

УО Белорусский государственный медицинский университет
УЗ Минский городской клинический онкологический диспансер

ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ

Авторы:

Врач-онколог, младший научный сотрудник Жилинский Никита
Сергеевич

Канд. мед. наук, доцент Шамкалович Андрей Владимирович

Канд. мед. наук, доцент Боровский Александр Андреевич

2021г.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ:

Цель: проведение анализа клинико-эпидемиологических особенностей эмбриональных опухолей взрослого населения в Республике Беларусь и выявление прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости у пациентов старше 18 лет с ЭОЦНС



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ пациентов взрослого населения с гистологически верифицированным диагнозом «медуллобластома» «примитивная нейроэктодермальная опухоль», «эмбриональная опухоль ЦНС», «атипичная тератоидно/рабдоидная опухоль» за период времени с 1980 по 2019 гг.

Данные были взяты из канцер-регистра ГУ РНПЦ Онкологии и медицинской радиологии им. Александрова

Численность населения Республики Беларусь принимали равной 10 млн. жителей на протяжении всего периода наблюдения с 1980 по 2019 гг.

Продолжительность жизни высчитывали в неделях

Для анализа полученных данных применяли следующие методы и статистические критерии: критерий Шапиро-Вилка, критерий Крускара-Уоллиса, коэффициент корреляции Спирмана, логлинейный анализ, регрессия Кокса, метод Каплана-Мейера

Анализ и статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics 17.0

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения:

- Гистологически подтвержденный диагноз: «9470/3 Медуллобластома БДУ», «9471/3 Десмопластическая нодулярная медуллобластома», «9472/3 Медулломиобластома», «9473/3 Эмбриональная опухоль ЦНС», «9473/3 Примитивная нейроэктодермальная опухоль», «9508/3 Атипичная тератоидно/рабдоидная опухоль» согласно МКБ-О
- Поражение головного или спинного мозга
- На момент постановки диагноза пациенту исполнилось 18 лет



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из 656 пациентов с МДБ взрослого и детского возрастов анализу подвергли 203 (31%)

Пять пациентов выехали за пределы Республики Беларусь

23 (11,3%) пациента умерли в стационаре, из них **17 (8,4%)** пациентов умерли от осложнений в послеоперационном периоде, **4 (1,97%)** в предоперационном периоде

У **2 (0,99%)** пациентов гистологически опухоль была определена при аутопсии

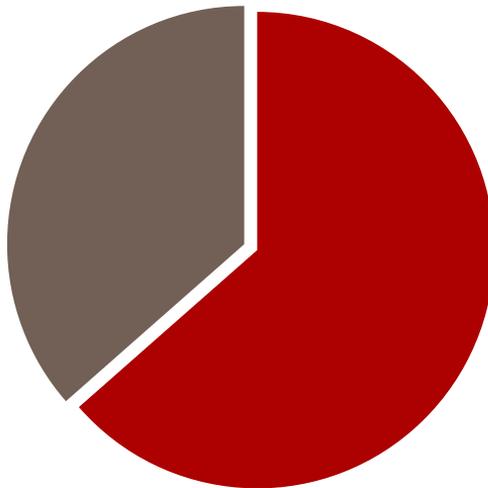
10 (4,93%) пациентов умерли от сопутствующих заболеваний



ТАБЛ. 1 – ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МДБ

Гистологический вариант	Медуллобластома, БДУ	163	80,30%
	Десмопластическая нодулярная медуллобластома	37	18,23%
	Медулломиобластома	3	1,48%
Локализация первичного очага	Большой мозг кроме желудочков	5	2,46%
	Лобная доля	2	0,99%
	Теменная доля	3	1,48%
	Затылочная доля	5	2,46%
	Желудочки мозга	3	1,48%
	Мозжечок	84	41,38%
	Ствол	5	2,46%
	Несколько долей	16	7,88%
	Спинной мозг	4	1,97%
	Конский хвост	2	0,99%
	Поражение оболочек головного мозга	2	0,99%
	Неуточненная локализация головного мозга	72	35,47%
	Неуточненная локализация ЦНС	2	0,99%
	Риск	Стандартный	32
Высокий		49	24,14%
Не стратифицированы*		122	60,10%
Классификация Chang	0-1**	170	83,74%
	2	26	12,81%
	3	7	3,45%

ПОЛОВОЗРАСТНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

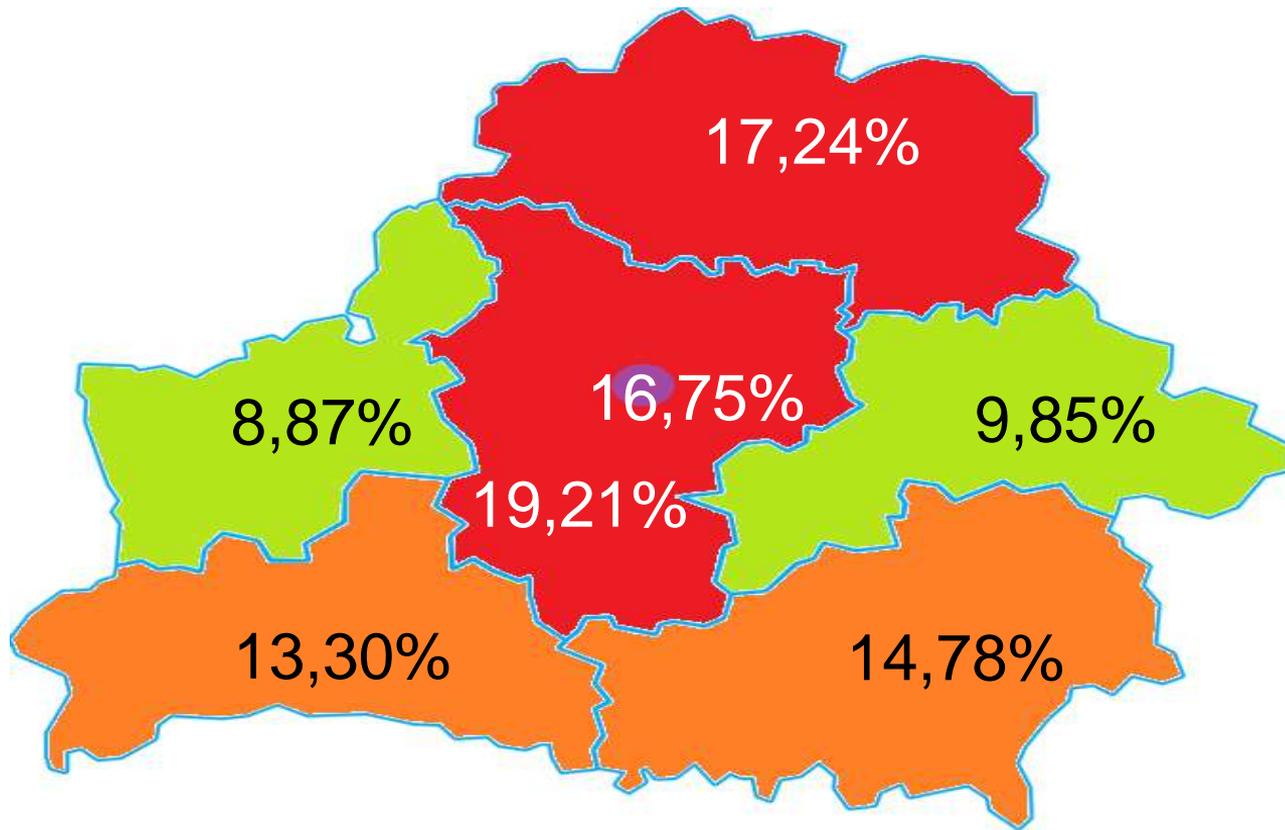


74 (36,45%) женщин

129 (63,55%) мужчин

Средний возраст на момент обнаружения опухоли составил 37,9 [25, 51] года, на момент смерти 42,1 [29,5, 55] лет

2 возрастных пика заболеваемости – 20-25 лет и 50-55 лет



*Рис. 1- РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ОБЛАСТЯМ РБ ЗА
ВСЕ ВРЕМЯ НАБЛЮДЕНИЯ.*



ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

- Заболеваемость – **0,27 на 100 тыс.** человек за весь период
- Минимальная – **0,042 на 100 тыс.** между 1980 и 1985 годами
- Пиковая заболеваемость между 2006 и 2010 годами и составила **0,42 на 100 тыс.** человек
- Общий коэффициент *смертности* за 39 лет составил **0,002 на 1000** человек.
- *Однолетняя общая* выживаемость – **65±0,478%** пациентов, *пятилетняя общая* – **30,5±0,461%** пациентов
- *Специфическая однолетняя* выживаемость – **62±0,501%**, *пятилетняя* – **15,5±0,452%**
- *Безрецидивная однолетняя* выживаемость (после тотального удаления опухоли) – **75%**, *пятилетняя* – **33,3%**

Медиана выживаемости (МВ) пациентов с МДБ составила **131 (28-499) недели (2,5 лет)**

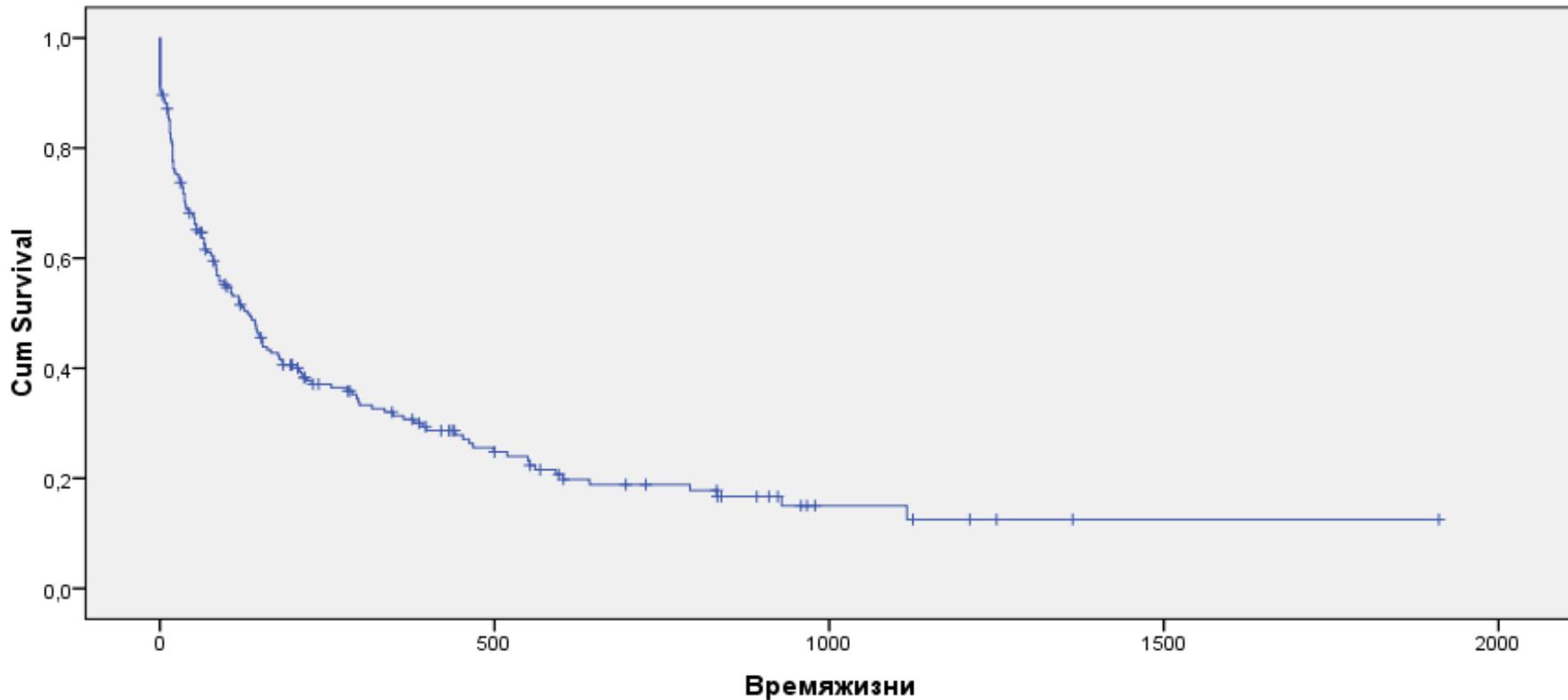


Рис. 2 – График выживаемости Каплана-Майера.



Табл. 2 – ДИНАМИКА МВ У ПАЦИЕНТОВ

Период наблюдения, гг.	n	МВ, недель	Станд. ошибка, недель
1980-1985	4	792 (120, 154, 792, 1911)	520,925
1986-1990	34	37	24,739
1991-1995	18	89	22,274
1996-2000	38	118	46,207
2001-2005	33	184	89,000
2006-2010	40	108	51,387
2011-2015	27	227	78,556
2016-2019	9	-	-
Всего	203	131	18,272

Следует отметить уменьшение МВ с 2006 по 2010 гг. и далее резкий подъем более, чем в 2 раза

МВ пациентов, умерших не от МДБ, составила 364 недели

ТАБЛ. 3 - СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МДБ

Схема лечения	Количество пациентов		Медиана выживаемости, нед.	Критерий Крускара-Уоллиса
	Абс.	%		
Оперативное + лучевая терапия	87	42,86	166	119,4
Оперативное	58	28,57	18	61,10
Биопсия	11	5,42	20	62,23
Лучевая терапия	9	4,43	287	127,83
Комплексная терапия: оперативное + лучевая терапия + химиотерапия	26	12,81	453	124,56
Прочие схемы комплексной терапии	12	5,91	316	124,17



ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Оперативное лечение ($n=177$, 87,2%):
 - 32 (18,1%) – тотальная резекция опухоли
 - 27 (15,3%) – субтотальная
 - 107 (60,5%) – объем операции не задокументирован
- У 17 пациентов – окклюзионная гидроцефалия, у 4 – был установлен наружный вентрикулярный дренаж
- При проведении корреляционного анализа связи между 5-летней выживаемостью и радикальностью операции выявлено не было ($p=0,937$)

ЛУЧЕВОЕ И ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее эффективными зонами лучевого воздействия стали в одном случае *ложа опухоли, затем краниоспинальной области* и выполнении лучевой терапии в **2 курса по 1 фракции** на каждый курс СОД **28 [20– 33]** Гр ($p=0,25$), в другом случае *ложа опухоли и области региональных метастазов* в **2 курса по 1 фракции** на каждый курс СОД **25,2 [19,8-32,4]** Гр ($p=0,19$), в третьем – *ложа опухоли и области региональных метастазов* в **1 курс, но 2 фракции** СОД **36 [23,75–40]** Гр ($p=0,15$)

33 (16,3%) пациентам применяли химиотерапию в среднем через **1 [0,5;1,5] месяц**

Пациенты проходили **5 (2-7)** курсов химиотерапии длительностью **5 (3–11)** дней каждый с интервалом **1 (0,5-1,5)** месяцев между курсами

ХТ препараты в 33 случаях стационарно, в 9 – амбулаторно

Единого подхода к проведению ЛТ и ХТ в изучаемой когорте не было

СОПУТСТВУЮЩИЕ ОПУХОЛИ

- Наличие других опухолей – у 10 пациентов
 - 2 с немелкоклеточным раком легких, умерли от МДБ
 - По 1: рак кожи, почки, желудка, простаты, молочной железы, гемангиоперицитомы мягких тканей передней брюшной стенки, аденокарциномы ободочной кишки совместно с десмоидом шеи, базалиомой
 - При этом 4 из 10 умерли, только 1 женщина умерла от рака молочной железы
- 

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ МДБ

- Метастатическое распространение у **28 (13,8%)** пациентов:
 - **15 (7,4%)** экстракраниальные
 - **11 (5,4%)** интракраниальные
 - **2 (1%)** – раковая интоксикация, обусловленная лизисом опухоли
- Метастазы в **22 (78,6%)** случаях, когда первичный очаг в мозжечке
- После верификации метастаза МДБ и начала лечения МВ **32,5 недель**

Табл. 4 - Локализация метастазов МДБ

Локализация	Количество пациентов	
	Абс	%
В кости	8	28,6
В тела позвонков	4	14,3
ЗЧЯ	5	17,9
Красный костный мозг	2	7,2
Плечевые суставы, грудной отдел позвоночника	2	10,7

ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ

У **2** пациентов МТС были установлены при аутопсии

5 пациентов не проходили лечения ввиду отказов от лечения либо противопоказаний к лечению

Изолированно химиотерапевтическое лечение было у **7** пациентов.

Лучевая терапия – у **4** пациентов

Химиолучевое лечение – у **4** пациентов

Хирургическое вмешательство и лучевая терапия – в **4** случаях

Комплексное хирургическое, лучевое, химиотерапевтическое лечение проводили у **2** пациентов

В **18** случаях – последующее прогрессирование МДБ:

- 14 случаев однократно после проведенного лечения
- 3 случая метастазы находили дважды
- 1 случай – трижды (провал как первичного лечения, так и лечения МТС)

Максимально прожила пациентка **234 недели** после окончания лечения метастатической опухоли

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Выявлены связи между пятилетней выживаемостью пациентов и возрастом (коэффициент Спирмана 0,205, $p=0,003$), полом (КС 0,159, $p=0,024$), химиотерапевтическим лечением (КС 0,191, $p=0,008$), местом воздействия лучевой терапией (КС 0,208, $p=0,033$), рецидивами (КС 0,170, $p=0,015$).

Связи между пятилетней выживаемостью и объемом резекции опухоли не выявлено.

Риск наступления неблагоприятного исхода одинаков для мужчин и женщин, в **2,7 раза выше у лиц старше 50 лет** (Exp(B) 0,365 [0.187-0.714]), в **2,1 раза выше у пациентов, не получивших адъювантную химиотерапию** (Exp(B) 2,13 [1,144-3,955]).

Следует отметить, **возраст младше 50 лет** ($p=0,003$) и **наличие адъювантной химиотерапии** ($p=0,017$) являются наиболее существенными **факторами выживаемости** пациентов.

Табл. 5 - Выборочные результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки влияния методов лечения пациентов на выживаемость

Метод лечения	Количество пациентов		Регрессионный коэффициент	dF	P
	Абс.	%			
Оперативное лечение	177	87,2	,762	1	0,475
Лучевое лечение	131	64,5	,791	1	0,122
Химиотерапия	33	16,3	,629	1	0,017

ЭО/ПНЭО и АТРО

Из 65 пациентов с ЭО/ПНЭО анализу подвергли 29
(45%)

2 (6,9%) пациента умерли в стационаре в ближайшем
послеоперационном периоде

У 1 (3,45%) пациента опухоль была определена при
аутопсии, причем умер не по причине онкологического
заболевания

2 (6,9%) пациента умерли из-за декомпенсации
сопутствующих сердечно-сосудистых патологий



ПОЛОВОЗРАСТНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ЭО

- Пол: мужской – 16 (55,17%), женский – 13 (44,83%)
- Возраст на момент постановки диагноза 44,3 (30, 58)
- Возраст на момент окончания наблюдения: 47,2 (31,8, 60)



ТАБЛ. 7 – ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ЭО

Критерий		Количество пациентов	
		Абс.	%
Локализация первичного очага	Большой мозг кроме желудочков	1	3,45
	Лобная доля	3	10,34
	Теменная доля	4	13,8
	Височная доля	2	6,9
	Желудочки мозга	3	10,34
	Мозжечок	2	6,9
	Ствол	2	6,9
	Несколько долей	2	6,9
	Спинной мозг	3	10,34
	Конский хвост	1	3,45
	Поражение СМ и черепно-мозговых нервов	3	10,34
	Неуточненная локализация головного мозга	3	10,34
Административ но- территориально е	Витебская область	2	6,9
	Гродненская область	3	10,34
	Минская область	11	37,93
	г. Минск	8	27,59

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ С ЭО

- Заболеваемость – **0,04 на 100 тыс.** человек за весь период
- Общий коэффициент *смертности* за 39 лет составил **0,029 на 100 тыс.** человек
- *Однолетняя общая выживаемость* – **51,7±0,51%** пациентов, *пятилетняя общая* – **17.2±0,38%** пациентов
- *Специфическая однолетняя и пятилетняя выживаемости* неотличны от общих
- *Безрецидивная однолетняя выживаемость* (после тотального удаления опухоли) – **37,5±0,5%**, *пятилетняя* – **18,75±0,5%**



МВ существенно различается в зависимости от возраста пациентов:

у лиц моложе 50 лет (n=19) – 260,9 недель

старше 50 лет (n=10) – 37 недель

У мужчин всех возрастов (n=16) - 47,9 недель

женщин (n=13) – 123,7 недель



Табл. 8 - Динамика выживаемости пациентов с ЭО в течение всего периода наблюдения

Период наблюдения, гг.	n	МВ, недель	Станд. ошибка, недель
1992-2000	6	37	56,076
2001-2005	6	33,7	8,486
2006-2010	5	102,6	104,38
2011-2015	7	373,4	253,7
2016-2019	5	-	-
Всего	29	102,6	54,221

СТРУКТУРА ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ:

11 (37,9%) - комбинированное хирургическое и лучевое лечение

2 (6,7%) – комбинированное хирургическое и химиотерапевтическое

3 (10,34%) – только хирургическое лечение

3 (13,8%) – только биопсия

1 (3,45%) – биопсия с последующим ХТ лечением

5 (17,25%) - комплексное оперативное, ЛТ и ХТ лечение

3 (13,8%) – только лучевое лечение



ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Оперативное лечение ($n=25$, 86,2%):
 - 12 (41,3%) – тотальная резекция опухоли
 - 8 (27,6%) – субтотальная
 - 4 (13,8%) – биопсия
 - 1 (3,45%) – не задокументирован объем
- У 1 пациента – осложнение с летальным исходом в ближайшем п/о
- При вычислении коэффициента корреляции Спирмана выявлена стойкая корреляционная связь между достижением пациентами однолетней выживаемости и наличием оперативного вмешательства (0,401, $p=0,034$), статистической связи с пятилетней выживаемостью, возникновением рецидивов или метастазов не установлено.

АДЪЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

- Адъювантную терапию получили 17 пациентов из 21 (81%), которым она была показана
- Всего ЛТ была назначена 19 пациентам. Адъювантная ЛТ – 16 (76,2%), из которых
 - 10 после тотального удаления опухоли
 - 6 после субтотального
 - 3 – без оперативного вмешательства
- 2 – химиолучевое (первично-распространенные процессы)
- Проходили 1 или 2 курса ЛТ в несколько фракций
- В среднем ЛТ начинали спустя 1,4 месяца после операции
- Достоверной корреляционной связи между различными видами ЛТ, зонами облучения, дозами, временем после операции и достижением пациентов однолетней, пятилетней выживаемости, наличием рецидивов или метастазов выявлено не было

АДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

- ХТ – 8 (38,1%) пациентов
- В среднем: 5 (1-8) курсов ХТ через 20 (11-30) дней по 5 (3-7) дней каждый с интервалом 15-30 дней
- 4 пациентам ХТ в условиях дневного стационара
- Единого подхода к выбору ХТ не было
- Применяли чаще: у пяти пациентов – винкристин, у четырех – доксорубицин

- При расчете коэффициента корреляции Спирмана достоверных корреляционных связей между применением ХТ и достижением однолетней или пятилетней выживаемости, возникновением рецидивов или метастазов не установлено



ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Прогрессирование заболевания – у 10 (34,5%) пациентов

У 1 пациента зарегистрировано 5 случаев прогрессирования процесса

Всего наблюдали 9 (31%) пациентов с МТС-ЭО

У 6 из них возникли регионарные или отдаленные МТС несмотря на проведенное лечения

У 3 – МТС были обнаружены на этапе первичного обследования



Локализация	Количество пациентов	
	Абс	%
Регионарные метастазы	3	33,4
В кости	2	22,2
Легкое	1	11,1
Печень, надпочечники	1	11,1
Оболочки ГМ и СМ	2	22,2

- Прогрессирование заболевания в среднем происходило за 73,5 недели от момента постановки диагноза
- 7 пациентов проходили специальное лечение
- 5 пациентов подверглись повторным оперативным вмешательствам
- 3 пациента прошли ЛТ
- 5 пациентов перенесли различные курсы ХТ
- Пациентов с другими онкологическими заболеваниями в изучаемой совокупности не было



СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

- По результатам корреляционного и регрессионного анализов не было выявлено прогностических факторов, влияющих на прогрессирование и течение заболевания
- Наибольший вклад в выживаемость пациентов несет оперативное вмешательство, в частности – тотальное удаление опухоли
- Исходя из регрессионного анализа, ХТ более значимо влияет на выживаемость нежели ЛТ

Табл. 9 – Результаты регрессионного анализа Кокса по ЭО

Метод лечения	Количество пациентов		Регрессионный коэффициент*	P
	Абс.	%		
Оперативное лечение	25	86,2	1,624	0,654
Лучевое лечение	19	65,5	0,014	0,906
Химиотерапия	8	27,6	0,082	0,775

АТРО

Всего было зарегистрировано 24 пациентов всех возрастов с АТРО

Согласно критериям включения, анализировали 3 (12,5%)

Из 3 пациентов – 2 мужчин и 1 женщина.

Средний возраст на момент постановки диагноза составил 31±11,47 лет: первому пациенту было 18,4 лет, второму – 33,6 года и третьему – 40,8 лет.

Возраст на момент окончания наблюдения составил 31,8±11,04 лет: 19,6, 34,8 и 41,1 лет соответственно.

Время дожития составило 10, 63 и 60 недель.



АТРО

- Первичный очаг опухоли находился в различных отделах ГМ: в одном случае в височной доле справа, в стволе мозга, в мозолистом теле с распространением на боковые желудочки. Первичного очага АТРО в спинном мозге не было.
- Согласно административно-территориальному разделению, пациенты из Могилевской и Гродненской областей и города Минска.
- Лечение данных пациентов с АТРО представляло собой только хирургическое, лишь в одном случае с последующим адъювантным химиолучевым лечением.
- Все пациенты скончались от основного заболевания после лечения



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- следует относить к группе риска возникновения МДБ взрослого населения лиц мужского пола, лиц старше 50 лет;
- при подозрении МДБ, на этапе установки диагноза, либо при нахождении пациента в нейрохирургическом отделении необходимо проводить ЦСП с целью стратификации по риску и определению дальнейшей тактики лечения. С этой же целью необходимо указывать объем резидуальной опухоли после оперативного лечения;
- необходимо проводить ИГХИ и МГИ ЭОЦНС
- пациентам следует проводить комплексное лечение, включающее лучевую терапию и химиотерапию, после проведения нейрохирургической операции.
- Назначение комплексного лечения ввиду редкости данных опухолей должно выноситься на междисциплинарный онкологический и нейрохирургический консилиум в обязательном составе врачей-нейрохирургов, онкологов-химиотерапевтов, онкологов-радиологов.



Спасибо
за
внимание

