

# ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.33-006-036-07-091.8

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.65.1>

**Білецький Володимир Євгенович,**  
асистент кафедри онкології та дитячої онкології,  
Харківська медична академія післядипломної освіти  
[biletsky63@gmail.com](mailto:biletsky63@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-6021-0400>  
м. Харків, Україна

## Результати лікування дітей, хворих на злоякісні пухлини центральної нервової системи, в Харківському регіоні

Пухлини центральної нервової системи (ЦНС) у дітей серед інших новоутворень посідають друге місце після лейкозів 17,6%. Згідно зі статистичними даними, щорічно у світі реєструється близько 10000 захворювань. Спектр гістологічних форм пухлин ЦНС надзвичайно широкий і різноманітний. Нині відомо більш ніж 120 форм і різновидів таких новоутворень. Однак приблизно 80% випадків у педіатричній практиці представлено такими гістологічними формами: медулобластомою, ювенільною пілоцитарною астроцитомою, дифузно-інфільтративними астроцитомами, епендімою і краніофарингеомою. Інші пухлини центральної нервової системи у дітей трапляються рідше [2; 3; 5]. Між гістологічними ознаками й біологічною поведінкою пухлин ЦНС можуть виникати певні невідповідності. Найбільш яскраво це проявляється в низці випадків добре диференційованих менингеом, які можуть рости інвазивно в навколишні тканини (у кістки черепа й у мозок) і навіть метастазувати у внутрішні органи. При цьому в первинному вогнищі не визначається судинна інвазія.

Таким чином, у разі постановки діагнозу й визначення ступеня злоякісності необхідно враховувати індивідуальні особливості кожної конкретної пухлини ЦНС, що не завжди вдається повною мірою за використання наявних методів дослідження.

Різноманітність гістологічних форм пухлин, відмінність їх молекулярно-біологічних маркерів потребують виваженого та диференційованого підходу до вибору методу лікування. А прогноз захворювання напряму залежить від правильності вибору тактики.

Лікування злоякісних пухлин ЦНС – складний мультидисциплінарний процес, який включає у себе імуногенетичні дослідження, етапи нейрохірургічного лікування, проведення хіміо- та променевої терапії. Причому стратегія лікування залежить не тільки від гістологічної структури пухлини, але й від віку дитини, наявності локальної чи розповсюдженої пухлини, а також від локалізації пухлинних вогнищ у структурах головного та спинного мозку.

У статті наведені результати лікування пухлин ЦНС у дітей за даними комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1» за 5 років. Проведений аналіз різних сучасних варіантів лікування та ефективності терапії.

**Ключові слова:** дитяча онкологія, пухлини, центральна нервова система, злоякісні пухлини.

**Biletskyi Volodymyr Yevhenovych**, Assistant Professor at the Department of Oncology and Pediatric Oncology of the Kharkiv Medical Academy of the Postgraduate Studies, [biletsky63@gmail.com](mailto:biletsky63@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-6021-0400>, Kharkiv, Ukraine

## Results of treatment of children with malignant tumors of the central nervous system in the Kharkiv region

Tumors of the central nervous system (CNS) in children among other tumors are second only to leukemia 17.6%. According to statistics, about 10,000 diseases are registered in the world every year. The range of histological forms of CNS tumors is extremely wide and diverse. Today there are more than 120 forms and varieties of such tumors. However, approximately 80% of cases in pediatric practice are represented by the following histological forms: medulloblastoma, juvenile pilocytic astrocytoma, diffuse infiltrative astrocytomas, ependymoma and craniopharyngioma. Other tumors of the central nervous system in children are much less common [2; 3;5]. There may be some discrepancies between the histological features and the biological behavior of CNS tumors. This is most pronounced in some cases of well-differentiated meningiomas, which can grow invasively into the surrounding tissues (skull bones and brain) and even metastasize to internal organs. At the same time in the primary center vascular invasion is not defined.

Thus, when diagnosing and determining the degree of malignancy, it is necessary to consider the individual characteristics of each specific CNS tumor, which is not always possible in full when using existing research methods.

The variety of histological forms of tumors, the difference of their molecular biological markers requires a balanced and differentiated approach to the choice of treatment. And the prognosis of the disease directly depends on the correct choice of tactics.

Treatment of CNS malignancies is a complex multidisciplinary process that includes immunogenetic studies, stages of neurosurgical treatment, chemotherapy and radiation therapy. Moreover, the treatment strategy depends not only on the histological structure of the tumor, but also on the age of the child, the presence of local or widespread tumor, as well as the localization of tumor foci in the structures of the brain and spinal cord.

The article presents the results of treatment of CNS tumors in children according to the municipal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Children's Clinical Hospital No. 1" for 5 years. An analysis of various modern treatment options and the effectiveness of therapy.

The treatment of malignant tumors of the CNS is a complex multidisciplinary process that includes immunogenetic studies, stages of neurosurgical treatment, chemotherapy and radiation therapy. Moreover, the treatment strategy depends not only on the histological structure of the tumor, but also on the age of the child, the presence of a local or widespread tumor, and also on the localization of tumor foci in the structures of the brain and spinal cord.

The article presents the results of treatment of CNS tumors in children according to the municipal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Children's Clinical Hospital № 1" for 5 years. An analysis of various modern treatment options and the effectiveness of therapy was carried out.

**Key words:** pediatric oncology, tumors, central nervous system, malignant tumors.

Пухлини центральної нервової системи (ЦНС) у дітей серед інших новоутворень посідають друге місце після лейкізмів 17,6%. Згідно зі статистичними даними, щорічно у світі реєструється близько 10000 захворювань [1; 2].

Спектр гістологічних форм пухлин ЦНС надзвичайно широкий і різноманітний. Нині відомо більш ніж 120 форм і різновидів таких новоутворень. Однак приблизно 80% випадків у педіатричній практиці представлено такими гістологічними формами: медулобластомою, ювенільною пілоцитарною астроцитомою, дифузно-інфільтративними астроцитомами, епендімою і краніофарингеомою. Інші пухлини центральної нервової системи у дітей трапляються рідше [2; 3; 5].

За топографією пухлини ЦНС у дітей розподіляються таким чином: інфратенторіальні – 43,2%; супратенторіальні – 40,9%; спинномозкові – 4,9%; первинно-мозкові – 11%. Ці дані вказують на вирівнювання частоти інфра- і супратенторіальних пухлин порівняно з попередніми роками, коли інфратенторіальні новоутворення домінували. Однак це співвідношення може змінюватися залежно від віку. У хворих до року переважає супратенторіальна локалізація, тому що в цьому віці частіше спостерігаються тератоми й папіломи хоріоїдного сплетення. Від року до 8–10 років починають переважати інфратенторіальні пухлини через високу частоту медулобластом та ювенільної пілоцитарної астроцитом. Саме на цей період припадає пік захворюваності пухлинами ЦНС у дітей. Після 10 років знову відзначається тенденція до збільшення частоти супратенторіальних новоутворень, значно наближаючись до показників у дорослих [1; 2; 5].

У спинному мозку трапляються переважно ювенільна пілоцитарна астроцитома (13%), міксопапілярна епендімома (10%) і шваннома (9,6%) [2; 3; 5].

Клінічна картина пухлин ЦНС у дітей складається із загальноомозкової, вогнищевої і загальносоматичної симптоматики. Загальноомозкова симптоматика насамперед зумовлена розвитком гіпертензивного синдрому у зв'язку з виникаючими під час розвитку пухлини порушеннями лікворовідведення, ознаками лікворної гіпертензії й гемодинамічними розладами. У дитячому віці переважає гіпертензивно-гідроцефальний механізм розвитку підвищення внутрічерепного тиску. Він пов'язаний не тільки з оклюзією лікворних шляхів, але й з гіперпродукцією ліквору, наприклад у разі пухлин судинного сплетення. Виразність загальноомозкової симптоматики залежить від швидкості зростання новоутворення [6; 7].

Вогнищева симптоматика виникає внаслідок безпосереднього впливу пухлини, що ушкоджує структури

мозку й багато в чому визначається її локалізацією, гістологічною формою й біологічною активністю.

Загальносоматична симптоматика у разі пухлин мозку представлена комплексом клінічних ознак порушення периферичних нейросудинних реакцій і патології внутрішніх органів, що розвиваються в результаті загальноомозкової й вогнищевої ураження. Вона найбільш виражена у новоутвореннях дієнцезальної і хіазмально-селярної ділянок [5; 6; 7].

Сучасна гістологічна класифікація пухлин ЦНС (ВОЗ, 1993) є відбиттям досягнень молекулярної біології, імуногістохімії й електронної мікроскопії. Разом із тим багато аспектів походження пухлин ЦНС залишаються невідомими і спірними, тому цю класифікацію не можна **вважати** повною мірою **гістологічною**.

Гістологічно всі пухлини ЦНС прийнято ділити на дев'ять груп:

1. Нейроепітеліальні пухлини.
2. Пухлини черепних і спинномозкових нервів.
3. Пухлини мозкових оболонки (включаючи менингеальні, мезенхімальні й меланотичні).
4. Лімфоми й гемопоетичні пухлини.
5. Герміноклітинні пухлини.
6. Пухлини селярної ділянки.
7. Пухлини прилеглих тканин, що проростають у ЦНС.
8. Метастатичні пухлини.
9. Некласифіковані пухлини.

Невтримний і часто інфільтративний зріст пухлин у межах порожнини черепа й хребетного каналу приводить до руйнування життєво важливих структур, що свідчить про злюжкість усіх без винятку новоутворень ЦНС. Проте біологічна поведінка різних пухлин ЦНС неоднозначна. Надто важливо визначити ступінь їх злюжкості як для вибору тактики післяопераційного лікування, так і для встановлення прогнозу захворювання [7].

#### Визначення ступеня злюжкості пухлин ЦНС

Згідно з Гістологічною класифікацією пухлин ЦНС (ВОЗ, 1993), усі вони розділені за ступенем злюжкості на чотири категорії:

- I – доброякісна;
- II – напівдоброякісна;
- III – відносно злюжкісна;
- IV – високозлюжкісна.

Такий розподіл заснований на виявленні певних гістологічних ознак і на ретроспективному аналізі біологічної поведінки конкретних гістологічних форм новоутворень. Кожній нозологічній формі відповідає свій ступінь злюжкості. Отже, діагностичні критерії одночасно є й градаційними [6; 7].

Слід пам'ятати, що окремі ознаки пухлинного процесу, які звичайно вважаються злоякісними в новоутвореннях інших локалізацій, не є такими в пухлинах центральної нервової системи [1; 7].

Так, для багатьох астроцитом і менінгеом типовий ріст у навколишню мозкову тканину й в оболонки, що саме по собі не вважається свідченням їх малігнізації. У нейроепітеліальних новоутвореннях часто виявляється ядерний поліморфізм, але за відсутності мітозів це не розглядається як ознака злоякісності. Водночас якщо в астроцитомі навіть одиничні, типові мітози вказують на пухлинну прогресію, то в епендимомах допускається помірна мітотична активність. Але перехід в анапластичні форми встановлюється у разі виявлення великої кількості мітозів, включаючи атипові. Однак такий напівкількісний підхід у розмежуванні доброякісної й анапластичної епендимом створює здебільшого серйозні й нерозв'язні діагностичні труднощі [1; 2; 7].

Між гістологічними ознаками й біологічною поведінкою пухлин ЦНС можуть виникати певні невідповідності. Найбільш яскраво це проявляється здебільшого у добре диференційованих менінгеом, які можуть рости інвазивно в навколишні тканини (у кістки черепа й у мозок) і навіть метастазувати у внутрішні органи. При цьому в первинному вогнищі не визначається судинна інвазія.

Таким чином, у разі постановки діагнозу й визначення ступеня злоякісності необхідно враховувати індивідуальні особливості кожної конкретної пухлини ЦНС, що не завжди вдається повною мірою за використання наявних методів дослідження [8; 9].

Гістологічне визначення ступеня злоякісності пухлин ЦНС базується на виявленні таких основних патоморфологічних ознак анаплазії, як: *ядерна атипія, мітози, судинна (ендотеліальна) проліферація й некрози*. До ознак анаплазії можна віднести також збільшення клітинної щільності пухлинної тканини, однак ця ознака не має самостійного значення й повинна сполучатися з вищевказаними змінами.

За відсутності всіх перерахованих ознак пухлина ставиться до I ступеня злоякісності, у разі наявності однієї ознаки (звичайно ядерна атипія) – до II, двох ознак (ядерна атипія й мітози) – до III, трьох і чотирьох – до IV ступеня.

Однак ця гістологічна система градації новоутворень застосовна винятково до астроцитарних пухлин і то не до всіх. З її допомогою розмежують новоутворення, які можуть бути **морфологічним відображенням** етапів **пухлинної** прогресії: дифузно-інфільтративні астроцитомі (фібрилярна, протоплазматична, гістіоцитарна) – I і II ступені, анапластична астроцитомі – III, гліобластома – IV ступінь. Градація інших форм астроцитарних пухлин (пілоцитарна астроцитомі, плеоморфна ксантоастроцитомі, субепендимарна гігантоклітинна астроцитомі), а також інших нейроепітеліальних і менінготеліальних новоутворень заснована переважно на ретроспективному клініко-морфологічному аналізі їх біологічної поведінки. Однак виявлені в цих пухлинах мітози (особливо атипові) також розглядаються як одна з основних ознак злоякісності [8; 9].

Гістологічний діагноз пухлин центральної нервової системи повинен містити вказівку на ступінь злоякісності.

Недостатність наявної системи визначення ступеня злоякісності пухлин центральної нервової системи очевидна. Практика показала, що на підставі тільки гістологічних ознак новоутворень можна лише приблизно судити про їхню біологічну поведінку. Тому зараз іде активна розробка нових підходів у визначенні прогнозу захворювання і ступеня злоякісності з урахуванням результатів молекулярно-біологічних досліджень, виявлення проліферативних маркерів і факторів росту [7; 10; 11].

Лікування злоякісних пухлин ЦНС – складний мультидисциплінарний процес, який включає у себе імуногенетичні дослідження, етапи нейрохірургічного лікування, проведення хіміо- та променевої терапії. Причому стратегія лікування залежить не тільки від гістологічної структури пухлини, але й від віку дитини, наявності локальної чи розповсюдженої пухлини, а також від локалізації пухлинних вогнищ у структурах головного та спинного мозку.

Захворюваність дитячого населення Харківського регіону у 2015–2020 рр. коливалася в межах 2,59–1,18 на 100 тисяч дитячого населення, у 2021 році становила 2,36 на 100 тисяч.

Первинний діагностичний етап та етап хірургічного лікування діти отримували у різних нейрохірургічних клініках:

- дитячому нейрохірургічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. Мещанінова;
- нейрохірургічному відділенні Харківської обласної клінічної лікарні;
- Інституті неврології, психіатрії та наркології (м. Харків);
- Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України (м. Київ);
- Інституті нейрохірургії ім. акад. Н.М. Бурденко МОЗ РФ (м. Москва);
- зарубіжних клініках.

Етап хіміотерапевтичного лікування проводився у відділенні дитячої онкології КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1» м. Харкова.

Протягом 2015–2020 років у відділення дитячої онкології звернулися

69 дітей зі злоякісними пухлинами ЦНС. Кількість пацієнтів у різні роки коливалася від 2 до 11 осіб.

Структура пухлин ЦНС була така: астроцитомі – 21 випадок (30,4%), медулобластома – 16 випадків (23,2%), гліома – 12 випадків (15,9%), епендимомі – 7 випадків (10,1%), герміномі – 5 випадків (7,2%), супратенторіальна примітивна нейроектодермальна пухлина – 5 випадків (7,2%), поодинокі випадки хоріоїдкарциноми, атипової тератоїд-рабдоїдної пухлини.

У нашій практиці траплялися клінічні випадки, коли пухлини інших типів тканин та метастатичні форми різних пухлин імітували пухлини центральної нервової системи та вводили в оману нейрохірургів, але мультидисциплінарний підхід в обстеженні та проведенні

діагностики дозволяли уникнути помилок у виборі тактики лікування.

Визначення обсягу та інтенсивності хіміотерапевтичного лікування проводилося відповідно до клінічних протоколів:

– НІТ-2000, НІТ МЕД-2017 (медулобластома, епендиміома, примітивна нейроектодермальна пухлина);

– SIOP-LGG 2004 (гліоми I–II ступенів злоякісності);

– «Клінічні протоколи лікування солідних опухолей у дітей», що затверджені Наказом МОЗ України від 28.08.09 р. № 649 «Клінічний протокол лікування опухолей центральної нервової системи у дітей»;

– «Доповнення до Клінічного протоколу лікування солідних опухолей у дітей», затвердженого Наказом МОЗ України від 23.07.10 р. № 618 «Клінічний протокол лікування гліальних опухолей ЦНС (астроцитом, гліобластома, олігодендрогліома)».

– СРТ-SIOP-2000 (хоріоїдкарцинома);

– АТ|RT-2004 «Комплексне лікування атипичної тератоїд-рабдоїдної пухлини у дітей».

Програми лікування, які ми використовуємо у такої групи хворих, передбачали проведення етапів комбінованого хіміо-променевого лікування.

Радіотерапія проводилася в Інституті медичної радіології ім. Григор'єва на лінійному прискорювачі електронів Clinical-600. 21 пацієнту зі злоякісними пухлинами ЦНС надано цей вид допомоги. Діти перебували під наглядом у відділенні дитячої онкології та паралельно з прийомом хіміопрепаратів відвідували сеанси опромінення.

Після проходження всіх клінічних етапів із 69 пацієнтів були живі 49 дітей, яких ми спостерігали до виповнення їм 18-річного віку.

Летальність з результатом коливалася від 60 до 12,5 на 100 звернень у різні роки і у середньому становила 37,9 на 100 звернень.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автор гарантує, що він не отримував жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:** Білецький В.Є. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Bondar H.V., Shevchenko A.I., Halaichuk I.I. (redaktery). Onkolohiia : pidruchnyk. № 2, Kyiv, 2013, 520 s. [in Ukrainian].
2. Rumiantsev A.H., Samochatova E.V. (redaktery). Hematolohyia/onkolohyia detskoho vozrasta. Moskva, 2019, 792 s. [in Russian].
3. Rykov M.D., Poliakov V.H. (redaktery). Detskaia onkolohyia. Moskva, 2021, 684 s. [in Russian].
4. Belohurova M.B. Detskaia onkolohyia. Sankt-Peterburh, 2018, 351 s. [in Russian].
5. Durnov L.A., Holdobenko H.V. (redaktery). Detskaia onkolohyia. Moskva, 2006, 608 s. [in Russian].
6. Rumiantsev A.H., Heraskyn A.V. (redaktery). Dyahnostyka y lechenye solydneykh opukholei u detei. Moskva, 2019, 172 s. [in Russian].
7. Dudnichenko O.S., Klymniuk H.I. (redaktery). Dytiacha onkolohiia. Kharkiv, 2013, 410 s. [in Ukrainian].
8. Seniutovych R.V., Unhurian V.P., Hnatiuk M.H. (redaktery). Dytiacha onkolohiia. Chernivtsi, 2018, 256 s. [in Ukrainian].
9. Lanzkowsky P. (Editor). Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5<sup>th</sup> Edition, Elsevier Inc, 2020, 1027 p.
10. Pizzo F.A., Poplack D.G. (editors). Principles and practice of Pediatric Oncology. Lippincott, 2019, 1531 p.
11. Bailey S., Skinner R. (editors). Pediatric Hematology and Oncology. Oxford University Press, 2019, 598 p. DOI: 10.1093/med/9780199299676.001.0001.