

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, гистоструктура, комбинированное лечение, ближайшие и отдаленные результаты лечения.

Резюме. Проанализированы результаты комплексного лечения 2108 детей с опухолями головного мозга (ОГМ). У 52,3% из них ОГМ были злокачественными. Рассмотрены различные гистологические формы ОГМ и эффективность лечебных мероприятий. Обоснована обязательность комплексного лечения с включением операций, лучевой и медикаментозной терапии у этой категории больных.

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) занимают 2-е место в структуре злокачественных новообразований у детей после лейкозов [5, 8, 14, 24]. Опухоли ЦНС являются наиболее распространенными (90–95%) солидными новообразованиями у детей, при этом заболеваемость ими составляет около 4 случаев на 100 000 детского населения. Ежегодно в Украине регистрируют около 400 новых случаев заболевания опухолями ЦНС [2, 4]. Почти у половины пациентов новообразования ЦНС представлены злокачественными опухолями [1, 5, 8, 14]. Нейроэктодермальные опухоли составляют около 70–90% всех опухолей ЦНС у детей, среди которых преобладают глиомы (астроцитомы и олигодендроглиомы), медуллобластомы и эпендимомы. В структуре заболеваемости опухолями головного мозга (ОГМ) у детей частота глиом составляет 30–65%, медуллобластом — 20–45%, а эпендимом — 7–13%. Значительно реже у детей развиваются другие виды ОГМ, такие как краниофарингиомы — у 6–10%, плекус-папилломы — у 1–2%, пинеаломы — у 0,5–2%, герминомы — у 0,5–2%, менингиомы у 0,5–1% и др. Почти при 15–45% первичных ОГМ, особенно медуллобластомах и эпендимоммах, на момент первичной диагностики уже имеются метастазы по ликворноспинным путям [8, 14, 17, 22].

Оценка эффективности лечебных мероприятий при опухолях ЦНС основывается на ряде общепринятых показателей, таких как летальность, послеоперационная смертность, выживаемость, длительность безрецидивного периода, состояние после завершения лечения с общей оценкой исхода (хороший, удовлетворительный, плохой, смерть) [3, 4, 10]. Для адекватной оценки эффективности противоопухолевого лечения необходимо использовать объективные стандартные критерии. Наиболее распространенными в нейроонкологии являются критерии эффективности по McDonald, основанные на данных нейровизуализирующих методик исследований (компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)). Для оценки размеров опухоли используют произведение двух максимальных взаимоперпендикулярных диаметров на наибольшем по площади срезе опухоли, по-

лученном при КТ с контрастным усилением или в T1-взвешенном режиме МРТ с применением гадолиния. Эффективность проводимого лечения оценивают по выраженности ответа опухоли на лечение: полная ремиссия (ПР), или полный ответ — исчезновение контрастируемой части опухоли при двух идентичных КТ- или МРТ-исследованиях, интервал между которыми не менее 6 нед; частичная ремиссия (ЧР), или частичный ответ — уменьшение размеров опухоли не менее чем на 50%; стабилизация состояния (СС) — отсутствие увеличения размеров опухоли; отсутствие ремиссии (ОР) или прогрессирование заболевания (ПЗ) — увеличение размеров опухоли на 25% и более. Эффективность лечения оценивается по частоте объективных эффектов (ПР + ЧР) и по общей частоте ответов на лечение (ПР + ЧР + СС). Кроме того, важнейшими показателями являются медиана продолжительности жизни и медиана безрецидивного периода. Продолжительность жизни обычно отсчитывается от момента гистологической верификации диагноза до смерти больного.

Основными задачами лечения больных с интракраниальными злокачественными опухолями являются увеличение продолжительности и повышение качества жизни больных, а также увеличение времени до ПЗ и периода без симптомов заболевания.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы материалы 2108 наблюдений пациентов с верифицированной гистоструктурой ОГМ в клинике нейрохирургии детского возраста Института нейрохирургии им. А.П. Ромоданова АМН Украины за 1994–2003 гг. (табл. 1). У 47,7% пациентов опухоли были доброкачественными (I–II степень анаплазии). Нейроэктодермальные опухоли выявлены у 82,1% пациентов. Субтенториальная локализация процесса отмечена у 64,9% больных. Наблюдения, в которых осуществляли паллиативные операции и не была уточнена гистоструктура опухолей, в анализ не включали. Прослежена 5-летняя выживаемость у 1056 больных.

Таблица 1
Распределение детей с новообразованиями головного мозга по морфологии и степени анаплазии опухоли

| гистологический тип | стадия | Количество наблюдений | |
|------------------------------|--------|-----------------------|--------------|
| | | абс. число | % |
| ОГМ | | | |
| Нейроэктодермальные опухоли: | | 1731 | 82,1 |
| Астроцитомы | | 835 | |
| | I–II | 398 | |
| | III | 420 | |
| | IV | 17 | |
| Олигодендроглиома | | 54 | |
| | I–II | 37 | |
| | III | 17 | |
| Эпендимома | | 291 | |
| | I–II | 203 | |
| | III–IV | 88 | |
| Медуллобластома | | 483 | |
| Папиллома | | 68 | |
| | I–II | 58 | |
| | III–IV | 10 | |
| Краниофарингиома | I–II | 272 | 12,9 |
| Другие | | 105 | 5,0 |
| | I–II | 38 | |
| | III–IV | 67 | |
| Всего | | 2108 | 100,0 |
| | I–II | 1006 | 47,3 |
| | III–IV | 1102 | 52,3 |

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе больных с нейроэктодермальными опухолями (1731 наблюдение) почти половину (835; 48%) составили дети с астроцитомой. У 602 больных опухоль локализовалась субтенториально, у 233 — супратенториально.

Результаты лечения больных с субтенториально расположенной астроцитомой определяются как степенью анаплазии опухоли, так и ее локализацией в пределах задней черепной ямки, то есть степенью вовлечения в процесс ствола мозга. У больных с опухолью только стволовой или стволово-медулярной локализации, которая, как правило, имеет низкую степень анаплазии, продолжительность выживания достаточно большая [7, 12, 19, 24]. Характер роста опухоли в стволе мозга определяет и тактику лечения больного. Диффузный рост исключает возможность удаления опухоли либо позволяет провести ее биопсию, восстановить ликвороотток и создать временной резерв для проведения лучевой (ЛТ) или химиотерапии (ХТ). Экзофитно-дорсальный рост опухоли, узловые формы и наличие кистозного компонента значительно расширяют возможность удаления опухоли, снижают уровень послеоперационной летальности и увеличивают продолжительность жизни больных.

Значительно лучше результаты лечения больных с гемисферными астроцитомами мозжечка. Тотальное удаление опухоли, проводимое в 50–89% случаев, в большинстве наблюдений обеспечивает благоприятные ближайший и отдаленный результаты [4, 10, 19]. При астроцитомах III степени анаплазии, как и при нерадикальном удалении опухоли из-за ее врастания в ствол мозга, широко используют методики комбинированного лечения — фракционную ЛТ, различные протоколы ХТ. При астроцитомах мозжечка I–II степени анаплазии в случае

тотальной резекции опухоли 5-летняя выживаемость больных составляет 95%, при субтотальной резекции — 75% [4]. I.F. Pollack [24] сообщает о 10-летней выживаемости таких больных в 90% наблюдений. В нашем исследовании из 602 пациентов с субтенториальной астроцитомой у 289 (48%) выявлена ее злокачественная форма (III степени анаплазии). Распространение опухолей в ствол мозга выявлено у 197 (32,7%) больных, хотя срединная локализация процесса с распространением опухоли в IV желудочек отмечена у 524 (87,0%) больных. Во всех случаях мы стремились к радикальному удалению опухоли, и только врастание ее в ствол мозга ограничивало объем оперативного вмешательства. Объем удаления опухоли подтверждали с помощью КТ или МРТ. Тотальное удаление проведено у 64,4%, субтотальное — у 34,1%, биопсию — у 1,5% пациентов. Послеоперационная летальность составила 8,1%, в том числе при гемисферных астроцитомах — 2,3%, срединной локализации опухоли — 14,2%. При этом вовлечение в процесс ствола мозга отмечалось в большинстве случаев. Тотальное удаление сопровождалось послеоперационной летальностью в 1%, субтотальное — в 33% и биопсия — в 20% случаев. При тяжелом состоянии больных до операции ее проводили в два этапа: ликворорезекцию как первый этап и после улучшения состояния второй этап — удаление опухоли. Такая тактика обеспечила снижение послеоперационной летальности при опухолях, врастающих в ствол мозга, более чем в 2 раза [4].

При астроцитомах I–II степени анаплазии и тотальном удалении опухоли 5-летняя выживаемость отмечена в 100%. При субтотальном удалении с последующей ЛТ и ХТ этот показатель составил 96,2%. При анапластических формах опухоли независимо от объема операции использовали комбинированную методику лечения. Оказалось, что радикальность вмешательства незначительно влияет на 5-летнюю выживаемость, которая составила 56,0 и 48,2% при тотальном и субтотальном удалении опухоли соответственно. Дозы облучения (35–59 Гр), комбинации химиопрепаратов, протоколы НИТ-91, НИТ-2000, РСВ не имели существенного влияния на 5-летнюю выживаемость больных. Качество жизни за 5-летний период наблюдения у 43% пациентов оценивали как хорошее, у 54% — удовлетворительное и у 3% — плохое. Главной причиной снижения качества жизни являлись стволовые нарушения, обусловленные распространением опухоли на ствол мозга, которые со временем незначительно уменьшались. Мозжечковая симптоматика купировалась обычно в течение первого года наблюдения и существенно не влияла на качество жизни пациентов. Именно поэтому тотальное удаление опухоли у 74,0% пациентов сопровождалось хорошим качеством жизни, тогда как субтотальное — только у 23,0%. Доза облучения и химиоте-

рапевтическое лечение существенно не влияли на этот показатель.

При супратенториальной локализации ОГМ у детей сохраняется тенденция к преимущественно срединному их расположению [8, 10, 19, 24]. Гемисферные супратенториальные опухоли представлены в основном новообразованиями астроцитарного ряда. Результаты хирургического лечения гемисферных астроцитом непосредственно связаны с их распространением на подкорковые структуры, то есть возможностью их радикального удаления, а также со степенью анаплазии опухоли. При тотальной резекции астроцитом I–II степени анаплазии 10-летняя выживаемость отмечается у 80% пациентов; при частичном удалении опухоли широко используют ЛТ и ХТ, что позволяет продлить жизнь больных.

Астроцитомы области зрительного бугра и оптико-гипоталамической области составляют 5–12% всех ОГМ у детей [5, 6, 9, 10, 12, 21]. Характерно, что только для 12–15% астроцитом этой локализации свойственны признаки малигнизации и, что очень важно для хирургического лечения, почти 70% доброкачественных опухолей имеют кистозный компонент [20, 21]. Эти глиомы в 15,0% случаев характеризуются четко отграниченным ростом, в 20,0% — экзофитным и почти в 50,0% — диффузным типом роста [6].

Распространение опухоли в жизненно важные структуры ограничивает возможность ее радикального удаления (частота не превышает 3–10% наблюдений) [9, 10, 14, 24]. Несмотря на это, показатели послеоперационной летальности достаточно высоки. Применение комбинированного лечения с включением ЛТ и ХТ в послеоперационный период обеспечивает 5-летнюю выживаемость не более чем 30% пациентов [10, 21]. По сравнению с этими показателями при опухолях зрительных нервов или хиазме без роста в гипоталамическую область радикальность операции значительно выше, летальность минимальная, а 5-летняя выживаемость равна почти 100% [16, 18, 20].

Астроцитомы супратенториальной локализации обнаружены в 233 наблюдениях, что составило 28% всех супратенториальных опухолей у детей. По степени анаплазии опухоли у 102 (43,8%) пациентов были отнесены к доброкачественным и у 131 (56,2%) — к злокачественным новообразованиям. Расположение опухоли в функционально важных зонах мозга и распространение на подкорковые структуры ограничивают возможности ее радикального удаления, которое удалось осуществить у 72,7% пациентов. Послеоперационная летальность при этом составила в целом 3,6% (3,1 и 5,0% при тотальном и субтотальном удалении соответственно) и была обусловлена кровоизлияниями в остатки опухоли или ишемическими нарушениями в подкорковых структурах. При тотальном удалении глиом I–II степени анаплазии 5-летняя выживаемость больных составила 98,7%, при III сте-

пени анаплазии с применением ЛТ и ХТ — 66,5%. В случае субтотального удаления опухоли 5-летняя выживаемость больных составила 94,7 и 39,0% при доброкачественных и злокачественных опухолях соответственно. Согласно нашей шкале [3] качество жизни 42,0% детей с гемисферными астроцитомами было оценено как хорошее, 54,2% — как удовлетворительное и только 3,8% — как плохое из-за значительной выраженности гемипареза. Оказалось, что степень анаплазии опухоли и вид комбинированного лечения существенно не влияют на качество жизни больных. При этом ухудшение качества жизни пациентов коррелирует со степенью распространения опухоли в подкорковые структуры и, следовательно, с объемом операции. При тотальном удалении опухоли хорошее качество жизни констатировано у 67,7%, удовлетворительное — у 30,9%, плохое — у 1,4% больных. При субтотальном удалении опухоли аналогичные показатели составили 31,6; 57,9 и 10,5% соответственно.

Астроцитомы зрительных нервов и хиазмы без распространения на гипоталамическую область выявляли относительно редко (5,4% всех супратенториальных глиом), не отмечена их малигнизация, а радикальность операции определяли сохранностью зрения на стороне поражения и степенью вовлечения в процесс перекреста зрительных нервов. Тотальное удаление опухоли проведено у 66,6% больных. Послеоперационная летальность в этой группе больных не отмечена. 5-летняя выживаемость выявлена у всех больных независимо от радикальности операции и последующего проведения ЛТ. Качество жизни признано хорошим у 83,3% и удовлетворительным (из-за нарушений зрения) у 16,7% пациентов.

Астроцитомы подкорковой локализации составили 6,8% всех супратенториальных глиом. Предпринятые попытки субтотального (у 53,3%) и частичного удаления опухоли с опорожнением кист (у 46,7% больных) не обеспечили особо обнадеживающих результатов. Послеоперационная летальность составила 13,3%, 5-летняя выживаемость — 61,5%; удовлетворительное качество жизни отмечено у 46,0%, плохое — у 54,0% больных. По-видимому, более оправданной является методика паллиативных вмешательств (аспирация кист, шунтирование, биопсия) в сочетании с ЛТ и ХТ.

Стандартный современный подход к лечению больных с супратенториальными глиомами должен быть комплексным и включать удаление опухоли, последующую ЛТ (дистанционную мелкофракционную с достижением суммарной очаговой дозы 55–60 Гр, облучением зоны опухоли и прилегающих тканей в диаметре 1,5–2 см начиная со 2-й недели после проведения операции, обычно в течение 6 нед), а также ХТ. Общий план лечения этой группы больных представлен в табл. 2–4. Основной группой химиопрепаратов, используемых при лечении больных с глиальными ОГМ, являются про-

изводные нитрозомочевины (кармустин, ломустин, семустин, цистемустин, фотемустин), а также их сочетания с цисплатином, карбоплатином, эпозидом, винкристином, винбластином, прокарбазином и др. К достаточно перспективным препаратам для лечения пациентов с глиомами можно отнести темозоломид.

Таблица 2

Общий план комплексного лечения больных с глиомами

| Операция | КТ или МРТ | ЛТ | КТ или МРТ | ХТ | КТ или МРТ |
|----------|------------|-------------|------------|-------------|----------------|
| 1-й день | 2–7-й дни | С 14-го дня | 60-й день | С 60-го дня | Каждые 3–4 мес |

Таблица 3

План комбинированного лечения больных с глиомами (операция + ХТ)

| Операция | КТ или МРТ | ХТ | КТ или МРТ |
|----------|------------|------------------------------|----------------|
| 1-й день | 2–7-й дни | С 14-го дня и каждые 3–4 мес | Каждые 3–4 мес |

Таблица 4

План комбинированного лечения больных с глиомами (операция + ЛТ)

| Операция | КТ или МРТ | ЛТ | КТ или МРТ |
|----------|------------|-------------|----------------|
| 1-й день | 2–7-й дни | С 14-го дня | Каждые 3–4 мес |

Медуллобластомы мозжечка являются второй по частоте группы нейроэктодермальных ОГМ у детей. Результаты лечения пациентов с этой патологией значительно улучшились после внедрения комбинированного метода лечения, включающего хирургическое удаление опухоли, ЛТ и ХТ, однако они значительно зависят от многих факторов, что позволило разделить больных с медуллобластомами на две категории: высокого и низкого или стандартного риска. К факторам, согласно которым больных определяют в категорию высокого риска, относят: возраст до 3 лет, размеры опухоли более 3 см в диаметре, врастание опухоли в ствол мозга (стадия Т2–Т4 по Chang), наличие опухолевых клеток в ликворе или метастазов (стадия М1–М4 по Chang), парциальное удаление или биопсию опухоли [14, 21, 24]. Характерно, что частота метастазирования опухоли у детей младшего возраста более чем в 2 раза выше. Выживаемость и летальность в этих двух группах риска очень разнятся.

В нашем исследовании медуллобластомы составили 28,0% всех нейроэктодермальных ОГМ у детей и 35,3% опухолей задней черепной ямки. У 100,0% больных опухоли располагались срединно, распространяясь в IV желудочек и у 88,3% были связаны со стволом мозга. Подтверждается положение о целесообразности выделения групп риска, так как ближайшие и отдаленные результаты прямо связаны с возрастом пациентов, стадией процесса, его распространенностью и наличием метастазов. При общей послеоперационной летальности 9,1% у детей в возрасте до 3 лет этот показатель достигает 12,6%. У больных со стадией заболевания Т1 летальность не отмечена, Т2 — летальность составила 4,8%, Т3 — 13,2%, Т4 — 23,5%. В данном исследовании наличие метастазов у больных существенно не влияло на послеоперационную смертность. Высокая частота распространения медуллобластомы на ствол мозга

ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ У ДІТЕЙ

ограничивала объем удаления опухоли, и тотальное удаление было проведено лишь у 21,7% пациентов, тогда как субтотальное — у 78,3%. Биопсию и частичное удаление опухоли не выполняли. В случае отказа от удаления опухоли проводили клапанную вентрикулоперитонеостомию для восстановления оттока ликвора, при этом учитывалось отсутствие гистологической верификации опухоли (данные этих наблюдений в анализ не вошли). Отмечено, что объем удаления опухоли влияет на ближайший исход, который, однако, больше зависит от степени вовлечения в опухолевый процесс ствола мозга. При тотальном удалении опухоли послеоперационная летальность отсутствовала, при субтотальном составила 9,1%.

Намного большее влияние имеют все эти факторы на длительность выживания. По нашим данным, общая 5-летняя выживаемость составила 72,1%, у детей до 3 лет — 52,0%. Показатели 5-летней выживаемости при стадии опухолевого процесса Т1 равнялись 76,5%, Т2 — 63,2%, Т3 — 48,6%, Т4 — 43,2%. Наличие метастазов на момент проведения операции негативно сказывается на 5-летней выживаемости, которая в случае стадии М1–М4 составила 38,5%, тогда как при М0 — 78,0%. Радикальность проведения операции практически не влияет на этот показатель (76,5 и 70,1% при тотальном и субтотальном удалении соответственно). Неудовлетворительные результаты оперативного лечения у детей младшего возраста могут быть также связаны с полным или временным отказом от ЛТ и проведением только ХТ. У большинства больных проводили комбинированную терапию, включая облучение операционной зоны и всех ликвороносных путей с суммарной очаговой дозой 110–125 Гр (при облучении полушарий головного мозга суммарная очаговая доза составила 30–35 Гр, задней черепной ямки — 50–55 Гр, всего длинника спинного мозга — 30–35 Гр), а также многократные курсы ХТ (НПТ-91, НПТ-2000). Ряд больных получали только ЛТ или только ХТ. Судить по данному материалу об эффективности изолированного применения ХТ затруднительно. У пациентов, которые отказались от проведения ЛТ, практически всегда продолжается быстрый рост опухоли и развиваются ранние метастазы.

Качество жизни детей с медуллобластомой хуже по сравнению с таковым у пациентов с глиомой. Хорошего качества удалось достичь только у 15,0% пациентов, удовлетворительного — у 72,5%; плохое качество жизни было отмечено у 12,5% больных. Характерно, что ЛТ и ХТ не ухудшали качество жизни больных, а у 1/3 пациентов даже улучшили его показатели.

У 54 больных были диагностированы олигодендроглиомы, что составило 3% всех нейроэктодермальных ОГМ. Локализация опухолей всегда была супратенториальной. У 37 больных опухоли были I–II, у 17 — III степени анаплазии. Лечебная тактика и результаты лечения пациентов с олиго-

ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ У ДІТЕЙ

дендроглиомами практично ідентичні таким при астроцитомах. Распространение опухоли в медианные структуры ГМ и степень анаплазии также определяют радикальность вмешательства и длительность жизни больных.

Эпендимомы занимают 3-е место по частоте среди нейроэктодермальных ОГМ у детей. Высокая частота распространения эпендимомы в ствольные структуры при субтенториальной локализации ограничивает возможности ее радикального удаления, что негативно влияет на выживаемость больных, несмотря на применение ЛТ и ХТ. Так, 5-летней выживаемости удается достичь в 60–80% случаев при тотальном удалении и только в 30% случаев при частичном удалении опухоли [24, 25]. Еще большие различия получены в другом исследовании: 57 и 11% соответственно [23]. Частота радикальных операций не превышает 25–40%. Почти $\frac{1}{3}$ эпендимом задней черепной ямки составляют анапластические формы, при которых результаты лечения больных значительно хуже [11, 15]. Заслуживают внимания данные о частоте метастазирования эпендимом по ликвороносным путям. Так, лептоменингеальные спинальные метастазы обнаруживают у 12–14% пациентов [17, 22, 24]. Наличие метастазов ухудшает отдаленный прогноз, но при этом не является определяющим. 5-летняя выживаемость у детей с метастазами составила 33,3%, а без метастазов — 41,5%. В то же время при тотальном удалении опухоли 5-летняя выживаемость составила 61,1%, а при частичном удалении — только 29,6%. Негативно сказывается на отдаленных результатах ранний возраст детей, что подтверждается многими исследованиями [13, 24, 25]. Так, средний безрецидивный 5-летний период отмечен у 27,0% пациентов, только у 12,7% детей в возрасте до 3 лет и у 54,8% старших детей [11]. Даже при тотальном удалении опухоли с применением ЛТ и ХТ 5-летняя выживаемость в младшей возрастной группе составила 37,5%, а у детей старшего возраста — 61,0%. По-видимому, у детей младшего возраста сказывается более частое наличие анапластических форм эпендимомы и метастазирование опухоли по ликвороносным путям. По нашим данным эпендимомы мозжечка составляют 10% всех опухолей задней черепной ямки. У 96 (70%) из 137 пациентов опухоли были доброкачественными. Учитывая постоянное вовлечение в опухолевый процесс ствола мозга, радикальные операции провели только у 8,8% больных с эпендимомой. Выполняли, главным образом, субтотальное удаление опухоли. Независимо от степени анаплазии опухоли, радикальности операции и возраста больных послеоперационная летальность составила 8,1%. При тотальном удалении опухоли 5-летняя выживаемость составила 72,0%, при субтотальном — 58,3%. Наихудшие результаты 5-летней выживаемости — лишь 18,0% — получены у детей в возрасте до 3 лет. В старших возрастных группах этот показатель повышается до 63,2%. Радикальность вмешательства

меньше влияет на 5-летнюю выживаемость у детей в возрасте до 3 лет (этот показатель составил 35,0 и 43,3% при тотальном и субтотальном удалении опухоли соответственно).

Качество жизни детей, прооперированных по поводу эпендимомы мозжечка, сходно с таковым у пациентов с медуллобластомой: хорошее качество жизни отмечено у 17%, удовлетворительное — у 64% и плохое — у 19%. Снижение индекса качества жизни связано, главным образом, с увеличением выраженности или развитием после операции ствольной симптоматики. Во всех случаях проведение после операции комбинированной терапии существенно не влияло на качество жизни пациентов, но четко увеличивало ее продолжительность и длительность безрецидивного периода.

Эпендимомы супратенториальной локализации в 60–65% случаев являются доброкачественными [5, 6, 22, 24], и только распространение на жизненно важные структуры ограничивает их радикальное удаление. Широкое применение ЛТ и ХТ у больных с эпендимомой различной степени злокачественности положительно влияет на выживаемость, но определяющей все же является радикальность операции. Так, 5-летняя выживаемость составляет 58%, без применения ЛТ этот показатель снижается до 5–21% [23].

В нашем исследовании супратенториальные эпендимомы составили 18% всех супратенториальных ОГМ у детей. У 107 (73,0%) детей опухоли были доброкачественными и рост в подкорковые структуры отмечался относительно редко (в 23,1%). В противоположность этому при анапластических эпендимомах всегда обнаруживалось распространение опухоли в медианные структуры. Поэтому тотальное удаление опухоли было проведено у 56,3%, субтотальное — у 45,7% пациентов. Послеоперационная летальность в среднем составила 8,4% (5,0 и 12,9% при тотальном и субтотальном удалении опухоли соответственно). Во всех случаях, независимо от объема операции и степени анаплазии опухоли, применяли комбинированное лечение. При этом 5-летней выживаемости удалось достичь у 46,1% пациентов (у 72,5% — при тотальном и только у 3,2% — при субтотальном удалении опухоли). Степень анаплазии опухоли также негативно сказывается на отдаленном исходе (при доброкачественных опухолях 5-летняя выживаемость составляет 99,0, при анапластических опухолях — всего лишь 6,6%). Качество жизни больных также коррелирует со степенью анаплазии опухоли, вовлечением в процесс подкорковых структур и объемом операции. Хорошее качество жизни отмечено у 64%, удовлетворительное — у 34% и плохое — у 2% пациентов.

Папилломы или плексуспапилломы представляют относительно небольшую группу нейроэктодермальных ОГМ у детей. Развиваться они могут в любом возрасте, но преимущественно — у детей первых лет жизни. По данным литературы [5, 13,

24], частота виникнення плексуспапилломи у дітей в віці до 4 років становить 8–20%. В нашому дослідженні з 68 дітей з папилломою головного мозку у 12 опухоль локалізувалась субтенторіально (в ІV желудочку), у 56 — супратенторіально (в ІІІ і бокових желудочках мозку). В разі субтенторіальної локалізації був діагностований доброякісний характер опухолі, а супратенторіальною — у 10 з 56 дітей виявлені злоякісні форми опухолі (плексускарциноми). Для хворих карциномами судинистого сплетення характерен небагатоприятний прогноз, тоді як у пацієнтів з доброякісними папилломами відмічено тривале виживання. Незважаючи на прогрес в діагностиці, анестезіології і хірургії, лікування опухолей судинистого сплетення викликає певні труднощі. Ці труднощі пов'язані з раннім віком дітей, величезними розмірами опухолі, значущою кровопотерою в час її видалення, наявністю гідроцефалії і складнощами ведення пацієнтів в післяопераційний період. Головною метою хірургічного лікування є повне видалення опухолі. При повному видаленні плексуспапилломи 5-річна виживаемість становить 100%. Для хворих з плексускарциномою, як уже вказувалося, характерен небагатоприятний прогноз, тому основним сприятливим прогностичним фактором вважається повне видалення опухолі. ХТ після операції мало ефективно при цих опухолях, хоча існують повідомлення, що проведення ХТ також вважається незалежним прогностичним фактором і позитивно впливає на тривалість життя пацієнтів [11].

Краніофарингіоми у дітей представляють складну в хірургічному плані групу ОГМ, що пов'язано з локалізацією процесу, «інтимною» зв'язкою опухолі з прилеглими структурами, часто величезними розмірами опухолі і частим рецидивуванням. Хірургічна летальність коливається від 6,5 до 10–12% [4, 14, 21, 24]. Радикальне видалення опухолі можливо тільки у 40–50% пацієнтів [18, 20, 24]. Неоправданне радикальне втручання підвищує післяопераційну летальність. У більшості хворих краніофарингіомою характерна низька радикальність хірургічного лікування, а висока частота рецидивування обґрунтовує широке використання при даній патології поєднання хірургічного лікування з ЛТ і ХТ.

В нашому дослідженні краніофарингіоми становили 12,9% всіх ОГМ у дітей. Обсяг оперативного втручання визначався розмірами і розповсюдженістю опухолі, які впливають на ступінь ризику, обумовленого операцією, і хірургічну доцільність радикального видалення опухолі. Повне видалення було проведено у 16,1% (летальність становить 10,3%), субтотальне — у 58,5% (летальність — 11,6%), частичне видалення з опорожненням кист і установкою резервуара для ХТ — у 25,4% пацієнтів (летальність — 10,0%). Це свідель-

ствує про те, що адекватний вибір обсягу операції незначительно впливає на величину післяопераційної летальності. 5-річна виживаемість становить 76,2 (при повному видаленні — 100%, при субтотальному — 72,5%, при частичному видаленні — 90%). За 5-річний період спостереження ознак рецидивування після повного видалення опухолі не відмічено. Після субтотального і частичного видалення ознаки рецидивного росту опухолі виявлені відповідно у 67 і 93% хворих. Найчастіше виявляли утворення кист. За період спостереження не вдалося чітко встановити позитивного впливу ЛТ і інтраопераційного введення блеомицину на виживаемість хворих і частоту появи рецидивів. Виявлено також негативний вплив ЛТ на якість життя хворих з краніофарингіомою. При загальних хороших показниках (краща якість життя відмічена у 15%, задовільна — у 77%, погана — у 8% пацієнтів) після операції по відношенню до краніофарингіоми після повного видалення опухолі явлення гіпопитуїтаризму констатують у 23,5% хворих, після субтотального або частичного видалення опухолі — у 18%, після облучення — уже у 54,5%, що негативно впливає на якість життя пацієнтів.

ВИВОДИ

1. ОГМ у дітей залишаються складною проблемою онкології. Незважаючи на значительний прогрес в діагностиці, удосконалення техніки і тактики хірургічного втручання результати лікування не можна вважати задовільними.

2. Ефективність лікування хворих з основними гистологічними формами ОГМ, особливо злоякісних, безпосередньо пов'язана з повнотою і удосконаленням комбінованого (комплексного) лікування, що включає оперативне втручання, ЛТ і медикаментозну терапію.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зозуля ЮА, Розуменко ВД, Лисяний НІ. Проблеми сучасної нейроонкології. Журн АМН України 1999; 5 (3): 426–41.
2. Орлов ЮА. Епідеміологія і результати лікування опухолей головного мозку у дітей (огляд літератури). Укр нейрохірург журн 2000; 2: 5–14.
3. Орлов ЮА. Оцінка якості життя пацієнтів з ураженнями нервової системи. Укр нейрохірург журн 2001; 1: 89–94.
4. Орлов ЮА. Ефективність лікування опухолей головного мозку у дітей. Нейрохірург неврол дитячого віку 2002; 1: 53–63.
5. Орлов ЮА, Верхоглядова ТП, Плавський НВ і др. Опухоль центральної нервової системи у дітей (показники захворюваності в Україні за 25 років). Междунар журн радиац мед 2001; 3 (1–2): 258–65.
6. Мацко ДЕ, Коршунов АГ. Атлас опухолей центральної нервової системи (гистологічне будовування). 1998. 232 с.
7. Bristot R. Malignant cerebellar astrocytomas. Pediatr Neurosurg 1999; 27: 280–5.

8. **Burger SH, Scheithaner BW, Atlas OF.** Tumor pathology. In: Tumors of the central nervous system. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1994: 45–66.

9. **Chan M, Foong AP, Heisey DM, et al.** Potential prognostic factors of relapse-free survival in childhood optic pathway gliomas: a multivariate analysis. *Pediatr Neurosurg* 1998; **29**: 23–28.

10. **Connolly B, Blaser SI, Humphreys RP, Becker L.** Long-term survival of an infant with anaplastic astrocytoma. *Pediatr Neurosurg* 1999; **26**: 97–102.

11. **Duffner PK, Krischer JP, Sanford RA, et al.** Prognostic factors in infants and very young children with intracranial ependymomas. *Pediatr Neurosurg* 1998; **28**: 215–22.

12. **Epstein F, Constantini S.** Practical decisions in the treatment of pediatric brain stem tumors. *Pediatr Neurosurg* 1996; **24**: 24–34.

13. **Haddad SF, Menezes AH, Bell WE, et al.** Brain tumors occurring before 1 year of age: A retrospective review of 22 cases in an 11-year period (1977–1987). *Neurosurg* 1991; **29**: 8–13.

14. **Heideman RL, Packer RJ, Albright LA, et al.** In: Principles and Practice of Pediatric Oncology. Ed. by Pizzo PA, Poplack DG. 3rd ed. Philadelphia. 1997: 633–97.

15. **Hukin J, Epstein F, Lefton D, Allen J.** Treatment of intracranial ependymoma by surgery alone. *Pediatr. Neurosurg.* 1998; **29**: 40–5.

16. **Janss AJ, Grundy R, Cnaan A, et al.** Optic pathways and hypothalamic/chiasmatic gliomas in children young than age 5 years with a 6-years follow-up. *Cancer* 1995; **75**: 1051–59.

17. **Kalifa C, Raquin MA, Bouffet E, et al.** Chemotherapy without irradiation (RT) in ependymoma in patients younger than four. *J Neurooncol* 1997; **33**: 268–73.

18. **Konovalev A, Gorelyshev S, Serova N.** Surgery of giant gliomas of chiasma and III-rd ventricle. *Acta Neurochir* 1994; **130**: 71–9.

19. **Krieger MD, Gonzalez-Gomez I, Levy ML, McComb JG.** Recurrence patterns and anaplastic change in a long-term study of pilocytic astrocytomas. *Pediatr Neurosurg* 1997; **27**: 1–11.

20. **Medlock MD, Madsen JR, Barnes PD, et al.** Optic chiasm astrocytomas of childhood. Long-term follow-up. *Pediatr Neurosurg* 1997; **27**: 121–8.

21. **Miller RW, Young JL, Novacovic B.** Histology of cancer incidence and prognosis: SEER population-based data, 1973–1987: Childhood cancer. *Cancer* 1994; **75**: 395–405.

22. **Needle MN, Goldwein JW, Grass J, et al.** Adjuvant chemotherapy for the treatment of intracranial ependymoma of childhood. *Cancer* 1997; **80**: 341–7.

23. **Perilongo G, Massimino M, Sotti G, et al.** Analyses of prognostic factors in retrospective review of 92 children with ependymoma. *Med Pediatr Oncol* 1997; **29**: 79–85.

24. **Pollack IF.** Brain tumors in children. *New Eng J Med* 1994; **331** (22): 1500–7.

25. **Souweidane MM, Bouffet E, Finlay J.** The role of chemotherapy in newly diagnosed ependymoma of childhood. *Pediatr Neurosurg* 1998; **28**: 273–8.

COMBINED TREATMENT OF CHILDREN WITH BRAIN TUMORS

Y.A. Orlov

Summary. *Outcomes are analyzed of a complex treatment of 2108 children with brain tumors (BT). In 52.3% cases, BT was malignant in nature. Various histological forms of BT are analyzed and the efficacy of treatment procedures is discussed. It is shown that a complex therapy is obligatory for this category of patients and must include surgery, radiation therapy and medication.*

Key Words: primitive neuroectodermal tumors, histostructure, combined treatment, immediate and remote results.

Адрес для переписки:

Орлов Ю.А.
04050, Киев, ул. Мануильского, 32
Институт нейрохирургии АМН Украины
им. А.П. Ромоданова
E-mail: orlov@neuro.kiev.ua