

ВОЗМОЖНОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ

Рябов С.Ю.², Мидленко А.И.¹, Машин В.В.¹, Горбунов В.И.¹, Ишматов Р.Ф.², Червонный Д.С.², Мидленко М.А.², Белова Л.А.¹

¹ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия, e-mail: midlenkos@mail.ru;

²ГУЗ «Городская клиническая больница №1 (Перинатальный центр)», Ульяновск, Россия, e-mail: sega.75@bk.ru

Проведен анализ результатов обследования, лечения и наблюдения 52 детей с опухолями головного мозга. Несмотря на возможности современных высокоинформативных методик нейроинтроскопии, внутричерепные опухоли у детей к моменту выявления часто имеют значительные размеры, что ограничивает радикальность последующего оперативного вмешательства. Несмотря на современные достижения детской нейроонкологии результаты лечения опухолей головного мозга, особенно при низкодифференцированных новообразованиях, нельзя признать в настоящее время приемлемыми в связи с высокой склонностью к прогрессированию заболевания. Обсуждаются вопросы своевременности диагностики, возможностей хирургии и результаты лечения внутричерепных новообразований у детей в исследуемом регионе. Показан характер зависимости результатов отдаленных лечения опухолей головного мозга (выживаемости и качества жизни) от своевременности диагностики, комплекса проведенного хирургического и адъювантного лечения.

Ключевые слова: опухоли головного мозга (ОГМ) у детей, диагностика, хирургическое лечение, выживаемость, качество жизни (КЖ).

RESULTS AND OPPORTUNITIES OF CHILDREN'S BRAIN TUMORS TREATMENT

Ryabov S.I.², Midlenko A.I.¹, Mashin V.V.¹, Gorbunov V.I.¹, Ishmatov R.F.², Chervonnyi D.S.², Midlenko M.A.², Belova L.A.

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia (432000, Ulyanovsk, street Lva Tolstogo, 42), e-mail: midlenkos@mail.ru

²City Clinical Hospital №1 (Perinatal Senter), Ulyanovsk, Russia, e-mail: sega.75@bk.ru

We analyzed results of the survey treatment and observation of 52 children with brain tumors. Despite the possibilities of neuro introscopy modern high informative techniques, children's intracranial tumors often have a large size by the time of detection, which limits the radically of subsequent surgery. Despite the advancements of child's neurooncology outcomes of brain tumors, especially in poorly differentiated tumors, can not be considered acceptable now due to the high propensity to disease progression. There are discusses of the diagnosis timeliness, the surgeon and the treatment results of intracranial tumors of children in Ulyanovks region. There is dependence shown between brain tumors longterm results (survival and quality of life) and diagnosis timeliness, complex of surgical and adjuvant treatment.

Keywords: brain tumors (BT) in children, diagnosis, surgical treatment, survival, quality of life (QOL).

Среди всех онкологических заболеваний опухоли центральной нервной системы занимают второе место и составляют 14-28,6% от всех новообразований у детей [4, 6].

В последние годы отмечается увеличение степени радикальности операций в нейроонкологии, тенденция к максимальному удалению ОГМ любой локализации у детей всех возрастов [3]. Это связано с совершенствованием дооперационной нейровизуализационной диагностики, техники оперативных вмешательств [9], а также с успехами анестезиологии.

Особенности организма и строения черепа у детей могут длительно компенсировать симптомы заболевания, поэтому на момент появления первых признаков опухоль часто достигает значительных размеров, что ограничивает радикальность операции [8].

Отмечается, что ближайшие исходы оперативного вмешательства у детей зависят от размеров опухоли, топографо-анатомических особенностей роста, взаимоотношений с окружающими жизненно важными и функционально значимыми структурами [3].

В настоящее время общепризнано, что первичной адьювантной терапией при злокачественных ОГМ у детей является лучевая терапия, поскольку достоверно улучшает результаты лечения [3, 6], а в последние два десятилетия все большее значение в комплексном лечении злокачественных ОГМ у детей приобретает химиотерапия [2, 6].

Традиционно непосредственные результаты лечения оцениваются рядом критериев, например, таких как послеоперационная летальность, а при применении адьювантных методов – «ответ» опухоли на лечение. Отдаленные эффекты оцениваются на основании длительности безрецидивного периода и общей выживаемости [2, 3]. Кроме этого, в настоящее время широко применяется критерий эффективности лечения, как качество жизни больного [1, 5, 7]. Для его оценки используют специальные анкеты [3, 10].

Следует отметить, что сведения об исходах лечения ОГМ зачастую противоречивы у различных авторов, что требует дальнейшего исследования результатов лечения при внутричерепных новообразованиях у детей.

Цель исследования: провести анализ своевременности диагностики заболевания, ближайших и отдаленных результатов (выживаемости и качества жизни) лечения детей с опухолями головного мозга.

Материал и методы исследования

Проведен анализ результатов обследования, хирургического лечения и наблюдения 52 детей с ОГМ в период 2005 – 2014 гг. В исследование включены пациенты, постоянно проживающие в Ульяновской области к моменту постановки диагноза. Возраст детей при установлении диагноза ОГМ составлял от 1 месяца до 14 лет (медиана 8,4 лет). Мальчиков 27 (51,9%), девочек – 25 (48,1%). Во всех случаях резекции опухоли выполнялась его гистологическая верификация. Адьювантное лечение проведено 21 (40,4%) ребенку.

Супратенториальные ОГМ составляли 30 (57,7%), субтенториальные – 22 (42,3%) случаев. Из них опухоли средней линии отмечены у 27 (51,9%) детей. В 24 (46,2%) случаях диагностировано злокачественное образование, в 28 (53,8%) – доброкачественное.

Глиммы наблюдались у 36 (69,2%) больных. Из них астроцитарные опухоли отмечены у 20 (38,5%) детей, медуллобластомы – у 8 (15,4%), эпендимомы – у 6 (11,5%) пациентов. Опухоли области турецкого седла выявлены у 4 (7,7%) больных. При супратенториальных ОГМ у 12 (40%) наблюдались астроцитомы, у 5 (16,7%) – другие глиомы, у 4 (13,3%) – опухоли области турецкого седла. Среди больных с субтенториальными ОГМ астроцитомы составили 8 (36,4%), медуллобластомы – 8 (36,4%), другие глиомы – 2 (9,1%).

Проводилось изучение особенностей течения заболевания, длительности периода от появления первых симптомов до постановки диагноза, оценивалась степень клинической компенсации при поступлении в стационар, при этом выделялись следующие 5 стадий клинического течения: стадия компенсации, стадия умеренных клинических проявлений, стадия выраженных клинических проявлений, стадия декомпенсации, терминальная стадия.

Всем больным производились КТ и/или МРТ головного мозга.

При исследовании размеров ОГМ нами использовалась следующая градация: в первую группу входили новообразования небольших размеров (до 30мм в любом максимальном измерении), во вторую – опухоли больших размеров (от 30 до 50мм), в третью – новообразования гигантских размеров (свыше 50мм в максимальном измерении).

При описании степени радикальности оперативного вмешательства применяются термины тотального, субтотального, частичного удаления и биопсии.

Оценка и анализ показателей общей и бессобытийной выживаемости выполнен у 48 (92,3%) детей с ОГМ. Среди них высокодифференцированная опухоль диагностирована у 26 (54,2%) детей, объемное образование высокой степени анаплазии – у 22 (45,8%) пациентов. Использовалось построение кривых выживаемости на основании метода множественных оценок (моментного метода) Каплан-Мейера. Катамнестическое наблюдение проводилось в сроки от 2 месяцев до 8 лет (медиана 49,5 месяцев).

Изучение качества жизни осуществлялось у 47 (90,4%) детей после удаления ОГМ с использованием анкет. Учитывая особенности детей в различных возрастных группах, использовались специальные шкалы [3].

Результаты и их обсуждение

Изучение течения заболевания до установления окончательного диагноза свидетельствует о сложностях ранней диагностики ОГМ. По нашим данным, длительность заболевания от момента появления первых симптомов до постановки диагноза составила в среднем 11,2 месяца. При супратенториальных ОГМ средняя длительность заболевания в среднем составила 14,3 месяца, тогда как при опухолях ЗЧЯ занимала 7,2 месяца ($p < 0,05$).

При анапластических ОГМ средняя длительность заболевания составила 6,9 месяца, а при высокодифференцированных опухолях – 15,2 месяца ($p < 0,05$). Такая закономерность отмечена при любой топографии опухоли. При низкодифференцированных супратенториальных ОГМ до установления диагноза в среднем проходило 10,8 месяца, а при анапластических ОГМ этой локализации – 17 месяцев. При опухолях ЗЧЯ различия еще значительнее: при низкодифференцированных опухолях средняя длительность заболевания составила 5,1 месяца, при высокодифференцированных – 10,9 месяцев.

Анализ функционального статуса больных при поступлении в нейрохирургический стационар для оперативного лечения не позволяет говорить о ранней диагностике ОГМ у детей в регионе, поскольку только у 28,5% детей с ОГМ к моменту установления диагноза и сохраняется компенсированное состояние; в 33,1% случаях имеются умеренные клинические проявления; 26,9% пациентов лечебные мероприятия начинаются в стадию выраженных клинических проявлений; у 11,5% детей отмечается декомпенсированное состояние. При субтенториальном расположении опухоли при поступлении в стационар, как правило, наблюдалась более выраженная стадия клинического течения процесса ($p < 0,05$).

При анапластических формах опухолей компенсированное состояние к моменту диагностики заболевания оставалось только у 6,1% больных, а при высокодифференцированных ОГМ – в 39,7% случаев ($p < 0,05$).

Исследование состояния диагностики ОГМ у детей в Ульяновской области показало, что к моменту выявления новообразование более чем у половины (в 52,3% случаев) имело большие размеры, а у 20% пациентов – гигантские, причем абсолютные размеры супратенториальных опухолей отличались большей величиной ($p < 0,05$). При супратенториальных опухолях большие и гигантские размеры процесса выявлялись в 36% и 28% случаев, а при субтенториально расположенных новообразованиях – у 83,6% и 9,1% детей соответственно.

По нашим данным выявлена зависимость возможности максимальной резекции ОГМ от размеров новообразования. Тотальное удаление ОГМ небольших размеров производилось у 65% детей, тогда как при новообразованиях более 50мм в максимальном измерении радикальная операция выполнялась только в 34,6% случаев ($p < 0,05$). При супратенториальных новообразованиях гигантских размеров тотальное удаление оказалось возможным лишь в 38,1% случаев, а при небольших размерах опухоли максимальная резекция производилась у 72,7% пациентов. При новообразованиях ЗЧЯ полное удаление ОГМ небольших размеров выполнено у 50% детей, при гигантских субтенториальных опухолях – только в 20% случаев.

В наблюдаемой нами группе детей с оперированными ОГМ показатель послеоперационной летальности составил 5,8% (3 детей). У больных с супратенториальными новообразованиями летальность составила 5,3%, при новообразованиях ЗЧЯ – 6,1%.

Из группы умерших больных 66,6% госпитализировались в стационар в стадии выраженных клинических проявлений. У умерших пациентов опухоль имела большие размеры.

Отдаленные результаты лечения ОГМ определяются комплексом факторов.

Наши данные свидетельствуют, что в целом при новообразованиях головного мозга высокой степени анаплазии общая выживаемость в течение одного года составила $81,6 \pm 5,1\%$, трехлетняя выживаемость отмечена на уровне $42,6 \pm 6,8\%$, а в $7,1 \pm 3,6\%$ случаев

ОГМ наблюдалась шестилетняя общая выживаемость. В случаях высокодифференцированных ОГМ у детей общая выживаемость в течение шести лет составила $89,2 \pm 5,7\%$.

Показатели общей и, особенно, безрецидивной выживаемости при высокодифференцированных ОГМ значительно выше ($p < 0,05$). При высокодифференцированных астроцитомах общая выживаемость, по нашим данным, в течение 74 месяцев составила $89,3 \pm 7,8\%$, а пятилетняя выживаемость без прогрессирования наблюдалась у $84,9 \pm 7,3\%$ пациентов. У детей с анапластическими астроцитомами общая выживаемость в течение 11 месяцев регистрировалась на уровне $80 \pm 12,6\%$, а трехлетняя составила $40 \pm 13,2\%$, 11-месячный безрецидивный период отмечен в $60 \pm 12,8\%$ случаев, а трехлетняя выживаемость без прогрессирования выявлена только у $10 \pm 4,8\%$ больных. При глиобластомах продолжительность жизни после оперативного вмешательства в течение года отмечена в $60 \pm 21\%$ случаев и только $20 \pm 9,6\%$ составил показатель 9-месячной бессобытийной выживаемости.

У больных с медуллобластомами общая выживаемость в течение одного года отмечена на уровне $78,9 \pm 8,1\%$, трехлетняя составила $42,4 \pm 11,7\%$, а в $14,5 \pm 7,4\%$ случаев зарегистрирована шестилетняя продолжительность жизни. Показатель бессобытийной выживаемости детей с медуллобластомами в течение года составил $57,8 \pm 10,7\%$, а только у $21 \pm 9,2\%$ больных отмечена трехлетняя выживаемость без опухолевой прогрессии.

Также и изучение КЖ пациентов показало значительную зависимость результатов лечения от морфологических характеристик новообразования. В целом у $52,1\%$ детей с внутричерепными новообразованиями, т. е. немногим более чем у половины больных, можно говорить о хорошем качестве жизни (КЖ) после удаления опухоли, в $31,3\%$ случаях отмечалось удовлетворительное, а у $16,7\%$ пациентов – низкое КЖ.

Показатели КЖ при низкодифференцированных новообразованиях значительно хуже, что связано с проведением радиотерапии и/или химиотерапевтического лечения. При высокодифференцированных супратенториальных ОГМ изучение катамнеза свидетельствовало о хорошем КЖ после лечения у $71,4\%$ детей, а при анапластическом характере бластоматозного процесса – только у $14,3\%$ больных; неудовлетворительное КЖ отмечено в $11,4\%$ случаев высокодифференцированных опухолей, а при низкодифференцированных супратенториальных ОГМ – у $28,6\%$. В результате лечения доброкачественных субтенториальных ОГМ хорошее КЖ достигнуто в $88,2\%$ случаев, неудовлетворительное отмечено у $5,9\%$ детей, а при анапластических опухолях ЗЧЯ – у $26,7\%$ и $23,3\%$ пациентов соответственно.

При изучении выживаемости и показателей КЖ детей с ОГМ после удаления опухоли факторами, влияющими на результаты лечения, являлись размеры новообразования, радикальность операции, степень клинической компенсации ребенка, применение химиолучевого лечения. Значение каждого из факторов отличалось при различных ОГМ.

Максимально возможная резекция опухолевой ткани позволила повысить показатели общей и особенно безрецидивной выживаемости при высокодифференцированных опухолях. Анализ нашего материала свидетельствует о $90,7\pm 7,1\%$ общей выживаемости в данной группе больных более чем шести лет в случае тотальной резекции опухоли. В случае же неполного удаления объемного образования показатель 22-месячной общей выживаемости составил $77,8\pm 13,7\%$. При максимальной радикальности операции выживаемость без прогрессирования в течение 66 месяцев составила $84,1\pm 8,5\%$. В результате субтотальной резекции высокодифференцированных ОГМ 10-месячная безрецидивная выживаемость в течение 16 месяцев зарегистрирована на уровне $77,8\pm 13,9\%$.

При анапластических опухолях на фоне адьювантного лечения радикальность хирургического вмешательства не обладала столь существенным влиянием на продолжительность жизни. При низкодифференцированных ОГМ у детей после тотальной резекции во время общая выживаемость в течение первого года составила $84,6\pm 10\%$, а шестилетнее выживание отмечалось на уровне $17,9\pm 11,3\%$. В группе пациентов с анапластическими ОГМ после операций, завершенных при наличии остаточной опухоли, общая выживаемость обладала аналогичными показателями. В этом случае 13-месячная общая выживаемость составила $76,9\pm 6,5\%$, а шестилетняя – $8,3\pm 4,2\%$.

Вместе с тем, КЖ больных с низкодифференцированными ОГМ после лечения при тотальном удалении опухолевой ткани было выше. После тотальной резекции опухолевой ткани хорошее КЖ наблюдалось у $42,9\%$ больных, неудовлетворительное – у $28,6\%$. Субтотальное удаление анапластических новообразований позволило достичь высоких показателей КЖ лишь у $14,3\%$ пациентов, неудовлетворительное КЖ регистрировалось у 25% детей ($p<0,05$). Напротив, при высокодифференцированных новообразованиях КЖ не зависело в значительной мере от наличия остаточной опухоли.

Показатели выживаемости и КЖ при низкодифференцированных ОГМ зависели также от размеров новообразования ($p<0,05$). Общая выживаемость при небольших анапластических ОГМ в течение 28 месяцев составила $75\pm 10,6\%$, а выживание в течение шести лет отмечено в $37,5\pm 12,4\%$ случаев. После резекции гигантских ОГМ данный показатель в течение года зарегистрирован на уровне $77,8\pm 13,9\%$, трехлетняя общая выживаемость – $34,5\pm 12,3\%$. Изучение катамнеза после удаления небольших низкодифференцированных ОГМ свидетельствовало о хороших показателях КЖ у 50% детей. При гигантских новообразованиях только у $11,1\%$ пациентов отмечено высокое КЖ, а неудовлетворительное – в $33,3\%$ случаев.

При высокодифференцированных новообразованиях КЖ также определялось размерами новообразования. После удаления опухолей небольших размеров хорошее КЖ отмечено у $84,6\%$ больных, а при ОГМ гигантских размеров – только у 50% . Однако на продолжи-

тельность жизни после удаления размеры высокодифференцированных ОГМ существенно не влияли, а гораздо большее значение имела радикальность операции.

Результаты лечения ОГМ у детей показало значительное влияние на дальнейшее КЖ степени компенсации пациента. Выполнение операции при компенсированном состоянии ребенка с ОГМ сопровождалось в дальнейшем хорошими показателями КЖ у 73,1% пациентов, а при наличии умеренных клинических проявлений хорошее КЖ регистрировалось у 71,9%. В группе детей, поступивших в стационар с выраженными клиническими проявлениями, хорошее КЖ отмечено только у 29,6% больных. При выполнении оперативного вмешательства при декомпенсированном состоянии ребенка с ОГМ неудовлетворительное КЖ в отдаленном периоде выявлялось у 54,5% детей.

При анапластических ОГМ фактором, резко ухудшающим прогноз и показатели выживаемости, являлся отказ от проведения химиолучевого лечения. Без проведения адъювантного лечения 13-месячная выживаемость при низкодифференцированных ОГМ составила $25 \pm 5,1\%$, а выживаемость без прогрессирования заболевания в течение 11 месяцев – только $16,7 \pm 4,8\%$. При применении лучевой терапии после удаления анапластических ОГМ общая выживаемость в течение одного года составляла $81 \pm 6,8\%$, трехлетняя – $44 \pm 9,1\%$, а в случаях, когда радиотерапия была дополнена химиотерапией, у $66,6 \pm 19,2\%$ пациентов отмечалась выживаемость в течение 26 месяцев, а у $44,4 \pm 14,1\%$ – в течение 47 месяцев.

Выводы

К моменту установления диагноза ОГМ компенсированное состояние сохраняется менее чем у 1/3 (28,5%) детей, а средняя длительность заболевания составляет 11,2 месяца.

Более чем в 2/3 случаев (72,3%) к моменту установления диагноза опухоли имеют большие или гигантские размеры, что ограничивает проведение их тотального удаления.

Послеоперационная летальность при ОГМ у детей в регионе составляет 5,8%. После резекции супратенториальных опухолей летальность 5,3%, а при опухолях ЗЧЯ – 6,1%.

Только у 52,1% детей с ОГМ можно говорить о хорошем КЖ после удаления опухоли. Показатели КЖ после резекции низкодифференцированных новообразований значительно ниже, что во многом определяется проведением химиолучевого лечения.

Наиболее неблагоприятные течение заболевания и низкие показатели выживаемости наблюдаются у детей с глиобластомами и анапластическими эпендимомы. Важным фактором, позволяющим повысить показатели выживаемости детей с анапластическими ОГМ, является применение химиолучевого лечения после операции и удаление опухолей небольших размеров. При высокодифференцированных ОГМ прослеживается отчетливое повышение показателей выживаемости при возрастании радикальности хирургического вмешательства.

Показатели КЖ детей с низкодифференцированными ОГМ повышаются при возрастании радикальности оперативного вмешательства. Напротив, при ОГМ низкой степени анаплазии значимого влияния радикальности хирургической операции на КЖ не наблюдается.

Важным фактором, определяющим КЖ детей с ОГМ после лечения является степень компенсации пациента к моменту диагностики заболевания и оперативного вмешательства.

Представленные результаты получены в рамках выполнения Ульяновским государственным университетом государственного задания Минобрнауки России.

Список литературы

1. Балязин И.В. Качество и продолжительность жизни больных со злокачественными глиомами больших полушарий головного мозга при различных вариантах комплексного лечения с использованием методов химиотерапии на аутологических средах / И.В. Балязин, Д.П. Атмачиди, С.Э. Кавицкий и соавт. // Поленовские чтения: Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2009. – С. 253-254.
2. Кобяков Г.Л. Новые возможности химиотерапии в лечении первичных злокачественных опухолей головного мозга / Г.Л. Кобяков, А.Н. Коновалов, В.А. Лошаков и соавт. // Комбинированное лечение опухолей головного мозга: Материалы Рос. конф. – Екатеринбург, 2004. – С. 53-54.
3. Орлов Ю.А. Эффективность лечения опухолей головного мозга у детей/ Ю.А. Орлов // Нейрохир. и неврол. дет. возраста. – 2002. - № 2. – С. 53-63.
4. Петролай И.Б. Структура опухолей головного мозга у детей / И.Б. Петролай, К.Н. Кириченко, Н.Б. Коршунов // Проблемы нейрохирургии. – СПб., 2000. – С. 184.
5. Чудакова И.В. Качество жизни больных опухолями головного мозга / И.В. Чудакова, В.Н. Григорьева, С.Б. Рогожкин // Поленовские чтения: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2007. – С. 225-226.
6. Bauman G.S. Conventional radiation / G.S. Bauman, D.A. Larson // Neurooncology. Essentials. – New York, 2000. – Ch. 16. – P. 169-182.
7. Cartensen H. A report of nine newborns with congenital brain tumors / H. Cartensen, M. Juhler, L. Bogesrov et al. // Child's nerv syst. – 2006. – Vol. 22. – P. 1427-1431.
8. Di Rocco F. Endoscopic biopsy interpretation difficulties in a congenital diffuse intracranial teratoma / F. Di Rocco, Y. Novaka, H. Hamada et al. // Child's nerv syst. – 2006. – Vol. 22. – P. 84-89.
9. Epstein F. Practical decisions in the treatment of pediatric brain stem tumors/ F. Epstein, S. Constantini // Pediatr. Neurosurg. – 1996. – Vol. 24. – P. 24-34.

10. Sutton L.N. Quality of life of adults survivors of germinomas treated with craniospinal irradiation / L.N. Sutton, J. Radcliffe, J. Goldwein et al. // Neurosurgery. – 1999. – Vol. 45, № 6. – P. 1292-1298.

Рецензенты:

Белоногов Н.И., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Мидленко В.И., д.м.н., зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.