

## НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В НЕЙРООНКОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

*Е.В. Карпухин, В.И. Данилов, В.С.Иванов, А.Г.Алексеев, Б.Ю.Пашаев, Р.Э.Шаммасов,  
Э.В.Кумирова, Е.И.Низамутдинова, С.В.Петров, В.С.Сирина*

*Детская республиканская клиническая больница (главврач — канд. мед. наук Е.В.Карпухин)  
МЗ РТ, кафедра неврологии и нейрохирургии ФПДО (зав. — проф. В.И.Данилов) Казанского  
государственного медицинского университета, Республиканский клинический онкологический  
диспансер (главврач — докт. мед. наук Р.Ш.Хасанов) МЗ РТ, г. Казань*

В лечении больных с опухолями центральной нервной системы (ЦНС) основополагающими являются следующие принципы: 1) ранняя, на этапе клинической субкомпенсации, неинвазивная диагностика опухолевого процесса; 2) стремление к тотальному удалению опухоли с сохранением функций неповрежденных структур мозга, соблюдение принципа разумного радикализма для обеспечения последующего высокого качества жизни; 3) комплексное лечение опухолей ЦНС с использованием адьювантной (в случае тотального удаления) или лечебной (при наличии опухолевой ткани) химио-лучевой терапии.

Гистологический тип опухоли не уточнялся у больных в случаях отказа родителей от операции или направления детей на хирургическое лечение в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко (Москва).

У 86,6% больных были опухоли нейроэпителиальной ткани. Из числа верифицированных гистологических типов чаще встречались астроцитомы низкой степени анаплазии (21,9%), медуллобластомы (17,3%), краниофарингиомы (9,5%). У 58,2% больных опухоли головного мозга располагались субтенториально, у 16,5% - в хиазмально-селлярной области, у 61,4% - вблизи от средней

**Заболееваемость первичными опухолями ЦНС в РТ**

Годы	Всего	%	Опухоли головного мозга	Опухоли спинного мозга	Заболееваемость на 100 тыс. детского населения	Численность детс- кого населения
1995	19	14,5	19	0	2,23	853223
1996	17	13,0	17	0	2,02	839848
1997	18	13,7	18	0	2,18	823968
1998	21	16,0	21	0	2,62	802891
1999	23	18,3	21	2	2,96	776294
2000	32	24,4	31	1	4,28	747661
Итого	130	100,0	127	3		

Реализация перечисленных выше принципов лечения нейроонкологических больных невозможна без использования новых медицинских технологий.

В настоящей работе обобщен опыт использования новых медицинских технологий в детской нейроонкологии. Проанализированы диагностика и лечение 130 пациентов с опухолями ЦНС, находившихся на лечении в ДРКБ МЗ РТ с 1996 г. по 2000 г. Все больные — жители Республики Татарстан.

Данные таблицы отражают тенденцию к росту заболеваемости первичными опухолями ЦНС среди детского населения РТ. Подавляющее большинство составляют больные с опухолями головного мозга.

линии мозга. Опухоли спинного мозга (у 3 девочек) локализовались интрамедуллярно. В одном наблюдении гистологический тип опухоли не был установлен, у 2 других — выявлены анапластическая астроцитома и глиобластома.

Таким образом, морфологические варианты, возрастная и половая структура пациентов существенно не отличались от литературных данных [1, 3, 4, 5].

Больные основной группы (88) поступили на стадии грубых клинических проявлений, 24 — на стадии клинической декомпенсации и лишь 18 — на стадии умеренных клинических проявлений.

Несмотря на доступность в Татарстане современных неинвазивных методов

исследования, подавляющее число больных было госпитализировано на стадиях декомпенсации с развернутой клинической картиной. Это свидетельствует о неверном представлении о вариантах клинического течения опухолей мозга и недостаточной онкологической настороженности неврологов, педиатров, эндокринологов и офтальмологов.

Для нейровизуализации были использованы рентгеновский компьютерный томограф "Хреева Toshiba" (Япония), магнитно-резонансный томограф "МК1-Toshiba" (Япония) с напряженностью магнитного поля 0,5 Тесла. Обследование с их помощью позволяет провести как нозологическую, так и топическую диагностику. РКТ и МРТ дают характеристику перифокальных изменений (отек, его выраженность), наличие и величину дислокации мозга, что важно для выбора адекватной тактики лечения больного. При необходимости выполняется серийная ангиография. Возможности современных методов нейрорадиологии позволяют оптимально определить показания и противопоказания к хирургическим пособиям.

Было прооперировано 88 детей. В НИИ нейрохирургии им.акад. Н.Н.Бурденко РАМН переведено 20 пациентов с опухолями ствола и краниофарингиомой с тампонадой III желудочка для хирургического лечения. В 19 наблюдениях родители отказались от операции. У 27 детей было выполнено тотальное удаление опухоли, у 23 — субтотальное, у 6 — частичное; одному больному произведена биопсия опухолевой ткани. Ликворошунтирующие операции проводились 31 ребенку. Следует отметить, что в первые годы работы опухоль задней черепной ямки в сочетании с окклюзионной гидроцефалией считали показаниями к шунтирующей операции с целью нормализации ликворного давления и улучшения общего состояния больного. Однако ряд грозных осложнений (верхнентенториальное вклинение, интратуморальное кровоизлияние, опасность метастазирования в случае злокачественной опухоли по шунту) побудили пересмотреть это положение.

В настоящее время резекцию опухоли выполняют в первые 24—72 часа после госпитализации больного и терапии дексаметазоном из расчета 20 мг/кг·сут. При наличии или угрозе гипертензион-

но-гидроцефального криза проводится наружный вентрикулярный дренаж.

Дренирование осуществляют в течение первых суток на показателях ликворного давления от 250 до 300 мм водн. ст., затем при 170 — 200 мм водн. ст. При отсутствии необходимости в наружном дренаже при поступлении больных в клинику эта манипуляция выполняется в день операции. При умеренной гидроцефалии и наличии кисты опухоли наружное дренирование не проводят.

В послеоперационном периоде дренирование продолжают 72 часа для санации ликвора и мониторинга внутричерепного давления (ВЧД). Затем дренажную трубку перекрывают на 48 часов и при отсутствии нарастания ВЧД удаляют. Однако при увеличении интракраниальной гипертензии эту манипуляцию продолжают еще 48 часов. Повышение ВЧД после окклюзии дренажной системы является показанием к вентрикулперитонеальному шунтированию.

Для удаления опухоли выбирают оптимальное положение больного с обязательной жесткой фиксацией головы с помощью скобы Майфилда. После вскрытия твердой и арахноидальной оболочек проводят цитологический анализ ликвора из большой цистерны. Опухоль удаляют используя операционный микроскоп (Karl Zeiss) и микрохирургическую технику с целью уменьшения операционной травмы и достижения максимальной радикальности вмешательства.

Анестезиологическое пособие заключается в тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола — фентанила. Проводится интраоперационный мониторинг, включающий ЭКГ, неинвазивное и инвазивное измерение АД с катеризацией a.radialis, пульсоксиметрию, измерение базальной температуры, ЦВД и по показаниям мониторинг ВЧД, капнометрию. Применяются кровосберегающие технологии — гиперовемическая делюция с использованием гидроксипропилкрахмала (инфукол).

В качестве метода, уменьшающего опасность развития венозной воздушной эмболии при нейрохирургических операциях в положении сидя, нами используются интраоперационная эхокардиоскопия (ЭхоКС) и перемежающийся ручной турникет яремных вен. Интраоперационный кардиомониторинг проводят на сканере "Carasee SSA-220A" фирмы "Toshiba" секторным датчиком 3,75 мГц в реальном масштабе времени (β-режим) парастернальным, апикальным и субкостальным доступами.

На этапе удаления опухоли осуществляют гистологическую и цитологическую экспресс-диагностику ткани опухоли, содержимого опухолевой кисты, цереброспинальной жидкости. В конце первых суток после оперативного вмешательства для оценки радикальности удаления опухоли и выявления ранних послеоперационных осложнений всем пациентам выполняют нейровизуализацию — РКТ и/или МРТ.

В зависимости от результатов гистологического исследования опухолевой ткани определяют дальнейшую тактику, обосновывают показания к химио-лучевой терапии. Гистологическую и имму-

ногистохимическую диагностику осуществляют в Республиканском онкологическом диспансере. В затруднительных случаях консультируются в НИИ нейрохирургии им.акад. Н.Н.Бурденко (Москва).

На этапе химио-лучевого лечения исследуют вентрикулярный и люмбальный ликвор на цитосине через 14 дней после операции и костный мозг для оценки распространенности опухолевого процесса. Выполняют МРТ головного и спинного мозга в процессе лечения, лекарственный мониторинг цитостатических препаратов, вводимых парентерально и интравентрикулярно через резервуар Оммайя, определяют опухолевые маркеры (хорионический гонадотропин, альфа-фетопротеин) в крови и ликворе, позволяющие при секретирующих герминомах пинеальной области исключить оперативное удаление опухоли и начать полихимиотерапию (ПХТ).

В последние два десятилетия прогресс в детской онкологии связан, в первую очередь, с интервенционным использованием цитостатических препаратов. С начала 90-х годов в отделении онкогематологии ДРКБ успешно проводилась интенсивная терапия гемобластозов и солидных опухолей. Накопленный опыт, современное оснащение больницы позволили использовать отработанные подходы комплексной интенсивной терапии в лечении детей с опухолями ЦНС. С 1996 г. в отделении онкогематологии были госпитализированы больные с опухолями ЦНС для последующих этапов комплексного лечения больных — химиотерапевтического и лучевого.

С 1996 по 2000 г. 50 больных с опухолями ЦНС получили комплексное лечение в условиях отделения онкогематологии. Общее состояние онкологического больного определяли по шкале Карновского. Для оценки эффекта химиотерапии использовали 4 градации, рекомендованные комитетом экспертов ВОЗ: полная регрессия — исчезновение всех поражений, частичная регрессия — большее или равное 25% уменьшение размеров опухоли, стабилизация болезни — отсутствие объективных изменений либо изменение размеров опухоли в пределах 25%, прогрессирование болезни — увеличение объема опухоли на 25% и более.

Стадию заболевания медуллобластомы определяли в соответствии с классификацией Чанга. Для оценки излечения использовали показатель выживаемости. Учитывали опыт ведущих онкогематологических центров в лечении опухолей ЦНС, использовали стандартные отработанные режимы лучевой и химиотерапии.

Лучевую терапию осуществляет в Республиканском клиническом онкологическом диспансере на кобальтовом аппарате "Агат Р-1" и линейном ускорителе "8Б 20" специально подготовленный лучевой терапевт. Известна эффективность химиотерапии в лечении медуллобластомы, при ее рецидивах у детей в возрасте до 3 лет (когда необходимо отсрочить проведение краниоспинального облучения), в группе детей с остаточной опухолью после операции или с метастазированием медуллобластомы в другие отделы нервной системы, при астроцитарных опухолях высокой степени злокачественности, глиобластомах, герминогенных опухолях, опухолях сосудистого сплетения.

В лечении медуллобластом использовали программу Н1Т (Kuhl J. et al., 89-91-2000). Протокол

предусматривает 2 основные ветви терапии в зависимости от группы риска (стадии заболевания, радикальности операции, возраста). Первая ветвь "Сэндвич-схема" включает высокодозную предлучевую химиотерапию, далее облучение по радикальной программе (краниоспинальное + локально на очаг), вторая ветвь — это "поддерживающая схема": облучение по радикальной программе (краниоспинальное + локально на очаг) и далее постлучевая среднетазовая химиотерапия. "Сэндвич-схема" предусматривает последовательное цикловое применение прокарбазина (Н1Т-88/89), вепезида (150 мг/м<sup>2</sup> в 4—6-е дни), ифосамида/месна (3 г/м<sup>2</sup> в 1—3-и дни), высокие дозы метотрексата/СР N2 (5 г/м<sup>2</sup>), цитозара (400 мг/м<sup>2</sup>) и цисплатина (40 мг/м<sup>2</sup> в 1—3-и дни) с повторением этого цикла через 2 недели. При наличии метастазирования, в соответствии с протоколом, на фоне интенсивной химиотерапии проводили дополнительное интравентрикулярное введение метотрексата в резервуар Оммайя и гиперфракционированный режим облучения, позволяющий увеличивать дозу лучевой терапии на очаг до 72 Гй.

Для детей в возрасте до 3 лет использовали программу Н1Т-SKK'92 с введением метотрексата интравентрикулярно через резервуар Оммайя. Этот протокол исключает краниоспинальное облучение пациента.

Лечение глиом низкой степени злокачественности зависит от их локализации. Полушарные и мозжечковые опухоли часто удаётся резецировать тотально. Рецидивы после полного хирургического удаления редки. Поэтому химиотерапию использовали только при прогрессирующих дифференцированных глиомах или при невозможности проведения лучевой терапии у маленьких детей. Выживаемость пациентов при лечении глиом ствола мозга невысока. Имеющиеся данные не показывают выраженного эффекта ПХТ в этой ситуации [3, 5]. Больным этой группы назначали изолированную лучевую терапию на головной мозг и ложе опухоли в стандартных режимах.

Для лечения астроглиальных опухолей используется так называемая РСУ схема. Высокая эффективность этого режима, по данным литературы [3, 5, 6], зарегистрирована в 60—80% случаев у больных с олигодендроглиальными опухолями. В качестве второй линии терапии данных опухолей применяется препарат имозоломид (тимодал), эффективный также при лечении анапластической астроцитомы. В рамках кооперированного исследования совместно с НИИ детской гематологии (Москва) по этим схемам лечили 2 больных.

Показатель пятилетней выживаемости больных с эпендимомы, перенесших только операции, составляет 5—21%. Послеоперационная лучевая терапия существенно улучшает результаты, при этом пятилетняя выживаемость достигает 40—50%. Послеоперационное облучение использовалось при первичном лечении пациентов с анапластическими эпендимомы, за исключением детей самого раннего возраста. У больных данной возрастной категории для отсрочки лучевой терапии применяли поддерживающую схему химиотерапии по протоколу Н1Т в стандартном режиме.

Для лечения герминогенных опухолей используем 2 основных протокола: MAKEI, SIOP CNS

ГСТ, которые предполагают начало ПХТ без нейрохирургического вмешательства при выявлении опухолевых маркеров в сыворотке крови и ликворе (ХГЧ и альфа-фетопротеин). В случае несекретирующих опухолей диагноз герминогенной опухоли пинеальной области подтверждается гистологической верификацией с помощью стереотаксической или открытой биопсии опухоли. При негерминозных опухолях из зародышевых клеток добавление ПХТ с включением цисплатина позволяет надеяться на улучшение результатов по сравнению с результатами одного облучения.

Для лечения опухолей сосудистого сплетения (папилломы, анапластическая папиллома, карцинома), которые встречаются достаточно редко и составляют 0,5% от всех опухолей ЦНС, также разработан протокол (СРТ-2000) с использованием химиотерапевтических агентов. Ранее терапевтическим стандартом при карциноме сосудистого сплетения являлась лучевая терапия после операции. Однако данный алгоритм лечения ограничен для детей в возрасте до 3 лет. Терапевтические подходы учитывают степень злокачественности опухоли сосудистого сплетения, степень радикальности оперативного вмешательства, ответ на химиотерапию, наличие метастазов на момент первичной диагностики. Данный протокол использован в лечении одного больного с анапластической хориондпапилломой.

Пациентам с краниофарингиомами лучевую терапию назначали в случае остаточной опухоли после операции и/или при ее прогрессировании.

Побочные эффекты цитостатических препаратов и лучевой терапии являются серьезным ограничением в достижении максимального лечебного действия химиотерапии. Оценка токсичности эметической, гематологической, гепатотоксичности, нефротоксичности, нейротоксичности выполняется в соответствии со стандартными критериями ВОЗ. При проведении ПХТ наблюдались следующие виды побочных эффектов и осложнений: лейкопения, анемия, тромбоцитопения различной выраженности и длительности, тошнота и рвота, нефротоксические эффекты в виде снижения почечной функции, а также возможного развития геморрагического цистита, гепатотоксические эффекты функционального характера, повышение уровня билирубина и сывороточных аминотрансфераз, кардиотоксические эффекты функционального характера вплоть до развития кардиомиопатии (оцененных с помощью ЭКГ и ЭХО-КГ), алопеции обратимой и необратимой, септические осложнения на фоне агранулоцитоза, инфицирование вирусами гепатита, геморрагический синдром на фоне тромбоцитопении, нейротоксические эффекты (токсическая энцефалопатия, полинейропатия), а также поздние осложнения (вторичные опухоли, нарушения функции половых желез).

Для предупреждения и купирования токсичности противоопухолевых препаратов использованы группа антиэметиков — блокаторы серотонина (навобан, зофран, латран, эмесет и др.), стимуляторы гемопоэза (нейпоген, граноцит, эритропоэтин), хемопротекторы (лейковорин, месна), антибиотики, различные средства симптоматической терапии, заместительная терапия по показаниям (компоненты крови).

По нашему мнению, условия многопрофильной больницы являются оптимальными для организации всесторонней помощи онкологическим больным. Лечение осуществляется координированной группой специалистов — терапевтов и хирургов, заинтересованных в клинической помощи пациентам с опухолями ЦНС. Необходимо отметить творческое сотрудничество врачей клиники с центральными институтами России. В лечении больных с опухолями ствола мозга, краниофарингиомами используется уникальный опыт НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко (Москва), куда детей с этими опухолями переводят для оперативного пособия. Посредством Интернета проводятся консультации больных, согласуется тактика лечения пациентов.

Использование современных технологий привело к тому, что дети с опухолями ЦНС получили адекватную медицинскую помощь с достижением оптимальных результатов лечения. Внедрение в практику новых эффективных технологий способствует существенному прогрессу в лечении детей с опухолями ЦНС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зозуля Ю.А., Пацко Я.В., Никифорова А.Н. // Вопр. нейрохир. -1998. -№ 3. - С.50-54.
2. Марченко С.В. Комплексное лечение злокачественных глиом головного мозга: Аәй дәд. әәһ. ...әәй ә. і әә. і әә. - СПб. , 2001.
3. Поддубная И.В. // Совр. онкол. - 2002.- №1. - С.12-15.
4. Ярцев В.В., Коршунов А.Г., Непомнящий В.П. // Вопр. нейрохир. -1997. -№2. -С.9-13.
5. Fernbach D.J., Vietti T.J. // Clin. pediatr. oncol. - 1991. -Vol.17.-P.1-10.
6. Hoffman H.J. et al. // J. Neurosurg. -1992. -Vol.76. -P.47-52.

Поступила 15.12.02.

#### NEW MEDICAL TECHNOLOGIES IN PEDIATRIC NEUROONCOLOGY

*E.V. Karpukhin, V.I. Danilov, V.S. Ivanov, A.G. Alekseev, B.Yu. Pashaev, R.Z. Shammassov, E.V. Kumirova, E.I. Nizamutdinova, S.V. Petrov, V.S. Sirina*

#### S u m m a r y

The experience of treatment of children with tumors of central nervous system in the Children Republic Clinical Hospital of Ministry of Health Tatarstan Republic for 1995—2000 is presented. The analysis of results of the diagnosis and treatment of 130 patients is carried out. The growth of disease incidence for the period under observation is revealed. It is concluded that the use of current technologies makes it possible to achieve optimal treatment results in such patients.