

**ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ С НЕОПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ
(GRADE IV) ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗОНЕ УРАНОВЫХ ХВОСТОХРАНИЛИЩ**

З.М. Апсаматов

КГМА им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: В базе НГМЗКР отделения нейрохирургии с 2010 года по декабрь 2015 года зарегистрированы 708 случаев нейроонкологических больных с первичными опухолями центральной нервной системы различной степени злокачественности grade 0-IV. Были изучены половозрастные особенности и отдаленные результаты хирургического лечения больных для определения показателей их общей выживаемости. Установлено что показатели пятилетней выживаемости при grade IV выше у больных проживающих вне зоны урановых хвостохранилищ, относительно больных проживающих в зоне урановых хвостохранилищ.

Ключевые слова: злокачественные опухоли головного мозга, grade 0-IV, урановые хвостохранилища.

**БОРБОРДУК ТОЛКУНДАНЫП СИСТЕМАСЫНЫН РАК ЖОЛ
(КЛАСС 0-IV) МЕНЕН ООРУГАН ЖАЛПЫ АМАН**

Апсаматов З.М.

И.К. Ахунбаев атындагы КММА,
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду: Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигине караштуу Улуттук госпиталдын нейрохирургия бөлүмүндө 2010-жылдан 2015-жылдын декабрына чейин ар кандай даражада 0-IV борбордук толкунданып системасынын негизги коркунучтуу шишик оорусу менен ооругандар 708 учур катталган. Биз жалпы жашоо көрсөткүчтөрү боюнча хирургиялык дарылоонун гендердик-сезгич жана узак мөөнөттүү жыйынтыктарды көрсөткөн. Экинчи топко салыштырмалуу беш жыл жашап курстары, биринчи топко кирген класстын IV жогору экенин белгилейт.

Негизги сөздөр: мээнин рак оорусу, баа IV, уран калдыктары.

**OVERALL SURVIVAL OF PATIENTS WITH NEOPLASTIC PROCESSES
(ABOUT GRADE 0-IV) OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

Z.M. Apsamatov

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K.Akhunbaev,
Bishkek, the Kyrgyz Republic

Summary: In our database of National Hospital under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic of the Department of neurosurgery since 2010 to December 2015 there were 708 cases of neuro-oncological patients with primary central nervous system tumors of different malignancy grade 0-IV. There were investigated sex and age features and long-term results of surgical treatment of patients for determining their overall survival. It was established that the five-year survival indicators in grade IV are above in relative the second group.

Key words: malignant brain tumor, grade 0-IV, uranium tailings.

Введение. Проблемы радиозкологии и радиобиологии имеют большой научно-практическое значение. Для Кыргызской Республики они актуальны, в связи с тем, что она граничит со странами, имеющими оружие массового поражения, а также что на ее территории имеются радиоактивные хвостохранилища и горнорудные обогатительные урановые предприятия, и которые могут представлять опасность в плане

развития опухолевых заболеваний [1-2].

Опухоли головного мозга представляют собой гетерогенную группу различных внутричерепных новообразований, доброкачественных или злокачественных, возникающих вследствие запуска процесса аномального неконтролируемого деления клеток, которые в прошлом являлись нормальными составляющими самой ткани мозга (нейроны, глиальные клетки, астроциты, олигодендроциты,

эпендимальные клетки), лимфатической ткани, кровеносных сосудов мозга, черепно-мозговых нервов, мозговых оболочек, черепа, железистых образований мозга (гипофиза и эпифиза), или возникающих вследствие метастазирования первичной злокачественной опухоли, локализуемой в любом другом органе больного [3].

Злокачественные опухоли головного мозга возникают практически в любой возрастной категории, однако, в основном, они наблюдаются у пожилых людей, но при этом также регистрируется и значимая заболеваемость среди детей и подростков, на долю которых приходится высокий процент всех видов рака детского возраста.

Существует несколько видов первичных опухолей головного мозга. Среди взрослых самыми распространенными (около 60%) являются астроцитомы, называемые также глиомами, причем злокачественные глиомы – мультиформная глиобластома и анапластические глиомы (анапластическая астроцитома, анапластическая олигодендроглиома и анапластическая олигоастроцитома) являются наиболее распространенными инфильтративными первичными опухолями головного мозга. Гистологически они подразделяются на четыре степени злокачественности, разные варианты которых встречаются с неодинаковой частотой и различаются по своему прогнозу. В частности, мультиформная глиобластома встречается наиболее часто и обладает выраженным агрессивным ростом и, в конечном итоге, характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом.

У многих больных после первичного лечения почти всегда и весьма быстро наблюдается рецидив или прогрессирование заболевания и улучшение качества жизни больных в этой клинической ситуации является одной из основных целей лечения [4,5].

Несмотря на использование различных методов воздействия и их комбинаций, средняя продолжительность жизни больных с анапластическими глиомами не превышает 9-10 месяцев с момента установления диагноза. При рецидивах, после повторной операции медиана средней продолжительности жизни составляет 36 недель [6].

Указанные факты обусловлены не только поздней диагностикой в связи с несвоевременным обращением пациентов к врачу, но и биологическими особенностями анапластических глиом: их быстрым ростом, агрессивным течением заболевания и метастазированием по лимфогенным путям. Это позволяет расценивать низ-

кодифференцированные глиомы как малокурабельные онкологические заболевания. Однако в ряде литературных источников опубликованы данные о более чем 25-летней выживаемости пациентов (единичные случаи) с гистологически верифицированными анапластическими глиомами [7, 8].

Несмотря на то, что прогноз выживаемости у пациентов с ЗГ неутешителен, средняя продолжительность жизни у пациентов старше 60 лет значительно ниже. Была получена средняя выживаемость 7 месяцев [9, 10].

Целью данной работы явилось определение средней продолжительности жизни у больных с первичными опухолями центральной нервной системы, со степенью злокачественности grade IV, проживающих в зоне урановых хвостохранилищ.

Материал и методы. В компьютерной базе данных на декабрь 2015 года собраны данные 708 пациентов с первичной опухолью центральной нервной системы (ЦНС) различной степени злокачественности grade 0-IV, из которых зарегистрированы 72 случая летального исхода. Все больные, включенные в исследование, были распределены на две основные группы: 1-я – проживающие вне зоны урановых хвостохранилищ 649 (91,6%) больных и 2-я – 59 (8,4%) больных проживающие в зоне урановых хвостохранилищ.

На величину выживаемости нейроонкологических пациентов оказывают влияние многие факторы, такие как величина опухоли, локализация очага, степень хирургического вмешательства, квалификация врача, возраст, образ жизни больного. Благоприятный исход развития опухоли зависит от гистологического строения опухоли, степени злокачественности опухоли. Рассчитана средняя продолжительность жизни больных с grade IV в зависимости от региона проживания.

Гистологический диагноз устанавливали на основании критериев, изложенных в текущей классификации ВОЗ первичных опухолей ЦНС (МКБ – 10).

Продолжительность жизни (в месяцах) – основной критерий данного исследования, который определялся как срок, прошедший с момента установки клинического диагноза до смерти больного или в случае выживших больных, до окончания времени наблюдения. Показатель выживаемости в двух изучаемых группах больных представлен в виде кривых Каплана – Мейера.

Результаты представлены в виде средних арифметических значений и ошибки стандарт-

ной средней величины ($M \pm m$) с использованием стандартного квадратичного отклонения ($S.E\ mean$). Оценка выборок на нормальность распределения оценивалась с помощью вычисления коэффициента Колмогорова. Сравнение различных параметрических показателей проводилось с применением критерия Стьюдента, непараметрические показатели оценивались по U критерию Манна-Уитни, а для сравнения долей использован z-критерий. Рассчитан доверительный интервал с вероятностью 95%. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение: В первой груп-

пе статистически высоко достоверно чаще (z-критерий больше 5,0 и $P < 0,001$) диагностированы опухоли степени злокачественности grade I у 386 (59,4%), grade III у 109 (16,8%) и grade IV у 91 (14%) по отношению к числу больных, с почти одинаковым значением grade 0 и grade II у 32 (4,9%) и 31 (4,7%) соответственно. Что касается второй группы, то статистически высоко значимо чаще выявляются только опухоли ЦНС относящиеся к степени злокачественности grade I у 38 (64,4%) по отношению к grade III у 8 (13,5%), grade IV у 8 (13,5%), grade II у 4 (6,7%) и grade 0 у 1 (1,6%) (таб. 1).

Таблица 1

Распределение больных с первичными опухолями ЦНС степенью злокачественности grade 0-IV

	Grade 0-IV	Всего
1-я группа больных	0	32
	I	386*
	II	31
	III	109*
	IV	91*
Всего:		649
2-я группа больных	0	1
	I	38*
	II	4
	III	8
	IV	8
Всего:		59

Примечание: *-Различия считали статистически значимо $P < 0,001$

Анализ возрастных особенностей в первой группе больных показал, что опухоли ЦНС ко степени злокачественности grade 0 и grade II встречаются статистически значимо ($P < 0,05$) более в молодом возрасте, средний возраст которых составил $40,3 \pm 2,9$ лет (95%, ДИ 34,3-46,3) и $43,3 \pm 2$ (95%, ДИ 39-46,9) соответственно, по

отношению к grade I $48,65 \pm 0,7$ (95%, ДИ 47,2-50,1). Больные со степенью злокачественности grade III регистрируются в более старшем возрасте $47 \pm 1,5$ (95%, ДИ 44-50) по отношению к grade IV $45 \pm 1,6$ (95%, ДИ 41,6 – 48,1), статистически не значимо ($P > 0,05$) (рис.1).

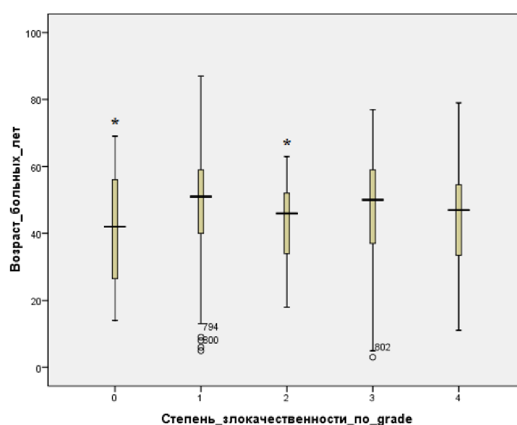


Рисунок 1. Распределение больных с опухолью центральной нервной системы grade 0 - IV по возрастным особенностям первой группы.

Во второй же группе больных статистически значимых возрастных особенностей не выявле-

но. Наиболее молодой возраст $40,5 \pm 5,2$ (95%, ДИ 28-53) установлен при grade IV grade, после grade I $42,5 \pm 2,8$ (95%, ДИ 36,7-48,4), grade III

$49,2 \pm 4,7$ (95%, ДИ 38-60,5), grade II $50,5$ (95%, ДИ 38,7-62,3) (рис. 2).

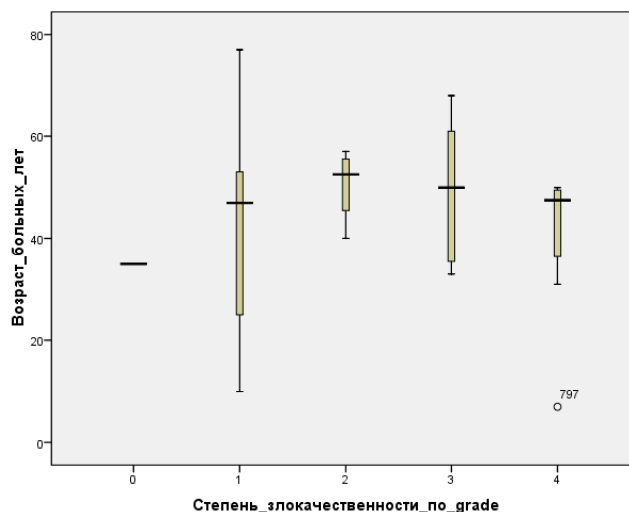
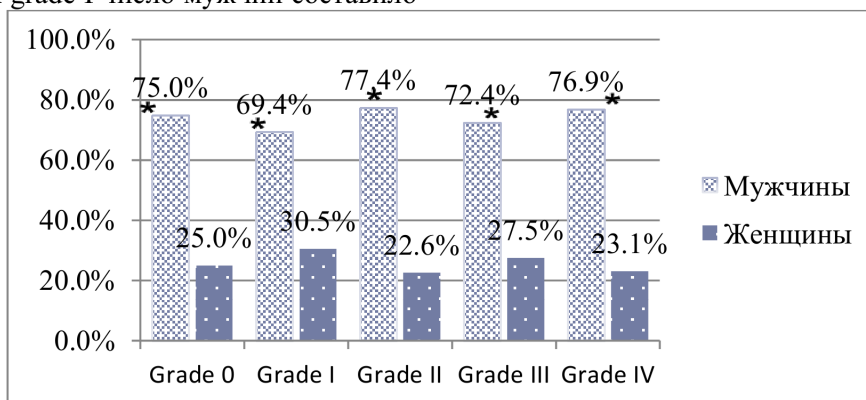


Рисунок 2. Распределение больных с опухолью центральной нервной системы grade 0 - IV по возрастным особенностям второй группы.

Опухоли головного мозга в первой группе больных высоко достоверно (z-критерий больше 3,7 и $P < 0,001$) чаще диагностировались у лиц мужского пола, чем у лиц женского во всех категориях степени злокачественности grade 0-IV. Из 386 больных grade I число мужчин составило

268 (69,4%), женщин 118 (30,5%), grade III мужчин 79 (72,4%), женщин 30 (27,5%), grade IV мужчин 70 (76,9%), женщин 21 (23,1%), grade 0 мужчин 24 (75%), женщин 8 (25%), grade II мужчин 24 (77,4%), женщин 7 (22,6%) (рис.3).

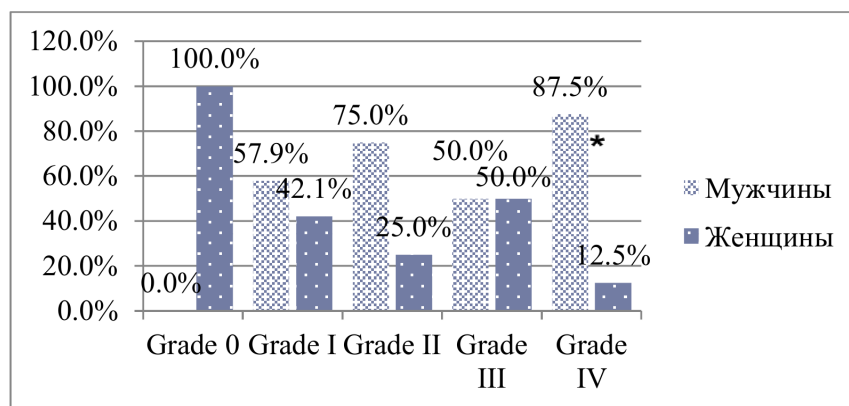


Примечание * - $P < 0,001$, различия считались высоко достоверным.

Рисунок 3. Распределение больных первой группы по полу с опухолями центральной нервной системы grade 0-IV.

Опухоли головного мозга во второй группе больных со степенью злокачественности grade IV достоверно (z-критерий больше 2,5 и $P < 0,01$) чаще выявляются у лиц мужского пола 7 (87,5%), по отношению к женскому полу у 1 (12,5%). Статистически не значимо ($P > 0,05$) также со степенью злокачественности grade I, II чаще диагностированы у мужчин 22(57,9%),

3(75%) относительно женщин 16(42,1%), 1(25%) соответственно. В одинаковых соотношениях по 4 (50%) больных определены степенью grade III и степенью grade 0 лишь у одного мужчины (100%) (рис.4).



*Примечание * - $P < 0,05$ различия считались высоко достоверным.*
 Рисунок 4. Распределение больных второй группы больных по полу с опухолями центральной нервной системы grade 0-IV.

Сравнительный анализ больных в первой группе показал, что наибольшую частоту случаев летального исхода занимают опухоли ЦНС со степенью злокачественности grade IV-13,18%,

после grade I-10,36%, grade II 9,6%, grade III 8,25% и grade 0 6,25%. Во второй группе же grade II-25%, grade IV-12,5%, grade I-10,52% (таб.2).

Таблица 2

Показатели частоты случаев летального исхода		
	Grade 0-IV	Частота смерти
1-я группа больных	0	2 (6,25%)
	I	40 (10,36%)
	II	3 (9,6%)
	III	9 (8,25%)
	IV	12 (13,18%)
Всего:		66 (10,16%)
2-я группа больных	0	0 (0%)
	I	4 (10,52%)
	II	1 (25%)
	III	0 (0%)
	IV	1 (12,5%)
Всего:		6 (10,16%)

На величину выживаемости нейроонкологических пациентов оказывают влияние многие факторы, такие как величина опухоли, локализация очага, степень хирургического вмешательства, квалификация врача, возраст, образ жизни больного, но наиболее неблагоприятный исход зависит от гистологического строения опухоли или степени злокачественности опухоли. Так при диагностике опухоли со степенью злокачествен-

ности grade IV у больных вне зоны урановых хвостохранилищ установлено, что пятилетняя выживаемость составляет 8,3%, относительно больных проживающих в зоне урановых хвостохранилищ, где пятилетняя выживаемость составляет 0%, т.е. через пять с момента установки клинического диагноза со степенью злокачественности опухоли ЦНС Grade IV зарегистрировано 100% случаев летального исхода.

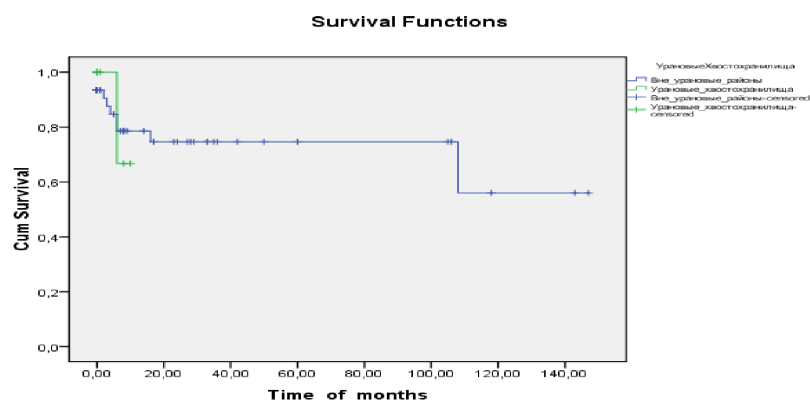


Рисунок 5. Кривая выживаемости Каплана-Майера.

Средняя продолжительность времени наблюдения больных grade IV достоверно ($P < 0,05$) выше у больных вне зоны урановых хвостохранилищ, что составило $103,7 \pm 11,4$ месяцев (95%, ДИ 81,3-126,1) относительно больных из регионов урановых хвостохранилищ $8,6 \pm 1$ (95%, ДИ 6,5-10,8) (рис.5).

Выводы:

1. У больных проживающих в зоне урановых хвостохранилищ статистически высоко значимо ($P < 0,001$) чаще выявляются только опухоли ЦНС со степенью злокачественности grade I по отношению к grade 0, grade II, grade III и grade IV. Тогда как у больных, проживающих вне зоны урановых хвостохранилищ статистически высоко достоверно ($P < 0,001$) чаще диагностированы опухоли со степенью злокачественности в трех категориях grade I, grade III и grade IV по отношению grade 0 и grade II.

2. У больных, проживающих вне зоны урановых хвостохранилищ, со степенью злокачественности grade 0 и grade II, заболеваемость встречается статистически значимо чаще ($P < 0,05$) в более в молодом возрасте по отношению к grade I. У больных же проживающих в зоне урановых хвостохранилищ таких статистически значимых возрастных особенностей по отношению к степени злокачественности не установлено ($P > 0,05$).

3. Опухоли головного мозга у больных проживающих вне зоны урановых хвостохранилищ высоко достоверно ($P < 0,001$) чаще диагностировались у лиц мужского пола, чем у лиц женского во всех категориях степени злокачественности grade 0-IV. У больных же проживающих в зоне урановых хвостохранилищ достоверно ($P < 0,01$) чаще выявляются у лиц мужского пола лишь при grade IV, в других категориях степени злокачественности таких статистически значимых особенностей не наблюдается.

4. Средняя продолжительность жизни больных со степенью злокачественности опухоли grade IV достоверно ($P < 0,05$) выше у больных проживающих вне зоны урановых хвостохранилищ относи-

тельно тех больных, которые живут в зоне урановых хвостохранилищ.

Литература:

1. Мамушкина, К.А. Радиационная ситуация в Кыргызстане // Экол. Вест. – 2001. – №34. – С. 9-10.
2. Хусаинов, М.М. Формирование радиоактивного загрязнения Кыргызстана // Экол. Вест. – 2001. - №4. – С. 4-5.
3. Справочная публикация ВОЗ по вопросам рака №297 – обновлена в июле 2008 года.
4. Способы применения решений, Заболеваемость раком на 5-и континентах. Версия IX, C15 IX. Обзор населения мира. Центральный реестр случаев заболевания раком мозга США. Национальный реестр случаев заболевания раком мозга Швеции.
5. Parkin DM et al. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
6. Salzman M., Scholtz H., Kaplan R.S., Kulik S. Long-term survival in patients with malignant astrocytoma // Neurosurgery. – 1994. – Vol.34 (2). – P.213–219.
7. Bucy P.C., Oberhill H.R., Siqueira E.B., Zimmerman H.M., et al. Cerebral glioblastomas can be cured! // Eurosurgery. – 1985. – Vol.16 (5). – P.714–715.
8. Chandler K. L., Prados M. D., Malec M., Wilson C. B. Long-term survival in patients with glioblastoma multiforme // Neurosurg. – 1985. – Vol.16 (5). – P.714–717.
9. Bauman G.S., Caspar L.E., Fisher B.J., et al. A prospective study of short-course radiotherapy in poor prognosis glioblastoma multiforme// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1994 – Vol.29. – P. 835–839.
10. Martinez-Mata AM, Martinez-Pardavila R, de Arriba-Villamor C, Espinosa-Mogro H. Cerebral gliomatosis with development of multifocal glioblastoma // Rev. Neurol.- 1999.-Vol. 28, N 8.-P. 781.