

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РЕДКИХ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ

**Жилинский Н.С.\* , Воронович В.О., Шамкалович А.В., Боровский А.А.**

*Белорусский государственный медицинский университет, кафедра нервных и нейрохирургических болезней,*

*\* УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер», г. Минск*

**Ключевые слова:** *клиническая эпидемиология, редкие опухоли центральной нервной системы, медуллобластома.*

**Резюме:** *в статье рассматриваются данные о заболеваемости редкими опухолями ЦНС в Республике Беларусь за все время наблюдения, отражаются эпидемиологические показатели медуллобластомы взрослого населения.*

**Resume:** *in the article the data on the incidence of rare tumors of the central nervous system in the Republic of Belarus for the time of observation, reflected epidemiological adult medulloblastoma data.*

**Актуальность.** Медуллобластома (МДБ) – наиболее часто встречающаяся в нейрохирургической практике высоко злокачественная опухоль головного мозга у детей, до 70% случаев диагностируются до 19 лет [1,2]. В то время как у взрослых МДБ возникают относительно редко и составляют не более 4% от всех первичных опухолей головного мозга [1,2]. Рекомендаций, протоколов лечения медуллобластом взрослого населения в настоящее время не создано как в Республике Беларусь, так и в ближайшем зарубежье. Пациентов чаще всего лечат по протоколам для детей, однако препараты, применяемые в детской практике, обладают значительной токсичностью для взрослого населения. С целью улучшения качества нейроонкологической помощи взрослому населению необходима разработка рекомендаций лечения пациентов с медуллобластомами и другими редкими первичными опухолями центральной нервной системы. Реализация этой задачи не будет считаться полной без анализа существующей на данный момент картины заболеваемости.

**Цель:** определение эпидемиологических показателей медуллобластом у взрослого населения Республики Беларусь.

**Задачи:** 1. Рассчитать основные эпидемиологические показатели МДБ в Беларуси; 2. Определить анамнестические факторы, влияющие на продолжительность жизни пациентов, возникновение рецидивов и метастазов.

**Материал и методы.** Данные канцер-регистра, полученные в ГУ РНПЦ ОиМР им. Александрова, за все время наблюдения с 1980 по 2019 гг. Изучали пациентов с гистологически подтвержденными диагнозами «9470/3 Медуллобластома БДУ», «9471/3 Десмопластическая нодулярная медуллобластома», «9472/3 Медулломиобластома» согласно МКБ-О. В выборочную совокупность включали пациентов, у которых было поражение головного или спинного мозга (диагнозы по МКБ С71.0-9, С72.0, С72.8, С72.9, С70), которым на момент постановки диагноза исполнилось 18 лет. Таким образом, среди 656 пациентов с медуллобластомами всех возрастов и локализаций, анализу подвергли 203. Пациенты были разделены по годам обнаружения опухоли и исходам, областям, полу и возрасту, локализации

онкологического процесса, гистологическому типу, риску рецидивирования, по классификации Chang, проводимому лечению, рецидивам, метастазам и причинам смерти. Разделение по областям проводили в зависимости от места регистрации пациента. Продолжительность жизни высчитывали в неделях. Окончанием наблюдения за пациентом считали дату его последней явки в организации здравоохранения по месту жительства в рамках диспансеризации по онкологическому заболеванию либо по другой причине, независимо от времени явки. Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро-Вилка. Использовали коэффициент корреляции Спирмана, логлинейный анализ, высчитывали регрессию Кокса, выживаемость пациентов устанавливали с помощью метода Каплана-Мейера.

Численность населения Республики Беларусь принимали равной 10 млн. жителей на протяжении всего наблюдения с 1980 по 2018 гг. Критический уровень значимости был принят равным 0,05. P – достигнутый уровень значимости.

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

**Результаты и их обсуждение.** Выборку составили 203 пациента, представленные 74 (36,45%) женщинами и 129 (63,55%) мужчинами. Средний возраст на момент обнаружения опухоли составил 37,9 [25, 51] года, на момент смерти 42,1 [29,5, 55] лет. Таким образом, выявляются 2 возрастных пика заболеваемости – 20-25 лет и 50-55 лет.

В Республике Беларусь частота медуллобластом у взрослого населения была выше в городе Минске (n=34), а также в Минской (n=39) областях за анализируемый период времени. В Гомельской, Брестской и Витебской областях медуллобластома была диагностирована у 30, 27 и 27 пациентов соответственно. В Гродненской и Могилевской областях было наименьшее число пациентов – 18 и 20 соответственно.

Большинство пациентов (n=163; 80,3%) были с морфологическим диагнозом «Медуллобластома БДУ». Значительно меньше встречалось пациентов с диагнозом «Десмопластическая нодулярная медуллобластома» - 37 (18,23%). Всего трое пациентов (1,48%) были с медулломиобластомой за анализируемый период времени.

По локализации первичного очага у 5 (2,46%) пациентов в области большого мозга кроме желудочков, у 2 (0,99%) в лобной доле, у 3 (1,48%) в теменной, у 5 (2,46%) в затылочной доле, у 3 (1,48%) в желудочках мозга, у 84 (41,38%) в мозжечке, у 5 (2,46%) в стволе, поражение нескольких долей было у 16 (7,88%) пациентов. У 72 (35,47%) локализация была неуточненная. У 4 (1,97%) в спинном мозге, у 2 (0,99%) поражение конского хвоста, у 2-х – поражение ЦНС неуточненное, у 2 (0,99%) – поражение оболочек головного мозга.

Часть пациентов (39,9%) была стратифицирована по риску рецидивирования: 32 пациента составили стандартную группу риска, 49 пациентов – высокую.

Все пациенты были стратифицированы по степени метастатического процесса на момент окончания диагностических мероприятий по классификации Chang: 0-1 была объединена вместе ввиду недостатка сведений о проведении цереброспинальных пункций (ЦСП) – 170 пациентов, 2 – 26 пациентов, 3 – 7 пациентов. Пациентов 4 степени не было.

Средняя заболеваемость составила 0,27 на 100 тыс. человек населения за весь анализируемый период. Пиковая заболеваемость наблюдалась за период между 2006 и 2010 годами и составила 0,42 на 100 тыс. человек. Минимальная – 0,042 на 100 тыс. между 1980 и 1985 годами.

Общий коэффициент смертности за 39 лет составил 0,002 на 1000 человек. Десять человек умерли от сопутствующих заболеваний.

Средняя выживаемость (СВ) пациентов с медуллобластомами составила 422,35 недель (8,1 лет), медиана выживаемости составила 131 недели (2,5 лет). Однолетняя общая выживаемость составила 65% пациентов, пятилетняя общая – 30,5% пациентов. Специфическая однолетняя выживаемость составила 62%, пятилетняя – 15,5%. Безрецидивная однолетняя выживаемость составила 77,78%, пятилетняя – 18,5%.

Пять пациентов выехали за пределы Республики Беларусь. 23 пациента умерли в стационаре, из них 17 пациентов умерли от осложнений оперативного лечения, 4 в предоперационном периоде. У 2-х пациентов гистологически опухоль была определена посмертно.

Наилучший прогноз был при локализации процесса в теменной доле, затылочной доле и желудочках мозга (за исключением четвертого желудочка). Худший – при множественном поражении и при поражении спинного мозга.

Наибольшая продолжительность жизни была при медуллобластоме БДУ, лучше при десмопластической нодулярной медуллобластомой. Наихудший при медулломиобластоме.

Иммуно-гистохимическое исследование [GFAP - LCA - Synap - B-catenin +] провели у одного пациента.

Основным методом лечения пациентов (n=87, 42,86%) было проведение нейрохирургического удаления опухоли с последующим курсом лучевой терапии. СВ данных пациентов составила 480,7 недель, медиана – 166 недель. Реже (n=58, 28,57%) пациентам проводили только нейрохирургическое вмешательство. СВ составила 205 недель, ее медиана – 18 недель. Только биопсию опухоли проводили у 11 пациентов (5,42%). Последующее лечение не проводилось ввиду противопоказаний из-за тяжелого общесоматического состояния, либо отказа пациентов от лечения. СВ составила 113 недель, медиана – 20 недель. Наиболее частым вариантом комбинированного лечения было последовательное проведение хирургического удаления опухоли, курса лучевой терапии и курса химиотерапии (n=26, 12,81%). Общая выживаемости при такой схеме составила 551 недель, медиана – 453 недели. Только курсы лучевой терапии были у 9 (4,43%). СВ составила 264 недели, медиана – 287 недель. Другие комбинации, которые встречались у 2-3 пациентов каждая, (последовательные только курсы химиотерапии, комбинации повторных хирургических вмешательств с последующими курсами химиотерапии) были в 4,43% случаев. СВ составляет 363 недели, медиана – 316.

Всего наблюдали 27 пациентов (13,3%) с рецидивами. Из них в 19 случаях был однократный рецидив, у 4 пациентов двукратное рецидивирование, у 2 пациентов – трехкратное. В двух случаях имело место как рецидив, так и метастатическое распространение опухоли после проведенного лечения. Первый рецидив в среднем устанавливали через 128 недель после окончания первичного лечения. Однократные

рецидивы (n=7, 36,84%) возникали после хирургического вмешательства. После совместного хирургического и лучевого лечения у 8 пациентов (42,1%). В 10,53% случаев после комбинированного хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения. В двух случаях рецидив случился после только лучевой терапии.

Двукратные рецидивы наблюдались в большинстве после хирургического и лучевого лечения – 75%. В одном случае после комбинированного химио и лучевого лечения. Трехкратные рецидивы – только после хирургического и лучевого лечения. Только в 9% случаев лечение рецидива совпадало с первичным лечением. При лечении рецидивов в 6 (22,22%) случаях проводили повторное хирургическое вмешательство, у 5 (18,52%) пациентов проводили сочетанное хирургическим и лучевым методами, в 3 (11,11%) случаях проводили лучевое лечение. Только химиотерапевтические препараты в качестве лечения было у 4 (14,81%) пациентов. Совместное хирургическое вмешательство и химиотерапевтическое лечение в 2 (7,41%) случаях. Химиолучевое лечение также у 2 (7,41%) пациентов. Комбинированное хирургическое, лучевое и химиотерапевтическое лечение также в 2 (7,41%) случаях. Отсутствие лечения было в 3 случаях, в одном – ввиду противопоказаний, во втором – отказ пациентов.

В большинстве проводили тотальное удаление опухоли. Лучевую терапию проводили с СОД 30 [22,36] Гр, РОД 2 (1.8-8)Гр. Химиотерапевтические препараты, используемые для лечения рецидивов: темобел (темодал) 1100-3480мг, кармустин 300-400мг, золендроновая кислота 4мг. Данные препараты выступали как в виде монотерапии, так и в комбинациях друг с другом – темобел + кармустин, кармустин + золендроновая кислота. В среднем пациенты проходили 3 [1;7] курса химиотерапии. У одного пациента имела место полихимиотерапия: винкристин 2мг + ломустин 120мг + цисплатин 130мг 2 курса.

Метастатическое распространение опухоли было у 28 пациентов. При этом у 15 пациентов имели место экстракраниальные метастазы, у 11 интракраниальные, у 2 – раковая интоксикация.

У одного пациента метастазирование произошло в кости скелета, паховые лимфоузлы, в кости таза и подвздошные лимфоузлы, в другом случае – в кости неуточненной локализации и в красный костный мозг и головной мозг, затем снова в кости и красный костный мозг, в третьем – наблюдали отдаленные МТС в кости, красный костный мозг, лимфоузлы шеи. Метастазирование в одном случае было в мозжечок и оболочки СМ, затем прогрессирование по оболочкам головного мозга и СМ. Поражался шейно-грудной отдел позвоночника, вслед за этим поражение мягких тканей шеи, забрюшинного пространства. Наблюдали метастазирование в ЗЧЯ, поражение С2-С3, Th8, Th11, L2, L3 сегментов СМ. Отдаленные МТС были в кости скелета неуточненной локализации, затем в тела позвонков, позже МТС нашли в интраспинальном компоненте из тела S1 со сдавлением левого корешка L1. Наблюдали еще МТС в головной мозг, мягкие ткани левой глазницы, с проявлением экзофтальма. У другого пациента в шейку правой бедренной кости, по оболочкам СМ. МТС были в мозжечок, мягкие ткани левой височной области. В последнем случае наблюдали поражение позвоночного столба на уровне крестца, поражение забрюшинных лимфоузлов.

В целом, отдаленные МТС в кости скелета были у 8 пациентов. В позвонки различных отделов у 4 пациентов. В оболочки СМ – у 3 пациентов. В ККМ у 2 пациентов, в лимфоузлы различных локализаций – 3 пациента. У пяти пациентов в ЗЧЯ.

У двух пациентов МТС были установлены посмертно. 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 было в 4 случаях. Комбинированное хирургическое, лучевое, химиотерапевтическое лечение у 2 пациентов проводили.

Несмотря на проводимое лечение, в 18 случаях наблюдали последующее прогрессирование опухолевого процесса. В 14 случаях было однократное прогрессирование, в 3 случаях двукратное, в 1 случае – трехкратное.

После установки МТС пациенты в среднем живут 32,5 недель.

Двум пациентам провели трансплантацию мезенхимальных стволовых клеток. Первому – в 2016 году после 8 предоперационных курсов гормональной химиотерапии, перенесенной нейрохирургической операции и курса послеоперационной гормональной химиотерапии как лечения метастазов десмопластической медуллобластомы. В настоящее время данный пациент жив.

При корреляционном анализе выявлена связь между наличием МТС и локализацией первичного очага (Корреляционный коэффициент Спирмана (ККС) 0,199,  $p=0,004$ ) и возрастом пациентов (ККС 0,155,  $p=0,027$ ).

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

**Выводы:** 1. Медуллобластомы взрослого населения чаще встречаются среди лиц мужского пола 20-25 и 50-55 лет. В Республике Беларусь МДБ наиболее распространены в Минской и Витебской областях и городе Минске; 2. Пациенты мужского пола (OR=1,137) и старшей возрастной группы (OR=1,989) выживают хуже, чем пациенты женского пола младшей возрастной группы (Хи-квадрат 11,345 при  $p=0,01$ ,  $p<0,001$ ). Наблюдается регрессия СПЖ от медуллобластом умерших пациентов с 2005 года; 3. Метастатическое распространение МДБ зависит от места локализации первичного очага и возраста пациента; 4. Необходимо проведение химиотерапевтического лечения МДБ совместно с хирургическим удалением опухоли с последующей лучевой терапией.

#### Литература

1. Incidence and trends in pediatric malignancies medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: a SEER update. Surveillance Epidemiology and End Results. / DE. McNeil, TR. Coté, L. Clegg, LB. Rorke // Med Pediatr Oncol – 2002. – №39. P. 190.
2. Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children / NR. Smoll // J Clin Neurosci – 2012. – №19 – P.1541.