

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-33-41

Хориоидпапиллома и атипическая хориоидпапиллома у детей: результаты лечения

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

Опухоли сосудистого сплетения (ОСС) – это редкие новообразования, локализующиеся в желудочках головного мозга и составляющие 2–5% опухолей головного мозга (ОГМ) у детей. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для опухолей центральной нервной системы хориоидпапиллома (ХП) – это доброкачественное новообразование I степени злокачественности, которое составляет 10–20% ОГМ у детей первого года жизни, медиана возраста пациентов с ХП на момент постановки диагноза составляет 3,5 года. Атипическая ХП (АХП) является ОСС II (промежуточной) степени злокачественности, которую официально включили в классификацию ВОЗ в 2007 г. Медиана возраста 0,63 года. В настоящей работе впервые в отечественной литературе проанализированы исходы терапии ХП и АХП на большой когорте пациентов. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В нашем исследовании в период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2019 г. было верифицировано 83 ХП и 37 АХП. Для всех пациентов хирургическое удаление опухоли было первым этапом лечения. У 79 (95,2%) пациентов с ХП и у 32 (86,5%) детей с АХП удалось выполнить радикальную резекцию на первом этапе. У 73,5% детей с ХП и 62,2% пациентов с АХП интра- и послеоперационных осложнений не наблюдалось. Как при ХП, так и при АХП 5-летняя бессобытийная выживаемость у пациентов с полным удалением была статистически значимо выше по сравнению с субтотальным удалением опухоли (100% и 33 ± 27% соответственно для ХП, 94 ± 4% и 25 ± 22% соответственно для АХП) ($p < 0,001$). Химиолучевая терапия была проведена 1 пациентке с ХП и 4 больным с АХП при рецидиве/прогрессии опухоли.

Ключевые слова: опухоли сосудистого сплетения, хориоидпапиллома, атипическая хориоидпапиллома, дети, выживаемость, хирургическое вмешательство

Валиахметова Э.Ф. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 33–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-33-41

Choroid plexus papilloma and atypical choroid plexus papilloma in children: treatment results

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 tumors (CPTs) are rare intraventricular tumors, accounting 2–5% of brain tumors in children. Choroid plexus papilloma (CPP) classified by the World Health Organization (WHO) on the basis of histological criteria as benign tumor (WHO grade I), CPPs accounts for 10–20% of brain tumors during the first year of life, the median age of patients with CPP at the time of diagnosis – 3.5 years. Atypical choroid plexus papilloma (APP) is an intermediate (WHO grade II) tumor which was officially included in the WHO classification in 2007. Median age 0.63 years. In this work, for the first time in the Russian literature, we present the outcomes of CPP and APP therapy in a large cohort of patients. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPHOI. In our study from January 1, 2009 to December 31, 2019, 83 CPP and 37 APP were histologically verified. For all patients, surgical removal of the tumor was the first stage of treatment. In 79 (95.2%) patients with CPP and in 32 (86.5%) children with APP, radical resection was performed at the first stage. In 73.5% of children with CPP and 62.2% of children with APP there was no intra- and postoperative complications. In both CPP and APP, the 5-year EFS in patients with complete resection was statistically significantly higher compared to subtotal tumor resection (100% and 33 ± 27% in CPP, 94 ± 4% and 25 ± 22% for APP) ($p < 0.001$). Chemoradiation therapy was given to 1 patient with CPP, 4 patients with APP with tumor recurrence/progression.

Key words: choroid plexus tumors, choroid plexus papilloma, atypical choroid plexus papilloma, children, survival, surgery

Valiakhmetova A.F., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 33–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-33-41

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 26.04.2021

Принята к печати 20.05.2021

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 NMRCPHOI»

Received 26.04.2021

Accepted 20.05.2021

Correspondence:

Andzhe 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

Хориоидное сплетение (сосудистое сплетение) головного мозга – сосудисто-эпителиальное образование, являющееся производным мягкой мозговой оболочки, которое локализовано во всех 4 желудочках головного мозга за исключением водопровода среднего мозга, затылочных и лобных рогов боковых желудочков, его основной функцией является продукция спинномозговой жидкости. Сосудистое сплетение в норме покрыто однослойным кубическим эпителием – сосудистыми эпэндимоцитами, которые имеют первичные реснички. Считается, что опухоли сосудистого сплетения (ОСС) происходят из клеток-предшественников эпэндимоцитов [1–3], они могут проявлять доброкачественный или злокачественный фенотип. Имеется 1 описание трансформации доброкачественной опухоли в злокачественную [4].

Самым частым вариантом ОСС является папиллома сосудистого сплетения, или хориоидпапиллома (ХП), – доброкачественная опухоль I степени злокачественности (grade I) согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [5]. Заболеваемость этим вариантом ОСС составляет 0,3 на 1 000 000 человек в год, соотношение ХП и злокачественных опухолей эпителия сосудистого сплетения – хориоидкарцином (ХК) (III степень злокачественности, или grade III) составляет 5:1 [6, 7]. ХП составляют 10–20% опухолей головного мозга у детей первого года жизни [6, 7], при этом соотношение мальчиков и девочек составляет 1,2:1 [6]. Средний возраст на момент постановки диагноза – 3,5 года [6]. Существует корреляция между возрастом и локализацией опухоли: более 80% супратенториальных ХП приходится на пациентов младше 20 лет, в то время как инфратенториальные ХП равномерно распределены между всеми возрастными группами. У детей ХП обычно локализуются в боковых желудочках [6].

Атипическая ХП (АХП) является ОСС II (промежуточной) степени злокачественности (grade II). Эту нозологическую форму официально включили в классификацию ВОЗ в 2007 г. [8]. Ее наиболее важной отличительной чертой по сравнению с ХП является повышенная митотическая активность. Согласно данным международного проспективного исследования CPT-SIOP-2000, из 106 зарегистрированных пациентов с ОСС 30 (28,3%) были с АХП, 42 (39,6%) – с ХП и 34 (32,1%) – с ХК. Медиана возраста на момент постановки диагноза при АХП оказалась значительно меньше, чем таковая при ХП и ХК, составив 8 месяцев (для ХП и ХК – 2,3 года) [9]. Все варианты ОСС могут метастазировать, однако с разной частотой, которая зависит от гистологического варианта. Согласно данным CPT-SIOP-2000, изначально метастазы присутствовали у 21%

больных, страдающих ХК, у 17% пациентов с АХП и лишь у 5% – с ХП [9]. Правильная верификация морфологического диагноза ОСС как АХП является важной, потому что при АХП отмечается 5-кратное увеличение 5-летнего риска рецидивов по сравнению с таковым у пациентов с ХП [10].

Для лечения детей с ХП, как правило, бывает достаточно проведения только хирургической операции [7, 11]. Стандартов лечения АХП на сегодняшний день нет, однако большинство авторов согласны с необходимостью выполнения радикальной резекции для локального контроля и увеличения выживаемости [11, 12]. Химиотерапия (ХТ) и/или лучевая терапия (ЛТ) рекомендуются в тех случаях АХП, когда достижение полного удаления опухоли невозможно или при рецидивирующем течении [13].

Несмотря на достаточно большой опыт ведения пациентов с ХП и АХП, в отечественной литературе мало работ, посвященных их лечению. В течение последних 10 лет в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева концентрировались больные с ОСС. В настоящей работе представлен анализ клинических параметров и исходов терапии ХП и АХП.

Цель исследования: проанализировать особенности течения и исхода у пациентов с ХП и АХП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Пациентов включали в анализ при условии их соответствия следующим критериям:

- гистологический диагноз ХП, АХП устанавливался на основании критериев, изложенных в классификациях ВОЗ опухолей ЦНС 2007 и 2016 гг. [5, 8]:

- диагноз ХП (grade I) выставлялся в случае, если при световой микроскопии обнаруживалась опухоль, состоящая из гипертрофированных ворсинок различной формы и величины, покрытых цилиндрическим эпителием, расположенных на базальной мембране, покрывающей папиллярную и васкуляризованную соединительную ткань (рисунки 1А). Митозы отсутствуют или очень редки (менее 1 в 20 полях зрения), часты многочисленные петрификаты, отек стромы и скопление макрофагов;

- диагноз АХП (grade II) выставлялся в том случае, если обнаруживалась опухоль, обладающая характеристиками папилломы сосудистого сплетения с повышенной митотической активностью, и в которой отсутствуют критерии для карциномы сосудистого сплетения. АХП харак-

теризуется ворсинчатой структурой, может быть отмечена тенденция к редукции ворсин с появлением солидных клеточных полей (рисунки 1Б, В). Кроме того, диагноз АХП (grade II) выставлялся в тех случаях, когда опухоль имела морфологическое строение папилломы сосудистого сплетения (grade I) и в ее ткани насчитывалось 2 фигуры митоза или более в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа. Также при микроскопическом исследовании АХП могут обнаруживаться такие характеристики, как повышенная плотность расположения клеточных элементов, ядерный полиморфизм, нечеткое папиллярное строение или очаги некроза (рисунки 1Б);

- возраст от 0 до 18 лет;
- период лечения с 2009 по 2019 г.;
- подписанное информированное согласие пациента и/или его законного представителя на проведение данного исследования.

Лечение

Хирургическое удаление

Оценка радикальности хирургической операции подробно изложена в нашей работе, посвященной ХК [14].

Лучевая терапия/химиотерапия

Хориоидпапиллома

Во всех случаях ХП радикальное хирургическое удаление было единственным методом лечения. В случаях невозможности выполнения радикального хирургического вмешательства с первого раза и продолженного роста остаточной опухоли было рекомендовано повторное хирургическое вмешательство,

если это позволяла локализация новообразования. В 1 случае, когда выполнение радикального удаления остаточной ХП было сопряжено с рисками глубокого неврологического дефицита, была проведена радиохирurgia на аппарате «Гамма-нож».

Атипичическая хориоидпапиллома

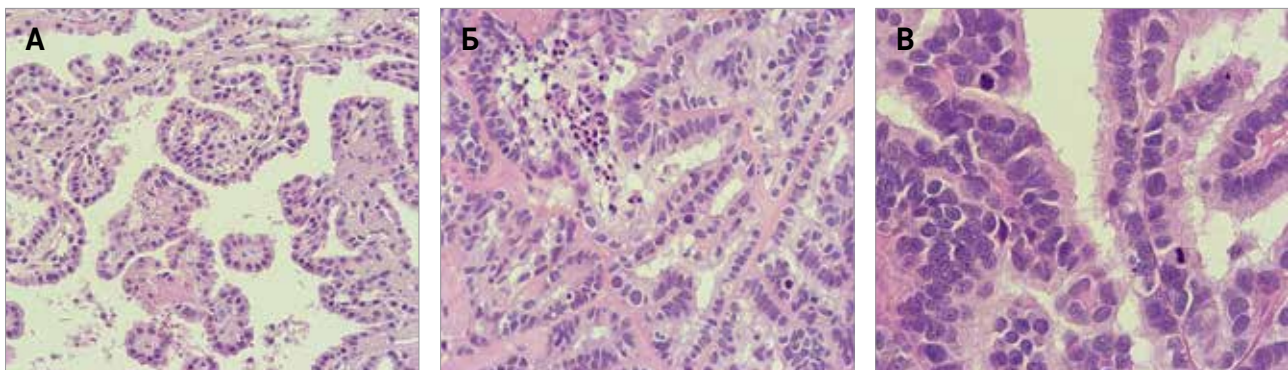
Для локального контроля над АХП, как и в случаях ХП, как правило, было достаточно радикального хирургического удаления. В случаях субтотального удаления опухоли пациенты были на динамическом наблюдении. При продолженном росте остаточной опухоли проводилось повторное хирургическое вмешательство, и сразу после удаления была рекомендована ХТ (2 цикла CarbEV, состоящих из этопозиды, применяемого внутривенно капельно в дозе 100 мг/м² в 1–5-й дни, винкристина в дозе 1,5 мг/м² внутривенно болюсно на 5-й день и карбоплатина в дозе 350 мг/м² внутривенно капельно во 2-й и 3-й дни) с последующей радикальной резекцией. При локальном рецидиве АХП выполнялось повторное хирургическое удаление в объеме радикальной резекции. В случаях, когда выполнение радикального удаления остаточной АХП не было возможным, рекомендовалась либо локальная ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 54 Гр, либо ХТ (CarbEV или CysEV, состоящий из этопозиды в дозе 100 мг/м² в 1–5-й дни цикла, винкристина в дозе 1,5 мг/м² на 5-й день цикла и циклофосфамида в дозе 1000 мг/м² во 2–3-й дни цикла) с последующей локальной ЛТ. При рецидивах АХП с метастатическим поражением ЦНС терапия ничем не отличалась от таковой при ХК и состояла из ХТ (CarbEV или CysEV) с последующим краниоспинальным облучением в

Рисунок 1

А – ХП, × 200. Окраска гематоксилином и эозином: гипертрофированные сосудистые ворсины, выстланные одним слоем кубического эпителия; Б – АХП, × 200. Окраска гематоксилином и эозином: высокая клеточная плотность и полиморфизм ядер хориоидального эпителия, видны фигуры митозов, очаг некроза (в центре препарата); В – АПХ, × 400. Окраска гематоксилином и эозином: полиморфизм и гиперхроматоз ядер, высокий митотический индекс

Figure 1

А – choroid plexus papilloma (CPP), × 200. Haematoxylin and eosin stained section: hypertrophied vascular vessels, sent by a single layer of cuboidal epithelium; Б – atypical choroid plexus papilloma (APP), × 200. Haematoxylin and eosin stained section: high cell density and pleomorphism of the nuclei choroidal epithelium, visible figures of mitoses, focus of necrosis (in the center of the figure); В – APP, × 400. Haematoxylin and eosin stained section: pleomorphism and hyperchromatosis of nuclei, high mitotic index



СОД 24 Гр с бустом на ложе опухоли до СОД 55 Гр и бустом на метастазы до СОД 49,6 Гр.

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ R. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Общая выживаемость (ОВ) была рассчитана от даты постановки диагноза до смерти пациента независимо от ее причины. 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 причины. Сравнение времени до события (ОВ, БСВ) в 2 группах выполнялось с использованием теста log-rank.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2019 г. было верифицировано 83 ХП и 37 АХП. Клинические характеристики и данные о локализации опухолей приведены в *таблице*. Медиана возраста для детей с ХП составила 1,96 года, для пациентов с АХП – 0,63 года. И ХП, и АХП наиболее часто встречались у детей младше 2 лет: ХП в 42 (50,6%) случаях, АХП в 27 (73%). Наиболее часто ХП и АХП поражали

Таблица

Инициальные клинические характеристики пациентов с ХП и АХП

Table

Initial clinical characteristics of patients with CPP and APP

Параметр Parameter	ХП CPP				АХП APP			
	n	%	БСВ, % EFS, %	ОВ, % OS, %	n	%	БСВ, % EFS, %	ОВ, % OS, %
Всего Overall	83	100	96 ± 2	99 ± 1	37	100	81 ± 7	97 ± 3
Пол Sex								
Мальчики Boys	43	51,8	98 ± 2	98 ± 2	23	62,2	73 ± 11	96 ± 4
Девочки Girls	40	48,2	95 ± 4	100	14	38,8	92 ± 8	100
Возраст, годы Age, years								
0–2	42	50,6	95 ± 4	98 ± 2	27	73	92 ± 5	96 ± 4
2–5	12	14,5	100	100	5	13,5	53 ± 25	100
5–10	7	8,4	100	100	1	2,7	0	100
10–15	15	18,1	92 ± 7	100	3	8,1	67 ± 27	100
15–18	7	8,4	100	100	1	2,7	100	100
Локализация опухоли (желудочки головного мозга) Localization of the tumor (ventricles of the brain)								
Правый боковой Right lateral	28	33,7	96 ± 4	96 ± 4	15	40,5	84 ± 11	100
Левый боковой Left lateral	21	25,3	94 ± 5	100	13	35,2	65 ± 15	92 ± 7
III	13	15,7	100	100	5	13,5	100	100
IV	18	21,7	94 ± 6	100	3	8,1	100	100
Билатерально в боковых желудочках Bilateral	3	3,6	100	100	1	2,7	100	100
Метастазы Metastasis								
Нет No	52	62,7	100	100	25	67,6	80 ± 9	100
Есть Yes	0	0			0	0		
Нет данных No data	31	37,3	89 ± 6	97 ± 3	12	32,4	83 ± 11	92 ± 8
Объем хирургического удаления Extent of resection								
ПУ GTR	79	95,2	100	100	32	86,5	94 ± 4	97 ± 3
СУ STR	3	3,6	33 ± 27	100	4	10,8	25 ± 22	100
ЧУ PR	0	0			1	2,7	0	100
Смерть без послеоперационной визуализации Death without postoperation visualization	1	1,2	0	0	0	0		

Примечание. ПУ – полное удаление; СУ – субтотальное удаление; ЧУ – частичное удаление.

Notes. EFS – event-free survival; OS – overall survival; GTR – gross total resection; SR – subtotal resection; PR – partial resection.

боковые желудочки: ХП в 57% всех случаев ХП, АХП в 75,7% всех случаев АХП.

Метастатическое распространение

Обследование в целях исключения метастазов опухоли было проведено у 52 (62,7%) из 83 детей с ХП и у 25 (67,5%) из 37 детей с АХП. Ни у кого из обследованных детей метастазов не было. У оставшихся 31 (37,3%) ребенка с ХП и 12 (32,4%) с АХП информация о наличии метастазов отсутствовала. У 2 пациентов с АХП метастазов на момент постановки диагноза не было, однако они появились при прогрессии заболевания.

Объем хирургического удаления и локальный контроль

Для всех пациентов с ХП и АХП хирургическое удаление опухоли было первым этапом лечения. У 79 (95,2%) пациентов с ХП и у 32 (86,5%) детей с АХП удалось выполнить радикальную резекцию на первом этапе. У 1 пациента с АХП полное удаление опухоли было выполнено после ее предшествующего субтотального удаления и 2 циклов ХТ по схеме CarbEV. Субтотальное удаление опухоли было выполнено 3 пациентам с ХП и 4 больным с АХП. Частичное удаление опухоли было выполнено 1 ребенку с АХП. Один ребенок с ХП погиб в раннем послеоперационном периоде от острой сердечно-сосудистой недостаточности, оценку радикальности хирургического удаления ему не проводили. Одной пациентке после частичного удаления ХП IV желудочка, поражающей пирамиду височной кости, была проведена радиохирurgia на аппарате «Гамма-нож».

Осложнения хирургической операции

Хориоидпапиллома

У 61 (73,5%) ребенка интра- и послеоперационных осложнений не наблюдалось. У 1 (1,2%) пациента в связи с массивной кровопотерей была выполнена интраоперационная гемотрансфузия. У 5 (6%) детей в послеоперационном периоде появилась пароксизмальная симптоматика. У 8 (9,7%) пациентов было отмечено появление неврологического дефицита после операции, из них: гемипарез – у 5 детей, бульбарные нарушения – у 3. У 2 (2,4%) пациентов в связи с формированием послеоперационной гематомы в ложе удаленной опухоли потребовались повторные операции. У 1 (1,2%) пациента в неврологическом статусе в 1-е сутки после операции отмечалась левосторонняя гомонимная гемианопсия, на 8-е сутки поля зрения восстановились. Прогрессирование гидроцефалии в послеоперационном периоде потребовало проведения вентрикулоперитонеального шунтирования (ВПШ) у 3 (3,6%) пациентов. У 1 (1,2%) ребенка ранний послеоперационный

период был осложнен диффузным отеком головного мозга с признаками ишемии в затылочных долях. В связи с этим проводилась терапевтическая гипотермия с хорошим эффектом. Один пациент (1,2%) с ХП правого бокового желудочка с прорастанием в III желудочек скончался в раннем послеоперационном периоде от острого нарушения кровообращения в стволе головного мозга, острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Атипичная хориоидпапиллома

У 23 (62,2%) детей интра- и послеоперационных осложнений не наблюдалось. Интраоперационные осложнения, представленные массивной кровопотерей, требующей гемотрансфузии, были у 2 (5,4%) пациентов, в дальнейшем им потребовалась установка ВПШ. Прогрессирование гидроцефалии в послеоперационном периоде потребовало проведения ВПШ у 4 (10,8%) пациентов. У 3 (8,1%) детей в послеоперационном периоде появилась пароксизмальная симптоматика. У 1 (2,7%) ребенка отмечались неврологический дефицит в виде пареза VI нерва с 2 сторон, ограничение зрения вверх, правосторонний гемипарез в 4 балла, позднее у него было зафиксировано появление пароксизмальной симптоматики. У 1 (2,7%) пациента послеоперационный период осложнился образованием гематомы в ложе удаленной опухоли, рецидивирующим напряженным подкожным скоплением ликвора в области операционной раны. У 1 (2,7%) ребенка послеоперационный период осложнился эпидуральной эмпиемой в лобной области с 2 сторон, внутримозговым абсцессом левой теменно-затылочной области. Еще у 1 (2,7%) ребенка в послеоперационном периоде отмечались двусторонние хронические субдуральные скопления. Один пациент (2,7%) с АХП левого бокового желудочка погиб в раннем послеоперационном периоде от острого нарушения кровообращения в диэнцефальной области.

Лучевая терапия/химиотерапия

Химиолучевая терапия была проведена 1 пациентке с ХП IV желудочка и 4 пациентам с АХП. После субтотального удаления ХТ по схеме CarbEV получили 2 пациента с АХП, после чего обоим была выполнена радикальная резекция опухоли и 1 из них проведена локальная ЛТ. Еще 2 пациентам с АХП химиолучевая терапия была проведена после рецидива опухоли. Одному ребенку при первом локальном рецидиве опухоли было выполнено ее полное удаление и проведено 4 цикла ХТ по схеме CysEV с последующей локальной ЛТ и еще 3 циклами аналогичной ХТ. Через 3 года был зафиксирован второй рецидив с наличием небольшого метастатического очага рядом с основной опухолью, были выполнены полное

удаление опухоли и метастаза и повторная локальная ЛТ. На данный момент пациент в ремиссии более 7 лет. Второй пациентке с АХП после прогрессии заболевания было проведено 3 цикла CarbEV, 6 циклов СуsEV и краниоспинальное облучение в СОД 24 Гр с бустом на ложе опухоли до СОД 55 Гр и бустом на метастазы до СОД 49,6 Гр и 9 циклов метронимной ХТ. Пациентка в ремиссии 4 года.

Результаты лечения

Пятилетняя БСВ у пациентов с полным удалением была статистически значимо выше по сравнению с таковой при субтотальном удалении опухоли (100% и $33 \pm 27\%$ соответственно для ХП, $94 \pm 4\%$ и $25 \pm 22\%$ соответственно для АХП) ($p < 0,001$) (рисунок 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В течение десятилетий ОСС классифицировались либо как папилломы сосудистого сплетения (I степень злокачественности согласно классификации ВОЗ), либо как карциномы сосудистого сплетения (III степень злокачественности согласно классификации ВОЗ). Диагноз АХП был введен в классификацию ВОЗ в 2007 г. как опухоль II (промежуточной) степени злокачественности [8]. Основанием для этой работы стало отсутствие в отечественной литературе анализа результатов лечения ХП и АХП на большой когорте пациентов. Несмотря на свою редкость, ОСС создают проблемы как для нейроонкологов, так и для нейрохирургов. Небольшой общий объем циркулирующей крови у маленьких детей, часто большие размеры опухоли и обильное кровоснабжение делают хирургическую резекцию довольно сложной задачей и операцией высшей категории сложности. В настоящей работе представлен опыт 2 больших центров: НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и

НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, нейрохирурги которого прошли обучение в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и имеют опыт удаления ОСС. В данной работе подробно описаны осложнения хирургической резекции, что делает работу уникальной, так как в зарубежной литературе имеется всего 1 статья, где авторы подробно описывают осложнения, встречающиеся при удалении ОСС [11]. Несмотря на это, максимальная безопасная резекция остается методом выбора как для ХП, так и для АХП, так как объем операции влияет на БСВ.

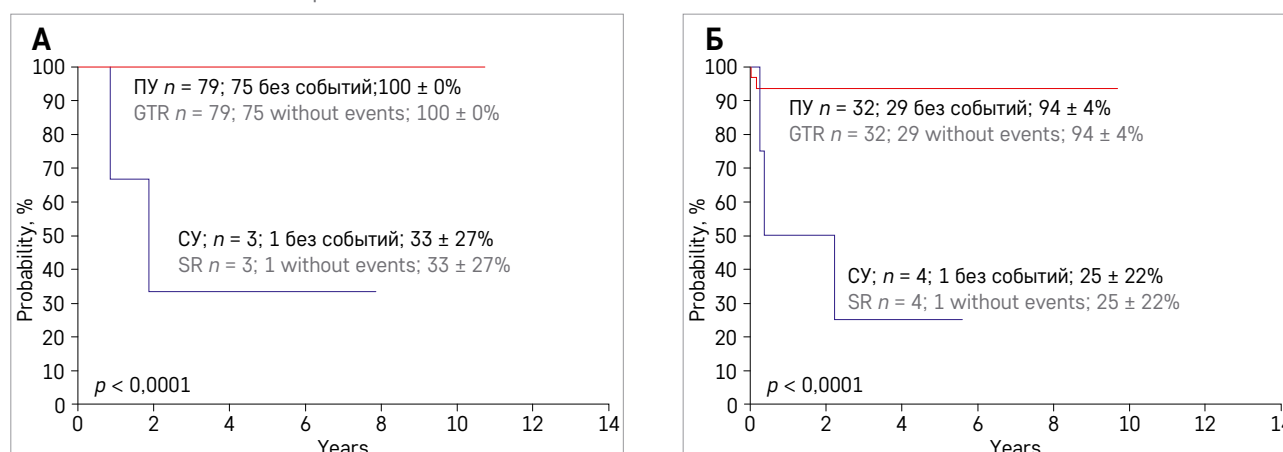
Как для ХП, так и для АХП радикальная резекция является основным методом лечения. В работе Nostmann и соавт. всем 8 детям с ХП была выполнена радикальная резекция [11], в работе Ogiwara и соавт. из 18 детей с ОСС у 14 с ХП и 2 с АХП было проведено полное удаление опухоли [12]. В нашем исследовании радикальная резекция была выполнена в 95,2% случаев ХП. Согласно данным Cannon и соавт., радикальная резекция при АХП была выполнена в 58% случаев [15]. В проспективном международном исследовании CPT-SIOP-2000 радикальная резекция была проведена в 63% случаев АХП [9]. В нашей когорте полное удаление было выполнено 86,5% пациентов с АХП. Несмотря на то, что ХП и АХП являются доброкачественными опухолями, обильное кровоснабжение, а также часто маленький возраст пациентов могут вызвать осложнения при хирургическом удалении как интраоперационно, так и в раннем и позднем послеоперационных периодах. В работе Nostmann и соавт. из 22 детей с ОСС с доступными анестезиологическими протоколами 5 пациентам было проведено интраоперационное переливание крови, из них 2 детям с ХП и 1 ребенку с АХП [11]. В нашей когорте 3 пациентам (1 ХП и 2 АХП) потребовалась интраоперационная гемотрансфузия. Среди осложнений, встречающихся при резекции ОСС в раннем послеоперационном периоде,

Рисунок 2

БСВ пациентов: А – с ХП; Б – с АХП в зависимости от объема оперативного вмешательства. ПУ – полное удаление; СУ – субтотальное удаление; ЧУ – частичное удаление

Figure 2

Event-free survival of patients: A – with CPP; B – with APP, depending on the extent of resection. GTR – gross total resection; SR – subtotal resection; PR – partial resection



описываются электролитные нарушения, диплопия, неврологические осложнения в виде пареза лицевого нерва, дисфагии, атаксии, а также формирование эпидуральных гематом, требующих хирургической эвакуации [11]. В нашем исследовании у 5 детей с ХП и 3 пациентов с АХП в послеоперационном периоде появилась пароксизмальная симптоматика. У 8 детей с ХП и 1 ребенка с АХП было отмечено появление неврологического дефицита после операции. У 2 пациентов с ХП сформировалась послеоперационная гематома, требующая повторной операции. У 1 ребенка с АХП послеоперационный период осложнился эпидуральной эмпиемой в лобной области с 2 сторон, внутримозговым абсцессом левой теменно-затылочной области, что потребовало повторных хирургических вмешательств и антимикробной терапии. В работе Hosmann и соавт. в когорте пациентов с ОСС отсроченная установка ВПШ после резекции была выполнена 4 (11,1%) пациентам [11]. В исследовании Zhou и соавт. после операции 5 пациентам с ХП было выполнено ВПШ [16]. Ogiwara и соавт. в своей работе подчеркнули, что никому из 18 детей с ХП и АХП не требовалась установка ВПШ до операции, тем не менее 5 (27,7%) пациентам в связи с прогрессирующей гидроцефалией пришлось установить ВПШ [12]. В нашей когорте 3 пациентам с ХП и 4 детям с АХП потребовалось проведение ВПШ в послеоперационном периоде. Hosmann и соавт. в своей работе отметили, что послеоперационная субдуральная гигрома наблюдалась у 8 детей, также авторы подчеркнули, что у пациентов с послеоперационной гигромой опухоль была значительно больше, чем у больных, у которых гигромы не формировались ($p = 0,02$) [11]. В нашем исследовании у 1 пациента с АХП в послеоперационном периоде сформировались двусторонние хронические субдуральные гигромы.

Есть работы, в которых описано, что при оперативном удалении ХП произошла чрезмерная потеря крови и некоторые пациенты умерли от интраоперационной кровопотери [17, 18]. Due-Tønnessen и соавт. сообщили, что чрезмерная потеря крови была отмечена в 5 из 16 случаев, 2 из них закончились смертельным исходом [18]. Pencalet и соавт. описали, что 2 из 38 детей с ОСС погибли из-за интраоперационного кровоизлияния [17]. В нашей когорте 1 ребенок с ХП скончался в раннем послеоперационном периоде от острой сердечно-сосудистой недостаточности и 1 пациент с АХП – от острого нарушения кровообращения в дизэнцефальной области. Но следует отметить, что с улучшением нейровизуализации и предоперационной эмболизации частота осложнений значительно снизилась, а случаев послеоперационных летальных исходов, описанных при ХП, в зарубежной литературе за последнее десятилетие нет [11, 12, 19].

Метастатическое распространение наиболее характерно для ХК, а при ХП описаны лишь единичные случаи [9, 14, 15]. Согласно данным проспективного мультицентрового исследования CPT-SIOP-2000, метастазы на момент постановки диагноза выявлялись у 5% пациентов с ХП и у 17% – с АХП [9]. Cannon и соавт. после проведения метаанализа 349 ОСС обнаружили, что из 203 пациентов с ХП метастатического поражения не было у 107 (53%), неизвестный метастатический статус был у 96 (47%), из обследованных детей с ХП ни у кого метастазы обнаружены не были. Из 26 детей с АХП метастазов не было у 13 (50%), неизвестный метастатический статус отмечен у 12 (46%) и у 1 (4%) ребенка были выявлены метастазы [15]. По данным Siegfried и соавт., из 102 пациентов с ОСС метастазы изначально были только у 8 (36,36%) из 22 пациентов с ХК, а у пациентов с ХП и АХП метастазов изначально не было [20]. В нашей когорте метастазов не было у 52 (62,7%) из 83 детей с ХП и у 25 (67,5%) из 37 пациентов с АХП. У оставшихся 31 (37,3%) ребенка с ХП и 12 (32,4%) детей с АХП информация о наличии метастазов отсутствовала. Несмотря на то, что метастатическое поражение при ХП и АХП редкое событие, тем не менее из данных литературы видно, что метастазы при доброкачественных ОСС встречаются, поэтому в качестве скрининга все дети должны быть обследованы на наличие метастатического распространения.

У пациентов с ХП в большинстве случаев для контроля над заболеванием обычно достаточно только хирургической операции, при невозможности выполнения радикального хирургического вмешательства с первого раза и продолженном росте остаточной опухоли многие авторы рекомендуют повторное хирургическое вмешательство для достижения полного удаления опухоли [7, 12, 17]. В работе Krishnan и соавт. из клиники Мэйо было также показано, что субтотальная резекция при ХП связана с повышенной частотой локального продолженного роста опухоли, БСВ при тотальной и субтотальной резекции составили 100% и 68% соответственно ($p = 0,04$) [21]. Wolff и соавт. показали, что радикальность резекции влияет на ОВ пациентов с ХП: у больных с полным удалением опухоли ОВ была статистически значимо выше, чем у пациентов с субтотальной резекцией [6]. Однако Cannon и соавт. не нашли статистически значимой разницы в ОВ при радикальной и нерадикальной резекции ХП [15]. В нашем исследовании у пациентов с ХП 5-летняя БСВ при полном удалении была статистически значимо выше по сравнению с субтотальным удалением опухоли (100% и $33 \pm 27\%$ соответственно). Несмотря на то, что в литературе отсутствуют данные о БСВ при полном и субтотальном удалении АХП из-за небольшого числа пациентов, многие авторы подчеркивают,

что при субтотальном удалении АХП прогрессируют и могут метастазировать [9, 11, 13]. Для пациентов с АХП в нашей работе 5-летняя БСВ при полном и субтотальном удалении составила $94 \pm 4\%$ и $25 \pm 22\%$ соответственно.

Опыт использования ЛТ или ХТ при рецидивах ХП или при наличии остаточной опухоли невелик главным образом из-за доброкачественной природы заболевания и из-за того, что радикальная резекция ассоциирована с хорошим прогнозом 5-летней БСВ и ОВ, равных 100% [12, 15]. В нашей группе только 1 пациентке с остаточной ХП была проведена локальная ЛТ. В метаанализе Cannon и соавт., в который вошли 203 пациента с ХП, всего 2 человека получили ЛТ при рецидиве [15]. В другой работе всего 1 пациенту с ХП были проведены ЛТ и ХТ [19]. В исследовании CPT-SIOP-2000 все 14% пациентов с ХП, получавших ХТ в режиме CarbEV, были живы без рецидива на момент публикации статьи [9]. В целом принято, что ХТ и ЛТ следует рассматривать только в случаях агрессивных рецидивирующих или метастатических ХП [7, 19, 22].

АХП является редкой опухолью и ее клиническое течение изучено недостаточно хорошо. Эффективность ХТ и ЛТ трудно обсуждать, потому что данные литературы ограничены небольшими сериями или описанием отдельных клинических случаев. В нашей серии ХТ в режиме CarbEV получили 2 пациента с АХП после субтотального удаления, после чего обоим было выполнено полное удаление опухоли и 1 из них проведена локальная ЛТ. Еще 2 детям с АХП химиолучевая терапия была проведена после рецидива опухоли с метастатическим распространением. Ряд авторов показали, что ХТ и ЛТ эффективны у детей с АХП с субтотальной резекцией, метастазированием или при рецидиве [9, 12, 13]. В работе Wrede и соавт. у 6 (67%) из 9 пациентов с АХП, получавших ХТ после операции согласно протоколу CPT-SIOP-2000, был зафиксирован полный ответ, у 3 – стабилизация заболевания [9]. В исследовании Siegfried и соавт. 4 из 6 пациентов с АХП достигли полного ответа после ХТ [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полное удаление является фактором благоприятного прогноза как при ХП, так и при АХП. В случаях субтотального или частичного удаления ХП показаны динамическое наблюдение и повторная операция в целях радикальной резекции при продолженном росте, если это позволяет локализация новообразования. В случае субтотальной или частичной резекции при АХП показана повторная операция, если возможно радикальное удаление. ХТ и/или ЛТ должны рассматриваться только при неоперабельных, рецидивирующих опухолях и при диссеминированных опухолях. Повышение показателей выживаемости, а также снижение интра- и послеоперационных осложнений возможно при концентрации детей с ОСС в крупных центрах, таких как НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, обладающих большим опытом нейрохирургических операций и возможностями для проведения адъювантного лечения при его необходимости. Также необходимо дооперационное междисциплинарное обсуждение каждого ребенка с подозрением на ОСС для грамотного планирования хирургического этапа лечения, а также обязательно междисциплинарное обсуждение наиболее оптимальных вариантов терапии после верификации диагноза.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Valiakmetova 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: <https://orcid.org/0000-0001-5893-0508>

Shishkina L.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7045-7223>

Budanov O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Gorelyshev S.K. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0984-2039>

Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

1. Merino D.M., Shlien A., Villani A., Pienkowska M., Mack S., Ramaswamy V., et al. Molecular characterization of choroid plexus tumors reveals novel clinically relevant subgroups. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (1): 184–92. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1324
2. Tong Y., Merino D., Malkin D., Gilbertson R.J., Tong Y., Merino D., et al. Cross-Species Genomics Identifies TAF12, NFYC, and RAD54L as Choroid Plexus Carcinoma Oncogenes. *Cancer Cell* 2015; 27 (5): 712–27. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.04.005
3. Li L., Grausam K.B., Wang J., Lun M.P., Ohli J., Lidov H.G.W., et al. Sonic Hedgehog promotes proliferation of Notch-dependent monociliated choroid plexus tumour cells. *Cell Biol* 2016; 18 (4): 418–30. DOI: 10.1038/ncb3327
4. Jeibmann A., Wrede B., Peters O., Wolff J.E., Paulus W., Hasselblatt M. Malignant progression in choroid plexus papillomas. *J Neurosurg Pediatr* 2007; 107 (3): 199–202. DOI: 10.3171/PED-07/09/199
5. 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
6. 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
7. Safaee M., Oh M.C., Bloch O., Sun M.Z., Kaur G., Auguste K.I., et al. Choroid plexus papillomas: advances in molecular biology and understanding. *Neuro-Oncol* 2013; 15 (3): 255–67. DOI: 10.1093/neuonc/nos289
8. 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. International Agency for Research on Cancer. eds. 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
9. 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
10. Jeibmann A., Hasselblatt M., Gerss J., Wrede B., Egensperger R., Beschoner R., et al. Prognostic implications of atypical histologic features in choroid plexus papilloma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65 (11): 1069–73. DOI: 10.1097/01.jnen.0000240464.26005.90
11. 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
12. Ogiwara H., Dipatri A.J. Jr, Alden T.D., Bowman R.M., Tomita T. Choroid plexus tumors in pediatric patients. *Br J Neurosurg* 2012; 26 (1): 32–7. DOI: 10.3109/02688697.2011.601820
13. Passariello A., Tufano M., Spennato P., Quaglietta L., Verrico A., Migliorati R., et al. The role of chemotherapy and surgical removal in the treatment of Choroid Plexus carcinomas and atypical papillomas. *Child's Nerv Syst* 2015; 31 (7): 1079–88. DOI: 10.1007/s00381-015-2697-3
14. Валиахметова Э.Ф., Папуша Л.И., Санакоева А.В., Шишкина Л.В., Быданов О.И., Новичкова Г.А. и др. Хориоидкарцинома у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2021; 20 (1): 66–74. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-66-74
15. 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
16. 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): 2938–2946. DOI: 10.4103/0366-6999.247195
17. Pencalet P., Sainte-Rose C., Lelouch-Tubiana A., Kalifa C., Brunelle F., Sgouros S., et al. Papillomas and carcinomas of the choroid plexus in children. *J Neurosurg* 1998; 88 (3): 521–8. DOI: 10.3171/jns.1998.88.3.0521
18. Due-Tønnessen B., Helseth E., Skullerud K., Lundar T. Choroid plexus tumors in children and young adults: report of 16 consecutive cases. *Child's Nerv Syst* 2001; 17 (4–5): 252–6. DOI: 10.1007/pl00013728
19. Bettegowda 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
20. 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
21. Krishnan S., Brown P.D., Scheithauer B.W., Ebersold M.J., Hammack J.E., Buckner J.C. Choroid plexus papillomas: a single institutional experience. *J Neurooncol* 2004; 68 (1): 49–55. DOI: 10.1023/b:neon.0000024745.06073.07
22. Menon G., Nair S.N., Baldawa S.S., Rao R.B., Krishnakumar K.P., Gopalakrishnan C.V. Choroid plexus tumors: An institutional series of 25 patients. *Neurol India* 2010; 58 (3): 429–36. DOI: 10.4103/0028-3886.66455