

УДК 616.831-006-036.22
DOI: 10.36979/1694-500X-2022-22-9-142-147

ДЕСКРИПТИВНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

С.А.к. Сафарова, Р.Т. Аралбаев

Аннотация. Представлен подробный обзор эпидемиологических исследований первичных опухолей головного мозга, проводимых для стимуляции междисциплинарных этиологических и прогностических исследований среди хирургов, нейроонкологов, эпидемиологов и молекулярных ученых. Молекулярные опухолевые маркеры, которые предсказывают выживаемость и ответ на лечение, идентифицируются с надеждой на еще большие достижения в этой области благодаря новым технологиям оценки. Что касается факторов риска, то исследования наследственной восприимчивости и конститутивные полиморфизмы в генах, имеющих отношение к карิโอгенезу (например, гены репарации ДНК и детоксикации, а также чувствительность к мутагенам), выявили провокационные признаки. Единственные доказанные причины опухолей головного мозга (то есть редкие наследственные синдромы, терапевтическое облучение и подавление иммунитета, приводящие к опухолям головного мозга лимфомы) составляют небольшую долю случаев. Прогресс в понимании первичных опухолей головного мозга может быть достигнут в результате исследований четко определенных гистологических и молекулярных типов опухолей, включающих оценку потенциально значимой информации о восприимчивости субъекта и экологических и неуправляемых эндогенных факторах (вирусы, радиация, канцерогенные или защитные химические воздействия через диету, рабочее место, окислительный метаболизм или другие источники).

Ключевые слова: опухоли головного мозга; эпидемиология; факторы риска; заболеваемость; смертность.

МЭЭ ШИШИКТЕРИНИН СҮРӨТТӨМӨ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ

С.А.к. Сафарова, Р.Т. Аралбаев

Аннотация. Бул макалада хирургдар, нейроонкологдор, эпидемиологдор жана молекулярдык илимпоздор арасында тармактар аралык этиологиялык жана болжолдоочу изилдөөлөрдү стимулдаштыруу үчүн жүргүзүлгөн мээнин баштапкы шишиктеринин эпидемиологиялык изилдөөлөрүнүн кеңири баяндамасы берилген. Жашап кетүүнү жана дарылоого жооп кайтарууну болжолдогон молекулярдык шишик маркерлери жаңы баалоо технологиялары аркылуу бул тармакта дагы чон ийгиликтерге жетишүү үмүтү менен аныкталган. Тобокелдик факторлоруна келе турган болсок, карิโอгенезге тиешелүү гендердин тукум куума сезгичтигин жана конституциялык полиморфизмдерин изилдөөдө (мисалы, ДНКны оңдоочу жана детоксикациялоочу гендер, ошондой эле мутагендерге сезгичтик) провокациялык белгилер аныкталган. Мээ шишигинин жалгыз далилденген себеби (мисалы, сейрек кездешүүчү тукум куума синдромдор, лимфома мээ шишигине алып келүүчү терапиялык нурлануу жана иммунитеттин начарлашы) сейрек кездешкен учурлар болуп эсептелет. Субъекттин сезгичтиги жана экологиялык жана тукум куум өтпөгөн эндогендик факторлор жөнүндө потенциалдуу маанилүү маалыматтарга баалоо жүргүзүүнү камтыган шишиктин так аныкталган гистологиялык жана молекулярдык түрлөрүн изилдөө аркылуу (вирустар, радиация же диета, жумуш орду, кычкылдануу метаболизми аркылуу канцерогендик же коргоочу химиялык таасирлер же башка булактар) баштапкы мээ шишиктерин түшүнүүдөгү прогреске жетүүгө болот.

Түйүндүү сөздөр: баш мээнин шишиктери; эпидемиология; тобокелдик факторлору; оорунун деңгээли; өлүм.

DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGY OF BRAIN TUMORS

S.A.k. Safarova, R.T. Aralbaev

Abstract. This article presents a sufficiently detailed review of epidemiological studies of primary brain tumors to stimulate interdisciplinary etiological and prognostic studies among surgeons, neuro-oncologists, epidemiologists and molecular scientists. Molecular tumor markers that predict survival and response to treatment are being identified with the hope of even greater advances in this field thanks to new assessment technologies. As for risk factors, studies of hereditary susceptibility and constitutive polymorphisms in genes related to karyogenesis (for example, DNA repair and detoxification genes, as well as sensitivity to

mutagens) have revealed provocative signs. The only proven causes of brain tumors (i.e. rare hereditary syndromes, therapeutic radiation and immune suppression leading to brain tumors of lymphoma) account for a small proportion of cases. Progress in understanding primary brain tumors can be achieved as a result of studies of well-defined histological and molecular types of tumors, including the assessment of potentially significant information about the susceptibility of the subject and environmental and non-inherited endogenous factors (viruses, radiation, carcinogenic or protective chemical effects through diet, workplace, oxidative metabolism or other sources).

Keywords: brain tumors; epidemiology; risk factors; morbidity; mortality.

Введение. По эпидемиологическим оценкам, злокачественные или доброкачественные опухоли головного мозга были впервые диагностированы примерно у 83 830 американцев в 2020 году [1]. Эпидемиологические исследования расширяют наше понимание этой разнородной группы заболеваний двумя способами – описательными и аналитическими [2]. Описательные исследования характеризуют частоту опухолей головного мозга, а также связанные с ними показатели смертности и выживаемости в зависимости от гистологического типа опухоли и демографических характеристик пострадавших пациентов, таких как их возраст, пол и географический регион. Аналитические эпидемиологические исследования либо сравнивают риск развития опухолей мозга у людей с и без определенных характеристик (когортные исследования) или сравнивают истории людей с опухолями головного мозга (исследования «случай – контроль») для предоставления информации по широкому кругу возможных факторов риска, в том числе питание, курение, алкоголь, профессии и отрасли, воздействие ионизирующих или неионизирующих (радиация, инфекции, аллергии, травмы головы, семейный анамнез и наследственные полиморфизмы в генах), связанных с метаболизмом углеводов, окислительным метаболизмом и восстановлением ДНК. Из-за относительной редкости опухолей головного мозга большинство аналитических исследований являются исследованиями «случай – контроль» [3].

Растет интерес к пониманию причин опухолей головного мозга, поскольку прогноз для пациентов с глиобластомой и другими типами опухолей остается мрачным и потому, что значительный прогресс в молекулярной классификации опухолей привел к возможности выявления этиологически однородных подмножеств опухолей [4]. Более того, быстро растущая характеристика потенциально значимых генов создала

возможность определить, какие гены могут сделать человека восприимчивым или устойчивым к опухолям головного мозга и какие гены могут привести к особой чувствительности к этиологическим агентам окружающей среды. Есть надежда, что такие знания в конечном итоге приведут к разработке осуществимых стратегий профилактики опухолей головного мозга. Кроме того, такие гены могут играть определенную роль в прогрессировании заболевания и чувствительности или устойчивости к радиации или медикаментозному лечению.

Цель состоит в том, чтобы поощрять и облегчать междисциплинарные исследования среди хирургов, нейроонкологов, эпидемиологов и молекулярных ученых, предоставляя текущий обзор эпидемиологической информации о первичных опухолях головного мозга.

Методы обзора литературы. В этой статье обобщены недавние обширные обзоры эпидемиологии опухолей головного мозга. Кроме того, мы провели поиск по терминам «опухоль головного мозга», «глиома», «глиобластома», «рак головного мозга» и «эпидемиология, или факторы риска» в MEDLINE для соответствующих статей, опубликованных в период с 2000 по 2021 г. Мы использовали реестры рака и онлайн-источники для получения международных описательных эпидемиологических данных. Этот обзор призван охватить основные области эпидемиологических исследований первичных опухолей головного мозга и освещает новые многообещающие области исследований этих изнурительных и часто быстро приводящих к летальному исходу поражений.

Результаты исследования

Описательная эпидемиология. Описательные эпидемиологические исследования опухолей головного мозга основаны на нескольких регулярно обновляемых источниках информации, многие из которых в настоящее время доступны в Интернете. Центральный реестр

опухолей головного мозга Соединенных Штатов (CBTRUS) в сотрудничестве с Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и Национальным институтом рака (NCI) является крупнейшим популяционным реестром, ориентированным исключительно на первичные опухоли головного мозга и другие опухоли центральной нервной системы (ЦНС) в Соединенных Штатах (США) и представляет все население США [5–7].

Среднегодовой показатель заболеваемости с поправкой на возраст (AAAIR) всеми злокачественными и незлокачественными опухолями головного мозга и другими опухолями ЦНС составил 23,79 (злокачественный AAAIR = 7,08, незлокачественный – AAAIR = 16,71). Этот показатель был выше у женщин, по сравнению с мужчинами (26,31 против 21,09), чернокожих по сравнению с белыми (23,88 против 23,83) и неиспаноязычных по сравнению с латиноамериканцами (24,23 против 21,48). Наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью головного мозга и других органов ЦНС была глиобластома (14,5 % всех опухолей), а наиболее распространенной незлокачественной опухолью была менингиома (38,3 % всех опухолей). Глиобластома чаще встречалась у мужчин, а менингиома чаще встречалась у женщин. У детей и подростков (возраст 0–19 лет) частота всех первичных опухолей головного мозга и других опухолей ЦНС составила 6,14. По оценкам, в 2020 году в США диагностировано 83 830 новых случаев злокачественных и незлокачественных опухолей головного мозга и других опухолей ЦНС (24 970 злокачественных и 58 860 незлокачественных). В период с 2013 по 2017 г. было зарегистрировано 81 246 смертей, связанных со злокачественными опухолями головного мозга и другими опухолями ЦНС. Это соответствует среднегодовому уровню смертности в 4,42. Пятилетняя относительная выживаемость после постановки диагноза злокачественной опухоли головного мозга и другой опухоли ЦНС составила 23,5 %, а для незлокачественной опухоли головного мозга и другой опухоли ЦНС – 82,4 % [8].

Первичные опухоли головного мозга входят в топ-10 причин смертности от рака. Почти 15

тыс. человек ежегодно умирают от этих опухолей в США. Примерно у 11–12 из 100 тыс. человек в США ежегодно диагностируется первичная опухоль головного мозга, а у 6–7 из 100 тыс. диагностируется первичная злокачественная опухоль головного мозга. Практически у одного ребенка из 1300 детей в возрасте до 20 лет развивается та или иная форма первичной опухоли головного мозга. Около 23 % случаев рака у детей составляют опухоли головного мозга, и около четверти случаев смерти от рака у детей были вызваны злокачественной опухолью головного мозга [9].

У взрослых на злокачественные опухоли головного мозга приходился 1 % всех вновь диагностированных случаев и 2 % смертей, связанных с раком. Глиома и другие нейроэпителиальные опухоли составляют 49 % первичных опухолей головного мозга, а менингиомы являются следующим наиболее частым гистологическим типом (27 %) [10].

Возраст и пол пациентов. Для всех первичных опухолей головного мозга средний возраст пациента в начало заболевания составляет около 54 лет. Для глиобластомы и менингиомы средний возраст начала заболевания составляет 62 года. Распределение по возрасту различается в зависимости от локализации опухоли и типа гистологии, что указывает на вероятность множества этиологических факторов для различных гистологических типов. Астроцитомы и глиобластома достигают пика заболеваемости в возрасте от 65 до 74 лет, а олигодендроглиома – в возрасте от 35 до 44 лет. Некоторые из этих различий могут отражать различия в методах диагностики и доступе к диагностике в разных возрастных группах [11].

Интригующей и пока еще не полностью объясненной особенностью эпидемиологии опухолей головного мозга является пик заболеваемости у детей раннего возраста, некоторые из которых, но не все, связаны с медуллобластомой и другими опухолями примитивного нейроэктодермального происхождения. Менингиомы поражают примерно на 80 % больше женщин, чем мужчин; опухоли черепных и спинномозговых нервов и селлярной области поражают мужчин и женщин почти одинаково; а остальные

типы первичных опухолей головного мозга чаще встречаются у мужчин, чем у женщин. Например, глиомы поражают примерно на 40 % больше мужчин, чем женщин [12].

Временные тенденции заболеваемости и смертности. Интерпретация увеличения заболеваемости первичными злокачественными опухолями головного мозга (особенно среди пожилых людей) осложняется и объясняется главным образом улучшением диагностических процедур с помощью КТ и МРТ, большей доступностью нейрохирургов, изменением моделей доступа к медицинской помощи, изменениями в диагностике и развитии медицинских подходов к пожилым пациентам. Среди детей в возрасте до 14 лет и взрослых в возрасте 70 лет и старше показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями головного мозга были значительно выше с 1991 по 1995 г., чем с 1975 по 1979 г. [13].

Другая гипотеза роста в 1983–1986 годах заключалась в том, что более широкое использование МРТ выявляло опухоли головного мозга у детей на ранних стадиях заболевания; однако впоследствии показатели не снизились, как можно было бы ожидать, если бы это объяснение было верным. Хотя изменения в диагностических возможностях за 20-летний период дали правдоподобное объяснение, существует вероятность того, что могли возникнуть некоторые факторы, которые могут обеспечивать некоторую защиту от низкосортных опухолей [14].

В настоящее время сравнение между периодами времени или между исследованиями является проблематичным. Показатели заболеваемости могут различаться в разных исследованиях просто из-за различий в определениях и методологиях, а данные реестра страдают от погрешностей в определении, связанных с различиями в отчетности и различиями в доступности медицинской помощи [15].

Географические и этнические различия. Интерпретация географических и этнических различий в распространенности опухолей головного мозга затруднена не только предвзятостью в оценке, но и непоследовательностью отчетности. Доступ к медицинскому обслуживанию является одним из важных факторов, поскольку,

по имеющимся данным, показатели первичных злокачественных опухолей головного мозга, как правило, выше в странах с более доступной и высокоразвитой медицинской помощью. Среди других влияний – культурные, этнические или географические различия в факторах риска.

Уровень заболеваемости злокачественными опухолями головного мозга в Японии почти в два раза ниже, чем в Северной Европе. В США глиома поражает больше белых, чем чернокожих, но заболеваемость менингиомой почти одинакова среди чернокожих и белых. Эти различия не могут быть объяснены только различиями между чернокожими и белыми в их доступе к медицинской помощи или в методах диагностики. Мужчины и женщины американского происхождения имеют более низкие показатели смертности от рака головного мозга, рака желудка и инфекций, чем американцы иностранного происхождения. У американцев иностранного происхождения общий уровень смертности ниже, чем у американцев, родившихся в США [14, 16].

Выживаемость и прогностические факторы. Для всех возрастов и всех типов опухолей головного мозга в США 5-летняя выживаемость составляет 20 % (95% ДИ 18–22 %) [14]. Другим показателем выживаемости, представляющим интерес, является условная вероятность дожить до 5 лет при условии выживания в первые 2 года. В США в период с 1979 по 1993 г. условная вероятность выживания еще через 3 года после дожития до 2 лет для всех пациентов с первичными злокачественными опухолями головного мозга и другими опухолями ЦНС составляла 76,2 % (95% ДИ 74,8–77,6 %), а для пациентов с любой опухолью, кроме глиобластомы выживаемость до 5 лет и выживаемость до 2-х лет составила более 60 %. Известно, что выживаемость сильно зависит от возраста пациента и гистологического типа. Пациенты с ГБМ неизменно имеют самую низкую выживаемость во всех возрастных группах, и при любом гистологическом типе выживаемость пожилых пациентов ниже, чем у более молодых пациентов. У детей (в возрасте до 20 лет) и более молодого взрослого населения (в возрасте 20–44 лет) выживаемость намного выше, чем у пожилых людей в пределах каждого

гистологического типа первичной злокачественной опухоли головного мозга. Исключением является медуллобластома или эмбриональная примитивная опухоль, которая редко встречается у лиц старше 44 лет. Среди детей, у которых диагноз был поставлен в возрасте до 3 лет, выживаемость была хуже, чем у детей, у которых диагноз был поставлен в возрасте от 3 до 14 лет. Для всех первичных злокачественных опухолей головного мозга вместе взятых 5-летняя выживаемость у детей в возрасте до 14 лет составляет 72 % [16].

Для всех пациентов с менингиомой – будь то доброкачественная, атипичная или злокачественная – общая выживаемость составляет 81 % через 2 года и 69 % – через 5 лет, но только для злокачественной менингиомы 5-летняя выживаемость составляет 54,6 %. Как и при других первичных опухолях головного мозга, пациенты, которые старше на момент постановки диагноза, имеют худший прогноз от менингиомы. Для пациентов с доброкачественной опухолью, которая была полностью удалена, 5-летняя частота рецидивов составляет 20,5 % [15].

Оценки распространенности. Показатели распространенности отражают заболеваемость и выживаемость и проливают свет на масштабы бремени болезней, особенно для заболеваний. Первичные доброкачественные опухоли головного мозга, по оценкам, имели распространенность 97,5 на 100 тыс. населения в 2000 г., подчеркивая необходимость дальнейших исследований по этиологии и вопросам качества жизни, связанным с этими опухолями [16].

Выводы:

1. Эпидемиологические исследования последних лет показывают, что заболеваемость опухолями головного мозга растет во всем мире.
2. Несмотря на широкое распространение скрининговых программ и успехи в лечении, опухоли головного мозга остаются серьезной проблемой во всех странах.
3. Заболеваемость опухолями головного мозга зависит от возраста, пола, расы и географической принадлежности.
4. Этиология опухолей головного мозга до сих пор изучена недостаточно, однако это связывают с внешними и внутренними факторами

риска. Среди них выделяют питание, курение, алкоголь, профессии и отрасли, воздействие ионизирующей или неионизирующей радиации, инфекции, аллергии, травмы головы, семейный анамнез и наследственные полиморфизмы в генах.

5. Показатели выживаемости в целом при опухолях головного мозга не превышают 20 %, и эта цифра держится на протяжении многих лет. Следовательно, прогноз при опухолях головного мозга неблагоприятный, особенно у взрослых.

6. Опухоли головного мозга у детей имеют относительно благоприятное течение и прогноз и около 70 % детей могут рассчитывать на длительную выживаемость.

Поступила: 02.03.22; рецензирована: 17.03.22;
принята: 21.03.22.

Литература

1. *Ostrom Q.T.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017 / Q.T. Ostrom, N. Patil, G. Cioffi et al. // *Neuro Oncol.* 2020. V. 30. N. 22 (12 Suppl 2). P. 1–96. DOI: 10.1093/neuonc/noaa200.
2. *Ostrom Q.T.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018 / Q.T. Ostrom, G. Cioffi, K. Waite et al. // *Neuro Oncol.* 2021. V. 5. N. 23(12 Suppl 2). P. 1–105. DOI: 10.1093/neuonc/noz150.
3. *Рыжова М.В.* Глиобластомы подкорковых узлов у детей: приговор или нет? / М.В. Рыжова, Ш.У. Кадыров, Э.В. Кумирова // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2017. Т. 16. № 4. С. 51–55. URL: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-4-51-55>.
4. *Kruchko C.* The CBTRUS story: providing accurate population-based statistics on brain and other central nervous system tumors for everyone / C. Kruchko, Q.T. Ostrom, H. Gittleman et al. // *Neuro. Oncol.* 2018. V. 20 (3). P. 295–298. DOI: 10.1093/neuonc/noy006.
5. *Louis D.* WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System / D. Louis, O. Wiestler, W. Cavane, eds. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2007. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Program of Cancer Registries Cancer Surveillance System Rationale and

- Approach. 1999. URL:http://www.cdc.gov/cancer/npcr/pdf/npcr_css.pdf. Accessed July 21, 2020.
7. Benign Brain Tumor Cancer Registries Amendment Act, 107th Cong. § 260 (2002). URL:<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-107publ260/pdf/PLAW-107publ260.pdf>. Accessed July 21, 2020.
 8. National Cancer Institute. Overview of the SEER Program. URL:<http://seer.cancer.gov/about/overview.html>. Accessed July 21, 2020.
 9. Walker E.V. Malignant primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in Canada from 2009 to 2013 / E.V. Walker, F.G. Davis // *Neuro. Oncol.* 2019. V. 21 (3). P. 360–369. DOI:10.3747/co.26.4273.
 10. Wohrer A. The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry / A. Wohrer, T. Waldhor, H. Heinzl et al. // *Journal of neuro-oncology.* 2009. V. 95 (3). P. 401–411. URL:<https://doi.org/10.14791/btrt.2017.5.1.16>.
 11. Asklund T. Brain tumors in Sweden: data from a population-based registry 1999–2012 / T. Asklund, A. Malmstrom, M. Bergqvist et al. // *R. Acta oncologica.* 2015. V. 54 (3). P. 377–384. URL:<https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.975369>.
 12. Bray F. Data Comparability and Quality // *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI* (electronic version) 2017 / F. Bray, J. Ferlay. URL: <https://ci5.iarc.fr/CI5-XI/Pages/Chapter5.aspx>. Accessed July 21, 2020.
 13. Lym R.L. Completeness and concordancy of WHO grade assignment for brain and central nervous system tumors in the United States, 2004–2011 / R.L. Lym, Q.T. Ostrom, C. Kruchko et al. // *J. Neurooncol.* 2015. DOI: 10.1007/s11060-015-1775-4.
 14. Ostrom Q.T. Females have the survival advantage in glioblastoma / Q.T. Ostrom, J.B. Rubin, J.D. Lathia et al. // *Neuro. Oncol.* 2018. V. 20 (4). P. 576–577. DOI: 10.1093/neuonc/noy002.
 15. Johnson K.J. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review / K.J. Johnson, J. Cullen, J.S. Barnholtz-Sloan et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014. V. 23 (12). P. 2716–2736. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0207.
 16. Siegel R.L. Cancer statistics, 2019 / R.L. Siegel, K.D. Miller // *CA Cancer J Clin.* 2019. V. 69 (1). P. 734. URL:<https://doi.org/10.3322/caac.21551>.