



Синайко В.В.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Результаты паллиативного лечения взрослых пациентов с поражением головного мозга глиобластомой IDH^{WT}

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.01.2023

Принята: 12.03.2023

Контакты: sinaikavv@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить результаты различных методов паллиативного лечения взрослых пациентов с поражением головного мозга глиобластомой IDH^{WT}.

Материалы и методы. В исследование включено 276 пациентов с глиобластомой IDH^{WT} (статус по шкале Карновского $\leq 60\%$), у 132 из которых проведено только хирургическое лечение, у 52 – операция и паллиативная лучевая терапия (паллиЛТ), у 42 – операция и паллиативная химиотерапия либо химиолучевая терапия (паллиХТ/ХЛТ) и у 50 – операция и паллиХТ/ХЛТ с последующим проведением до 6 курсов ТМЗ (паллиЛТ/ХЛТ + ТМЗ).

Оценка выживаемости проводилась по методу Каплана – Мейера. Для анализа влияния основных клинических факторов на выживаемость использовалась модель пропорциональных рисков Кокса. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS Statistics v. 19.

Результаты. Единственным независимым прогностическим фактором, ассоциированным с выживаемостью без прогрессирования болезни (ВБПБ) и общей выживаемостью (ОВ), была схема паллиативного лечения. Медиана и 1-летняя ВБПБ при хирургическом лечении составила $2,6 \pm 0,2$ мес. и $1,1 \pm 1,1\%$, операции + паллиЛТ – $3,1 \pm 0,3$ мес. и 0% , операции + паллиХТ/ХЛТ – $4,5 \pm 1,0$ мес. и $11,8 \pm 5,4\%$, паллиЛТ/ХЛТ + ТМЗ – $8,3 \pm 0,8$ мес. и $27,2 \pm 6,4\%$ ($p=0,634$ между группами только хирургического лечения и операции + паллиЛТ; между остальными группами различия статистически значимы, диапазон p от $0,011$ до $<0,001$). Медиана и 1-летняя ОВ при только хирургическом лечении составила $2,9 \pm 0,3$ мес. и $2,6 \pm 1,5\%$, операции + паллиЛТ – $4,0 \pm 0,5$ мес. и $6,5 \pm 3,6\%$, операции + паллиХТ/ХЛТ – $6,4 \pm 1,2$ мес. и $33,5 \pm 7,5\%$, паллиЛТ/ХЛТ + ТМЗ – $12,4 \pm 0,6$ мес. и $57,8 \pm 7,0\%$ (различия между группами статистически значимы, диапазон p от $0,004$ до $<0,001$).

Заключение. Проведение любого из методов паллиативного лечения после операции позволяет повысить продолжительность жизни взрослых пациентов с глиобластомой IDH^{WT}, однако наилучшие результаты выживаемости были достигнуты при проведении ХТ с ТМЗ после завершения послеоперационной паллиЛТ/ХЛТ.

Ключевые слова: глиобластома IDH^{WT}, паллиативное лечение, выживаемость взрослых пациентов



Sinaika V.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Results of Various Methods of Palliative Treatment of Adult Patients with Brain Damage from Glioblastoma IDH^{WT}

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.01.2023

Accepted: 12.03.2023

Contacts: sinaikavv@gmail.com

Abstract

Purpose. To evaluate the results of various methods of palliative treatment of adult patients with brain damage from glioblastoma IDH^{WT}.

Materials and methods. The study included 276 patients with IDH^{WT} glioblastoma (Karnofsky status $\leq 60\%$), 132 of whom underwent surgery alone, 52 underwent surgery and palliative radiotherapy (palliRT), 42 underwent surgery and palliative chemotherapy or chemoradiotherapy (palliChT/ChRT) and 50 had surgery and palliRT/ChRT followed by up to 6 courses of TMZ (palliRT/ChRT + TMZ).

Survival was assessed using the Kaplan-Meier method. The Cox proportional hazards model was used to analyze the impact of major clinical factors on survival. Statistical processing of the results was carried out using the SPSS Statistics v. 19.

Results. The only independent prognostic factor associated with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) was the palliative treatment regimen. The median and 1-year PFS with surgical treatment was 2.6 ± 0.2 months and $1.1 \pm 1.1\%$, surgery + palliRT – 3.1 ± 0.3 months and 0% , surgery + palliRT/ChRT – 4.5 ± 1.0 months and $11.8 \pm 5.4\%$, palliRT/ChRT + TMZ – 8.3 ± 0.8 months and $27.2 \pm 6.4\%$ ($p = 0.634$ between groups of surgery alone and surgery + palliRT; differences between other groups are statistically significant, p range from 0.011 to <0.001). The median and 1-year OS for surgical treatment alone was 2.9 ± 0.3 months and $2.6 \pm 1.5\%$, surgery + palliRT – 4.0 ± 0.5 months and $6.5 \pm 3.6\%$, surgery + palliRT/ChRT – 6.4 ± 1.2 months and $33.5 \pm 7.5\%$, palliRT/ChRT + TMZ – 12.4 ± 0.6 months and $57.8 \pm 7.0\%$ (differences between groups are statistically significant, p range from 0.004 to <0.001).

Conclusion. Any type of palliative treatment after surgery can increase the life expectancy of adult patients with glioblastoma IDH^{WT}, but the best survival results have been achieved with chemotherapy with TMZ after completion of postoperative palliative RT/ChRT.

Keywords: glioblastoma IDH^{WT}, palliative treatment, survival of adult patients

■ ВВЕДЕНИЕ

Глиобластома является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью центральной нервной системы (ЦНС) и головного мозга в частности. В США по данным за 2015–2019 гг. коэффициент среднегодовой скорректированной

по возрасту заболеваемости всех злокачественных опухолей ЦНС, включая головной мозг, составил 7,02 на 100 000 населения, 50,1% от которых составила глиобластома [1].

До настоящего времени эта форма опухоли остается неизлечимой, медиана выживаемости колеблется от нескольких месяцев до нескольких лет в зависимости от ряда гистологических, клинических и молекулярных факторов, составляя в среднем около 15 мес. [2, 3].

В мае 2021 г. было опубликовано 5-е издание Классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ЦНС ВОЗ 2021), в котором наибольшим изменениям подверглась номенклатура глиом головного мозга [4, 5]. К категории «глиобластома» теперь относят все диффузные глиомы взрослого типа Grade 2–4 с диким типом гена IDH (глиобластома IDH^{WT}), вследствие чего представляется целесообразным оценить выживаемость при различных методах паллиативного лечения этой группы пациентов, сформированной в соответствии с диагностическими критериями ЦНС ВОЗ 2021.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты различных методов паллиативного лечения взрослых пациентов с поражением головного мозга глиобластомой IDH^{WT}.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включено 276 пациентов с морфологически установленным после хирургического вмешательства в 2017–2021 гг. диагнозом диффузной глиальной опухоли головного мозга Grade 3–4, у которых было определено отсутствие мутации в гене IDH (глиобластома IDH^{WT} по классификации ВОЗ 2021). Вследствие того, что диффузная глиома Grade 2, IDH^{WT} (без молекулярно-генетических признаков глиобластомы) встречается крайне редко [6], пациенты с такой нозологической формой опухоли в данное исследование не включались. Среди включенных в исследование пациентов было 47,5% (131 чел.) мужчин и 52,5% (145 чел.) женщин, клинический статус которых по шкале Карновского составил ≤60%. Возраст пациентов находился в диапазоне 29–89 лет, среднее значение – 60,6±2,7 года. У 230 (83,3%) чел. опухоль локализовалась в одном полушарии головного мозга, у 46 чел. было поражено 2 полушария.

У 132 (47,8%) пациентов противоопухолевое лечение ограничилось только хирургическим вмешательством (Хир), у 144 после операции проводилось паллиативное специальное противоопухолевое лечение по различным схемам в зависимости от клинической ситуации. Послеоперационная паллиативная лучевая терапия (Хир + паллиЛТ) была использована у 52 (18,8%) чел., послеоперационная паллиативная химиотерапия или химиолучевая терапия (Хир + паллиХТ/ХЛТ) – у 42 (15,2%) чел., послеоперационная паллиЛТ или ХЛТ с последующей адъювантной ХТ (Хир + паллиЛТ/ХЛТ + ХТ) – у 50 (18,1%) чел. Разовая очаговая доза (РОД) при проведении паллиЛТ/ХЛТ составила от 1,8 Гр до 5 Гр, эквивалентная суммарная очаговая доза (СОД) – от 4 до 46 Гр (среднее значение – 34,1±1,4 Гр). При послеоперационной паллиЛТ использовался темозоломид (ТМЗ) в дозе 75 мг/м² внутрь за 1 ч до проведения сеанса облучения (диапазон суммарных доз 240–2800 мг, среднее значение суммарной дозы – 1364,8±93,6 мг), при послеоперационной паллиХТ проводилось



от 2 до 4 курсов ТМЗ, а при адъювантной ХТ – до 6 курсов ТМЗ в дозе 150–200 мг/м² внутрь в течение 5 дней, причем курсы повторялись каждые 28 дней.

Выживаемость пациентов определялась на основании данных Белорусского канцер-регистра на 01.12.2022. Результаты лечения оценивались по критериям выживаемости без прогрессирования болезни (ВБПБ), которая рассчитывалась от даты хирургического вмешательства до даты регистрации прогрессирования заболевания либо даты последнего наблюдения, если прогрессирование болезни зарегистрировано не было, и общей выживаемости (ОВ), которая рассчитывалась от даты хирургического лечения до даты смерти либо даты последнего наблюдения, если на время оценки результатов не было получено данных о смерти пациента (жив либо выбыл из-под наблюдения).

Оценка выживаемости проводилась по методу Каплана – Мейера с использованием log-rank-теста. Для анализа влияния основных клинических факторов на выживаемость пациентов использовалась модель пропорциональных рисков Кокса. Переменные с относительным риском (ОР) $P < 0,1$, выявленные при моновариантном анализе, включались в мультивариантный анализ. Для всех изучаемых факторов оценивались ОР, его 95% доверительный интервал (95% ДИ) и статистическая значимость (P). Результаты считались статистически значимыми при $P < 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ SPSS Statistics v. 19.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди всех включенных в исследование 276 пациентов на время оценки результатов исследования умерло 252 (91,3%) чел. (242 от прогрессирования основного заболевания и 10 – от сопутствующих заболеваний). Медианы ВБПБ и ОВ составили $3,5 \pm 0,2$ мес. и $4,3 \pm 0,3$ мес. соответственно.

Таблица 1
Результаты моновариантного анализа в предсказании ВБПБ при паллиативном лечении пациентов с глиобластомой IDH^{WT}
Table 1
Results of monovariate analysis in the prediction of PFS in palliative treatment of patients with glioblastoma IDH^{WT}

Показатель	ОР	95% ДИ	P
Пол: мужчины против женщин	1,030	0,799–1,329	0,819
Возраст (интервал соотношения значений): 1 год	0,995	0,984–1,006	0,370
Объем опухолевого поражения: два полушария против одного полушария			0,420
два полушария	3,540	0,491–5,528	0,210
одно полушарие	1,079	0,769–1,512	0,660
СОД ЛТ эквивалентная (интервал соотношения значений): 1,8–5 Гр	0,981	0,974–0,988	<0,001
Схема паллиативного лечения: Хир. против Хир. + паллиЛТ против Хир. + паллиХТ/ХЛТ против Хир. + паллиЛТ/ХЛТ + ХТ			<0,001
Хирургия			
Хир. + паллиЛТ	4,268	2,927–6,224	<0,001
Хир. + паллиХТ/ХЛТ	4,029	2,572–6,311	<0,001
	1,698	1,096–2,631	0,018

Результаты моно- и мультивариантного анализа параметров, которые потенциально могли бы влиять на результаты лечения в предсказании ВБПБ и ОВ пациентов с глиобластомой IDH^{WT}, представлены в табл. 1–4.

Таблица 2
Результаты мультивариантного анализа в предсказании ВБПБ при паллиативном лечении пациентов с глиобластомой IDH^{WT}

Table 2
Results of multivariate analysis in the prediction of PFS in palliative treatment of patients with glioblastoma IDH^{WT}

Показатель	ОР	95% ДИ	P
СОД ЛТ эквивалентная (интервал соотношения значений): 1,8–5 Гр	0,990	0,976–1,004	0,156
Схема паллиативного лечения: Хир. против Хир. + паллиЛТ против Хир. + паллиХТ/ХЛТ против Хир. + паллиЛТ/ХЛТ + ХТ			<0,001
Хирургия	3,007	1,636–5,529	<0,001
Хир. + паллиЛТ	4,084	2,602–6,411	<0,001
Хир. + паллиХТ/ХЛТ	1,382	0,813–2,350	0,232

Таблица 3
Результаты моновариантного анализа в предсказании ОВ при паллиативном лечении пациентов с глиобластомой IDH^{WT}

Table 3
Results of a monovariate analysis in the prediction of OS in the palliative treatment of patients with glioblastoma IDH^{WT}

Показатель	ОР	95% ДИ	P
Пол: мужчины против женщин	1,184	0,923–1,520	0,184
Возраст (интервал соотношения значений): 1 год	1,010	0,998–1,022	0,096
Объем опухолевого поражения: два полушария против одного полушария			0,309
два полушария	4,696	0,649–9,998	0,126
одно полушарие	0,995	0,769–0,717	1,379
СОД ЛТ эквивалентная (интервал соотношения значений): 1,8–5 Гр	0,781	0,724–0,843	<0,001
Схема паллиативного лечения: Хир. против Хир. + паллиЛТ против Хир. + паллиХТ/ХЛТ против Хир. + паллиЛТ/ХЛТ + ХТ			<0,001
Хирургия	4,268	2,927–6,224	<0,001
Хир. + паллиЛТ	4,029	2,572–6,311	<0,001
Хир. + паллиХТ/ХЛТ	1,698	1,096–2,631	0,018

Таблица 4
Результаты мультивариантного анализа в предсказании ВБПБ при паллиативном лечении пациентов с глиобластомой IDH^{WT}

Table 4
Results of multivariate analysis in the prediction of PFS in the palliative treatment of patients with glioblastoma IDH^{WT}

Показатель	ОР	95% ДИ	P
Возраст (интервал соотношения значений): 1 год	1,010	0,998–1,022	0,096
СОД ЛТ эквивалентная (интервал соотношения значений): 1,8–5 Гр	0,987	0,972–1,001	0,076
Схема паллиативного лечения: Хир. против Хир. + паллиЛТ против Хир. + паллиХТ/ХЛТ против Хир. + паллиЛТ/ХЛТ + ХТ			<0,001
Хирургия	4,073	2,155–7,701	<0,001
Хир. + паллиЛТ	4,035	2,588–6,292	<0,001
Хир. + паллиХТ/ХЛТ	1,468	0,844–2,551	0,174



Как следует из представленных данных, единственным определенным в данном исследовании независимым прогностическим фактором, ассоциированным как с ВБПБ, так и с ОВ, была схема паллиативного лечения. Результаты паллиативного лечения пациентов с глиобластомой IDH^{WT} представлены на рис. 1 и 2.

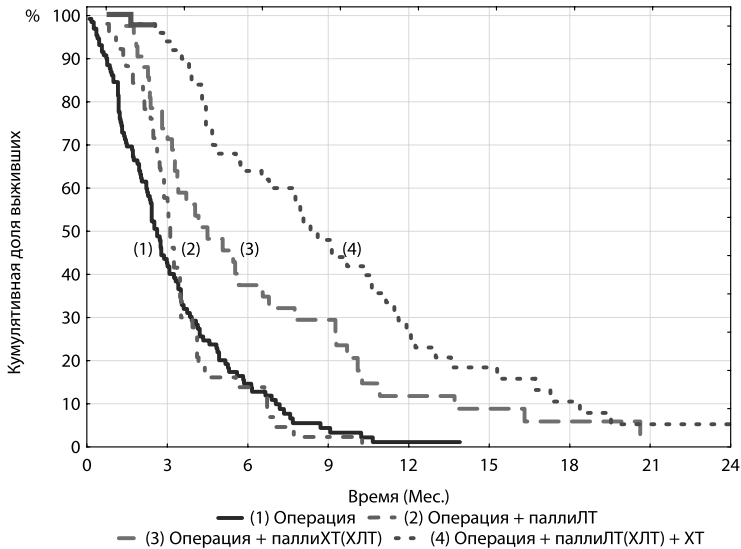


Рис. 1. ВБПБ при различных видах паллиативного лечения пациентов с глиобластомой IDH^{WT}
Fig. 1. PFS in various types of palliative treatment of patients with glioblastoma IDH^{WT}

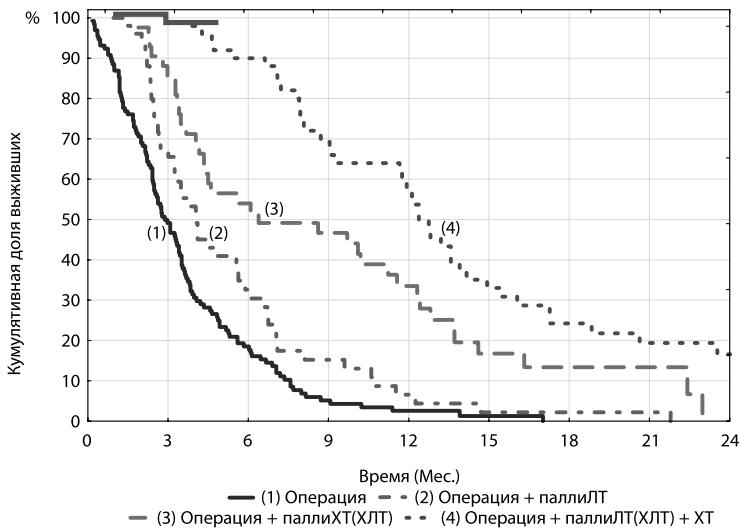


Рис. 2. ОВ при различных видах паллиативного лечения пациентов с глиобластомой IDH^{WT}
Fig. 2. OS in various types of palliative treatment of patients with glioblastoma IDH^{WT}

Полученные результаты показали, что использование любого вида паллиативного послеоперационного лечения улучшало результаты выживаемости пациентов в сравнении с только хирургическим вмешательством. Хотя различия в ВБПБ между группой пациентов, подвергнутых только хирургическому лечению и Хир. + паллиЛТ, были статистически незначимы (медиана и 1-летняя ВБПБ составили $2,6 \pm 0,2$ мес. и $1,1 \pm 1,1\%$ против $3,1 \pm 0,3$ мес. и 0% соответственно, $p=0,634$), результаты ОВ в группе Хир. + паллиЛТ были статистически значимо лучше (медиана и 1-летняя ВБПБ – $2,9 \pm 0,3$ мес. и $2,6 \pm 1,5\%$ против $4,0 \pm 0,5$ мес. и $6,5 \pm 1,6\%$, $p=0,008$). Использование в послеоперационном периоде ХТ с ТМЗ либо как самостоятельного метода лечения, либо в сочетании с ЛТ позволило повысить в группе Хир. + паллиХТ/ХЛТ медиану и 1-летнюю ВБПБ до $4,5 \pm 1,0$ мес. и $11,8 \pm 5,4\%$, а медиану и 1-летнюю ОВ до $6,4 \pm 1,2$ мес. и $33,5 \pm 7,5\%$, что было статистически значимо лучше, чем при только хирургическом лечении и Хир. + паллиЛТ ($p=0,001$ как для ВБПБ, так и ОВ). Наилучшие результаты лечения были получены в группе Хир. + паллиЛТ/ХЛТ + ХТ, где медиана и 1-летняя ВБПБ достигли $8,3 \pm 0,8$ мес. и $27,2 \pm 6,4\%$, а медиана и 1-летняя ОВ – $12,4 \pm 0,6$ мес. и $57,8 \pm 7,0\%$ (в сравнении с группами Хир. и Хир. + паллиЛТ – $p<0,001$ как для ВБПБ, так и для ОВ; в сравнении с группой Хир. + паллиХТ/ХЛТ – $p=0,011$ для ВБПБ и $p=0,004$ для ОВ).

Проведенное исследование показало, что несмотря на изменение номенклатуры диффузных глиом головного мозга, отраженное в классификации ЦНС ВОЗ 2021, современные принципы паллиативного лечения этой категории опухолей остаются неизменными. Эти принципы основаны на положениях о том, что:

- проведение паллиЛТ после операции улучшает результаты лечения пациентов с глиобластомой;
- использование коротких курсов гипофракционированной ЛТ как минимум не ухудшает результаты паллиативного лечения в сравнении с традиционной (конвенциональной) ЛТ при улучшении качества жизни и получении определенной экономической выгоды за счет снижения нагрузки на медицинские учреждения и обслуживающий пациентов персонал;
- сочетание паллиЛТ и ТМЗ ассоциируется с дальнейшим улучшением выживаемости у избранных категорий пациентов;
- проведение курсов ХТ с ТМЗ после завершения паллиЛТ/ХЛТ у пациентов с сохраненной возможностью самообслуживания и отсутствием серьезной сопутствующей патологии, препятствующей проведению такого лечения, потенциально является наиболее перспективным подходом к паллиативному лечению этой категории пациентов [7–9].

■ ВЫВОДЫ

1. Проведение любого из методов паллиативного лечения в послеоперационном периоде у взрослых пациентов с глиобластомой IDH^{WT} позволяет повысить продолжительность их жизни.
2. Наилучшие результаты выживаемости взрослых пациентов с глиобластомой IDH^{WT} были достигнуты при проведении ХТ с ТМЗ после завершения послеоперационной паллиативной ЛТ либо ХЛТ.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ostrom Q.T., Price M., Neff C. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro-oncol.* 2022;24(Suppl 5):v1–v95. DOI: 10.1093/neuonc/noac202.
2. Crooms R.C., Goldstein N.E., Diamond E.L., Vickrey B.G. Palliative care in high-grade glioma: a review. *Brain Sci.* 2020;10:723. DOI: 10.3390/brainsci10100723.
3. Grochans S., Cybulska A.M., Simińska D. et al. Epidemiology of glioblastoma multiforme – literature review. *Cancers.* 2022;14:2412. DOI: 10.3390/cancers14102412.
4. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol.* 2021;23(8):1231–1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
5. Torp S.H., Solheim O., Skjulsvik A.J. The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know – a minireview. *Acta Neurochir. (Wien).* 2022;164(9):2453–2464. DOI: 10.1007/s00701-022-05301-y.
6. Gritsch S., Batchelor T.T., Gonzalez Castro L.N. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Cancer.* 2022;128(1):47–58. DOI: 10.1002/cncr.33918.
7. Ironside S.A., Sahgal A., Detsky J. et al. Update on the management of elderly patients with glioblastoma: a narrative review. *Ann. Palliat. Med.* 2021;10(1):899–908. DOI: 10.21037/apm-20-1206.
8. Witteler J., Schild S.E., Rades D. Palliative radiotherapy of primary glioblastoma. *In Vivo.* 2021;35(1):483–487. DOI: <https://doi.org/10.21873/invivo.12282>.
9. Hanna C., Lawrie T.A., Rogozińska E. et al. Treatment of newly diagnosed glioblastoma in the elderly: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;3(3):CD013261. DOI: 10.1002/14651858.CD013261.pub2.