

## Лечение медуллобластомы у детей младше четырех лет

Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии Минздрава РБ, Минск

Свыше 20% всех медуллобластом диагностируется у детей младшей возрастной группы [1, 2]. Возраст до 3-4 лет в настоящее время большинством исследователей рассматривается как прогностически неблагоприятный фактор.

В этом возрасте медуллобластома существенно агрессивнее, что вероятно связано с особенностями опухолевых клеток на молекулярно-биологическом уровне [1, 3]. Кроме того, опухоли головного мозга в младшей возрастной группе, особенно до 1 года, не имеют специфических неврологических симптомов, что наряду с пластичностью черепа и способностью к приспособляемости к внутричерепной гипертензии приводят к поздней постановке диагноза и, следовательно, развитию более распространенного процесса. Sala F. et al. приводят данные, что в 75% случаев опухоль у детей до 3 лет занимала более 1/3 головного мозга [1].

С этими двумя причинами, возможно, связаны более плохие результаты лечения. Так, по данным Evans, при общей 6-летней выживаемости 52%, выживаемость детей моложе 4 лет составила 40% [4].

По данным группы CCG, использовавших химиотерапевтический режим «8 in 1», дети в возрасте 1,5–3 года имели более низкую 5-летнюю безрецидивную выживаемость по сравнению с детьми старше 3 лет, включая детей в возрасте 3–4 лет, – 32% и 58% соответственно [5].

До сих пор самая высокая выживаемость достигнута при лечении больных по протоколу HIT-SKK-92, который предусматривает интравентрикулярное введение метотрексата [6].

Кроме того, процесс миелинизации головного мозга полностью завершается после третьего года жизни и проведение лучевой терапии в этом возрасте проблематично. В процессе наблюдения за детьми было установлено, что краниоспинальное облучение вызывает серьезные отдаленные побочные эффекты, которые в ряде случаев могут явиться причиной стойкой инвалидности. Это нарушение нейропсихологического статуса со снижением коэффициента интеллекта, нарушение роста и эндокринных функций [7, 8, 9, 10]. Можно надеяться, что химиотерапия в состоянии частично заменить лучевую терапию.

Одним из первых исследований, использующих постоперационную полихимиотерапию с целью отложить или даже элиминировать облучение, было исследование MD Anderson Cancer Center, использовавшее схему MOPP [11]. Было показано, что у 8 из 18 пациентов медиана безрецидивной выживаемости составляет 73 месяца без применения лучевой терапии.

Достигнутые результаты явились основой для дальнейшего кооперативного изучения такого подхода. Наиболее важным из них является исследование американской группы POG, начатое в 1986 г. [12]. Химиотерапия, включающая в себя циклофосфан, винкристин, цисплатин и вепезид, продолжалась до 2 лет у 132 детей моложе 24 месяцев и до 1 года у 66 детей в возрасте от 24 до 36 месяцев. Лучевая терапия проводилась по окончании химиотерапии, т.е. при достижении 3 лет или в случае возникновения рецидива болезни. Безрецидивная и общая выживаемость в течение 2 лет составила 39% и 53% соответственно для группы детей моложе 24 месяцев и 33% и 55% – для детей от 24 до 36 месяцев.

Одновременно группа CCG применила химиотерапевтический режим «8 in1» у детей моложе 18 месяцев. Было установлено, что использование одной адьювантной полихимиотерапии позволяет достичь длительной ремиссии. Однако общая выживаемость у детей младшей возрастной группы все равно остается ниже таковой, чем в старшей [5]. В течение 3 лет прожили 33% больных.

В публикациях последних лет обсуждается вопрос об использовании ВДХТ с аутотрансплантацией костного мозга и/или периферической стволовой клетки как альтернативы краниоспинальному облучению. Однако данные крайне немногочисленны, включают в себя исследования II фазы или «pilot»-исследования и проведены на небольших группах больных [13, 14, 15].

Так, французское общество детских онкологов использовало высокодозную химиотерапию (бусульфан-тиотепа режим) для детей, у которых возник рецидив и которые не получали лучевую терапию в первой линии лечения [15]. Лучевая терапия проводилась только на зону рецидива (задняя черепная ямка при локальном рецидиве и краниоспинальное облучение при метастатическом поражении). В данное исследование вошли 29 детей. Для детей с локальным рецидивом 5-летняя общая выживаемость составила 80%. 9 детей имели метастатическое поражение, 6 из них умерло от прогрессирования, один – от осложнения лечения, двое детей живы.

S. Guruangan et al. использовал тиотепа – вепезид высокодозный режим химиотерапии в лечении детей моложе 6 лет, у которых обычная химиотерапия не дала результатов [16]. 10 из 20 леченных пациентов живы при медиане наблюдения 38 месяцев после ВДХТ.

Опубликованы данные результатов лечения американского исследовательского протокола «Head Start», внедрившего ВДХТ в первую линию лечения [17, 18]. В данное исследование вошли 62 ребенка со злокачественными опухолями ЦНС. Лучевая терапия проводилась у 21 больного с консолидирующей целью и у 17 больных с прогрессированием заболевания. У 15 из 37 детей, получивших ВДХТ, отмечается ремиссия при медиане наблюдения 33 месяца после аутотрансплантации. 3 летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 40% и 28% соответственно.

Цель работы. Сравнить клиническую эффективность лечения детей с медуллобластомой младше 4 лет при применении различных методов лечения.

#### Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные о 30 детях младше 4 лет с морфологически подтвержденным диагнозом медуллобластомы за период с 1989 по 2006г. На первом этапе все пациенты подвергались оперативному вмешательству на базе специализированного нейрохирургического отделения 9-й городской клинической больницы г. Минска. С течением времени терапевтические подходы по отношению к этой патологии претерпевали изменения.

У 5 детей с медуллобластомой в период с 1989 по 1993 г. использован комбинированный метод, включающий оперативное вмешательство и краниоспинальное облучение. Суммарная очаговая доза на всю ЦНС составляла 30–35Гр, при ежедневном облучении 5 раз в неделю, разовой дозой 1,5–2Гр. После завершения краниоспинального облучения на заднюю черепную ямку проводилась дополнительная доза до СОД 54–56Гр.

У 7 больных в период с 1994 по 1998 год применен комплексный метод, состоящий из оперативного вмешательства, краниоспинального облучения и

адьювантной полихимиотерапии. После завершения лучевого лечения по указанной выше методике дети получали адьювантную химиотерапию, которую начинали спустя 4 недели после облучения. Полихимиотерапия проводилась по протоколу НИТ-91 (внутривенно винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 1-й дни, CCNU 75 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й день, цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> или карбоплатин 400 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день). Адьювантное лечение включало 8 курсов химиотерапии с интервалом 6 недель. Пациенты данных двух групп наблюдения получали лечение на базе детского отделения ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

У 18 детей в период с 1998 по 2006г. использован многокомпонентный метод. Одной из задач при применении данного метода была элиминация лучевой терапии. Альтернативой облучению в данном случае может служить высокодозная с ауто-трансплантацией периферических стволовых клеток. Таким образом, метод включал оперативное вмешательство, интенсивную индукционную химиотерапию и высокодозную химиотерапию с ауто-трансплантацией периферических стволовых клеток. Все дети младшей возрастной группы отнесены к группе высокого риска. Дети этой группы проходили лечение в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии».

Индукционная химиотерапия состояла из 4-х курсов цитостатических препаратов в альтернирующем режиме: винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/венно – 1-й день, вепезид – 100 мг/м<sup>2</sup> в/вен- но 1–3-й день, циклофосфан – 1000 мг/м<sup>2</sup> в/венно – 2–3-й день, карбоплатин – 500 мг/м<sup>2</sup> в/венно – 1-й день или цисплатин – 100 мг/м<sup>2</sup> в/венно – 1-й день.

При проведении высокодозной химиотерапии с ауто-трансплантацией периферических стволовых клеток использовались следующие препараты: тиотепа 300 мг/м<sup>2</sup> – 5-й, - 4-й, -3-й дни, карбоплатин 500 мг/м<sup>2</sup> - 8-й, -7-й,- 6-й дни, вепезид 250мг/м<sup>2</sup> -5-й, -4-й, -3-й дни.

#### Результаты и обсуждение

Проведен анализ результатов лечения больных, получивших комбинированный и комплексный метод лечения больных в зависимости от групп риска (табл.1).

Таблица 1. Общая выживаемость детей, больных медуллобластомой, в зависимости от применявшегося метода лечения

Возраст, лет	Семилетняя общая выживаемость			
	Комбинированный метод		Комплексный метод	
	Стандартная группа риска	Высокая группа риска	Стандартная группа риска	Высокая группа риска
0 – 4	0,20±0,18	—	0,60±0,22	0
Всего	5		3	4

Установлено, что наиболее неблагоприятные результаты лечения имели дети младше 4 лет, относящиеся к группе высокого риска. Все дети, отнесенные к этой возрастной группе, умерли в течение первого года наблюдения.

При применении многокомпонентного метода безрецидивная выживаемость в течение 7 лет у детей до 4 лет составила 61,0±12,0% (рис.1).

1 – 18, без рецидива 13, S=0,61±0,12; медиана наблюдения 27,65 месяца

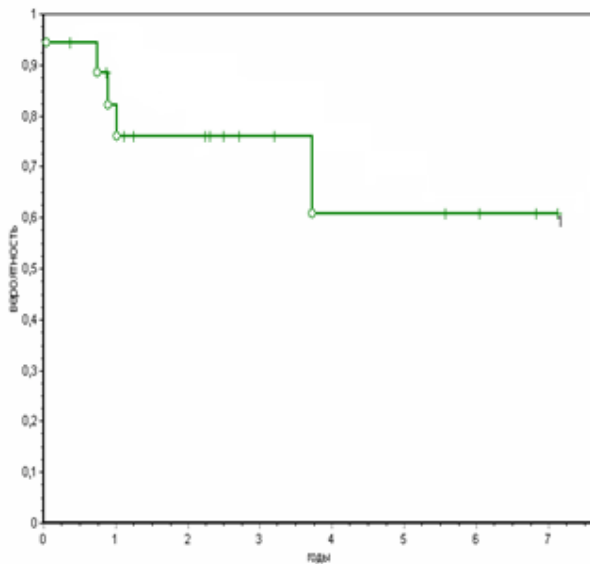


Рисунок 1. Безрецидивная выживаемость у детей с медуллобластомой младше 4 лет

Необходимо отметить, что группу детей, получивших лечение по многокомпонентному методу составили две категории больных: у 8 пациентов проведена высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток и 10 по различным причинам – не выполнен данный элемент метода.

Это, в свою очередь, позволило оценить роль высокодозной химиотерапии в лечении детей младшей возрастной груп-пы. Полученные данные свидетельствуют об эффективности интенсификации лечения (рис.2).

1 – дети, получившие комбинированный и комплексный методы (всего 12, без рецидива 4,  $S=0,33\pm 0,14$ ; медиана наблюдения 31,5 месяца);

2 – дети с применением ВДХТ с аутоТПСК (всего 8, без рецидива 7,  $S=0,67\pm 0,17$ ; медиана наблюдения 30,53 месяца);

3 – дети без применения ВДХТ с аутоТПСК (всего 10, без рецидива 6,  $S=0,58\pm 0,16$ ; медиана наблюдения 24,27)4;

$p(1-2)=0,1220$ ;  $p(1-3)=0,4094$ ;  $p(2-3)=0,2160$

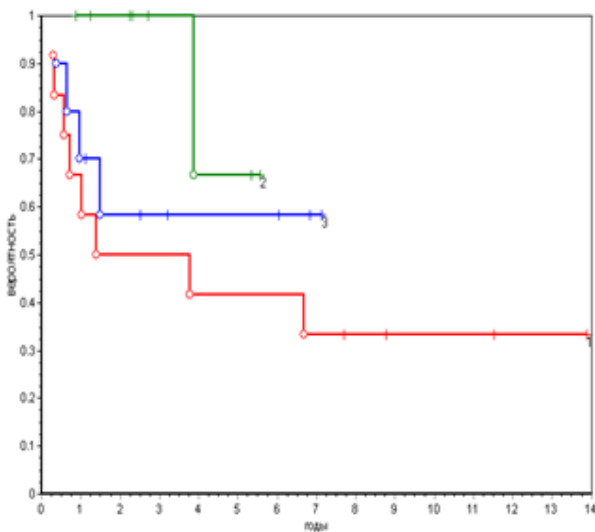


Рисунок 2. Общая и безрецидивная выживаемость у детей меньше 4 лет в зависимости от примененного лечения

Как видно из рисунка, 6-летняя выживаемость у детей, в лечении которых использовалось только краниоспинальное облучение, или краниоспинальное облучение с адьювантной химиотерапией, составила  $33\pm 14\%$ .

Что касается пациентов, получивших лечение по разработанному многокомпонентному методу, то частота 6-летней выживаемости пациентов, получивших высокодозную химиотерапию с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток, наиболее высока –  $67\pm 17\%$ . Этот показатель у детей, не получивших данный элемент метода составил  $58\pm 16\%$ .

Из 18 детей младшей возрастной группы не подверглись лучевой терапии 9 пациентов, 5 из них получили высокодозную химиотерапию, 3 – поддерживающую химиотерапию. Один пациент умер до начала облучения из-за развившегося инфекционного осложнения. 8 больных облучены, поскольку к началу лучевой терапии достигли возраста 4 лет, двое из них с высокодозной химиотерапией. Один пациент получал лучевую терапию по поводу рецидива.

#### Заключение

Проведение многокомпонентного метода лечения гаран-тирует высокую эффективность для пациентов с медуллобласто-мой по сравнению с применением комбинированного и комп-лексного методов. Использование высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток у детей до 4 лет позволяет избежать или отодвинуть сроки краниоспинального облучения и тем самым уменьшить частоту отдаленных осложнений этого метода лечения без потери эффективности лечения.

#### Литература

1. Sala, F. et al. Brain Tumors in children under 3 years of age // *Pediatric Neurosurgery*. 1999. Vol. 31. P. 16–26.
2. Gaviñdola, A. et al. Brain tumors in the first three years of life: a review of twenty cases // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2007. Vol. 65. № 4. P. 960–964.
3. Larouche, V. et al. Tumors of the central nervous system in the first year of life // *Pediatric Blood a. Cancer*. – 2007. – Vol. 49, suppl. 7. – P. 1074–1082.
4. Evans, A. E. et al. The treatment of medulloblastoma: results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine and prednisone // *J. of Neurosurgery*. 1990. Vol. 72. P. 572–582.
5. Geyer, R. et al. Survival of infants with primitive neuro-ectodermal tumor of the CNS treated with “8 in 1” chemotherapy regimen // *J. of Clinical Oncology*. 1999. Vol. 12. P. 1607–1615.
6. Kuhl, J. et al. Cure of infants with medulloblastoma (Mo/M1-stage) by postoperative chemotherapy only // *Med. a. Pediatric Oncology*. 1999. Vol. 33. № 3. P. 169.
7. Jain, N. et al. Neuropsychological outcome following intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma // *Pediatric Blood a. Cancer*. 2008. Vol. 51. № 2. P. 275–279.
8. Hartley, K. A. et al. Vertebral body growth after craniospinal irradiation // *Intern. J. of Radiation: Oncology - Biology - Physics*. 2008. Vol. 70. № 5. P. 1343–1349.
9. Callu, D. et al. Remediation of learning difficulties in children after treatment for a cerebellar medulloblastoma: a single-case study // *Development of Neurorehabilitation*. 2008. Vol. 11. № 1. P. 16–24.

10. Liu, A. K. et al. Changes in cerebral cortex of children treated for medulloblastoma // Intern. J. Radiation: Oncology - Biology - Physics. – 2007. Vol. 68. № 4. P. 992–998.
11. Ater, J. et al. MOPP chemotherapy without irradiation as primary postsurgical therapy for brain tumors in infants and young children // J. of Neuro-Oncology. 1997. Vol. 32. № 3. P. 243–252.
12. Duffner, P. K. et al. Post-operative chemotherapy and delayed radiation in children less than 3 years of age with malignant brain tumors // New England J. of Medicine. 1993. Vol. 328. P. 1725–1731.
13. Grill, J. et al. High-dose chemotherapy in children with newly-diagnosed medulloblastoma // Lancet Oncology. 2006. Vol. 7. № 10. P. 787–789.
14. Thorarinsdottir, H. K. et al. Outcome for children <4 years of age with malignant central nervous system tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue // Pediatric Blood a. Cancer. 2007. Vol. 48. № 3. P. 278–284.
15. Kalifa, C. et al. High-dose chemotherapy in childhood brain tumors // Child's Nervous System. 1999. Vol. 15. P. 498–505.
16. Guruangan, S. et al. Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow rescue in young children with recurrent malignant tumors // J. of Clinical Oncology. 1998. Vol. 16. P. 2486–2493.
17. Mason, W.P. et al. Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors // J. of Clinical Oncology. 1998. Vol. 16. P. 210–221.
18. Dhall, G. et al. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the "Head Start" I and II protocols // Pediatric Blood a. Cancer. 2008. Vol. 50. № 6. P. 1169–1175