

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

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: эмбриональные опухоли центральной нервной системы, медуллобластома, примитивная нейроэктодермальная опухоль, эмбриональная опухоль ЦНС, атипичная тератоидно/рабдоидная опухоль.

Резюме: эмбриональные опухоли центральной нервной системы (ЭОЦНС) – высокозлокачественные новообразования, берущие начало из фетальных клеток в ЦНС. Рекомендаций, протоколов лечения ЭОЦНС взрослого населения в настоящее время нет, как в Республике Беларусь, так и в ближайшем зарубежье. Для их разработки будет весьма полезным клинико-эпидемиологический анализ этого относительно редкого заболевания.

Resume: embryonic tumors of the central nervous system (ETCNS) are highly malignant neoplasms that originate from fetal cells in the central nervous system. There are currently no recommendations, protocols for the treatment of ETCNS in the adult population, both in the Republic of Belarus and in the near abroad. Clinical and epidemiological analysis of this relatively rare disease will be very useful for their development.

Актуальность. Эмбриональные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) – высокозлокачественные новообразования, берущие начало из фетальных клеток в ЦНС, развиваются у людей любого возраста, однако преимущественно у лиц младенческого и детского возрастов. Согласно последней классификации опухолей ВОЗ, к ним относят медуллобластому (МДБ), эмбриональную опухоль (ЭО), эмбриональную опухоль с многослойными розетками, медуллоэпителиому, нейробластому, ганглионейробластому, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль (АТРО) и т.д. [1, 2]. Подавляющее большинство эмбриональных опухолей ЦНС во взрослой практике представлено медуллобластомой и эмбриональной опухолью, таким образом, основное внимание было уделено анализу именно данных новообразований. Атипичная тератоидно/рабдоидная опухоль встречается, напротив, крайне редко [3].

В Республике Беларусь оказание помощи данной категории пациентов проводится согласно протоколу №60 от 06.07.2018 г., при этом необходимо отметить, что конкретные схемы химиотерапии созданы только для пациентов с МДБ высокого риска и актуальны для детского населения.

Учитывая все вышеизложенное, необходим анализ имеющихся данных в Республике Беларусь, и разработка протоколов лечения ЭОЦНС взрослого населения, учитывая накопленный опыт зарубежных коллег, а также дополнения и коррекции имеющихся на данный момент международных рекомендаций.

Цель: провести анализ клинико-эпидемиологических особенностей эмбриональных опухолей взрослого населения в Республике Беларусь и выявить

прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости у пациентов старше 18 лет с ЭОЦНС.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных взрослых пациентов 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 ОиМР». Критериями включения пациентов в исследование считали: гистологически подтвержденный диагноз 9470/3, 9471/3, 9472/3, 9473/3, 9508/3 согласно кодам МКБ-О, поражение головного или спинного мозга (диагнозы по МКБ 10 C71.0-9, C72.0, C72.8-9, C70), на момент постановки диагноза пациенту исполнилось 18 лет.

Таким образом, 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 от различного рода осложнений. У 2 (0,99%) пациентов гистологически опухоль была определена при аутопсии. 10 (4,93%) пациентов после проведенного лечения умерли от сопутствующих заболеваний. Совокупность представлена 129 (63,55%) мужчинами и 74 (36,45%) женщинами. Средний возраст на момент установки диагноза - 37,9 (25, 51) лет, исхода заболевания – 42,1 (29,5, 55) лет. Из гистотипов преобладали пациенты с медуллобластомой БДУ (код 9470/3) – 163 (80,3%). У подавляющего большинства (n=84, 41,4%) первичный очаг МДБ располагался в мозжечке. Согласно риску прогрессирования заболевания – стандартного и высокого, основывающегося на объеме резидуальной опухоли после операции и объеме метастазирования, 32 (15,8%) пациента стандартного риска, 49 (24,14%) – высокого, остальные не стратифицированы. По классификации Chang – стадия 0-1 – 170 (83,7%) пациентов, 26 (12,81%) пациентов – 2 стадия, и 7 пациентов 3 стадии. Большинство пациентов зарегистрировано в Витебской, Минской областях, г. Минске, менее всего в Могилевской и Гродненской. 177 (87,2%) пациентов перенесли оперативное вмешательство: тотальное удаление опухоли в 32 (18,1%) случаях, субтотальное в 27 (15,3%), биопсия – 11 (6,2%), без уточняющих данных – 107 (60,5%) пациентов. 131 (64,5%) пациент прошел курсы лучевой терапии (ЛТ). Химиотерапия (ХТ) была назначена 33 (16,3%) пациентам.

Из 65 пациентов с ЭО/ПНЭО анализу подвергли 29 (45%). 2 (6,9%) пациента умерли в стационаре в ближайшем послеоперационном периоде. Всего у 1 (3,45%) пациента опухоль была определена при аутопсии, причем умер он не по причине онкологического заболевания. 2 (6,9%) пациента умерли из-за декомпенсации сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Совокупность представлена 16 (55,2%) мужчинами и 13 (44,8%) женщинами. Средний возраст на момент установки диагноза – 44,3 (30, 58) лет, на момент исхода – 47,2 (32, 60) лет. В равной степени встречались во всех отделах головного мозга, более часто в теменной доле (n=4, 13,8%). Большинство пациентов были зарегистрированы в г. Минске и Минской области. Не было установлено ни одного пациента с диагнозом ЭО в Гомельской области. 25 (86,2%) пациентов перенесли оперативное лечение. 12 (41,3%) пациентам выполнено тотальное удаление опухоли, 8 (41,3%) – субтотальное, взятие биопсии у

4 (13,8%), вмешательство без уточнения объема операции задокументировано у 1 пациента. ЛТ прошли 19 (65,5%) пациентов, ХТ – 8 (27,6%) пациентов.

Всего было зарегистрировано 24 пациента всех возрастов с АТРО. Согласно критериям включения, анализировали 3 (12,5%) пациентов. Все пациенты скончались от основного заболевания после прохождения различных видов лечения. Из 3 пациентов – 2 мужчин и 1 женщина. Средний возраст на момент постановки диагноза составил $31 \pm 11,47$ лет: первому пациенту было 18,4 лет, второму – 33,6 года и третьему – 40,8 лет. Возраст на момент окончания наблюдения составил $31,8 \pm 11,04$ лет: 19,6, 34,8 и 41,1 лет соответственно. Первичный очаг опухоли находился в различных отделах ГМ: 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.

Для анализа полученных данных применяли методы корреляционного и регрессионного анализа, методы описательной статистики. Критический уровень значимости был принят равным 0,05. Анализ и статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics 17.0.

Результаты и их обсуждение. Ввиду различных подходов к лечению пациентов с МДБ и ЭО, проводить анализ в целом по данной когорте было бы некорректно, таким образом, анализ лечения и расчет показателей пациентов с МДБ, и ЭО проводился раздельно. Условно, данный раздел разделили на 2 части: МДБ и ЭО.

Часть 1. Медуллобластома. Выявлены 2 возрастных пика заболеваемости – 20-25 лет и 50-55 лет. Заболеваемость составила 0,27 на 100 тыс. человек населения за весь анализируемый период. Общий коэффициент смертности за 39 лет составил 0,002 на 1000 человек. Медиана выживаемости (МВ) пациентов с МДБ составила 131 неделя. Однолетняя общая выживаемость составила $65 \pm 0,478\%$ пациентов, пятилетняя общая – $30,5 \pm 0,461\%$ пациентов. Специфическая однолетняя выживаемость составила $62 \pm 0,501\%$, пятилетняя – $15,5 \pm 0,452\%$. Безрецидивная однолетняя выживаемость (после тотального удаления опухоли) составила 75%, пятилетняя – 33,3%. У лиц младше 50 лет ($n=146$) вне зависимости от пола за все время наблюдения МВ составила 178 недель, старше 50 лет ($n=57$) – 20 недель. МВ у женщин всех возрастов за все время наблюдения ($n=74$) – 177 недель против 119 недель у мужчин ($n=129$). 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. Наличие прочих опухолевых процессов в организме наблюдали у 10 (4,9%) пациентов. При этом 4 пациента из десяти умерли от МДБ, одна женщина умерла от рака молочной железы. Метастатическое распространение опухоли наблюдалось у 28 (13,8%) пациентов. При этом у 15 (7,4%) пациентов имели место экстракраниальные метастазы, у 11 (5,4%) интракраниальные, у 2 (1%) – раковая интоксикация, обусловленная лизисом опухоли. У 2 пациентов метастазирование было установлено посмертно. 5 пациентов не проходили лечения. Изолированно ХТ применялась у 7 пациентов. ЛТ у 4 пациентов. Химиолучевое

лечение у 4 пациентов. Хирургическое вмешательство и ЛТ – в 4 случаях. Комплексное лечение проводили у 2 пациентов. После верификации метастаза МДБ и начала лечения пациенты в среднем прожили 32,5 недель. выявлены связи между пятилетней выживаемостью пациентов и возрастом (коэффициент Спирмана (КС) 0,205, $p=0,003$), женским полом (КС 0,159, $p=0,024$), химиотерапевтическим лечением (КС 0,191, $p=0,008$), местом воздействия ЛТ (КС 0,208, $p=0,033$) и рецидивированием (КС 0,170, $p=0,015$). Связи между пятилетней выживаемостью и объемом резекции опухоли не выявлено. При проведении регрессионного анализа Кокса установлено, что риск наступления неблагоприятного исхода одинаков для мужчин и женщин, в 2,7 раза выше у лиц старше 50 лет ($\text{Exp}(B)$ 0,365 (0,187-0,714)), в 2,1 раза выше у пациентов, не получивших адъювантную химиотерапию ($\text{Exp}(B)$ 2,13 (1,144-3,955)).

Часть 2. Эмбриональная опухоль ЦНС. Заболеваемость составила 0,04 на 100 тыс. человек населения за весь анализируемый период. Преобладали пациенты старшей возрастной группы – пик заболеваемости приходится на 30-40 и 60-70 лет. Общий коэффициент смертности за весь анализируемый период составил 0,029 на 100 тыс. человек населения. МВ пациентов с ЭО составила 102,6 недель. Однолетняя общая выживаемость составила $51,7 \pm 0,51\%$ пациентов, пятилетняя общая – $17,2 \pm 0,38\%$. Специфическая однолетняя и пятилетняя выживаемости не отличны от общих. Безрецидивная однолетняя общая выживаемость составила $37,5 \pm 0,5\%$, пятилетняя – $18,75 \pm 0,5\%$. МВ существенно различается в зависимости от возраста пациентов – у лиц моложе 50 лет ($n=19$) она составила 260,9 недель, старше 50 лет ($n=10$) – 37 недель. МВ у мужчин всех возрастов ($n=16$) составила 47,9 недель, у женщин ($n=13$) – 123,7 недель. Структура пациентов в зависимости от способов лечения: 11 (37,9%) пациентов перенесли комбинированное оперативное и ЛТ, 2 (6,7%) пациентов – комбинированное хирургическое и ХТ, 3 (10,34%) пациента – только хирургическое лечение, 3 (13,8%) пациента – только биопсия, 1 (3,45%) – биопсия с последующим ХТ лечением, 5 (17,25%) пациентов прошли комплексное лечение, 3 (13,8%) – только лучевое лечение. Прогрессирование заболевания наблюдалось у 10 (34,5%) пациентов. Всего наблюдали 9 (31%) пациентов с метастатическим распространением ЭО по организму: кости, легкие, печень, надпочечники, оболочки и другие отделы головного мозга. По результатам корреляционного и регрессионного анализов не было выявлено прогностических факторов, влияющих на прогрессирование и течение заболевания. Наибольшая выживаемость наблюдалась у пациентов, которым было выполнено тотальное удаление опухоли.

Выводы: 1. Следует относить к группе риска возникновения медуллобластом взрослого населения лиц мужского пола, старше 50 лет; 2. При подозрении на МДБ, на этапе установки диагноза 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; 3. Необходимо проводить ИГХ и молекулярно-генетические исследования ЭОЦНС для определения прогноза и тактики лечения пациентов; 4. Пациентам следует проводить комплексное лечение, включающее лучевую терапию и химиотерапию, после проведения операции.

Назначение комплексного лечения ввиду редкости данных опухолей должно выноситься на междисциплинарный онкологический и нейрохирургический консилиум с присутствием в обязательном составе врачей-нейрохирургов, онкологов-химиотерапевтов, онкологов-радиологов.

Литература

1. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition) / D.N. Louis [et al.]. – Lyon: IARC, 2016. – 408 p.
2. Мацко, Д. Е. Нейроонкология / Д. Е. Мацко, М. В. Мацко, Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2017. – Т.18, №1. – С. 103-114.
3. Atypical teratoid/rhabdoid tumors in adult patients: case report and review of the literature / J. Lutterbach [et al.] // J Neurooncol. – 2001. – Vol. 52, №1. – P. 49-56.
4. Advances in managing medulloblastoma and intracranial primitive neuro-ectodermal tumors / J. Adamski [et al.] // F1000Prime Rep. – 2014. – Vol. 6, №56. – P. 1-27.