

12. Blum W. F., Ranke M. B., Kietzmann K. et al. // J. clin. Endocr.— 1990.— Vol. 70.— P. 1292—1298.
13. Tar A., Hocquette J. F., Souberbielle J. C. et al. // Ibid.— Vol. 71.— P. 1202—1207.
14. Laros Z., Klinger B., Jensen L. T., Erster B. // Clin. Endocr.— 1991.— Vol. 35.— P. 145—150.
15. Walker J. L., Ginalsua-Malinowska M., Remer T. E. et al. // New Engl. J. Med.— 1991.— Vol. 324.— P. 1483—1488.
16. Underwood L. E., Walker J. L., Pucilowska J. B. et al. // Acta paediat. scand.— 1992.— Suppl. 383.— P. 149.
17. Laros Z., Anin S., Klipper-Aurbach Y., Kliner B. // Lancet.— 1992.— Vol. 339.— P. 1258—1261.
18. Rosenfeld R. G., Wilson D. M., Lee P. D. K., Hintz R. L. // J. Pediat.— 1986.— Vol. 109.— P. 428—433.
19. Merimee T. J., Russell B., Quinn S., Riley W. // J. clin. Endocr.— 1991.— Vol. 73.— P. 1031—1037.
20. Guler H. P., Zapf J., Froesch E. R. // New Engl. J. Med.— 1987.— Vol. 317.— P. 137—140.
21. Laros Z., Klinger B., Erster B., Anin S. // Lancet.— 1988.— Vol. 2.— P. 1170—1172.
22. Laros Z., Klinger B., Silbergeld A. et al. // Acta endocr. (Kbh.).— 1990.— Vol. 123.— P. 378—382.

УДК 616.831-006-053.2-085.357:577.175.322

П. Вилтон, Д. А. Прайс

ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ КРАНИОФАРИНГИОМЫ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ГОРМОНОМ РОСТА

Аннотация

К 15 января 1992 г. в базу данных KIGS было включено 258 детей (отношение мальчиков к девочкам 1,5:1) с недостаточностью гормона роста (НГР), развившейся на фоне краниофарингиомы (КФ). Длительность лечения гормоном роста (ГР) варьировала от 0,2 до 15,4 года (в среднем 3,9 года). За 1338 лет лечения ГР (суммарно для всех больных) у 17 детей был рецидив КФ спустя 0,25—4,8 года (в среднем 2,3 года) от начала терапии ГР. Возраст в момент выявления опухоли, возраст и SDS для роста в начале лечения ГР, доза ГР, а также скорость роста до и в течение первого года лечения ГР не различались у больных с рецидивом и без такового. Частота рецидивов была также одинаковой у больных, которым проводилось одно хирургическое лечение, и у тех, у которых операция сочеталась с рентгенотерапией.

КФ представляет собой неконтролируемый рост эмбриональной ткани в гипоталамо-гипофизарной области. Распространенными клиническими проявлениями являются головная боль, нарушение зрения, а также задержка роста и полового развития, возникающие вследствие гипофизарной недостаточности. Лечение КФ проводится хирургическим методом (радикальное или субтотальное удаление, аспирация кист), который может использоваться самостоятельно или сочетаться с рентгенотерапией. В редких случаях рентгенотерапия применяется как единственный метод лечения. Имеющиеся данные о частоте рецидивов у больных с КФ значительно варьируют и зависят от локализации и размеров опухоли, а также эффективности проведенного лечения. У большинства детей с КФ развивается НГР и многим из них показана заместительная терапия. Именно поэтому очень важно иметь доказательства влияния терапии ГР на частоту рецидивов. К 15 января 1992 г. в базе данных KIGS было 218 детей с КФ, которые получали лечение ГР. Здесь представлен анализ частоты рецидивов у этих больных.

Методы

Из базы данных KIGS, содержащей к 15 января 1992 г. информацию об эффективности и безопасности лечения ГР у 9209 детей, были выбраны дети с диагнозом КФ и рецидивом опухоли. Затем был проведен анализ историй болезни этих детей. Возраст диагноза КФ в данном сообщении приведен с точностью до года, при этом декабрь принят за месяц установления диагноза.

Результаты

Общая популяция детей с КФ

В базу данных KIGS к 15 января 1992 г. было включено 228 детей (отношение мальчиков к девочкам 1,5:1) с КФ. Возраст в момент установления диагноза был приведен в 222 случаях. Диагноз опухоли ставился в среднем в возрасте 8,6 года, с колебаниями от 0,5 до 18,5 года. Проводились следующие виды терапии: только хирургическое лечение — в 117 (45 %) случаях, операция + рентгенотерапия — в 86 (33 %), только рентгенотерапия — в 13 (5 %), данные отсутствовали — в 42 (17 %). Возраст к началу терапии ГР варьировал от 0,3 до 18,6 года (в среднем 10,4 года, $n=258$). Лечение ГР было начато в среднем через 0,8 года после установления диагноза КФ (максимально через 9,8 года). У некоторых детей лечение ГР было начато до установ-

Таблица 1

Случаи рецидивов КФ на фоне лечения Генотропином® и Соматонормом® после операции, рентгенотерапии и комбинированного лечения

Возраст в момент выявления КФ, годы	Пол	Метод лечения КФ	Возраст в начале лечения ГР, годы	Возраст в момент выявления рецидива, годы
2	М.	Х	3,4	6,5
4	М.	Х	4,6	4,8
5	М.	Х	6,2	10,9
6	Ж.	Х+Р	6,3	6,8
6	М.	Х	8,9	10,2*
6	Ж.	Х	8,6	13,5
8	М.	Р	12,8	16,6**
9	М.	Х+Р	9,8	11,6
9	М.	Х+Р	9,1	12,1
9	Ж.	Х	12,3	13,1
10	М.	Х+Р	14,6	15,3*
10	Ж.	Х	12,2	15,3
10	М.	Х+Р	11,7	15,8
11	М.	Х	11,5	12,8
11	Ж.	Х+Р	15,0	17,8
13	М.	Х	17,5	18,3
13	М.	Х	14,2	16,4*

Примечание. * Один рецидив до лечения ГР. ** Два рецидива до лечения ГР. Х — хирургический метод лечения, Р — рентгенотерапия.

Рецидивы КФ у детей после тотальной резекции

Исследование	Число наблюдений	Время наблюдения, годы		Частота рецидива		Время рецидива, годы	
		диапазон	медиана	абс.	%	диапазон	медиана
E. Katz [12]	34	4—19		3	9	3,5—4,5	
H. Hoffman [10]	15		2,6*	0	0		
K. Shapiro и соавт. [14]	22		6,8*	5	23	0,9—4	2,4*
M. Weiss и соавт. [20]	18	0,6—11,1	3,5	6	33	0,6—4,2	2,5
H. Hoffman и соавт. [9]	17	1—12		0	0		
N. Thomsett и соавт. [19]	14		6,5*	4	29	0,9—6,0	3,6*
D. Sung и соавт. [17]	14	10—27	10	7	50	1—27	8
R. Sorva и соавт. [15]	11	5—10		0	0		
I. Richmond и соавт. [13]	8	5—10		3	38	5, 6, 8	6
N. Stahnke и соавт. [16]	7	2—19	8,0*	2	29	1,7—5	
B. Amendola и соавт. [4]	6	3,5—15		3	50	2—8	
E. Fisher и соавт. [8]	5	2—10		2	40		
J. Cabezudo и соавт. [5]	5		6,0*	1	20		3
Всего . . .	176			36			

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4 звездочкой отмечены средние данные.

ления диагноза КФ. Средняя длительность терапии ГР была 3,9 года (с колебаниями от 0,2 до 15,4 года, $n=258$), общая продолжительность лечения у всех больных — 1338 лет. Тактика лечения ГР не зависела от возраста установления диагноза КФ, возраста к началу терапии ГР и длительности терапии ГР. Максимальная продолжительность катамнестического наблюдения после момента выявления КФ составила 17 лет, при этом 50 % больных наблюдались в течение 6 лет и более.

Рецидив КФ

Мы зарегистрировали 17 случаев рецидива опухоли на фоне терапии ГР (15 больных получали Генотропин® и 2 — Соматонорм®), при этом относительная частота рецидивов составила 6,6 %. Для всех 17 случаев данные о возрасте больного в момент установления диагноза опухоли, вид лечения, о возрасте в начале лечения ГР и возрасте в момент выявления рецидива обобщены в табл. 1. У 7 детей с рецидивом лечение ГР было продолжено, однако у 2 из них оно было прекращено спустя 2 мес. Другие 8 больных полностью прекратили лечение ГР и 2 ребенка приостановили лечение на 1 мес. 3 больных, у которых было прекращено лечение ГР, умерли от послеоперационных осложнений. У 4 детей, кроме рецидива на фоне терапии ГР, в анамнезе было 1—2 рецидива до начала этого лечения.

Длительность лечения ГР до рецидива варьировала от 0,25 до 4,8 года (в среднем — 2,3 года).

Тактика ведения больных при выявлении рецидива была следующая: только хирургическое лечение — у 10, операция + рентгенотерапия — у 6, только рентгенотерапия — у 1. Сопоставляя случаи применения только хирургического лечения с теми, где операция производилась в сочетании с рентгенотерапией, мы не обнаружили различий в возрасте к моменту постановки диагноза КФ, возрасте начала терапии ГР, а также в возрасте выявления рецидива опухоли. Продолжительность периода от момента установления диагноза КФ до начала лечения ГР может быть установлена только приблизительно,

так как мы располагали лишь данными о годе постановки диагноза. Декабрь использовался для данных расчетов с тем, чтобы этот период не оказался ошибочно слишком длительным. По нашим данным, этот показатель составил 2,1 года у тех, кто получал только хирургическое лечение, и 2 года у тех, кто получал комбинированную терапию.

При сопоставлении данных обследования 17 больных, у которых был выявлен рецидив опухоли, с теми, у которых не было рецидива, мы не получили достоверных различий в распределении по полу, возрасту установления диагноза, возрасту и (коэффициент стандартного отклонения) SDS для роста к началу терапии ГР, скорости роста до и в течение 1 года лечения ГР, а также в дозе ГР.

Обсуждение

В настоящее время продолжают дискуссии о том, какая должна быть оптимальная тактика лечения детей с КФ. Различные варианты лечения включают радикальное хирургическое удаление опухоли, субтотальную резекцию и аспирацию кист, применяющиеся самостоятельно или в сочетании с послеоперационной рентгенотерапией. Кроме того, в редких случаях проводится только радиотерапия. Имеющиеся в литературе данные о частоте рецидивов, соотнесенные с типом применяемого лечения, суммированы в табл. 2—4. Необходимо помнить о том, что выбор лечебной тактики может определяться конкретной клинической ситуацией, которая сама по себе может влиять на последующее возникновение рецидива (например, распространенность опухоли на операции может препятствовать радикальной резекции).

По данным 13 исследований, рецидивы после полной резекции опухоли встречались у 21 % больных (у 36 из 176), широко варьируя во времени с момента установления диагноза (от 0,6 года до 27 лет, медиана — от 2,5 до 8,0 года, см. табл. 2). По данным 11 исследований, обобщающих результаты субтотальной резекции, частота рецидивов была значительно выше — 68 %

Рецидив КФ у детей после субтотальной резекции

Исследование	Число наблюдений	Время наблюдения, годы		Частота рецидива		Время рецидива, годы	
		диапазон	медиана	абс.	%	диапазон	медиана
P. Carmel и соавт. [2]	14		10	13	93	1—10	1,6*
N. Stahnke и соавт. [16]	12	3,1—9,8	6,9*	6	50	0,8—5,0	2,9*
M. Thomsett и соавт. [19]	11		8,2*	10	91	0,1—5,0	1,6*
R. Sorva и соавт. [15]	10	5—10		4	40		
K. Shapiro и соавт. [14]	9			7	78	0,4—6	2,2*
M. Weiss и соавт. [20]	7	1—20	5,2	7	100	0,3—16,0	1,0
B. Amendola и соавт. [4]	7	3—17		5	71		
J. Cabezudo и соавт. [5]	5		6,1*	4	80	0,7—5,0	
H. Hoffman и соавт. [9]	15	1—20		8	53	0,8—4,2	2,8
J. Hoogenhout и соавт. [11]	4	6—15		1	25		1
I. Richmond и соавт. [13]	4	>10		2	50		
Всего...	98			67			

(у 67 из 98 детей), при этом они возникали в более ранние сроки (от 0,1 года до 16 лет, медианное распределение — от 1 до 2,8 года, см. табл. 3). В тех случаях, когда субтотальная резекция проводилась в комбинации с рентгенотерапией (данные 12 исследований), рецидивы отмечались реже — у 25 % детей (у 39 на 155) и в более поздние сроки (медианное распределение — от 1,6 до 3,5 года; см. табл. 4).

Таким образом, частота (<7 %) рецидивов, отмеченная в настоящем исследовании, относительно невелика, при этом количество детей (258) значительно превышает все ранее опубликованные наблюдения. Занижение частоты рецидивов КФ очень мало вероятно, так как строгий протокол KIGS четко документирует все осложнения терапии. Тем не менее, нельзя исключить погрешность при выборе случаев, включенных в базу данных KIGS. В связи с этим представляется чрезвычайно ценным сравнение двух стран, Финляндии и Швеции, которые включают в KIGS всех детей, получающих лечение ГР. В этих странах было 33 ребенка с КФ, из них у 4 (12 %) был выявлен рецидив. Эта цифра выгодно отличается от частоты рецидивов (21 %), полученной R. Sorva и O. Heiskanen, проанализировавших все гистологически верифицированные случаи КФ

в Финляндии с 1951 по 1982 г. [1]. По данным этого исследования, 73 % (33 из 45) детей подверглись радикальной операции, 11 % (5 из 45) — субтотальной резекции, и 11 % (5 из 45) — субтотальной резекции в сочетании с рентгенотерапией.

Частота рецидивов, без сомнения, в какой-то мере зависит от длительности наблюдения. В настоящем исследовании половина больных наблюдались в течение по крайней мере 6 лет со времени установления диагноза. P. Carmel и соавт. [2, 17] наблюдали больных в течение 10 лет и более и обнаружили, что после полного удаления опухоли половина случаев рецидивов возникает в первые 8 лет после операции, а после сочетанного использования хирургического лечения и рентгенотерапии все рецидивы возникают в первые 2 года. В исследовании [1] половина случаев рецидивов отмечалась в первые 5,3 года.

Несмотря на то, что факт выявления более низкой по сравнению с предшествующими исследованиями частоты рецидивов является обнадеживающим, невозможно предположить, что сам ГР обладает каким-либо защитным свойством в отношении рецидивов. Возможны несколько объяснений более низкой частоты рецидивов в KIGS. Во-первых, вероятен тот факт, что детям,

Таблица 4

Рецидив КФ у детей после субтотальной резекции или аспирации кист в сочетании с рентгенотерапией

Исследование	Число наблюдений	Время наблюдения, годы		Частота рецидива		Время рецидива, годы	
		диапазон	медиана	абс.	%	диапазон	медиана
E. Fisher и соавт. [8]	23	1—9	4,0*	5	22	<2	
K. Shapiro и соавт. [14]	22		9,4*	11	50	0,8—11	
B. Danoff и соавт. [7]	19	3—18	10	3	16	0,5—2,3	
M. Thomsett и соавт. [19]	17		4,3*	3	18	1,2—2,1	1,6
P. Carmel и соавт. [2]	14		10	3	21	<2	
I. Richmond и соавт. [13]	20	>10		6	30		
F. Calvo и соавт. [6]	9	2—9		4	44	2—7	
J. Hoogenhout и соавт. [11]	9	1—22		2	22	1,6	
I. Cabezudo и соавт. [5]	9	3—11,6		0	0		
M. Weiss и соавт. [20]	5	3,5—12,9	7,4	1	20	2	3,5
I. Thompson и соавт. [18]	5	2—10		1	20		
N. Stahnke и соавт. [16]	3	2,3—3		0	0		
Всего...	155			39			

у которых был очень ранний рецидив, и не планировалось лечение ГР. Во-вторых, с улучшением нейрохирургической и радиологической техники частота рецидивов при КФ может уменьшаться независимо от применения ГР. В связи с возрастающим пониманием необходимости лечения ГР детей с КФ в настоящее время сравнительный анализ с больными, не получавшими ГР, можно проводить только в историческом аспекте, и следовательно, статистическая погрешность может возникать из-за улучшения со временем эффективности противоопухолевой терапии.

Анализируя 86 лет лечения ГР (суммарное время для всех больных), Р. Е. Clayton и соавт. [3] высказали предположение, что такая терапия не вызывает повышения частоты рецидивов КФ. Больные, включенные в настоящий анализ KIGS, получали ГР суммарно в течение 1338 лет. Частота рецидивов была менее 7 %, при медианном показателе для длительности промежутка от момента установления диагноза до рецидива 6 лет и продолжительности лечения ГР 3,9 года. Эти данные подтверждают мнение о том, что лечение ГР не повышает риск рецидива КФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sorva R., Heiskanen O. // *Acta neurochir. (Wien)*.— 1986.— Vol. 81.— P. 85—89.
2. Carmel P. W., Antunes J. L., Chang C. H. // *Neurosurgery*.— 1982.— Vol. 11.— P. 382—389.
3. Clayton P. E., Price D. A., Shalet S. M., Gatteman H. R. // *Lancet*.— 1988.— Vol. 1.— P. 642.
4. Amendola B. E., Gebarski S. S., Bermudes A. G. // *J. clin. Oncol.*— 1985.— Vol. 3.— P. 252—258.
5. Cabezudo J. M., Vaguero J., Arellano E. et al. // *J. Neurosurg.*— 1981.— Vol. 55.— P. 371—375.
6. Calvo F. A., Hornedo J., Arellano A. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 1983.— Vol. 9.— P. 493—496.
7. Danoff B. F., Cowchock F. S., Kramer S. // *Ibid.*— P. 171—175.
8. Fisher E. G., Welch K., Belli J. A. et al. // *J. Neurosurg.*— 1985.— Vol. 62.— P. 496—501.
9. Hoffman H. J., Hendrick E. B., Humphers R. P. et al. // *Ibid.*— 1977.— Vol. 47.— P. 218—227.
10. Hoffman H. J. // *Canad. J. neurol. Sci.*— 1985.— P. 348—352.
11. Hoogenhout J., Otten B. J., Kazem I. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 1984.— Vol. 10.— P. 2293—2297.
12. Katz E. L. // *J. Neurosurg.*— 1975.— Vol. 42.— P. 86—90.
13. Richmond I. L., Wara W. M., Wilson C. B. // *Neurosurgery*.— 1980.— Vol. 6.— P. 513—517.
14. Shapiro K., Till K., Grant N. // *J. Neurosurg.*— 1979.— Vol. 50.— P. 617—623.
15. Sorva R., Heiskanen O., Perheentupa J. // *Childs nerv. Syst.*— 1988.— Vol. 4.— P. 97—99.
16. Stahnke N., Grubel G., Langenstein I., Willig R. P. // *Europ. J. Pediat.*— 1984.— Vol. 142.— P. 179—185.
17. Sung D. I., Chang C. H., Harisiadis L., Carmel P. W. // *Cancer (Philad.)*.— 1981.— Vol. 47.— P. 52.
18. Thompson I. L., Griffin T. W., Parker R. G., Blasco J. C. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 1978.— Vol. 4.— P. 1059—1063.
19. Thomsett M. J., Conte F. A., Kaplan S. L., Grumbach M. M. // *J. Pediat.*— 1980.— Vol. 97.— P. 728—735.
20. Weiss M., Sutton L., Marcial V. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 1989.— Vol. 17.— P. 1313—1321.