

Опухоли центральной нервной системы у детей: тренды последнего десятилетия

Х.М. Вахитов¹, А.Р. Волкова¹, Р.З. Шаммасов², Е.И. Низамутдинова², Э.В. Кумирова³,
И.В. Осипова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», Казань, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Central nervous system tumors in children: trends of the past decade

Kh.M. Vakhitov¹, A.R. Volkova¹, R.Z. Shamasov², E.I. Nizamutdinova², E.V. Kumirova³,
I.V. Osipova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

³Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

В статье представлены данные о современном состоянии отечественной детской нейроонкологической службы и освещены основные тенденции ее развития за последнее десятилетие. Авторы обобщили и проанализировали сведения о распространенности злокачественных новообразований центральной нервной системы у детей в Республике Татарстан в сравнительном аспекте с данными крупных многоцентровых исследований. Представлена возрастная-половая, гистомолекулярная структура опухолей центральной нервной системы через призму новой классификации Всемирной организации здравоохранения от 2016 г., определившей особенности направлений развития будущих систем учета, диагностики, лечения и реабилитации детей с опухолями головного и спинного мозга.

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования центральной нервной системы, структура, классификация.

Для цитирования: Вахитов Х.М., Волкова А.Р., Шаммасов Р.З., Низамутдинова Е.И., Кумирова Э.В., Осипова И.В. Опухоли центральной нервной системы у детей: тренды последнего десятилетия. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 135–138. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-135-138

The article presents the current state of the domestic children's neuro-oncological system; also it highlights the main development trends over the past decade. The authors summarize, analyze and compare data on the prevalence of malignant neoplasms of the central nervous system in children in the Republic of Tatarstan with the data of large-scale multicenter studies. The article presents the age-sex, histological and molecular structure of the central nervous system tumors through the prism of the new World Health Organization classification dd 2016, which determines the trends in the development of future systems for recording, diagnosis, treatment and rehabilitation of children with brain and spinal tumors.

Key words: children, malignant neoplasms of the central nervous system, structure, classification.

For citation: Vakhitov Kh.M., Volkova A.R., Shamasov R.Z., Nizamutdinova E.I., Kumirova E.V., Osipova I.V. Central nervous system tumors in children: trends of the past decade. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(5): 135–138 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-135-138

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Вахитов Хаким Муратович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-3643-230

e-mail: vhakim@mail.ru

Волкова Алина Рамиловна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-5323-3586

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Шаммасов Рафаэль Закариевич — онколог Детской республиканской клинической больницы,

ORCID: 0000-0001-8982-8637

Низамутдинова Елена Игоревна — врач-гематолог Детской республиканской клинической больницы,

ORCID: 0000-0002-4859-8342

Осипова Илья Вагизовна — врач-гематолог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9833-5156

420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Кумирова Элла Вячеславовна — д.м.н., врач-детский онколог, зав. отделом нейроонкологии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000-0001-6125-2410

117997 Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Несмотря на появление новых возможностей в области диагностики и лечения злокачественных новообразований, сохраняется тенденция к росту онкологической заболеваемости. Так, за период с 2007 по 2017 г. число случаев онкологических заболеваний у взрослых выросло более чем на 30%. Аналогичная тенденция прослеживается и в детском возрасте. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. общая заболеваемость раком увеличится еще на 20% [1].

По данным многочисленных многоцентровых клинических исследований, детские злокачественные новообразования составляют почти 17 на 100 тыс. детского населения [2–4]. Анализ заболеваемости в Республике Татарстан (РТ) с 2008 по 2018 г. показал, что в последние годы имеется тенденция к росту общего числа детей со злокачественными новообразованиями: заболеваемость составляла 12,9 и 15,8 на 100 тыс. населения в 2008 и 2018 гг. соответственно.

Среди солидных злокачественных образований у детей наиболее часто встречаются опухоли центральной нервной системы (ЦНС). Их частота составляет от 2,6 до 5,6 на 100 тыс. детского населения [5–7]. В структуре онкологической заболеваемости детского возраста на их долю приходится около 18% [2]. В РТ первичные злокачественные опухоли ЦНС занимают второе место среди всех детских онкологических заболеваний, следуя за злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственной им тканей. По данным нашего анализа за 2008–2018 гг., злокачественные новообразования ЦНС составляли от 8,6 до 26% всех случаев детского рака в РТ, а общая заболеваемость варьирует от 1,4 до 3,7 случая на 100 тыс. детского населения. При этом в разные годы у мальчиков она составляла от 1 до 3, а у девочек — от 0,8 до 4,5 случая на 100 тыс. Пик заболеваемости с небольшим преобладанием мальчиков отмечался в возрасте до 6 лет. Таким образом, наши данные в целом сопоставимы с данными зарубежных и отечественных эпидемиологических исследований [3, 4]. По нашему мнению, это результат совершенствования региональных систем учета детских злокачественных новообразований, цель таких систем — отражение современных международных критериев.

Среди злокачественных новообразований ЦНС у детей наиболее распространены супратенториальные опухоли (25% случаев), затем следуют опухоли мозжечка — 20%, ствола мозга — 12%, супрасellarной области — 8%, черепных нервов — 6,4%, желудочков — 6,4%, спинного мозга — 4,3% [8, 9]. По нашим данным, опухоли ЦНС у детей в РТ (2008–2018 гг.) в 40% случаев были расположены супратенториально, в 46% — инфратенториально, в 5% — в спинном мозге, в 8% случаев наблюдалось поражение головного мозга выше и ниже намента мозжечка.

Благодаря внедрению в широкую клиническую практику новых молекулярно-генетических методов и иммуногистохимии удалось разделить злокачественные новообразования ЦНС на разнообразные гистомолекулярные группы. В детском возрасте чаще всего диагностируются глиомы (50%) и эмбриональные новообразования (12%), большинство из которых представлены медуллобластомами, особенно часто встречающимися у детей младше 4 лет. Известно, что до 15 лет преобладают эмбриональные опухоли и астроцитомы различной степени дифференцировки, остальные варианты встречаются редко. У подростков частота эмбриональных опухолей уменьшается, и возрастает число новообразований, характерных для взрослых [10]. Данная тенденция также подтверждается результатами собственных исследований по ретроспективному анализу случаев возникновения злокачественных новообразований ЦНС у детей от 0 до 17 лет включительно в РТ за период с 2008 по 2018 г.

Важным шагом в совершенствовании диагностических и лечебных подходов к опухолям ЦНС стала принятая ВОЗ в 2016 г. «Классификация опухолей центральной нервной системы», в основу которой легли не только гистологическое строение того или иного новообразования, но и его наиболее важная молекулярно-генетическая характеристика, или хромосомная aberrация, что изменило схему постановки диагноза глиом, медуллобластом и других эмбриональных опухолей [11]. Проведенная структуризация первичных новообразований ЦНС у детей в РТ, выявленных за период с 2008 по 2018 г., позволила сгруппировать отдельные случаи в соответствии с новой классификацией ВОЗ от 2016 г., что может стать основой для унификации дальнейших клинических и эпидемиологических исследований. Эмбриональные опухоли составили 28% всех проанализированных эпизодов, диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные — 16,5%, другие астроцитарные — 16%, эпендимарные — 13%, герминовые опухоли — 4,8%, опухоли черепных и спинных нервов — 1,6%, менингиомы — 1%, нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли — 0,5%, метастатические — 0,5%. В оставшихся 17% оказались неуточненные виды новообразований ЦНС.

Детальный и стратифицированный статистический анализ заболеваемости, выживаемости и смертности при опухолях ЦНС стал возможен благодаря реализации проектов по созданию федеральных и региональных канцер-регистров, которые также позволяют оценить уровни риска развития того или иного злокачественного новообразования в различных группах населения. В последнее десятилетие в работу популяционных канцер-регистров активно внедряются международные стандарты и рекомендации. Представляя собой специальные программы сбора, хранения и анализа информации о раке в определенной популяции, они позволяют оценить выживаемость в регионах в зависимости от вида лечения и своевременности проведения диагностических мероприятий в каждом конкретном случае и в регионе в целом. Трендом последнего десятилетия является анализ объединенных данных канцер-регистров, при котором оцениваются популяционные показатели заболеваемости, смертности, выживаемости и их тенденции. Так, программа SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) обрабатывает данные восемнадцати регистров США, характеризуя распределение во времени заболеваемости, распространенности и смертности при всех видах злокачественных новообразований в соответствующих регионах. В программе SEER показатель заболеваемости раком стандартизирован по возрасту, что корректирует распределение случаев рака внутри или среди групп населения и позволяет сравнивать показатели заболеваемости между группами различных рас и гео-

графических местоположений [12, 13]. Важно отметить отсутствие единого методологического подхода по учету распространенности и структуры новообразований у детей, что создает трудности во взаимодействии канцер-регистров не только экономически развитых, но и развивающихся стран.

В последние 20 лет в Российской Федерации функционирует канцер-регистр, который состоит из двух звеньев. Первое представляет собой территориальные системы учета, функционирующие на базе онкодиспансеров, второе звено — федеральный регистр, аккумулирующий все сведения субъектов РФ, в том числе по детскому населению. К сожалению, в настоящее время отдельный детский канцер-регистр не сформирован как на федеральном, так и на региональном уровнях. Его создание — актуальная задача современной онкологической службы, в том числе в РТ [13].

Современная тенденция онкологии в целом и нейроонкологии в частности состоит в стремлении к ранней диагностике новообразований, что позволяет значительно улучшить прогноз и повысить выживаемость пациентов. Важное направление отечественной нейроонкологии — внедрение в практику передовых молекулярно-генетических методов диагностики. В настоящее время представляет большой интерес разработка стратегий прогнозирования тяжести течения, ответа на терапию и исходов опухолей ЦНС. Перспективным считается изучение различных молекулярно-генетических маркеров, например гена *APEX*, участвующего в формировании рефрактерности к радиотерапии у пациентов с эмбриональными опухолями ЦНС. Этот ген кодирует апуриновую эндонуклеазу — фермент, представляющий собой мультифункциональный протеин, который вовлечен в процессы репарации ДНК. Он инициирует удаление фрагментированной дезоксирибозы и интактных участков и имеет большое значение в формировании резистентности к лучевой терапии. Таким образом, исследование гена *APEX* может стать важным в детской онкологии с целью прогнозирования ответа на программную терапию у детей с эмбриональными опухолями ЦНС.

Совершенствование методов лучевой диагностики в нейроонкологии и внедрение новых анестезиологических пособий определили тенденцию к увеличению количества радикальных операций с тотальным удалением опухоли [14]. В течение последнего десятилетия в программном лечении детских опухолей головного мозга все большее значение приобретает высокодозная терапия с поддержкой собственными стволовыми клетками — аутотрансплантацией.

Основная задача онкологической службы в настоящее время состоит в индивидуализации терапии. Это нашло отражение и в разработке новых подходов в лечении, например, терапия медуллобластом учитывает группу риска и возраст пациента, напрямую зависит от М-стадии, гистологического варианта, объема операции, а также строится с учетом различных молекулярно-генетических факторов [8].

Одной из новых тенденций в детской нейроонкологии остается широкое использование такого критерия оценки эффективности лечения, как качество жизни больного. В связи с этим важную роль играет реабилитация пациентов. В последнее время она стала важнейшим компонентом, отражающим общие тенденции к индивидуализации тактики восстановительных мероприятий [14]. Следует отметить, что современная качественная нейроонкологическая помощь требует мультидисциплинарного подхода с участием нейрохирургов, онкологов, педиатров, неврологов, ортопедов, врачей-реабилитологов, а также врачей функциональной, лучевой и лабораторной диагностики.

Таким образом, современная детская онкология находится на важном этапе своего развития, позволяющем индивидуализировать диагностическую и лечебную тактику у детей с опухолями ЦНС. Командный подход, совершенствование нейровизуализации, внедрение молекулярно-генетического анализа и таргетного воздействия на злокачественное новообразование у детей различных возрастных групп, на наш взгляд, позволяют улучшать исходы и прогноз раковых заболеваний. Описанные тренды определяют дальнейшие перспективы развития детской нейроонкологии и соответствуют общим мировым тенденциям.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Fitzmaurice C., Abate D., Abbasi N., Abbastabar H., Abd-Allah F., Abdel-Rahman O. et al.; Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2019; 5(12): 1749–1768. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2996
2. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. Онкопедиатрия 2014; 1: 7–12. [Men T.Kh., Polyakov V.G., Aliyev M.D. Epidemiology of malignant neoplasms in children in Russia. *Onkopediatriya* (Oncopediatrics) 2014; 1: 7–12. (in Russ.)]
3. Ward E., De Santis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(2): 83–103. DOI: 10.3322/caac.21219
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019; 222–223. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: MSROI named after P.A. Herzen, 2019; 222–223. (in Russ.)]. http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf
5. Arora R.S., Alston R.D., Eden T.O., Estlin E.J., Moran A., Jillian M. Birch. Age-incidence patterns of primary CNS tu-

- mors in children, adolescents, and adults in England. *Neuro-Oncol* 2009; 11(4): 403–413. DOI: 10.1215/15228517-2008-097
6. Kaatsch P., Rickert C.H., Kuhl J., Schüz J., Michaelis J. Population – based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer* 2001; 92(12): 3155.
 7. Ostrom Q.T., Gittleman H., Fulop J., Liu M., Blanda R., Kromer C., Wolinsky Y. et al. Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro-Oncol* 2016; 18(1 Suppl): i1–i50. DOI: 10.1093/neuonc/nov189
 8. Кумирова Э.В. Новые подходы в диагностике опухолей центральной нервной системы у детей. *Российский журнал детской онкологии и гематологии* 2017; 4: 37–45. [Kumirova E.V. New approaches in the diagnosis of tumors of the central nervous system in children. *Rossiiskii zhurnal detskoi onkologii i gematologii* 2017; 4: 37–45. (in Russ.)]
 9. Chiang J.S., Ellison D.W. Molecular pathology of pediatric central nervous system tumours. *J Pathol* 2017; 241(2): 159–172. DOI: 10.1002/path.4813
 10. Желудкова О.Г. Лечение опухолей головного мозга у детей. *Врач* 2011; 12: 22–27. [Zheludkova O.G. Treatment of brain tumors in children. *Vrach* 2011; 12: 22–27. (in Russ.)]
 11. Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н. Нейроонкология. *Практическая онкология* 2017; 18(1): 103–113. [Matsko D.E., Matsko M.V., Imyaninov E.N. Neuro-oncology. *Prakticheskaya onkologiya* (Practical Oncology) 2017; 18(1): 103–113. (in Russ.)]
 12. Duggan M.A., Anderson W.F., Altekruse S., Penberthy L., Sherman M.E. The Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program and pathology. *Am J Surg Pathol* 2016; 40(12): e94–102. DOI: 10.1097/pas.0000000000000749
 13. Минаков С.Н., Левина Ю.В., Простов М.Ю. Популяционный раковый регистр. Функциональные возможности, задачи и существующие проблемы. *Злокачественные опухоли* 2019; 9(1): 6–9. [Minakov S.N., Levina Yu.V., Prostov M.Yu. Population based cancer register. Functionality, challenges, and existing problems. *Zlokachestvennye opukholi* (Malignant tumours) 2019; 9(1): 6–9. (in Russ.)] DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-6-9
 14. Рябов С.Ю., Мидленко А.И., Машин В.В., Горбунов В.И., Ишматов Р.Ф., Червонный Д.С. и др. Возможности и результаты лечения опухолей головного мозга у детей. *Современные проблемы науки и образования* 2015; 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17339> (дата обращения: 26.06.2020) [Ryabov S.Yu., Midlenko A.I., Mashin V.V., Gorbunov V.I., Ishmatov R.F., Chervonny D.S. et al. Possibilities and results of treatment of brain tumors in children. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* (Modern problems of science and education) 2015; 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17339> (date of request: 26.06.2020) (in Russ.)]

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.