

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 23.10.2020
Принята к печати 02.02.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-66-74

Хориоидкарцинома у детей

Э.Ф. Валиахметова^{1, 2}, Л.И. Папуша¹, А.В. Санакоева¹, Л.В. Шишкина², О.И. Быданов¹, Г.А. Новичкова¹, С.К. Горелышев², А.И. Карачунский¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

Хориоидкарцинома (ХК) представляет собой редкую, агрессивную опухоль головного мозга у детей с низкими показателями выживаемости. В настоящее время не существует определенной оптимальной стратегии лечения этого новообразования. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование были включены больные с верифицированным диагнозом «хориоидкарцинома» в возрасте от 0 до 18 лет в период с 01.01.2009 по 31.12.2019. Всего было зарегистрировано 32 пациента. Медиана возраста составила 2,65 года, 93,5% ХК локализовались в боковых желудочках. Метастазы на момент постановки диагноза были обнаружены в 21,8% случаев, 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) у детей с метастазами была ниже, чем у пациентов без метастазов: $29 \pm 17\%$ и $49 \pm 12\%$ соответственно. В нашей когорте полное удаление опухоли было выполнено 65,6% пациентов. Пятилетняя БСВ у пациентов с полным удалением ХК была выше по сравнению с детьми, которым было выполнено субтотальное и частичное удаление опухоли ($63 \pm 13\%$, $12 \pm 11\%$ и 0% соответственно). К тому же общая выживаемость (ОВ) была немного выше у тех, кому было выполнено полное удаление опухоли, по сравнению с субтотальным и частичным удалением ($74 \pm 12\%$, $67 \pm 16\%$ и 0% соответственно). Из 32 детей с ХК программную химиотерапию (ХТ) получили 15 детей, непрограммную ХТ – 17, 5-летняя БСВ у пациентов, получивших программную и непрограммную ХТ, составила $79 \pm 11\%$ и 0% соответственно ($p = 0,0006$), 5-летняя ОВ у пациентов, получивших программную и непрограммную ХТ, составила $93 \pm 7\%$ и $36 \pm 14\%$ соответственно ($p = 0,0054$).

Ключевые слова: хориоидкарцинома, опухоли сосудистого сплетения, дети, химиотерапия, хирургия

Валиахметова Э.Ф. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 66–74. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-66-74

Choroid plexus carcinoma in children

A.F. Valiakhmetova^{1, 2}, L.I. Papusha¹, A.V. Sanakoeva¹, L.V. Shishkina², O.I. Budanov¹, G.A. Novichkova¹, A.I. Karachunskiy¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow

Choroid plexus carcinomas (CPCs) are rare pediatric tumors with a generally poor prognosis. Currently there is no definite optimal treatment strategy for this neoplasm. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. This study included patients with a verified diagnosis of CPC at the age 0 to 18 years in the period from 01.01.2009 to 31.12.2019. A total of 32 patients were registered. The median age was 2.65 years; 93.5% of CPCs were localized in the lateral ventricles. Initial metastases were found in 21.8% of cases; 5-year event-free survival (EFS) in children with metastases was lower than in those who did not have metastases $29 \pm 17\%$ and $49 \pm 12\%$. In our cohort, gross total resection (GTR) was performed in 65.6% of patients. The five-year EFS in patients with complete CPC removal was higher than in patients who underwent subtotal and partial resection ($63 \pm 13\%$, $12 \pm 11\%$, and 0% , respectively). In addition, overall survival (OS) was slightly higher in those who underwent GTR compared with subtotal and partial resection ($74 \pm 12\%$, $67 \pm 16\%$, and 0% , respectively). Of the 32 children with CPCs, 15 children received program chemotherapy, 17 non-program chemotherapy, 5-year EFS in patients who received program and non-program chemotherapy was $79 \pm 11\%$ and 0% , respectively ($p = 0.0006$), 5-year OS in patients who received program and non-program chemotherapy was $93 \pm 7\%$ and $36 \pm 14\%$ ($p = 0.0054$).

Key words: choroid plexus carcinoma, choroid plexus tumors, children, chemotherapy, surgery

Valiakhmetova A.F., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (1): 66–74. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-66-74

Контактная информация:

Валиахметова Эндже Фаварисовна, младший научный сотрудник отдела оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, врач-детский онколог 1-го нейрохирургического отделения ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: andgeval@gmail.com

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 23.10.2020

Accepted 02.02.2021

Correspondence:

Andge F. Valiakhmetova, a junior researcher at the Department of Treatment Optimization for CNS Tumours, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, a pediatric oncologist at the 1st Department of Neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: andgeval@gmail.com

Хориоидкарцинома (ХК) – это крайне редкое новообразование, являющееся злокачественным вариантом опухолей сосудистого сплетения (ОСС) головного мозга с агрессивным течением. ОСС составляют 1–4% всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей, ХК составляют от 20 до 40% всех ОСС в этой возрастной

группе [1]. ХК классифицируется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. как новообразование III степени злокачественности и характеризуется высокой клеточностью, потерей папиллярного роста, некрозами и инвазией в паренхиму головного мозга [2]. ХК чаще всего встречается у пациентов младше 3 лет и располагается в

желудочках головного мозга [3]. Метастатическое поражение при ХК встречается в 20–70% случаев. Влияние метастатического поражения на выживаемость при ХК изучено плохо: есть авторы, продемонстрировавшие ее плохое прогностическое значение, однако есть работы, не подтвердившие влияние метастазов на выживаемость пациентов с ХК [4, 5].

Редкость ХК практически исключает проведение рандомизированных клинических исследований в целях определения оптимальной стратегии терапии. Существующие методы лечения преимущественно основаны на результатах проспективного международного исследования CPT-SIOP-2000, в которое вошли 34 ребенка с ХК [6]. Лечение ХК состоит из максимально возможного хирургического удаления опухоли с последующей адъювантной терапией, включающей химиотерапию (ХТ) и лучевую терапию (ЛТ). Степень резекции является основным прогностическим фактором. Wolff и соавт. в своем метаанализе подчеркнули важность радикальной резекции опухоли, 2-, 5- и 10-летняя общая выживаемость (ОВ) у пациентов с ХК составила 72%, 41% и 35% соответственно [4]. Ретроспективные анализы предполагают увеличение выживаемости у пациентов с ХК при проведении ЛТ, но роль ее всегда обсуждается с учетом отдаленных последствий на развитие головного мозга у младенцев и детей младшего возраста, которые составляют большинство пациентов с ХК [7]. Роль ХТ в лечении ХК остается предметом дискуссий. Редкость ХК создает проблемы для изучения эффективности различных препаратов. На сегодняшний день нет ни определенной эффективной схемы ХТ, ни международного проспективного исследования по оценке эффективности и токсичности различных комбинаций цитостатиков, применяемых при ХК [8–10]. Из-за отсутствия стандартных схем лечения ХК почти все опубликованные на сегодняшний день метаанализы фокусируются только на том, была ли ХТ эффективной, не сообщая, какие цитостатики или комбинации использовались [11, 12].

В отечественной литературе нет обобщенных данных, посвященных лечению ХК. С 2009 г. совместными усилиями научных сотрудников отделения детской нейрохирургии №1 НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко и отдела нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева была собрана и пролечена большая для данной нозологии группа больных. В настоящей работе представлены результаты ретроспективного анализа исходов терапии и выживаемости у детей с ХК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением

ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Пациентов включали в анализ при условии их соответствия следующим критериям:

- гистологический диагноз ХК на основании критериев, изложенных в классификациях ВОЗ опухолей ЦНС (2007, 2016 гг.) [2, 13];
- возраст – от 0 до 18 лет;
- период лечения с 2009 по 2019 г.;
- наличие информированного согласия пациента и/или его родителей/опекунов на проведение данного исследования.

Лечение

Хирургическое удаление

Хирургическое удаление опухоли было первым этапом лечения во всех случаях. Объем оперативного удаления оценивали по протоколу операции и послеоперационной компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии (таблица 1). Контрольную послеоперационную МРТ или КТ выполняли в интервале 24–72 ч после операции в связи с тем, что в течение 48 ч после операции накопление контрастного вещества неопухолевой тканью происходит в наименьшей степени, так как гематоэнцефалический барьер поврежден минимально. В более позднем послеоперационном периоде происходит накопление гемосидерина в зоне хирургического вмешательства, и оценка объема оперативного удаления усложняется. Даже в течение этого промежутка времени возможно возникновение ложноположительного контрастного усиления в зоне операции вследствие наличия гемостатического материала, поэтому всегда требуются референс-пересмотр инициальной послеоперационной визуализации совместно специалистом по лучевой диагностике и нейрохирургом, тщательное изучение протокола операции и последующее обсуждение на нейроонкологической междисциплинарной конференции.

Адъювантное лечение

Всем пациентам с ХК вне зависимости от радикальности хирургической резекции было рекомендовано адъювантное лечение.

Химиотерапия

Официальных общепринятых протоколов для лечения ХК на сегодняшний день нет. Негласным стандартом терапии является ХТ в режиме CarbEV, использовавшаяся в проспективном исследовании CPT-SIOP 2000. В нашем исследовании мы приняли этот режим ХТ как основной или программный, состоящий из этопозида, применяемого внутривенно (в/в) капельно в дозе 100 мг/м² с 1-го по 5-й день блока ХТ, винкристина в дозе 1,5 мг/м² в/в болюсно на 5-й день блока и карбоплатина в дозе 350 мг/м² в/в

капельно во 2-й и 3-й дни блока, и общей продолжительностью от 6 до 12 таких циклов, но не менее 5 циклов ХТ.

В то же время непрограммной ХТ считались либо 2–4 цикла CarbEV, либо режим CysEV, состоящий из этопозида (100 мг/м², 1–5-й дни цикла), винкристина (1,5 мг/м² на 5-й день цикла) и циклофосфида (1000 мг/м², 2–3-й дни цикла), либо альтернирующие циклы CarbEV/CysEV по выше указанным схемам, либо режим с высокодозным метотрексатом 5000 мг/м² в течение 24 ч с лейковорином в течение 42 ч в 1-й, 15-й и 29-й дни, либо режим TMZ-IR (темо-золomid в дозе 150 мг/м² в день в течение 5 дней перорально в сочетании с иринотеканом в дозе 50 мг/м² в день в течение 5 дней).

Лучевая терапия

При ПУ ХК и отсутствии метастазов проводилась локальная ЛТ в средней очаговой дозе (СОД) до 54 Гр, части пациентов было выполнено краниоспинальное облучение (КСО) в СОД 24 Гр (для пациентов младше 3 лет) или 36 Гр (для детей старше 3 лет) с бустом на ложе опухоли в СОД 55 Гр и бустом на метастазы (если они были) в СОД до 49,6 Гр, протонное КСО до СОД 36 Гр с бустом на ложе опухоли в СОД 54 Гр и бустом на метастатические очаги в СОД 49,6 Гр, а также радиохирургия на аппарате гамма-нож.

Таблица 1

Оценка объема операции с помощью нейрохирургического протокола операции (S) и послеоперационного радиологического обследования (R)

Table 1

Estimation of the volume of surgery using the neurosurgical protocol of the operation (S) and postoperative radiological examination (R)

Параметр Parameter	Радиологический R-критерий Radiological R criterion	Хирургический S-критерий Surgical S criterion
ПУ GTR	R0	S0
СУ SR	R0/R1	S1
	R1	S0
ЧУ PR	R2	S0/S1/S2
Биопсия Biopsy	R3	S3
Оценка объема операции по протоколу с помощью S-критерия Estimation of the volume of surgery according to the protocol of the operation using the S criterion		
S0	Полное удаление Gross total resection	
S1	Резидуальная опухоль < 1,5 см ³ , возможна локальная инвазия Residual tumor < 1.5 cm ³ , possible local invasion	
S2	Резидуальная опухоль > 1,5см ³ Residual tumor > 1.5 cm ³	
S3	Большая остаточная опухоль (объем операции – биопсия) Large residual tumor (extent of resection – biopsy)	
Оценка объема операции с помощью КТ/МРТ, выполненных в первые 24–48 ч после операции Assessment extent of resection using CT/MRI performed in the first 24–48 hours after surgery		
R0	Нет признаков опухоли No signs of tumor	
R1	Краевой захват контраста (только в месте операции) Edge capture of paramagnetic (only at the site of removal)	
R2	Видимая остаточная опухоль Visible residual tumor	
R3	Нет значительных изменений по сравнению с дооперационными КТ/МРТ No significant changes compared to preoperative CT/MRI	

Примечание. ПУ – полное удаление; СУ – субтотальное удаление; ЧУ – частичное удаление.
Notes. GTR – gross total resection; SR – subtotal resection; PR – partial resection.

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ R. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. ОВ была рассчитана от даты постановки диагноза до смерти пациента, независимо от ее причин. Бессобытийная выживаемость (БСВ) была рассчитана от даты постановки диагноза до даты события. Событием после постановки диагноза считались рецидив после достижения полного ответа, появление новых или увеличение в размерах уже существующих метастатических очагов, смерть независимо от ее причин. Сравнение времени до события (ОВ, БСВ) в 2 группах выполнялось с использованием log-rank-теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инициальные характеристики

В период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2019 г. 32 пациентам был верифицирован диагноз «хориоидкарцинома». Медиана возраста составила 2,65 года. Среди пациентов мальчиков оказалось немного больше (56,3%), чем девочек (43,7%). У 17 (53%) человек ХК была диагностирована в возрасте до 3 лет. Инициальные клинические характеристики пациентов с ХК представлены в таблице 2.

Локализация опухоли

В 50% случаев ХК локализовались в правом боковом желудочке, в 43,8% – в левом боковом желудочке. В III желудочке локализовалась 1 (3,1%) ХК и еще 1 (3,1%) ХК – билатерально в боковых желудочках.

Морфологическое исследование

При микроскопическом исследовании материала гистологическая картина во всех случаях была представлена фрагментами злокачественной эпителиальной опухоли, характеризующейся инвазивным ростом в ткань мозга, выраженным ядерным и клеточным полиморфизмом, высоким митотическим индексом: более 5 митозов в 10 полях зрения (рисунки 1А), высокой клеточной плотностью, некротическими изменениями (рисунки 1Б) и практически полной утратой папиллярного строения. В ряде случаев папиллярные структуры были сохранены лишь в отдельных фокусах.

Иммуногистохимическое исследование было проведено во всех наблюдениях. Использовалась широкая панель антител для проведения дифференциального диагноза с атипической хориоидпапилломой, атипической тератоид-рабдоидной опухолью, метастатической карциномой, анапластической эпендимомой, глиобластомой и эмбриональными опухолями. Во всех исследованных случаях отмечалась ядерная экспрессия INI 1. На эпителиальную природу опухоли указывала четко выраженная положительная экспрессия эпителиальных маркеров: СК AE1/3 (рисунок 1В), разной степени интенсивности СК7, в единичных наблюдениях – СК20, в ряде наблюдений – слабо выраженная фокальная экспрессия ЕМА (рисунок 1Г). Протеин S100 в отличие от атипических папиллом сосудистого сплетения был выражен значительно слабее. Еще реже обнаруживалась экспрессия GFAP, лишь в единичных случаях. Индекс Ki-67 был более 15%.

Таблица 2
Инициальные клинические характеристики пациентов с ХК

Table 2
Initial clinical characteristics of patients with CPC

Показатель Indicator	n	%	БСВ, % EFS, %	ОВ, % OS, %
Всего Overall	32	100	44 ± 10	66 ± 10
Пол Sex				
Мальчики Boys	18	56,3	38 ± 18	67 ± 15
Девочки Girls	14	43,7	43 ± 13	64 ± 13
Возраст, годы Age, years				
0–2	12	37,5	73 ± 14	83 ± 14
2–5	13	40,6	18 ± 14	69 ± 16
5–10	5	15,7	40 ± 22	30 ± 24
10–15	1	3,1	100	100
15–18	1	3,1	0	0
Локализация опухоли (желудочки головного мозга) Localization of the tumor (ventricles of the brain)				
Правая боковая Right lateral	16	50	44 ± 14	71 ± 12
Левая боковая Left lateral	14	43,8	40 ± 14	60 ± 14
III	1	3,1	100	100
IV	0	0		
Билатеральная боковая Bilateral	1	3,1	100	100
Метастазы Metastasis				
Нет No	25	78,1	49 ± 12	66 ± 11
Есть Yes	7	21,8	29 ± 17	71 ± 17
Объем хирургического удаления Extent of resection				
ПУ GTR	20	65,6	63 ± 13	74 ± 12
СУ SR	10	28,1	12 ± 11	67 ± 16
ЧУ PR	2	6,25	0	0

Notes. CPC – choroid plexus carcinoma; EFS – event-free survival; OS – overall survival

Метастатическое распространение

Обследование в целях исключения метастазов опухоли было проведено всем пациентам с ХК. В нашей когорте метастатическое распространение заболевания в момент постановки диагноза было зарегистрировано у 7 (21,8%) пациентов с ХК, у 25 (78,1%) детей метастазов изначально не было. Однако еще у 7 детей метастазы появились при прогрессии заболевания.

Объем хирургического удаления и локальный контроль

ПУ опухоли было выполнено в 20 (65,6%) случаях, СУ – в 10 (28,1%), ЧУ – в 2 (6,25%). Протонное КСО до СОД 36 Гр с бустом на метастатические очаги было проведено 2 пациентам: 1 в первой линии терапии и 1 при прогрессии заболевания. Локальную ЛТ в СОД 54 Гр на ложе опухоли получили 7 пациентов, все в первой линии и все живы без рецидива на данный момент. КСО в СОД 36 Гр было назначено 10 паци-

ентам: 6 больным в первой линии лечения (2 пациента без метастазов и 4 ребенка с метастатическим поражением ЦНС, 3 пациента погибли: 2 – от прогрессии заболевания, 1 – от осложнений терапии) и 4 – при прогрессии заболевания (3 пациента погибли и 1 был жив в течение 3 лет от постановки диагноза, но катмнез после этого был утерян). КСО в СОД 24 Гр с бустом на ложе опухоли получили 2 пациента: один изначально, второй при рецидиве заболевания (оба пациента были живы в течение 3 лет от момента постановки диагноза, но катмнез после этого был утерян). И оставшейся пациентке была проведена радиохирurgia на аппарате гамма-нож при рецидиве ХК. Всего 22 пациента с ХК получили ЛТ: 15 пациентов в первой линии, 7 – при рецидиве/прогрессии новообразования.

Осложнения хирургического вмешательства

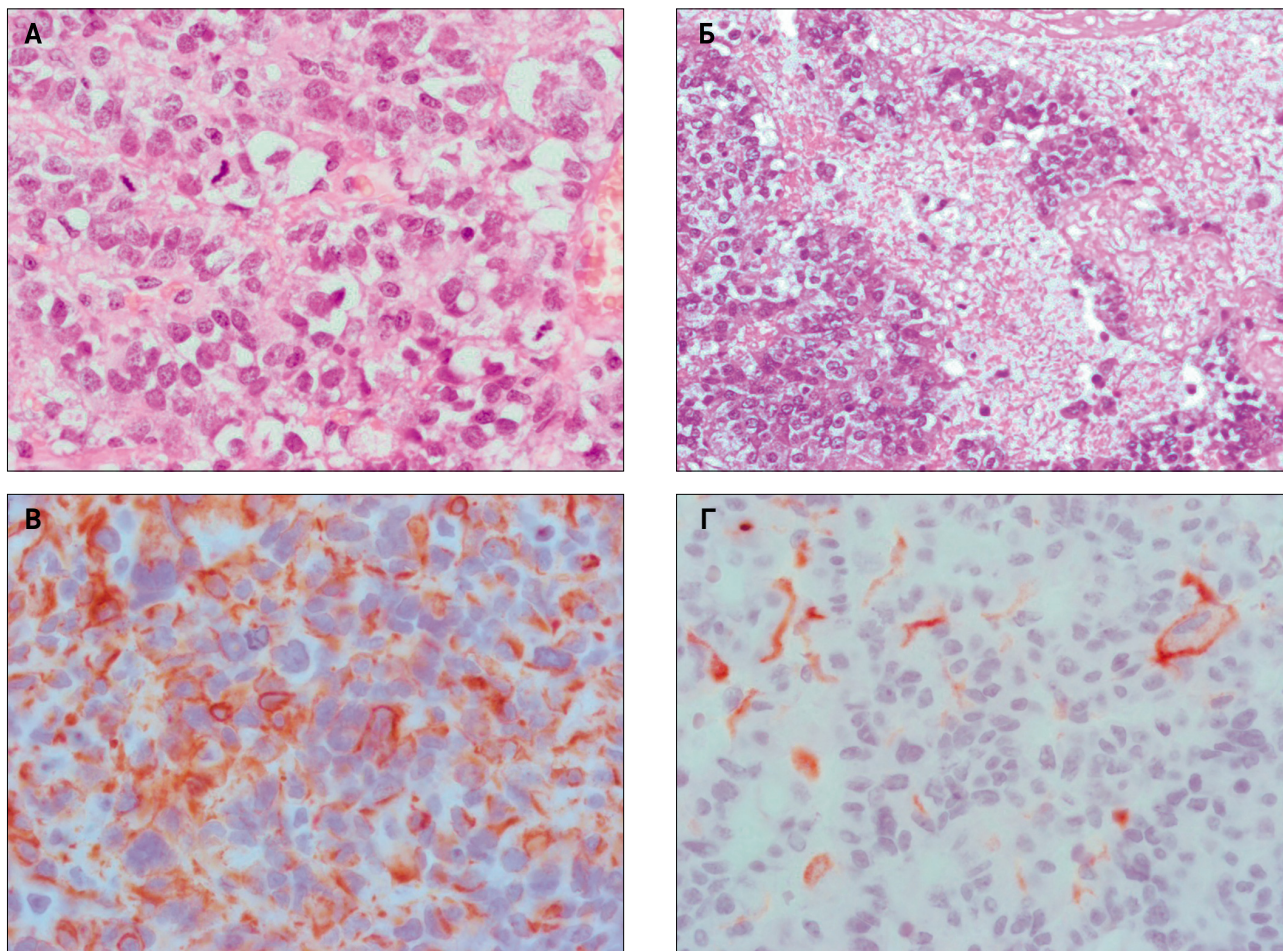
Интраоперационные осложнения, представленные массивной кровопотерей, требующей гемо-

Рисунок 1

А – ХК с выраженным ядерным и клеточным полиморфизмом, высоким митотическим индексом, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; Б – очаги некрозов в ткани опухоли, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. Иммуногистохимическое исследование: В – выраженная экспрессия Pan CK в клетках опухоли, $\times 400$; Г – в незначительной части опухолевых клеток отмечается слабо позитивная фокальная экспрессия ЕМА, $\times 400$

Figure 1

A – choroid plexus carcinoma with nuclear and cellular polymorphism, high mitotic index, H&E, $\times 400$; Б – foci of necrosis in tumor tissue, H&E, $\times 200$. Immunohistochemical study: B – pronounced expression of Pan CK in tumor cells, $\times 400$; Г – an insignificant part of tumor cells has a weakly positive focal expression of EMA, $\times 400$



трансфузии, были у 8 (25%) пациентов. Селективная церебральная ангиография проведена 3 (9,4%) пациентам, только в 1 случае было доступно выполнение суперселективной эмболизации артерий, питающих опухоль.

В раннем послеоперационном периоде осложнения наблюдались у 8 (25%) пациентов. У 2 (6,25%) детей в связи с формированием послеоперационной гематомы в ложе удаленной опухоли потребовались повторные операции. У 4 (12,5%) больных было отмечено появление неврологического дефицита после операции: гемипареза у 2 (6,25%) детей, тетрапареза и бульбарных нарушений у 1 (3,1%), периферического пареза лицевого нерва и бульбарных нарушений у 1 (3,1%). Прогрессирование гидроцефалии в послеоперационном периоде потребовало проведения вентрикулоперитонеального шунтирования (ВПШ) у 3 (9,4%) пациентов.

Выживаемость

Пятилетняя БСВ и ОВ для пациентов с ХК составили $44 \pm 10\%$ и $66 \pm 10\%$ соответственно. У детей, у которых изначально были метастазы, 5-летняя БСВ оказалась ниже, чем у тех, у кого метастазов изначально не было ($29 \pm 17\%$ и $49 \pm 12\%$ соответственно), а ОВ у детей с метастазами на момент постановки диагноза оказалась немного выше, чем у пациентов без метастатического поражения: $71 \pm 17\%$ и $66 \pm 11\%$ соответственно. Пятилетняя БСВ была выше у пациентов с ПУ по сравнению с СУ и ЧУ опухоли ($63 \pm 13\%$, $12 \pm 11\%$ и 0% соответственно) (рисунк 2). К тому же ОВ была немного выше у тех, кому было выполнено ПУ опухоли по сравнению с СУ и ЧУ ($74 \pm 12\%$, $67 \pm 16\%$ и 0% соответственно).

Из 32 детей с ХК программную ХТ получили 15 детей, непрограммную ХТ – 17, 5-летняя БСВ у пациентов, получивших программную и непрограммную ХТ, составила $79 \pm 11\%$ и 0% соответственно ($p = 0,0006$), 5-летняя ОВ у пациентов, получивших программную и непрограммную ХТ, составила $93 \pm 7\%$ и $36 \pm 14\%$ ($p = 0,0054$) (рисунк 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ХК – это редчайшая злокачественная опухоль эпителия сосудистого сплетения, которая составляет 0,3–0,6% новообразований головного мозга среди пациентов всех возрастов [1]. В единственном завершеном и проанализированном проспективном международном исследовании CPT-SIOP-2000 было зарегистрировано всего 34 ребенка с ХК [6], в американском исследовании Head Start с 1991 по 2009 г. – 12 детей с ХК [9], в канадском исследовании с 1990 по 2005 г. – 16 пациентов с ХК младше 36 месяцев [14], а по базе данных эпидемиологического надзора

Рисунок 2

БСВ пациентов с ХК в зависимости от объема оперативного вмешательства

Figure 2

EFS of patients with CPC, depending on the extent of resection

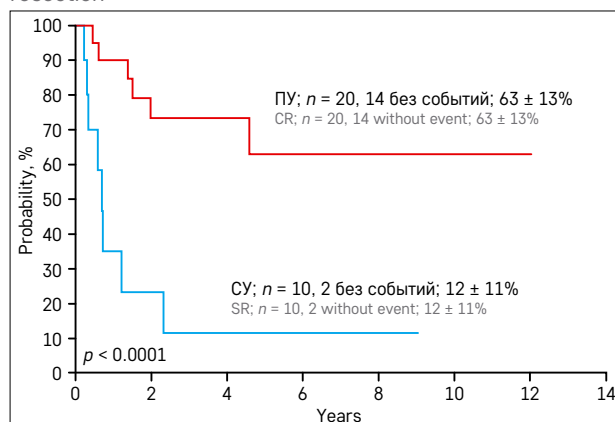
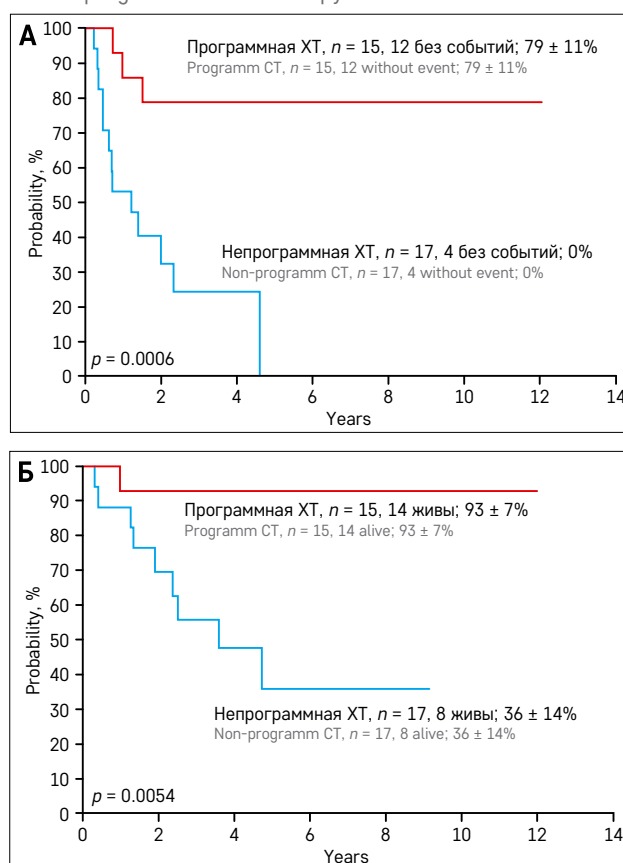


Рисунок 3

БСВ и ОВ пациентов с ХК в зависимости от программной или непрограммной ХТ

Figure 3

EFS and OS of patients with CPC, depending on programm or non-programm chemotherapy



и окончательных результатов (SEER) за период с 1978 по 2009 г., т. е. за 31 год – 120 детей с диагнозом ХК [3]. В нашем исследовании за 10 лет было зарегистрировано 32 пациента с диагнозом ХК, таким образом, наше исследование является вторым по числу пациентов после проспективного исследования CPT-SIOP-2000.

По данным Wrede и соавт., мальчики и девочки заболевают ХК с одинаковой частотой. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 2,2 года [6], по данным Siegfried и соавт., – 2,11 года [10]. В исследовании Bettgowda и соавт. 57% пациентов с ХК были мальчиками [15]. Согласно нашим данным, медиана возраста составила 2,65 года. Среди пациентов оказалось немного больше мальчиков – 56,3%. В работе Cannon и соавт. диагноз ХК до 3 лет был поставлен 51% пациентов [3]. В нашем исследовании у 53% пациентов ХК была диагностирована в возрасте до 3 лет.

Многие работы сообщают о том, что большинство ОСС, в том числе ХК, встречаются в боковых желудочках, согласно данным CPT-SIOP-2000, в боковых желудочках обнаруживалось 88% ХК [6]. В нашем исследовании 93,5% ХК локализовались в боковых желудочках (50% в правом и 43,8% в левом). Интересно отметить, что в исследовании Bettgowda и соавт. не было пациентов с ХК, локализованных в IV желудочке [15], в нашей группе больных также не было ХК IV желудочка.

Внутрижелудочковая локализация, обильное кровоснабжение, часто большой размер опухоли и небольшой общий объем циркулирующей крови у маленьких пациентов делают хирургическое удаление довольно сложной операцией. По данным различных авторов, радикальную резекцию при ХК удается выполнить в 40–71% случаев [6, 11, 15]. В нашей когорте ПУ опухоли было выполнено 65,6% пациентов. Учитывая обильное кровоснабжение, нередко большой объем опухоли, ее резекция может сопровождаться интраоперационными и постоперационными осложнениями. В работе Hosmann и соавт. из 22 детей с ОСС с доступными анестезиологическими протоколами 5 пациентам было проведено интраоперационное переливание крови, из них 2 детям с ХК. Размеры опухоли достоверно не отличались у пациентов, кому было проведено переливание крови, по сравнению с больными без переливания ($p = 0,14$). Осложнения в раннем послеоперационном периоде включали электролитные нарушения ($n = 2$), диплопию ($n = 1$), парез лицевого нерва ($n = 2$), дисфагию ($n = 2$), атаксию ($n = 2$) и эпидуральную гематому, требующую хирургической эвакуации ($n = 1$) [16]. В нашей когорте 8 (25%) из 32 пациентов была выполнена интраоперационная гемотрансфузия, 2 детям в связи с формированием послеоперационной гематомы потребовались повторные операции. У 4 детей в нашей когорте было отмечено появление неврологического дефицита после операции: гемипареза у 2 детей, тетрапареза и бульбарных нарушений у 1, периферического пареза лицевого нерва и бульбарных нарушений у 1 ребенка. В исследовании Hosmann и соавт. отсро-

ченная установка ВПШ после резекции была выполнена 4 (11,1%) пациентам с ОСС, однако авторы не уточняют гистологические варианты опухоли [16]. В работе Zhou и соавт. после операции 5 пациентам с ОСС было выполнено ВПШ, однако это все больные с хориоидпапилломами, детям с атипическими хориоидпапилломами и ХК после операции не потребовалась установка шунта [17]. В нашей работе прогрессирование гидроцефалии в послеоперационном периоде, потребовавшее установки ВПШ, было у 3 пациентов.

Несмотря на все сложности, которые стоят перед нейрохирургами при удалении ХК, степень резекции является основным прогностическим фактором, который оказывает значительное влияние как на БСВ, так и на ОВ [3, 4, 10, 15]. Packer и соавт. обнаружили, что у 80% пациентов с ХК, которым выполнено ПУ, рецидива заболевания не было, в то время как у 83% больных, перенесших СУ, произошел рецидив [18]. По данным Wrede и соавт., 5-летняя БСВ у пациентов с ПУ и СУ ХК составила 58 и 21% соответственно [19]. Wolff и соавт. также отметили, что радикальность резекции является наиболее важной переменной в лечении, влияющей на долгосрочную выживаемость пациентов с ХК. В своем метаанализе авторы подчеркнули, что 5- и 10-летняя ОВ среди пациентов с ХК были 41% и 35% соответственно [4]. В работе Bettgowda и соавт. 71% пациентов с ХК было выполнено ПУ опухоли. Пятилетняя ОВ для пациентов с ХК составила 71% [15]. В нашем исследовании мы также подтвердили, что радикальность резекции влияла как на БСВ, так и на ОВ. Пятилетняя БСВ у пациентов с ПУ ХК была выше по сравнению с больными, которым было выполнено СУ и ЧУ опухоли ($63 \pm 13\%$, $12 \pm 11\%$ и 0% соответственно). К тому же ОВ была немного выше у тех, кому было выполнено ПУ опухоли по сравнению с СУ и ЧУ ($74 \pm 12\%$, $67 \pm 16\%$ и 0% соответственно).

В проспективном исследовании CPT-SIOP-2000 метастазы при ХК были в 21% случаев [6]. В исследовании Siegfried и соавт. метастазы изначально были у 8 (36,36%) из 22 пациентов с ХК [10]. Метастазы на момент постановки диагноза в нашем исследовании были обнаружены в 21,8% случаев. Влияние метастатического поражения на выживаемость при ХК изучено плохо. Bettgowda и соавт. в своей работе предположили, что наличие метастатического поражения было предиктором рецидива, однако после проведения многофакторного анализа авторы выяснили, что гистологический диагноз и радикальная резекция опухоли остаются независимыми факторами, влияющими на выживаемость [15]. Siegfried и соавт. в своей работе показали, что 5-летняя БСВ для ХК без метастазов и с метастазами составила $46,5 \pm 13,8\%$ и 0% соответственно, а 5-летняя ОВ –

82,1 ± 11,7% и 26,3 ± 21,2% соответственно [10]. В нашей работе у детей с инициальным метастатическим распространением ХК 5-летняя БСВ была ниже, чем у тех, у кого метастазов не было: 29 ± 17% и 49 ± 12% соответственно, а ОВ оказалась немного ниже у пациентов без метастатического поражения: 66 ± 11% и 71 ± 17% соответственно.

Редкость ХК делает сравнение и обсуждение ЛТ и ХТ при ХК трудной задачей из-за различных тактик лечения в различные временные промежутки, опыта использования различных схем ХТ исследовательскими группами. В недавно опубликованном обзоре мы подробно обсуждали различные схемы лечения, в том числе ХТ при ХК [20]. Ряд авторов показали, что послеоперационная химиолучевая терапия улучшает показатели ОВ, несмотря на то, что БСВ остается низкой [10, 19], 2-летняя ОВ у пациентов, которым проводилась ЛТ с ХТ составила 63%, только ХТ – 45%, только ЛТ – 32% и у больных без адъювантной терапии – 15% [19]. Wrede и соавт. в метаанализе показали, что ОВ у детей с ХК, получавших ХТ, выше вне зависимости от проведения ЛТ. Также авторы выявили, что при проведении ХТ ОВ выше у больных, не получавших ЛТ, и у пациентов с СУ опухоли. Кроме того, авторы выяснили, что у детей с СУ опухоли более высокая ОВ при проведении ХТ не зависела от ЛТ [19].

По результатам проспективного международного исследования CPT-SIOP-2000, где было 2 рукава рандомизации (CarbEV и CysEV), значительных различий в показателях выживаемости между ними не было, 5-летняя БСВ и ОВ для ХК были 28% и 36% соответственно [6]. Во втором проспективном международном исследовании OCC CPT-SIOP-2009 было 4 химиотерапевтических рукава рандомизации: стандартный рукав А – альтернирующие циклы CarbEV/CysEV, рукав В D-A-CIP – комбинация доксорубина, цисплатина, актиномицина D и винкристина, рукав С М – высокодозный метотрексат, рукав D TMZ-IR – комбинация темозоломида и иринотекана. Исследование было закрыто досрочно из-за недостаточного набора пациентов. Двухлетние ОВ и БСВ для 12 пациентов с ХК, получавших альтернирующие циклы CarbEV/CysEV в рукаве А при медиане наблюдения 1,7 года, составили 78% и 35% соответственно, что оказалось ниже, чем у больных, получавших неальтернирующие циклы CarbEV (от 6 циклов): 76% и 63% соответственно. Основываясь на этих данных,

авторы не рекомендуют применение альтернирующих циклов CarbEV/CysEV для лечения детей с ХК [21].

В нашем исследовании как внутренний стандарт был принят режим ХТ CarbEV, 6–12 циклов, данную схему получили только половина пациентов. Как БСВ, так и ОВ у детей, получивших программную ХТ, оказались статистически значимо выше. Однако необходимо отметить, что пролить свет на данное расхождение в выживаемости поможет только проспективное рандомизированное исследование со стратификацией в зависимости от молекулярно-генетических маркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нам впервые в отечественной литературе удалось собрать и проанализировать данные большой для данной нозологии группы больных. Пациенты проходили лечение в 2 наиболее высокотехнологичных и опытных центрах. Наше исследование подтверждает, что степень резекции является основным прогностическим фактором для пациентов с ХК. Также у детей в нашем исследовании, получавших программную ХТ (режим CarbEV, 6–12 циклов), как БСВ, так и ОВ оказались статистически значимо выше. Нам не удалось организовать проведение программной ХТ всем детям с ХК. Чтобы ответить на вопрос, что явилось причиной расхождения выживаемости между программной и непрограммной ХТ, необходимы концентрация пациентов в наиболее опытных центрах и проведение проспективных клинических исследований со стратификацией в зависимости от молекулярно-генетических маркеров.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Valiakhmetova A.F. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2977-665X>
Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>
Sanakoeva A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5893-0508>
Shishkina L.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7045-7223>
Budanov O.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3232-2322>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Gorelyshev S.K. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0984-2039>
Karachunskiy A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

1. Sun M.Z., Oh M.C., Ivan M.E., Kaur G., Safaee M., Kim J.M., et al. Current management of choroid plexus carcinomas. *Neurosurgical Review*. 2014; 37 (2): 179–92. DOI: 10.1007/s10143-013-0499-1
2. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131 (6): 1–18. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1
3. Cannon D.M., Mohindra P., Gondi V., Kruser T.J., Kozak K.R. Choroid plexus tumor epidemiology and outcomes: implications for surgical and radiotherapeutic management. *J Neurooncol* 2015; 121 (1): 151–7. DOI: 10.1007/s11060-014-1616-x
4. Wolff J.E.A., Sajedi M., Brant R., Coppes M.J., Egeler R.M. Choroid plexus tumours. *Br J Cancer*. 2002; 87 (10): 1086–91. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600609
5. Meyers S.P., Chuang S.H., Pollack I.F., Korones D.N., Zimmerman R.A. Choroid plexus carcinomas in children: MRI features and patient outcomes. *Neuroradiology* 2004; 46 (9): 770–80. DOI: 10.1007/s00234-004-1238-7
6. Wrede B., Hasselblatt M., Peters O., Thall P.F., Kutluk T., Moghrabi A., et al. Atypical choroid plexus papilloma: Clinical experience in the CPT-SIOP-2000 study. *J Neurooncol* 2009; 95 (3): 383–92. DOI: 10.1007/s11060-009-9936-y
7. Wolff J.E.A., Sajedi M., Coppes M.J., Anderson R.A., Maarten Egeler R. Radiation therapy and survival in choroid plexus carcinoma. *Lancet* 1999; 353 (9170): 2126. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)01744-4
8. Gozali A.E., Britt B., Shane L., Gonzalez I., Gilles F., McComb J.G., et al. Choroid Plexus Tumors; Management, Outcome, and Association With the Li–Fraumeni Syndrome: The Children’s Hospital Los Angeles (CHLA) Experience, 1991–2010. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58 (5): 905–9. DOI: 10.1002/pbc
9. Zaky W., Dhall G., Khatua S., Brown R.J., Ginn K.F., Gardner S.L., et al. Choroid Plexus Carcinoma in Children: The Head Start Experience. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (5): 784–9. DOI: 10.1002/pbc.27031
10. Siegfried A., Morin S., Munzer C., Delisle M., Gambart M., Puget S., et al. A French retrospective study on clinical outcome in 102 choroid plexus tumors in children. *J Neurooncol* 2017; 135 (1): 151–60. DOI: 10.1007/s11060-017-2561-2
11. Mallick S., Benson R., Melgand W., Rath G.K. Effect of Surgery, Adjuvant Therapy, and Other Prognostic Factors on Choroid Plexus Carcinoma: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis. *Int J Radiat Oncol* 2017; 99 (5): 1199–206. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.08.012
12. Sun M.Z., Ivan M.E., Oh M.C., Delance A.R., Clark A.J., Safaee M., et al. Effects of adjuvant chemotherapy and radiation on overall survival in children with choroid plexus carcinoma. *J Neurooncol* 2014; 120 (2): 353–60. DOI: 10.1007/s11060-014-1559-2
13. Louis D.N. WHO classification of tumours of central nervous system. In: Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Ellison D.W., Branger F.D., et al. (eds.). *International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research Centre; 2007. 309 p. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4
14. Lafay-Cousin L., Keene D., Carret A., Fryer C., Larouche V., Silva M., et al. Choroid plexus tumors in children less than 36 months: the Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium (CPBTC) experience. *Child’s Nerv Syst* 2011; 27 (2): 259–64. DOI: 10.3171/2010.3.PEDS09354
15. Bettgowda C., Adogwa O., Mehta V., Chaichana K.L., Weingart J., Carson B.S., et al. Treatment of choroid plexus tumors: a 20-year single institutional experience. *Neurosurg Pediatr*. 2012; 14 (11): 871–82. DOI: 10.3171/2012.8.PEDS12132
16. Hosmann A., Hinker F., Dorfer C., Slavic I., Haberler C., Dieckmann K., et al. Management of choroid plexus tumors — an institutional experience. *Acta Neurochir (Wien)* 2019; 161 (4): 745–54. DOI: 10.1007/s00701-019-03832-5
17. Zhou J.W.L., Wang X., Peng J.Y., Ma S.C., Zhang D.N., Guan X.D., et al. Clinical Features and Prognostic Risk Factors of Choroid Plexus Tumors in Children. *Chinese Med J* 2018; 131 (24): 2938–46. DOI: 10.4103/0366-6999.247195
18. Packer R.J., Perilongo G., Johnson D., Sutton L.N., Vezina G., Zimmerman R.A., et al. Choroid plexus carcinoma of childhood. *Cancer* 1992; 69 (2): 580–5. DOI: 10.1002/1097-0142(19920115)69:2<580::AIDCNCR2820690250>3.0.CO;2-0
19. Wrede B., Liu P., Wolff J.E.A. Chemotherapy improves the survival of patients with choroid plexus carcinoma: A meta-analysis of individual cases with choroid plexus tumors. *J Neurooncol* 2007; 85 (3): 345–51. DOI: 10.1007/s11060-007-9428-x
20. Валиахметова Э.Ф., Пануша Л.И., Ясько Л.А., Друй А.Е., Горелышев С.К., Карачунский А.И. Хориоидкарциномы у детей: обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020; 7 (1): 51–61. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-1-51-61
21. Bahar M., Dhir A., Kordes U., Wolff J. Intercontinental multidisciplinary data collection and treatment optimization study for patients with choroid plexus tumor. *Neuro-Oncology* 2015; 17 (suppl 5): v186. DOI: 10.1093/neuonc/nov229.01