

Лечение пациентов с прогрессированием первичных эпендимом головного мозга у взрослых

М. М. Сарычева^{1,2}, А. В. Важенин¹, Е. Я. Мозерова^{1,2}

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 является оценка результатов лечения больных с прогрессированием первичных эпендимом головного мозга у взрослых. В исследование вошло 10 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГАУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» с 2016 по 2022 год. Средний возраст больных составил $33,00 \pm 11,21$ года. У 60% ($n = 6$) диагностирована прогрессия эпендимомы grade 3, в 40% ($n = 4$) отмечен рецидив эпендимомы grade 2. Все пациенты были женского пола. Среднее время возникновения рецидива составило 29,6 месяца (от 11 до 44 месяцев). По методу лечения рецидива: в 60% ($n = 6$) случаев пациентам проводилась монокимиотерапия темозоломидом, 20% ($n = 2$) больных была выполнена стереотаксическая радиотерапия на аппарате CyberKnife с разовой очаговой дозой (РОД) 5,5 Гр за пять фракций, до подведения суммарной очаговой дозы (СОД) 27,5 Гр, двум больным проведена повторная дистанционная лучевая терапия в традиционном режиме фракционирования с СОД 40 Гр. Медиана общей выживаемости (ОВ) для всех пациентов составила 48 месяцев. Показатели 1-летней ОВ – 100%, 2-летней – 83,3% 3-летней – 50%. Медиана выживаемости без прогрессии составила 20 месяцев. В неврологическом статусе после завершения проведенного специального лечения отмечено уменьшение двигательного дефицита и одно афотическое расстройство.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпендимома, стереотаксическая лучевая терапия, рецидив, темозоломид.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of patients with progression of primary cerebral ependymomas in adults

M. M. Sarycheva^{1,2}, A. V. Vazhenin¹, E. Ya. Mozerova^{1,2}

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

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

SUMMARY

The aim of this work is to evaluate the results of treatment of patients with progression of primary cerebral ependyma in adults. The study included 10 patients who have been hospitalized at the Chelyabinsk Regional Center for Oncology and Nuclear Medicine since 2016 to 2022. The mean age of the patients was 33.0 ± 11.21 years. In 60% ($n = 6$) progression of grade 3 ependymoma was diagnosed, in 40% ($n = 4$) relapse of grade 2 ependymoma was noted. All patients were female. The mean time to recurrence was 29.6 months (from 11 to 44 months). According to the method of relapse treatment, in 60% ($n = 6$) of cases patients received monochemotherapy with temozolomide, 20% ($n = 2$) of patients underwent stereotactic radiotherapy on the CyberKnife device with a single focal dose (SOD) of 5.5 Gy in five fractions, before summing up the total focal dose (SOD) of 27.5 Gy, two patients underwent repeated external beam radiation therapy in the traditional mode of fractionation with SOD 40 Gy. The median overall survival (OS) for all patients was 48 months. Indicators of 1-year OR were 100%, 2-year – 83.3%, 3-year – 50%. The median progression-free survival was 20 months. In the neurological status after the completion of the special treatment, a decrease in motor deficit and one aphatic disorder was noted.

KEYWORDS: ependymoma, stereotactic radiation therapy, recurrence, temozolomide.

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

Введение

Эпендимомы – редко встречаемые опухоли, исходящие из эпендимы – оболочки, выстилающей изнутри желудочки головного мозга и центральный канал спинного мозга. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 года, эпендимомы подразделялись на четыре гистологических подтипа с определением степени злокачественности [1]. Однако в новом пересмотре ВОЗ опухолей ЦНС 2021 года благодаря современным методам не только гистологической, но и генетической диагностики было выделено уже 10 типов эпендимальных опухолей. Гистопатологические варианты, которые были отдельно описаны в версии 2016 года, также больше не перечислены в качестве подтипов эпендимомы после того, как было признано,

что папиллярная светлоклеточная морфология сама по себе не имеет клинического значения. Ранее использовавшиеся термины «эпендимома» и «анапластическая эпендимома» больше не используются, и вместо них указывается генетическая характеристика и уровень расположения опухоли. Данные изменения в классификации, по мнению авторов, нацелены на улучшение прогнозирования клинического исхода у пациентов и, соответственно, выбора наиболее приемлемой тактики лечения [2, 3].

Стандартные методы лечения первичных больных включают в себя хирургическое удаление опухоли с последующим проведением курса лучевой терапии при не-радикальных операциях или наличии признаков атипии

при гистологическом заключении. Химиотерапия обычно используется в качестве спасательного лечения для пациентов при отказе в хирургическом вмешательстве или лучевой терапии в силу различных причин [4].

Однако, несмотря на все современные схемы лечения, эпендимомы, как и практически все опухоли ЦНС, очень часто рецидивируют и единых стандартов их лечения на сегодняшний день не представлено. Литературные данные свидетельствуют, что наиболее часто в качестве первой линии лечения рецидивов используется химиотерапия. В начале нового столетия в лечении рецидивов эпендимом у взрослых в основном использовали схемы на основе платины и нитрозомочевины [5]. Еще одним препаратом выбора химиотерапии было назначение бевацизумаба [6, 7], но эффективность его в отношении прогрессии оказалась не очень высока, что еще раз было подтверждено исследованием Грина с соавт. [8]; так, согласно их заключению, медиана ВБП была аналогична схемам на основе платины. Результат использования этопозида, как еще одного препарата для лечения данной категории пациентов, был оценен в небольшом исследовании, включающем 10 больных. Его назначение привело к 30% частоте ответа и медиане без прогрессирования 15 месяцев [9], что было значительно выше, чем у больных, получавших интенсивную комбинацию темозоломида и лапатиниба, с медианой ВБП в 7,5 месяца [10]. На сегодняшний день одной из основных схем с подтвержденной эффективностью многочисленными исследованиями является монокимиотерапия темозоломидом [11], позволяющим увеличить показатели выживаемости без серьезных токсических эффектов [12] в сравнении с другими схемами химиотерапии.

С учетом невысокой эффективности при применении повторной дистанционной лучевой терапии у данной категории пациентов [13], в настоящее время предпочтение отдается проведению стереотаксической радиотерапии. Так, согласно исследованиям однолетняя ОВ после проведения стереотаксической лучевой терапии колеблется от 86,0 до 70,6%, 3-летняя ОВ – от 50,0 до 50,4% и 5-летняя – от 43,1 до 44,0% соответственно. Однолетняя выживаемость без прогрессирования – 53,6–71,0%, 3-летняя – 30,5–56,0%, а 5-летняя – от 23,6–48,0% [14–16].

Таким образом, лечение взрослых пациентов с рецидивами эпендимом головного мозга остается до конца неизученной проблемой, требующей проведения дальнейших исследований.

Материалы и методы

В результате ретроспективного анализа в исследование было включено 10 взрослых пациентов с подтвержденными (по данным МРТ перфузии с контрастным усилением, гистологического заключения, ПЭТ-КТ с метионином) прогрессированием первичных эпендимом головного мозга, которым на базе ГАУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» с 2016 по 2022 год было проведено лечение. Средний возраст составил $33,0 \pm 11,21$ года (от 18 до 44 лет). Распределение согласно гистологическому заключению было следующим: у 60% ($n = 6$) диагностирована прогрессия эпендимомы grade 3, в 40% ($n = 4$) случаев отмечен рецидив эпендимомы grade 2. Все пациенты были женского пола.

Первичное лечение: из 10 пациентов комбинированное лечение получили девять, у одного больного в схему лечения в адъювантном режиме добавлено проведение четырех циклов полихимиотерапии по схеме PCV (ломустин 100 мг/м^2 – день 1 + винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ – дни 1, 8 + прокарбазин 70 мг/м^2 – дни 8–21; каждые 6 недель). Среднее время возникновения рецидива составило 29,6 месяца (от 11 до 44 месяцев).

После постановки диагноза «продолженный рост эпендимомы головного мозга» вопрос о назначении того или иного метода лечения в каждом конкретном случае решался индивидуально. По методу лечения рецидива в 60% ($n = 6$) случаев пациентам проводилась монокимиотерапия темозоломидом в дозе 200 мг/м^2 , от 4 до 6 циклов.

Стереотаксическая радиотерапия на аппарате CyberKnife была назначена 20% ($n = 2$) больных с небольшими (до 1,0–1,5 см) рецидивными опухолями с четкими ровными границами, определяемыми при МР-перфузии или по данным ПЭТ-КТ с метионином. С разовой очаговой дозой (РОД) 5,5 Гр за пять фракций до подведения СОД 27,5 Гр. Планирование осуществлялось по 75–80%-ной изодозе.

Дистанционная лучевая терапия проведена 2 (20%) больным и выполнялась на линейном ускорителе Elekta Synergy с фотонным облучением (энергия 6–18 МэВ) с РОД 2 Гр до СОД 40 Гр (с учетом остаточной дозы от предыдущего курса лучевой терапии) на визуализируемые по данным МРТ рецидивные опухолевые очаги размерами более 2 см.

Результаты и обсуждение

Медиана общей выживаемости для всех пациентов составила 48 месяцев. Показатели 1-летней ОВ – 100%, 2-летней – 83,3% 3-летней – 50%. Более подробно данные отражены на рисунке 1.

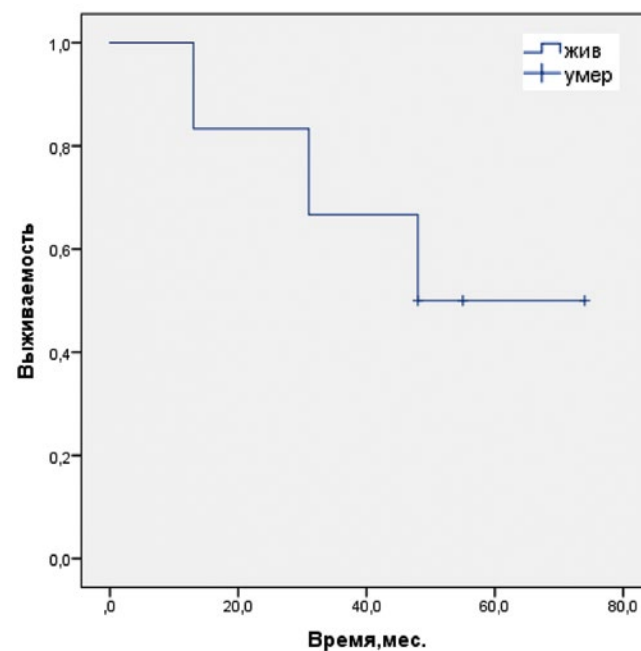


Рисунок 1. Показатели ОВ для пациентов с прогрессированием первичных эпендимом головного мозга. Выживаемость без прогрессии составила 20 месяцев.

Мы не получили достоверного увеличения показателей выживаемости в зависимости от метода проводимого лечения, ввиду малого количества пациентов и неравномерного распределения больных в исследуемых подгруппах. Однако отметили тенденцию, что все пациенты после проведения химиотерапии и стереотаксической лучевой терапии по поводу рецидива перешагнули 2-летний рубеж. Данные наблюдения отражены в следующих клинических примерах.

Клинический пример 1

Пациентка К., 27 лет находится на диспансерном учете в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины с 2017 года с диагнозом «эпендимома (grade 3) червя мозжечка» после хирургического лечения в ноябре 2017 года, курса лучевой терапии.

С учетом рецидива, по данным ПЭТ-КТ с метионином в марте 2019 года была проведена реоперация в объеме субтотального удаления рецидивной опухоли 4 желудочка.

Гистологическое заключение № 3456: эпендимома grade 3.

При динамическом наблюдении отмечен продолженный рост опухоли мозжечка.

В апреле 2020 года МРТ головного мозга с КУ + перфузия: по заднеправому контуру кистозного дефекта определяется внутримозговое объемное образование мягкой тканой структуры с неровными контурами размерами 20×10 мм в аксиальной плоскости, до 13 мм – краниокаудально, при контрастном усилении интенсивно неоднородно накапливает контрастное вещество. На ДВИ- и ИКД-картах в структуре образования определяется ограничение диффузии. При выполнении перфузии определяется повышение значений CBF и CBV.

В апреле 2020 года заключение нейрохирурга: хирургическое лечение не показано.

В апреле 2020 года проведен консилиум в составе онколога, химиотерапевта, радиотерапевта. Установлен диагноз «эпендимома (grade 2) червя мозжечка. После хирургического лечения в декабре 2017 года, курса лучевой терапии – рецидив в декабре 2019 года. После хирургического лечения в марте 2019 года – продолженный рост с марта 2020 года. Решение: показано проведение курса стереотаксической лучевой терапии на область рецидива червя мозжечка.

С мая 2019 года проведен курс стереотаксической радиотерапии на область рецидива в ложе опухоли заднечерепной ямки с РОД 8 Гр за три фракции до СОД 24 Гр на системе CyberKnife («КиберНож»). Перенесла удовлетворительно. Токсические эффекты лучевой терапии не выражены.

Декабрь 2022 года. МРТ головного мозга с КУ: по заднеправому контуру кистозного дефекта определяется внутримозговое объемное образование мягкой тканой структуры с неровными контурами размерами 11×8 мм в аксиальной плоскости, до 12 мм – краниокаудально. На ДВИ- и ИКД-картах в структуре образования ограничение диффузии не определяется. При выполнении перфузии визуальное повышение значений CBF и CBV не определяется. Новые образования не выявлены, МРТ-картина без динамики.

Пациентка жива, время наблюдения составило 63 месяца.

Клинический пример 2

Пациентка О., 47 лет, считает себя больной с ноября 2016 года, когда впервые отметила появление сильной боли в шейном отделе позвоночника, онемение в обеих руках. Обследована.

В ноябре 2016 года МРТ шейного отдела позвоночника: опухоль спинного мозга на уровне тел С4–С5 позвонков.

В ноябре 2016 года консультация нейрохирурга: хирургическое лечение не показано.

В декабре 2016 года проведен курс стереотаксической лучевой терапии на опухоль спинного мозга на уровне тел С4–С5 позвонков с РОД 7 Гр, за три фракции до СОД 21 Гр.

При МРТ-контроле от января 2018 года выявлен продолженный рост опухоли.

В феврале 2018 года выполнено хирургическое лечение.

Гистологическое заключение № 7540/16: эпендимома grade 2.

Регулярно проводились МРТ-исследования головного мозга, всех отделов позвоночника для оценки динамики и исключения продолженного роста опухоли.

В июне 2020 года МРТ шейного отдела позвоночника: в проекции сегментов С4–С5 образование $1,0 \times 0,8 \times 0,6$ мм интенсивно гомогенно накапливающее контраст. Заключение: отрицательная динамика за счет увеличения размеров, распространенности процесса.

Июль 2020 года. Консультация нейрохирурга: хирургическое лечение не показано.

В июле 2020 года проведен консилиум в составе онколога, радиотерапевта, химиотерапевта, установлен диагноз «эпендимома (grade 2) спинного мозга на уровне С4–С5 после стереотаксической лучевой терапии в декабре 2016 года. Рецидив с января 2018 года после хирургического лечения в феврале 2018 года. Продолженный рост с июня 2020 года». Рекомендовано проведение монохимиотерапии темозоломидом.

Проведено четыре цикла монохимиотерапии темозоломидом в стандартных дозах. Перенесла относительно удовлетворительно. Токсические эффекты: нейтропения, тромбоцитопения II степени.

Январь 2023 года. МРТ шейного отдела позвоночника: спинной мозг утолщен на уровне С4–С5 с четкими ровными контурами неоднородной структуры за счет наличия зоны патологического МР-сигнала (гиперинтенсивного в T2, гипоинтенсивного в T1) с нечеткими неровными контурами размерами до $0,6 \times 0,3 \times 0,2$ мм, не накапливающее контрастное вещество. Данных за продолженный рост не получено. Пациентка жива 32 месяца без признаков дальнейшего прогрессирования.

Заключение

Ввиду небольшого количества пациентов делать окончательные выводы не представляется возможным, и для более глубокого анализа нужной стратегии лечения необходимо дальнейшее проведение исследований. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что оптимальными вариантами выбора лечения пациентов с прогрессированием первичных эпендимом головного мозга являются проведение химиотерапии или стереотаксической лучевой терапии.

Список литературы / References

1. Pajtl K, Witt H, Sill M, Jones D, Hovestadt V, Kratochwil F, et al. Molecular classification of ependymal tumors across All CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell*. 2015; 27 (5): 28–43.
2. Kresbach C, Neyazi S, Schüller U. Updates in the classification of ependymal neoplasms: The 2021 WHO Classification and beyond. *Brain Pathol* 2022. DOI: 10.1111/bpa.13068.
3. Yang D, Holsten T, Börmgen D, Frank S, Mawrin C, Glatzel M, et al. Ependymoma relapse goes along with a relatively stable epigenome, but a severely altered tumor morphology. *Brain Pathol*. 2021; 31 (1): 33–44.
4. Rudà R, Bruno F, Pellerino A, Soffietti R. Ependymoma: Evaluation and Management Updates. *Curr Oncol Rep*. 2022. DOI: 10.1007/s11912-022-01260-w.
5. Brandes A, Cavallo G, Reni M, Tosoni A, et al. A multicenter retrospective study of chemotherapy for recurrent intracranial ependymal tumors in adults by the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia. *Cancer*. 2005; 104: 143–148.
6. Lorigs V, Varbedian O, Ghiringhelli F. Metronomic Cyclophosphamide with Cisplatin and Bevacizumab: A New Chemo-therapeutic Regimen for Refractory Anaplastic Ependymoma. *Anticancer. Res*. 2012; 32: 67–70.
7. Snyder M, Ampie L, Domenico J, Asthagiri A, et al. Bevacizumab as a surgery-sparing agent for spinal ependymoma in patients with neurofibromatosis type II: Systematic review and case. *J. Clin. Neurosci*. 2021; 135: 34–38.
8. Green R, Cloughesy T, Stupp R, DeAngelis L, Woyshner E, et al. Bevacizumab for recurrent ependymoma. *Neurology*. 2009; 73: 77–80.
9. Chamberlain M. C. Salvage chemotherapy for recurrent spinal cord ependymoma. *Cancer*. 2002; 95: 97–102.
10. Gilbert M, Yuan Y, Wu J, et al. A phase II study of dose-dense temozolomide and lapatinib for recurrent low-grade and anaplastic supratentorial, infratentorial, and spinal cord ependymoma. *Neuro-Oncology*. 2020; 23: 68–77.
11. Gramatzki D, Dorothee G, Felsberg J, et al. Chemotherapy for intracranial ependymoma in adults. *BMC Cancer*. 2016; 16: 1–12.
12. Rudà R, Bosa C, Magistrello M, et al. et al. Temozolomide as salvage treatment for recurrent intracranial ependymomas of the adult: A retrospective study. *Neuro-Oncology*. 2016; 18: 61–68.
13. Gupta T, Maitre M, Gupta P, et al. Extent of re-excision, sequence/timing of salvage re-irradiation, and disease-free interval impact upon clinical outcomes in recurrent/progressive ependymoma. *J Neurooncol*. 2020; 147 (2): 5–15. DOI: 10.1007/s11060-020-03434-7.
14. Kano H, Su Y, Wu H, Simonova G, et al. Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Ependymomas: An International Multicenter Study. *Neurosurgery*. 2019 Jan 1; 84 (1): 27–34. DOI: 10.1093/neuros/nyy082.
15. Lin Y, Wu H, Yang H, et al. Repeated gamma knife radiosurgery enables longer tumor control in cases of highly-recurrent intracranial ependymoma. *J Neurooncol*. 2020; 148 (2): 63–72. DOI: 10.1007/s11060-020-03531-7.
16. Kano H, Su Y, Wu H, Simonova G, et al. Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Ependymomas: An International Multicenter Study. *Neurosurgery*. 2019; 84 (1): 27–34. DOI: 10.1093/neuros/nyy082.

Статья поступила / Received 03.04.23

Получена после рецензирования / Revised 02.06.23

Принята в печать / Accepted 09.06.23

Сведения об авторах

Сарычева Марина Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии¹, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии № 1². SPIN-код: 6116-6776. ORCID: 0000-0002-0284-275X
Важенин Андрей Владимирович, д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии¹. ORCID: 0000-0002-7912-9039
Мозерова Екатерина Яковлевна, доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии¹, зав. отделением радиотерапии № 1². ORCID: 0000-0001-5269-7450

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

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

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

About authors

Sarycheva Marina M., PhD Med, assistant at Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy¹, radiotherapist of Radiotherapy Dept. No. 1. SPIN-code: 6116-6776. ORCID: 0000-0002-0284-275X
Vazhenin Andrey V., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, head of Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy¹. ORCID: 0000-0002-7912-9039
Mozerova Ekaterina Ya., associate professor at Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy¹, head of Radiotherapy Dept No. 1². ORCID: 0000-0001-5269-7450

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

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

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

Для цитирования: Сарычева М.М., Важенин А.В., Мозерова Е.Я. Лечение пациентов с прогрессированием первичных эпендимом головного мозга у взрослых. *Медицинский алфавит*. 2023; (17): 42–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-42-45>.

For citation: Sarycheva M.M., Vazhenin A.V., Mozerova E. Ya. Treatment of patients with progression of primary cerebral ependymomas in adults. *Medical alphabet*. 2023; (17): 42–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-42-45>.

