

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ПРОДОЛЖЕННОМ РОСТЕ ГЛИОМ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Мартынов Р. С.¹, Мартынов Б. В.¹, Гайдар Б. В.¹, Парфенов В. Е.²,
Бабичев К. Н.¹, Чемодакова К. А.¹, Войцеховский Д. В.¹,
Гаврилов Г. В.¹, Прокудин М. Ю.¹, Воронцова Д. А.¹, Яковенко А. И.¹,
Клиценко О. А.³, Свистов Д. В.¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», Санкт-Петербург,

² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи
им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург,

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

SURGICAL INTERVENTION FOR CONTINUED GROWTH OF CEREBRAL GLIOMAS

Martynov R. S.¹, Martynov B. V.¹, Gajdar B. V.¹, Parfenov V. E.², Babichev K. N.¹,
Chemodakova K. A.¹, Wojcekhovskij D. V.¹, Gavrilov G. V.¹, Prokudin M. Yu.¹, Voroncova D. A.¹,
Yakovenko A. I.¹, Klicenko O. A.³, Svistov D. V.¹

¹ Federal state budget military educational institution of higher education “Military Medical Academy named after S. M. Kirov”
Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg

² Federal budget institution “Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I. I. Dzhanelidze”,
St. Petersburg

³ Federal state budget educational institution of higher education “North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov” Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Нейроэпителиальные опухоли занимают лидирующие позиции по частоте встречаемости, а рецидив после или во время комбинированного лечения неизбежен в подавляющем большинстве случаев. Отсутствие единого мнения о показаниях и эффективности хирургического лечения пациентов по поводу рецидива глиом послужило основанием для анализа результатов хирургического удаления рецидивных глиом.

ЦЕЛЬ. Оценить влияние хирургического удаления рецидивных глиом на общую продолжительность жизни пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен сравнительный анализ общей выживаемости среди пациентов с рецидивными глиомами различной степени злокачественности (Grade II, III и IV) в группах хирургического лечения по поводу рецидива (основная) — 117 пациентов и консервативного лечения (контрольная) — 129 пациентов. Все пациенты находились на лечении в клинике нейрохирургии ВМедА в период с 1998 г. по 2018 г. включительно.

РЕЗУЛЬТАТЫ. С увеличением степени злокачественности в основной группе общая выживаемость снижалась с 84,9 месяцев (Q1-Q3=61,1–132,8) (Grade II) до 26,4 месяцев (Q1-Q3=14,9–50,3) (Grade IV). Для пациентов контрольной группы — с 57,8 месяцев (Q1-Q3=15,8 — не рассчитывается) до 15,8 месяцев (Q1-Q3=10,0–30,3) соответственно. Среди завершённых случаев в группе хирургического лечения продолжительность жизни статистически значимо увеличивалась на 40 месяцев для пациентов с опухолями Grade II по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) и клинически значимо для пациентов с опухолями Grade IV и III на 8,9 и 5,9 месяцев соответственно ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ. Микрохирургическое удаление опухоли способствует увеличению общей продолжительности жизни у части пациентов с рецидивными глиомами любой степени злокачественности. При глиомах низкой степени злокачественности дополнительным основанием для хирургического вмешательства является уточнение гистологического диагноза при развитии рецидива.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рецидивная глиома, повторные операции, выживаемость.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Neuroepithelial tumors occupy a leading position in frequency of occurrence, and relapse after or during combination treatment is inevitable in most cases. The lack of consensus on the indications and effectiveness of surgical treatment of recurrent gliomas served as the basis for the analysis of the results of surgical removal of recurrent gliomas.

THE AIM. Assess the effect of surgical removal of recurrent gliomas on overall life expectancy.

MATERIALS AND METHODS. A comparative analysis of overall survival among patients with recurrent gliomas of various degrees of malignancy (Grade II, III, and IV) was carried out in the surgical treatment groups for relapse (main) — 117 patients and conservative treatment (control) — 129 patients. All patients were treated in the Clinic of Neurosurgery of the Military Medical Academy from 1998 to 2018 inclusive.

RESULTS. With an increase in the degree of malignancy from Grade II to Grade IV in the main group, overall survival decreased from 84.9 months (Q1-Q3 = 61.1–132.8) to 26.4 months (Q1-Q3 = 14.9–50, 3). For patients of the control group — from 57.8 months (Q1-Q3 = 15.8 — not calculated) to 15.8 months (Q1-Q3 = 10.0–30.3), respectively. Among the completed cases in the surgical treatment group, life expectancy was statistically significantly increased by 40 months for patients with Grade II tumors compared with the control group ($p < 0.05$) and clinically significant for patients with Grade IV and III tumors by 8.9 and 5, 9 months, respectively ($p > 0.05$).

CONCLUSION. Microsurgical recurrent glioma is a favorable factor for increasing the overall life expectancy in some patients with recurrent gliomas of any degree of malignancy. In case of gliomas of a low degree of malignancy, an additional basis for surgical intervention for relapse is to clarify the histological diagnosis in the development of relapse.

KEYWORDS: recurrent glioma, repeated operations, survival.

Введение.

По данным центрального регистра опухолей головного мозга в США — Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS, 2018 г.) — нейроэпителиальные опухоли продолжают занимать лидирующие позиции по частоте встречаемости, занимая второе место после менингиом, и встречаются с частотой 6,57 случаев на 100 000 населения в год. Доля наиболее агрессивных глиом — глиобластом, которые характеризуются наихудшим прогнозом и считаются чрезвычайно устойчивыми к адьювантному лечению, достигает 56,6% от всех глиом [1]. Несмотря на хирургическое удаление, лучевую и химиотерапию глиобластом, прогрессирование или рецидив заболевания практически неизбежны и происходят в среднем у 40–50% больных в течение первого года и у 73,5–89,4% пациентов в течение второго года [2]. Для пациентов с рецидивными опухолями стандарт лечения не установлен, и часто используется индивидуальный подход к выбору лечебной стратегии [3].

Несмотря на имеющееся разнообразие методов лечения рецидивных глиом, особую дискуссию вызывает целесообразность хирургического удаления. Необходимость резекции вызывает споры, а эффективность хирургического лечения оценивается довольно противоречиво [4, 5, 6]. Таким образом, отсутствие единого мнения о показаниях и эффективности хирургического лечения рецидивных глиом подчеркивает высокую актуальность данной проблемы, что и послужило основанием для анализа результатов хирургического удаления рецидивных глиом.

Цель исследования.

Оценить влияние хирургического удаления рецидивных глиом на общую продолжительность жизни пациентов.

Материалы и методы.

Ретроспективно проанализированы данные 769 пациентов с супратенториальными глиальными опухолями II–IV степени злокачественности, оперированных в клинике нейрохирургии ВМедА с 1998 года по октябрь 2018 года включительно. Продолженный рост опухоли отмечен у 246 больных. Определяющим критерием отбора пациентов в исследование было наличие рецидива глиальной опухоли Grade II–IV после микрохирургического удаления. Испытуемые были разделены на две группы. В первую группу (основная — группа хирургического лечения) были включены пациенты,

которым выполнено микрохирургическое удаление рецидивной опухоли. Во вторую группу (контрольная — группа консервативного лечения) были включены те пациенты, которым микрохирургическое удаление рецидивной опухоли не выполнялось. Отказ от повторного оперативного вмешательства был обусловлен разными, в т. ч. и парамедицинскими причинами. Пациенты, которым были выполнены малоинвазивные хирургические вмешательства (стереотаксические биопсия, криодеструкция, радиочастотная абляция, аспирация) либо при первично диагностированном новообразовании, либо при возникновении рецидива, были исключены из исследования. Таким образом, основная группа включала в себя 117 (47,5%) пациентов, контрольная — 129 (52,4%) пациентов. Адьювантная терапия проводилась всем пациентам в Федеральных и региональных медицинских учреждениях по установленным протоколам. В настоящей работе анализ проведенного адьювантного лечения не проводился, что позволило нам добиться «ослепления» нашего исследования при анализе сопоставимости групп для изучения роли только микрохирургического удаления при рецидивных глиомах. Гистологическая верификация опухолей осуществлялась в соответствии с классификацией ВОЗ 2000, 2007, 2016 г. [7, 8, 9]. Безрецидивный период и общая продолжительность жизни оценивались в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению первичных опухолей центральной нервной системы [10].

Статистический анализ проводился при помощи программы Statistica 10.0, MedCalc. Для качественных переменных определяли число наблюдений и процентные доли. Сопоставление их частотных характеристик проводилось с помощью непараметрических методов расчёта критерия χ^2 , критерия Фишера, теста сравнения пропорций. Для описания количественных показателей использовали значение их медиан, верхний и нижний квартили, стандартную ошибку. Сравнение количественных переменных осуществлялось с применением критериев Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова. Сравнительный анализ выживаемости между подгруппами пациентов с опухолями различной степени злокачественности проводился при помощи построения таблиц дожития и функции выживаемости Каплана–Мейера с использованием комплекса методик (test Gehan's Wilcoxon, test Cox-Mantel, Log-Rank test). Статистически значимый уровень отличия установлен при $p < 0,05$.

Результаты.

В общей сложности в анализ включены 155 (63,0%) мужчин и 91 (37,0%) женщина. Медиана возраста пациентов во всей выборке составила 49 лет (Q1-Q3=40–57). С учетом ретроспективного характера исследования, доступными для нашей оценки были МРТ перед первой операцией у 77 пациентов основной группы и 98 — контрольной группы. При рецидиве опухоли — в 83 и 59 случаях, соответственно. Пред- и послеоперационные МРТ для анализа радикальности удаления опухоли были доступны у 61 (52,1%) пациента с рецидивными глиомами. Основные демографические и клинические характеристики в сравниваемых группах представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из вышеприведенных данных в табл. 1, по основным показателям группы сравнения были сопоставимы, хотя, некоторые отличия имеются в распространенности и локализации опухолей: в контрольной

группе отмечена тенденция к вовлечению в неопластический процесс нескольких долей головного мозга ($p>0,05$), а у пациентов основной группы опухоли не распространялись в островковую долю и чаще локализовались в правом полушарии головного мозга ($p<0,05$). Для пациентов с опухолями Grade II не было обнаружено значимых отличий по локализации в группах сравнения ($\chi^2=5,1$, $p=0,16$). При этом в основной (хирургической) группе опухоли поражали лобную долю в 8 (42,1%) случаях, височную — в 6 (31,6%) случаях, теменную — в 1 (5,3%) случае, сочетание нескольких долей — в 4 (21,1%) случаях. Для группы контроля: лобная доля поражена в 6 (50,0%) случаях, теменная — в 1 (8,3%) случае, сочетание нескольких долей — в 5 (41,7%). У пациентов с опухолями Grade III тоже не обнаружено значимых отличий по локализации ($\chi^2=4,2$, $p=0,38$). В основной группе лобная доля была поражена в 14 (45,2%) случаях, височная — в 7 (22,5%)

Таблица 1.

Сводные данные демографических, клинических характеристик и МР-признаков основной и контрольной групп.

| Переменные | Основная (хирургическая) группа | Контрольная (консервативная) группа | Итого | p |
|--|---------------------------------|-------------------------------------|-------------|-------|
| Пол | | | | |
| Мужской | 78 (66,7%) | 77 (59,7%) | 155 (63,0%) | >0,05 |
| Женский | 39 (33,3%) | 52 (40,3%) | 91 (37,0%) | >0,05 |
| Итого | 117 (100%) | 129 (100%) | 246 (100%) | |
| Гистологический диагноз при первичной операции | | | | |
| Grade II | 19 (16,2%) | 12 (9,3%) | 31 (12,6%) | >0,05 |
| Grade III | 31 (26,5%) | 51 (39,5%) | 82 (33,3%) | <0,05 |
| Grade IV | 67 (57,3%) | 66 (51,2%) | 133 (54,1%) | >0,05 |
| Итого | 117 (100%) | 129 (100%) | 246 (100%) | |
| Гистологический диагноз после операции по поводу рецидива | | | | |
| Grade II | 6 (5,1%) | - | - | - |
| Grade III | 31 (26,5%) | - | - | - |
| Grade IV | 80 (68,4%) | - | - | - |
| Итого | 117 (100%) | - | - | |
| Озлокачествление | | | | |
| Есть | 22 (18,8%) | - | - | - |
| Нет | 95 (81,2%) | - | - | - |
| Итого | 117 (100%) | - | - | |
| Сторона поражения | | | | |
| Правое полушарие | 60 (51,3%) | 49 (38,0%) | 109 (44,3%) | <0,05 |
| Левое полушарие | 54 (46,2%) | 67 (52,0%) | 121 (49,2%) | >0,05 |
| Мозолистое тело | - | 2 (1,5%) | 2 (0,8%) | >0,05 |
| Оба полушария и мозолистое тело | 3 (2,5%) | 11 (8,5%) | 14 (5,7%) | >0,05 |
| Итого | 117 (100%) | 129 (100%) | 246 (100%) | |
| Локализация | | | | |
| Лобная доля | 36 (30,8%) | 42 (32,6%) | 78 (31,7%) | >0,05 |
| Височная доля | 32 (27,3%) | 25 (19,3%) | 57 (23,2%) | >0,05 |
| Затылочная доля | 6 (5,1%) | 4 (3,1%) | 10 (4,1%) | >0,05 |
| Теменная доля | 18 (15,4%) | 11 (8,5%) | 29 (11,8%) | >0,05 |
| Островковая доля | - | 6 (4,7%) | 6 (2,4%) | <0,05 |
| Сочетание долей | 25 (21,4%) | 41 (31,8%) | 66 (26,8%) | >0,05 |
| Итого | 117 (100%) | 129 (100%) | 246 (100%) | |
| Радикальность операций по поводу рецидива | | | | |
| Нерадикально | 22 (18,8%) | - | - | - |
| Радикально | 39 (33,3%) | - | - | - |
| Нет данных | 56 (47,9%) | - | - | - |
| Итого | 117 (100%) | - | - | |

Таблица 2.

Данные демографических, клинических характеристик и МР-признаков для количественных переменных в основной (хирургической) и контрольной (консервативной) группах.

| Переменные | Основная (хирургическая) группа | | | Контрольная (консервативная) группа | | | P |
|---|---------------------------------|---------------------|------------|-------------------------------------|---------------------|------------|--------|
| | Число наблюдений | Медиана (Q1-Q3) | Ст. ошибка | Число наблюдений | Медиана (Q1-Q3) | Ст. ошибка | |
| Возраст, лет | 117 | 48,0 (39,0–56,0) | 12,5 | 129 | 50 (40,0–59,0) | 13,2 | >0,05 |
| Объём первичной опухоли, см ³ | 77 | 36,0 (19,5–67,8) | 4,0 | 98 | 36,2 (17,1–72,9) | 5,3 | >0,05 |
| Безрецидивный период, мес. | 113 | 11,6 (4,9–24,5) | 1,9 | 129 | 6,6 (4,0–12,4) | 1,6 | <0,001 |
| Время между выявлением рецидива и операцией по поводу рецидива, дни | 112 | 26,0 (11,0–46,5) | 10,0 | - | - | - | - |
| Максимальный диаметр рецидивной опухоли, см | 83 | 5,2 (3,6–6,9) | 1,9 | 59 | 4,2 (3,3–5,4) | 1,9 | >0,05 |
| Объём рецидивной опухоли, см ³ | 83 | 37,0 (12,0–73,4) | 4,6 | 59 | 14,7 (5,0–35,7) | 3,5 | <0,05 |
| Максимальный диаметр опухоли после операции по поводу рецидива, см | 61 | 1,0 (0,0–2,5) | 2,2 | - | - | - | - |
| Остаточный объём рецидивной опухоли, см ³ | 61 | 0,2 (0,0–3,4) | 3,0 | - | - | - | - |

случаях, теменная — в 2 (6,5%) случаях, сочетание нескольких долей — в 8 (25,8%) случаях. В контрольной группе опухоль располагалась в лобной доле в 19 (37,3%) случаях, в височной — в 7 (13,7%) случаях, теменной — в 3 (3,9%) случаях, в островковой — в 4 (7,8%) случаях, сочетание нескольких долей — в 18 (35,3%) случаях. Схожая ситуация наблюдалась и у пациентов с опухолями Grade IV ($\chi^2=6,4$, $p=0,26$). В основной группе опухоли располагались в лобной, височной, затылочной, теменной долях в 14 (20,9%), 19 (28,4%), 6 (8,9%), 15 (22,4%) случаях соответственно, сочетание нескольких долей — в 13 (19,4%) случаях. В группе контроля поражение лобной, височной, затылочной, теменной, островковой долей наблюдалось в 17 (25,8%), 18 (27,3%), 4 (6,1%), 7 (10,6%), 2 (3,0%) случаях соответственно, сочетание нескольких долей — в 18 (27,2%) случаях.

При оценке гистологического материала после удаления рецидивной глиомы отмечена трансформация опухоли из Grade II в Grade III отмечена в 9 случаях, из Grade II в Grade IV — в 4 случаях, из Grade III в Grade IV — в 9 случаях.

У пациентов с рецидивными опухолями различной гистологической структуры не было выявлено значимых отличий по радикальности удаления ($\chi^2=6,4$, $p=0,26$). Вместе с этим нами было установлено, что у пациентов с глиомами Grade IV радикальное удаление ($n=31$) выполнялось почти в два раза чаще, чем нерадикальное ($n=17$). Для пациентов с глиомами Grade III радикальное и нерадикальное удаление ре-

цидива выполнено в 6 и 5 случаях соответственно. Пациентам с глиомами Grade II рецидивная опухоль удалена радикально в 2 случаях, наблюдений нерадикальных вмешательств в оценённой серии больных не было.

В следующей таблице представлены количественные характеристики изучаемых переменных.

Сравнительный анализ показателей, представленных в табл. 2, демонстрирует сопоставимость групп пациентов по возрасту и абсолютным размерам первичных опухолей ($p>0,05$). В то же время имелись значимые отличия между двумя группами по объёму рецидивной опухоли ($p<0,05$). Для наглядности, объёмы опухоли перед первой операцией и при рецидиве опухоли представлены на рис. 1. Было выявлено, что в основной группе пациентов с рецидивными глиомами медиана объёма опухоли была более чем 2 раза больше, чем медиана объёма рецидивной опухоли в группе неоперированных больных 37,0 и 14,7 см³ соответственно. Вместе с этим удаление рецидивной глиомы было выполнено менее, чем через 1 месяц после выявления рецидива. Как видно из обеих представленных таблиц, у большинства оценённых пациентов удалось достичь тотального и субтотального удаления рецидивной опухоли с медианой максимального диаметра оставшегося новообразования 1 см и медианой оставшегося объёма менее 1 см³.

Построены кривые выживаемости в зависимости от степени злокачественности в исследуемой и контрольной группах.

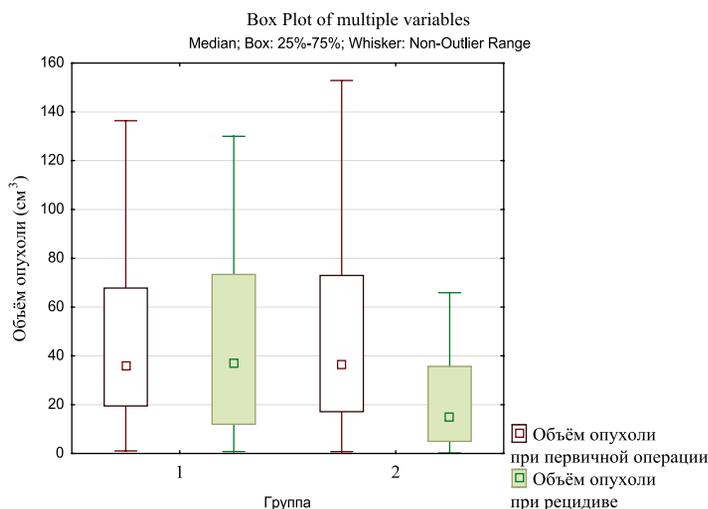


Рис. 1. Объём опухоли в обеих группах при первичных вмешательствах и операциях по поводу рецидива.

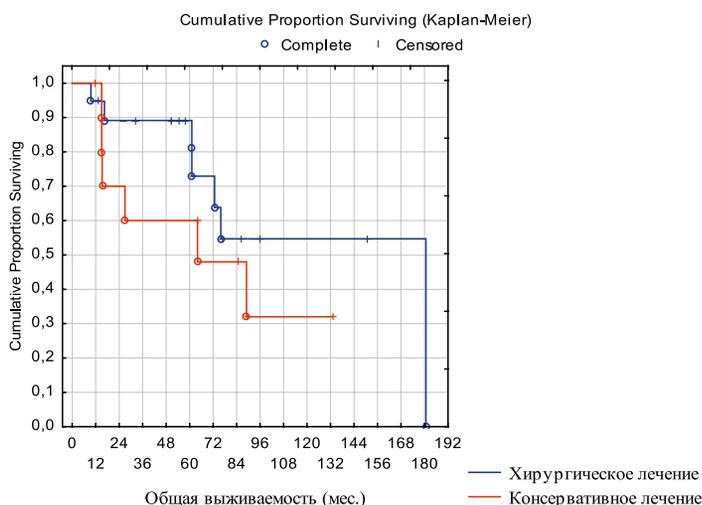


Рис. 2. Кривая выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с опухолями Grade II в группах хирургического и консервативного лечения; $p > 0,05$.

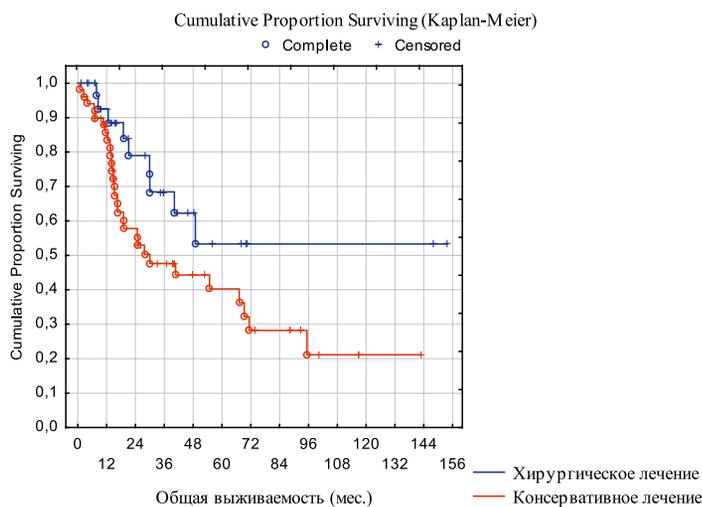


Рис. 3. Кривая выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с опухолями Grade III в группах хирургического и консервативного лечения; $p < 0,06$.

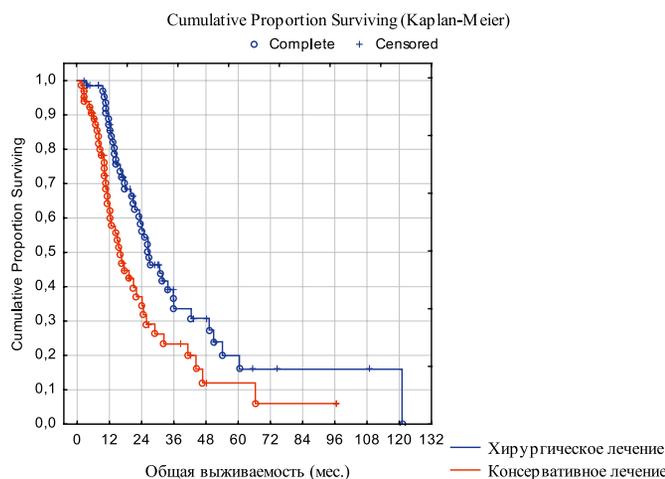


Рис. 4. Кривая выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с опухолями Grade IV в группах хирургического и консервативного лечения; $p < 0,01$.

Как видно из представленных данных на рис. 2 и в табл. 3, имеется клинически значимое увеличение общей продолжительности жизни на 27,1 месяца у пациентов основной группы с опухолями Grade II, по сравнению с контрольной, хотя это различие статистически незначимо ($p > 0,05$). Эта же тенденция отмечена и среди пациентов с рецидивными глиомами Grade III (см. рис. 3 и табл. 3) ($p < 0,06$). Вместе с этим выявлено клинически и статистически значимое увеличение продолжительности жизни в группе хирургического лечения пациентов с опухолями Grade IV на 10,6 мес. (см. рис. 4 и табл. 3) ($p < 0,01$). Нами было обнаружено, что по мере роста степени злокачественности влияние хирургического удаления рецидивных глиом на увеличение общей продолжительности жизни становится более явным.

Анализ таблиц дожития для пациентов с опухолями Grade II–IV и её результаты суммированы в табл. 4, 5 и 6.

Данные таблицы выживаемости пациентов с опухолями Grade II свидетельствуют о том, что кумулятивная выживаемость пациентов основной группы значительно превышает этот показатель для пациентов контрольной группы с увеличением периода жизни. При этом 24-х месячная выживаемость пациентов основной группы превышает её у пациентов контрольной группы на 22,5%, а 3-, 4- и 5-летняя выживаемость — на 29,1%, 30,7% и 31,8% соответственно. Вместе с этим, у пациентов контрольной группы имеется значительно больший риск (см. значения HR в табл. 4) не пережить 1-й год в сравнении с теми пациентами, которым выполнено хирургическое удаление рецидивной опухоли.

Схожие данные получены при анализе таблиц выживаемости для пациентов с глиомами Grade III. 1-, 2-, 3-, 4- и 5-летняя выживаемость у пациентов основной группы превышает этот показатель у пациентов контрольной группы на 7,3%, 21,4%, 20,8%, 17,1% и 12,2% соответственно. Анализ рисков (см. значения HR в табл. 5) не пережить определённый

период в целом отражает более высокие показатели в контрольной группе.

Как видно из табл. 6, для пациентов с глиобластомой прослеживается та же закономерность преобладания кумулятивной доли выживших пациентов основной группы над пациентами контрольной группы. Так, 1-, 2-, 3-, 4- и 5-летняя выживаемость в основной группе превысила её у пациентов контрольной группы на 22,0%, 21,8%, 10,7%, 17,8% и 10,1% соответственно. Риски наступления неблагоприятного исхода (см. значения HR в табл. 6) в контрольной группе выше, чем в основной группе.

Ретроспективный характер нашего исследования позволил нам получить фактическую продолжительность жизни и сравнить её между изучаемыми группами, проанализировав общую выживаемость среди завершённых наблюдений, так как таблицы и кривые выживаемости обеспечивают только оценку вероятности выживания в зависимости от времени, прошедшего от начала исследования. В табл. 7 отражено количество завершённых и цензурированных случаев в сравниваемых группах с учётом гистологического диагноза.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о положительном влиянии хирургического удаления рецидивных глиом на анализируемые показатели. Так, было установлено, что пациенты с глиобластомой (Grade IV) статистически значимо ($p = 0,002$) имели большую продолжительность жизни в основной группе по сравнению с пациентами контрольной группы: медиана продолжительности жизни составила 20,9 (Q1-Q3=13,0–30,7) и 12,0 (Q1-Q3=8,1–21,0) мес. соответственно. Вместе с этим обнаружено клинически значимое увеличение продолжительности жизни на 5,9 мес. после хирургического удаления рецидивной опухоли у пациентов с глиомами Grade III: медиана продолжительности жизни пациентов основной группы составила 21,2 (Q1-Q3=12,7–30,0) и 15,3 (Q1-Q3=12,4–27,7) мес. — контрольной группы ($p > 0,05$). Благоприятная тенденция к увеличению продолжи-

Таблица 3.

Показатели общей выживаемости для пациентов основной и контрольной групп с учётом гистологического диагноза.

| Гистология | Группа | Общая выживаемость, мес. | | P |
|------------|-------------|--------------------------|------------|-------|
| | | Медиана | Q1-Q3 | |
| Grade II | Основная | 84,9 | 61,1–132,8 | >0,05 |
| | Контрольная | 57,8 | 15,8-NA | |
| Grade III | Основная | NA | 27,7-NA | <0,06 |
| | Контрольная | 28,0 | 14,2–82,1 | |
| Grade IV | Основная | 26,4 | 14,9–50,3 | <0,01 |
| | Контрольная | 15,8 | 10,0–30,3 | |

Таблица 4.

Таблица выживаемости для пациентов Grade II контрольной и основной группы.

| Гистология (группа) | Период, мес. | Число пациентов | Число умерших | Кумулятивная пропорция выживших (Std.Err.) | Уровень опасности, HR (Std.Err.HR) |
|------------------------|--------------|-----------------|---------------|--|------------------------------------|
| Grade II (основная) | 12 | 18 | 1 | 0,947 (0,051) | 0,004 (0,004) |
| | 24 | 16 | 0 | 0,893 (0,071) | 0,002 (0,003) |
| | 36 | 14 | 0 | 0,863 (0,080) | 0,003 (0,004) |
| | 48 | 14 | 0 | 0,832 (0,088) | 0,003 (0,004) |
| | 60 | 11 | 2 | 0,799 (0,096) | 0,017 (0,012) |
| Grade II (контрольная) | 12 | 10 | 3 | 0,954 (0,062) | 0,029 (0,167) |
| | 24 | 7 | 1 | 0,668 (0,145) | 0,012 (0,012) |
| | 36 | 6 | 0 | 0,572 (0,152) | 0,007 (0,010) |
| | 48 | 6 | 0 | 0,525 (0,154) | 0,007 (0,010) |
| | 60 | 6 | 1 | 0,481 (0,153) | 0,016 (0,016) |

Таблица 5.

Таблица выживаемости для пациентов Grade III контрольной и основной группы.

| Гистология (группа) | Период, мес. | Число пациентов | Число умерших | Кумулятивная пропорция выживших (Std.Err.) | Уровень опасности, HR (Std.Err.HR) |
|-------------------------|--------------|-----------------|---------------|--|------------------------------------|
| Grade III (основная) | 12 | 31 | 2 | 0,928 (0,048) | 0,0128 (0,007) |
| | 24 | 23 | 3 | 0,795 (0,082) | 0,0123 (0,008) |
| | 36 | 16 | 2 | 0,686 (0,101) | 0,0087 (0,008) |
| | 48 | 11 | 1 | 0,617 (0,111) | 0,0128 (0,012) |
| | 60 | 8 | 1 | 0,529 (0,012) | 0,0128 (0,018) |
| Grade III (контрольная) | 12 | 39 | 12 | 0,855 (0,050) | 0,0317 (0,008) |
| | 24 | 24 | 4 | 0,581 (0,073) | 0,0162 (0,008) |
| | 36 | 17 | 1 | 0,478 (0,076) | 0,0057 (0,005) |
| | 48 | 12 | 1 | 0,446 (0,077) | 0,0075 (0,007) |
| | 60 | 10 | 3 | 0,407 (0,080) | 0,0294 (0,016) |

Таблица 6.

Таблица выживаемости для пациентов Grade IV контрольной и основной группы.

| Гистология (группа) | Период, мес. | Число пациентов | Число умерших | Кумулятивная пропорция выживших (Std.Err.) | Уровень опасности, HR (Std.Err.HR) |
|------------------------|--------------|-----------------|---------------|--|------------------------------------|
| Grade IV (основная) | 12 | 54 | 16 | 0,875 (0,041) | 0,0321 (0,007) |
| | 24 | 29 | 11 | 0,592 (0,064) | 0,0447 (0,012) |
| | 36 | 12 | 1 | 0,342 (0,068) | 0,0075 (0,007) |
| | 48 | 10 | 3 | 0,312 (0,068) | 0,0333 (0,018) |
| | 60 | 5 | 1 | 0,208 (0,067) | 0,0208 (0,020) |
| Grade IV (контрольная) | 12 | 30 | 12 | 0,655 (0,062) | 0,0454 (0,012) |
| | 24 | 14 | 5 | 0,374 (0,070) | 0,0378 (0,016) |
| | 36 | 8 | 3 | 0,235 (0,066) | 0,0454 (0,025) |
| | 48 | 3 | 0 | 0,134 (0,058) | 0,0185 (0,026) |
| | 60 | 2 | 1 | 0,107 (0,057) | 0,0555 (0,052) |

Таблица 7.

Абсолютные значения и процентные доли завершённых и цензурированных случаев в сравниваемых группах с учётом гистологического диагноза.

| Диагноз | Случаи | Основная (хирургическая) группа | Контрольная (консервативная) группа | Всего | p |
|-----------|-----------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------|-------|
| Grade II | Цензурированные | 12 (63,2%) | 6 (50,0%) | 18 (58,1%) | >0,05 |
| | Завершённые | 7 (36,8%) | 6 (50,0%) | 13 (41,9%) | |
| | Итого | 19 (100%) | 12 (100%) | 31 (100%) | |
| Grade III | Цензурированные | 22 (71,0%) | 22 (43,1%) | 44 (53,7%) | <0,05 |
| | Завершённые | 9 (29,0%) | 29 (56,9%) | 38 (46,3%) | |
| | Итого | 31 (100%) | 51 (100%) | 82 (100%) | |
| Grade IV | Цензурированные | 26 (38,8%) | 25 (37,9%) | 51 (38,3%) | >0,05 |
| | Завершённые | 41 (61,2%) | 41 (62,1%) | 82 (61,7%) | |
| | Итого | 67 (100%) | 66 (100%) | 133 (100%) | |
| Всего | | 117 (47,56%) | 129 (52,44%) | 246 (100%) | - |

тельности жизни отмечена и в исследуемой группе пациентов с опухолями низкой степени злокачественности (Grade II). Пациенты этой группы жили на 40 месяцев дольше тех, которым хирургическое удаление рецидива не было выполнено: медиана продолжительности жизни для основной группы составила 61,1 (Q1-Q3=16,5–75,9) и 21,1 (Q1-Q3=21,1–64,0) мес. — для контрольной группы ($p>0,05$).

Обсуждение.

Выбор оптимального способа лечения пациентов с рецидивами глиом головного мозга в условиях ограниченных возможностей терапии остаётся затруднительным, а вопрос о степени влияния того или иного метода лечения на общую продолжительность жизни

больных не решён окончательно. Многолетние дискуссии о роли хирургического вмешательства у пациентов с рецидивами супратенториальных глиом не утихают, и оценка влияния хирургического удаления рецидивных глиом на общую продолжительность жизни остается противоречивой. Некоторые авторы отрицают положительное влияние хирургического удаления на общую выживаемость. Так, Clarke J. L. с соавт. в ретроспективном исследовании не отметили положительного влияния хирургического вмешательства при рецидивах глиобластомы ни на безрецидивный период, ни на общую выживаемость пациентов [6]. В исследовании Strömland L. G. с соавт., реоперация при развитии рецидива злокачественных астроцитом

также не была определена как благоприятный прогностический фактор [11]. Не обнаружили пользы от хирургического лечения и Franceschi E. с соавт. В своей работе с использованием многофакторного анализа они показали, что удаление рецидивной опухоли не влияет на выживаемость и имеет ограниченное влияние на клиническое течение больных с рецидивной глиобластомой [12]. Другие исследователи считают, что отрицательный эффект удаления опухоли обусловлен высоким риском хирургических вмешательств при рецидивах глиом [13, 14].

В другом исследовании авторы, несмотря на то, что не обнаружили увеличения общей выживаемости в группе больных с хирургическим удалением рецидивных глиом, отметили, что польза была существенной для уменьшения выраженности неврологической симптоматики и возможности проведения в дальнейшем адьювантной терапии [15]. В работе Tully P. A. с соавт. была показана достоверная польза повторных оперативных вмешательств у пациентов с глиобластомой по сравнению с группой консервативного лечения с медианой общей продолжительности жизни 20,1 мес. и 9,0 мес. соответственно ($p=0,001$) [16]. В работе Луцук Р. А. (2018) продемонстрирована возможность увеличения продолжительности жизни после повторных операций у отдельной категории больных с продолженным ростом злокачественных глиом, а также, что немаловажно, улучшение качества их жизни [17].

Отсутствие рандомизированных исследований, посвящённых оценке роли хирургического вмешательства в лечении пациентов с рецидивными глиомами, послужило основанием для проведения данного исследования.

В настоящем исследовании отражены результаты многолетней хирургической работы клиники нейрохирургии ВМедА. В исследование были включены 246 пациентов, у которых был отмечен продолженный рост опухоли: из них — в 47,5% случаев было выполнено хирургическое удаление при продолженном её росте, в 52,5% случаев было проведено консервативное лечение. Исключение из анализа пациентов с биопсией и другими видами хирургического воздействия позволило нам показать в целом положительную роль удаления опухоли при рецидиве, хотя при ретроспективном характере исследования трудно избежать субъективности при отборе пациентов, что, впрочем, присуще каждому ретроспективному исследованию [18].

Полученные в результате статистического анализа данные показали двукратное (43,2 мес. и 21,5 мес.) увеличение медианы общей продолжительности жизни во всей выборке после хирургического удаления рецидивных глиом. При этом хочется подчеркнуть, что объём рецидивной опухоли в группе хирургического лечения более чем в 2 раза превышал объём рецидивной опухоли в группе консервативного лечения и медиана общей продолжительности жизни

пациентов после удаления рецидивных глиобластом составила 26,4 мес., а медиана продолжительности жизни среди завершённых случаев — 20,9 мес. Наши результаты сопоставимы с данными, полученными в многоцентровом исследовании, проведенном в Германии. В этой работе было показано, что у пациентов с глиобластомой медиана общей продолжительности жизни после хирургического удаления рецидивных опухолей достигала 25 мес. [19].

Часть авторов считает, что хирургическое лечение рецидивных глиальных новообразований оказывает минимальное влияние на продолжительность жизни этих пациентов, и положительный эффект обусловлен более благоприятными предоперационными демографическими и клиническими характеристиками больных, отобранных для операции [12, 16]. Существенное влияние на общую продолжительность жизни у пациентов с глиомами, в том числе и с рецидивными, оказывают различные прогностические факторы, такие, например, как возраст, функциональный статус по Карновскому, объём удаленной первичной опухоли, длительность безрецидивного периода и др. [16, 19, 20, 21]. В нашем исследовании группы хирургического и нехирургического лечения были сопоставимы по основным показателям. Отличны группы друг от друга были по предоперационному объёму рецидивной опухоли ($p<0,05$), длительности безрецидивного периода ($p<0,001$) и локализацией опухоли: у 6 (2,4%) пациентов в группе консервативного лечения опухоль располагалась в островковой доле ($p<0,05$). В то же время, в основной группе было статистически значимое преобладание объёма рецидивной опухоли.

Таким образом, в нашем исследовании показано, что удаление опухоли является фактором увеличения общей продолжительности жизни у пациентов с рецидивными глиомами любой степени злокачественности. При глиомах низкой степени злокачественности дополнительным основанием для микрохирургического удаления рецидивной опухоли является уточнение гистологического диагноза при развитии рецидива.

ORCID авторов:

Мартынов Роман Сергеевич — 0000-0002-2769-3551
Мартынов Борис Владимирович — 0000-0003-2430-1927
Парфенов Валерий Евгеньевич — 0000-0002-3221-5466
Бабичев Константин Николаевич — 0000-0002-4797-2937
Чемодакова Ксения Андреевна — 0000-0003-0549-9069
Войцеховский Дмитрий Владимирович —
0000-0003-1390-2452
Гаврилов Гаспар Владимирович — 0000-0002-8594-1533
Прокудин Михаил Юрьевич — 0000-0003-1545-8877
Воронцова Дарья Александровна — 0000-0002-7532-1322
Яковенко Андрей Игоревич — 0000-0002-3125-1713
Клищенко Ольга Анатольевна — 0000-0002-2686-8786
Свистов Дмитрий Владимирович — 0000-0002-3922-9887

Конфликта интересов нет.

Список литературы:

- Ostrom Q. T. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014 // *Neuro-oncology*. — 2018. — Т. 20. — С. 1–86.
- Stupp R., Mason W.P., Van Den Bent M.J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987–996. doi:10.1056/NEJMoa043330.
- Абсаямова О.В., Аникеева О.Ю., Голанов А.В. и др. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы. [Absalyamova O.V., Anikeeva O. Yu., Golanov A.V. i dr. Klinicheskie rekomendacii po lecheniyu pervichny'x opuxolej central'noj nervnoj sistemy'. (In Russ.)] http://ruans.org/Files/Pdf/Guidelines/brainstem_tumors.pdf. Published 2013.
- Горайнов С.А., Пицхелаури Д.И. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия при повторных операциях по поводу глиом головного мозга. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени НН Бурденко. 2014;78(2):22–31. Ссылка активна на 30.11.2019. [Goryajnov S.A., Piczelaury D.I. Intraoperacionnaya fluorescennaya diagnostika i lazernaya spektroskopiya pri povtorny'x operacijax po povodu gliom golovnog mozga. Zhurnal «Voprosy' nejroxirurgii» imeni NN Burdenko. 2014;78(2):22–31. (In Russ.)] <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-voprosy-nejrokhirurgii-imeni-n-n-burdenko/2014/2>.
- Brandes A.A., Bartolotti M., Franceschi E. Second surgery for recurrent glioblastoma: Advantages and pitfalls. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13(5):583–587. doi:10.1586/era.13.32.
- Clarke J.L., Ennis M.M., Yung W.K.A. et al. Is surgery at progression a prognostic marker for improved 6-month progression-free survival or overall survival for patients with recurrent glioblastoma? *Neuro Oncol*. 2011;13(10):1118–1124. doi:10.1093/neuonc/nor110.
- Kleihues P. et al. WHO classification of tumours // *Pathology & genetics. Tumors of the nervous system*. Lyon, France: IARCpress.— 2000. PMID: 11895036, doi:10.1093/jnen/61.3.215.
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97–109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4.
- Louis D. N. et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary // *Acta neuropathologica*. — 2016. — Т. 131. — № . 6. — С. 803–820.
- Куликов С. М., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г. Анализ выживаемости или событийный анализ: типовые ошибки ретроспективного метода // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. — 2010. — Т. 3. — № . 2. Ссылка активна на 30.11.2019 г. [Kulikov S.M., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Analiz vyzhivaemosti ili sobytijnyj analiz: tipovye oshibki retrospektivnogo metoda // *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. — 2010. — Т. 3. — № . 2. (In Russ.)] <https://elibrary.ru/item.asp?id=15280403>.
- Strömblad L.G., Anderson H., Malmström P., Salford L.G. Reoperation for malignant astrocytomas: personal experience and a review of the literature // *Br. J. Neurosurg*. — 1993. — Vol.7, № 6. — P. 623–63.
- Franceschi E., Bartolotti M., Tosoni A. et al. The effect of re-operation on survival in patients with recurrent glioblastoma. *Anticancer Res*. 2015;35(3):1743–1748.
- Chaichana K.L., Zadnik P., Weingart J.D. et al. Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival. *J Neurosurg*. 2013;118(4):812–820. doi:10.3171/2012.9.JNS1277.
- Hong B., Wiese B., Bremer M. et al. Multiple microsurgical resections for repeated recurrence of glioblastoma multiforme. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2013;36(3):261–268. doi:10.1097/COC.0b013e3182467bb1.
- Mandl E.S., Dirven C.M.F., Buis D.R., Postma T.J., Vandertop W.P. Repeated surgery for glioblastoma multiforme: only in combination with other salvage therapy. *Surg Neurol*. 2008;69(5):506–509. doi:10.1016/j.surneu.2007.03.043.
- Tully P.A., Gogos A.J., Love C., Liew D., Drummond K.J., Morokoff A.P. Reoperation for Recurrent Glioblastoma and Its Association with Survival Benefit. *Neurosurgery*. 2016;79(5):678–689. doi:10.1227/NEU.0000000000001338.
- Луцук, Р.А. Повторные операции при продолженном росте злокачественных глиом: показания, функциональные исходы, результаты: дисс. ... канд. мед. наук / Р.А. Луцук.— СПб., 2018.— 181 с. [Lucuk, R.A. Povtornye operacii pri prodolzhenom roste zlokachestvennyh gliom: pokazaniya, funkcional'nye iskhody, rezul'taty: diss. ... kand. med. nauk / R.A. Lucuk.— SPb., 2018.— 181 s. (In Russ.)].
- Hervey-Jumper S.L., Berger M.S. Reoperation for recurrent high-grade glioma: A current perspective of the literature.pdf. *Neurosurgery*. 2014;75(5):491–498. doi:10.1227/NEU.0000000000000486.
- Ringel F., Pape H., Sabel M. et al. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: Results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection. *Neuro Oncol*. 2016;18(1):96–104. doi:10.1093/neuonc/nov145.
- Мартынов Б.В., Парфенов В.Е., Труфанов Г.Е. и др. Прогностические факторы у больных с глиомами: сипмтопно-синдромальный анализ. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2010;1(29):7–14. Ссылка активна на 01.03.2020. [Martynov B.V., Parfenov V.E., Trufanov G.E. i dr. Prognosticheskie faktory' u bol'ny'x s gliomami: sipmtopno-sindromal'ny'j analiz. Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii. 2010;1(29):7–14. (In Russ.)] <https://elibrary.ru/item.asp?id=15056509>.
- Анохина Ю.Е., Гайдар Б.В., Мартынов Б.В., Свистов Д.В., Гельфгат Е.Л. Прогностическая значимость длительности безрецидивного периода у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013;2: 103–112. Ссылка активна на 10.12.2018. [Anoxina Yu.E., Gajdar B.V., Marty'nov B.V., Svistov D.V., Gel'fgat E.L. Prognosticheskaya znachimost' dlitel'nosti bezrecidivnogo perioda u pacientov so zlokachestvenny'mi gliomami golovnog mozga. Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii. 2013;2:103–112. (In Russ.)] https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/2_44-48.pdf.