

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N13.](#)

Текущий раздел: **Онкология**

Выживаемость больных первичными злокачественными новообразованиями центральной нервной системы в Архангельской области в 2000-2011 гг.: популяционное когортное исследование.

Дяченко А.А.¹, Субботина А.В.¹, к.м.н., с.н.с. Измайлов Т.Р.², Глухарева Н.А.¹, д.м.н. Красильников А.В.^{1,3}, проф. Гржибовский А.М.^{1,4}, д.м.н., проф. Вальков М.Ю.^{1,3}

¹ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск.

²ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», г. Москва.

³ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск.

⁴Норвежский Институт общественного здравоохранения, г. Осло 2.

Адрес документа для ссылки:

http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/dyachenkoa_v13.htm

Статья опубликована 30 июня 2013 года.

Контактная информация:

Дяченко Андрей Андреевич - лаборант

Рабочий адрес: 163061 г. Архангельск, пр. Троицкий, 51, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»

+79115940000, kafluchdiag@yandex.ru

Субботина Анна Владимировна - аспирант

Рабочий адрес: 163061 г. Архангельск, пр. Троицкий, 51, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»

+79214887700, anna.v.subbotina@gmail.com

Измайлов Тимур Раисович – к.м.н., с.н.с.

Рабочий адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «Российский Научный Центр Рентгенорадиологии»

тел. +7-(495)-333-54-30, T-izm@mail.ru

Глухарева Наталья Александровна - ассистент

Рабочий адрес: 163061 г. Архангельск, пр. Троицкий, 51, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»

+79212993523, slo-slo@rambler.ru

Красильников Андрей Валентинович – д.м.н., профессор, главный врач

ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»

Рабочий адрес: 163061 Архангельск, пр. Обводный канал, 145А, ГБУЗ АО

«Архангельский клинический онкологический диспансер»

+78182276470, directorkav@gmail.com

Гржибовский Андрей Мечиславович – старший советник Норвежского

института общественного здоровья, профессор университета Тромсе, Норвегия.

Рабочий адрес: Marcus Thranes str. 2, Postbox 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway,

Norwegian Institute of Public Health, andrej.grjibovski@gmail.com

Контактное лицо: Вальков Михаил Юрьевич – д.м.н., профессор

163001 Архангельск, пр. Советских космонавтов, 177-53

Телефон +79115545795, m.valkov66@gmail.com

Резюме

Цель. Провести анализ выживаемости больных первичными опухолями центральной нервной системы (ПО ЦНС) в Архангельской области (АО) в 2000-2011 гг. и оценить роль факторов прогноза на основании данных Архангельского областного канцер-регистра (АОКР).

Материалы и методы. Из базы данных АОКР были извлечены данные обо всех случаях ПО ЦНС, кодированные С70–С72. Рабочая база данных включала переменные: пол, дата рождения, район проживания, дата установления диагноза, диагноз согласно МКБ-10, морфологический тип опухоли, клиническая стадия, состояние на конец года, дата смерти, причина смерти. Опухолеспецифическая выживаемость была рассчитана с помощью метода Каплана-Майера с определением различий с помощью лог-рангового критерия. Анализ влияния изучаемых факторов на выживаемость проведен с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета при ГБОУ ВПО СГМУ.

Результаты. Одно-, 5-летняя выживаемость и медиана выживаемости для всей выборки (n=784) составили 48,1% (95% доверительный интервал (ДИ): 44,5-51,6), 31,5% (95% ДИ: 28,0-35,1) и 10,6 (95% ДИ: 8,7-14,1) месяцев соответственно. Обнаружены значимые различия в выживаемости больных ПО ЦНС по ряду исходных факторов. В модели пропорциональных рисков Кокса значимыми независимыми

негативными предикторами выживаемости были: возраст старше 19 лет (отношения рисков (ОР) 2,02; 2,82; 5,50 для возрастных групп 20-39; 40-59 и 60+ лет), мужской пол (ОР 1,27), проживание в сельской местности (ОР 1,31), отсутствие морфологического подтверждения (ОР 1,22). В регрессионной модели, включавшей только гистологически подтвержденные случаи глиом головного мозга (n=393), значимое негативное влияние на прогноз оказала также III-IV степень злокачественности по ВОЗ (ОР 2,44), позитивное – использование хирургического (ОР 0,21) и химиолучевого лечения (ОР 0,24) по сравнению с отсутствием лечения.

Заключение. Популяция больных ПО ЦНС в АО существенно не отличается по выживаемости и влияющим на нее факторам от таковой в развитых странах.

Ключевые слова: первичные опухоли ЦНС, выживаемость, факторы прогноза.

Survival of patients with primary malignant tumors of the central nervous system in the Arkhangelsk region, Russia, 2000-2011: a population-based cohort study.

Dyachenko A.A.¹; Subbotina A.V.¹; Izmailov T.R.², Ph.D.; Glukhareva N.A.¹; Krasilnikov A.V.^{1,3}, MD; Grjibovski A.M.^{1,4}, MD, prof; Valkov M.Y.^{1,3}, MD, prof.

¹Northern State Medical University, 163061, Troitsky Ave, 51, Arkhangelsk, Russia

²Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, 117997, Profsoyuznaya str. 86, Moscow, Russia

³Arkhangelsk Clinical Oncology Hospital, 163061 Obdodny canal av. 145A, Arkhangelsk, Russia

⁴Norwegian Institute of Public Health, Marcus Thranes str. 2, Postbox 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway

Summary

Objective. To analyze survival of patients with primary tumors (PT) of the central nervous system (CNS) in the Arkhangelsk region in 2000-2011 and to study factors associated with the survival using the data from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry (ARCR).

Materials and methods. Data on all cases of PT CNS with ICD-10 codes C70–C72 were obtained from the ARCR. The database contained data on gender, date of birth, place of residence, data of diagnosis, ICD code, morphological type of tumor, stage, status at the end of the year, date of death, cause of death. Tumor-specific survival was calculated using

Kaplan-Maier survival analysis. Differences between survival curves were assessed using log-rank test. Independent effects of the studied factors were assessed using Cox proportional hazard analysis. The study was approved by the ethical committee of the Northern State Medical University.

Results. One- and five- years survival and the median survival for the full sample (n=784) were 48.1% (95% Confidence Interval (CI): 44.5-51.6), 31.5% (95% CI: 28.0-35.1) and 10.6 (95% CI: 8.7-14.1) months, respectively.

In multivariable Cox regression, age-groups 20-39 years (HR=2.02), 40-49 years (HR=2.82), and 60+ years (HR=5.50) had higher risk of death compared to those aged below 20 years. Men (HR=1.27), rural residence (HR=1.31) and the absence of the morphological confirmation of the tumor (HR=1.22) were also associated with the survival. In the model that included only histologically confirmed gliomas (n=393), stages III-IV (HR=2.44) were associated with shorter survival. The use of surgical treatment (HR=0.21) and radiotherapy (HR=0.24) were significantly associated with survival compared to no treatment.

Conclusion. The population of patients with PT CNS in the Arkhangelsk region has similar survival to what has been reported from developed countries.

Keywords: *primary CNS tumors, survival, prognostic factors.*

Оглавление:

Введение

Материалы и методы

Результаты

Обсуждение

Список литературы

Введение

Первичные опухоли центральной нервной системы (ПО ЦНС), объединяющие под этим термином опухоли сосудистой оболочки головного мозга (код C70 по Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ 10)), головного (C71 в МКБ 10) и спинного мозга (C72 в МКБ 10) представляют собой возрастающую по значимости проблему современной онкологии. Заболеваемость ПО ЦНС имеет тенденцию к росту повсеместно, в странах Западной Европы и Северной Америке составляя в настоящее время 6-19

случаев на 100 тысяч мужского и 4-18 случаев на 100 тысяч женского населения [2, 20]. В недавно опубликованном сборнике МНИОИ им. Герцена [3] впервые содержались сведения о динамике заболеваемости опухолями головного и спинного мозга (C71-72) за последние 10 лет в России, также свидетельствовавшие о росте частоты этой группы заболеваний. В Архангельской области (АО) России стандартизированные (мировой стандарт) показатели заболеваемости ПО ЦНС в 2000 и 2011 гг. составили 5,61 и 6,20 на 100 тысяч мужского и 4,48 и 4,78 на 100 тысяч женского населения [1].

Гистологически, согласно классификации ВОЗ, 2007, насчитывается 87 вариантов ПО ЦНС, существенно отличающихся друг от друга клиническим поведением и прогнозом [15]. Наиболее распространены нейроэпителиальные опухоли головного мозга, и именно при этих ПО ЦНС прогноз выживаемости, согласно опубликованным регистровым данным, наименее благоприятный. Так, при глиобластомах, составляющих до 40% ПО ЦНС [2, 21], по данным популяционных регистров, 5-летняя выживаемость не превышает 10% [17, 20]. При других морфологических вариантах выживаемость несколько выше, однако, более 5 лет, как правило, живут не более половины больных [11, 21]. Исключение составляют редкие олигодендроглиальные анапластические опухоли с коделецией локуса 1p/19q, адекватное лечение которых, включающее хирургическое удаление, лучевую терапию и химиотерапию по схеме PCV, приводит к более чем 50%-й 10-летней выживаемости [31].

Важными факторами прогноза выживаемости при ПО ЦНС, кроме того, являются размер опухоли, возраст и состояние пациента, его социально-экономический статус, а также объем хирургической резекции и, в случаях опухолей высокой злокачественности, применение лучевой и химиотерапии [12, 16]. На основе регрессионной модели созданы прогностические модели [5, 10, 13, 19], позволяющие сделать прогноз 2- и 5-летней выживаемости больного с учётом этих факторов. Однако эти модели созданы на основании выборок больных из клинических исследований, в которые больные отбираются по достаточно жёстким критериям.

Возможность оценки выживаемости *всей* популяции больных на определённой территории, дают раковые регистры. В регистрах прослеживается судьба каждого больного от момента начала заболевания до смерти. Канцер-регистры в некоторых странах существуют несколько десятилетий [6, 28], это позволяет

оценить как эпидемиологические показатели, так и показатели выживаемости с течением времени. Такие анализы дают реалистичную картину состояния выживаемости при определённой патологии. При ПО ЦНС регистровые исследования проводились в ряде стран и в рамках континентальных регистров [16, 22].

В России исследований по выживаемости больных при ПО ЦНС на основании данных раковых регистров опубликовано не было. Это, в первую очередь, связано с тем, что регистровое дело в нашей стране находится на стадии становления. В Архангельской области региональный канцер-регистр (АОКР) создан в 1993 году, его качество было подтверждено международным аудитом [30], это позволяет проводить популяционные исследования выживаемости.

Цель исследования: провести анализ выживаемости больных ПО ЦНС в АО в 2000-2011 гг. и оценить роль факторов прогноза на основании данных АОКР.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Материалы и методы

Из базы данных АОКР были извлечены анонимизированные данные обо всех случаях злокачественных новообразований головного мозга (C71.0–C71.9), менингеальных оболочек (C70.0–C70.9), спинного мозга, черепных нервов и других частей центральной нервной системы (C72.0–C72.9) в Архангельской области в 2000-2011 годах. Согласно правилам Международной ассоциации по изучению рака (МАИР) [7], в анализ были включены только первые случаи первичных злокачественных новообразований для данной локализации, за исключением случаев с разной гистологической картиной. База данных содержала следующие переменные: пол, дата рождения, район проживания, дата установления диагноза, диагноз согласно МКБ-10, морфологический тип опухоли, клиническая стадия, состояние на конец года, дата смерти, причина смерти.

Процесс создания выборки для анализа был описан ранее [1], но коротко может быть представлен следующим образом. После исключения случаев метастазов, эпителиальных опухолей, саркомы и двойных записей, выборка составила 858 случаев злокачественных новообразований, диагностированных с 1 января 2000 года по 31 декабря 2011 года в Архангельской области и Ненецком автономном округе. Были также, кроме того, исключены 74 наблюдений, в которых дата

смерти и установления диагноза совпадали, то есть диагноз был выставлен по сертификатам смерти. В таких случаях оценка выживаемости и влияющих на нее факторов невозможна.

Таким образом, всего в анализ выживаемости включено 784 наблюдений. Опухолеспецифическая выживаемость для всей выборки и отдельных групп пациентов была рассчитана путем построения таблиц дожития и графически представлена графиками с помощью метода Каплана-Майера. Различия в выживаемости при разделении по доступным в базе данных регистра исходным факторам больного, опухоли, методов лечения были определены лог-ранговым методом. Для анализа степени влияния на выживаемость исходных факторов, нами была использована регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Для полной базы данных (все 784 наблюдений) была построена модель выживаемости, включающая в себя в качестве предикторов возраст, пол, место жительства и наличие морфологического подтверждения. Также была построена модель, включающая в себя в качестве предиктора степень злокачественности опухоли I-IV, присвоенная опухолям на основании критериев ВОЗ [15]. Эта выборка включала в себя только гистологически подтвержденные случаи ПО ЦНС. Для анализа данных была использована статистическая программа Stata 12.0. (Stata Corp, USA).

На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета при ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) Минздрава» от 08.02.2012, протокол №3.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Результаты

Показатели кумулятивной выживаемости для всех больных ПО ЦНС в Архангельской области за анализируемый период составили: однолетняя – 48,1% (95% доверительный интервал (ДИ) 44,5-51,6%), пятилетняя - 31,5% (ДИ 28,0-35,1%). Медиана выживаемости для всей когорты составила 10,6 (ДИ 8,7-14,1) месяцев (рис. 1).

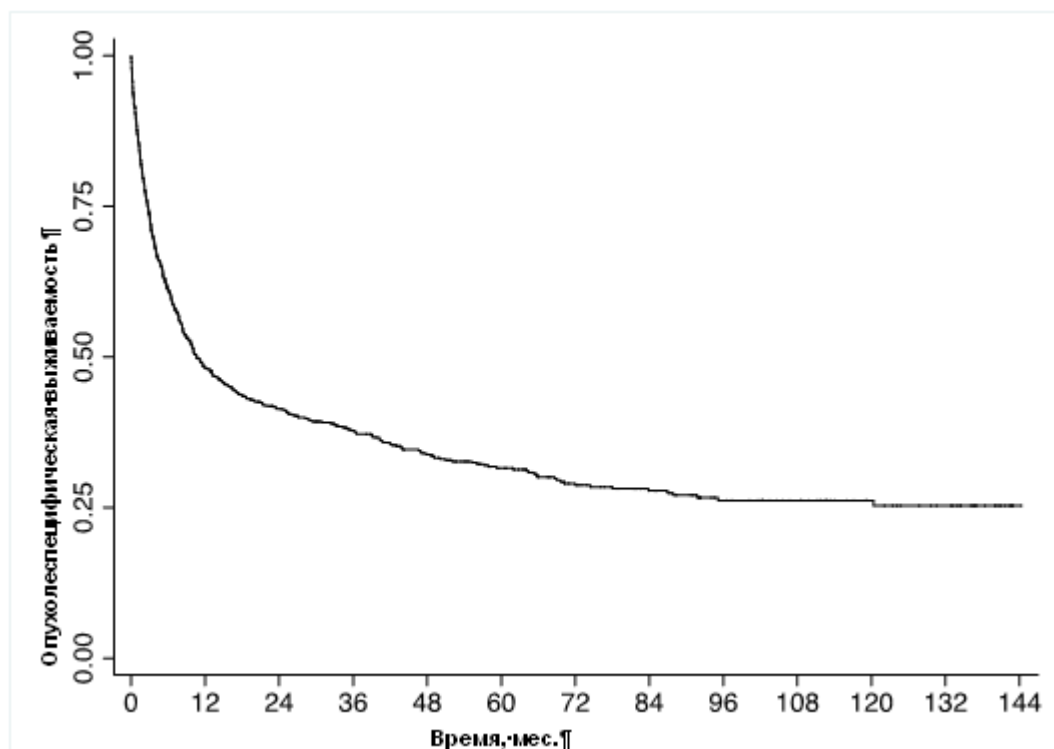


Рис. 1. Опухольспецифическая выживаемость пациентов злокачественными новообразованиями ЦНС (N=784) в Архангельской области в 2000-2011 годах.

Более года были живы 47,6% (95% ДИ: 42,6-52,5) больных ПО ЦНС женского пола, для мужчин этот показатель составил 48,6% (95% ДИ: 43,4-53,7). Пятилетняя выживаемость у женщин была незначимо выше, чем у мужчин, и составила 34,2% (95% ДИ: 29,2-39,3) против 28,6% (95% ДИ: 23,7-33,8). Статистически значимых различий в опухолевоспецифической выживаемости больных ПО ЦНС по полу не зарегистрировано, лог-ранговый критерий $p=0,28$ (рис. 2).

log rank, $p=0,28$

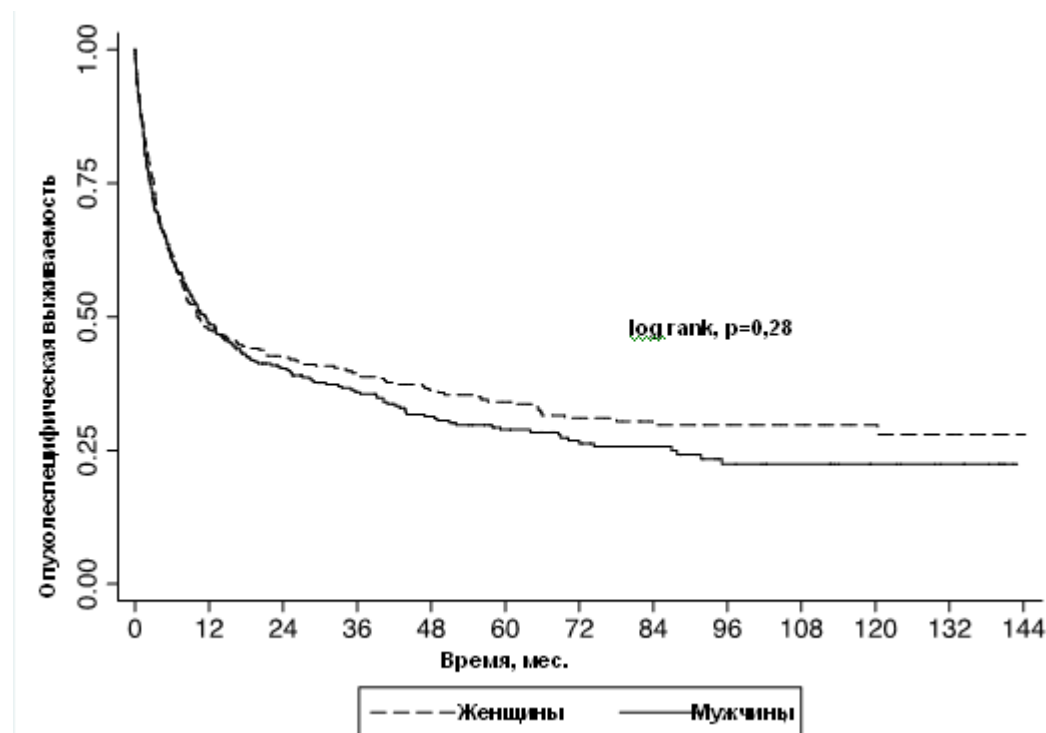


Рис. 2. Выживаемость больных злокачественными опухолями ЦНС в Архангельской области в 2000-2011 годах в зависимости от пола (n=784).

Показатели выживаемости существенно различались в зависимости от возраста. Пациенты младше 20 лет имели значимо более высокую выживаемость, чем в более старших группах; пациенты в группе старше 60 лет имели худшую выживаемость (лог-ранговый критерий $p < 0,001$) (рис. 3). Однолетняя выживаемость пациентов 0-19 лет составила 74,4% (95% ДИ: 62,8-82,9), что намного превысило однолетнюю выживаемость для больных старше 20, равную 45,2% (95% ДИ: 41,4-48,9). Пятилетняя выживаемость пациентов младше 20 лет также существенно превысила таковую для больных 20 лет и старше - 67,1% (95% ДИ: 54,4-77,0) против 27,6% (95% ДИ: 24,0-31,3), соответственно.

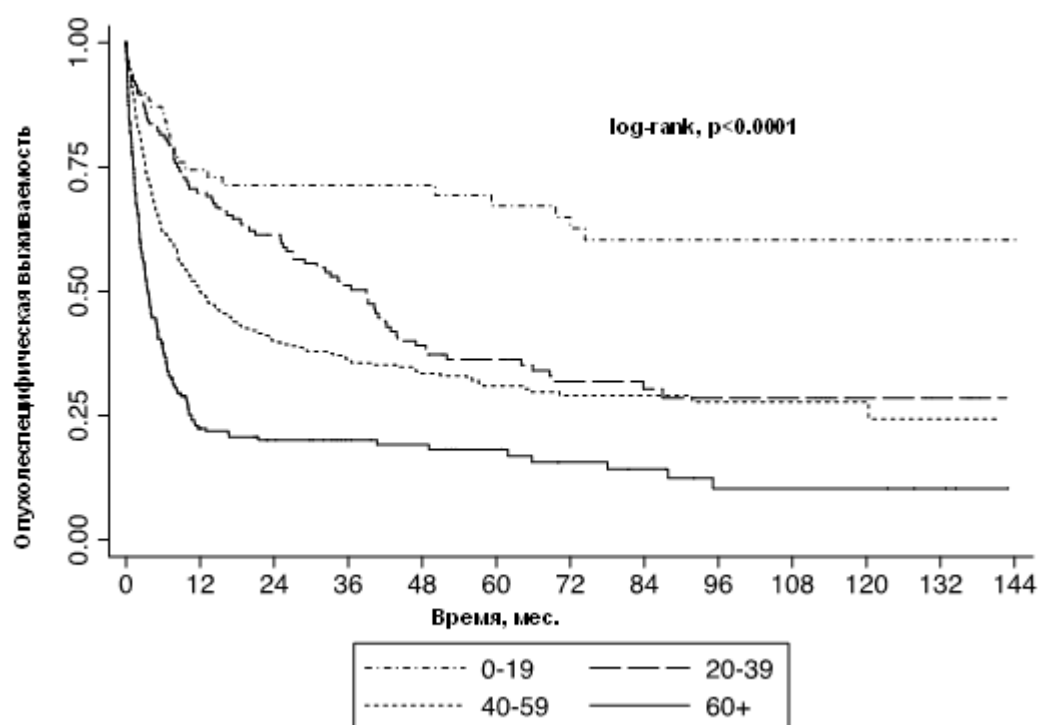


Рис. 3. Выживаемость пациентов злокачественными опухолями ЦНС в Архангельской области в 2000-2011 годах в разных возрастных группах (n=784).

Выживаемость пациентов с определенной морфологической картиной опухоли была статистически значимо выше, чем при отсутствии морфологического подтверждения. Значимая разница в выживаемости пациентов (лог-ранг тест $p < 0,001$) была выявлена при сравнении по гистологическому типу опухоли (рис. 4). Выживаемость больных с опухолями сосудистой оболочки была значительно выше, чем у пациентов с глиальными опухолями.

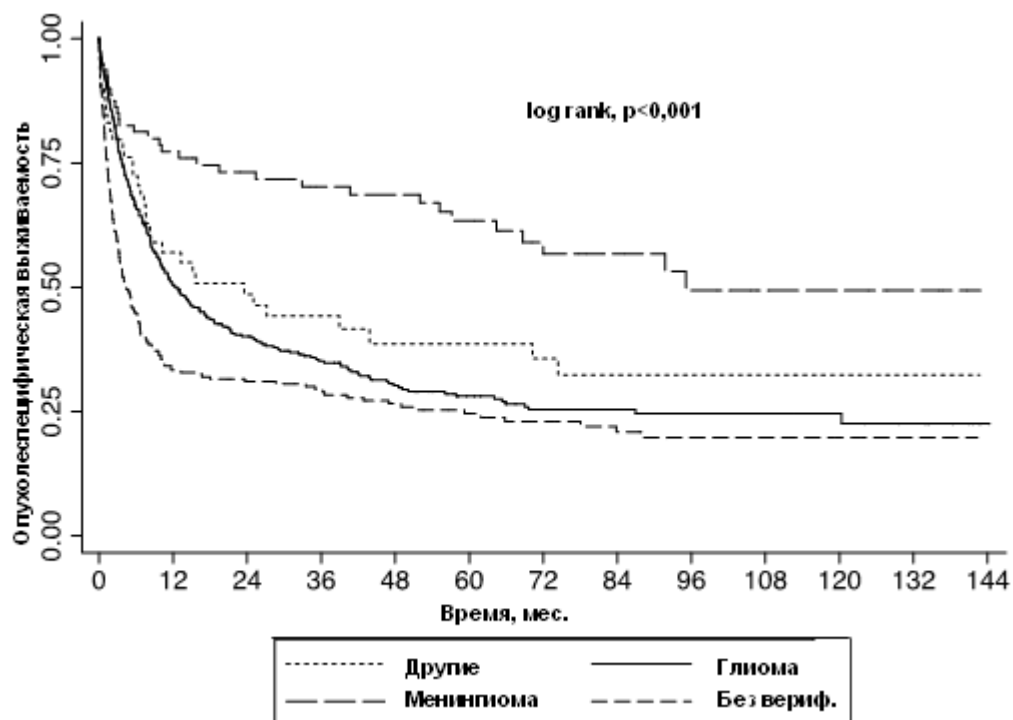


Рис. 4. Выживаемость больных первичными злокачественными опухолям ЦНС в Архангельской области в 2000-2011 годах (n=784) в зависимости от гистологического варианта опухоли.

При сравнении больных ПО ЦНС без морфологического подтверждения (их было зарегистрировано всего 261 (33%)) с таковыми при наличии гистологической верификации опухоли обнаружены статистически значимые ($p < 0,001$) различия по среднему возрасту – 56,3 (стандартное отклонение (SD) 18,2) против 46,0 (SD 18,9) лет соответственно. Кроме того, неподтвержденные морфологически случаи значительно чаще (в 58% наблюдений) не содержали сведений о конкретной локализации опухоли и были кодированы С71.0. Для сравнения, морфологическое подтверждение было в наличии в 79% случаев опухолей, локализованных в больших полушариях головного мозга, в 75% случаев опухолей мозжечка и ствола мозга, и в 67% опухолей выходящих за пределы одной из указанных локализаций. По другим исходным характеристикам, доступным в базе данных регистра, различий обнаружено не было. Наиболее высокими показатели выживаемости по данным регистра были при локализации опухоли в мозжечке и полушариях большого мозга. Наихудший прогноз выживаемости обнаружен при опухолях без уточненной

локализации, занимавших несколько анатомических областей и локализованных в стволе мозга (рис. 5).

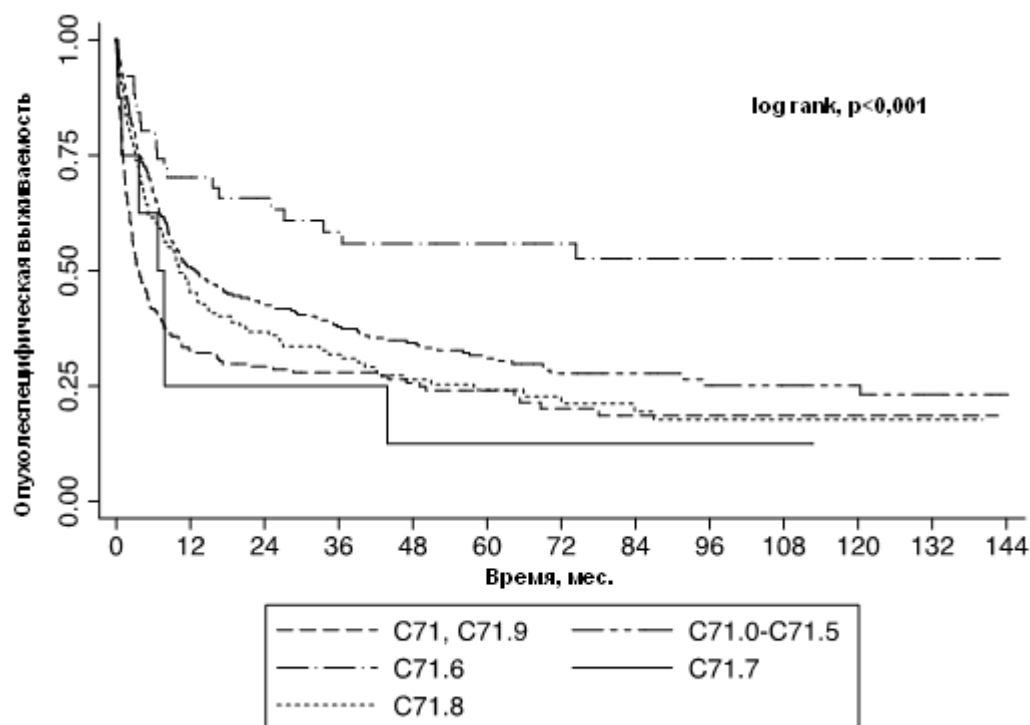


Рис. 5. Выживаемость больных первичными злокачественными опухолями ЦНС в Архангельской области в 2000-2011 годах (n=784) в зависимости от локализации опухоли. Кодировка локализации опухоли (МКБ 10): C.71 – без указания, C71.9 – локализация не уточнена, C71.0-5 – большие полушария и желудочки, C71.6 – мозжечок, C71.7 – ствол мозга, C71.8 – выходящая за пределы одной локализации

Суммарная статистика выживаемости в зависимости от пола, возраста, наличия морфологического подтверждения, типа опухоли и степени злокачественности опухоли представлена в таблице 1.

Таблица 1. Основные показатели выживаемости пациентов злокачественными опухолями ЦНС в Архангельской области в 2000-2011 годах

Опухолеспецифическая выживаемость	1-летняя		5-летняя		Медиана	
	(%)	95% ДИ	(%)	95% ДИ	мес.	95% ДИ
Общая	48,1	44,5- 51,6	31,5	28,0- 35,1	10,6	8,7- 14,1
Мужчины	48,6	43,4- 53,7	28,6	23,7- 33,8	11,4	8,4- 15,6
Женщины	47,6	42,6- 52,5	34,2	29,2- 39,3	10,1	8,1- 16,6
0-19 лет	74,4	62,8- 82,9	67,1	54,4- 77,0	-	-
20-39 лет	69,9	61,5- 76,8	36,7	28,1- 45,2	39,0	26,0- 43,9
40-59 лет	49,7	44,1- 55,0	31,0	25,7- 36,4	11,9	9,0- 17,1
60+ лет	22,4	17,0- 28,3	18,2	12,9- 24,1	3,6	2,7-5,0
Морфология определена	55,3	50,8- 59,5	34,8	30,4- 39,4	17,2	13,0- 25,1
Морфология отсутствует	33,3	27,5- 39,2	24,6	19,0- 30,5	4,4	3,2-6,2
Глиомы	50,3	45,0- 55,3	28,0	23,1- 33,1	12,2	9,8- 16,3
Менингиомы	77,3	66,4- 85,1	63,4	51,0- 73,4	95,1	-
Локализация не уточнена	32,8	26,2- 39,5	24,1	17,9- 30,7	3,7	2,6-5,3
Большие полушария	50,8	44,7- 56,5	31,0	25,3- 37,0	12,9	9,3- 20,1
Мозжечок	70,2	55,5- 80,9	55,9	40,4- 68,8	-	-
Ствол	25,0	3,7- 55,8	12,5	0,7- 42,3	6,7	0,3- 43,9

Выходящие за пределы одной локализации	45,3	37,7-52,5	24,1	17,3-31,7	10,2	7,5-13,3
--	------	-----------	------	-----------	------	----------

Для полной выборки, включавшей в себя 784 наблюдений, была построена значимая ($p < 0,001$) пропорциональная модель выживаемости Кокса (таблица 2). Значимыми предикторами выживаемости были возраст, пол, место жительства (город или село), а также наличие или отсутствие морфологического подтверждения опухоли. Опухолеспецифическая выживаемость больных ПО ЦНС статистически значимо снижалась с возрастом. Мужской пол и проживание в сельской местности были предикторами более низкой выживаемости. Для мужчин скорректированное отношение рисков (ОР) равнялось 1,27 (95% ДИ: 1,07–1,52). Для пациентов, проживающих в сельской местности, скорректированное ОР составило 1,31 (95% ДИ: 1,08-1,58). Также значимым предиктором более низкой выживаемости было отсутствие морфологического подтверждения опухоли (грубое ОР = 1,62, скорректированное ОР = 1,22).

Таблица 2. Анализ факторов прогноза выживаемости больных ПО ЦНС: пропорциональная модель Кокса для полной выборки (n=784).

Предиктор		ОР грубое	95% ДИ	ОР скоррект.	95% ДИ
Возраст, лет	0-19	1		1	
	20-39	1,99	1,28-3,09	2,02	1,30-3,13
	40-59	2,69*	1,78-4,03	2,82*	1,87-4,24
	60+	5,14*	3,39-7,78	5,50*	3,59-8,45
Пол	женщины	1		1	
	мужчины	1,10	0,93-1,31	1,27	1,07-1,52
Место жительства	город	1		1	
	село	1,08	0,90-1,30	1,31	1,08-1,58
Морфологическое подтверждение	есть	1		1	
	нет	1,62	1,35-1,94	1,22	1,01-1,48

* Уровень значимости $p < 0,001$

Степень злокачественности опухоли (ВОЗ Grade I-IV) считается одним из основных признаков прогноза выживаемости при ПО ЦНС. Для того чтобы оценить влияние степени злокачественности на выживаемость пациентов, мы отобрали из базы данных все случаи нейроэпителиальных опухолей, степень злокачественности которых представлялось возможным определить на основании данных гистологического исследования (табл. 3). Менингеальные опухоли и опухоли других отделов ЦНС в модель включены не были.

Таблица 3. Распределение первичных нейроэпителиальных опухолей головного мозга в популяции Архангельской области в 2000-2011 гг. по степени злокачественности (Grade) согласно классификации ВОЗ

Код	Название	ВОЗ Grade	N	%
9380/3	Злокачественная глиома	II-IV	15	3,4
<i>Астроцитомы</i>				
9421/1	Пилоцитарная астроцитома	I	2	0,4
9424/3	Плеоморфная ксантоастроцитома	II	4	0,9
9400/3	Диффузная астроцитома	II	139	31,1
9410/3	Протоплазматическая астроцитома	II	6	1,3
9411/3	Гемистоцитарная астроцитома	II	2	0,4
9420/3	Фибриллярная астроцитома	II	7	1,6
9401/3	Анапластическая астроцитома	III	25	5,6
9440/3	Глиобластома	IV	155	34,7
9441/3	Гигантоклеточная глиобластома	IV	2	0,4
9442/3	Глиосаркома	IV	9	2,0
9460/3	Олигодендробластома	IV	1	0,2
<i>Олигодендроглиальные опухоли</i>				
9450/3	Олигодендроглиома	II	25	5,6
9451/3	Анапластическая олигодендроглиома	III	6	1,3
<i>Эпендимальные опухоли</i>				
9391/3	Эпендимома	II	15	3,4
9392/3	Анапластическая эпендимома	III	11	2,5

<i>Опухоли сосудистого сплетения</i>				
9390/3	Карцинома сосудистого сплетения	III	1	0,2
<i>Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли</i>				
8680/1	Параганглиома	I	1	0,2
<i>Опухоли пинеальной области</i>				
9362/3	Пинеобластома	IV	1	0,2
<i>Эмбриональные опухоли</i>				
9470/3	Медуллобластома	IV	14	3,1
9472/3	Медулломиобластома	IV	1	0,2
9473/3	Примитивная нейроэктодермальная опухоль	IV	1	0,2
9490/3	Ганглионейробластома ЦНС	IV	1	0,2
9500/3	Нейробластома ЦНС	IV	1	0,2
9502/3	Тератоидная медуллоэпителиома	IV	2	0,4
Всего			447	100,0

Таким образом, степень злокачественности представилось возможным определить для 432 случаев нейроэпителиальных опухолей. Еще 15 гистологически подтвержденных случаев нейроэпителиальных ПО ЦНС не содержали уточнения о степени злокачественности. При анализе распределения по указанному критерию обнаружено, что наиболее высокой была доля опухолей II степени злокачественности: она составила 46% (n=198), что лишь незначительно превысило долю опухолей IV степени злокачественности, составлявшей 44% (n=188). Опухоль первой степени злокачественности определялась у 3 больных, менее в чем 1% случаев, анапластические глиомы (Grade III) были выявлены у 10% (n=43) больных.

Дальнейший анализ выживаемости проведен на 393 случаях глиом, зарегистрированных не по свидетельствам о смерти. Опухолеспецифическая выживаемость закономерно снижалась пропорционально повышению степени злокачественности опухоли (лог-ранг тест $p < 0,001$, рис. 6).

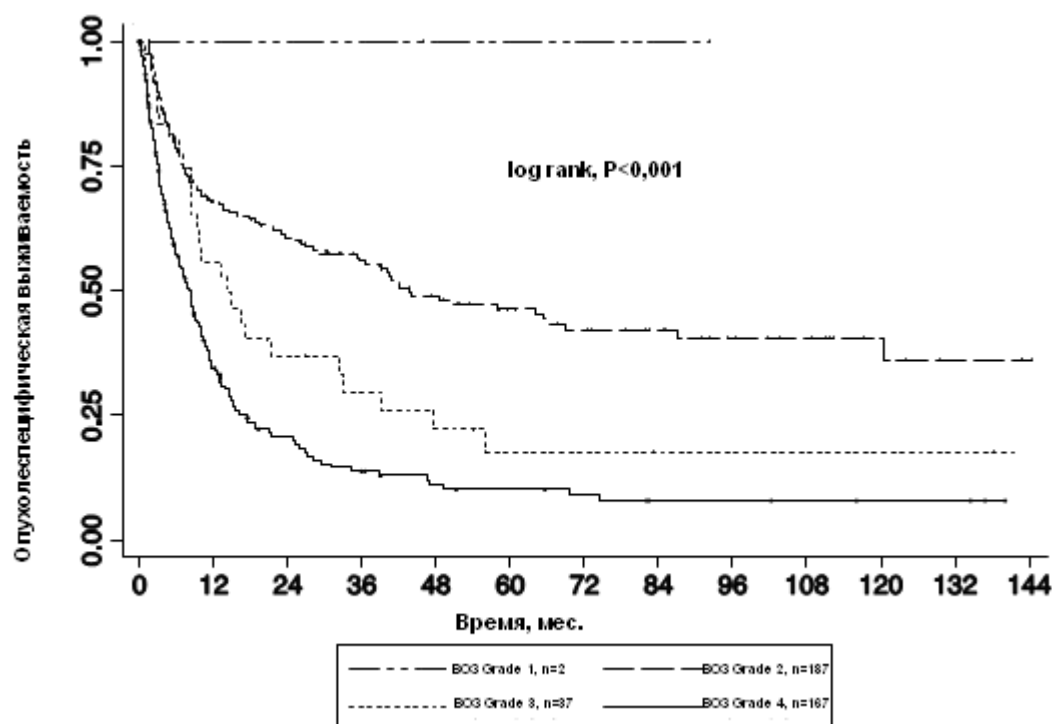


Рис. 6. Выживаемость пациентов злокачественными опухолями ЦНС (n=393) в Архангельской области в 2000-2011 годах в зависимости от степени злокачественности опухоли (Grade 1-4) по ВОЗ.

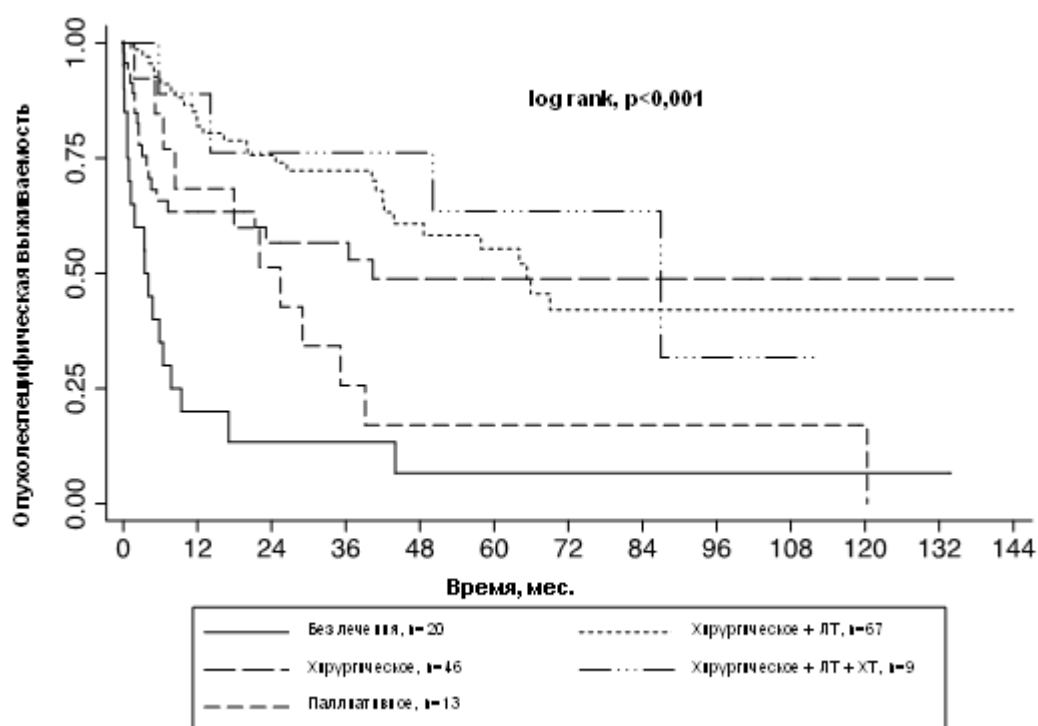
Одно- и пятилетняя выживаемость значительно различались в зависимости от степени злокачественности опухоли, определенной для нейроэпителиальных опухолей согласно классификации ВОЗ. Так, для степени злокачественности I (Grade I), представляющей наиболее доброкачественное течение опухоли, выживаемость пациентов по нашим данным составила 100%. При гистопатологическом строении опухолей, соответствовавшем G4, 5-летняя выживаемость составила 7,9% (табл. 4).

Таблица 4. Выживаемость пациентов в зависимости от степени злокачественности опухоли

Степень злокачественности ВОЗ	1-летняя (%)	95% ДИ	5-летняя (%)	95% ДИ	Медиана (мес.)	95% ДИ
Grade 1	100,0	-	100,0	-	-	-
Grade 2	66,2	58,9-72,6	46,7	38,6-54,3	43,8	29,0-87,0

Grade 3	54,5	36,0- 69,7	15,5	5,1- 31,2	14,3	8,3- 32,4
Grade 4	34,5	27,2- 42,0	10,2	5,7- 16,1	7,9	5,8-9,9

Данные о проведенном лечении отсутствовали в базе данных регистра для 56 пациентов с глиомой из 393 (14%). Среди оставшихся для анализа больных 38 человек (10%) специального лечения не получили. Хирургическое и лучевое лечение в последовательной комбинации было проведено 30% (n=119), только хирургическое - 27% (n=105). Сочетание хирургического, лучевого лечения и химиотерапии зарегистрировано у 8% (n=31) пациентов с глиомой. Лучевое лечение, значительно реже химиотерапия, либо их сочетание (паллиативное консервативное лечение) было проведено 11% (n=44) пациентов. Выживаемость больных глиомами низкой и высокой степени злокачественности в зависимости от типа и объема проведенного лечения представлена на рисунках 7 и 8



соответственно.

Рис.7. Выживаемость пациентов с диагнозом глиома Grade 2 (n=187) в Архангельской области в 2000-2011 годах в зависимости от проведенного лечения.

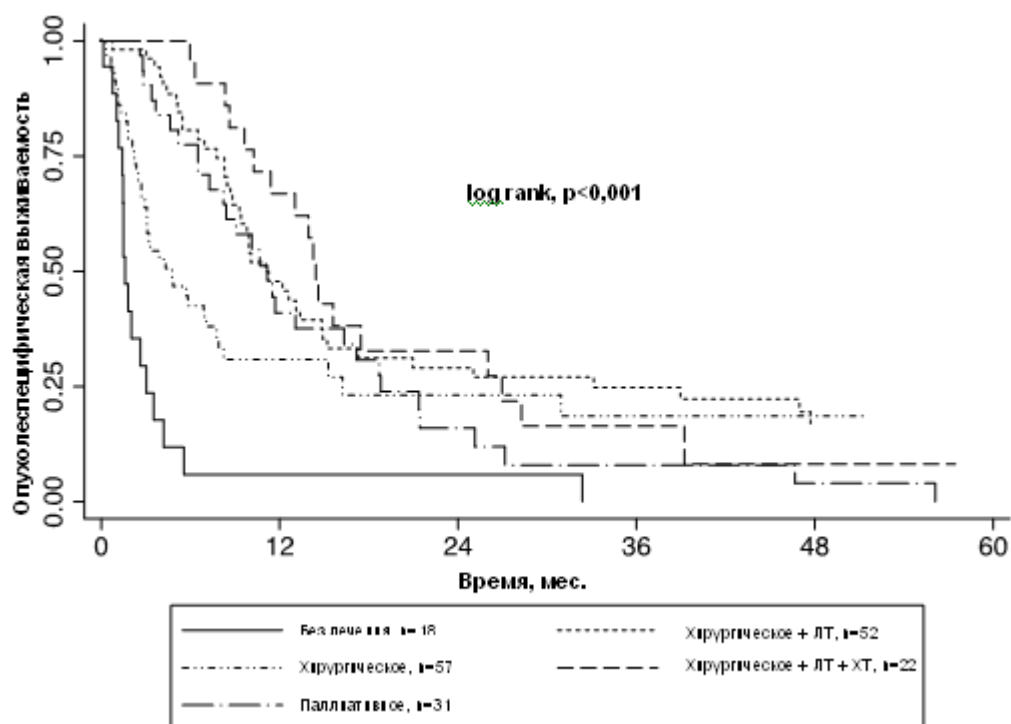


Рис. 8. Выживаемость пациентов с диагнозом глиома grade 3-4 (n=204) в Архангельской области в 2000-2011 годах в зависимости от проведенного лечения.

Медианы выживаемости больных глиомами низкой и высокой злокачественности в зависимости от вида лечения представлены в табл. 5

Таблица 5. Медиана выживаемости для больных глиомами головного мозга в зависимости от степени злокачественности (ВОЗ Grade) и типа проведенного лечения

Тип лечения	Grade 2		Grade 3-4	
	Медиана	95% ДИ	Медана	95% ДИ
Не проводилось	3,5	0,7 – 7,7	1,6	1,2 – 3,0
Хирургическое + лучевое	65,3	42,2 – 84,4	11,0	8,8 – 14,9
Хирургическое	40,4	5,4 – 76,2	4,8	2,9 – 7,9
Хирургическое + лучевое + химиотерапия	87,0	5,8 – 192,1	14,4	10,3 - 26,0
Паллиативное	25,4	6,5 – 39,2	11,2	7,3 – 17,2

консервативное				
----------------	--	--	--	--

На основании полных данных о 393 случаях гистологически верифицированных нейроэпителиальных опухолей с выживаемостью, не равной 0, была построена значимая ($p < 0,001$) пропорциональная модель выживаемости Кокса, включающая в себя следующие предикторы (уровень значимости $p < 0,05$): возраст пациента на момент диагноза, место жительства (город или село), степень злокачественности опухоли и вид лечения. В таблице 6 представлены грубые и скорректированные показатели ОР с доверительными интервалами для значимых предикторов выживаемости.

Таблица 6. Анализ факторов прогноза выживаемости больных гистологически подтвержденными нейроэпителиальными опухолями: пропорциональная модель Кокса (n=393)

Факторы	Предиктор	ОР грубое	95% ДИ	ОР скоррект.	95% ДИ
Возраст	0-19	1,00		1,00	
	20-39	2,00	1,28-3,09	3,39	1,59-7,19
	40-59	2,69	1,79-4,04	7,18	3,44-14,97
	60+	5,14	3,40-7,78	13,52	6,21-29,39
Место жительства	город	1,00		1,00	
	село	1,08	0,90-1,30	1,58	1,19-2,12
ВОЗ Grade	I-II	1,00		1,00	
	III-IV	2,48	1,92-3,21	2,44	1,82-3,27
Тип лечения	Не проводилось	1,00		1,00	
	Хирургическое	0,39	0,31-0,49	0,21	0,14-0,31
	Консервативное	0,59	0,43-0,81	0,24	0,15-0,39

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Обсуждение

В настоящей работе, по нашему представлению, впервые в России, проведен *популяционный* анализ выживаемости больных первичными опухолями ЦНС в Архангельской области за период с 2000 по 2011 гг. на основе данных регионального канцер-регистра. В целом, выживаемость больных ПО ЦНС в Архангельской области находится на низком уровне, медиана выживаемости для всей когорты составила 10,7 (95% ДИ: 8,8-14,1) месяцев, 5-летняя выживаемость - 31,5% (95% ДИ: 28,0-35,1). В то же время, это вполне согласуется с данными других исследований. Так, например, показатель 5-летней выживаемости при опухолях головного мозга и других отделов ЦНС по данным регистра SEER [11] составляет 24,8%, при злокачественных опухолях ЦНС в Англии и Уэльсе – 20% [18].

Существенной особенностью ПО ЦНС является то, что при всей немногочисленности они являются еще и довольно разнородной категорией новообразований. Это подтверждает анализ факторов прогноза выживаемости, доступных в базе данных канцер-регистра, осуществленный в этой статье. Значимо на прогноз выживаемости влияли возраст, локализация новообразования, наличие или отсутствие морфологического подтверждения, а при его наличии – конкретный гистологический вариант опухоли.

Гистологическое подтверждение диагноза ПО ЦНС иногда бывает довольно затруднительно. Так, согласно отчету CBTRUS, США, только около 67% всех впервые выявленных опухолей головного мозга в 2004-2008 гг. имели гистологическое подтверждение, причем среди доброкачественных опухолей эта пропорция снижалась до 56% [8]. Частота гистологического подтверждения диагноза даже в развитых странах варьирует в пределах 56-87% [4, 14]. В нашем исследовании пропорция больных с морфологически подтвержденным диагнозом составляла 67%. Подгруппа больных ПО ЦНС без морфологического подтверждения в настоящем исследовании имела наиболее низкие показатели выживаемости (медиана – 4,4 (95% ДИ: 3,2-6,2) мес.) и значимо отличалась от аналогичных показателей для гистологически верифицированной популяции больных по возрасту и локализации опухоли. Пожилой возраст больных является установленным фактором неблагоприятного прогноза, причем это касается нейроэпителиальных опухолей любой гистопатологической дифференцировки [9, 24]. У пожилых больных злокачественными опухолями головного мозга быстро наступает неврологическая декомпенсация, ухудшение

состояния, что приводит к инкурабельности и делает бессмысленными попытки верификации. Несмотря на то, что в базе данных АРКР отсутствуют данные об общем состоянии больных, можно предположить, что больные с гистологически неподтвержденным диагнозом были скомпрометированы по этому фактору.

Пол пациентов в нашем исследовании не оказал значимого влияния на прогноз выживаемости, что в целом согласуется с данными других регистровых анализов [8, 22]. С увеличением возраста показатели выживаемости снижались: показатель 5-летней выживаемости составил 67, 1% (95% ДИ: 54,4-77,0) и 27,6% (95% ДИ: 24,1-31,3) у больных в возрасте 0-19 и 20 и старше лет, соответственно. Это вполне соответствует данным CBTRUS: в США в 2004-2008 гг. 5-летняя выживаемость у больных опухолями ЦНС в возрасте 0-19 лет составила 75,6%, а у больных 75 лет и старше – 5,6%.

Выживаемость больных глиомами центральной нервной системы в настоящем исследовании была значимо ниже, чем при менингиомах и эмбриональных опухолях: медианы выживаемости 12,6; 27,2 и 95,1 мес. соответственно. В свою очередь, существенные различия были обнаружены для нейроэпителиальных опухолей различной степени злокачественности. Если при опухолях гистопатологической дифференцировки G1 по классификации ВОЗ 5-летняя выживаемость составила 100%, то при глиомах G2, G3 и G4 - 46,4 (95% ДИ: 38,4-54,1), 17,8 (95% ДИ: 6,4-33,8) и 10,2 (95% ДИ: 5,7-16,1). Подобные результаты были продемонстрированы и в других исследованиях. Так, по данным CBTRUS [8], 5-летняя выживаемость при пилоцитарной астроцитоме (G1), протоплазматической/фибрилярной астроцитоме (G2), анапластической астроцитоме (G3) и глиобластоме (G4) была 94,1%; 47,6%; 27,0% и 4,7% соответственно. В другом, европейском регистровом исследовании из Швейцарии при пилоцитарной астроцитоме 10-летняя выживаемость составляла 96%, тогда как при астроцитоме G2, анапластической астроцитоме и глиобластоме медиана выживаемости составляла 5,6; 1,6 и 0,4 года соответственно [20].

С недавних пор повышенное внимание уделяется анализу влияния социального статуса больных ПОГМ на выживаемость. Исследование более чем 30 000 пациентов из Англии и Уэльса показало, что высокий социально-экономический статус был связан с более высокой продолжительностью жизни

у больных глиомами [29]. В исследовании SEER, наряду с такими протективными показателями, как: возраст младше 70 лет, использование ЛТ, максимальная хирургическая резекция и год регистрации, проживание в районе с низким уровнем дохода было значимым фактором неблагоприятного прогноза выживаемости ($p < 0.0001$) [16]. В другом исследовании SEER проживание в сельских районах также было связано с худшим прогнозом относительной 5-летней выживаемости: 25,6% против 28% ($p < 0,0001$) в урбанизированных местностях [12]. В нашем исследовании проведено сравнение выживаемости жителей городов и сельского населения, существенно различающихся по социально-экономическому статусу. Предсказуемо более высокий риск смерти (ОР 1,45 (95% ДИ: 1,11-1,89)) зарегистрирован в множественной регрессионной модели Кокса для сельского населения.

Локализация глиальной опухоли в головном мозгу оказала существенное влияние на прогноз выживаемости больных в нашем исследовании: значимо более высокие показатели выживаемости были зарегистрированы для больных опухолями мозжечка и больших полушарий мозга. Распространение опухоли на две и более анатомические области, а также на ствол мозга оказало негативное влияние на прогноз. Наши данные согласуются с таковыми, полученными в исследовании CBTRUS [8].

Действительно, локализация опухоли ЦНС, наряду с ее распространенностью и гистологическим вариантом, а также состоянием пациента, часто определяет возможность проведения лечения, его радикальность. По данным АОКР, у больных глиомами головного мозга, которым лечение не проводилось, была зарегистрирована самая низкая выживаемость – 3,5 (95% ДИ: 0,7-7,7) мес. и 1,6 (95% ДИ: 1,2-3,0) мес. при опухолях низкой и высокой злокачественности соответственно. Можно предположить, что эти больные были неоперабельны, вследствие исходно тяжелого неврологического статуса, не учитываемого в базе данных регистра.

Однако важно отметить, что по нашим регистровым данным, количество использованных методов лечения также оказало влияние на прогноз выживаемости. Добавление к основному, хирургическому, методу лечения лучевой и химиолучевой терапии было ассоциировано со значимым улучшением прогноза: медиана выживаемости возрастала с 40,4 до 65,3 и 87,0 месяцев при II, и с 4,8 (95% ДИ: 2,9-7,9) до 11, 0 (95% ДИ: 8,8-14,9) и 14,4 (95%

ДИ: 10,3-26,0) месяцев при III-IV степени злокачественности глиом головного мозга соответственно. Ретроспективный характер анализа, тем не менее, не делает доказательными эти статистически значимые различия. Более высокие показатели выживаемости у больных, получавших все три метода радикального лечения, могли быть связаны с, например, лучшим неврологическим статусом после хирургического лечения. В то же время, полученные нами результаты вполне согласуются с результатами других, как клинических [25-27], так и регистровых [16] исследований.

Наше исследование является популяционным, и его недостатком является недостаточная прописанность в раковом регистре подробностей, касающихся особенностей диагностики и лечения, включая объем хирургического вмешательства, конкретные методики проведения лучевой и химиотерапии. В данных ракового регистра Архангельской области, как и в данных других регистров, в том числе, развитых стран (SEER, Norwegian cancer registry) существуют только графы «вид лечения» и «цель лечения». Отбор случаев для сравнения был ограничен записями с наличием гистологически подтвержденной глиомы, о типе и цели лечения. Преимуществом такого подхода является максимальная обобщенность вводимых данных. Задачей нашего эпидемиологического исследования было подтверждение пользы рутинного использования лучевой/химиолучевой терапии в пределах всей популяции больных глиомами ЦНС. При необходимости более детального изучения влияния методов лечения (объем хирургического вмешательства – полная/частичная резекция, доза и фракционирование лучевой терапии, вид и количество курсов химиотерапии) на прогноз, необходимо совмещение популяционного регистра с госпитальным.

Существенным недостатком настоящего исследования является также небольшое число наблюдений ПО ЦНС за рассматриваемый период. Учитывая высокую степень разнородности данной нозологии по гистологическому варианту, отдельным локализациям и нозологиям в рамках рубрик МКБ 10 C70-72, ряд таких заболеваний был представлен недостаточным для адекватной статистической обработки количеством случаев. Так, опухоль была локализована в области ствола мозга у 9 человек, имела структуру пилоцитарной астроцитомы – у 4. Преодоление этого недостатка возможно

либо за счет увеличения длительности срока наблюдения, либо за счет территориального расширения анализируемой базы.

Важным преимуществом настоящего исследования является то, что анализ проведен на сплошной выборке больных ПО ЦНС в Архангельской области за период с 2000 по 2011 гг. Таким образом, результаты, полученные нами, характеризуют не только особенности течения опухолевого процесса у больных ПО ЦНС в области, но и, главным образом, уровень организации медицинской помощи этой тяжелой категории больных в отдельно взятом регионе России. Учитывая сопоставимость полученных показателей выживаемости с таковыми в регистрах развитых стран, этот уровень достаточно высок.

В заключение можно сказать, что популяция больных ПО ЦНС в АО не обладает существенными различиями в выживаемости по сравнению с таковой в развитых странах. Независимыми значимыми факторами прогноза выживаемости оказались возраст, место проживания больных, наличие морфологического подтверждения, конкретный гистологический вариант, степень злокачественности опухоли и проведение специального лечения, включающего хирургический метод. Добавление к операции лучевой и химиолучевой терапии приводит к улучшению прогноза при глиомах головного мозга, как низкой, так и высокой злокачественности. Ряд нозологий в рамках этой рубрики МКБ 10 встречался исключительно редко, что не позволяет провести статистический анализ.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Список литературы:

1. Дяченко А.А., Субботина А.В., Измайлов Т.Р., Глухарева Н.А., Красильников А.В., Гржибовский А.М., Вальков М.Ю. Первичные злокачественные новообразования центральной нервной системы в Архангельской области: структура и динамика эпидемиологических показателей в 2000-2011 гг. // Вестник "Российского научного центра рентгенорадиологии", 2013, №1 [URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/valkov2_v13.htm (Дата обращения: 29.03.2013 г.)]
2. Дяченко А.А., Субботина А.В., Измайлов Т.Р., Красильников А.В., Вальков М.Ю. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга (обзор литературы).

// Вестник "Российского научного центра рентгенорадиологии", 2013, №1 [URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/valkov2_v13.htm (Дата обращения: 30.03.2013 г.)]

3. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой
Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). // М. : ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2012 г. –260 с.
4. Baldi I., Gruber A., Alioum A., et al. Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000–2007. // *Neuro-Oncology*. V. 13. № 12. P. 1370-1378.
5. Behin A., Hoang-Xuan K., Carpentier A.F., Delattre J.Y. Primary brain tumours in adults. // *Lancet*. 2003. V. 361. P. 323–331.
6. *Cancer Registry of Norway* // URL: <http://www.kreftregisteret.no/en/The-Registries/Cancer-Statistics> (дата обращения 18.12.2012).
7. Cancer registration principles and methods. IARC Scientific Publications No. 95. / Ed. Jensen O.M., Parkin D.M., MacLennan R., Muir C.S. and Skeet R.G. // International Agency for Research on Cancer. Lyon, France, 1991.
8. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008 // URL http://www.cbtrus.org/2012-NPCR-SEER/CBTRUS_Report_2004-2008_3-23-2012.pdf (дата обращения 31.12.2012)
9. Compostella A., Tosoni A., Blatt V. et al. Prognostic factors for anaplastic astrocytomas. // *Journal of Neurooncology*. 2007. V. 81. P. 295-303.
10. Curran W.J. Jr, Scott C.B., Horton J., et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. // *Journal of National Cancer Institute*. 1993. V. 85. P. 704–710.
11. Davis F.G., Kupelian V., Freels S. et al. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by behavior and major histology groups // *Neuro-Oncology*. 2001. V. 3 (3). P. 152-158.
12. Deorah S., Lynch C.F., Sibenaller Z.A. et al. Trends in brain cancer incidence and survival in the United States: Surveillance, Epidemiology, and End Results program, 1973 to 2001. // *Neurosurgical Focus*. 2006. V. 20 (4). P. E1-7.
13. Gorlia T., van den Bent M.J., Hegi M.E. et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of

EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. // *Lancet Oncology*. 2008. V. 9. P. 29–38.

14. Lee C., Jung K., Yoo H., et al. Epidemiology of Primary Brain and Central Nervous System Tumors in Korea. // *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2010. V. 48. P. 145–152. doi: 10.3340/jkns.2010.48.2.145.

15. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavanee W.K. (Eds): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC: Lyon, 2007.

16. Mishra M.V., Andrews D.W., Glass J., et al. Characterization and outcomes of optic nerve gliomas: a population-based analysis. // *Journal of Neurooncology*. 2012. V. 107 (3). P. 591-597.

17. McLendon R.E., Halperin E.C. Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated? // *Cancer*. 2003. V. 98. № 8. P. 1745-1748.

18. National Brain Tumour Registry. Brain and CNS National Survival Trends. // URL: <http://www.nbtr.nhs.uk/reports.html> (дата обращения 14.04.2013).

19. Neal M.T., Chan M.D., Lucas J.T. Jr, et al. Predictors of survival, neurologic death, local failure, and distant failure after Gamma Knifetm radiosurgery for melanoma brain metastases. // *World of Neurosurgery*. 2013 Feb 9. pii: S1878-8750 (13) 00290-8. doi: 10.1016/j.wneu.2013.02.025. [Epub ahead of print]

20. Ohgaki H., Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2005. V. 64. № 6. P. 479-489.

21. Ohgaki H., Dessen P., Jourde B., et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. // *Cancer Research*. 2004. V. 64 (19). P. 6892-6899.

22. Sant M., Allemani C. Santaquilani M. et al. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. // *European Journal of Cancer*. 2009. V. 45. №6. P. 931-991.

23. Shaw E.; Seiferheld W.; Scott C.; et al. "Reexamining the radiation therapy oncology group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA) for glioblastoma multiforme (GBM) patients". // *International Journal of Radiation Oncology, Biology & Physics*. 2003. V. 57 (2): S135–136.

24. Smoll N.R., Gautschi O.P., Schatlo B. et al. Relative survival of patients with supratentorial low-grade gliomas. // *Neuro Oncology*. 2012. V. 14(8). P. 1062-1069.

25. *Stewart L.A.* Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta- analysis of individual patient data from 12 randomised trials. // *Lancet*. 2002. V. 359. P. 1011–1018.
26. *Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al.* Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. // *Lancet Oncology*. 2009. V. 10 (5). P. 459-466.
27. *Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. // *New-England Journal of Medicine*. 2005. V. 352. P. 987–996.
28. Surveillance, Epidemiology and End Results. // URL: <http://seer.cancer.gov/> (дата обращения 15.12.2012).
29. *Tseng J. H., Merchant E., Tseng M. Y.* Effects of socioeconomic and geographic variations on survival for adult glioma in England and Wales. // *Surgical Neurology*. 2006. V. 66. P. 258 – 263.
30. *Vaktskjold A., Lebedintseva J.A., Korotov D.S., et al.* Cancer incidence in Arkhangelskaja Oblast in Northwestern Russia. The Arkhangelsk Cancer Registry. // *BMC Cancer*. 2005. V. 5. P. 82.
31. *Van Den Bent M.J., Hoang-Xuan K., Brandes A.A. et al.* Long-term follow-up results of EORTC 26951: A randomized phase III study on adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors (AOD). // *Journal of Clinical Oncology*. 2012. V. 30 (suppl; abstr 2).

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

© Вестник РНЦПР Минздрава России

© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России