

УДК 616.831-006-053.2.37

Орлов Ю.А.¹, Шаверский А.В.¹, Свист А.А.¹, Михалюк В.С.¹, Зябченко В.И.¹, Малышева Т.А.², Черненко О.Г.², Довженко С.П.²

¹ Отдел нейрохирургии детского возраста, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

² Отдел нейропатоморфологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Особенности супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей головного мозга у детей младшего возраста

Вступление. Супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли (сПНЭО) являются высоко злокачественными новообразованиями, прогноз более неблагоприятный по сравнению с таковым при медуллобластоме. Представлен ретроспективный анализ результатов лечения в клинике детей в возрасте до 3 лет с сПНЭО.

Материалы и методы. С 1998 по 2009 г. в клинике лечили 20 детей в возрасте до 3 лет с сПНЭО, в том числе 10 мальчиков и 10 девочек, что составило 4,6% всех детей этого возраста с установленным диагнозом опухоли головного мозга в указанный период.

Результаты. Тотальное удаление опухоли произведено 6 (30%) больным, субтотальное — 6 (30%), частичное — 6 (30%). У 2 пациентов проведена биопсия. Послеоперационная летальность составила 22%. В 9 (45%) наблюдениях опухоль классифицирована как церебральная нейробластома, в 1 (5%) — церебральная ганглионейробластома. Опухолевые клетки в спинномозговой жидкости обнаружены в 11,8% наблюдений, метастазирование в другие отделы головного мозга диагностировано в 15%, экстракраниальное метастазирование — у 2 больных. У 11 (73,3%) пациентов проведена химиотерапия, у 3 (20%) — лучевая терапия. Катамнез, составивший от 1 года до 7 лет, известен у 86,7% пациентов. Медиана выживаемости — 42 мес; показатели выживаемости в течение 2 и 5 лет — соответственно 61,5 и 15,4%; частота рецидивов — 20%.

Выводы. сПНЭО у детей возникают относительно редко, это одни из наиболее злокачественных опухолей головного мозга. Включение в комплекс лечения химиотерапии способствует увеличению показателей выживаемости. Для улучшения результатов лечения детей по поводу сПНЭО необходим дальнейший поиск эффективного комплекса комбинированного лечения таких опухолей, особенно у детей младшего возраста.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, хирургическое лечение, химиотерапия, дети младшего возраста.

Вступление. Супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли (сПНЭО) составляют менее 1% опухолей головного мозга у детей [1, 2]. Они характеризуются содержанием низкодифференцированных нейроэпителиальных клеток, обладающих высокой скоростью митоза, агрессивностью роста, высокой частотой метастазирования по ликворным путям. Это значительно более агрессивное новообразование, чем субтенториальные опухоли эмбрионального типа (например, медуллобластома). Относительно недавно установлено, что сПНЭО отличаются от медуллобластом более неблагоприятным прогнозом, молекулярной генетикой, их следует рассматривать отдельно [3]. По данным литературы, установлена четкая зависимость частоты сПНЭО от возраста и пола больных [4]. Мальчики болеют чаще, чем девочки, у девочек результаты лечения лучше [5–7]. Пик диагностирования сПНЭО приходится на возраст 3 года, в 66% наблюдений опухоли выявляют у детей в возрасте до 5 лет [4]. Прогноз этих опухолей в течение длительного времени был крайне неблагоприятным, однако внедрение комплексного комбинированного лечения позволило улучшить показатели выживаемости больных [8].

Материалы и методы исследования. С 1998 по 2009 г. в отделе нейрохирургии детского возраста наблюдали 20 детей младшего возраста с сПНЭО. Эти опухоли составили 4,6% всех гистологически верифицированных опухолей у детей младшего возраста. В период исследования по поводу сПНЭО

в клинике лечили 52 ребенка разного возраста, что составило 1,4% всех верифицированных опухолей в детской популяции. Детей младшего возраста было 38,5% всех детей с сПНЭО. Пик обнаружения сПНЭО приходится на возраст 3 года.

Мальчиков и девочек было поровну (по 10), преобладание пациентов мужского пола, как при медуллобластомах, при сПНЭО не наблюдали. Самый младший ребенок был в возрасте 1 мес.

Результаты и их обсуждение. У 60% пациентов длительность заболевания от появления первого симптома до госпитализации составила 1 мес и менее. Симптомы сПНЭО зависели от локализации опухоли. При расположении очага в полушариях большого мозга возможны судороги, нарушение сознания, повышение внутричерепного давления, моторный дефицит. Наличие супраселлярных очагов проявлялось зрительными и/или эндокринными нарушениями.

У 12 (60%) детей отмечены признаки внутричерепной гипертензии, стато-координаторные нарушения обнаружены у 8 (40%), гемипарез — у 7 (35%), тонико-клонические судороги — у 3 (15%). Острота зрения не нарушена в 14 (70%) наблюдениях, слепота с одной стороны обнаружена у 2 (10%) детей с нейробластомой зрительных нервов. Двухсторонний амавроз выявлен у 3 (15%) младенцев с базальными примитивными опухолями. Изменения на глазном дне выявлены в 55% наблюдений.

Компьютерная томография (КТ) применена в 19 (95%), магниторезонансная томография (МРТ)

— в 18 (90%), и нейросонография (НСГ) — в 4 (20%) наблюдениях. По данным КТ определяли объемное образование повышенной плотности, обычно больших размеров, которая гетерогенно усиливалась после введения контрастного вещества. У 10 (50%) больных обнаружена киста, у 5 (25%) — сопутствующая гидроцефалия, у 1 (5%) — кальцификат.

По данным МРТ определяли хорошо ограниченный гетерогенный гипоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях. При T2-взвешенных изображениях визуализировался гиперинтенсивный гетерогенный сигнал. Диаметр опухолей в среднем 6,3 см (рис. 1).

Мультифокальное поражение головного мозга диагностировано у 2 (10%) больных, обнаружены 2–4 очага. В 13 (65%) наблюдениях опухоль занимала несколько отделов большого мозга, чаще всего лобную и височную доли. Опухоль смещала срединные структуры и/или распространялась на противоположную сторону. Преимущественно в лобной области новообразование локализовалось в 15 (75%) наблюдениях, в височной доле — в 3 (15%), распространялось в теменную долю и область мозолистого тела — в 2, врастало в прозрачную перегородку и затылочную долю — по одному наблюдению. Учитывая размеры опухоли и ее способность к инвазивному росту, говорить о локализации образования в проекции определенной анатомической структуры мозга можно условно, злокачественная опухоль значительно изменяла расположение сосудов головного мозга, системы желудочков и других структур. В одном наблюдении диагностирована нейробластома интраорбитальной части зрительного нерва, в одном — опухоль зрительного нерва с распространением на половину хиазмы.

Удаление опухоли является основным методом лечения сПНЭО, тактика операции зависит от локализации, размеров опухоли и состояния больного. Оперативное лечение проведено всем детям. Тотальное удаление опухоли выполнено у 6 (30%), субтотальное — у 6 (30%), частичное — у 6 (30%) пациентов, у 2 — проведена биопсия. Опухоли имели обильное кровоснабжение, поэтому часто их удаление сопровождалось значительным кровотечением, так, в 15 (83,3%) наблюдениях кровопотеря превышала 500 мл, что расценено нами как осложнение оперативного вмешательства. Объем удаления опухоли во многом зависел от ее размеров, распространения в срединные структуры головного мозга, а также объема интраоперационной кровопотери и возраста пациента. Если во время первичной операции тотальное удаление считали невозможным без риска возникновения стойкого неврологического дефицита или возможности летального исхода, выполняли субтотальное или частичное удаление опухоли.

После операции основной задачей было восполнение кровопотери и нормализация водно-электролитного баланса. Послеоперационные осложнения в основном были обусловлены массивной кровопотерей во время операции.

По данным гистологического исследования сПНЭО диагностирована у 10 (50%) больных, у 9 (45%) — опухоль классифицирована как церебральная

нейробластома, у 1 (5%) — церебральная ганглионейробластома.

В целях выявления метастазирования после операции детям проводили МРТ головного и спинного мозга с внутривенным усилением и цитологическое исследование спинномозговой жидкости. Опухолевые клетки обнаружены у 2 (11,8%) больных (у 3 — цитологическое исследование не проводили). Метастазирование в другие отделы головного мозга диагностировано в 3 (15%) наблюдениях. В одном наблюдении мультифокальное поражение головного мозга (нейробластома) диагностировано вместе с очагом в воротах селезенки (M4). Частота метастазирования на момент операции по поводу сПНЭО составила 31,8%, что значительно больше, чем при медуллобластомах (14,9%). Полученные данные не расходятся с результатами большинства исследований, посвященных эмбриональным опухолям, метастазирование при медуллобластоме составляло 14–43%, при сПНЭО — 5–39% [3, 9].

Послеоперационная смертность в наших наблюдениях 22%. Основной причиной смерти больных было нарушение кровообращения головного мозга в диэнцефально-стволовых отделах на фоне фалькс-тенториального вклинения височной доли и отека гипоталамуса. У 2 детей после операции возникли пневмония и сердечно-легочная недостаточность. Смерть наступила в сроки до 4 сут после операции. Летальный исход наблюдали при значительной кровопотере — от 1000 до 2000 мл и гигантских размерах опухоли, в среднем диаметр 7,5 см. Без оперативного вмешательства умер ребенок с гигантской кистозной сПНЭО после аспирации кистозной жидкости вследствие кровоизлияния в ствол головного мозга.

Катамнез известен в 86,7% наблюдений. Продолжительность наблюдения от 1 года до 7 лет, в среднем 32 мес, медиана общей выживаемости составила 42 мес.

В различные сроки после операции (от 2 до 7 лет) умерли 4 детей, у всех смерть обусловлена продолжением ростом опухоли. В отдаленном периоде качество жизни было удовлетворительным (75–50 баллов) у 7 (53,8%) пациентов, плохим (45–30 баллов) — у 6 (46,2%).

В течение 1 года жили 13 (100%) пациентов, 2 лет — 8 (61,5%), 3 лет — 4 (30,7%), 5 лет — 2 (15,4%), 7 лет — 1 (7,7%).

После удаления опухоли детей направляли к онкологу для продолжения лечения. Адъювантную терапию детям проводили по протоколу, утверж-

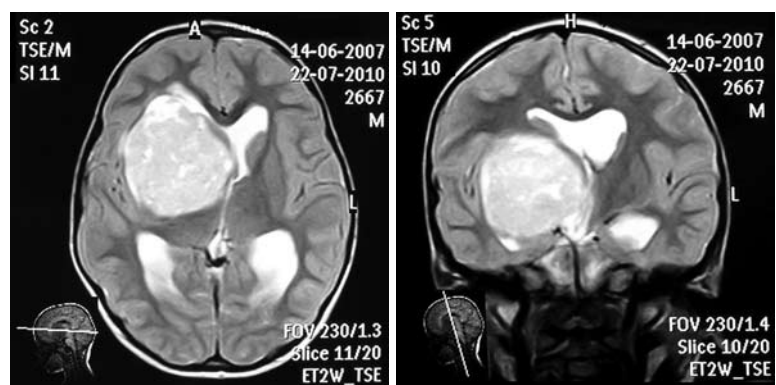


Рис. 1. МРТ ребенка П. до операции.

денному Приказом МЗ України №649 от 28.08.09 «Про затвердження клінічних протоколів лікування дітей з солідними новоутвореннями». Хіміотерапія проведена 11 (73,3%) больним в відповідності з протоколом «НІТ 2000». Курс лучової терапії применен у 3 (20%) дітей (всім больним проведена хіміотерапія). Після проведення хіміотерапії и/или лучової терапії больних наблюдали нейрохірург и онколог, периодически проводили нейровизуалізующие исследования. Всем пациентам повторяли МРТ головного и спинного мозга через 2 мес, когда можно уже достоверно оценить степень радикальности удаления опухоли (рис. 2).

Рецидив опухоли возник в 6 наблюдениях, в среднем через 2,9 года после первой операции и курса химиотерапии. У 4 больных обнаружен локальный продолженный рост опухоли, у 2 — метастазирование в суб-супратенториальные отделы головного мозга. У 3 (16,7%) детей выполнено повторное удаление опухоли по поводу ее продолженного роста. Во время повторного вмешательства осуществлено субтотальное удаление опухоли, все дети умерли в сроки до 1 года после повторной операции.

У большинства пациентов рецидив сПНЭО локальный, частота метастазирования составила 5–39% [3]. Рецидивирование заболевания, прогрессирование или метастазирование характерны для сПНЭО. При локальных рецидивах и больших метастазах возможна повторная операция, что способствует увеличению показателей общей выживаемости и не сопровождается повышением летальности. Также используют локальную радиохимию и высокодозную химиотерапию.

Выводы. сПНЭО у детей младшего возраста возникают относительно редко, это одна из наиболее

злокачественных опухолей головного мозга. Результаты хирургического лечения сПНЭО нельзя считать удовлетворительными. Послеоперационная летальность составляет 22%, продолжительность жизни пациентов в среднем 32 мес. Включение в комплекс лечебных мероприятий лучевой и химиотерапии способствует увеличению показателей выживаемости. Необходим дальнейший поиск эффективного комплекса комбинированного лечения сПНЭО, особенно у детей младшего возраста.

Список литературы

- Berger M. Medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors / M. Berger, L. Magrassi, R. Geyer // Brain Tumors. An Encyclopedic Approach; eds. A.H. Kaye, E.R. Laws Jr. — Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995. — P.561–574.
- Rosemberg S. Epidemiology of pediatric tumors of the nervous system according to the WHO 2000 classification: a report of 1.195 cases from a single institution / S. Rosemberg, D. Fujiwara // Child's Nerv. Syst. — 2005. — V.21, N11. — P.940–944.
- Molecular genetics of supratentorial primitive neuroectodermal tumors and pineoblastoma / M.H. Li, E. Bouffet, C.E. Hawkins [et al.] // Neurosurg. Focus. — 2005. — V.19. — P.1–17.
- Prognosis factors in children with supratentorial (nonpineal) primitive neuroectodermal tumors. A neurosurgical perspective from the Children's Cancer Group / A. Albright, J. Wisoff, P. Zeltzer [et al.] // Pediatr. Neurosurg. — 1995. — V.22. — P.1–7.
- Gurney J.G. CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms / J.G. Gurney, M.A. Smith, G.R. Bunin // Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995, National Cancer Institute, SEER Program; eds. L.A.G. Ries, M.A. Smith, J. G. Gurney [et al.]. — Bethesda: NIH Publ., 1999. — P.99–4646.
- Incidence and trends in pediatric malignancies medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: a SEER update / D. McNeil, T. Cote, L. Clegg, L. Rorke // Med. Pediatr. Oncol. — 2002. — V.39. — P.190–194.
- Influence of a child's sex on medulloblastoma outcome / M. Weil, K. Lamborn, S. Edwards, W. Wara // J.A.M.A. — 1998. — V.279. — P.1474–1476.
- Intensive chemotherapy followed by consolidative myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic cell rescue (AuHCR) in young children with newly diagnosed supratentorial primitive neuroectodermal tumors (sPNETs): Report of the Head Start I and II experience / J. Fangusaro, J. Finlay, R. Spoto [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. — 2008. — V.50, N2. — P.312–318.
- The change in patterns of relapse in medulloblastoma / N. Tarbell, J. Loeffler, B. Silver, [et al.] // Cancer. — 1991. — N68. — P.1600–1604.

Поступила в редакцию 02.11.12

Принята к публикации 09.11.12

Адрес для переписки:

Шаверский Андрей Викторович
04050, Киев, ул. Платона Майбороды, 32
Институт нейрохирургии
им. акад. А.П. Роговца НАМН Украины,
Отдел нейрохирургии детского
возраста
e-mail: shaversky@hotmail.com

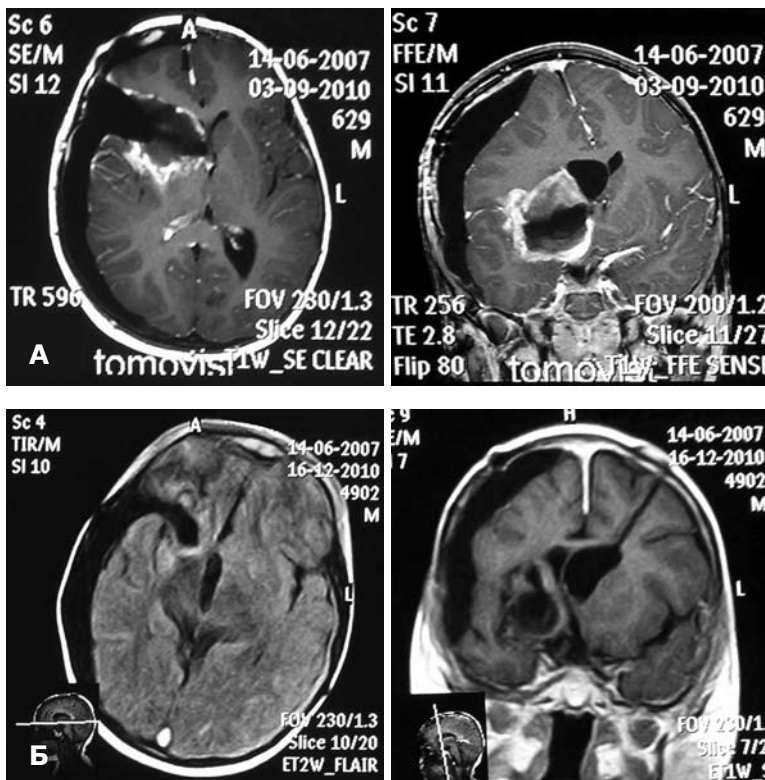


Рис. 2. МРТ ребенка П. А — через 1 мес после операции; Б — через 4 мес после операции.

Орлов Ю.О.¹, Шаверський А.В.¹, Свист А.О.¹,
Михалюк В.С.¹, Зябченко В.І.¹, Малишева Т.А.²,
Черненко О.Г.², Довженко С.П.²

¹ Відділ нейрохірургії дитячого віку, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділ нейропатоморфології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Особливості супратенторіальних примітивних нейроектодермальних пухлин головного мозку у дітей молодшого віку

Вступ. Супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини (сПНЕП) є високо злоякісними новоутвореннями, їх прогноз більш несприятливий у порівнянні з таким при медулобластомі. Представлений ретроспективний аналіз результатів лікування у клініці дітей віком до 3 років з сПНЕП.

Матеріали і методи. З 1998 по 2009 р. у клініці лікували 20 дітей віком до 3 років з приводу сПНЕП, у тому числі 10 хлопчиків і 10 дівчаток, що становило 4,6% усіх дітей цього віку з встановленим діагнозом пухлини головного мозку у зазначений період.

Результати. Тотальне видалення пухлини виконане у 6 (30%) хворих, субтотальне — у 6 (30%), часткове — у 6 (30%), у 2 — проведена біопсія. Післяопераційна летальність становила 22%. У 9 (45%) спостереженнях пухлина класифікована як церебральна нейробластома, в 1 (5%) — церебральна гангліонейробластома. Пухлинні клітини у спинномозковій рідині виявлені в 11,8% спостережень, метастазування в інші відділи головного мозку діагностоване у 15%, екстраневральне — у 2. В 11 (73,3%) пацієнтів проведена хіміотерапія, у 3 (20%) — променева терапія. Катамнез, що склав від 1 року до 7 років, відомий у 86,7% пацієнтів. Медіана виживання становила 42 міс; показники виживання протягом 2 і 5 років — відповідно 61,5 і 15,4%, частота рецидивів — 20%.

Висновки. сПНЕП у дітей виникають відносно рідко, це одні з найбільш злоякісних пухлин головного мозку. Включення в комплекс лікування хіміотерапії сприяє збільшенню показників виживання. Для покращення результатів лікування дітей з приводу сПНЕП необхідний подальший пошук ефективного комплексу комбінованого лікування цих пухлин, особливо у дітей молодшого віку.

Ключові слова: пухлини головного мозку, супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини, хірургічне лікування, хіміотерапія, діти молодшого віку.

Надійшла до редакції 02.11.12
Прийнята до публікації 09.11.12

Адреса для листування:
Шаверський Андрій Вікторович
04050, Київ, вул. Платона Майбороди, 32
Інститут нейрохірургії
ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України,
Відділ нейрохірургії дитячого віку
e-mail: shaversky@hotmail.com

Orlov Yu.A.¹, Shaversky A.V.¹, Svyst A.A.¹,
Mykhalyuk V.S.¹, Zybchenko V.I.¹, Malysheva
T.A.², Chernenko O.G.², Dovzhenko S.P.²

¹ Department of Pediatric Neurosurgery, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov NAMS Ukraine, Kiev, Ukraine

² Neuropathomorphology Department, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov NAMS Ukraine, Kiev, Ukraine

Features of supratentorial primitive neuroectodermal tumors in young children

Introduction. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors (sPNET) are highly malignant neoplasms with much more worse prognosis than at medulloblastomas. A retrospective analysis of treatment in the clinic of children under 3 years with sPNETs are given.

Materials and methods. In the period from 1998 and 2009 years, 20 children under 3 years with sPNET, there were 10 boys and 10 girls have been treated in the clinic — 4.6% of all infants with brain tumors, diagnosed for that period of time.

Results. Total tumor resection was performed in 6 (30%) patients, subtotal — in 6 (30%), partial — in 6 (30%), in 2 — biopsy was made. Postoperative lethality — 22%. In 9 (45%) observations the tumor was classified as cerebral neuroblastoma, in 1 (5%) — as cerebral ganglioneuroblastoma. Tumor cells in liquor were found in 11.8% cases, metastasis in other parts of the brain — in 15%, extraneural dissemination — in 2 patients. 11 (73.3%) underwent chemotherapy, 3 (20%) — radiation therapy. Follow-up data from 1 year to 7 years are available in 86.7% patients. The median survival was 42 months, 2- and 5-year survival — 61.5 and 15.4% respectively, recurrence rate — 20%.

Conclusions. sPNET in children are relatively rare, they are one of the most malignant brain tumors. Chemotherapy inclusion into complex treatment promotes survival prolongation. To improve results of treatment in children with sPNET further search for effective complex of combined treatment of such tumors is required, especially in young children.

Key words: brain tumors, supratentorial primitive neuroectodermal tumors, surgery, chemotherapy, young children.

Received November 2, 2012

Accepted November 9, 2012

Address for correspondence:

Andey Shaversky
04050, 32 Platon Mayboroda st, Kiev, Ukraine
Institute of Neurosurgery
named after acad. A.P. Romodanov NAMS Ukraine,
Department of Pediatric Neurosurgery
e-mail: shaversky@hotmail.com