

Хориоидкарциномы у детей: обзор литературы

Э.Ф. Валиахметова¹, Л.И. Папуша², Л.А. Ясько², А.Е. Друй², С.К. Горельшев¹, А.И. Карачунский^{2,3}

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; 125047, Россия, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ³ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Эндже Фаварисовна Валиахметова andgeval@gmail.com

Хориоидкарцинома (ХК) — это редкая злокачественная опухоль, возникающая из эпителия сосудистого сплетения головного мозга. Более 80 % ХК встречаются у детей. Основную роль в патогенезе этих опухолей играют мутации в гене TP53. ХК в 40 % случаев ассоциированы с синдромом Ли–Фраумени. Показатели выживаемости у пациентов с ХК и синдромом Ли–Фраумени крайне низкие. Стандарты терапии пациентов с ХК не определены. Известно, что степень хирургической резекции имеет прогностическое значение. Роль адъювантной терапии при ХК остается неясной: дозы и объемы лучевой терапии (ЛТ), комбинации химиотерапевтических препаратов, тайминг и сочетание ЛТ и химиотерапии (ХТ) не выяснены. Кроме того, на сегодняшний день нет ни стандартной схемы ХТ, ни международного проспективного исследования по оценке эффективности и токсичности различных комбинаций цитостатиков при ХК. В статье представлен обзор существующих молекулярно-генетических изменений, методов диагностики и лечения ХК.

Ключевые слова: хориоидкарцинома, дети, лучевая терапия, химиотерапия, TP53, синдром Ли–Фраумени

Для цитирования: Валиахметова Э.Ф., Папуша Л.И., Ясько Л.А., Друй А.Е., Горельшев С.К., Карачунский А.И. Хориоидкарциномы у детей: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(1):51–61.

Choroid plexus carcinoma: review of literature

A.F. Valiakhmetova¹, L.I. Papusha², L.A. Yasko², A.E. Druiy², S.K. Gorelyshev¹, A.I. Karachunskiy^{2,3}

¹N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia; ²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Choroid plexus carcinoma (CPC) is a rare malignant tumor arising from the epithelium of the choroid plexus of the brain. More than 80 % of CPCs occur in children. Mutations in the TP53 gene is played the main role in the pathogenesis of these tumors. Choroid plexus carcinomas in 40 % of cases are associated with Li–Fraumeni syndrome. Survival rates in patients with CPC and Li–Fraumeni syndrome are extremely low. The standards of the therapy for patients with CPC are not defined. The extent of surgical resection and treatment modality correlate with prognosis. The role of adjuvant therapy in CPC remains unclear: doses and volumes of radiation therapy (RT), combinations of chemotherapeutic drugs, timing, and a combination of RT and chemotherapy (CT) have not been identified. Also, there is neither a standard CT regimen nor a prospective international study assessing the efficacy and toxicity of various combinations of cytostatics in patients with CPC. The article presents an overview of the existing molecular genetic changes, existing methods for the diagnosis and treatment of choroid plexus carcinoma.

Key words: choroid plexus carcinoma, children, radiation therapy, chemotherapy, TP53, Li–Fraumeni syndrome

For citation: Valiakhmetova A.F., Papusha L.I., Yasko L.A., Druiy A.E., Gorelyshev S.K., Karachunskiy A.I. Choroid plexus carcinoma: review of literature. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(1):51–61.

Информация об авторах

Э.Ф. Валиахметова: врач-детский онколог 1-го нейрохирургического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: andgeval@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2977-665X>, SPIN-код: 3519-4972

Л.И. Папуша: к.м.н., врач-детский онколог, старший научный сотрудник НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ludmila.mur@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Л.А. Ясько: к.б.н., старший научный сотрудник НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: milayar@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3007-3772>

А.Е. Друй: к.м.н., заведующий отделом клинической лабораторной диагностики лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dr-drui@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

С.К. Горельшев: д.м.н., профессор, заведующий 1-м детским нейрохирургическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: sgorel@nsi.ru

А.И. Карачунский: д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: aikarat@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Information about the authors

A.F. Valiakhmetova: Pediatric Oncologist 1st Children Neurosurgical Department of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: andgeval@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2977-665X>, SPIN-code: 3519-4972

L.I. Papusha: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Senior Physician of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ludmila.mur@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

L.A. Yasko: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: milayar@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3007-3772>

A.E. Druy: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr-druy@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

S.K. Gorelyshev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Children Neurosurgical Department of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: sgorel@nsi.ru

A.I. Karachunskiy: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director — Director of the Institute of Oncology Radiology and Nuclear Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aikarat@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Вклад авторов

Э.Ф. Валиахметова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме

Л.И. Папуша: обзор публикаций по теме статьи

Л.А. Ясько, А.Е. Друй: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи

С.К. Горелышев, А.И. Карачунский: разработка дизайна исследования, научное редактирование

Authors' contributions

A.F. Valiakhmetova: review of publications on the topic of the article writing the text of the article, composing a resume

L.I. Papusha: review of publications on the topic of the article

L.A. Yasko, A.E. Druy: review of publications on the topic of the article, article editing

S.K. Gorelyshev, A.I. Karachunskiy: research design development, scientific editing

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

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, основной функцией которого 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 первичных ресничек [1], они могут проявлять доброкачественный или злокачественный фенотип, также описано превращение доброкачественной опухоли в злокачественную [2].

По гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения 2016 г., ОСС являются [3]: папиллома сосудистого сплетения, или хориоидпапиллома (ХП), — доброкачественная опухоль I степени злокачественности; атипическая папиллома сосудистого сплетения, или атипическая ХП (АХП), промежуточной II степени злокачественности; карцинома сосудистого сплетения, или хориоидкарцинома (ХК), — опухоль III степени злокачественности.

ХК — это редкая злокачественная опухоль эпителия сосудистого сплетения, которая составляет 0,3–0,6 % опухолей головного мозга (ОГМ) среди пациентов всех возрастов. В целом 80 % ХК возникают у детей младше 18 лет, что составляет 20–40 % ОСС в этой возрастной группе [4]. Мальчики и девочки

заболевают с одинаковой частотой. Медиана возраста составляет 2,2 года [5].

Локализации ХК у детей распределены следующим образом: боковые желудочки — 50 %; IV желудочек — 40 %; III желудочек — 5 %; первично распространенный процесс — 5 %; мостомозжечковый угол вблизи отверстия Люшка и паренхима головного мозга поражаются редко [6].

Отличительной особенностью ХК является то, что их локализации внутри центральной нервной системы (ЦНС) варьируют в зависимости от возраста: 80 % ХК боковых желудочков встречаются у пациентов моложе 20 лет, тогда как ХК IV желудочка равномерно распределены во всех возрастных группах. Для ХК боковых и III желудочков медиана возраста составляет 1,5 года, для ХК IV желудочка — 22,5 года и для ХК мостомозжечкового угла — 35,5 года [7].

Нейропатоморфология

Дифференциальную диагностику ХК следует проводить с другими ОСС с точным определением “grade”, так как от степени злокачественности опухоли зависит тактика лечения.

Интраоперационно ХК могут иметь вид большого узла, прикрепленного к стенке желудочка, также они могут инфильтрировать паренхиму мозга. Микроскопически ХК характеризуются цитологическими критериями злокачественности — ядерным плеоморфизмом, высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, атипичными и частыми митозами, участками некрозов и, как правило, инвазией в окружающую нормальную субэпендимарную ткань головного мозга [3].

Пролиферативная активность ХК выше, чем у ХП и эпителия сосудистого сплетения. Среднее значение Ki-67 составляет 18,5 % для ХК, 4,5 % для ХП и 0 % для эпителия нормального сосудистого сплетения [8]. Данные клинического исследования CPT-SIOP-2000 показали, что медиана Ki-67/MIB-1 составляет 1,3 % для ХП, 9,1 % для АХП и 20,3 % для ХК [9]. Обнаружено, что у пациентов, умерших от ХК, был значительно более высокий средний MIB-1, причем экспрессия MIB-1, p53, pRB и E2F-1 у пациентов с ХК после полихимиотерапии (ПХТ) значительно снижается [8]. При ХК отмечается минимальная экспрессия глиофибрилярного кислого белка, транстиретина и S-100, что может служить для дифференциальной диагностики с ХП, при которой эти антигены чаще всего положительные. Кроме того, ХК обычно отрицательна для эпителиального мембранного антигена [10]. INI1 используется для дифференциации ХК от атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли (АТРО), при ХК опухолевые клетки иммуноположительны к INI1, при АТРО выявляется полная потеря иммуноокрашивания INI1 [11].

Биология и молекулярно-генетические находки

Мутации в гене *TP53* и синдром Ли–Фраумени

Известно, что ХК могут быть ассоциированы с патогенными генетическими вариантами в гене *TP53*. Пациенты с ХК и герминальными мутациями в гене *TP53* могут иметь ряд других проявлений синдрома Ли–Фраумени, таких как первично множественные злокачественные опухоли у пробанда, отягощенный случаями ранних онкологических заболеваний семейный анамнез у родственников 1-й и 2-й линии родства. В то же время герминальные мутации в *TP53* могут возникать у пациентов *de novo*, при отсутствии семейной истории онкологических заболеваний. Риск развития вторичных опухолей у пациентов с синдромом Ли–Фраумени, развивших ХК, составляет около 40 % [12, 13]. По данным U. Tabori et al., у 50 % пациентов с ХК встречаются мутации в гене *TP53* (*TP53mut*), в то же время у больных без мутации (*TP53wt*) находятся другие изменения в сигнальном внутриклеточном пути белка p53, указывающие на то, что нарушение функций p53 является основным молекулярно-генетическим событием в формировании ХК. В ряде исследований подчеркивается роль модификаторов активности белка p53 в патогенезе ХК [12]. Амплификация *MDM2*, регулирующего активность p53 по принципу отрицательной обратной связи, наблюдалась у 75 % пациентов с *TP53mut* и только у 25 % с *TP53wt* [14]. В 92 % случаев *TP53wt* ХК при отсутствии патогенных миссенс-мутаций сочетание синонимичной замены в кодоне 72 *TP53* (p.Arg72=) с полиморфизмом в гене *MDM2* (SNP309) тем не менее приводило к снижению активности белка p53. Механизм злокачественной трансформации клетки так же, как и в случае *TP53mut*, осуществляется через нарушение блокады клеточного цикла, что в итоге

приводит к неконтролируемому росту и пролиферации клетки.

Интересно, что у ХК с *TP53mut* были обнаружены различные хромосомные aberrации, делеции и амплификации целого ряда участков генома клетки различной протяженности [12].

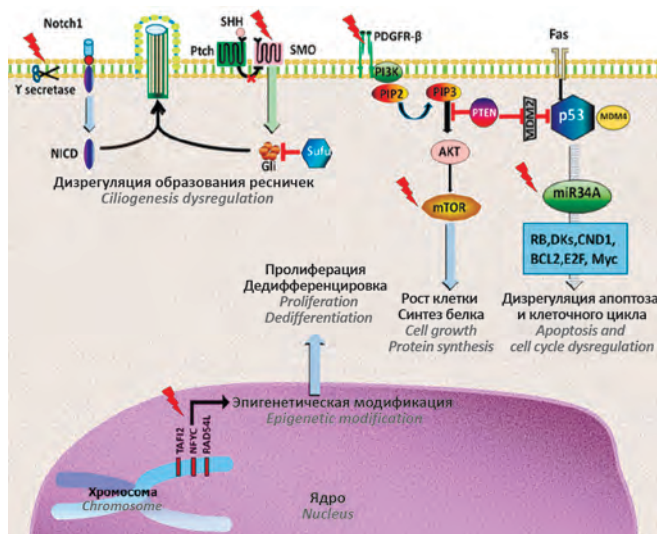
Мутационный статус *TP53* является важным прогностическим фактором у пациентов с ОСС головного мозга: у пациентов с *TP53wt* 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 100 %, в то время как у больных с *TP53mut* 5-летняя ОВ равна 0 % [12].

Другие генетические находки

V. Ruland et al. в 2014 г. в ткани ХК идентифицировали ряд хромосомных aberrаций: потери числа копий 5, 6, 16, 18, 19 и 22-й хромосом, а также увеличение числа копий 1, 2, 4, 12 и 20-й хромосом. Кластерный анализ позволил разделить ХК на 2 молекулярные группы: одна характеризовалась потерями, а другая — увеличением числа копий хромосом. Потери 9-й, 19p и 22q хромосом встречались чаще у детей младшего возраста (< 36 месяцев), тогда как у более старших пациентов преобладали события, связанные с увеличением числа копий 7-й и 19-й хромосом, а также 8q, 14q и 21q. Многофакторный анализ показал, что потеря 12q была связана с более низкой выживаемостью [15]. После обнаружения у трансгенных мышей ХК, экспрессирующих антиген *SV40 T*, было предположено, что в их патогенез может быть вовлечено изменение функции *TP53* и/или *RB1* [16]. Последующие исследования показали, что инактивация *RB1* необходима для инициации опухоли, в то время как *TP53* преимущественно влияет на апоптоз опухолевых клеток после образования опухоли [17].

Помимо aberrаций в гене *TP53* при ХК описано подавление функции онкосупрессора *RB1* [16], делеция гена *PTEN* [15]. Чтобы сузить поиск генетических изменений, которые приводят к появлению ХК, Y. Tong et al. сравнивали хромосомные амплификации в ХК человека и в ХК, полученных на мышиных моделях, на потерю функции *PTEN* вместе с потерями функций *Trp53* и *RB*. Этот анализ идентифицировал в ХК как человека, так и мышей группу одновременно полученных онкогенов: *TAF12*, *NFYC* и *RAD54L*. Эти онкогены находились в хромосомах 1 и 4, также было показано, что они участвуют в инициации и прогрессии опухоли. *TAF12* и *NFYC* регулируют эпигеном и метаболизм ДНК, тогда как *RAD54L* играет центральную роль в репарации ДНК [18]. Дисрегуляция репарации ДНК необходима для образования ХК (рисунок) [19].

В недавнем исследовании большой когорты ОСС в 43 % случаев была выявлена гиперэкспрессия *MYC*. Этот фактор транскрипции может играть доминирующую роль в формировании ХК [20]. Гиперэкспрессия *MYC* была обнаружена при различных злокачественных ОГМ, таких как медуллобластома и глиобластома. Тем не менее *MYC*-индуцированное образование



Сигнальные пути, вовлеченные в патогенез ХК. Красными стрелками обозначены потенциальные терапевтические мишени [19]

Signaling pathways involved at pathogenesis CPC. Red sparks indicate potential therapeutic targets [19]

опухоли сдерживается его способностью активировать пути апоптоза и должно сочетаться с антиапоптотическими событиями, такими как потеря *TP53* [21].

Рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) также вовлечен в патогенез OCC. Изоформы α и β PDGFR экспрессируются в ХП, АХП и ХК, но фосфорилирование β -изоформы значительно выше при ХК по сравнению с ХП [22].

Кроме синдрома Ли–Фраумени мы нашли описание клинического случая ХК у взрослой пациентки с синдромом Линча. У нее была выявлена герминальная мутация в гене *MSH6* и соматические мутации в генах *PTEN*, *VHL*, *NOTCH1*, *RB1* и *TP53* [23].

Клиническая картина

У 90 % пациентов с ХК имеются признаки гидроцефалии на момент постановки диагноза. Симптомы могут присутствовать в течение нескольких недель или нескольких месяцев. У грудных детей повышенное внутричерепное давление часто проявляется в виде увеличенной окружности головы, задержки психического и физического развития, выбухания родничков, косоглазия и рвоты. У детей старшего возраста и взрослых повышенное внутричерепное давление проявляется тошнотой, рвотой, головной болью, неврологическим дефицитом, судорогами, повышенной утомляемостью. Гидроцефалия может быть результатом либо обструкции путей ликвотока, либо гиперпродукции спинномозговой жидкости опухолью (описано, что OCC продуцируют более 800 мл ликвора за сутки при норме 500 мл), либо внутрижелудочкового кровоизлияния с последующей обструкцией путей ликвотока [24]. Кроме гидроцефалии у пациентов с ХК могут присутствовать судороги, острые внутримозговые кровоизлияния или очаговая неврологическая симптоматика. Также симптомы зависят от локализации опухоли. У пациентов

с ХК IV желудочка могут быть признаки компрессии ствола головного мозга, пареза черепных нервов. ХК III желудочка могут стать причиной эндокринных нарушений: преждевременного полового созревания, несахарного диабета или дисэнцефальных расстройств, таких как нарушение терморегуляции.

У пациентов с метастатическим поражением спинного мозга могут быть боли в спине, а также признаки и симптомы, связанные с уровнями поражения спинного мозга.

Метастатическое распространение

Распространенность метастатического поражения при ХК составляет 12–45 % [7, 25]. В недавно выполненном анализе, в который вошли 120 пациентов с ХК в период с 1978 по 2009 г., у 88 (73 %) не было метастазов, у 6 (5 %) они были обнаружены и у 26 (22 %) метастатический статус был неизвестен [26]. По данным проспективного исследования CPT-SIOP-2000, у 19 % пациентов было метастатическое распространение на момент постановки диагноза [5]. Метастазы чаще всего выявляются в структурах ЦНС. Согласно данным W. Zaky et al., из 12 пациентов у 3 (25 %) было метастатическое поражение: у 1 (8 %) – М3-стадия и у 2 (17 %) – М1-стадия [27]. Реже описано метастатическое распространение по шунтирующей системе в брюшную полость [28]. По данным S.P. Meyers et al., одно- и 5-летняя ОВ при ХК с метастатическим распространением на момент постановки диагноза составили 55 % и 45 % соответственно [25]. Наличие метастатического распространения является неблагоприятным прогностическим фактором при OCC [7]. Однако ни в одном исследовании не анализировали влияние метастатического поражения на выживаемость при ХК.

Нейровизуализация

Методом выбора для визуализации ХК является магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением.

На первичных МР-изображениях при ХК визуализируется:

- внутрижелудочковое объемное образование изо- или гиперинтенсивное на T1-взвешенных изображениях;
- гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях;
- интенсивное накопление контрастного вещества;
- наличие как солидного, так и кистозного компонентов опухоли;
- увеличение размеров желудочковой системы;
- инвазия опухоли в прилежащее мозговое вещество;
- перивентрикулярный, перифокальный (перитуморозный) отек, который хорошо визуализируется в режиме T2 в виде зоны гиперинтенсивного сигнала;
- масс-эффект с дислокацией срединных структур при опухолях больших размеров;

• увеличенный кровеносный сосуд, идущий к опухоли и питающий его [25].

Метастазы ХК в головном мозге, как правило, распространяются по желудочковой системе и визуализируются в виде очагов, накапливающих контраст. МРТ всех отделов позвоночника до операции является обязательным для выяснения метастатического статуса. Также необходимо выполнение МРТ спинного мозга в динамике, учитывая вероятность прогрессии заболевания. При исследовании спинного мозга обязательно выполнение как сагиттальных, так и аксиальных срезов [29].

Дифференциальный диагноз внутрижелудочковых объемных образований у детей включает в себя: ХП, ХК, центральную нейроцитому, астроцитомы, эпендимомы, эмбриональные опухоли, метастазы, сосудистые мальформации, гемангиомы, гематомы, эпидермоидную и коллоидную кисты, нейроэпителиальные и арахноидальные кисты. Наиболее частые находки на МР-изображениях при ХК перечислены выше, однако стоит отметить, что они не являются специфичными, и дифференциальный диагноз может быть затруднительным [25]. МР-спектроскопия имеет дополнительное значение для дифференциальной диагностики ХК и ХП. А. Horska et al. изучали МР-спектроскопию при ОСС у детей. ХК и ХП характеризовались высокими уровнями холинсодержащих соединений и полным отсутствием креатинина и нейронально-аксонального маркера N-ацетил аспартата. При ХК отмечены более высокие уровни холина по сравнению с ХП, а также повышенный уровень лактата [30].

МР-ангиография может более подробно визуализировать сосудистое питание опухоли, а обычная ангиография может предоставить ценную информацию для нейрохирургов при удалении опухоли [25].

Другие методы визуализации, такие как компьютерная томография (КТ) и МР-спектроскопия могут быть полезными, но не являются более информативными по сравнению с МРТ. Как правило, ХК изо- или гиперплотные по отношению к паренхиме мозга при КТ интенсивно накапливают контраст, также на КТ можно обнаружить очаги некроза и кальцинаты [31].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) играет дополнительную роль при необходимости дифференциальной диагностики истинной прогрессии ХК от псевдопрогрессии после лучевой терапии (ЛТ) [32].

Лечение

Хирургическое удаление опухоли

Именно с хирургического удаления начались попытки лечения ОСС, в том числе ХК [33]. Стратегия терапии ХК состоит из максимально возможного удаления опухоли с последующей адъювантной ПХТ и/или ЛТ. Согласно данным проспективного исследования CPT-SIOP-2000, полное удаление (ПУ) ХК было выполнено в 47 % случаев [9]. В. Wrede et al. опубликовали данные метаанализа, в который вошли 857 пациентов с ОСС, из них 347 (40,5 %) — с ХК,

15 (1,8 %) — с АХП, 495 (57,7 %) — с ХП. Авторы отметили, что у 80 % больных с ХП было произведено ПУ опухоли и только у 40 % с ХК [34]. S. Mallick et al. после проведенного метаанализа выяснили, что из 284 пациентов с ХК у 97 (52,8 %) было выполнено ПУ, у 81 (44 %) — субтотальное удаление и у 6 (3,2 %) — биопсия [35]. Описано выполнение ПУ ХК после биопсии и неоадъювантной химиотерапии (ХТ) [36].

Несмотря на все сложности, которые стоят перед нейрохирургами при удалении ХК, степень резекции является основным прогностическим фактором. J.E.A. Wolff et al. в своем метаанализе также подчеркнули важность ПУ опухоли, 2, 5 и 10-летняя ОВ у пациентов с ХК составила 72 %, 41 % и 35 % соответственно [7]. В собственной серии наблюдений С. Bettgowda et al. у 86 % пациентов с ХП и 71 % больных с ХК было выполнено ПУ опухоли. Пяти и 10-летняя ОВ у пациентов с ХП составила 100 %, 5-летняя ОВ у больных с ХК — 71 %. Одной из возможных причин высокой выживаемости в этой серии является то, что 71 % пациентов с ХК выполнено ПУ, также авторы показали, что субтотальная резекция ассоциировалась с 10-кратным риском продолженного роста/прогрессии заболевания [37]. M.Z. Sun et al. после выполнения многофакторного анализа выявили, что ПУ является независимым фактором, улучшающим ОВ у пациентов с ХК вне зависимости от возраста, проведенной адъювантной терапии и локализации опухоли, однако в этом анализе нет данных о молекулярно-генетических изменениях [38].

Помимо ОВ ПУ опухоли благоприятно влияет и на бессобытийную выживаемость (БСВ). По данным метаанализа В. Wrede et al., 5-летняя БСВ у пациентов с ПУ и субтотальным удалением ХК составила 58 % и 21 % соответственно [34]. R.J. Packer et al. обнаружили, что у 80 % больных, у которых выполнено ПУ опухоли, рецидива не было, тогда как у 83 % пациентов, которым произведено субтотальное удаление, наблюдался продолженный рост опухоли. Авторы сделали вывод, что ПУ ХК является благоприятным фактором прогноза [39].

Достижение ПУ при повторной операции также благоприятно влияет на прогноз как после проведения ХТ [36], так и без нее [40]. Из 60 % пациентов с ХК, которым ПУ при первой операции не выполнили, 22,6 % провели повторную операцию. Двухлетняя ОВ у больных, которым была выполнена повторная операция, и у пациентов без таковой составила 69 % и 30 % соответственно [40].

В настоящий момент в литературе отсутствуют данные о роли ПУ ХК у пациентов с наличием синдрома Ли-Фраумени.

Помимо резекции при ХК нередко требуется шунтирующая операция. Р. Pensalet et al. отметили, что 9 детей в их серии нуждались в постановке шунтов через несколько месяцев после удаления опухоли [24]. С. Bettgowda et al. отметили разрешение гидроцефалии после резекции опухоли у большинства пациентов (> 78 %); однако 9 больным потребовалось послеопе-

рационное шунтирование через несколько месяцев – 7 ХП (23 %) и 2 ХК (28 %) [37].

Осложнения хирургической операции

Согласно данным G. Menon et al., наиболее распространенными хирургическими осложнениями являются пневмоцефалия (40 %), очаговый неврологический дефицит (36 %), субдуральные гематомы (32 %) и персистирующая гидроцефалия, требующая шунтирующей операции. Реже встречаются нервно-психологические расстройства, эпилептические припадки, выпадения полей зрения, парез черепно-мозговых нервов и задержка развития [41].

Лучевая терапия

Вопрос о роли ЛТ в лечении ХК до сих пор остается открытым. С одной стороны, единичные статьи о клинических случаях с чувствительностью ХК к ЛТ [24, 42, 43], сообщения о более высокой 5-летней ОВ детей с ХК с ПУ, получавших ЛТ, также о преимуществе выполнения ЛТ у пациентов с субтотальным удалением опухоли [44, 45]. J.E.A. Wolff et al. после проведенного метаанализа сообщили о том, что у детей с ПУ и проведением ЛТ 5-летняя ОВ выше по сравнению с пациентами, которым ЛТ не проводилась, 68 % и 16 % соответственно ($p = 0,035$). Следует отметить, что этот эффект был статистически значимым только у больных старшей возрастной группы ($p = 0,007$) и не обнаруживался у младенцев ($p = 0,659$) [44]. В проспективном исследовании CPT-SIOP-2000 ЛТ была рекомендована пациентам старше 3 лет. Ее получили 15 больных, 16 пациентам ЛТ не проводилась, 2-летняя БСВ составила $90 \pm 9,4$ % и 21 ± 13 % соответственно ($p = 0,003$) [5]. В 2010 г. A. Mazloom et al. провели обзор литературы и анализ методик облучения детей с ХК. Авторы сообщили, что у детей с ПУ и проведением краниоспинального облучения (КСО) как ОВ, так и БСВ были выше. Пятилетняя ОВ у пациентов, которым выполняли КСО и краниальное облучение/облучение ложа опухоли, составила 68,4 % и 27,5 % соответственно ($p = 0,013$), БСВ у больных, которым проводили КСО и краниальное облучение/облучение ложа опухоли, – 44,2 % и 15,3 % соответственно ($p = 0,025$). При сравнении 2 возрастных групп (младше и старше 3 лет) статистически значимых различий в ОВ и БСВ не отмечено. Также не было статистически значимых различий в ОВ и БСВ в зависимости от пола и метастатического статуса [46]. Имеются сообщения о более высокой ОВ пациентов с ХК с субтотальным удалением опухоли после проведения КСО, но без данных о возрасте анализируемых больных. Медиана ОВ у детей без ЛТ составила 6 мес, а у пациентов с проведенным КСО – 2 года. Тем не менее 2-летняя ОВ больных, получавших ЛТ после субтотального удаления, была относительно низкой – 34 ± 10 % [7]. Согласно данным L.K. Fitzpatrick et al., 35 % пациентов, получивших ЛТ после субтотального удаления, были живы на момент публикации по сравнению с 5 % больных без ЛТ ($p = 0,004$) [45].

С другой стороны, имеются данные о негативных нейropsychологических эффектах облучения на развивающийся детский мозг, о более низкой ОВ у пациентов с синдромом Ли–Фраумени [47]. Данные более поздних работ указывают на отсутствие положительного влияния ЛТ на пациентов как с ПУ, так и с субтотальным удалением ХК [26]. В анализе D.M. Cannon et al. у больных с ХК без использования адъювантной ЛТ 5-летняя ОВ составила 70 %, что почти идентично 5-летней ОВ, равной 68 %, по данным J.E.A. Wolff et al., у пациентов после ПУ с последующей ЛТ [26, 44]. M. Bahar et al. при анализе литературы с 1990 по 2013 г. обнаружили 28 пациентов с синдромом Ли–Фраумени и ХК. Медиана возраста больных составила 12 (3–98) мес. ЛТ получили 11 пациентов, 5 из них после рецидива опухоли. От рецидива или прогрессии заболевания умерли 6 из 11 облученных больных, 3 умерли от вторичных злокачественных новообразований и 2 были живы без событий на момент проведения исследования. Из 17 пациентов, которым ЛТ не проводилась, у 1 развилась вторичная злокачественная опухоль (острый миелолейкоз), 7 умерли от прогрессии заболевания, остальные были живы на момент исследования. Двухлетняя ОВ у облученных и необлученных пациентов составила 18 ± 12 % и 58 ± 12 % соответственно ($p = 0,056$) [47].

Лекарственная терапия

Цитостатическая химиотерапия

Роль ХТ в лечении ХК также является предметом дискуссий. Редкость ХК создает проблемы для изучения эффективности различных препаратов. В то время как одни авторы показали улучшение ОВ, другие – недостаточную эффективность ХТ или то, что она может быть полезной только в случаях субтотального удаления опухоли [7, 39]. Кроме того, на сегодняшний день нет ни стандартной схемы ХТ, ни международного проспективного исследования по оценке эффективности и токсичности различных комбинаций цитостатиков, применяемых при ХК [13, 27, 48]. Из-за отсутствия стандартных схем лечения ХК почти все опубликованные на сегодняшний день метаанализы фокусируются только на том, была ли ХТ эффективной, не сообщая, какие цитостатики или комбинации использовались [35, 49]. B. Wrede et al. показали, что у пациентов с ХК, получавших ХТ, ОВ выше вне зависимости от проведения ЛТ. Также авторы выявили, что ОВ при проведении ХТ выше и у больных, не получавших ЛТ, и у пациентов с субтотальным удалением опухоли. Кроме того, у детей с субтотально удаленными опухолями более высокая ОВ при проведении ХТ не зависела от ЛТ. Двухлетняя ОВ у пациентов, которым проводилась ЛТ с ХТ составила 63 %, только ХТ – 45 %, только ЛТ – 32 % и у больных без адъювантной терапии – 15 % [34]. В таблице представлены результаты лечения ХК в сериях использования различных комбинаций цитостатиков.

Результаты ПХТ у детей с ХК

Results of CT in children with CPC

Авторы Authors	Число пациентов Number of patients	Медиана возраста, мес Median age, month	Стадия M+, % Stage M+, %	ПУ, % Complete removal, %	Режим ХТ CT regime	ЛТ RT	Прогрессия, % (медиана, мес) Progression, % (median, month)	Исход Outcome
Berger et al., 1998 [50]	22	25	18,2	36,4	BB SFOP	43 %	63,4 (12)	Пятилетняя ОБ – 71 % 5-year OS – 71 %
Chow et al., 1999 [51]	10	12	70	70	CPM, VCR, Carbo, VP-16, CDDP	50 % при рецидиве 50 % at relapse	30 (5,3)	Медиана выживаемости 48 (3–153) мес Median survival 48 (3–153) months
Geyer et al., 2005 [52]	9	18	29	14	CPM, VCR, IF, VP-16, CDDP	Нет данных No data	36 (12)	Трехлетняя ОБ – 63 % 3-year OS – 63 % Трехлетняя БСВ – 33 % 3-year EFS – 33 %
Wrede et al., 2009 [9]	34	26,7	19	47	CarbEV, CycEV	21 % с/with M+, 40 % после ХТ/ after CT	30	Пятилетняя ОБ – 36 % 5-year OS – 36 % Пятилетняя БСВ – 28 % 5-year EFS – 28 %
Grundt et al., 2010 [53]	15	10	26	13	CPM, MTX, VP-16, CDDP, Carbo	26 % при рецидиве/ at relapse	73 (5,5)	Трехлетняя ОБ – 27 % 3-year OS – 27 % Трехлетняя БСВ – 22 % 3-year EFS – 22 %
Lafay et al., 2010 [54]	14	19	29	14	ICE (2–5 ци- клов/cycles)	21 %	36 (12)	Пятилетняя ОБ – 74 % 5-year OS – 74 % Пятилетняя БСВ – 53 % 5-year EFS – 53 %
Koh et al., 2013 [55]	8	34	62,5	37,5	50 % CPM, CDDP VCR, Carbo, VP-16, IF; 50 % CarboThioVP-16, CPM + MEL, TopoThioCarbo, MEL	50 %	62,5	Однолетняя ОБ – 62,5 % 1-year OS – 62,5 % Двухлетняя ОБ – 43 % 2-year OS – 43 %
Bettegowda et al., 2015 [37]	7	22	33	71	Нет данных No data	43 %	57	Пятилетняя ОБ – 71 % 5-year OS – 71 %
Zaky et al., 2015 [27]	12	19	25	34	Протокол/ Protocol “Head Start”	42 % при рецидиве/ at relapse	58 (13)	Пятилетняя ОБ – 62 % 5-year OS – 62 % Пятилетняя БСВ – 38 % 5-year EFS – 38 %
Siegfried et al., 2017 [48]	22	35	36,4	45,5	BB SFOP, ICE, CarbEV	41 %	59	Пятилетняя ОБ – 65 % 5-year OS – 65 % Пятилетняя БСВ – 25 % 5-year EFS – 25 %

Примечание. BB SFOP – цикл 1 карбоплатин/прокарбазин, цикл 2 – этопозид/цисплатин, цикл 3 – винкристин/циклофосфамид каждый 21-й день, всего 21 цикл; CPM – циклофосфамид; VCR – винкристин; Carbo – карбоплатин; VP-16 – этопозид; CDDP – цисплатин; IF – ифосфамид; MTX – метотрексат; Thio – тиотепа; MEL – мелфалан; Topo – топотекан; CarbEV, CycEV – карбоплатин/циклофосфамид + этопозид, винкристин; ICE – ифосфамид, карбоплатин, этопозид. Протокол “Head Start” – индукционная ХТ: режим А (циклы 1–5) – цисплатин, винкристин, этопозид, циклофосфамид, месна; режим А2 (циклы 1–5) – цисплатин, винкристин, этопозид, циклофосфамид, месна, высокодозный метотрексат; режим D (циклы 1, 3, 5) – цисплатин, винкристин, этопозид, циклофосфамид, месна, высокодозный метотрексат; режим D2 (циклы 2, 4) – темозоломид, этопозид, винкристин, циклофосфамид, месна; консолидирующая высокодозная ХТ (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией стволовых клеток (ауто-ТСК): тиотепа, этопозид, карбоплатин.

Note. BB SFOP – cycle 1 carboplatin/procarbazine, cycle 2 – etoposide/cisplatin, cycle 3 – vincristine/cyclophosphamide every 21 days, a total of 21 cycles; CPM – cyclophosphamide; VCR – vincristine; Carbo – carboplatin; VP-16 – etoposide; CDDP – cisplatin; IF – ifosfamide; MTX – methotrexate; Thio – thiotepa; MEL – melphalan; Topo – topotecan; CarbEV, CycEV – carboplatin/cyclophosphamide + etoposide, vincristine; ICE – ifosfamide, carboplatin, etoposide. Protocol “Head Start” – induction chemotherapy: regime A (cycles 1–5) – cisplatin, vincristine, etoposide, cyclophosphamide, mesna; A2 regime (cycles 1–5) – cisplatin, vincristine, etoposide, cyclophosphamide, mesna, high-dose methotrexate; regime D (cycles 1, 3, 5) – cisplatin, vincristine, etoposide, cyclophosphamide, mesna, high-dose methotrexate; regime D2 (cycles 2, 4) – temozolomide, etoposide, vincristine, cyclophosphamide, mesna; consolidating high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation: thiotepa, etoposide, carboplatin.

В проспективном международном исследовании CPT-SIOP-2000 после максимально возможного удаления опухоли все пациенты с ХК делились на 2 рукава рандомизации между карбоплатином или циклофосфамидом, назначаемыми вместе с этопозидом и винкристином. У 43 больных была доступна информация о раннем ответе после 2 курсов ХТ (31 — ХК, 9 — АХП и 3 — ХП). У 7 % (2 — ХК и 1 — ХП) был зарегистрирован полный ответ (ПО), у 28 % (6 — ХК, 4 — АХП, 2 — ХП) — частичный ответ и у 9 % (4 — ХК) наблюдалась прогрессия заболевания. Чтобы исключить влияние ЛТ на ответ во время лечения, были проанализированы только пациенты младше 3 лет, которые ее не получали ($n = 24$, 16 — ХК, 5 — АХП, 3 — ХП). В этой группе доля пациентов, достигших ПО (30 %) или продолженного ПО (42 %) после первой и второй операции, увеличилась по сравнению с ранним ответом. Значительных различий между 2 рукавами рандомизации не было [5]. Пятилетние БСВ и ОВ составили 28 % и 36 % соответственно [9]. В 2009 г. началось 2-е проспективное международное исследование CPT-SIOP-2009 с 4 рукавами рандомизации: стандартный рукав А — альтернирующие циклы карбоплатин/циклофосфамид вместе с этопозидом и винкристином, рукав В — комбинация доксорубина, цисплатина, актиномицина D и винкристина, рукав С — высокодозный метотрексат, рукав D — комбинация темозоломида и иринотекана. Однако исследование было закрыто досрочно из-за недостаточного набора пациентов. Двухлетние ОВ и БСВ для 12 пациентов с ХК, получавших альтернирующие циклы ПХТ в рукаве А при медиане наблюдения 1,7 года, составили 78 % и 35 % соответственно. Что оказалось ниже, чем у больных, получавших не альтернирующие циклы ХТ, — 2-летние ОВ и БСВ составили 76 % и 63 % соответственно. Основываясь на этих данных, авторы не рекомендуют использование альтернирующих циклов карбоплатин/циклофосфамид вместе с этопозидом и винкристином для лечения детей с ХК. Однако следует отметить, что в данном исследовании не учитывалась информация о наличии синдрома Ли–Фраумени [56].

Несмотря на то, что у пациентов с синдромом Ли–Фраумени отмечены более низкие показатели выживаемости, имеются данные об успешном применении ВДХТ с ауто-ТСК. В серии наблюдений W. Zaky et al. из 12 пациентов с ХК у 6 (50 %) была герминальная мутация в гене *TP53*. Все они получили ВДХТ и оставались в ремиссии при медиане наблюдения +12 и +84 мес от момента постановки диагноза [27]. Также ВДХТ может иметь смысл при рецидиве ХК у больных с синдромом Ли–Фраумени. O. Mosleh et al. опубликовали клинический случай успешного проведения ВДХТ (в режиме кондиционирования бусульфана + тиотепа) с ауто-ТСК без ЛТ у годовалой девочки при рецидиве ХК, которая была в ремиссии более 5 лет на момент написания статьи [57].

Учитывая, что ХК является агрессивной и хорошо кровоснабжаемой опухолью, некоторые авторы пред-

лагают после ее биопсии проводить неоадьювантную ХТ с последующим удалением опухоли. В серии C. Schneider et al. из 22 пациентов 12 больным была проведена неоадьювантная ХТ в режиме ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид). Из них 10 (83,3 %) было выполнено ПУ опухоли, 2 (16,7 %) детям удалось удалить более чем 95 % опухоли. Средняя потеря крови в группе неоадьювантной ХТ составляла 22 % общего объема циркулирующей крови в отличие от 96 % у пациентов без предоперационной ХТ [58].

Таким образом, есть данные об увеличении ОВ при проведении ХТ, особенно у пациентов с субтотально удаленными опухолями [7, 34]. Однако наиболее эффективный режим ХТ до сих пор не определен. Также не решены вопросы общей длительности химиотерапевтического лечения и как оно должно согласовываться с ЛТ. Из-за редкости ХК существуют ограничения их изучения. Для стандартизации адьювантной терапии необходимы дополнительные данные системного анализа и проспективные клинические исследования.

Новые возможности в терапии

Изучение молекулярно-генетических изменений при ХК привело к выделению групп риска, а также появлению потенциально возможных терапевтических методов лечения. Как упоминалось выше, было идентифицировано множество потенциальных мишеней, включая SHH, Notch, PDGFR, PI3K/mTOR. Y. Tong et al. предположили, что ингибиторы фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K), подавляемые *PTEN*, а также mTOR-ингибиторы могут быть использованы в лечении ХК. Кроме того, авторы идентифицировали 3 онкогена, которые координируют контроль над эпигеном и репарацией ДНК при ХК, и показали, что клетки ХК *in vitro* были чувствительны к ATR-ингибиторам (ингибиторы пути репарации ДНК), что указывает на возможный терапевтический потенциал при ХК [19].

PDGFR участвует в патогенезе ХК и может быть мишенью для использования ингибиторов тирозинкиназы, таких как иматиниб или дазатиниб. В зарубежной литературе имеется опыт применения иматиниба с паллиативной целью у 2-летней пациентки с PDGFRα-положительной ХК при 2-м рецидиве после 2 удалений опухоли, адьювантной ХТ, ЛТ и ВДХТ с ауто-ТСК [59].

Как уже говорилось выше, A. Cornelius et al. в 2017 г. описали клинический случай успешного применения таргетной терапии у пациентки с рецидивом и рефрактерным течением ко всем существующим противорецидивным комбинациям классической ХТ ХК при синдроме Ли–Фраумени. У ребенка была обнаружена герминальная мутация в гене *TP53*, гиперэкспрессия PDGFRβ, соматическая миссенс-мутация в гене *IDH2*^{W164C}, гиперэкспрессии генов *HDAC3*, *HDAC8* и *FGF2* и вовлечение mTOR-пути. На основании этих данных пациентка в течение 3 лет получала

комбинацию из сиролимуза (мишень mTOR), талидомида (мишень FGF2), сунитиниба (мишень PDGFR β) и вориностата (мишень HDAC) и была в ремиссии после 1 года завершения лечения на момент публикации статьи [60].

М. McEvoy et al. сообщили о случае успешного лечения девочки с ХК и синдромом Ли–Фраумени. После проведения стандартной терапии (ПУ опухоли и 6 альтернирующих циклов CarbEV/СycEV) через 1 год был обнаружен локальный рецидив опухоли. После выполнения ПУ опухоли, 3 циклов противорецидивной индукционной ХТ и локальной протонной терапии на основании морфопротеомных данных — экспрессии EGFR, IGF-1R, ERK, mTOR, АКТ в контексте герминальной мутации *TP53* и провоспалительного микроокружения с признаками гипоксии (ЦОГ-2, HIF-1 α) пациентка начала прием метформина, симвастатина и мелатонина одновременно с 2 циклами консолидирующей ХТ. На момент публикации статьи девочка была жива без событий — 40 мес от момента окончания лечения [61].

Заключение

ХК — это редкая агрессивная злокачественная ОГМ, возникающая в основном у детей. Несмотря на улучшение понимания биологической и генетической

природы ХК, по-прежнему существуют многочисленные вопросы об оптимальной стратегии лечения. ПУ опухоли значительно улучшает ОВ, хотя может увеличить риск смертности, связанной с хирургическим вмешательством. Роль адъювантной терапии при ХК также остается несколько неясной, но все больше фактов свидетельствуют о том, что интенсивную ХТ без ЛТ следует назначать маленьким детям, особенно с синдромом Ли–Фраумени. Остаются вопросы относительно конкретной дозы облучения, комбинации химиотерапевтических препаратов и как именно сочетать ХТ и ЛТ. Проведение метаанализов ретроспективных данных, а также данных о молекулярно-генетических изменениях при данном виде опухолей необходимо для понимания того, как и какие виды терапии влияют на выживаемость и качество жизни. Необходимы новые и менее токсичные методы лечения, особенно для маленьких детей с метастатическими и/или субтотально удаленными опухолями. Изучение биологии ХК выявило молекулярно-генетические нарушения в этой редкой опухоли как вероятные предикторы и потенциальные терапевтические мишени. Стоит задача во всесторонней оценке всех этих данных для составления клинических испытаний, сочетающих в себе традиционные виды лечения с молекулярно-ориентированной новой терапией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Merino D.M., Shlien A., Villani A., Pienkowska M., Mack S., Ramaswamy V., Shih D., Tatevossian R., Novokmet A., Choufani S., Dvir R., Ben-Arush M., Harris B.T., Hwang E.I., Lulla R., Pfister S.M., Achatz M.I., Jabbod N., Finlay J.L., Weksberg R., Bouffet E., Hawkins C., Taylor M.D., Tabori U., Ellison D.W., Gilbertson R.J., Malkin D. 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.
- 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: 10.1097/01.jnen.0000240464.26005.90.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. 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.
- Sun M.Z., Oh M.C., Ivan M.E., Kaur G., Safaei M., Kim J.M., Phillips J.J., Auguste K.I., Parsa A.T. Current management of choroid plexus carcinomas. *Neurosurg Rev* 2014;37(2):179–92. doi: 10.1007/s10143-013-0499-1.
- CPT-SIOP-2009. Intercontinental Multidisciplinary Registry and Treatment Optimization Study for Patients with Choroid Plexus Tumors, 2010. Pp. 617–636.
- Rickert C.H., Paulus W. Tumors of the choroid plexus. *Microsc Res Tech* 2001;52(1):104–11. doi: 10.1002/1097-0029(20010101)52:1<104::AID-JEMT12>3.0.CO;2-3.
- 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.
- Carlotti C.G., Salhia B., Weitzman S., Greenberg M., Dirks P.B., Mason W., Becker L.E., Rutka J.T. Evaluation of proliferative index and cell cycle protein expression in choroid plexus tumors in children. *Acta Neuropathol* 2002;103(1):1–10. doi: 10.1007/s004010100419.
- Wrede B., Hasselblatt M., Peters O., Thall P.F., Kutluk T., Moghrabi A., Mahajan A., Rutkowski S., Diez B., Wang X., Pietsch T., Kortmann R.D., Paulus W., Jeibmann A., Wolff J.E.A. 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.
- Jeibmann A., Hasselblatt M., Gerst J., Wrede B., Egensperger R., Beschoner R., Hans V.H.J., Rickert C.H., Wolff J.E., Paulus W. 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.
- Judkins A.R., Burger P.C., Hamilton R.L., Kleinschmidt-DeMasters B., Perry A., Pomeroy S.L., Rosenblum M.K., Yachnis A.T., Zhou H., Rorke L.B., Biegel J. INI1 protein expression distinguishes atypical teratoid/rhabdoid tumor from choroid plexus carcinoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(5):391–7. doi: 10.1093/jneu/64.5.391.
- Tabori U., Shlien A., Baskin B., Levitt S., Ray P., Alon N., Hawkins C., Bouffet E., Pienkowska M., Lafay-Cousin L., Gozali A., Zhukova N., Shane L., Gonzalez I., Finlay J., Malkin D. TP53 alterations determine clinical subgroups and survival of patients with choroid plexus tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28(12):1995–2001. doi: 10.1200/JCO.2009.26.8169.
- Gozali A.E., Britt B., Shane L., Gonzalez I., Gilles F., McComb J.G., Krieger M.D., Lavey R.S., Shlien A., Villablanca J.G., Erdreich-Epstein A., Dhall G., Jubran R., Tabori U., Malkin D., Finlay J.L. Choroid Plexus Tumors: Management, Outcome, and Association With the Li–Fraumeni Syndrome: The Children’s Hospital Los Angeles (CHLA) Experience, 1991–2010. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(5):905–9. doi: 10.1002/pbc.

14. Tabori U., Malkin D. Risk Stratification in Cancer Predisposition Syndromes: Lessons Learned from Novel Molecular Developments in Li-Fraumeni Syndrome. *Cancer Res* 2008;68(7):2053–7. doi: 10.1158/0008-5472.
15. Ruland V., Hartung S., Kordes U., Wolff J.E., Paulus W., Hasselblatt M. Choroid Plexus Carcinomas are Characterized by Complex Chromosomal Alterations Related to Patient Age and Prognosis. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(5):373–80. doi: 10.1002/gcc.22148.
16. Saenz-Robles M.T., Symonds H., Chen J., Van Dyke T. Induction versus Progression of Brain Tumor Development : Differential Functions for the pRB- and p53-Targeting Domains of Simian Virus 40 T Antigen. *Mol Cell Biol* 1994;14(4):2686–98. doi: 10.1128/mcb.14.4.2686.
17. Symonds H., Krall L., Remington L., Saenz-Robles M., Jacks T., Van Dyke T. p53-dependent apoptosis *in vivo*: impact of p53 inactivation on tumorigenesis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1994;59:247–57. doi: 10.1101/sqb.1994.059.01.029.
18. Tong Y., Merino D., Malkin D., Gilbertson R.J., Tong Y., Merino D., Nimmervoll B., Gupta K., Wang Y.D., Finkelstein D., Dalton J. 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.
19. Zaky W., Finlay J.L. Pediatric choroid plexus carcinoma. Biologically and clinically in need of new perspectives. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(7):e27031. doi: 10.1002/pbc.27031.
20. Merve A., Acquati S., Hoeck J., Jeyapalan J., Behrens A., Marino S. CMYC over expression induces choroid plexus tumors through modulation of inflammatory pathways. *Neuro Oncol* 2017;(19):iv48. doi: 10.1093/neuonc/nox083.201.
21. Momota H., Shih A.H., Edgar M.A., Holland E.C. c-Myc and beta-catenin cooperate with loss of p53 to generate multiple members of the primitive neuroectodermal tumor family in mice. *Oncogene* 2008;27(32):4392–401. doi: 10.1038/onc.2008.81.
22. Koos B., Paulsson J., Jarvius M., Sanchez B.C., Wrede B., Mertsch S., Jeibmann A., Kruse A., Peters O., Wolff J.E.A., Galla H.J., So O., Paulus W., Arne O. Platelet-Derived Growth Factor Receptor Expression and Activation in Choroid Plexus Tumors. *Neurobiol* 2009;175(4):1631–7. doi: 10.2353/ajpath.2009.081022.
23. Zhu V.W., Hinduja S., Knezevich S.R., Silveira W.R., Delozier C.D. A rare case of choroid plexus carcinoma that led to the diagnosis of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Clin Neurol Neurosurg* 2017;158:46–8. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.04.013.
24. Pencalet P., Sainte-Rose C., Lellouch-Tubiana A., Kalifa C., Brunelle F., Sgouros S., Meyer P., Cinalli G., Zerah M., Pierre-Kahn A., Renier D. Papillomas and carcinomas of the choroid plexus in children. *J Neurosurg* 1998;88(3):521–8. doi: 10.3171/jns.1998.88.3.0521.
25. Meyers S.P., Chuang S.H., Pollack I.F., Korones D.N., Zimmerman R.A. Choroid plexus carcinomas in children: MRI features and patient outcomes. *Neuroradiology* 2004;46(9):770–80. doi: 10.1007/s00234-004-1238-7.
26. 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.
27. Zaky W., Dhall G., Khatua S., Brown R.J., Ginn K.F., Gardner S.L., Yildiz V.O., Yankelevich M., Finlay J.L. Choroid Plexus Carcinoma in Children: The Head Start Experience. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(5):784–9. doi: 10.1002/pbc.25436.
28. Donovan D.J., Prauner R.D. Shunt-related abdominal metastases in a child with choroid plexus carcinoma: Case report. *Neurosurgery* 2005;56(2):E412. doi: 10.1227/01.NEU.0000147982.80732.3D.
29. Baksh B.S., Sinha N., Salehi A., Han R.H., Miller B.A., Dahiya S., Gauvain K.M., Limbrick D.D. Widely Metastatic Choroid Plexus Carcinoma Associated with Novel TP53 Somatic Mutation. *World Neurosurg* 2018;119:233–6. doi: 10.1016/j.wneu.2018.07.284.
30. Horska A., Ulug A.M., Melhem E.R., Filippi C.G., Burger P.C., Edgar M.A., Souweidane M.M., Carson B.S., Barker P.B. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Choroid Plexus Tumors in Children. *J Magn Reson Imaging* 2001;14(1):78–82. doi: 10.1002/jmri.1154.
31. Balaji R., Ramachandran K., Kusumakumari P., Krishnakumar A.S., Venugopal M. CT and MR Imaging in Choroid Plexus Carcinoma. Report of Two Cases. *J Neuroradiology* 2006;19(3):330–3. doi: 10.1177/197140090601900309.
32. Korchi A.M., Garibotto V., Ansari M., Merlini L. Pseudoprogression after proton beam irradiation for a choroid plexus carcinoma in pediatric patient : MRI and PET imaging patterns. *Childs Nerv Syst* 2013;29:509–12. doi: 10.1007/s00381-012-1967-6.
33. Lewis P. Carcinoma of the choroid plexus. *Brain* 1967;90(1):177–86. doi: 10.1093/brain/90.1.177.
34. Wrede B., Liu P., Wolff J.E.A. Chemotherapy improves the survival of patients with choroid plexus carcinoma: A meta-analysis of individual cases with choroid plexus tumors. *J Neurooncol* 2007; 85(3):345–51. doi: 10.1007/s11060-007-9428-x.
35. Mallick S., Benson R., Melgand W., Rath G.K. Effect of Surgery, Adjuvant Therapy, and Other Prognostic Factors on Choroid Plexus Carcinoma: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis. *Int J Radiat Oncol* 2017;99(5):1199–206. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.08.012.
36. Greenberg M.L. Chemotherapy of choroid plexus carcinoma. *Child's Nerv Syst* 1999;15(10):571–7. doi: 10.1007/s003810050545.
37. Bettgowda C., Adogwa O., Mehta V., Chaichana K.L., Weingart J., Carson B.S., Jallo J.I., Ahn E.S.M. Treatment of choroid plexus tumors: a 20-year single institutional experience. *Neurosurg Pediatr* 2015;14(11):871–82. doi: 10.3171/2012.8.PEDS12132.
38. Sun M.Z., Ivan M.E., Clark A.J., Oh M.C., Delance A.R., Oh T., Safaei M., Kaur G., Bloch O., Molinaro A., Gupta N., Parsa A.T. Gross total resection improves overall survival in children with choroid plexus carcinoma. *J Neurooncol* 2014;116(1):179–85. doi: 10.1007/s11060-013-1281-5.
39. Packer R.J., Perilongo G., Johnson D., Sutton L.N., Vezina G., Zimmerman R.A., Ryan J., Reaman G., Schut L. Choroid plexus carcinoma of childhood. *Cancer* 1992;69(2):580–5. doi: 10.1002/1097-0142(19920115)69:2<580::AID-CNCR2820690250>3.0.CO;2-O.
40. Wrede B., Liu P., Ater J., Wolff J.E.A. Second surgery and the prognosis of choroid plexus carcinoma – results of a meta-analysis of individual cases. *Anticancer Res* 2005;25(6):4429–33.
41. 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.
42. Kumabe T., Tominaga T., Kondo T., Yoshimoto T., Kayama T. Intraoperative radiation therapy and chemotherapy for huge choroid plexus carcinoma in an infant – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1996;36(3):179–84. doi:10.2176/nmc.36.179.
43. Pellerino A., Cassoni P., Boldorini R. Response to combined radiotherapy and chemotherapy of a leptomeningeal spread from choroid plexus carcinoma: case report. *Neurol Sci* 2014;36(4):639–41. doi: 10.1007/s10072-014-1983-2.
44. Wolff J.E.A., Sajedi M., Coppes M.J., Anderson R.A., Maarten E.R. Radiation therapy and survival in choroid plexus carcinoma. *Lancet* 1999;353(9170):2126. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01744-4.
45. Fitzpatrick L.K., Aronson L.J., Cohen K.J. Is there a requirement for adjuvant therapy for choroid plexus carcinoma that has been completely resected? *J Neurooncol* 2002;57(2):123–6. doi: 10.1023/A:1015773624733.
46. Mazloom A., Wolff J.E.W., Paulino A.C. The impact of radiotherapy fields in the treatment of patients with choroid plexus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(1):79–84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1701.
47. Bahar M., Kordes U., Tekautz T., Wolff J. Radiation Therapy for Choroid Plexus Carcinoma Patients with Li-Fraumeni Syndrome: Advantageous or Detrimental? *Anticancer Res* 2015;35(5):3013–7. PMID: 25964589.
48. Siegfried A., Morin S., Munzer C., Delisle M.B., Gambart M., Puget S., Maurage C.A., Miquel C., Dufour C., Leblond P., André N., Branger D.F., Kanold J., Kemeny J.L., Icher C., Vital A., Coste E.U., Bertozzi A.I. 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.

49. Sun M.Z., Ivan M.E., Oh M.C., Delance A.R., Clark A.J., Safaee M., Oh T., Kaur G., Molinaro A., Gupta N., Parsa A.T. Effects of adjuvant chemotherapy and radiation on overall survival in children with choroid plexus carcinoma. *J Neurooncol* 2014;120(2):353–60. doi: 10.1007/s11060-014-1559-2.
50. Berger C., Thiesse P., Lellouch-Tubiana A., Kalifa C., Pierre-Kahn A., Bouffet E. Choroid plexus carcinomas in childhood: clinical features and prognostic factors. *Neurosurgery* 1998;42(3):470–5. doi: 10.1097/00006123-199803000-00006.
51. Chow E., Reardon D.A., Shah A.B., Jenkins J.J., Langston J., Heideman R.L., Sanford R., Kun L.E., Merchant T.E. Pediatric choroid plexus neoplasms. *Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(2):249–54. doi: 10.1016/s0360-3016(98)00560-4.
52. Geyer J.R., Sposto R., Jennings M. Multiagent Chemotherapy and Deferred Radiotherapy in Infants With Malignant Brain Tumors: A Report From the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7621–31. doi: 10.1200/JCO.2005.09.095.
53. Grundy R.G., Wilne S.H., Robinson K.J., Ironside J.W., Cox T., Chong W.K., Michalski A., Campbell R.H.A., Bailey C.C., Thorp N., Pizer B., Punt J., Walker D.A., Ellison D.W., Machin D. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for treatment of brain tumours other than ependymoma in children under 3 years: results of the first UKCCSG/SIOP CNS 9204 trial. *Eur J Cancer* 2010;46(1):120–33. doi: 10.1016/j.ejca.2009.09.013.
54. Lafay-Cousin L., Mabbott D.J., Halliday W., TayLor M.D., Tabori U., KaMaLy-AsL I., KuLKarni A.V., Bartels U., Greenber M., Bouffet E. Use of ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in choroid plexus carcinoma. *Pediatr Neurosurg* 2010;5(6):615–21. doi: 10.3171/2010.3.PEDS09354.
55. Koh E.J., Wang K.C., Phi J.H., Lee J.Y., Choi J.W., Park S.H., Park K.D. Clinical outcome of pediatric choroid plexus tumors: retrospective analysis from a single institute. *Childs Nerv Sys* 2014;30(2):217–25. doi: 10.1007/s00381-013-2223-4.
56. Bahar M., Dhir A., Kordes U., Wolff J. Intercontinental multidisciplinary data collection and treatment optimization study for patients with choroid plexus tumor. *Neuro-Oncology* 2015;17 (suppl 5):v186-v186. doi: 10.1093/neuonc/nov229.01.
57. Mosleh O., Tabori U., Bartels U., Huang A., Schechter T., Bouffet E. Successful Treatment of a Recurrent Choroid Plexus Carcinoma with Surgery Followed by High-Dose Chemotherapy and Stem Cell Rescue. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30(5):386–91. doi: 10.3109/08880018.2012.756089.
58. Schneider C., Kamaly-Asl I., Ramaswamy V., Lafay-Cousin L., Kulkarni A.V., Rutka J.T., Remke M., Coluccia D., Tabori U., Hawkins C., Bouffet E., Taylor M.D. Neoadjuvant chemotherapy reduces blood loss during the resection of pediatric choroid plexus carcinomas. *J Neurosurg Pediatr* 2015;16(2):126–33. doi: 10.3171/2014.12.PEDS14372.
59. Kawakami C., Inoue A., Takitani K., Tsuji M., Wakai K., Tamai H. Imatinib mesylate treatment for platelet-derived growth factor receptor alfa-positive choroid plexus carcinoma. *Clin Pract* 2012;(2)2:e49. doi: 10.4081/cp.2012.e49.
60. Cornelius A., Foley J., Bond J., Nagulapally A.B., Steinbrecher J., Hendricks W.P.D., Rich M., Yendrembam S., Bergendahl G., Trent J.M., Sholler G.S. Molecular guided therapy provides sustained clinical response in refractory choroid plexus carcinoma. *Front Pharmacol* 2017;25(8):1–9. doi: 10.3389/fphar.2017.00652.
61. McEvoy M., Robison N., Manley P., Yock T., Konopka K., Brown R.E., Wolff J., Green A.L. Successful Treatment of Recurrent Li-Fraumeni Syndrome-related Choroid Plexus Carcinoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2017;39(8):e473–e475. doi: 10.1097/MPH.0000000000000965.

Статья поступила в редакцию: 11.12.2019. Принята в печать: 04.02.2020.

Article was received by the editorial staff: 11.12.2019. Accepted for publication: 04.02.2020.

РЖДГиО



Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГиО) для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

- www.pressa-rf.ru — официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

- www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;
- <https://www.akc.ru> — агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания — 93505.