

Влияние прогностических факторов на общую выживаемость пациентов с прогрессированием первичных медуллобластом головного мозга у взрослых

М. М. Сарычева^{1,2}, А. В. Важенин¹, Р. Ю. Карабут²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

²ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Целью данной работы была оценка влияния прогностических факторов на результаты лечения больных с прогрессированием первичных медуллобластом головного мозга у взрослых. В исследование вошло 10 пациентов с рецидивами медуллобластом головного мозга, которым с 2016 по 2021 год на базе ГАУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» было проведено лечение. Средний возраст пациентов с рецидивом медуллобластомы головного мозга составил $27,14 \pm 4,30$ года (от 23 до 35 лет). Преобладали лица мужского пола ($n = 9$), и в одном случае рецидив зафиксирован у женщины. Среднее время возникновения рецидива составило 56 месяцев (от 12 до 144 месяцев). По методу лечения рецидива в трех случаях по поводу рецидива была выполнена повторная стереотаксическая лучевая терапия на аппарате «КиберНож» с РОД = 7 Гр за три фракции до СОД = 24 Гр, остальным семи больным проведена химиотерапия по схеме PCV. Медиана общей выживаемости составила 130 месяцев (ДИ: 59,6–200,3), показатели 1-летней общей выживаемости – 100%; 5-летней – 76,7%; 7-летней – 53,7%. При анализе взаимосвязи размера остаточной опухоли и показателей выживаемости нами было установлено, что при размере остаточной опухоли более 1,5 см 5-летняя общая выживаемость была значительно ниже в сравнении с малой остаточной опухолью: 54 и 77% соответственно ($p = 0,005$). Наилучшие показатели метод-специфической выживаемости были отмечены при проведении полихимиотерапии: 27 месяцев в сравнении с 21 месяцем при выполнении стереотаксической лучевой терапии ($p = 0,782$).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медуллобластома, стереотаксическая лучевая терапия, рецидив.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of patients with progression of cerebral medulloblastoma in adults

M. M. Sarycheva^{1,2}, A. V. Vazhenin¹, R. Yu. Karabut²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

SUMMARY

The aim of this work was to evaluate the results of treatment of patients with progression of primary cerebral medulloblastomas in adults. The study included 10 patients with progression of brain medulloblastomas, who had been treated since 2016 to 2021 treatment was carried out on the basis of the Chelyabinsk Regional Centre for Oncology and Nuclear Medicine. The mean age of patients with relapse of brain medulloblastoma was 27.14 ± 4.30 years (from 23 to 35 years). Males predominated ($n = 9$) and in one case a relapse was recorded in a woman. The median time to relapse was 56 months (12 to 144 months). According to the method of recurrence treatment, in 3 cases, for recurrence, repeated stereotactic radiation therapy was performed using the CyberKnife device with ROD = 7 Gy in three fractions up to SOD = 24 Gy, the remaining 7 patients underwent chemotherapy according to the PCV scheme. The median overall survival was 130 months (CI: 59.6–200.3), 1-year overall survival rates were 100%; 5-year-old – 76.7%; 7-year-old – 53.7%. When analyzing the relationship between the size of the residual tumor and survival rates, we found that with a residual tumor size of more than 1.5 cm, the 5-year overall survival rate was significantly lower compared to a small residual tumor – 54% and 77% respectively ($p = 0.005$). The best indicators of method-specific survival were observed during polychemotherapy: 27 months compared to 21 months when performing stereotactic radiation therapy ($p = 0.782$).

KEYWORDS: medulloblastoma, stereotactic radiation therapy, relapse.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Медуллобластома – злокачественная опухоль, которая развивается из эмбриональных клеток. Первичный узел новообразования располагается в задней черепной ямке в области средней линии мозжечка. Медуллобластомы встречаются преимущественно у детей и составляют у них около 20% всех первичных опухолей центральной нервной системы, в то время как у взрос-

лых встречаются очень редко с частотой 0,6 на миллион в год и в основном поражают молодых людей в возрасте до 40 лет [1].

В настоящее время в классификации ВОЗ опухолей ЦНС медуллобластомы классифицируют на четыре отдельные молекулярные подгруппы (SHH, WNT, группа 3 и группа 4) с различными демографическими данны-

ми, ответом на проводимую терапию и прогнозом [2]. Так, у взрослых пациентов с подтипом Wnt отмечены показатели 5-летней общей выживаемости, достигающие 75–80% [3]. Однако не только молекулярный профиль имеет значение для определения прогноза, существует стратификация пациентов по группам риска – к группе стандартного риска относятся пациенты с тотально и субтотально удаленной опухолью, отсутствием метастазов и опухолевых клеток в ликворе. К группе высокого риска относятся пациенты с остаточной опухолью более 1,5 см, наличием опухолевых клеток в ликворе и (или) наличием метастазов в ЦНС, а также пациенты с крупноклеточной и анапластической медуллобластомой [4].

Кроме гистологической и молекулярной характеристики, для оценки распространенности опухоли и стадирования медуллобластом используют классификацию по Chang [5], где T – характеристика размера и инвазии первичной опухоли в соседние структуры, а именно мозжечок, IV желудочек и ствол мозга, а M – наличие или отсутствие метастазов в ЦНС.

Современные протоколы лечения медуллобластом взрослых пациентов включают хирургическое лечение, лучевую терапию и полихимиотерапию [6], что способствует увеличению общей и безрецидивной выживаемости [7]. Но, несмотря на благоприятный прогноз и удовлетворительные показатели результатов лечения, примерно у 30% всех взрослых пациентов развивается рецидив [8]. Многочисленные исследования, проведенные за последнее десятилетие, подтвердили, что время рецидива заболевания зависит от молекулярной группы. Учеными было отмечено, что медуллобластомы группы 4 характеризуются более длительным временем до развития рецидива. И наоборот, пациенты с медуллобластомами группы 3 имеют быстрое время до рецидива с крайне неблагоприятным исходом [9]. Однако на сегодняшний день стандартная стратегия лечения рецидивирующей медуллобластомы еще не определена. Могут быть рассмотрены различные варианты: максимально безопасная резекция, если это возможно; лучевая (химиолучевая) терапия или высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток [10].

Роль повторного хирургического вмешательства в лечении рецидива невелика, литературные данные показали, что хирургическое лечение увеличивает общую выживаемость только при местном рецидиве с локализацией в заднечерепной ямке с учетом подтвержденного M0 – статуса пациента [11]. В исследовании, проведенном Sabel с соавт., хирургическое вмешательство у пациентов с изолированными рецидивами также в значительной степени ассоциировалось с увеличением выживаемости в сравнении с больными с диссеминацией опухолевого процесса [12].

Повторное облучение позволяет замедлить прогрессирование опухоли, уменьшить симптомы и в некоторых случаях обеспечить долгосрочный контроль заболевания, но велик риск развития кумулятивной токсичности, в частности некроза головного мозга. В настоящее время появляются исследования и публикации, сообщающие о низкой частоте развития радионекроза при примене-

нии современных техник лучевой терапии (IMRT, VMAT, радиохирurgia) в сравнении с проведением стандартного курса повторной лучевой терапии [13, 14, 15].

Потенциальное преимущество стереотаксической лучевой терапии заключается в возможности улучшить показатели местного контроля у пациентов с небольшими опухолями, обеспечивая более точное подведение дозы с минимальным облучением близлежащих здоровых структур [16]. Использование стереотаксической радиотерапии у взрослых пациентов с рецидивами медуллобластом описано Napieralska с соавт. в серии из 14 пациентов с подведением средней суммарной дозы 15 Гр за одну или три фракции с многообещающими результатами, с точки зрения клинических исходов, и отсутствием признаков радионекроза головного мозга [17]. При этом добавление химиотерапии в схему лечения, напротив, показало менее удовлетворительные результаты. В исследовании Abe и соавт. из 12 взрослых, получавших стереотаксическую лучевую терапию в сочетании с химиотерапией по поводу рецидива медуллобластомы головного мозга, авторами были зафиксированы случаи отека ствола мозга, развитие полиорганной недостаточности и бульбарный паралич, связанные, по их мнению, с проведением химиотерапии [18]. Однако при проведении адъювантной химиотерапии, включающей высокодозную химиотерапию, показатели выживаемости были значительно выше, чем при проведении химиолучевой терапии. Так, медиана безрецидивной общей выживаемости в среднем составляет 43,8 месяца, а 5-летняя выживаемость без прогрессирования – 27% [19, 20].

Таким образом, целью нашего исследования стала попытка определения наиболее значимых прогностических факторов, влияющих на результаты лечения и эффективной тактики лечения взрослых пациентов с рецидивами медуллобластом.

Материалы и методы

В результате ретроспективного анализа нами были отобраны 20 взрослых пациентов с диагнозом «медуллобластома головного мозга», которым с 2016 по 2021 год было проведено комплексное лечение на базе ГАУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины». В результате динамического наблюдения у 10 пациентов отмечен продолженный рост после ранее проведенного лечения, подтвержденный данными МРТ и МРТ – перфузионного исследования. Средний возраст всех пациентов с рецидивом медуллобластомы головного мозга составил $27,14 \pm 4,30$ года (от 23 до 35 лет). Преобладали лица мужского пола ($n = 9$), и в одном случае рецидив зафиксирован у женщины. Согласно классификации Chang, распределение процесса по стадиям у больных с первичным диагнозом «медуллобластома» было следующим: критерий T – практически у всех пациентов была диагностирована первичная опухоль не более 2 см (T2); критерий M – лишь в одном случае имелись подверженные, по данным МРТ-исследования, очаги в спинном мозге (M1). Лечение первичной опухоли проводилось согласно общепринятым стандартам и включало проведение хирургического лечения с по-

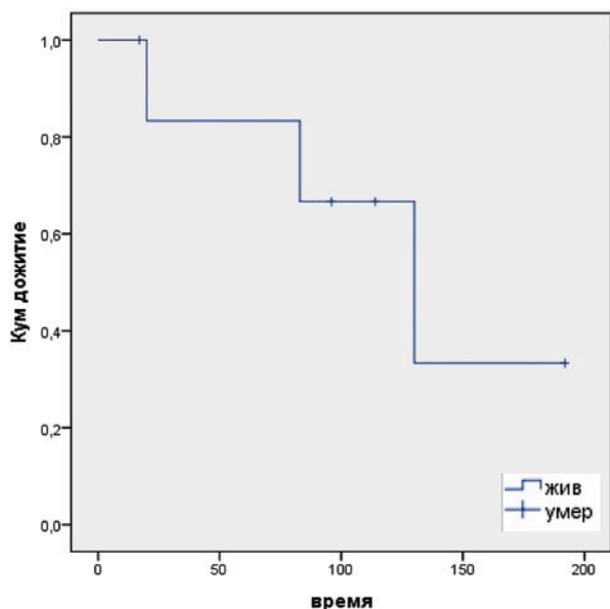


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов с рецидивами медуллобластом головного мозга, мес.

следующим проведением краниоспинального облучения. Двум больным после завершения лучевого лечения была проведена адъювантная химиотерапия.

После проведенного лечения пациенты находились на динамическом наблюдении с обязательным выполнением в рекомендованные сроки МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением. Срок возникновения рецидива составил в среднем 56 месяцев (от 12 до 144 месяцев).

Метод лечения рецидивной опухоли выбирался на мультидисциплинарном консилиуме с участием нейрохирургов, химиотерапевтов и радиотерапевтов: в трех случаях по поводу рецидива была выполнена повторная стереотаксическая лучевая терапия на аппарате «КиберНож» с РОД = 7 Гр за три фракции до СОД = 24 Гр, остальным семи больным проведено четыре цикла химиотерапии по схеме PCV (ломустин 100 мг/м² – день 1-й; винкристин 1,5 мг/м² – дни 1-й, 8-й; прокарбазин 70 мг/м² – дни 8–21-й). В подгруппе больных с проведением СТЛТ ($n = 3$) средний возраст составил 29 лет, все пациенты входили в группу среднего риска прогрессирования по Chang. Длительность безрецидивного периода была в среднем 120 месяцев. Подгруппа больных с назначением химиотерапевтического лечения ($n = 7$) включала шесть пациентов с первоначально установленным средним риском прогрессирования, и у одного больного был диагностирован высокий риск развития прогрессирования. Средний возраст был практически идентичен подгруппе больных с проведением СТЛТ (26 лет). Однако время от первоначального диагноза до развития рецидива было значительно меньше, чем в первой подгруппе, и составляло в среднем 30 месяцев.

В данной работе при оценке результатов лечения мы руководствовались наиболее значимым параметром, определяющим эффективность лечения – показателем общей выживаемости. Нами проанализирована и метод-специфическая общая выживаемость или выживаемость без прогрессирования. На наш взгляд, она также свидетельствует

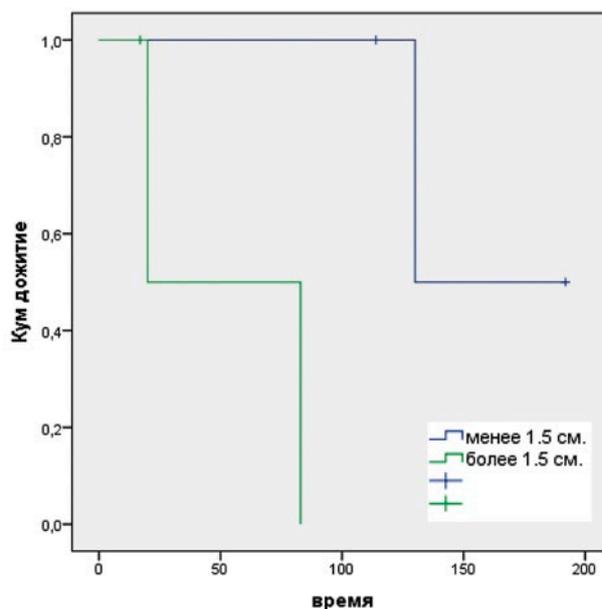


Рисунок 2. Общая выживаемость пациентов с рецидивами медуллобластом головного мозга с учетом размера остаточной опухоли.

об эффективности проводимого лечения при рецидиве медуллобластом. Анализ результатов лечения выполнен при помощи программы IBM SPSS Statistics 20.0.

Результаты

Медиана общей выживаемости от момента установления первичного диагноза для всех 10 пациентов с продолженным ростом медуллобластом головного мозга после проведенного лечения составила 130 месяцев (ДИ: 59,6–200,3), показатели 1-летней общей выживаемости составили 100%; 5-летней – 76,7%; 7-летней – 53,7% (рис. 1).

Медиана общей выживаемости после лечения рецидива для всех пациентов составила 27 месяца (ДИ: 24,1–72,4).

При анализе взаимосвязи размера остаточной опухоли и показателей выживаемости нами было установлено, что среднее время до возникновения рецидива в группе пациентов с размерами остаточной опухоли более 1,5 см ($n = 5$) составляет 21,8 месяца, в то время как в группе с наименьшими размерами остаточной опухоли ($n = 5$) среднее время возникновения рецидива 48,4 месяца, что, в свою очередь, опосредованно влияло на показатели выживаемости – в группе остаточной опухоли более 1,5 см 5-летняя общая выживаемость составила 50%, в то время как в группе с малой остаточной опухолью – 90% ($p = 0,005$) (рис. 2).

Анализируя результаты лечения пациентов в зависимости от метода лечения, нами были получены следующие данные: наилучшие показатели метод-специфической выживаемости (выживаемость после специального проведенного лечения рецидивной опухоли) были отмечены при проведении полихимиотерапии – 27 месяцев в сравнении с 21 месяцем при выполнении стереотаксической лучевой терапии. Однако ввиду малого количества пациентов с рецидивами медуллобластом у взрослых, полученные нами данные имеют весьма частный характер, без статистической значимости ($p = 0,782$) (рис. 3).

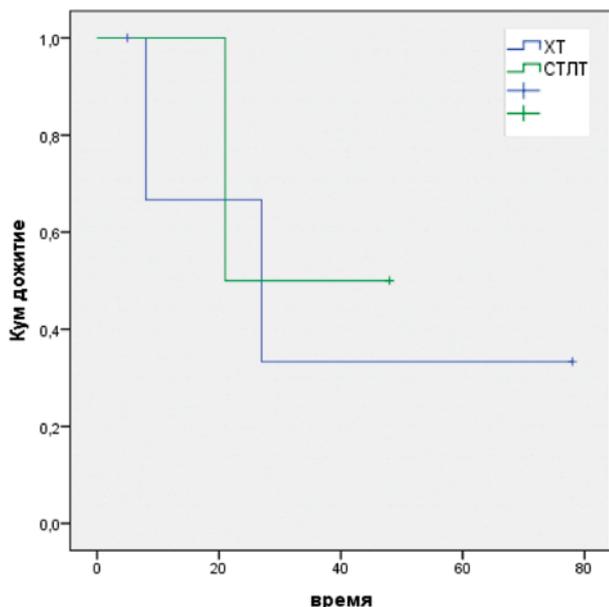


Рисунок 3. Показатели метод специфической выживаемости пациентов с рецидивами медуллобластом головного мозга в зависимости от метода лечения рецидива.

Оценивая токсические осложнения после химиотерапевтического лечения, нами была отмечена гематологическая токсичность, проявляемая в виде нейтропении II–III степени. А также тошнота и рвота I–II степени, купируемая назначением антиэметической терапии. Постлучевых некрозов, когнитивных нарушений после проведения повторного курса лучевой терапии нами зафиксировано не было.

В неврологическом статусе больных до начала специального лечения по поводу рецидива из очаговых симптомов ведущее место занимали двигательные нарушения ($n = 3$) и явления моторной афазии ($n = 2$). После завершения специального лечения рецидива регресс двигательного дефицита отмечен у одного больного, регресса афатических расстройств отмечено не было.

Выводы

Таким образом, одним из факторов, влияющих на показатели выживаемости у взрослых пациентов с рецидивами медуллобластом головного мозга, является размер остаточной опухоли. Для выбора оптимальной тактики лечения пациентов с рецидивами медуллобластом головного мозга необходимы дальнейшие исследования.

Сведения об авторах

Сарычева Марина Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии¹, врач-радиотерапевт². SPIN: 6116–6776. ORCID: 0000-0002-0284-275X

Важенин Андрей Владимирович, д.м.н., проф., acad. РАН, и.о. ректора, зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии¹. ORCID: 0000-0002-7912-9039

Карабут Радмила Юрьевна, врач-радиотерапевт². ORCID: 0000-0002-6651-8115

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

²ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск

Автор для переписки: Сарычева Марина Михайловна. E-mail: pimenovamm@mail.ru

Для цитирования: Сарычева М.М., Важенин А.В., Карабут Р.Ю. Влияние прогностических факторов на общую выживаемость пациентов с прогрессированием первичных медуллобластом головного мозга у взрослых. Медицинский алфавит. 2022; (26): 41–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-41-44>.

Список литературы / References

- Franchino F, Morra I, Forni M, et al. Medulloblastoma in adults: an analysis of clinico-pathological, molecular and treatment factors. *J Neurosurg Sci*. 2021. DOI: 10.23736/S0390-5616.21.05548-X.
- Collin H, Sundaresan L, Smith K, et al. Subgroup and subtype-specific outcomes in adult medulloblastoma. *Acta Neuropathol* 2021; 142 (5): 859–871. DOI: 10.1007/s00401-021-02358-4.
- Rebecca M, Sabine L, Beate Timmermann, et al. Relapsed Medulloblastoma in Pre-Irradiated Patients: Current Practice for Diagnostics and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2021; 14 (1): 126. DOI: 10.3390/cancers14010126.
- Remke M, Hielscher T, Northcott P A. Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants. *J. Clin. Oncol* 29 (19): 2717–2723. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.9373>
- Majd N, Penas-Prado M. Updates on Management of Adult Medulloblastoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2019. 20 (8): 64. DOI: 10.1007/s11864-019-0663-0.
- Franceschi E, Minichillo S, Mura A, et al. Adjuvant chemotherapy in average-risk adult medulloblastoma patients improves survival: a long term study. *BMC Cancer*. 2020; 20 (1): 755. DOI: 10.1186/s12885-020-07237-x.
- Kann B, Lester-Coll N, Park H, et al. *Neuro Oncol*. 2017 Feb 1; 19 (2): 259–269. DOI: 10.1093/neuonc/now150.
- Richardson S, Hill R, Kui C, et al. Emergence and maintenance of actionable genetic drivers at medulloblastoma relapse. *Neuro-Oncology* 2021. noab178.
- Hill R, Richardson S, Schwalbe E, Hicks D, et al. Time, pattern, and outcome of medulloblastoma relapse and their association with tumour biology at diagnosis and therapy: a multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Dec; 4 (12): 865–874. DOI: 10.1016/S2352-4642 (20)30246.
- Cuccia F, Mortellaro G, Ognibene L, Craparo G, Lo Casto A, Ferrera G, Cuccia F, et al. Salvage Re-irradiation Options in Adult Medulloblastoma: A Case Report and Review of the Literature. *In Vivo*. 2020 May-Jun; 34 (3): 1283–1288. DOI: 10.21873/invivo.11903.
- Sabel M. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: A report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *Journal of Neuro-Oncology v. 129*, p. 515–524 (2016).
- Sabel M, Fleischhack G, Tippelt S, Gustafsson G, et al. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: A report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J. Neuro-Oncol*. 2016, 129, 515–524.
- Wetmore C., Herington D., Lin T., Onar-Thomas A., Gajjar A. Merchant T.E. Re-irradiation of recurrent medulloblastoma: Does clinical benefit outweigh risk for toxicity? *Cancer* 2014, 120, 3731–3737.
- Paul S, Sesikeran B, Patro K, Bhattacharya K, Palkonda V. Re-irradiation in central nervous system tumors. *J. Curr. Oncol*. 2018, 1, 40–42.
- Gupta T, Maitre M, Sastri GJ, et al. Outcomes of salvage re-irradiation in recurrent medulloblastoma correlate with age at initial diagnosis, primary risk-stratification, and molecular subgrouping. *J Neurooncol* 2019. 144 (2): 283–291. DOI: 10.1007/s11060-019-03225-9.
- Cuccia F, Mortellaro G, Ognibene L, Craparo G, Lo Casto A, Ferrera G, Cuccia F, et al. Salvage Re-irradiation Options in Adult Medulloblastoma: A Case Report and Review of the Literature. *In Vivo*. 2020 May-Jun; 34 (3): 1283–1288. DOI: 10.21873/invivo.11903.
- Napieralska A, Braçlik I, Radwan M, et al. Radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy after craniospinal irradiation in children and adults with medulloblastoma and ependymoma. *Childs Nerv Syst*. 2019; 35 (2): 267–275. DOI: 10.1007/s00381-018-4010.
- Abe M, Tokumaru S, Tabuchi K. Stereotactic radiation therapy with chemotherapy in the management of recurrent medulloblastomas. *Pediatr Neurosurg* 2006. 42 (2): 81–88. DOI: 10.1159/000090460.
- Alba A, Brandes., Franceschi E., Tosoni A., et al. Long-term results of a prospective study on the treatment of medulloblastoma in adults. October 2007. <https://doi.org/10.1002/cncr.23003>.
- Aykan M, Erturk I, Acar R, et al. High-dose Chemotherapy Response in Adults with Relapsed/Refractory Small Round Cell Tumours. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2022 Jan; 32 (1): 51–56. DOI: 10.29271/jcpsp.2022.01.51.

Статья поступила / Received 12.09.22
Получена после рецензирования / Revised 22.09.22
Принята в печать / Accepted 29.09.22

About authors

Sarycheva Marina M., PhD Med, assistant at Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy1, radiotherapist2. SPIN: 6116–6776. E-mail: pimenovamm@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0284-275X

Vazhenin Andrey V., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, acting rector, head of Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy¹. ORCID: 0000-0002-7912-9039

Karabut Radmila Yu., radiotherapist². ORCID: 0000-0002-6651-8115

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author: Corresponding author: Sarycheva Marina M. E-mail: pimenovamm@mail.ru

For citation: Sarycheva M.M., Vazhenin A.V., Karabut R. Yu. Treatment of patients with progression of cerebral medulloblastoma in adults. *Medical alphabet*. 2022; (26): 41–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-41-44>.

