

ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ

О. Желудкова, доктор медицинских наук, профессор
Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии, Москва
E-mail: clclud@mail.ru

95% опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей – это опухоли головного мозга. Тактику лечения определяет их гистологический вариант. При возможности опухоли удаляют (хирургическая резекция); важный метод лечения у детей старше 3 лет – лучевая терапия; у маленьких детей большую роль в лечении опухолей ЦНС играет химиотерапия, которая позволяет отложить лучевую терапию или уменьшить ее дозу, а в отдельных случаях исключить ее вообще.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, дети, операция, химиотерапия, лучевая терапия.

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) у детей занимают 2-е место по частоте в структуре злокачественных новообразований детского возраста и 1-е место среди солидных опухолей. По данным регистров, они составляют около 20% всех злокачественных новообразований детского возраста и представлены главным образом опухолями головного мозга (ОГМ). Частота новообразований ЦНС у детей от 0 до 19 лет составляет 3,5–4,0 на 100 тыс. детского населения; ежегодно в России регистрируют около 1000–1200 новых случаев ОГМ [1, 2].

Опухоли ЦНС у детей – это большая гетерогенная группа новообразований, разнообразие гистологических вариантов которых зависит от возраста пациента (табл. 1). У детей до 15 лет преобладают эмбриональные опухоли и астроцитомы различной степени дифференцировки, остальные варианты встречаются редко. В подростковой группе отмечается уменьшение частоты эмбриональных опухолей, типичных для детей, и возрастает число новообразований, которые встречаются у взрослых пациентов. В 70% случаев у детей опухоли ЦНС представлены интратенториальной локализацией, супратенториальные опухоли выявляются у 30% больных [2, 4].

Среди злокачественных опухолей ЦНС у детей первое место занимает медуллобластома (МБ), далее следуют злокачественные глиомы (мультиформная глиобластома – МГБ – и анапластическая астроцитома – АА) и анапластическая эпендимома; среди опухолей низкой степени злокачественности преобладают пилоидная астроцитома и краниофарингиома. Примерно у 45% больных со злокачественными ОГМ при первичной диагностике выявляют метастазирование в другие отделы ЦНС; чаще это бывает при МБ [1, 3–5].

При диагностике опухолей ЦНС обязательно проводят магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию (КТ) с контрастным усилением (КУ) и без него. Дополнительные методы исследования (такие как цитологическое исследование люмбального ликвора на наличие опухолевых клеток и МРТ спинного мозга с КУ и без него) выполняют для оценки распространенно-

сти опухолевого процесса у больных ОГМ с вероятностью метастазирования (табл. 2). В диагностике интракраниальных герминативно-клеточных опухолей (ГКО) важно определение онкомаркеров в сыворотке крови и люмбальном ликворе – α -фетопротеина (АФП) и β -хориогонического гонадотропина (β -ХГЧ). Повышение уровня АФП и ХГЧ является диагностическим и не требует гистологической верификации опухоли. Исследование уровней АФП и β -ХГЧ используется для диагностики ГКО, оценки ответа на химио- (ХТ) и лучевую (ЛТ) терапию, выявления рецидива заболевания. Однако повышение уровня АФП и β -ХГЧ не обязательно указывает на прогрессирование опухолевого процесса – их резкий подъем может наблюдаться при лизисе опухоли на фоне химиотерапии (период полужизни АФП составляет 6 дней, β -ХГЧ – 16 ч) [1, 3, 6, 7].

В редких случаях, при эмбриональных опухолях ЦНС, отмечается экстраневральное метастазирование, преимущественно в костный мозг (около 5%) и кости (2%), которое может сопровождаться снижением уровня гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов в общем анализе крови. Диагностика экстраневральных метастазов осуществляется с помощью исследования костного мозга и сканирования костного скелета с технецием [6, 7].

Тактику лечения опухолей ЦНС определяет гистологический вариант опухоли. Важным принципом лечения опухолей ЦНС является мультидисциплинарный подход с участием нейрохирургов, лучевых терапевтов, онкологов-химиотерапевтов, морфологов. Активное участие в лечении детей с ОГМ принимают неврологи, офтальмологи, эндокринологи, а также педиатры, отоларингологи и психологи [5, 7, 8].

Первым этапом лечения опухолей ЦНС является хирургическая резекция опухоли, цель которой – максимальное удаление опухоли, уточнение гистологического варианта и уменьшение неврологических симптомов. В последние 20 лет большинство больных с опухолями ЦНС получают хирургическое лечение. При невозможности удаления опухоли выполняют биопсию опухоли и уточняют ее гистологический вариант. Исключением являются пациенты с диффузными опухолями ствола головного мозга, для которых оперативное вмешательство в любом варианте связано с серьезными последствиями. Биопсия опухоли у больных с опухолью ствола головного мозга целесообразна при атипичной радиологической картине [5, 7, 8].

Сегодня лучевая терапия (ЛТ) является очень важным методом лечения опухолей ЦНС ЛТ является очень важным методом лечения опухолей ЦНС у детей. Существующие концепции облучения дают возможность подобрать правильный объем ЛТ индивидуально для каждого ребенка. Стандартом ЛТ опухолей мозга у детей является 3 D-конформное облучение. Новые исследования внесли значительный вклад в минимизацию последствий ЛТ. В ближайшем будущем ожидается увеличение использования в педиатрии протонного облучения при опухолях ЦНС, так как высокая конформность этого вида ЛТ теоретически не вызывает отдаленных последствий и не увеличивает риск вторичных опухолей. Краниоспинальная томотерапия может быть хорошей альтернативой обычной технике облучения и поэтому является объектом исследования [8–10].

Таблица 1

Гистологическая классификация опухолей ЦНС (сокращенный вариант по ВОЗ)

Опухоли нейроэпителиальной ткани**Астроцитарные опухоли (30–35%)**

Пилоидная астроцитома
 Субэпидемальная гигантоклеточная астроцитома
 Диффузная астроцитома
 Плеоморфная ксантоастроцитома
 Анапластическая астроцитома (АА)
 Мультиформная глиобластома (МГБ)
 Глиоматоз мозга

Олигодендроглиальные опухоли (0–1%)

Олигодендроглиома
 Анапластическая олигодендроглиома

Смешанные глиомы

Олигоастроцитома
 Анапластическая олигоастроцитома

Эпендимальные опухоли (10–15%)

Эпендимома
 Анапластическая эпендимома
 Миксопапиллярная эпендимома
 Субэпендимома

Опухоли сосудистого сплетения (2–3%)

Хориоидпапиллома
 Атипичная хориоидпапиллома
 Хориоидкарцинома
 Другие нейроэпителиальные опухоли
 Астробластома
 Ангиоцентрическая глиома
 Глиома 3-го желудочка

Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли

Ганглиоцитома
 Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНО)
 Ганглиоглиома
 Анапластическая ганглиоглиома
 Центральная нейроцитома

Опухоли пинеальной области (2–3%)

Пинеоцитома
 Пинеобластома
 Папиллярная опухоль
 Паренхиматозная опухоль

Эмбриональные опухоли (15–20%)

Медуллобластома (МБ)
 Примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО)
 Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (АТРО)

Опухоли краниальных и параспинальных нервов

Шваннома
 Нейрофиброма
 Злокачественная опухоль периферических нервов

Менингеальные опухоли (0–1%)

Менингиома
 Гемангиоперицитома
 Первичная меланоцитарная опухоль

Другие менингеальные опухоли

Гемангиобластома

Первичные лимфомы**Герминативно-клеточные опухоли – ГКО (3–5%)**

Герминома
 Эмбриональная карцинома
 Опухоль желточного мешка
 Хориокарцинома
 Тератома
 Смешанная ГКО

Опухоль селлярной области (8–10%)

Аденома гипофиза
 Карцинома гипофиза
 Краниофарингиома

Метастатические опухоли

Примечание. В скобках указана частота в детском возрасте.

В начале прошлого века тотальное облучение ЦНС было основополагающим стандартом лечения всех опухолей ЦНС независимо от гистологического варианта. Сейчас имеется 3 различных вида облучения ЦНС: 1) краниоспинальное облучение (КСО); 2) краниальное облучение; 3) локальное облучение (облучение ложа опухоли).

Сегодня КСО применяют лишь при некоторых вариантах опухолей ЦНС, связанных со значительным риском лептоменингеальной диссеминации, а также при выявлении метастазирования опухоли в ЦНС [10–12].

Локальное облучение наиболее часто используют в лечении опухолей ЦНС у детей. В принципе, данный вид ЛТ включает облучение опухоли (или послеоперационного ложа) и дополнительно безопасную область, страхующую от потенциального распространения опухоли. Границы облучения зависят от гистологического строения опухоли и объема хирургического лечения. Эта концепция типична для опухолей с низким риском лептоменингеального распространения или ситуаций, когда системная химиотерапия, скорее всего, успешно предотвратит метастазирование опухоли в ЦНС [11–13].

В последние десятилетия значительно увеличился процент детей, излеченных от опухолей ЦНС, 5-летняя выживаемость составляет 60–70%. Поэтому главный интерес на сегодняшний день представляет качество жизни после лечения. К сожалению, у любого ребенка с опухолью ЦНС существует риск развития побоч-

М-стадия	Определение
M0	Метастазов нет
M1	Опухолевые клетки в ликворе
M2	Метастазы в пределах головного мозга
M3	Метастазы в спинной мозг
M4	Экстраневральные метастазы

ных эффектов, которые зависят от дозы и объема ЛТ, а также возраста пациента во время проведения лечения. Возможные побочные эффекты ЛТ включают: отклонения в развитии, неврологические расстройства, ухудшение слуха, замедление роста, дисфункцию гипофиза и щитовидной железы, психосоциальные проблемы, а также возрастающее количество случаев вторичных опухолей [10–12]. В связи с этим очевидно, что стратегию лечения следует выбирать так, чтобы отложить или уменьшить дозу облучения, а также ограничить объем ЛТ, особенно если речь идет о маленьких пациентах [12].

Химиотерапия играет все возрастающую роль в лечении детских опухолей ЦНС. Она применяется для усиления эффекта ЛТ, позволяет избежать или отложить ее у маленьких детей, у которых крайне велик риск токсического действия облучения, а также в случаях, когда необходимо уменьшить дозу ЛТ (например, у некоторых пациентов с МБ, а также при ГКО) [13–16].

Первые попытки применить ХТ при опухолях ЦНС в 1960-е годы оказались неуспешными – для большинства опухолей ЦНС показатель выживаемости особо не увеличился. Главные причины недостаточного успеха химиотерапии в лечении опухолей ЦНС заключались в резистентности к примененным химиопрепаратам и, соответственно, недостаточной доставке лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер к опухоли [13, 17, 18]. С целью преодоления данных ограничений были разработаны некоторые стратегии [19]. В попытке преодолеть лимитированную проницаемость гематоэнцефалического барьера применяют более высокие дозы химиопрепаратов,

чтобы увеличить доставку цитотоксических средств к опухоли. Изначально применяли высокодозную ХТ с аутологической трансплантацией костного мозга, позже было доказано эффективное применение стволовых периферических клеток [18, 20, 21]. Данный метод применяли при разных гистологических вариантах опухолей ЦНС, но наиболее эффективным он оказался у маленьких пациентов со злокачественными опухолями ЦНС и в первую очередь у детей с МБ. Токсичность высоких доз ХТ с аутологичной трансплантацией костного мозга или поддержкой стволовых периферических клеток со смертельными случаями сохраняется и составляет 5–15% [13, 20, 21].

Преодоление резистентности опухоли к лекарственным препаратам возможно также при применении большого числа химиопрепаратов одновременно или комбинации препаратов с различными механизмами действия и неперекрещивающейся токсичностью.

Альтернативным методом, увеличивающим воздействие на опухоль, является прямая доставка химиопрепарата к опухоли интратекальным или интравентрикулярным путем. Такой метод лечения применяют преимущественно для контроля лептоменингеального распространения опухоли, а также у детей младшего возраста в качестве альтернативы ЛТ [14]. Однако сегодня эти методы лечения ограничены нехваткой доступных химиопрепаратов, которые могут быть применены таким способом, а также невозможностью применения у пациентов с обструкцией спинно-мозговой жидкости или с вентрикулоперитонеальным шунтом (ВПШ).

С 1993 г. в нашей стране ХТ применяется в лечении ОГМ у детей, причем первыми программами были единые протоколы для всех гистологических вариантов. Главной задачей в то время было определить роль ХТ в лечении ОГМ, установить последовательность методов лечения и место ХТ, выявить эффективные цитостатические препараты и их комбинации в лечении опухолей ЦНС. Программы, которые были использованы, предусматривали проведение ХТ непосредственно после операции или после операции и ЛТ. С 1993 по 2000 г. у пациентов с ОГМ после операции и (или) ЛТ последовательно применялись программы полихимиотерапии (ПХТ):

PO/CNS/02: VCR/CPH/VP-16/CDDP

PO/CNS/03: VCR/CPH/VP-16/Карбо 400

PO/CNS/04: VCR/CPH/VP-16/Карбо 500

НIT-1991: VCR/CPH/HD Mtx/VP-16/Карбо±ЛТ и ПХТ VCR/CCNU/CDDP.

Пятилетняя выживаемость больных МБ при использовании ПХТ после операции и ЛТ составила 54% и была достоверно выше, чем при оперативно-лучевой терапии или только хирургическом лечении (рис. 1). При обобщении результатов применения программ химиолучевой терапии были сделаны следующие выводы: ХТ во время облучения и после ЛТ увеличивает выживаемость больных с ОГМ. При лечении отдельных гистологических вариантов были установлены эффективные схемы химиотерапии. При этом показано, что огромное значение имеет адекватное лечение, т.е. выполнение стандартной химиотерапии и ЛТ в установленные сроки после операции.

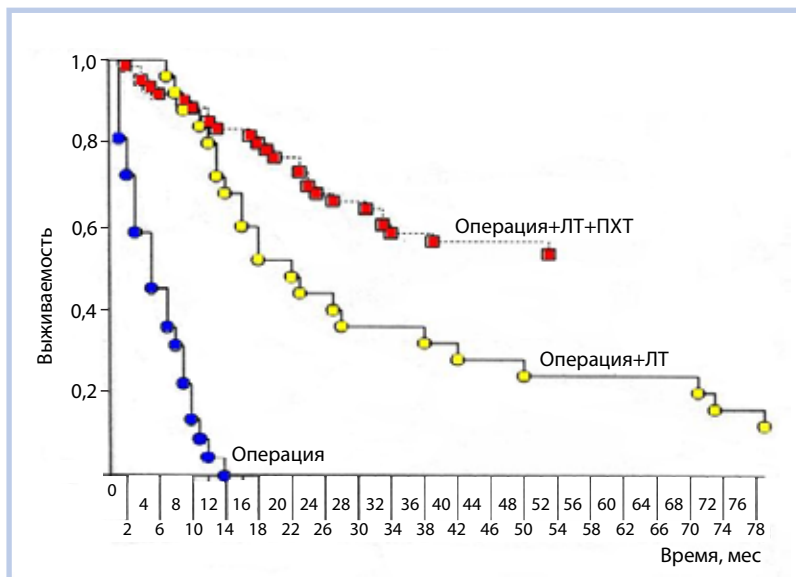


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования у больных МБ в зависимости от методов лечения

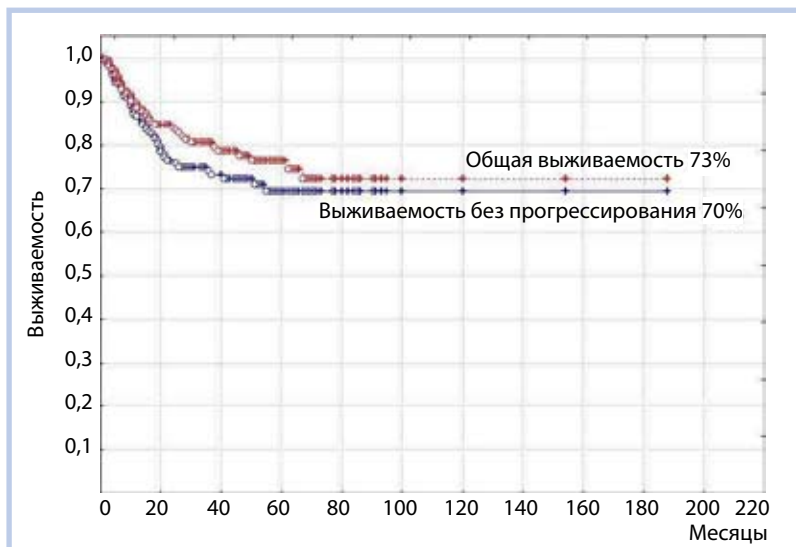


Рис. 2. Выживаемость больных с МБ (n=265)

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ

Данная техника, применяемая в качестве отдельной фракции ЛТ (так называемая радиохирургия) или как фракционированная стереотаксическая радиохирургия (СРХ), обеспечивает отличную конформность и точную направленность на цель. СРХ используется при небольших образованиях, а также когда требуются высокие дозы ЛТ. Обычно СРХ применяется у пациентов с рецидивом опухоли ЦНС – менигиомы, невриномы или глиомы высокой и низкой степени злокачественности [13, 20]. В Европе СРХ является частью протокола лечения эпендимом с остаточными опухолями. «Кибернож» (Cyberknife) также можно применять при опухолях ЦНС; причем это не требует строгой неподвижности.

ЛЕЧЕНИЕ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ОГМ

МБ – наиболее распространенная опухоль в детском возрасте. В некоторых странах МБ более известна, как субтенториальная примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО). МБ часто распространяется по ликворным пространствам, до 45% больных при первичной диагностике имеют М⁺-стадию [2, 19]. В течение многих лет МБ лечили только с помощью КСО [12]. В последнее десятилетие обнаружено, что ПХТ и локальное облучение являются достаточным лечением для детей моложе 3 лет с классическим вариантом МБ и М0-стадией. У пациентов моложе 3 лет с десмопластическим вариантом МБ применение только ПХТ без облучения позволяет в 95% случаев добиться безрецидивной выживаемости [22]. Длительная безрецидивная выживаемость у больных МБ моложе 3 лет с метастазами возможна только в 30–40% случаев [14, 16, 23, 24].

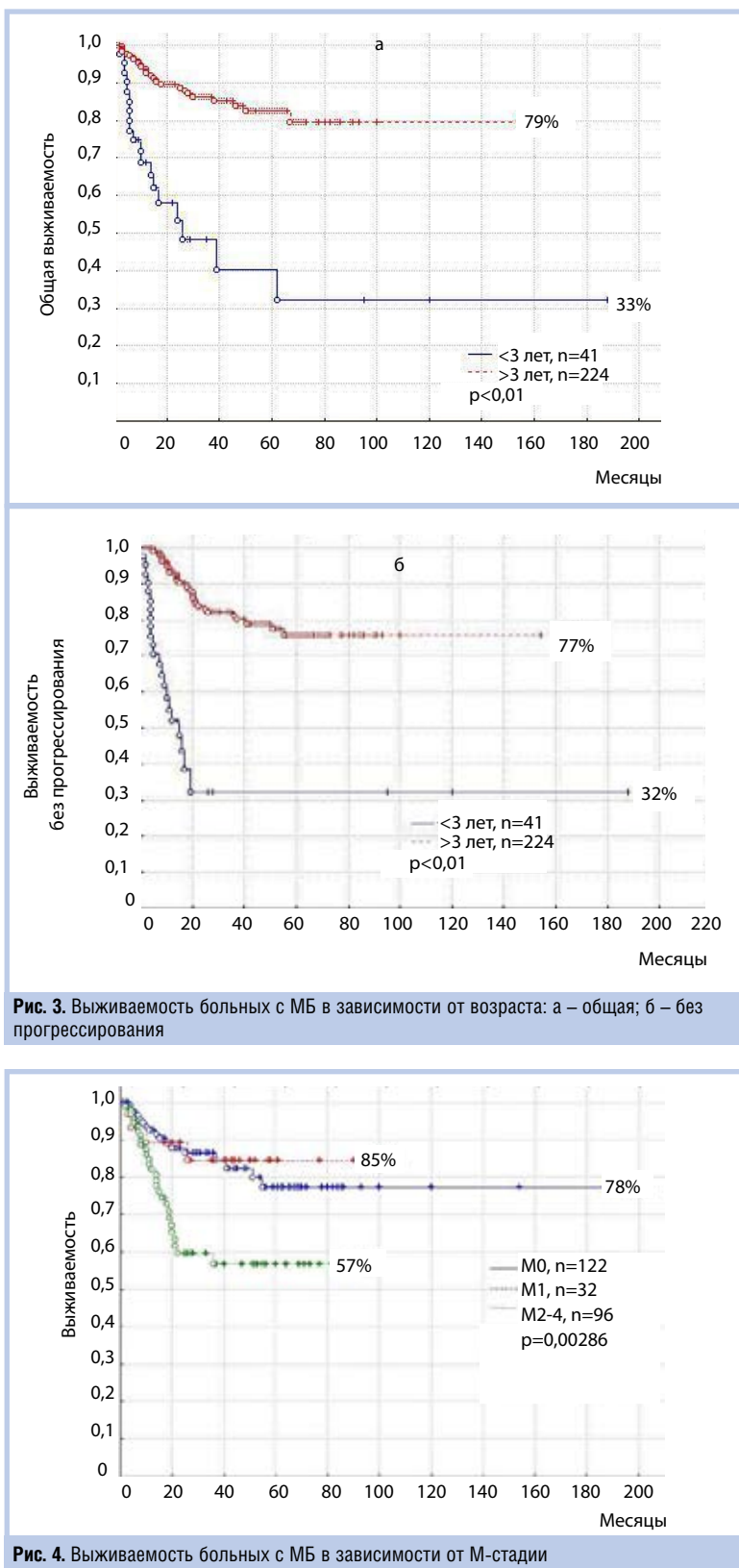
У детей старше 3 лет стандартное лечение до сих пор включает КСО в дозе 24–36 Гр с дополнительным бустерным облучением ложа опухоли (до 54–55 Гр) и ПХТ [10, 11, 15, 20, 21, 24, 27].

У пациентов старше 3 лет среднедозовая ПХТ после резекции опухоли и КСО с параллельной ХТ позволяет у 70% больных МБ добиться длительной выживаемости – общей (OS) и без прогрессирования (PFS); (рис. 2–4). Неблагоприятными факторами прогноза являются: стадии М2 и М3, анапластический/крупноклеточный вариант МБ, наличие амплификации гена МУСС [10, 11, 15, 18, 21, 28, 29].

Злокачественные глиомы – ЗГ (АА и мультиформная глиобластома – МГБ) характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом [2, 30, 31]. Несмотря на прогресс в лечении нейроонкологических заболеваний, медиана выживаемости больных с МГБ, по данным разных авторов, не превышает 10–14 мес, у пациентов с АА продолжительность жизни достигает 2–3 лет [32]. Эти опухоли ассоциируются с высокой частотой возникновения рецидивов после инициального лечения и являются одной из основных причин смертности пациентов со злокачественными новообразованиями. Причиной неблагоприятного прогноза при ЗГ прежде всего является диффузная инвазия опухолевых клеток в окружающие ткани мозга, что ограничивает эффективность хирургического удаления новообразования [33]. Кроме того, АА и МГБ отличаются значительно

большой радио- и химиорезистентностью по сравнению с другими опухолями ЦНС [33].

Современная терапевтическая стратегия АА и МГБ основана на хирургическом удалении опухоли в максимальном объеме с последующей локальной ЛТ и применением ХТ (MacDonald T. и соавт., 2005; Stupp R., Hegi M., 2007;



Donato V. и соавт., 2007). Показатель выживаемости у больных АА составляет около 50%, у больных МГБ – менее 20%.

Стандартной терапией детей старше 3 лет со ЗГ является локальное облучение в дозе 54–60 Гр с параллельной ХТ и последующей терапией темозоломидом. Темозоломид 75 мг/м² применяют ежедневно параллельно с ЛТ и после ЛТ; темозоломид применяют в дозе 150–200 мг/м² 1–5-й дни каждые 28 дней, объем ХТ составляет 10–12 циклов. В последнее 10 лет доказано, что использование темозоломида приводит к улучшению общей выживаемости у пациентов с АА и МГБ. У детей не доказано влияние метилирования О₆-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы на выживаемость [32, 36].

В лечении пациентов раннего возраста, у которых лимитировано применение ЛТ из-за высокого риска развития лучевых осложнений, ХТ занимает особое место. Используются чередующиеся циклы ПХТ (винкристин+циклофосфамид и цисплатин+этопозид) до достижения возраста 3 лет, после чего применяют локальное облучение в дозе 50–54 Гр.

В настоящее время в лечении ЗГ исследуют возможность противоопухолевой вакцинации, продемонстрировавшей эффективность в экспериментах на животных и *in vitro*. У детей с рецидивами этот метод также показал хорошую переносимость и многообещающую терапевтическую эффективность [37].

Известно, что ЗГ продуцируют сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), который является медиатором ангиогенеза. В связи с этим ингибирование ангиогенеза является эффективной терапевтической стратегией. Применение антиангиогенной терапии, направленной на VEGF и VEGF-рецептор (VEGFR), является эффективным дополнением в лечении опухолей ЦНС. Бевацизумаб (авастин) – рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело – специфический ингибитор VEGF, селективно связывается с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), нейтрализует его, ингибирует ангиогенез и, следовательно, рост опухоли. В клинических исследованиях бевацизумаб продемонстрировал безопасность и возможность контроля роста опухоли в монотерапии и в комбинации с ХТ; в настоящее время проходят его клинические испытания у детей с МГБ и АА [25].

Эпендимомы могут локализоваться субтенториально или инфратенториально, значительно реже – в спинном мозге. В редких случаях (не более 10%) при первичной диагностике у пациентов с эпендимомой выявляется метастазирование. Локальное лечение больных с эпендимомой М0 стадией является важной частью терапии. Рекомендовано полное удаление опухоли при наличии такой возможности. Роль ХТ в лечении эпендимомы еще не доказана. Сегодня при эпендиоммах обязательной является локальная ЛТ в дозе 54–55 Гр при отсутствии остаточной опухоли у пациентов старше 3 лет. При наличии остаточной опухоли следует рассматривать возможность повторного хирургического вмешательства или стереотаксической радиохирургии. В Германии пациентов включают в исследование HIT 2000 (Er), которое предусматривает после операции и ЛТ применение ПХТ у больных с анапластической эпендимомой [24]. Результаты лечения больных эпендимомой зависят от объема операции и наличия метастазов: 5-летняя выживаемость без прогрессирования при тотальном удалении опухоли составляет 65%, при субтотальном – 35%, при М0-стадии – 60%, при М2–М3-стадии – 15% [13].

Глиомы низкой степени злокачественности – самая распространенная детская опухоль ЦНС [12, 32]. Обычно

опухоль развивается инфратенториально или в зрительном пути. Согласно исследованиям в Европе и США существует несколько путей ведения больного с данной опухолью. Обычно в зависимости от возраста и локализации опухоли показаны: наблюдение, хирургическое вмешательство, ХТ или ЛТ. В Европе и США у детей моложе 10 лет при опухоли зрительного пути применяется ПХТ по протоколу SIOP-LGG 2000 (винкристин+карбоплатин). У пациентов старше 10 лет при невозможности удаления опухоли низкой степени злокачественности применяют локальное облучение. При этом обычно используют ЛТ в дозе 45–54 Гр. После ЛТ контроль за опухолью достигается у 75% больных. У пациентов с указанной опухолью задней черепной ямки после тотального и субтотального удаления опухоли никакое лечение не применяется, такие пациенты требуют только динамического наблюдения [13].

Основной задачей в детской нейроонкологии является индивидуализация терапии для детей с опухолями ЦНС. Так, современное лечение МБ у детей учитывает группу риска и возраст пациента, напрямую зависит от М-стадии, гистологического варианта МБ, объема операции, а также строится с учетом молекулярных факторов – таких как MYC/MYCN и β-катенин. Разработка последующих протоколов послеоперационной химиолучевой терапии должна быть основана на определении группы риска, выбор которой осуществляется на основании клинических, рентгенологических и биологических факторов.

V. Pizer, S. Clifford [29] предлагают выделить 3 группы риска у больных МБ ≥3 лет на основании молекулярных, клинических и гистологических факторов:

- благоприятный риск: позитивный β-катенин, отсутствие амплификации MYC/MYCN, тотальное удаление опухоли (остаточная опухоль ≤1,5 см³), отсутствие метастазов (M0), классический или десмопластический вариант МБ;
- стандартный риск: негативный β-катенин, отсутствие амплификации MYC/MYCN, близкое к тотальному удалению опухоли (остаточная опухоль ≤1,5 см³), отсутствие метастазов (M0), классический или десмопластический вариант МБ;
- высокий риск: позитивный или негативный β-катенин, выявляется амплификация MYC/MYCN или: субтотальное удаление опухоли (остаточная опухоль >1,5 см³), обнаружены метастазы (M1–M3), крупноклеточная или анапластическая МБ.

Комплексный подход в лечении МБ с выполнением после хирургического лечения ПХТ и ЛТ обязателен у детей старше 3 лет. У пациентов моложе 3 лет с М⁺-стадией целесообразно проведение рандомизированных кооперированных исследований для определения эффективной программы ХТ, включая и применение высоких доз химиопрепаратов с поддержкой периферическими стволовыми клетками и регионарным введением химиопрепаратов. Направлением исследований у детей с опухолями ЦНС должна быть оптимизация дозы КСО при применении конформной технологии.

Литература

1. Kuhl J., Doz F., Taylor R. Embryonic tumors // Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, eds / Brain and spinal Tumors of childhood – Arnold, 2004 – P. 314–330.

2. Kaatsch P., Spix C., Michaelis J. 20 Years German Childhood Cancer registry. Annual report 1999. Mainz: Institute for Medical Statistics and Documentation of the University. 2000: www.kinderkrebsregister.de.
3. Мацко Д.Е., Коршунов А.Г. Атлас опухолей центральной нервной системы. – СПб., 1998. – С. 76–80.
4. Kleihues P. World Health Organization classification of tumors. In Kleihues P, Cawance WK, eds. / Pathology and genetics of the tumors of the central nervous system – Lyon, France: International Agency for Research on Cancer Press, 2000. – P. 208–241.
5. Stewart J. Chemotherapy of central nervous system tumours in infants // Child's Nerv Syst. – 1999; 15: 592–612.
6. Blaney S., Kun L., Hunter J. et al. Tumors of central nervous system // Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practices of Pediatric oncology. 5th ed. – Philadelphia, PA – Lippincott Williams-Wilkins, 2006. – P. 786–864.
7. Kun L. Brain tumors in infants and young children. U.S.A., ASCO // J. Clin. Oncol. – 1999: 574–578.
8. Clerico A., Cappelli C., Schiavetti A. Adjuvant chemotherapy in medulloblastoma patients: single institution experience. SIOP-ASPH/O MEETING. – Canada, Monreal, 13–18 Sept, 1999. – Abstract. – P: 32, 204.
9. Biegel J., Janss A., Raffel C. et al. Prognostic significance of chromosome 17p deletions in childhood primitive neuroectodermal tumors (medulloblastomas) of the central nervous system // Clin. Cancer. Res. – 1997; 3: 473–478.
10. Gajjar A. Recent advances in therapy for medulloblastoma. U.S.A., ASCO // J. Clin. Oncol., 1999; 579–586.
11. Gold D., Packer R., Cohen B. et al. Treatment strategies for medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors // Neurosurg Focus. – 1999; 2: Article 1.
12. Kalapurakal J., Goldman S., Hsieh Y. Long term results of hyper fractionated craniospinal radiation in medulloblastoma. SIOP-ASPH/O MEETING. – Canada, Monreal, 13–18 Sept, 1999. – Abstract. – P: 52, 208.
13. Walker D., Perilongo G., Punt J. et al. Brain and spinal Tumors of childhood // Arnold – 2004: 519.
14. Kuhl J., Muller H., Berthold F. et al. Preradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: results of the German Pilot trial HIT'88/89 // Klin. Padiatr. – 1998; 210 (4): 227–233.
15. Packer R., Sutton L., Elterman R. et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy // J. Neurosurg. – 1994; 81: 690–698.
16. Rutkowski S., Bode U., Denlein F. et al. Treatment of early childhood medulloblastoma // N. Eng. J. Med. – 2005; 352: 978–986.
17. Balis F. Concepts and physiological underpinnings of intrathecal chemotherapy. SIOP Abstract Book, 40 th Congress of the SIOP. – Berlin, Germany, October 2–6, 2008. – S.063, p.13
18. Yang H., Nam D., Wang K. et al. Supratentorial primitive neuroectodermal tumor in children: clinical features, treatment outcome and prognostic factors // Childs. Nerv. Syst. – 1999; 15: 377–383.
19. McNeil D., Cote T., Clegg L. Incidence and trends pediatric malignancies medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: Surveillance Epidemiology and Results // Med. Pediatr. Oncol. – 2002; 39 (3): 190–194.
20. Timmermann B., Kortmann R., Kuhl J. et al. Role of Radiotherapy in Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor in Young Children: Results of the German HIT-SKK87 and HIT-SKK92 Trials // J. Clin. Oncol. – 2006; 24: 1554–1560.
21. Gold D., Packer R., Cohen B. et al. Treatment strategies for medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors // Neurosurg Focus – 1999; 2: Article 1.
22. von Bueren A., von Hoff K., Pietsch T. et al. Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology // Neuro Oncol. – 2011; 13 (6): 669–679.
23. Kuhl J., Bode U., Delein F. et al. Cure of infants with medulloblastoma (M0/M1-stage) by postoperative chemotherapy only. SIOP-ASPH/O MEETING. – Canada, Monreal, 13–18 Sept, 1999. – Abstract, O-107, 169.
24. Kuhl J., Gnekow A., Havers W. et al. Primary chemotherapy after surgery and delayed irradiation in children under three years of age with medulloblastoma - pilot trial of the German Pediatric Brain Tumor Study Group. Protocol HIT-91, 1991.
25. Norden A., Drappatz J., Wen P. Novel anti-angiogenic therapies for malignant gliomas // Lancet Neurol. – 2008; 7 (12): 1152–1160.
26. Grill J., Sainte-Rose C., Jouvett A. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone : an SFOP prospectove trial in young children // Lancet Oncol. – 2005; 6 (8): 573–580.
27. Zeltzer P., Boyett J., Finlay J. Metastatic stage adjuvant treatment and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the CCG 921 randomised phase III study // J. Clin. Oncol. – 1999; 17 (3): 832–845.
28. Biegel J. Cytogenetics and molecular genetics of childhood brain tumors // Neuro-oncol. – 1999; 1: 139–151.
29. Pizer B., Clifford S. The potential impact of tumor biology on improved clinical practice for medulloblastoma: progress towards biologically driven clinical trials // British J. Neurosurgery. – 2009; 23 (4): 364–375.
30. Wilne S., Collier J., Kennedy C. et al. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis // Lancet Oncology. – 2007; 8: 685–695.
31. Fan G., Deng Q., Wu Z. et al. Usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI in patients with non-enhancing supratentorial brain gliomas: a valuable tool to predict tumour grading? // Br. J. Radiol. – 2006; 79: 652–658.
32. Stupp R., Mason W., van den Bent M. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // N. Engl. J. Med. – 2005; 10; 352 (10): 987–996.
33. Rood B., MacDonald T. Pediatric high-grade glioma: molecular genetic clues for innovative therapeutic approaches // J. Neurooncol. – 2005; 75 (3): 267–272.
34. Stupp R., Hegi M., Gilbert M. et al. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions // J. Clin. Oncol. – 2007; 25 (26): 4127–4136.
35. Donato V., Papaleo A., Castrichino A. et al. Prognostic implication of clinical and pathologic features in patients with glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide // Tumori. – 2007; 93 (3): 248–256.
36. Donson A., Addo-Yobo S., Handler M. et al. MGMT promoter methylation correlates with survival benefit and sensitivity to temozolomide in pediatric glioblastoma // Pediatr Blood Cancer. – 2007; 48 (4): 403–407.
37. De Vleeschouwer S., Fieuws S., Rutkowski S. et al. Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme // Clin. Cancer. Res. – 2008; 14 (10): 3098–3104.

TREATMENT FOR BRAIN TUMORS IN CHILDREN

Professor **O. Zheludkova, MD**

Federal Research Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology

Brain tumors constitute 95% of the central nervous system (CNS) ones in children. The histological type of a tumor determines treatment policy.

If possible, the tumor is removed (surgical resection); radiotherapy is an important treatment in children aged more than 3 years. Chemotherapy plays important role in young children with brain tumor and thanks to Chemotherapy we can reduce the dose of radiation therapy, postpone it or exclude at all.

Key words: brain tumors, children, operation, chemotherapy, radiotherapy.