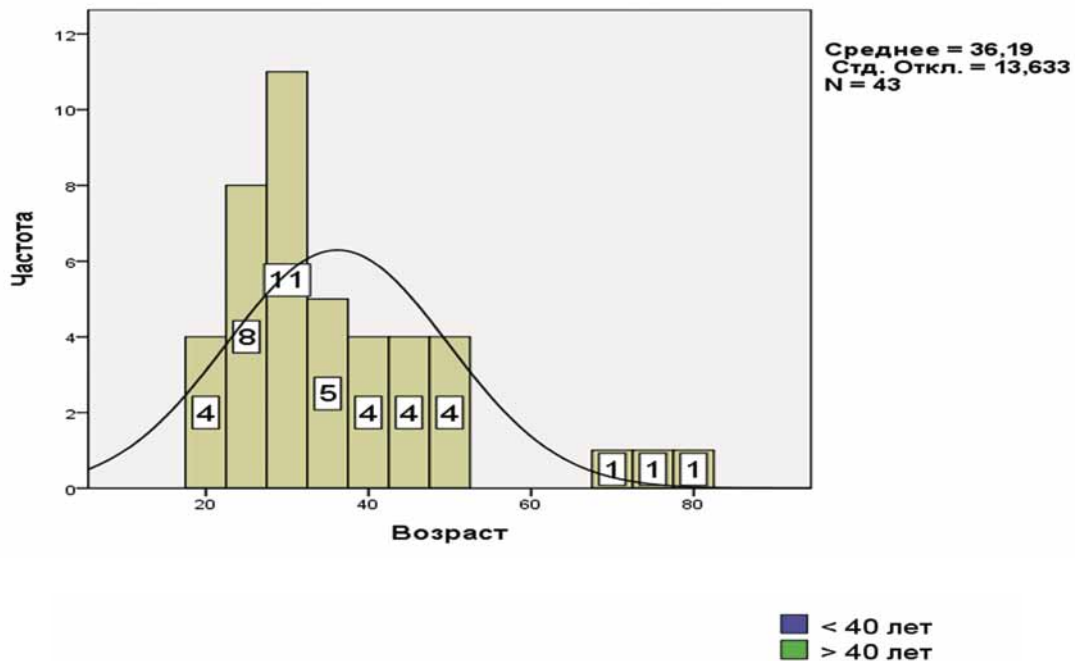
ния. При этом, весьма важным для клинициста является умение использовать их в различных клинических ситуациях, выделяя как наиболее значимые из них, а так и второстепенные, в том числе возможное число их сочетаний.

Цель исследования: анализ непосредственных и отделенных результатов комбинированного и комплексного лечения глиальных опухолей ствола головного мозга у взрослых

### Материалы и методы

В радиотерапевтической клинике ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ (РНЦРР) с 2010 по 2019 гг. проведен курс радиотерапевтическое или химиорадиотерапевтическое лечение 43 больных с первичными опухолями ствола головного мозга (Grade I-IV). При этом 18 (41,86%) пациентам на первом этапе лечения было выполнена хирургическая операция или стереотаксическая биопсия, из них у 10 человек (23%) выявлены глиомы низкой степени злокачественности (Grade I-II), а у 8 (18,6%) — высокой степени злокачественности (Grade III-IV). 25 (58,14%) пациентам выполнение хирургического лечения не было возможно и в первую очередь, связано с высоким риском необратимых изменений.

Распределение пациентов в зависимости от возраста представлено на диаграммах 1 и 2.



Диаграммы 1, 2. Распределение больных с ОСГМ в зависимости от возраста

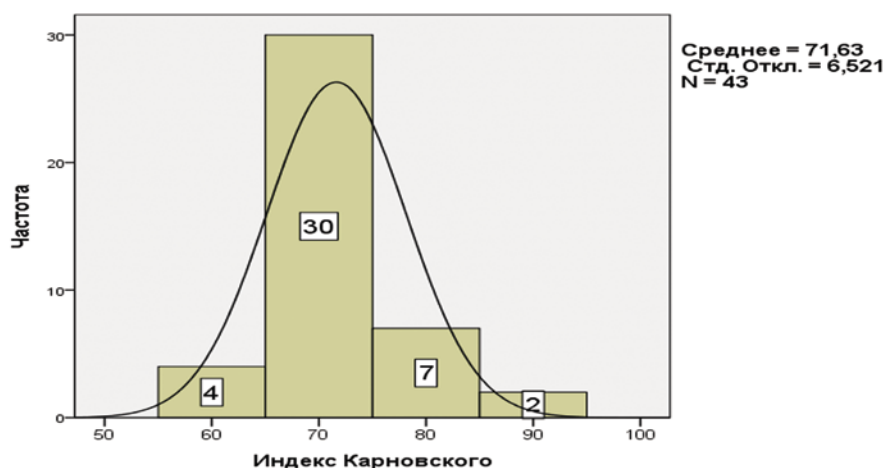


Диаграмма 3. Распределение больных с ОСГМ в зависимости от функционального состояния (индекс Карновского)

В среднем возраст исследуемых пациентов составил 36 лет (+/-13,6) (диагр. 1). При этом стоит отметить, что 32 (74,4%) пациентов были моложе 40 лет, а 11 (25,6%) человек были старше 40 лет (диагр. 2).

Функциональное состояние всех наблюдаемых больных оценивалось по шкале Карновского и составляло в пределах от 60 до 90% при стандартном отклонении +/-6,52 (диагр. 3). Среди 43 больных было 12 женщин (27,9%) и 31 мужчин (72,1%).

Как видно на диаграмме 3, 34 (79%) пациента нуждались в периодической медицинской помощи, а 9 (21%) больных самостоятельно себя обслуживали, и им не требовалась активная сопроводительная терапия.

В настоящее время в информационной аналитико-статистической базе РНЦРР интегрированы порядка 50 параметрических и непараметрических факторов на каждого пролеченного больного. Оценка непосредственных и отдаленных результатов эффективности лечения оценивались по расчету безрецидивной (БРВ) и общей кумулятивной болезни специфической выживаемости (ОВ). При этом для анализа выживаемости применялся метод Каплан-Майера, а вычисление непосредственных результатов выполнялось по вышеуказанному методу статистической обработке с помощью специализированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20.0.

## Результаты исследования

Проведен анализ безрецидивной и общей кумулятивной болезни специфической выживаемости методом Каплана-Майера с использованием различных статистических критериев. При этом оценивались такие прогностические факторы, как функциональное состояние и возраст пациентов, данные морфологического исследования.

### *Безрецидивная кумулятивная болезнь специфическая выживаемость больных с ОСГМ*

Как правило, в клинической научной работе оценка непосредственных результатов лечения, проводится на основании показателей БРВ. В связи с этим нами проведен анализ расчета показателей безрецидивной кумулятивной болезни специфической выживаемости. Среднее время БРВ составило 48,72 мес., при этом 3 (6,9%) пациентов прожили без прогрессирования 8 лет.

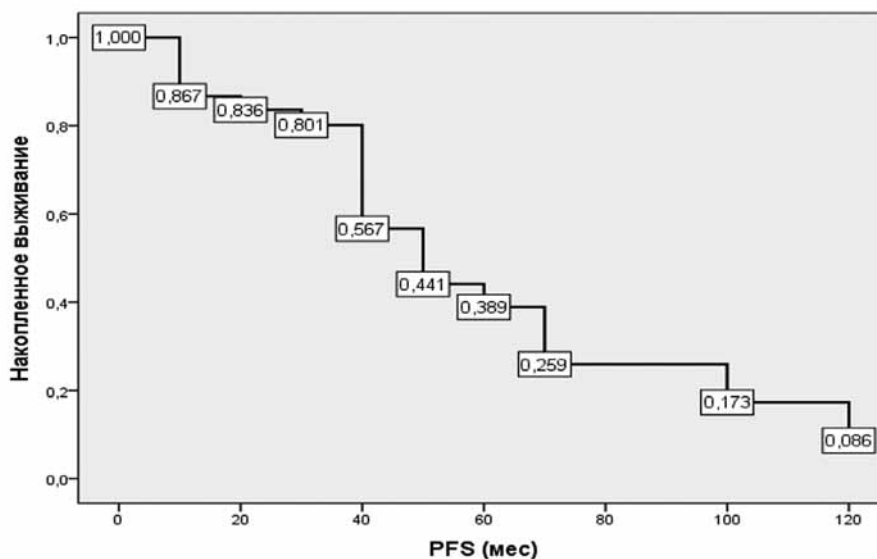


Рис. 1. Показатель безрецидивной кумулятивной болезни специфической выживаемости больных с ОСГМ

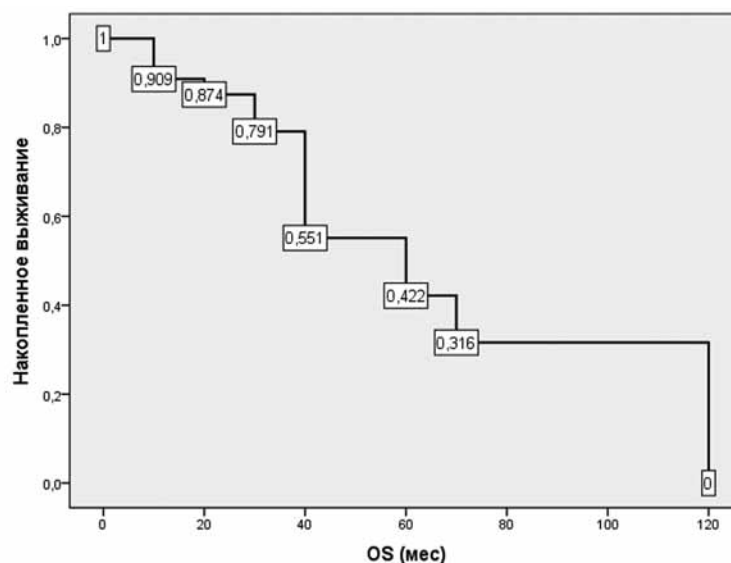


Рис. 2. Показатель общей кумулятивной болезнй специфической выживаемости больных с ОСГМ

**Таблица 1. Распределение больных с ОСГМ в зависимости от степени злокачественности по показателю безрецидивной кумулятивной болезнй специфической выживаемости**

Степень злокачественности	Число больных	Медиана наблюдения			Число рецидивов	
		Мес.	95% ДИ		N	Процент
			Нижняя граница	Верхняя граница		
Grade I-II	25	67,318	31,667	102,97	14	44,0%
Grade III-IV	18	34,037	30,819	37,255	8	55,6%
Все пациенты	43	44,879	33,702	56,056	22	48,8%

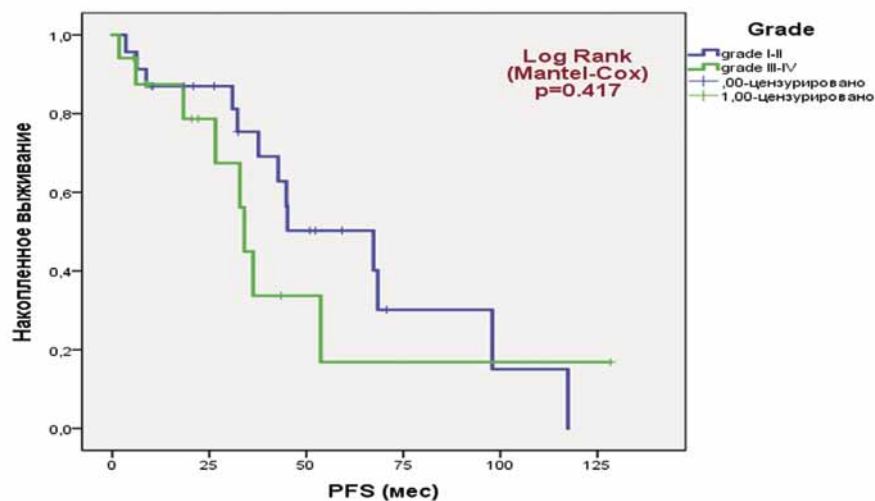


Рис. 3. Показатель безрецидивной кумулятивной болезнй специфической выживаемости больных с ОСГМ в зависимости от степени злокачественности

**Таблица 2. Распределение больных с ОСГМ в зависимости от степени злокачественности по показателю общей кумулятивной болезнй специфической выживаемости**

Степень злокачественности	Число больных	Медиана наблюдения			Число летальных случаев	
		Мес.	95% ДИ		N	Процент
			Нижняя граница	Верхняя граница		
Grade I-II	25	67,285	31,945	102,626	8	32,0%
Grade III-IV	18	37,322	28,584	46,060	7	44,4%
Все пациенты	43	50,694	26,925	74,463	17	34,9%

**Общая кумулятивная болезнь специфическая выживаемость больных с ОСГМ**

Показатели общей кумулятивной болезни специфической выживаемости больных с ОСГМ представлены на рис. 2.

При этом оказалось — время общей выживаемости составило 53,95 мес., при этом один пациент прожил 10 лет (рис. 2).

Одним из основных факторов, влияющих на показатель общей и безрецидивной выживаемости, является степень злокачественности опухоли ствола головного мозга (табл. 1, рис. 3 и табл. 2, рис. 4).

Как следует из табл. 1, 25 пациентов были с ОСГМ низкой степени злокачественности, а у 18 больных отмечалась высокая степень злокачественности (Grade III-IV). При этом медиана наблюдения среди пациентов с низкоквалифицированными ОСГМ оказалась в 2 раза больше, чем среди больных с высококвалифицированными

опухолями. Частота развития рецидива отмечено у 14 (44%) человек Grade I-II и 8 (55,6%) Grade III-IV (рис. 3).

Как видно из рис. 3, степень злокачественности не оказало значимого влияние на безрецидивную кумулятивную болезнь специфическую выживаемость больных с ОСГМ ( $p=0,417$ ).

Как следует из табл. 2, из 25 пациентов с глиомами Grade I-II 8 (32%) человек умерло, при медиане наблюдение 67 мес., а из группы пациентов 18 с Grade III-IV зафиксировано 7 (44,4%) летальных исходов, при медиане 37 мес. Общая медиана наблюдения составила 50,9 мес. (рис. 4).

При этом оказалось общая медиана наблюдения составила 50,9 мес. (рис.4). Стоит подчеркнуть тот факт, что при анализе распределения больных с ОСГМ в зависимости от степени злокачественности по показателю общей кумулятивной болезни специфической выживаемости выявлены достоверные различия ( $p=0,036$ ).

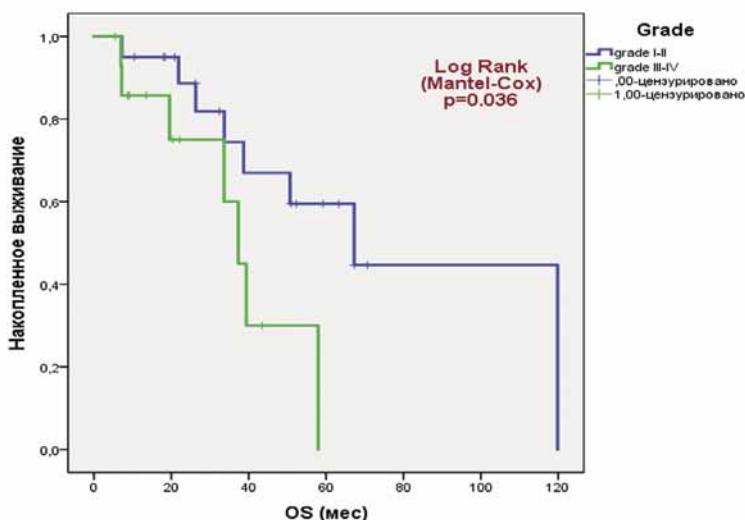


Рис. 4. Показатель общей кумулятивной болезни специфической выживаемости больных с ОСГМ в зависимости от степени злокачественности

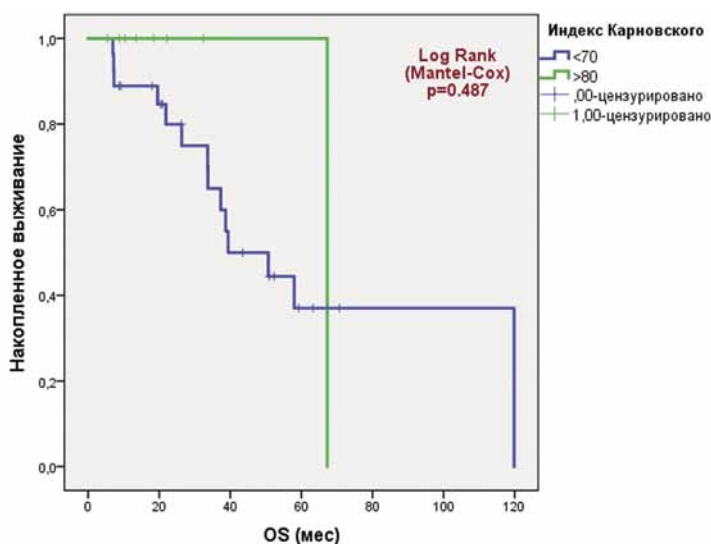


Рис. 5. Показатель общей кумулятивной болезни специфической выживаемости больных с ОСГМ в зависимости от индекса Карновского

Таблица 3. Распределение больных с ОСГМ в зависимости от уровня индекса Карновского

Индекс Карновского	Медиана наблюдения	Число больных	Число умерших	Процент
50-70%	39,392	9	14	56%
80-100%	67,285	34	1	5,56%
Все пациенты	50,694	43	15	34,89%

**Общая кумулятивная болезнь специфическая выживаемость больных с ОСГМ в зависимости от функционального состояния (индекса Карновского)**

Как показал ряд предыдущих исследований, важное прогностическое значение может иметь функциональное состояние пациентов. В основе распределения больных по группам согласно индексу Карновского (ИК) лежит способность самостоятельно себя обслуживать. В нашем исследовании все пациенты были разделены на 2 группы с ИК < 70% (ограничена функция самообслуживания, пациенту необходима частичная или постоянная посторонняя помощь, в том числе и специализированная медицинская) и больные с ИК > 70%, которые могли самостоятельно себя обслуживать в полном объеме (пациенты в посторонней помощи не нуждались). Из общей группы пациентов с ОСГМ у 9 (20,9%) человек ИК составлял 80-100%, а у 34 (79,1%) — соответствовал значениям 50-70%. Распределение больных по ИК в группах сравнения с ИК 50-70% и ИК 80-100% представлено в табл. 3 и рис. 5. При этом средний показатель индекса Карновского в группе пациентов с ИК 50-70% составил 68,82% (стандартное отклонение +/- 3,27), а в группе пациентов с ИК 80-100% — 82,22% (стандартное отклонение +/- 4,40).

При анализе показателей общей кумулятивной болезни специфической выживаемости исследуемой группы больных у 34,89% (n=15) пациентов зафиксирован летальный исход. Число смертельных случаев в группе пациентов с ИК 50-70% составило 14 человек (56%), а в группе пациентов с ИК 80-100% — 1 пациент (5,56%).

При этом оказалось, что у пациентов с уровнем ИК 80-100% показатель общей 5 летней кумулятивной болезни специфической выживаемости составил 100% (n=18), а в группе больных с ИК 50-70%, соответственно, 36% (n=9) (p=0,487). При этом ни один больной не дожил до 10 лет после окончания специального лечения (рис. 5).

### Обсуждение результатов

Опухоли ствола головного мозга у взрослых встречаются достаточно редко и все-еще недостаточно полно изучены в отношении прогностических факторов. В статье проспективно и ретроспективно оценивается клиничко-рентге-

нологические, гистологические факторы у 43 взрослого человека с ОСГМ с предполагаемой или подтвержденной биопсией для определения прогностических факторов, а также показатель общей и безрецидивной выживаемости. В данной работе подтверждена прогностическая значимость таких основных факторов прогноза при опухолях ствола головного мозга у взрослых, влияющих на показатель общей и безрецидивной выживаемости, как степень злокачественности опухоли, а также функциональное состояние пациентов. При этом было показано, что медиана наблюдения среди пациентов с низкоккачественными ОСГМ оказалась в 2 раза больше, чем среди больных с высококкачественными опухолями. Частота развития рецидива отмечено у 44% больных с Grade I-II и 55,6% — с Grade III-IV.

Общая 5-летняя болезнь специфическая выживаемость больных с ОСГМ в зависимости от функционального состояния составила 100% у пациентов с уровнем ИК 80-100%, а в группе больных с ИК 50-70%, соответственно, 36%.

В целом прогноз у данной группы пациентов оказался благоприятнее, чем у детей с ОСГМ, о которых сообщается в доступной научной литературе. Учитывая, что одним из основных фактором влияющих на показатель общей и безрецидивной выживаемости является степень злокачественности опухоли ствола головного мозга, представляется весьма важным правильно интерпретировать клиничко-рентгенологические признаки опухоли, чтобы в дальнейшем стратифицировать пациентов, которым не проводилась верификация опухоли. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о значимости выделения прогностических факторов для опухолей ствола головного мозга у взрослых, таких как индекс Карновского. Важно отметить, что прогностическая ценность этих факторов оставалась значительной, когда пациенты без гистологического подтверждения клиничко-диагноза были исключены из анализа.

### Заключение

Несомненным является тот факт, что для проведения адекватного лечения глиом ствола головного мозга является необходимость морфологического подтверждения диагноза заболелания. При этом, несмотря на относительно

высокую смертность, после стереотаксической биопсии опухоли, отказ от ее выполнения и проведение при этом эмпирического лечения, в первую очередь, злокачественных поражений ствола мозга у взрослых не является благоразумно-адекватной выбранной тактикой специальной терапии в любой клинической ситуации, поскольку глиомы данной локализации представляют собой весьма гетерогенную группу опухолей с совершенно разными клиническими исходами. В то же время, следует подчеркнуть тот факт, что именно стереотаксическая биопсия опухоли ствола головного мозга, необходима как для дифференцировки глиомы высокой степени злокачественности от глиальных и неглиальных новообразований низкой степени клеточной дифференцировки, так и для определения мутационного статуса, поскольку специальное лечение больных отличается среди этих типов опухолей.

Подтверждением этого обстоятельства может служить опубликованный U. Samadani et al. мета-анализ 293 стереотаксических биопсий ствола головного мозга у детей и взрослых. При этом оказалось, что половину поражений ствола головного мозга взрослого человека составили глиомы, 10% — метастазы, а остальные — гематомы, сосудистые мальформации, лимфомы, демиелинизация, кисты, лучевой некроз, абсцессы или васкулиты. В связи с этим, авторы считают, что полученные ими данные позволяют высказаться о том, что нейрорадиологическая диагностика, в частности, неконтрастных поражений ствола головного мозга у взрослых в виде определения глиомы низкой степени злокачественности недостаточна и что необходима именно гистопатологическая диагностика за счет обязательного проведения стереотаксической биопсии [14].

В целом складывается впечатление, что учитывая определенные трудности в получении биопсийных образцов тканей при поражении ствола головного мозга необходимы оптимизация микрохирургических методов для получения адекватного образца ткани и их тестирования с использованием при этом более широкого геномного подхода для улучшения понимания биологии данного типа опухолей с целью последующей разработки на основе полученных данных современных инновационных методов лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дяченко А.А., Субботина А.В., Измайлов Т.Р. и др. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга: (обзор литературы) // Вестник «Российского научного центра рентгенорадиологии». — 2013. — №1.
2. Дяченко А.А., Субботина А.В., Измайлов Т.Р. и др. Выживаемость больных первичными злокачественными новообразованиями центральной нервной системы в Архангельской области в 2000-2011 гг.: популяционное когортное исследование // Вестник «Российского научного центра рентгенорадиологии». — 2013. — №13.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2019.
4. Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А., Даценко П.В. Развитие нейрохирургической службы в России // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. — 2012. — №1.
5. Измаилов Т.Р., Паньшин Г.А., Даценко П.В. Опухоли головного мозга. Общие принципы современной диагностики и лечения // Поволжский Онкологический Вестник. — 2010. — № 3. — С. 9-14.
6. Salmaggi A., Fariselli L., Milanese I. et al. // Journal of Neurology. — 2008. — Vol. 255( Issue 2). — P. 171–177. — doi: 10.1007/s00415-008-0589-0.
7. Reyes-Botero G., Mokhtari K., Martin-Duverneuil N. et al. Adult brainstem gliomas // The Oncologist. 2012. — Vol. 17(3). — P. 388-397. — doi: 10.1634/theoncologist.2011-0335.
8. Guillamo J.S., Monjour A., Taillandier L. et al. Brainstem gliomas in adults: prognostic factors and classification // Brain. — 2001. — Vol. 124(Pt 12). — P. 2528-2539. — doi: 10.1093/brain/124.12.2528.
9. Rineer J., Schreiber D., Choi K. et al. 2010 Characterization and outcomes of infratentorial malignant glioma: A population-based study using the Surveillance Epidemiology and End-Results database // Radiother Oncol. — 2010. — Vol. 95(Issue 3). — P. 321-326. — doi: 10.1016/j.radonc.2010.04.007.
10. Sun-ju Byeon, Jae Kyung Myung, Se Hoon KimSeung-Ki Kim et al. Distinct genetic alterations in pediatric glioblastomas // Child's Nervous System. — 2012. — Vol. 28(Issue 7). — P. 1025–1032. — doi: 10.1007/s00381-012-1773-1.
11. Macy M.E., Macy M.E., Birks D.K. et al. Clinical and molecular characteristics of congenital glioblastoma // Neuro Oncol. — 2012. — Vol. 14(7). — P. 931-941. — doi: 10.1093/neuonc/nos125.
12. Ohgaki H., Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma // Am. J. Pathol. — 2007. — Vol. 170(5). — P. 1445-1453. — doi: 10.2353/ajpath.2007.070011.
13. Rickert C.H., Strater R., Kaatsch P. et al. Pediatric high-grade astrocytomas show chromosomal imbalances distinct from adult cases // Am. J. Pathol. — 2001. — Vol. 158(4). — P. 1525-1532.
14. Samadani U., Judy K.D. Stereotactic brainstem biopsy is indicated for the diagnosis of a vast array of brainstem pathology // Stereotact. Funct. Neurosurg. — 2003. — Vol. 81. — P. 5-9.

Поступила в редакцию 04.02.2020 г.

*V.A. Solodkiy, N.S. Vazhinskaya, G.A. Panshin,  
T.R. Izmailov*

### **Results of combined and integrated treatment of brain stem tumors in adults**

Russian Scientific Center of Roengenoradiology of Russia,  
Moscow

**Objectives:** Analysis results of combined and integrated treatment of brain stem gliomas tumors in adults.

**Materials and methods:** Retrospective analysis was carried out on the basis of clinical material collected from 2010 to 2019 in the radiotherapy clinic of FSBU «RNCRR» of the Ministry of Health of the Russian Federation (RNCRR). A total of 43 people were included in the study. 18 (41.86%) patients underwent surgery or stereotactic biopsy in the first stage of treatment. In the future, all patients underwent remote radiotherapy and/or chemotherapy. According to the results of histologic verification of operated patients, brain gliomas were diagnosed in 100% of cases, with 10 people (23%) showing low grade gliomas (Grade I-II) and 8 (18.6%) showing high grade (Grade III-IV). Evaluation of treatment effectiveness, analysis of general and free survival cumulative disease by Kaplan-Mayer method using IBM SPSS Statistics software.

**Results:** According to the study, the rate of free survival was 48.73 months, and the average general survival time was 51.54 months. Histologic type tumor did not significantly affect the rate of free survival ( $p = 0.417$ ), and the results of general survival were significantly higher in the group of patients with low grade gliomas compared to the group of patients with high grade tumors ( $p = 0.036$ ).

**Conclusion:** Significant clinical factors must be taken into account when planning the treatment of brain stem tumors.

**Key words:** brain stem tumors, combined and complex treatment