

37. Zoja C., Benigni A., Remuzzi G. // Exp. Nephrol. – 1999. – Vol. 7. – P. 420–428.

38. Joles J.A., Kunter U., Janssen U. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – Vol. 11. – P. 669–683.

39. Fogo A.B. // Kidney Int. – 2001. – Vol. 59. – P. 804–819.

© Полушкина О.Б., Желудкова О.Г., 2007

О.Б. Полушкина^{1,2}, О.Г. Желудкова²

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭПЕНДИМОМАХ У ДЕТЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

¹ Российская детская клиническая больница Росздрава, ² Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва

Эпендимарные опухоли (ЭО) – группа опухолей, возникающих из клеток эпендимы (эпендиоцитов и субэпендимарных клеток) и локализуемых в различных отделах ЦНС [1].

Эпендимомы (Э) составляют 8–10% от всех опухолей ЦНС у детей, занимая 3-е место после медуллобластомы/примитивных нейроэктодермальных опухолей (ПНЭО) и астроцитом различной степени дифференцировки [2, 3]. Э встречаются у детей в возрасте от 0 до 15 лет с частотой 4 на 1 млн детского населения. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу до 10 лет.

Наиболее часто Э у детей локализируются в задней черепной ямке (60–70%), реже – в боковых желудочках (25%) и спинном мозге (5%) [4, 5]. Крайне редко опухолью поражается III желудочек (10%) [6]. В IV желудочке она растет экзофитно и может распространяться через отверстия нижнего угла и боковых карманов ромбовидной ямки в субарахноидальное пространство [7]. В боковых желудочках, как правило, поражаются только перивентрикулярные отделы. Э спинного мозга часто сочетаются с нейрофиброматозом II типа [1, 2]. Э могут располагаться интрамедуллярно, в области корешков конского хвоста и *filum terminale*, а также возможно возникновение эктопических Э в парасакральной области [1, 2, 8]. Метастазирование может выявляться как при анапластической Э, так и при Э II степени злокачественности. При первичной диагностике метастатическое распространение Э по ликворной системе выявляется в 5–30% случаев [2, 9, 10].

Э относятся к группе нейроэпителиальных опухолей.

В соответствии с *гистологической классификацией*, предложенной ВОЗ, выделяют следующие варианты Э [2, 8, 11]:

1. Эпендимома:
 - 1.1. клеточная;
 - 1.2. папиллярная;
 - 1.3. светлоклеточная;

2. Анапластическая (злокачественная) эпендимома.

3. Миксопапиллярная эпендимома (развивается только в области *filum terminale*).

4. Субэпендимома (имеет в своей структуре гистологические признаки, типичные как для эпендимом, так и для астроцитом).

Классификация Э предполагает разделение их на 3 степени (Grade) злокачественности.

Злокачественные варианты Э у детей встречаются чаще, чем доброкачественные, и малигнизации подвержены все варианты Э, за исключением миксопапиллярных [8].

Существует 3 морфологических критерия, наличие которых позволяет определить *степень злокачественности*: пролиферация эндотелия, митозы, некрозы. Отсутствие всех критериев определяет I степень злокачественности опухоли, наличие одного критерия злокачественности – II степень, наличие двух и более критериев – III степень злокачественности.

Для определения *распространенности опухолевого процесса* используется классификация по Chang C., с помощью которой оценивают M-стadium заболевания:

M0 – признаков субарахноидальных или гематогенных метастазов нет;

M1 – опухолевые клетки в ликворе;

M2 – метастазы в пределах головного мозга;

M3 – метастазы в спинном мозге.

Предполагается проведение следующих методов для установления диагноза опухоли головного мозга (ОГМ), в том числе и Э: оценка клинических симптомов, методы нейровизуализации, гистологическое исследование опухоли. Для определения распространенности опухолевого процесса выполняют цитологическое исследование ликвора на наличие опухолевых клеток, МРТ спинного мозга и КТ/МРТ головного мозга без и с контрастным усилением (КУ).

Клинические проявления у детей с Э зависят в большей степени от места расположения опухоли.

Возраст до заболевания также влияет на клинические проявления [2]. У детей младшего возраста, ввиду особенностей строения черепа, длительное время отсутствуют клинические проявления заболевания, и при выявлении, как правило, опухоль достигает значительных размеров.

В 1995 г. Международным Обществом детских онкологов (SIOP) были приняты рекомендации Комитета по диагностике опухолей ЦНС [12].

Для *диагностики* Э головного мозга абсолютно обязательным является проведение следующих исследований:

1) компьютерная томография (КТ) головного мозга без и с КУ в аксиальной проекции;

2) магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в 3 проекциях, включая Т1- и Т2-взвешенные изображения без контраста и Т1-взвешенные изображения с КУ.

Для каждой конкретной клинической ситуации, определяемой локализацией опухоли и состоянием больного, принимается решение в пользу использования того или другого метода.

Необходимо подчеркнуть, что диагностические КТ и/или МРТ должны быть проведены непосредственно перед операцией. Послеоперационное обследование (КТ и/или МРТ с КУ) обязательно должно быть проведено не позднее 3-го дня после операции. Для оценки распространенности опухолевого процесса, независимо от наличия или отсутствия неврологической симптоматики, должно быть проведено МРТ всех отделов спинного мозга и цитологическое исследование ликвора на наличие опухолевых клеток на 10–14-й день после операции.

В диагностике Э спинного мозга единственным методом является МРТ, выполненная с КУ и без него.

Первым этапом лечения Э является хирургическое удаление опухоли. За последние три десятилетия уровень выживаемости больных с опухолями ЦНС значительно увеличился благодаря появлению современных методов диагностики, совершенствованию нейрохирургической техники, нейроанестезиологии и реаниматологии, улучшению сопроводительной терапии.

Нейрохирургическое вмешательство преследует три цели:

1) максимальное удаление опухоли;

2) уменьшение неврологических симптомов заболевания и симптомов повышенного внутричерепного давления;

3) получение материала для гистологического исследования.

Полнота удаления опухоли определяется на основании протокола операции и сравнения данных КТ/МРТ без и с КУ до операции и спустя 24–72 ч после хирургического вмешательства.

Тотальная резекция, по данным разных авторов, ассоциируется с лучшим прогнозом, и общая выживаемость при этом составляет 60–70%, при

частичной резекции – 21–46% [13–16]. При этом, лучший прогноз имеют пациенты с объемом остаточной опухоли <1,5 см³ [17]. Некоторыми авторами при наличии остаточной опухоли на раннем постоперационном снимке предлагается проведение так называемой Second-Look операции [5]. Доказано, что даже при использовании современной микрохирургической техники в 53% случаев сохраняется остаточная опухоль [17]. Кроме того, тотальная резекция чревата развитием мутизма и зрительными нарушениями [18]. В случае наличия метастазов не стоит стремиться к радикализации операции [19].

Принципы *лучевой терапии* (ЛТ) Э формировались по мере понимания природы этой опухоли. Хотя преимущества ЛТ не были показаны в рандомизированных исследованиях, большая серия работ подтверждает, что доза облучения >45 Гр послеоперационно дает стойкий локальный контроль опухоли [17, 20, 21]. Длительно велись дебаты по поводу того, как облучать пациентов с Э: локально, весь головной мозг или краниоспинально? Сегодня известно, что наибольшее количество рецидивов возникает локально, а изолированные спинно-мозговые метастазы нехарактерны, поэтому Э, при отсутствии метастазов, предлагается облучать локально [22]. Однако проблема локальных рецидивов остается актуальной в настоящее время. Продолжаются исследования по оптимизации режимов ЛТ. Pediatric Oncology Group (POG) провела исследования по использованию гиперфракционированного режима ЛТ для инфратенториальных Э: 58 фракций по 1,2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 69,6 Гр. 4-летняя бессобытийная выживаемость (Event Free Survival – EFS) у пациентов с тотально/субтотально удаленной опухолью составила 74% и 52% соответственно. Предварительные результаты этого исследования показали обнадеживающие показатели выживаемости у пациентов с остаточной опухолью, но не улучшили результаты лечения пациентов с тотально удаленной опухолью [23].

Применение стереотаксической радиохирургии в качестве буста в сочетании со стандартным фракционированным облучением у пациентов с остаточной опухолью улучшает EFS. 10 пациентам с анапластической Э (АЭ), которые наблюдались с 1990 г. в Университетской клинике в Вашингтоне, применили метод стереотаксической радиохирургии в СОД от 14 до 20 Гр, после стандартной локальной ЛТ на ложе опухоли в СОД 50–52 Гр. 5-летняя безрецидивная выживаемость (Progressive Free Survival – PFS) составила 56%, 5-летняя общая выживаемость (OS) – 75% [24].

Работы, свидетельствующие о длительной EFS после тотальной резекции, предполагают, что существуют группы пациентов, у которых можно отложить (отсрочить) или полностью избежать применения послеоперационной ЛТ. Основными ха-

ра характеристиками этих групп наиболее часто являются тотальная резекция, супратенториальная локализация, низкая степень злокачественности опухоли [6, 15]. В протоколе группы POG (1986–1990 гг.) было предложено отложить ЛТ, а в протоколе группы SFOP полностью ее исключить у пациентов младшей возрастной группы. Результаты показали 22% 4-летней EFS у 73 зарегистрированных больных [25]. При мультивариантном анализе супратенториальная локализация и тотальная резекция были ассоциированы с благоприятным прогнозом.

На основании вышеизложенного в будущем предполагается не применять ЛТ у старших пациентов с Э супратенториальной локализации при тотальном ее удалении и низкой степени злокачественности (Low Grade) [19]. С этой целью планируются проспективные кооперированные исследования.

На сегодня рекомендациями по использованию ЛТ при АЭ и Э II степени злокачественности остаются 50–55 Гр на первичную опухоль при M0 стадии, при M1–M3 стадиях краниоспинальное облучение (КСО) в СОД 30–35 Гр и буст на ложе опухоли в СОД 20 Гр (до СОД 50–55 Гр) и метастатические очаги в СОД 10–15 Гр (до СОД 40–45 Гр). Детям младше 3 лет ЛТ проводится после достижения 3-летнего возраста.

Химиотерапия (ХТ) играет важную роль в комплексном лечении опухолей ЦНС у детей, позволив за последние 20 лет улучшить результаты их лечения. Применение ее особенно актуально при определенных гистологических вариантах опухолей, при неоперабельных новообразованиях и при наличии метастазирования, у детей раннего возраста применение ХТ позволяет отложить проведение ЛТ.

Применение ХТ у пациентов с Э дискутируется до настоящего времени. Крупные проспективные рандомизированные исследования в этой области не проводились. В ретроспективных исследованиях результаты применения ХТ разочаровывающие: 11% ответивших на монокимиотерапию и 22% – на комбинированную ХТ [26]. Применение высокодозной ХТ (ВДХТ) тоже не повлияло на выживаемость больных с Э [27]. Только в одном исследовании, в котором проводилась интенсивная ХТ (винкристин, карбоплатин, ифосфамид, этопозид) после ЛТ, была достигнута 5-летняя EFS у 74% больных при тотальной или субтотальной резекции [28]. Однако другое исследование, в котором использовалась похожая комбинация цитостатиков, не подтвердило этих данных [22].

Несмотря на эти факты, ХТ остается стандартным послеоперационным подходом в лечении пациентов младшего возраста, когда преследуется цель отсрочки или полного исключения ЛТ [29, 30].

POG проводила рандомизированное исследование со стандартной ХТ (шесть 12-недельных циклов с цисплатином, циклофосфаном, этопози-

дом и винкристином) и интенсифицированными режимами ХТ (восемь 9-недельных циклов с теми же препаратами). Все 84 пациента, включенные в данное исследование, были оперированы, 47 из них имели остаточную опухоль и в дальнейшем получали ХТ. 25 детей с остаточной опухолью получали стандартную ХТ, 17 из них имели ответ на проводимое лечение. 22 пациентам выполнялась интенсифицированная ХТ, все 22 ребенка ответили на проводимое лечение. В этом исследовании EFS была лучше у пациентов, получивших интенсивные режимы ХТ, но общая выживаемость (OS) не улучшилась. 3-летняя EFS для детей, которые имели полную или неполную резекцию, а далее ХТ, была 41% и 17% соответственно. Эти результаты обеспечили поддержку для систематического использования ХТ у детей с АЭ [29].

Современные цели применения ХТ при АЭ заключаются в следующем [19]: у пациентов младшего возраста – отложить или отменить ЛТ; у пациентов с остаточной опухолью после операции – облегчить выполнение Second Look-операции.

В исследовании, проведенном POG у больных с АЭ, получивших комплексное лечение (оперативное, ЛТ и ХТ), 5- и 10-летняя PFS составляет 64% и 48% соответственно [16, 17, 30].

Наиболее эффективными в лечении АЭ являются препараты платины, циклофосфан, этопозид, винкристин.

Изучение *прогностических факторов* представляют большой интерес. Традиционно изучаются такие факторы, как возраст, локализация, объем резекции, степень злокачественности и некоторые другие (расовая и половая принадлежность, длительность симптоматики). Значимость их по разным источникам очень разнится, а иногда бывает противоречивой даже в рамках одного исследования. Это можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, самой природой опухоли, сложностью в стандартизации патоморфологической диагностики, а также включением до недавнего времени в исследования по Э пациентов с эпендимобластомой. Во-вторых, сложностью статистической обработки полученных данных в виду ограниченного количества пациентов в различных исследованиях отдельных институтов и клиник; различными подходами в лечении в разные терапевтические эры (разные используемые дозы ЛТ и схемы ХТ). В-третьих, улучшением методов визуализации как самой опухоли, так и остаточных фрагментов, улучшением нейрохирургической техники с течением времени. В большинстве случаев данные по прогностическим факторам предлагаются в нерандомизированных ретроспективных исследованиях. Все это ограничивает возможности определения прогностических факторов в отношении пациентов с Э.

Существует ряд исследований, касающихся оценки выживаемости пациентов с Э в зависимости

от возраста [9, 16, 19]. По данным различных авторов, у пациентов старшей возрастной группы 5-летняя OS составляет от 55 до 83%, у пациентов младше 3 лет – 12–48%. Среди пациентов младше 3 лет оцениваются группы до 24-месячного возраста и от 2 до 3 лет, у которых 5-летняя OS составляет 26% и 63% соответственно. Однако существуют другие исследования, которые не продемонстрировали влияния возраста на прогноз заболевания [17, 19].

OS в зависимости от локализации Э, по мнению большинства авторов, лучше у пациентов с супратенториальным расположением опухоли. Хотя некоторые исследователи не согласны с этим и считают, что прогноз лучше при инфратенториальной локализации опухоли [7].

Существует много различных мнений в отношении значения степени злокачественности Э. Ряд исследователей доказали, что АЭ или Э со злокачественными характеристиками обладают худшим

прогнозом [15]. Другие исследователи считают, что Grade (степень злокачественности) Э является прогностически значимыми только в случае ее супратенториальной локализации [30]. В то же время в серии проспективных рандомизированных исследований Children's Cancer Group (CCG) и POG влияния степени злокачественности Э на прогноз выявлено не было [9, 13, 17]. Однако необходимо отметить, что все эти исследования были немногочисленными.

Таким образом, прогноз при Э по сравнению с другими детскими опухолями ЦНС остается плохим. 5-летняя OS составляет от 39 до 64%, а 10-летняя общая выживаемость – около 45% [9, 10, 15, 17, 31].

В мировой практике в последнее десятилетие проводятся исследования, направленные на изучение самой опухоли, а также изучаются эффективные подходы в лечении, которые касаются как ЛТ и ХТ, так и новых методов лечения, таких как иммунотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев Б.В., Балдуева И.А., Белогурова М.Б. и др. // Детская онкология. Руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2002. – С. 33–40, 222–237.
2. Кокolina В.Ф., Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Практическое руководство по детским болезням. – М.: Медпрактика, 2004. – Т. 4. – С. 602–634.
3. Cotterill S.J., Parker L. et al. // Br. J. Cancer. – 2000. – Vol. 83. – P. 397–403.
4. Черствой Е.Д., Кравцова Г.И., Фурманчук А.В. и др. Опухоли и опухолевидные процессы у детей: классификация, морфология, гистогенез, молекулярная биология. – Мн.: ООО «Асар», 2002. – С. 91–93.
5. Fuller G.N. // Pediatric Neoplasia. Morphology and Biology. / Ed. D.M. Parham. – Philadelphia; New York, 1996. – P. 153–204.
6. Palma L., Celli P., Cantore G. // Neurosurgery. – 1993. – Vol. 32. – P. 169–175.
7. Courville C.B., Broussalian S.L. // J. Neurosurgery. – 1961. – Vol. 18. – P. 792–799.
8. Мацко Д.Е., Коршунов А.Г. Атлас опухолей центральной нервной системы. – СПб.: Изд. РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 1998. – С. 11–15, 47–54.
9. Goldwein J., Leahy J., Packer R., et al. // Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1990. – Vol. 19. – P. 1497–1502.
10. Pollack I., Gerszten P., Martinez A. et al. // Neurosurgery. – 1995. – Vol. 37. – P. 665–66.
11. Arnold C. // Ped. Hematology and Oncology. – 2002. – Vol. 19. – P. 295–308.
12. Gnekow A. // Medical and Pediatric Oncology. – 1995. – Vol. 24. – P. 104–108.
13. Duffner P., Krischer J., Sanford R., et al. // Ped. Neurosurg. – 1998. – Vol. 28. – P. 215–222.
14. Foreman N., Love S., Gill S. et al. // Neurosurgery. – 1997. – Vol. 40. – P. 856–860.
15. Nazar G., Hoffman H., Becker L. et al. // J. Neurosurg. – 1990. – Vol. 72. – P. 408–417.
16. Sutton L., Goldwein J., Perilongo G. et al. // Ped. Neurosurg. – 1990. – Vol. 16. – P. 57–65.
17. Robertson P., Zeltzer P., Boyett J. et al. // J. Neurosurg. – 1998. – Vol. 88. – P. 695–703.
18. Liu G., Phillips P., Molloy P. et al. // Neurosurgery. – 1998. – Vol. 42. – P. 253–256.
19. Walker D.A., Perilongo G., Punt J.A.G., Taylor R.E. Brain and spinal tumors of childhood. – London, Arnold, 2004. – P. 35–50, 331–344.
20. Garrett P., Simpson W. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1983. – Vol. 9. – P. 1121–1124.
21. Kim Y., Fayos J. // Radiology. – 1977. – Vol. 124. – P. 805–808.
22. Fouladi M., Baruchel S., Chan H. et al. // Childs Nerv. Syst. – 1998. – Vol. 14. – P. 590–595.
23. Kovnar E. // 8th Intern. Symp. Ped. Neuro-Oncol. – Rome, 1998. – P. 90–95.
24. Aggarwal R., Yeung D., Kumar P. et al. // Radiother. Oncol. – 1997. – Vol. 43. – P. 269–273.
25. Grill J., LeDeley M., Gambarelli D. et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2001. – Vol. 19, №5. – P. 1288–1296.
26. Bouffet E., Foreman N. // Childs Nerv. Syst. – 1999. – Vol. 15. – P. 563–570.
27. Mason W., Goldman S., Yates A. et al. // J. Neuro-Oncol. – 1998. – Vol. 37. – P. 135–143.
28. Duffner P., Horowitz M., Krischer J. et al. // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 328. – P. 1725–1731.
29. Strother D., Kepner J., Aronin P. // 9th International Symposium on Pediatric Neurooncology. – San Francisco, 2000. – P. 137–148.
30. Chiu J., Woo S., Ater J. et al. // J. Neuro-Oncol. – 1992. – Vol. 13. – P. 283–290.
31. Vancalenbergh F., Vandelaar A., Plets C. et al. // Neurosurgery. – 1995. – Vol. 37. – P. 894–898.