

Отдаленные последствия комплексного лечения детей с медуллобластомой

О.А. Медведева, С.К. Горелышев,

Н.А. Мазеркина, Е.А. Хухлаева,

О.А. Кроткова, М.В. Рыжова,

О.И. Щербенко

Эволюция лечения медуллобластом

Отдаленные последствия:

- неврологический дефицит,
- когнитивные нарушения,
- эндокринные нарушения,
- снижение слуха и др.

Гистология:

- иммуногистохимия,
- молекулярно-генетические исследования

Дизайн исследования

Исследование по дизайну является смешанным:

часть задач решалось в рамках проспективного рандомизированного исследования

часть – в рамках ретроспективного

Рандомизация на 2 режима - для проведения полихимиотерапии.

Критерии включения:

- оперированы только в Институте нейрохирургии им.акад.
 Н.Н.Бурденко
- период с 1.01.2005 по 31.12.2007 гг
- гистологический диагноз медуллобластома
- возраст от 3 до 17 лет включительно,
 - первичная операция
 - лечение по протоколу М2000.

Критерии исключения: проведение химиотерапии по иному протоколу.

Клинический материал

Всего прооперировано за 2005-2007 г	- 93
первично	- 85
по поводу рецидива	- 7
по поводу метастаза	- 1

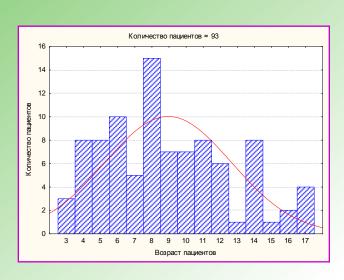
Вошло в исследование - 85

Вошло в рандомизированное исследование - 79 по протоколу М2000

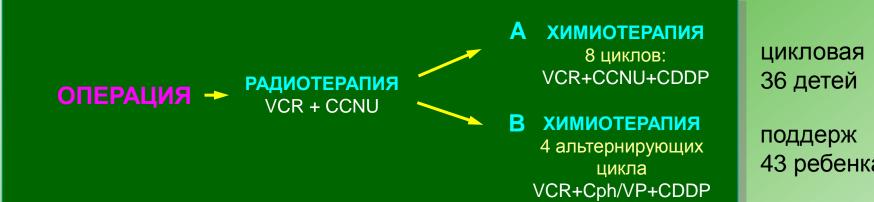
Катамнез известен - 78

Медиана наблюдения 61 ± 26 мес (6-105 мес)

Соотношение мальчики:девочки = 2,2:1 Медиана возраста - 8,23 лет



Протокол комплексного лечения



43 ребенка

Радиотерапия – КСО до 34-35 Гр Буст на заднюю черепную ямку до 55 Гр, на область метастазов - до 45 Гр.

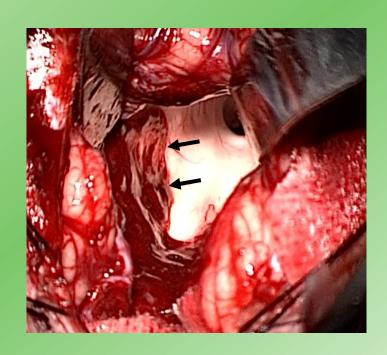
Винкристин и ломустин назначались одновременно с краиноспинальным облучением еженедельно - 6 раз.

Для проведения адьювантной химиотерапии пациенты рандомизировались на 2 ветви:

- 8 циклов ломустина (CCNU), винкристина (VCR), и цисплатин (CDDP) или
- 4 альтернирующих 2-компонентных цикла (VCR+Cph / VP+CDDP)

Необходимо стремиться к наиболее полному удалению опухоли, однако излишний радикализм при инфильтрации ствола мозга неизбежно ведет к появлению грубой неврологической симпоматики.

Небольшие остатки опухоли в этой области (менее 1,5 см²) не увеличивают риск рецидива и метастазирования!



Послеоперационные осложнения

Послеоперационная гематома (ревизия) - 2%

Нарастание гидроцефалии (шунт) – 12%

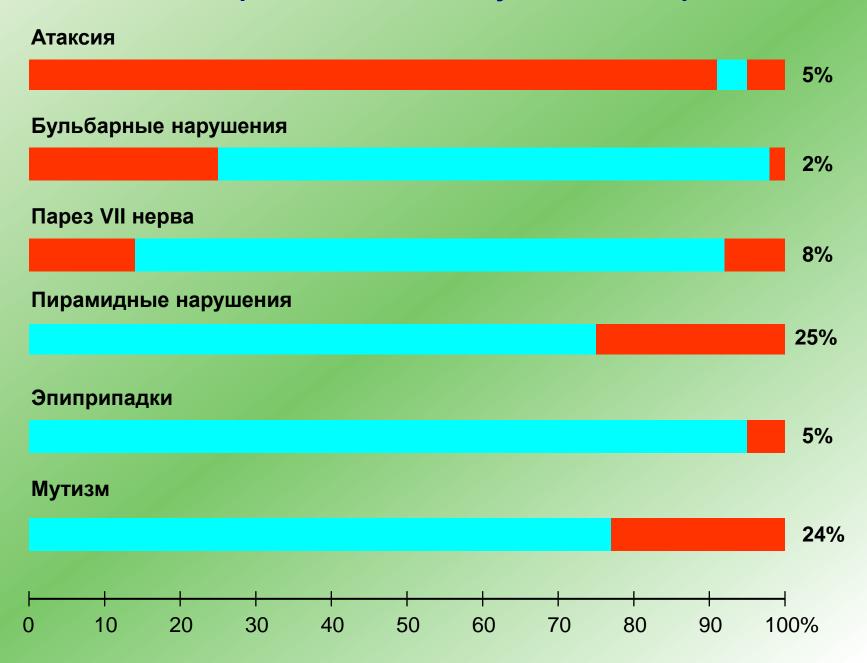
Пневмоцефалия (100%)

Ликворея (2%) и/или возникновение подкожных скоплений ликвора (12%)

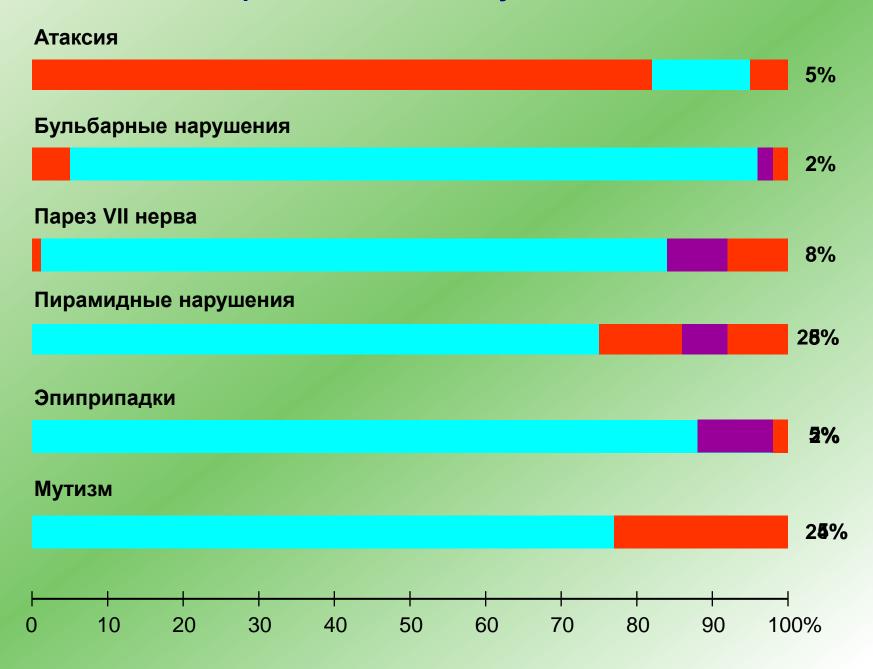
Инфицирование ликворных путей (11%)

Нарастание неврологической симптоматики Мутизм

Динамика неврологического статуса после операции



Динамика неврологического статуса в катамнезе



Мутизм

Возникает: на 2-4 день после операции

Регрессирует: у 80% детей

Клиническая картина:

снижение речевой продукции общение при помощи мимики, жестов, иногда мычания снижение произвольной активности беспричинный плач, крик, эмоциональная лабильность как правило, не сопровождается неврологической симптоматикой!

Не влияет: (p>0,1)

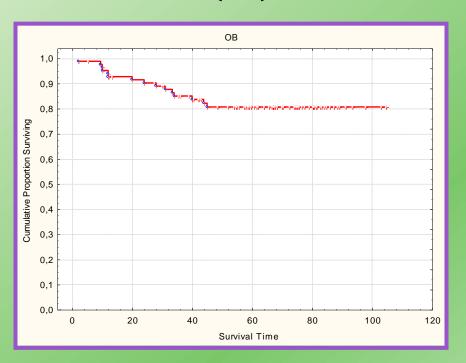
- пол, возраст, локализация опухоли
- рассечение червя мозжечка, доступ, радикальность удаления, гемодинамические нарушения, степень инфильтрации дна IV желудочка

Достоверная корреляция:

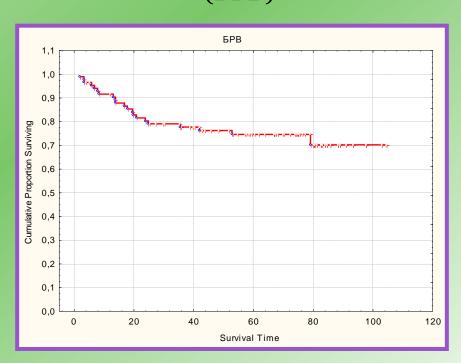
- наличие метастазов (p<0,02)
- классического типа (p<0,05)
- молекулярно-генетическая группа 3, группа 4 (p<0,009)

Пациенты от 3 до 17 лет, прооперированные в НИИ НХ им. акад.Н.Н. Бурденко в 2005-2007 гг.

Общая выживаемость (OB)



Безрецидивная выживаемость (БРВ)



5-летняя ОВ = **81**%

5-летняя БРВ = 75%

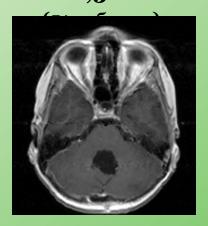
Медиана выживаемости 61±26 мес.

Радикальность удаления опухоли

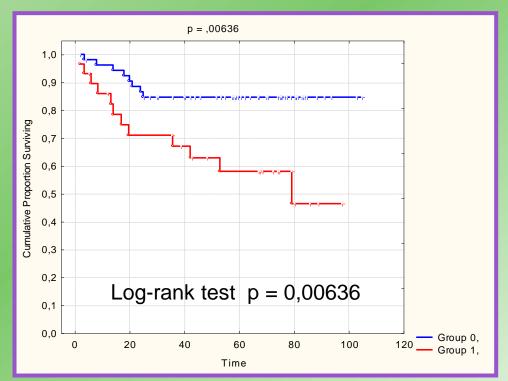
Радикальное

остаточная опухоль < 1,5 см²



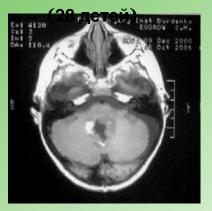






Субтотальное

остаточная опухоль > 1,5 см²





Оценка наличия метастазов

клетки в ликворе

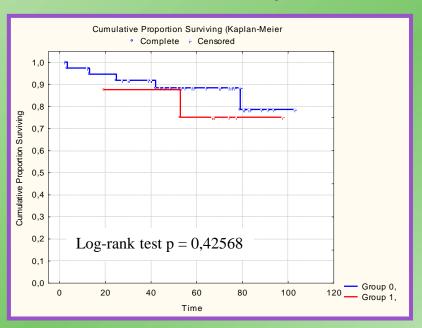
нет (M0) - 35 детей есть (M1) - 8 детей



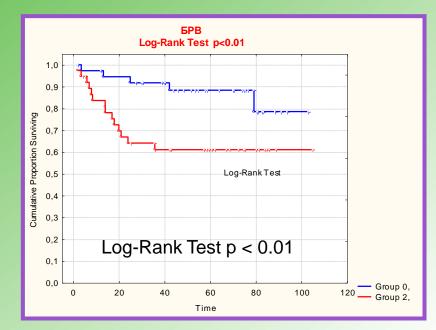
метастазы

M0 - 35 детейM2-3 - 36 детей

БРВ от наличия опухолевых клеток в ликворе



БРВ от наличия метастазов на момент операции



Стратификация пациентов по группам риска

Группа стандартного риска

тотально удаленная опухоль или размеры остаточной опухоли < 1,5 см 2

44%

и отсутствие опухолевых клеток в ликворе

и отсутствие метастазов

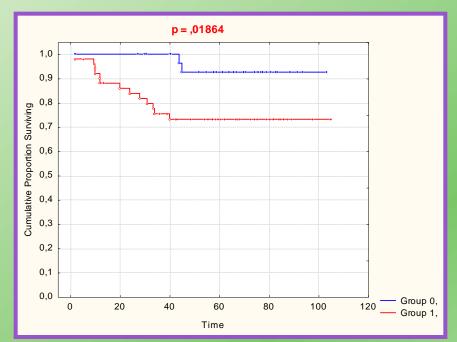
Группа высокого риска

размеры остаточной опухоли > 1,5 см² и/или наличие опухолевых клеток в ликворе и/или краниоспинальные метастазы

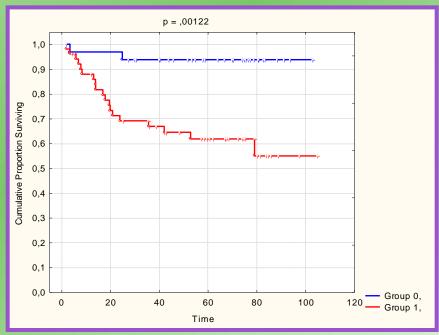
56%

Зависимость выживаемости от группы риска

Общая выживаемость (OB)



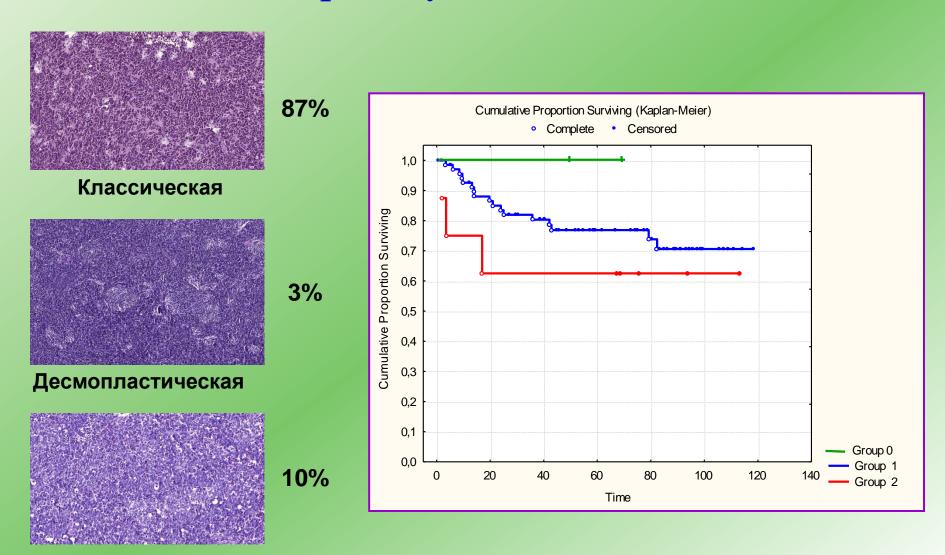
Безрецидивная выживаемость (БРВ)



Log-rank test p = 0.01864

Log-rank test p = 0.00122

Влияние гистологии на прогноз при медуллобластомах



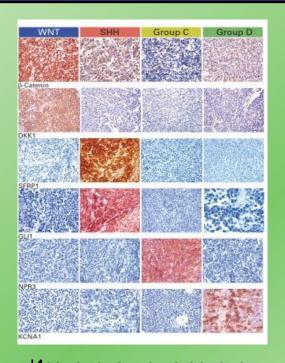
Анапластическая/ крупноклеточная

Влияние экспрессии генов на прогноз при медуллобластомах

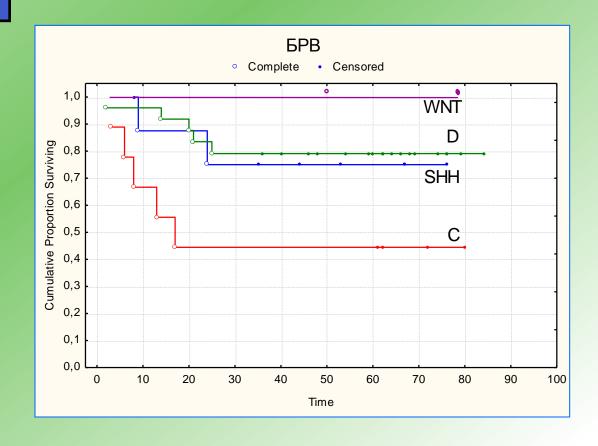
Молекулярно-генетические группы медуллобластом

WNT - 8%
SHH - 15%
C - 15%
D - 62%

Учет особенности молекулярногенетического профиля позволит оптимизировать лечение у каждого конкретного больного

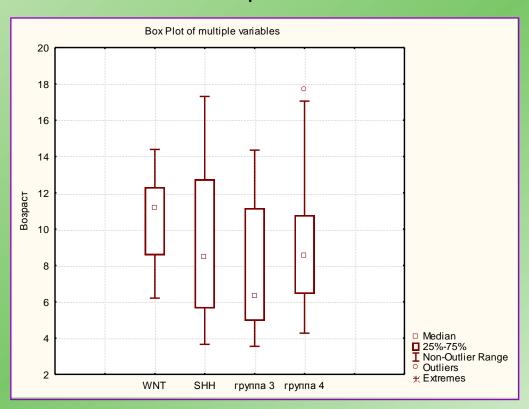


Исследование на основе протеиновых эквивалентов экспрессионных вариантов (FISH)



Клиническая характеристика молекулярногистологических типов медуллобластом

Возраст



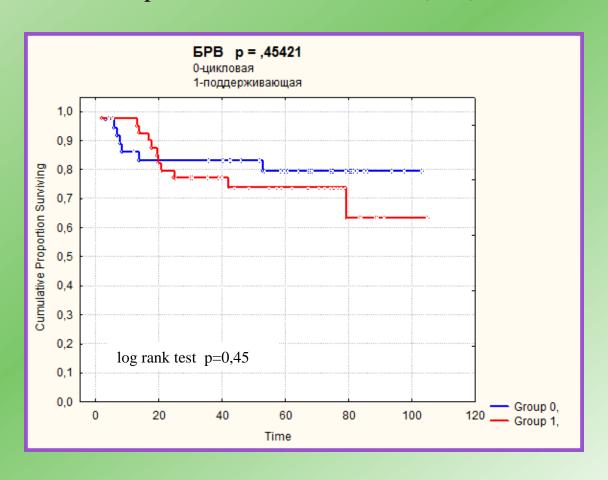
Дети более старшего возраста относятся к группе WNT, в то время, как дети более младшего возраста, к группе 3.

Клиническая характеристика молекулярногистологических типов медуллобластом

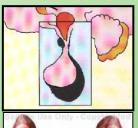
Поположе	Группы медуллобластом			
Параметр	WNT	SHH	Группа 3	Группа 4
Тип медуллобластом: - классическая	6(100%)	9(75%)	7(58%)	46(96%)
-десмопластическая	7	2(17%)	- <u>-</u>	· -
-крупноклеточная/ анапластическая	·	1(8%)	5(42%)	2(4%)
Пол: - мужской	3(50%)	7(58%)	9(75%)	35(73%)
- женский	3(50%)	5(42%)	3(25%)	13(27%)
Метастазы: -головной мозг	· .	1(8%)	1(8%)	5(10%)
-спинной мозг	1(17%)	1(8%)	2(17%)	9(19%)
-головной и спинной мозг		-	6(50%)	11(23%)
Без метастазов	5(83%)	10(83%)	3(25%)	23(48%)

Безрецидивная выживаемость больных с различными вариантами ПХТ (цикловая и поддерживающая)

Безрецидивная выживаемость (БРВ)



Эндокринологические нарушения – 98% детей



- 98% дефицит гормона роста



- 83% гипотиреоз



- 60% поражение гонад у девочек



- 55% поражение гонад у мальчиков



- 35% гипокортицизм

Показатели роста больных

Показатель	на момент первого осмотра	на момент последнего осмотра
Дефицит ГР	58%	98%
SDS pocma	-0.06	-1,4
SDS верхнего сегмента	-0,65	-2,58

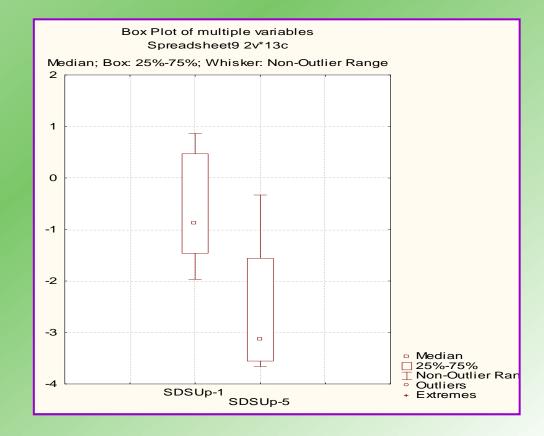
При наблюдении в динамике нарастает отставание в росте и диспропорция туловища



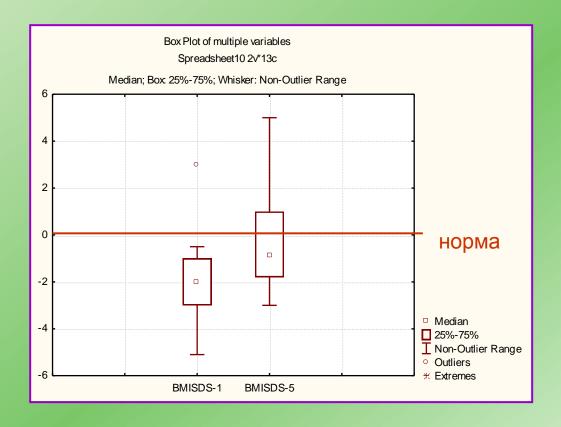
Показатели роста больных



Нарушение роста с непропорциональным отставанием верхнего сегмента тела



Показатели веса больных



Сразу после окончания лучевой и химиотерапии отмечается значительное снижение массы тела.

При обследовании через 5 лет показатели массы тела нормализуются.

Динамика развития эндокринных нарушений

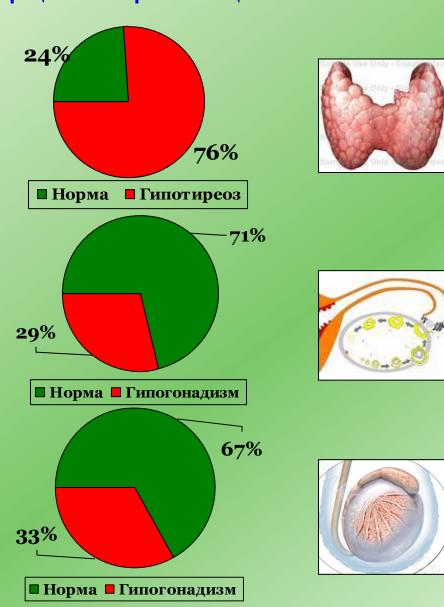
Эндокринные нарушения	через 1 год после операции кол-во пациентов	через 5 лет после операции кол-во пациентов
Гипотиреоз	37%	86%
Гипокортицизм	5%	38%
Гипогонадизм	21%	59%

У 1/3 больных гипотиреоз выявляется уже к концу проведения комбинированной терапии, в дальнейшем быстро нарастает, выявляясь уже у подавляющего числа пациентов.

В первый год гипокортицизм практически не выявлялся (5% больных), однако в дальнейшем гипокортицизм появился уже у 38% больных.

На момент первого осмотра через год после начала комбинированной терапии гипогонадизм возник у 21% детей, отдаленном периоде у больных после комплексного лечения по поводу медуллобластом гипогонадизм выяляется уже 59% детей пубертатного возраста.

Цикловая химиотерапия 4 цикла 4 месяца



Поддерживающая химиотерапия 8 циклов 1 год



Большинство нарушений поддаются коррекции!

Дефицит гормона *Гормон роста* роста

Гипотиреоз — *L-тироксин*

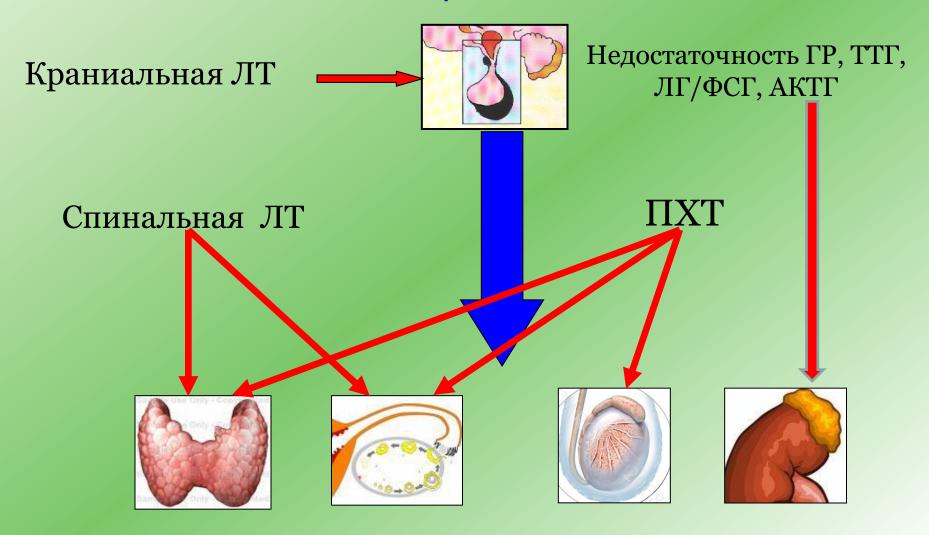
Гипогонадизм Половые гормоны

Вспомогательные

Репродуктивные Технологии

Гипокортицизм — Гидрокортизон

Механизм развития эндокринных нарушений после лечения медуллобластомы



Первичное поражение эндокринных желез

Снижение слуха 12 пациентов (21%)

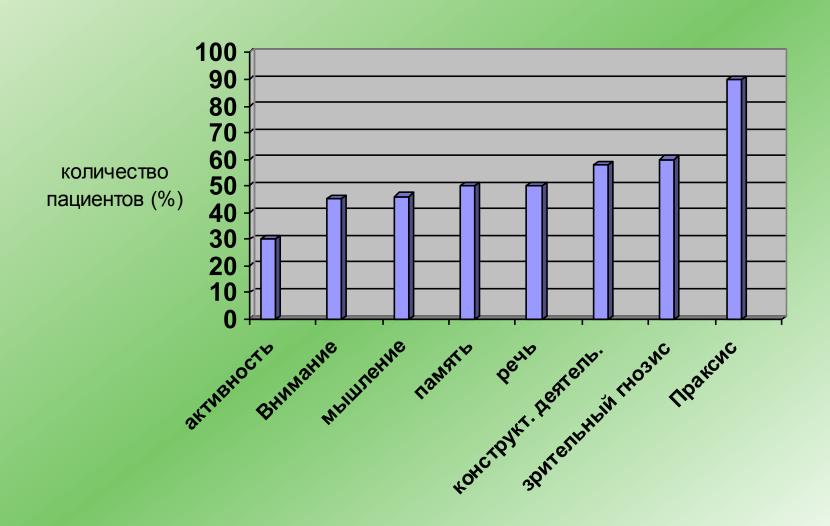
Снижение	Степень снижения слуха		
слуха	I степень	II степень	III степень
Односторонняя тугоухость	1	-	-
Двусторонняя тугоухость	1	7*	3**

*у 1 пациента справа - I степени, слева - II степени

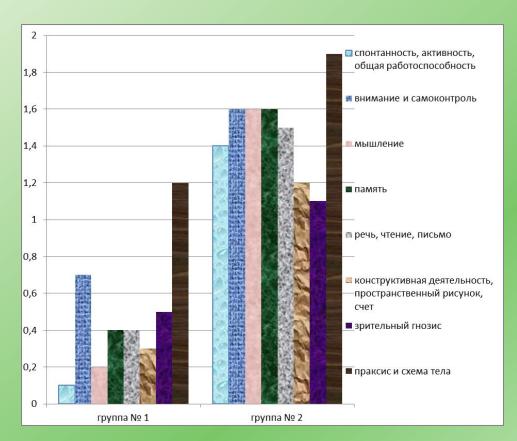
**у 1 пациента справа - III степени, слева - IV степени



Нарушение высших психических функций 100% детей



Нарушение высших психических функций



Выраженность нарушений в двух группах больных

Первая группа

Дети с легкими нарушениями, имеющие незначительные когнитивные дефекты, практически не препятствующие овладению программой средней общеобразовательной школы и полноценному общению со сверстниками.

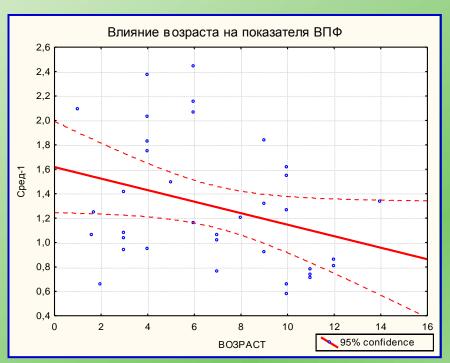
23 пациента мальчики - 57%

Вторая группа

Дети с инвалидизирующими когнитивными дефектами в сочетании с резко ограниченными возможностями социализации.

20 пациентов мальчики - 77%

Влияние возраста проведения лучевой терапии на выраженность нарушений ВПФ



Bo3pact 6 лет является критическим! (Mann-Whitney U Test)	
Общие показатели	- 0,007
Внимание	-0,02
Мышление	- 0,03
Память	- 0,07
Речь	- 0,02
Конструктивная деятельность	- 0,12
Зрительный гнозис	- 0,32
Праксис	- 0,23

Чем меньше возраст ребенка на момент начала комплексного лечения, тем в большей степени нарушены высшие психические функции.

Выводы

- 1. Необходимо стремиться к наиболее полному удалению опухоли, однако излишний радикализм при инфильтрации ствола мозга неизбежно ведет к появлению грубой неврологической симптоматики. Небольшие остатки опухоли в этой области (менее 1,5 см2) не увеличивают риск рецидива и метастазирования.
- 2. В послеоперационном периоде наблюдается быстрый регресс неврологической симптоматики (стволовой и гипертензионной), имевшейся у больного до операции (вызванной опухолью), в то время как нарушения, появившаяся у ребенка после операции (и вызванные действиями хирурга) остаются в течении многих лет.
- 3. Факторами риска возникновения мутизма может быть наличие гидроцефалии и стволовых нарушений до операции, а также наличие метастазов и определенная гистология опухоли классический тип и молекулярно-генетические группы 3 и 4. Какие-либо особенности хирургического вмешательства не влияют на возникновение мутизма.

Выводы (продолжение)

- 4. Стандартом комбинированого лечения медуллобластом является краниоспинальное облучение с бустом на область ЗЧЯ и химиотерапия, которая дает 81% общей и 75% безрецидивной выживаемости. Факторами благоприятного прогноза является: радикальное удаление (с остатком < 1,5см2), отсутствие метастазов на момент операции (не исключая наличие клеток в ликворе), десмопластический гистологический тип опухоли, а также принадлежность медуллобластомы к молекулярно-генетическим группам WNT и SHH.
- 5. Эндокринологические нарушения выявляются у 98% больных и проявляются нарастающим в динамике отставанием в росте, диспропорциональным развитием туловища, нарушением весовых показателей, гипотиреозом, гипокортицизмом, гипогонадизмом (преимущественно у девочек). При проведении длительного поддерживающего варианта химиотерапии частота возникновения гипогонадизма достоверно выше.

Выводы (продолжение)

- 6. У всех детей (100%) после комбинированной терапии развиваются нейропсихологические нарушения различной степени выраженности нарушения праксиса, зрительного гнозиса, конструктивной деятельности, речи, памяти, мышления, внимания, активности. Тяжесть нарушений достоверно связана с более ранним началом лучевой терапии (ранее 6 лет).
- 7. Снижение слуха выявляется у 21% больных, является двусторонним и связано с ототоксическим действием препаратов цисплатины, а также облучением среднего уха.
- 8. Адекватное разделение больных на группы риска, внедрение протоколов, предусматривающих сниженные дозы краниоспинального облучения, использование методов стереотаксической радиотерапии, использование молекулярно-генетических критериев для стратификации позволит снизить количество осложнений и улучшить результаты лечения медуллобластом в будущем.

Спасибо за внимание!

