

Ю.Е. Анохина, Б.В. Гайдар, Б.В. Мартынов,
Д.В. Свистов, Е.Л. Гельфгат

Прогностическая значимость длительности безрецидивного периода у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Определена значимость длительности безрецидивного периода для прогноза общей выживаемости 181 пациента со злокачественными глиомами головного мозга (81 с анапластическими астроцитомами, 100 с глиобластомами), прошедших лечение в клинике нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с 1998 по 2012 гг. Использован комплекс методов описательной и структурной статистики. Показано, что существует прямая сильная связь между длительностью безрецидивного периода и длительностью общей выживаемости больных со злокачественными глиомами головного мозга. Установлено, что длительность безрецидивного периода является важным прогностическим признаком для пациентов с анапластическими астроцитомами (достоверность различий относительной выживаемости для пациентов с безрецидивным периодом ниже медианы $P\chi < 0,001$, $Ptmf < 0,0001$ и $P\chi < 0,01$, $Ptmf < 0,001$, превышающим медиану) и высокоинформативным критерием для пациентов с глиобластомами (достоверность различий относительной выживаемости для пациентов с безрецидивным периодом ниже медианы $P\chi < 0,01$, $Ptmf < 0,001$ и $P\chi < 0,01$, $Ptmf < 0,005$, превышающим медиану). Показатель длительности безрецидивного периода можно эффективно использовать для выбора способа и оптимизации тактики лечения пациентов со злокачественными глиомами.

Ключевые слова: злокачественная глиома, анапластическая астроцитома, глиобластома, безрецидивный период, прогностические факторы, выживаемость, прогноз выживаемости, оценка эффективности лечения.

Введение. Прогноз пациентов с глиальными опухолями головного мозга остаётся неудовлетворительным, несмотря на достижения последних десятилетий в технике хирургического лечения, лучевой и химиотерапии [5, 7, 12, 14]. В клинических исследованиях Б.В. Мартынова с соавт. [4]; W. J. Curran et al. [11]; K.A. Carson et al. [10]; W. Stummer et al. [13], посвященных глиомам, были определены факторы (клиническая картина, характеристики опухоли, содержание лечебных мероприятий), оказывающие значительное влияние на общую продолжительность жизни. В то же время для оптимизации лечения больных, необходимо идентифицировать критерии, позволяющие адекватно оценивать новые методы лечения и менять схему терапии отдельных пациентов.

В большинстве клинических исследований [10, 13, 14, 15, 16] основным критерием оценки исхода лечения является общая продолжительность жизни пациента после верификации гистологического диагноза, что не позволяет адекватно оценить эффективность новых методов и средств лечения. Это связано с использованием всех доступных средств из арсенала современной нейроонкологии после развития рецидива опухоли. Альтернативой для оценки эффективности лечения может служить длительность безрецидивного периода [12, 13]. Прогностическое значение этого показателя не исследовалось.

Цель исследования. Проанализировать влияние длительности безрецидивного периода на общую вы-

живаемость пациентов со злокачественными глиомами головного мозга и определить ее прогностическую значимость.

Материалы и методы. В исследование был включен 181 пациент с завершёнными случаями супратенториальных злокачественных глиом, которым с сентября 1998 г. по май 2012 г. проведено лечение в клинике нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Опухоли оценивали по классификации Всемирной организации здравоохранения 2007 г. Всем пациентам выполнено микрохирургическое удаление опухоли. Длительность безрецидивного периода и продолжительность жизни отсчитывали от времени постановки гистологического диагноза. У 81 больного была диагностирована анапластическая астроцитома (АА), у 100 – глиобластома (ГБ). Средний возраст пациентов с анапластическими астроцитомами составил 45 лет (19–75), с глиобластомами – 53 года (19–85).

Ретроспективно проведена оценка влияния длительности безрецидивного периода на общую продолжительность жизни. Анализ проводили с учетом гистологически верифицированной степени злокачественности глиомы. Использован комплекс методов описательной и структурной статистики, различные аспекты применения которых в медицинских исследованиях изложены в ряде публикаций [2, 3, 8]. Статистические исследования проводили по общепринятым математическим алгоритмам, с использованием пакетов программ «Statistica V. 6.0», «Snedecor V. 4.0».

Раздел структурного анализа включал методы квантильно-ранговой классификации непрерывно распределенных количественных показателей. Реализация этого подхода по алгоритму, предложенному Мостеллером и Тьюки [6], позволяла проводить однотипное выделение различных диапазонов вариабельности признаков независимо от характера их распределения и наличия случайных статистических «выбросов», обусловленных техническими погрешностями клинических исследований.

В процессе проведения анализа для каждого исследованного количественного показателя вычислялись вероятностные границы квантилей эмпирических распределений – $X(q_i)$. С использованием последних, выборки больных делились на 5–17 в группе, упорядоченных по возрастанию признака. Число квантильно-центильных диапазонов (K), на которое разбивался общий размах вариации признака, вычислялся исходя из объема минимальной выборки (Nmin) по формуле Стерджеса. Для суждения о достоверности различий встречаемости частоты событий в различных диапазонах количественных показателей, применяли критерий χ^2 (P_χ) и точный метод Фишера для малых выборок (P_{tmf}) [2]. Для статистического анализа полученных данных использован непараметрический критерий Вилкоксона, анализ таблиц сопряженности проводился с помощью критерия χ^2 (Пирсона).

Для определения информативности клинического критерия анализировали квантильные диапазоны количественных показателей ($P_{x_{ij}}$) с вычислением на их основе показателей дивергенции (расхождения) их распределения ($D_{(x_i)}$) у больных альтернативных «опытной» (A1) и «контрольной» (A2) групп:

$$D_{(x_i)} = 0,5 [P(x_{ij}/A1) - P(x_{ij}/A2)],$$

где x_{ij} – номер каждого конкретного центильного диапазона изучаемого показателя. Показатели дивергенции использовали для последующего расчета комплекса общепринятых статистических и информационных мер.

Статистические характеристики включали показатели достоверности различий частот встречаемости со-

бытий (P_χ, P_{tmf}). В качестве критического уровня достоверной дивергенции частот событий в группах «опыта» и «контроля» принимали величину P_{tmf} меньшую 0,05.

Для оценки диагностической и прогностической значимости рассчитывали показатели относительного риска по Холдану (показателя «соотношения шансов») – RR, чувствительности – Sn и специфичности – Sp бинарных клинических признаков и конкретных квантилей вариационной изменчивости количественных показателей. Об их информативности судили по величине диагностического коэффициента (DK) и показателю информативности (информационной энтропии) Шеннона в модификации Быховского (I_{SH}).

Результаты и их обсуждение. Распределение обследованных пациентов по полу и возрасту, структурные характеристики длительности безрецидивного течения для злокачественных глиом с учетом гистологически верифицированной степени злокачественности глиом отражены в таблице 1.

На основе квантильного разбиения вариационного ряда длительности безрецидивного течения выделялись качественно отличающиеся между собой диапазоны, типичные для больных со злокачественными глиомами головного мозга. Установлено, что медиана длительности безрецидивного течения для анапластических астроцитом составила 235 сут, для глиобластом 205 сут. В соответствии с общепринятыми подходами [2], пациентов с анапластическими астроцитомами с длительностью безрецидивного периода менее 235 дней включали в группу с «коротким» безрецидивным периодом, более 235 дней в группу с «длительным» безрецидивным периодом. Пациентов с глиобластомами с длительностью безрецидивного периода менее 205 дней включали в группу с «коротким» безрецидивным периодом, более 205 дней в группу с «длительным» безрецидивным периодом.

Для прогноза выживаемости при анапластических астроцитомах по известной длительности безрецидивного периода путем регрессионного анализа получена формула:

Таблица 1

Квантильный анализ длительности безрецидивного течения и распределения по полу и возрасту пациентов со злокачественными глиомами

| Показатель | Нозология | Min | Перцентиль (10%) | Нижняя квартиль (25%) | Медиана (50%) | Верхняя квартиль (75%) | Перцентиль (90%) | Max |
|--|-----------|------|------------------|-----------------------|---------------|------------------------|------------------|--------|
| Длительность безрецидивного периода, сутки | АА | 8,0 | 68,0 | 116,0 | 235,0 | 645,0 | 1488,0 | 2445,0 |
| | ГБ | 10 | 48 | 116 | 205 | 332 | 582 | 2852 |
| Возраст, лет. | АА | 19,0 | 28,0 | 35,0 | 45,0 | 55,0 | 63,0 | 75,0 |
| | ГБ | 19,0 | 30,5 | 42,5 | 53,0 | 58,5 | 67,5 | 85,0 |
| Возраст мужчин, лет. | АА, n=47 | 19,0 | 27,0 | 34,0 | 48,0 | 55,0 | 63,0 | 75,0 |
| | ГБ, n=67 | 15,0 | 31,0 | 42,0 | 51,0 | 57,0 | 67,0 | 85,0 |
| Возраст женщин, лет. | АА, n=34 | 25,0 | 29,0 | 38,0 | 44,0 | 57,0 | 63,0 | 68,0 |
| | ГБ, n=33 | 15,0 | 28,0 | 44,0 | 53,0 | 60,0 | 69,0 | 73,0 |

$$\text{Выживаемость} = V_0 + 0,906 \times \text{БРП},$$

где V_0 – 171 день (± 56 дней); БРП – длительность безрецидивного периода в днях. При глиобластомах формула имеет вид:

$$\text{Выживаемость} = V_0 + 0,925 \times \text{БРП},$$

где V_0 – 157 дней (± 29 дней).

Зависимость выживаемости больных злокачественными глиомами от длительности безрецидивного периода (для завершённых случаев по безрецидивному периоду и выживаемости) показана на рисунках 1, 2.

При злокачественных глиомах очевидна прямая сильная связь между выживаемостью и длительностью безрецидивного периода. При этом связь более выраженная для пациентов с анапластической астроцитомой. Таким образом, при увеличении

длительности безрецидивного периода происходит значимое увеличение продолжительности жизни. Так, например, медиана выживаемости у пациентов с анапластическими астроцитомами с безрецидивным периодом менее 116 суток (12 наблюдений), составила 155,5 суток, при этом выживаемость у пациентов с безрецидивным периодом более 645 суток (8 наблюдений), составила уже 1447 суток.

У пациентов с глиобластомами с безрецидивным периодом менее 116 дней (20 наблюдений) медиана выживаемости составила 183 дня, а выживаемость у пациентов с безрецидивным периодом более 332 дней (12 наблюдений) составила 771,5 день (табл. 2).

Соотносительная выживаемость пациентов с «коротким» и «длительным» безрецидивным периодом (больше и меньше медианы) при злокачественных глиомах представлена в таблицах 3, 4.

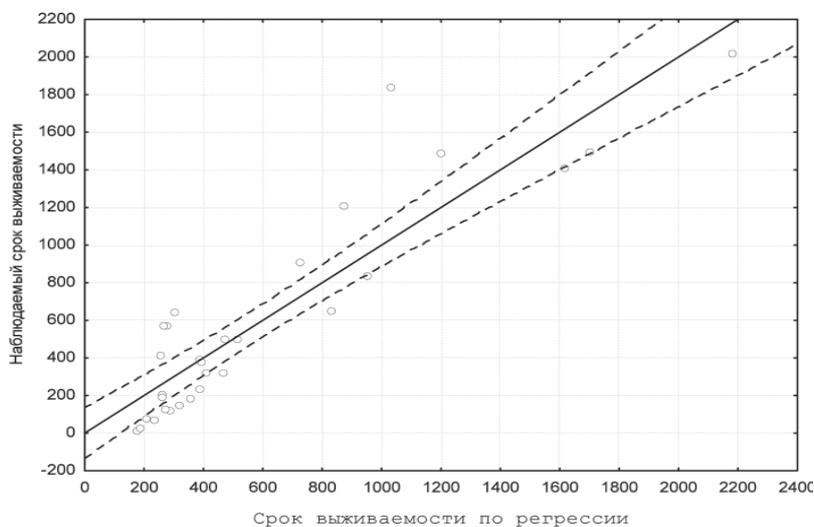


Рис 1. Зависимость выживаемости от длительности безрецидивного периода при анапластической астроцитоме (завершённые случаи)

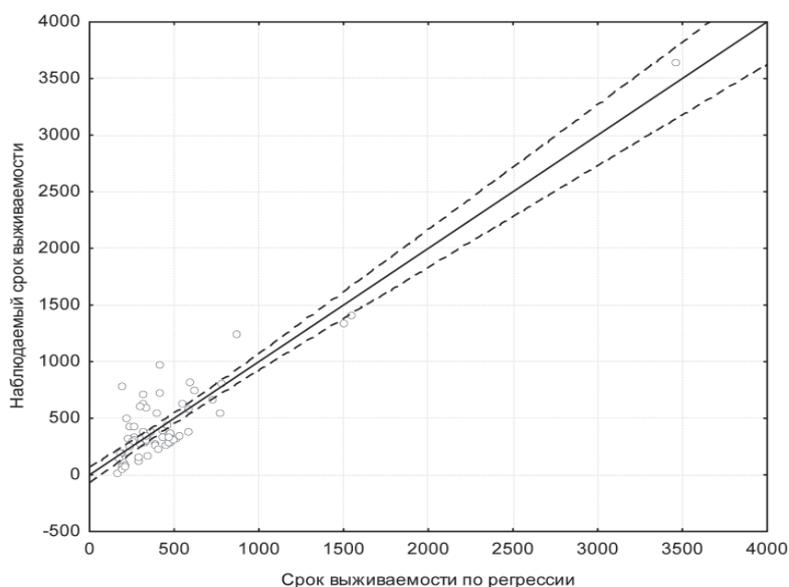


Рис 2. Зависимость выживаемости от длительности безрецидивного периода при глиобластоме (завершённые случаи)

Выявлено, что у пациентов с «коротким» безрецидивным периодом (<235 дней) при анапластических астроцитомах в 84,2% случаев (n=16) выживаемость составила ≤477 дней, против 8,3% случаев (n=1) у пациентов с «длительным» (>235 дней) безрецидивным периодом, и была ≥1445 дней в 5,3% (n=1), против 50% (n=6) у пациентов с коротким и длительным безрецидивным периодом соответственно.

Коэффициент ассоциации Пирсона (P_{χ^2}) для выживаемости пациентов с анапластическими астроцитомами ≤477 дней при «коротком» безрецидивном периоде был <0,001. При этом достоверность различий частот встречаемости по точному методу Фишера $P_{TMF} \leq 0,0001$. P_{χ^2} для выживаемости ≥1145 дней при «коротком» безрецидивном периоде <0,01, достоверность различий частот встречаемости по точному методу Фишера $P_{TMF} < 0,001$. Все это свидетельствует о высокой достоверности различия продолжительности жизни у пациентов с «коротким» и «длительным»

безрецидивным периодом при анапластических астроцитомах.

Таким образом, в случае, когда безрецидивный период меньше медианы (<235 дней), вероятность того, что продолжительность жизни не превысит 477 дней, возрастает в 58,7 раза. В свою очередь, вероятность того, что продолжительность жизни пациента превысит 1145 дней при безрецидивном периоде больше медианы (>235 дней) возрастает в 18 раз. Кроме того, для пациентов с анапластическими астроцитомами длительность безрецидивного периода является высокоинформативным, чувствительным и высокоспецифичным признаком для прогнозирования дальнейшей продолжительности жизни. Так, у пациентов с «коротким» безрецидивным периодом DK=10, Sn=84,2% и Sp=91,7%, с «длительным» безрецидивным периодом DK= -9,8, Sn=50,0% и Sp=94,7%.

У пациентов с глиобластомами с «коротким» безрецидивным периодом (<205 дней) в 65,7% случаев (n=23)

Таблица 2

Взаимозависимость между длительностью безрецидивного периода и структурными характеристиками выживаемости при злокачественных глиомах

| Структурные характеристики выживаемости | Нижняя квартиль, LQ (центиль 25%) | | Диапазон «нижняя квартиль – медиана», LQ–Me | | Диапазон «медиана – верхняя квартиль», Me–UQ | | Верхняя квартиль, UQ (центиль 75%) | |
|---|-----------------------------------|-------|---|-----------|--|---------|------------------------------------|--------|
| | АА | ГБ | АА | ГБ | АА | ГБ | АА | ГБ |
| Безрецидивный период, сутки | ≤116 | ≤116 | 116–235 | 116 – 205 | 235–645 | 205–332 | ≥645 | ≥332 |
| Число наблюдений | 12 | 20 | 8 | 16 | 6 | 16 | 8 | 12 |
| Медиана выживаемости, (центиль 50%), сутки | 155,5 | 183,0 | 275,0 | 310,5 | 494,0 | 333,0 | 1447,0 | 771,5 |
| Продолжительная выживаемость (центиль 90%), сутки | 569,0 | 461,5 | 636,0 | 625,0 | 901,0 | 716,0 | 2016,0 | 1402,0 |

Таблица 3

Соотносительная выживаемость пациентов с «коротким» и «длительным» безрецидивным периодом при анапластических астроцитомах

| Выживаемость, дни | Выборка | | Встречаемость признака | | p | | Клиническая информативность | | | | |
|-------------------|----------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------------|------|-----------------|----------------|----------------|
| | N ₁ | N ₂ | %P ₁ (n ₁) | %P ₂ (n ₂) | P _{TMF} | P _{χ²} | RR | DK | I _{SH} | S _N | S _P |
| ≤477 | 19 | 12 | 84,2 (16) | 8,3 (1) | 0,0001 | <0,001 | 58,7 | 10,0 | 3,34 | 84,2 | 91,7 |
| ≥1145 | 16 | 12 | 5,3 (1) | 50,0 (6) | 0,001 | <0,01 | -18,0 | -9,8 | 3,25 | 50,0 | 94,7 |

Примечание: N₁ – численность групп с «коротким»; N₂ – с «длительным» безрецидивным периодом; %P₁ (n₁), %P₂ (n₂) – частоты встречаемости признака в группах, % (кол-во); P_{TMF}, P_{χ²} – достоверность различий частот встречаемости по точному методу Фишера и критерию χ² Пирсона; RR – показатель «соотношения шансов» (величина относительного риска по Холдану); DK – прогностическая ценность признака («диагностический коэффициент»); I_{SH} – информативность признака по Шеннону – Быховскому; S_N, S_P – соответственно диагностическая чувствительность и специфичность признака.

Таблица 4

Соотносительная выживаемость пациентов с «коротким» и «длительным» безрецидивным периодом при глиомах

| Выживаемость, дни | Выборки | | Встречаемость признака | | Достоверность различий | | Клиническая информативность | | | | |
|-------------------|----------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------------|------|-----------------|----------------|----------------|
| | N ₁ | N ₂ | %P ₁ (n ₁) | %P ₂ (n ₂) | P _{TMF} | P _{χ²} | RR | DK | I _{SH} | S _N | S _P |
| ≤322 | 35 | 28 | 65,7 (23) | 25,0 (7) | 0,001 | <0,01 | 5,8 | 4,2 | 1,39 | 65,7 | 75,0 |
| ≥439 | 35 | 28 | 17,4 (6) | 50,0 (14) | 0,005 | <0,01 | -4,8 | -4,6 | 1,54 | 50,0 | 82,9 |

выживаемость составила ≤ 322 дней, против 25% случаев ($n=7$) у пациентов с «длительным» (>205 дней) безрецидивным периодом и была ≥ 439 дней в 17,4% случаев ($n=6$), против 50,0% ($n=14$) у пациентов с «коротким» и «длительным» безрецидивным периодом соответственно. У пациентов с глиобластомами при «коротком» безрецидивном периоде для выживаемости ≤ 322 дня $P_{\chi^2} < 0,01$, $P_{\text{TMF}} < 0,001$, для выживаемости ≥ 439 дней при «коротком» безрецидивном периоде $P_{\chi^2} < 0,01$; $P_{\text{TMF}} < 0,005$. Кроме того, для пациентов с анапластическими астроцитомами длительность безрецидивного периода является информативным, чувствительным, специфичным признаком для прогнозирования дальнейшей продолжительности жизни. Это подтверждается тем, что у пациентов с «коротким» безрецидивным периодом $DK=4,2$; $Sn=65,7\%$ и $Sp=75,0\%$, с «длительным» безрецидивным периодом $DK=-4,6$; $Sn=50,0\%$ и $Sp=82,9\%$.

Заключение. Вопрос об оптимальном лечении больных с глиомами далек от окончательного решения, в связи с чем при разработке и внедрении новых способов лечения необходима объективная оценка их эффективности. Основным объективным критерием эффективности лечения является продолжительность жизни пациента после установки гистологического диагноза. Показано, что длительность безрецидивного периода является прогностическим фактором, определяющим общую выживаемость таких больных. Этот критерий можно рассматривать как важный прогностический признак для пациентов с анапластическими астроцитомами и высокоинформативный критерий для пациентов с глиобластомами. Кроме того, длительность безрецидивного периода может служить основой объективной промежуточной оценки эффективности лечения, выбора способа и оптимизации тактики лечения пациентов со злокачественными глиомами.

Литература

1. Гельфгат, Е.Л. Математические методы выявления иммунной гетерогенности популяции и типов иммунного статуса индивидов / Е.Л. Гельфгат, Д.А. Туганбаева, В.И. Коненков // Тез. докл. I съезда иммунологов России (23–25 июня 1992 г.). – Новосибирск, 1992. – С. 103.
2. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – М.: Медицина, 1978. – С. 296–300.
3. Ластед, Л. Введение в проблему принятия решений в медицине / Л. Ластед. – М.: Медицина, 1971. – С. 125–130.
4. Мартынов, Б.В. Прогностические факторы у больных с глиомами: симптомно-синдромальный анализ / Б.В. Мартынов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2010. – № 1 (29). – С. 7–14.
5. Мартынов, Б.В. Метод стереотаксической криодеструкции в лечении больных с глиомами головного мозга / Б.В. Мартынов [и др.] // Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2011. – Т. 75, № 4. – С. 17–24.
6. Мостеллер, Ф. Анализ данных и регрессия / Ф. Мостеллер, Дж. Тюки // Финансы и статистика, 1982. – 497 с.
7. Свистов, Д.В. Хирургическая резекция в сочетании со стереотаксической криодеструкцией у больных с супратенториальными глиомами в функционально значимых областях мозга: возможность применения комбинированного хирургического лечения и его результаты (комбинированное стереотаксическое лечение глиом) / Д.В. Свистов [и др.] // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – Т. 171, № 4. – С. 11–16.
8. Славин, М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. / М.Б. Славин. – М.: Медицина, 1989. – 304 с.
9. Сорокин, О.Д. Прикладная статистика на компьютере / О.Д. Сорокин. – Красноярск: ГУП РПО СО РАСХН, 2004. – 162 с.
10. Carson, K.A. Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS Consortium phase I and II clinical trials / K.A. Carson [et al.] // J. clin. oncol. – 2007. – Vol. 25, № 18. – P. 2601–2606.
11. Curran, W. J. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation therapy oncology group malignant glioma trials / W.J. Curran [et al.] // J. national cancer institute. – 1993. – Vol. 85, № 9. – P. 704–710.
12. Lamborn, K.R. Progression-free survival: an important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas / K.R. Lamborn [et al.] // Neuro oncol., 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 162–170.
13. Polley, M.Y. Six-month progression-free survival as an alternative primary efficacy endpoint to overall survival in newly diagnosed glioblastoma patients receiving temozolomide / M.Y. Polley. [et al.] // Neuro oncol. – 2010. – Vol. 12, № 3. – P. 274–282.
14. Stummer, W. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial / W. Stummer [et al.] // Lancet oncol. – 2006. – Vol. 7, № 5. – P. 392–401.
15. Stummer, W. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias / W. Stummer [et al.] // Neurosurgery. – 2008. – Vol. 62, № 3. – P. 564–576.
16. Stupp, R. 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 / R. Stupp [et al.] // Lancet oncol. – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 459–466.

Yu.E. Anokhina, B.V. Gaidar, B.V. Martynov, D.V. Svistov, E.L. Gelfgat

Prognostic significance of long-term survival in patients with malignant brain gliomas

Abstract. We determined the significance of the duration of disease-free period for the prediction of overall survival in patients with malignant gliomas of the brain. We overall analyzed survival of 181 patients with malignant gliomas of the brain (81 with anaplastic astrocytomas, 100 with glioblastomas) treated in the clinic of neurosurgery of Military medical academy named after S.M. Kirov from 1998 to 2012 to use complex methods of descriptive and structural statistics. It is shown that there is a direct, strong connection between the duration of disease-free period and the duration of overall survival of patients with malignant gliomas of the brain. This criterion is an important prognostic factor in patients with anaplastic astrocytomas (correlative significance of differences of survival for patients with a median disease-free period following $P_{\chi} < 0,001$, $P_{\text{TMF}} < 0,0001$ and $P_{\chi} < 0,01$, $P_{\text{TMF}} < 0,001$ higher than the median), and highly informative criterion for patients with glioblastomas (correlative significance of differences of survival for patients with a median disease-free period following $P_{\chi} < 0,01$, $P_{\text{TMF}} < 0,001$ and $P_{\chi} < 0,01$, $P_{\text{TMF}} < 0,005$ higher than the median). Indicator of the duration of disease-free period, as a significant prognostic criterion can be effectively used to select the method and optimize treatment strategy of patients with malignant gliomas.

Key words: malignant glioma, anaplastic astrocytoma, glioblastoma, disease-free, prognostic factors, survival, survival prognosis, evaluation of treatment effectiveness.

Контактный телефон: 8-911-243-84-94; e-mail: neurolady@mail.ru