

На правах рукописи

МЕДВЕДЕВА  
ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА

МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ:  
ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ  
И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

14.01.18 – нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва  
2016

Работа выполнена в ФГАУ «НИИ нейрохирургии им.акад.Н.Н. Бурденко»  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор  
Горельшев Сергей Кириллович

Научный консультант: доктор медицинских наук  
Мазеркина Надежда Александровна

Официальные оппоненты: Парфенов Валерий Евгеньевич  
доктор медицинских наук, профессор  
директор ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» Комитета по здравоохранению  
Правительства Санкт-Петербурга

Семенова Жанна Борисовна  
доктор медицинских наук  
руководитель отделения нейрохирургии и  
нейротравмы «НИИ неотложной детской хирургии  
и травматологии» Департамента здравоохранения  
города Москвы

Ведущая организация: ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
последипломного образования» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_\_ час на заседании  
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Северо-Западный  
федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»  
Минздрава России (191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского  
научно-исследовательского нейрохирургического института имени проф.  
А.Л.Поленова

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Медуллобластома у детей составляет около 20% от всех опухолей головного мозга и, таким образом, является самой распространенной злокачественной опухолью в этой возрастной группе (Thorne R.N., 1994; Rutka J.T., 1997). Особенностью медуллобластом является высокая склонность к метастазированию по ликворным путям (Louis D.N., 2007).

Современные протоколы лечения медуллобластом включают хирургическое лечение, лучевую терапию и полихимиотерапию. Совокупность этих методов лечения способствует увеличению общей и безрецидивной выживаемости до 70% и более (Packer R.J., 2006).

В нашей стране внедрение современных протоколов комплексного лечения медуллобластом у детей, включавших, помимо хирургического лечения, лучевую и полихимиотерапию, началось с середины 90х годов XX века (Горелышев С.К., 2012).

В связи с развитием адьювантной терапии встал вопрос об оптимальной хирургической тактике лечения медуллобластом, учитывая инвазивность их роста по отношению к дну IV желудочка (Gerber N.U., 2014).

К сожалению, применение таких видов терапии сопровождается развитием тяжелых отдаленных последствий, обусловленных токсичностью проводимого лечения. В наибольшей степени от лучевой и химиотерапии страдает эндокринная система, также выявляются неврологические и когнитивные нарушения, напрямую влияющие на качество жизни и социальную адаптацию пациентов (Heikens J., 1998; Mulhern R.K., 1998; Ris M.D., 2001; Frange P., 2009; Puget S., 2009; Roland J.T., 2010; Massimino M., 2011).

В настоящее время проводятся многочисленные исследования генетических мутаций опухолевых клеток медуллобластом и выявление их прогностического влияния. В 2010 году было принято решение о выделении на настоящий момент 4-х молекулярно-генетических групп медуллобластом, которые отличаются не

только генетическими мутациями, но и клиническими исходами (Northcott P.A., 2011; Taylor M.D., 2012; Hovestadt V., 2013).

### Степень разработанности темы исследования

В ранее выполненных работах по изучению медуллобластом у детей не проводилась оценка влияния различных факторов на прогноз выживаемости в сопоставимых группах больных, проходивших лечение по единому протоколу M2000, и не оценивалось влияние комплексного лечения на возникновение отдаленных последствий, влияющих на качество жизни пациентов.

Отсутствие данных о выживаемости пациентов с медуллобластомой после комплексного лечения и научно обоснованных представлений о развитии отдаленных последствий комплексного лечения и возможности их коррекции определили актуальность настоящего исследования.

### Цель исследования

Оптимизация протоколов комплексного лечения детей с медуллобластомами.

### Задачи исследования:

1. Уточнить показания к выбору различных хирургических доступов при удалении медуллобластом.
2. Оптимизировать технику хирургического вмешательства при инфильтративном росте опухолей.
3. Изучить эффективность комплексного лечения медуллобластом (хирургия, лучевая и химиотерапия) путем оценки общей и безрецидивной выживаемости.
4. Изучить эндокринологические, нейропсихологические и отоневрологические последствия комплексного лечения медуллобластом у детей.
5. Разработать рекомендации для дальнейшего совершенствования протоколов комплексного лечения медуллобластом у детей.

### Научная новизна

На большом клиническом материале уточнены типичные симптомокомплексы, свойственные медуллобластомам различных локализаций.

Проанализированы факторы риска и патогенез возникновения неврологических послеоперационных нарушений, в том числе тяжелого и малоизученного состояния – мутизма.

В результате научного анализа выявлены неблагоприятные факторы, влияющие на выживаемость.

Впервые в мире проведено детальное изучение отдаленных последствий комплексного лечения медуллобластом на единой когорте больных. Доказано, что важное место в структуре отдаленных последствий лечения занимают эндокринологические, нейропсихологические и отоневрологические нарушения. Подробно изучены эндокринные последствия комплексного лечения медуллобластом.

Сформулированы новые представления о биологии медуллобластом на основе изучения их молекулярно-генетических особенностей. Впервые выявлены клинические особенности присущие больным с различными молекулярно-генетическими типами медуллобластом.

Получены новые научные данные о развитии мозга ребенка на основе изучения влияния лучевой терапии на формирование высших психических функций.

### Теоретическая и практическая значимость исследования

Определены критерии выбора хирургических доступов к медуллобластомам задней черепной ямки, положения больного на операционном столе, даны рекомендации по предотвращению различных интраоперационных осложнений, включая воздушную эмболию. Оптимизирована тактика хирургического лечения и сформулированы показания к объему оперативного вмешательства в зависимости от локализации и характера роста новообразования. Уточнена техника хирургического вмешательства при инфильтративном росте медуллобластомы. Сформулированы стандарты проведения лучевой и

химиотерапии, определены сроки проведения нейровизуализации метастазов и остаточной опухоли, принципы рандомизации больных на группы риска, выявлены факторы неблагоприятного прогноза. Изучены последствия лучевой и химиотерапии и предложены пути их предотвращения и лечения. Разработан протокол диагностики и коррекции эндокринных нарушений после лечения медуллобластом. Разработаны рекомендации для дальнейшего совершенствования протоколов комплексного лечения медуллобластом у детей.

Данное исследование легло в основу клинических рекомендаций по лечению медуллобластом у детей старше 4 лет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### Методология и методы исследования

Методология, использованная в нашем исследовании, базируется на современных теоретических и практических основах отечественной и зарубежной нейрохирургии и нейроонкологии и включает в себя основные принципы диагностики опухолей головного мозга.

Всем больным проводилось неврологическое обследование, а также эндокринологическое, нейропсихологическое и оториноларингологическое обследование по специальным протоколам.

Основным методом нейровизуализации медуллобластом была магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ). Спиральная компьютерная томография выполнялась, как правило, при манифестации заболевания, имела значение в диагностике медуллобластом.

Для распределения медуллобластом по молекулярно-генетическим группам было проведено иммуногистохимическое исследование методом «четырёх антител», предложенных Northcott P.A. Использовались следующие антитела: SFRP1 -маркер SHH группы,  $\beta$ -catenin - маркер WNT группы, KCNA1 - маркер группы D и NPR3 маркер группы C.

Объект исследования – больные с медуллобластомой от 3 до 17 лет включительно, прооперированные в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко с 1.01.2005 по 31.12.2007 (93 пациента).

Предмет исследования – особенности клинических проявлений, диагностики, хирургической тактики, ближайшие и отдаленные результаты лечения и качество жизни пациентов с медуллобластомой.

Ретроспективно - проспективное когортное исследование проведено в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе.

#### Основные положения, выносимые на защиту

1. Всем пациентам после операции по поводу медуллобластомы необходимо проведение стратификации на группы риска.

2. Субтотальное удаление медуллобластомы (остаток опухоли менее 1,5 см<sup>2</sup>) при инфильтративном росте опухоли по отношению к стволу головного мозга не ухудшает онкологического прогноза, но значительно снижает риск развития тяжелых неврологических осложнений.

3. Факторами благоприятного прогноза являются: остаток опухоли <1,5см<sup>2</sup> в максимальном сечении по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением, отсутствие метастазов, десмопластический гистологический тип опухоли, а также принадлежность медуллобластомы к молекулярно-генетическим группам WNT и SHH.

4. Основными инвалидирующими последствиями комплексного лечения являются эндокринологические, нейропсихологические и отоневрологические нарушения.

#### Степень достоверности и апробация результатов

Наличие репрезентативной выборки пациентов, выбранной в соответствии с целью и задачами исследования, использование статистических методов обработки данных делают результаты и выводы диссертационного исследования достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины.

Апробация работы состоялась на расширенном заседании проблемной комиссии «Детская нейрохирургия» ФГАУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава России. Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на отечественных и

международных конференциях: Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2012, 2013); VI Съезд нейрохирургов России (Новосибирск, 2012); II Российский нейрохирургический форум «Нейроонкология» (Екатеринбург, 2013); ISPN Annual Meeting (Майнц, Германия, 2013); I Научно-практическая конференция «Опухоли центральной нервной системы у детей» (Харьков, Украина, 2015); VI съезд детских онкологов России (Москва, 2015).

#### Личное участие автора в получении результатов

Диссертационное исследование лично осуществлялось автором на протяжении 2011 - 2015 гг. Проведен анализ хирургического лечения 93 больных. Диссертантом определены цели, задачи исследования, изучены данные литературы, осуществлен сбор материалов и проанализированы полученные результаты. Весь представленный материал получен, обобщен и проанализирован диссертантом. Вклад соискателя в сбор статистического материала составил – 100%, в обработку полученных данных – 100%, в обобщение и анализ результатов работы – 85%. Самостоятельно написан текст диссертации и автореферата и подготовлены слайды для апробации и защиты.

#### Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в которых отражены основные результаты диссертационного исследования. Из них: статьи в научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Министерства образования и науки РФ - 5, главы в отечественных монографиях – 1, статьи и тезисы в материалах конференций – 3, клинические рекомендации – 1.

#### Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы на основании разработки клинических рекомендаций по лечению медуллобластом у детей старше 4 лет Министерства здравоохранения Российской Федерации внедрены в практику НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко, а также в практическую деятельность нейрохирургических отделений Российской Федерации.



### Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав исследовательского материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Она изложена на 199 страницах, иллюстрирована 54 рисунками. В диссертации имеется 25 таблиц. Указатель литературы содержит 298 источников, из них 10 отечественных и 288 зарубежных.

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко с 1.01.2005 по 31.12.2007 гг. было прооперировано 93 ребенка с диагнозом медуллобластома в возрасте от 3 до 17 лет включительно. Из них первично было прооперировано 85 пациентов, операции по поводу рецидива медуллобластомы проведены у 7 пациентов, у 1 пациента проведена операция по поводу метастаза медуллобластомы в спинной мозг. Медиана возраста прооперированных пациентов составила 8,23 лет. Соотношение мальчики:девочки = 2,2:1, 64 мальчика и 29 девочек.

При поступлении в Институт в клинической картине у 78 из 85 первичных пациентов выявлялась шаткость походки или полная потеря приобретенных навыков ходьбы, у 75 пациентов - рвота, у 74 пациентов - головные боли, у 59 пациентов - спонтанный нистагм при взоре в стороны, у 54 пациентов - нарушение координации, у 40 пациентов - тошнота, у 23 пациентов выявлялось поперхивание при приеме пищи или ослабление глоточного рефлекса, у 15 пациентов - икота, у 12 пациентов - вынужденное положение головы, у 9 пациентов - головокружение, у 9 пациентов - недостаточность 7 нерва.

Наиболее часто медуллобластомы располагались в черве мозжечка и заполняли IV желудочек (76 пациентов). Реже опухоль располагалась в черве и гемисфере мозжечка, не проникая в IV желудочек: в 2 случаях - слева, в 4 случаях - справа, в 1 из этих наблюдений - опухоль проникала в мосто-мозжечковый угол. В 3 случаях опухоль заполняла червь мозжечка по средней линии, не распространяясь в полость IV желудочка и минимально инфильтрируя гемисферы. Все пациенты исследуемой группы подверглись оперативному лечению по поводу

медуллобластомы ЗЧЯ. В зависимости от локализации опухоли в задней черепной ямке использовались различные доступы.

При локализации опухоли в полости IV желудочка (83 наблюдения) или по средней линии использовали срединную субокципитальную краниотомию (таблица 1).

Таблица 1. – Топография опухоли и хирургические доступы (n=85 пациентов)

Краниотомия	Срединная субокципитальная краниотомия			Пара медианный	Ретро-сигмовидный	Всего (число пациентов)	Всего (%)
	Через отв. Мажанди	Рассечение червя	Через гемисферу	Через гемисферу	Латерально от гемисферы		
Червь и IV желудочек	61	15	-	-	-	76	89
Червь	-	3	-	-	-	3	4
Гемисфера	-	-	2	1	-	3	4
Червь и гемисфера	-	2	-	-	-	2	2
Гемисфера и ММУ	-	-	-	-	1	1	1
Всего (число пациентов)	61	20	2	1	1	85	100%
Всего (%)	72	24	2	1	1	100%	

При распространении опухоли ниже БЗО в спинальном направлении дополнительно резецировалась задняя полудуга С1 позвонка (7 пациентов), а у 2 пациентов в возрасте 16 и 17 лет проводилась резекция задней полудуги С1 и остистого отростка С2 позвонка для оптимального подхода к опухоли.

В большинстве случаев (61 наблюдение) производился подход к опухоли через отверстие Мажанди (таблица 1). Он выполнялся при расположении опухоли в полости IV желудочка. Подход к опухоли путем рассечения червя мозжечка произведен в 20 наблюдениях. Он применялся при больших размерах опухоли, располагающейся в полости IV желудочка и в черве мозжечка, когда последний

был расширен и растянут на заднем полюсе опухоли (15 наблюдений). Кроме этого, доступ использовался в случаях расположения опухоли только в черве (3 наблюдения) и в черве и гемисферах мозжечка (2 наблюдения) без проникновения в полость IV желудочка. Через кору мозжечка подход к опухоли производился при опухолях, располагавшихся в гемисфере мозжечка (2 наблюдения). Парамедианный доступ использовался при локализации опухоли в области гемисферы мозжечка (1 наблюдение). Ретросигмовидный доступ в данной серии больных был использован у 1 пациента для подхода к медуллобластоме латеральных отделов мозжечка с распространением в ММУ слева (таблица 1).

Удаление опухолей задней черепной ямки осуществлялось по общехирургическим принципам – резекция центральной части опухоли, затем аккуратное выделение периферической части путем диссекции. Так как отношение опухоли к дну 4-го желудочка в начале операции, как правило, неизвестно, мы считаем важным избегать активной тракции опухоли в связи с высоким риском повреждения дна IV желудочка, активно используя УЗ-аспиратор.

У 53 пациентов (62%) имелась инфильтрация опухолью дна IV желудочка. Обращала на себя внимание асимметрия инфильтрации: в левой половине ромбовидной ямки у 21 пациента и у 10 пациентов – в правой половине; двусторонняя инфильтрация дна IV желудочка отмечена у 22 пациентов. Необходимо отметить, что МРТ дает точную картину локализации опухоли по отношению к окружающим мозговым структурам, однако не дает информации об инфильтрации опухолью дна IV желудочка.

Мы стремились к радикальному удалению опухоли, но в случае инфильтрации ствола головного мозга в области дна IV желудочка мы считаем необходимым оставлять участок опухолевой ткани, не углубляясь внутрь ствола, что может быть чревато нарастанием грубой неврологической симптоматики.

Радикальность удаления опухоли оценивалась по интраоперационным данным и данным послеоперационных снимков (КТ/МРТ головного мозга) у 85 пациентов, первично прооперированных в Институте нейрохирургии в 2005-2007 гг. Радикальным удалением считалась ситуация, когда интраоперационно и по

данным послеоперационной МРТ не выявляется остатков опухоли. Субтотальным считалось удаление, когда интраоперационно и по данным МРТ на одном из срезов максимальная площадь остатка опухоли не превышала 1,5 см<sup>2</sup>. Остаток опухоли более 1,5 см<sup>2</sup> считался частичным удалением опухоли.

Радикальное и субтотальное удаление произведено у 55 из 85 первично прооперированных пациентов (65%), частичное – у 30 пациентов (35%). При радикальном удалении опухоли выживаемость оказалась выше, чем при частичном: 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) у пациентов с радикально удаленной опухолью составила 85%, 5-летняя БРВ у пациентов с остатками опухоли более 1,5 см<sup>2</sup> - 59% в соответствии с рисунком 1.

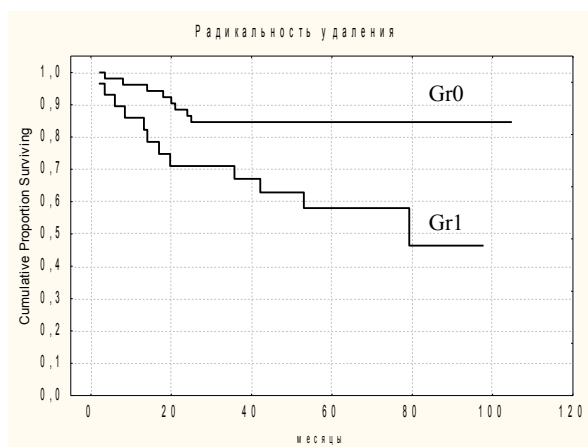


Рисунок 1. – Зависимость безрецидивной выживаемости от радикальности удаления опухоли. Group 0 – радикальное удаление, Group 1 – остаток опухоли более 1,5 см<sup>2</sup>. (p = 0,00636)

Для стадирования заболевания использовалась модифицированная шкала Chang С.Н.(1969). Всего в нашем исследовании стадия M0 (отсутствие метастазов) выявлялась у 36 из 85 пациентов (42%), со стадией M1 (опухолевые клетки в ликворе) было 8 пациентов, M2-3 (метастазы по головному и спинному мозгу) – 41 пациент. Из 41 пациента с метастазами по головному и спинному мозгу - метастазы только по головному мозгу (M2) выявлялись у 8 пациентов,

метастазы только спинному мозгу (М3) выявлялись у 14 пациентов, метастазы по головному и спинному мозгу выявлялись у 19 пациентов.

Достоверной разницы БРВ между стадиями М0 и М1 не выявлено (Log-rank test  $p = 0,42568$ ). 5-летняя БРВ у пациентов с М0 стадией составила 89%, у пациентов с М1 стадией 75% в соответствии с рисунком 2.

У пациентов с наличием метастазов выживаемость ниже, чем у пациентов без метастазов. 5-летняя БРВ у пациентов со стадией М0 составила 89%, у пациентов со стадией М2-3 – 61% в соответствии с рисунком 3. Из 35 пациентов без метастазов (стадия М0) у 6 возникли рецидивы и только 2 пациента умерли. У 11 из 36 пациентов с наличием метастазов (М2-3) возникли рецидивы и они скончались. Таким образом, наличие метастазов на момент операции является достоверным фактором риска неблагоприятного прогноза.

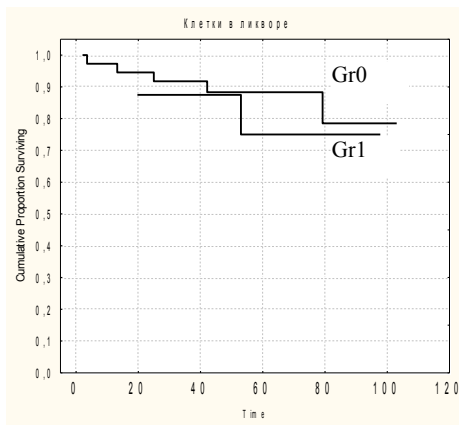


Рисунок 2. – Зависимость БРВ от наличия опухолевых клеток в ликворе. Gr0 – опухолевые клетки в ликворе не выявлены, Gr1 – выявлены опухолевые клетки в ликворе. Log-rank test  $p = 0,42568$

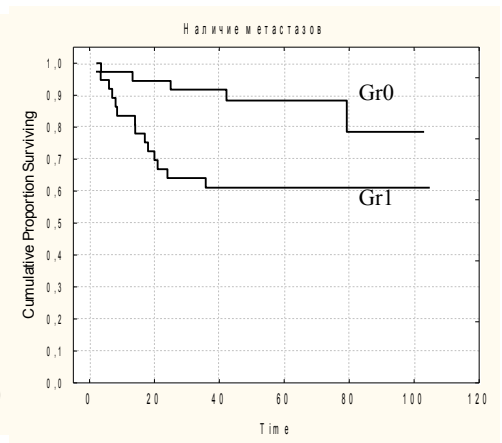


Рисунок 3. - Зависимость БРВ от наличия метастазов. Gr0 – стадия М0, Gr1 – стадия М2-М3 Gehan's Wilcoxon Test  $p=0,034$

Гистологическая верификация имела место во всех случаях. 78 пациентам было проведено иммуногистохимическое исследование, у 7 пациентов проведение исследования оказалось невозможным по причине плохого качества представленных образцов ткани.

Классические медуллобластомы выявились в подавляющем большинстве случаев – у 70 из 80 исследованных биопсий пациентов (87%), десмопластические медуллобластомы – у 2 пациентов (3%), крупноклеточная/анапластическая медуллобластома – у 8 пациентов (10%). Наиболее благоприятной оказалась десмопластическая медуллобластома (5-летняя БРВ - 100%), затем следуют классическая (77%) и крупноклеточная (62%).

Разделение по молекулярно-генетическим группам было проведено у 78 пациентов из 85 первично прооперированных пациентов. К группе WNT было отнесено 6 пациентов (8%), SHH – 12 пациентов (15%), группа 3 (“C”) – 12 пациентов (15%), группа 4 (“D”) – 48 пациентов (62%).

При анализе клинических характеристик 4 молекулярно-генетических групп медуллобластом было отмечено, что дети более старшего возраста относятся к группе WNT, в то время, как дети более младшего возраста, к группе 3. Для пациентов группы WNT характерен классический тип медуллобластом, без разницы по полу, с редкими метастазами. К группе SHH относятся все десмопластические медуллобластомы, чаще встречается у мальчиков, редко имеются метастазы. К группе 3 относится наибольшее количество крупноклеточных/ анапластических медуллобластом, также встречаются классические медуллобластомы, превалирует у мужского пола, характерно наличие метастазов по головному и спинному мозгу. К группе 4 относится наибольшее количество медуллобластом, чаще классического типа, но встречаются и крупноклеточные/анапластические типы, с большим преобладанием у мальчиков, у половины на момент диагноза выявляются метастазы. Также стоит отметить, что во всех группах опухолевые клетки в ликворе встречаются с одинаковой частотой – 17%. Таким образом, выявлено определенное соответствие клинических проявлений заболевания и молекулярно-генетических особенностей опухолей.

Наилучшие показатели выживаемости были выявлены в группе WNT - 100% ОВ и БРВ. 5-летняя БРВ в группе SHH составила 75%, в группе С – 44%, в группе D – 79%. Наихудшие показатели выживаемости в группе С (3 группа), в группе SHH и D (4 группа) уровень выживаемости средний в соответствии с рисунком 4. Таким образом, молекулярно-генетические особенности медуллобластом достоверно определяют прогноз заболевания.

К пациентам со стандартной (средней) группой риска (37 пациентов) отнесены пациенты в возрасте от 3 лет на момент постановки диагноза с тотальным или субтотальным удалением (размер остаточной опухоли до 1,5см<sup>2</sup>) и без признаков метастазирования. К группе высокого риска – больные с частичным удалением (>1,5см<sup>2</sup>) и/или наличием метастазов.

Общая и безрецидивная выживаемость оказались достоверно выше в группе стандартного риска: 5-летняя БРВ составила 94%, в то время как 5-летняя БРВ у пациентов с высокой группой риска не превышала 62% (рисунок 5). Таким образом, подтверждена адекватность принятых критериев стратификации на группы риска и их достоверная корреляция с прогнозом ( $p = 0,0012$ ).

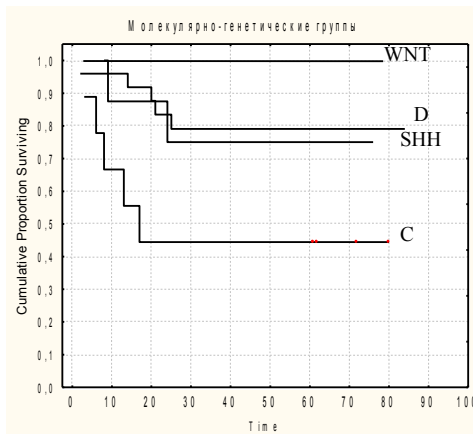


Рисунок 4. - Зависимость безрецидивной выживаемости от молекулярно-генетической группы опухоли ( $p = 0,045$ )

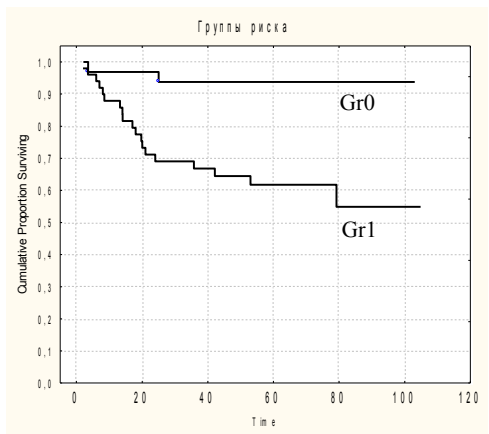


Рисунок 5. – Зависимость БРВ от группы риска. Gr0 – стандартный риск, Gr1 – высокий риск (log rank test  $p = 0,0012$ )

Мутизм разной степени выраженности в послеоперационном периоде наблюдался у 18 из 85 пациентов (21%), первично прооперированных по поводу медуллобластомы. Отмечалось преобладание у мальчиков: 12 мальчиков и 6 девочек. Возраст от 4 до 12 лет.

У всех пациентов наблюдалось отсутствие или снижение речевой продукции, общение происходило при помощи мимики, жестов, иногда мычания, также у всех пациентов происходило снижение произвольной активности, беспричинный плач, крик, эмоциональная лабильность, на болевые раздражители так же реакция в виде плача, крика, страдальческое выражение лица, ограничение контакта. Отсутствие сна выявлялось у 9 пациентов.

У большинства пациентов (79%) мутизм регрессировал в сроки от 2 мес до 1 года, у 21% больных в катамнезе наблюдаются остаточные явления.

Было выявлено, что такие факторы как пол, возраст, локализация опухоли, рассечение червя мозжечка, доступ, радикальность удаления не влияют на риск возникновения мутизма ( $p > 0,1$ ). Имелась тенденция к большему риску появления данного осложнения в зависимости от степени инфильтрации дна и агрессивности хирургических манипуляций.

В то же время, обнаружена достоверная связь с наличием метастазов ( $p < 0,02$ ), гистологией опухоли классического типа ( $p < 0,05$ ) и молекулярно-генетическими группами 3 и 4 ( $p < 0,009$ ). Все эти факторы относятся к агрессивному биологическому типу опухоли и соответственно большему поражению мозговой ткани, в особенности, ствола мозга.

Из 85 первично прооперированных пациентов в 2005-2007 гг. 79 пациентов проходили лечение по протоколу M2000, который помимо хирургического лечения, включал лучевую терапию и полихимиотерапию, 6 пациентов лечились по другим протоколам.

Проводилось краниоспинальное облучение в дозе 34-35 гр, дополнительное облучение ЗЧЯ до суммарной дозы 55 Гр, на область метастазов – до 45 Гр.

Все пациенты, лечившиеся по Протоколу M2000, были рандомизированы для проведения полихимиотерапии на 2 режима: 44 больных через 4 недели после завершения ЛТ получили 8 циклов поддерживающей ПХТ (8 циклов препаратов винкристин, цисплатин, ломустин). 35 больных получили 4 цикла цикловой ПХТ



(2 цикла препаратов: винкристин и циклофосфан; 2 цикла: препаратов цисплатин и вепезид).

В целом, 5-летняя ОВ (общая выживаемость) составила 81% (рисунок 6), 5-летняя БРВ (безрецидивная выживаемость) – 75%. Медиана выживаемости -  $61 \pm 26$  мес.

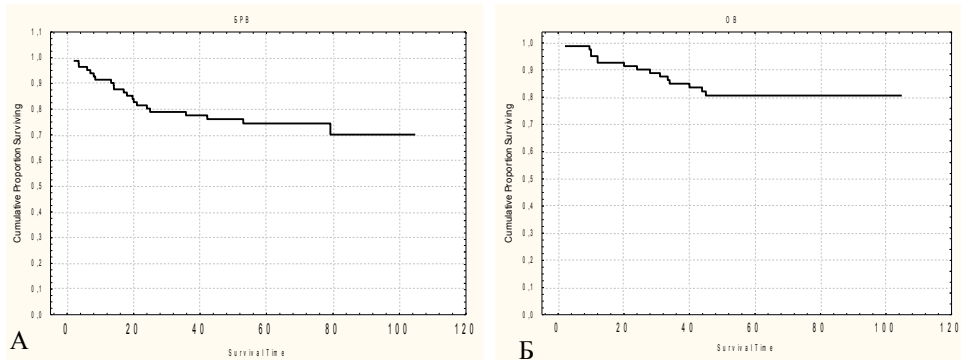


Рисунок 6. – а) Общая и б) безрецидивная выживаемость детей, оперированных по поводу медуллобластомы в 2005-2007гг. в возрасте старше 3 лет

На момент окончания сбора катamnестических данных из 79 пациентов, проходивших лечение по протоколу M2000, 13 умерло. Из выживших 66 пациентов на катamnестическое обследование приехали 53 пациента.

В группе с поддерживающей химиотерапией рецидив возник у 10 пациентов, в группе с цикловой химиотерапией – у 7. Умерло 7 пациентов, проходивших лечение по поддерживающей химиотерапии, 6 – по цикловой химиотерапии. Нами не было выявлено достоверной разницы общей и безрецидивной выживаемости между двумя рукавами протокола M2000 ( $p=0,45$ ). 5-летняя БРВ при цикловой химиотерапии составила 80%, 5-летняя БРВ при поддерживающей химиотерапии - 74%.

Катamnестическое исследование, проведенное в 2011-2015гг., включало оценку неврологического статуса и его динамику на протяжении всего периода заболевания, слуховой функции, высших психических функций, эндокринного статуса, данных МРТ головного и спинного мозга до и после контрастного усиления.

В отдаленном периоде осмотр невролога проведен у 58 из 66 выживших пациентов. До операции атаксия имела у 54 из 58 обследованных в отдаленном периоде больных и регрессировала только у 5 больных в послеоперационном периоде и у 7 в отдаленном. У остальных больных (45 из 54) атаксия осталась без динамики. До операции бульбарные нарушения имелись у 15 больных и у 11 быстро регрессировали после операции за счет декомпрессии ствола мозга. Появились бульбарные симптомы вследствие операции только у 1 больного и у 1 в отдаленном периоде. Недостаточность VII нерва выявлялась у 8 больных до операции и у 7 из них быстро регрессировала в послеоперационном периоде. После хирургического вмешательства парез лицевой мускулатуры возник у 4 больных. У всех этих больных парез лицевой мускулатуры в дальнейшем остался без динамики. Пирамидные нарушения различной степени выраженности появились после операции у 15 человек и постепенно регрессировали у 10 из них. Как правило, грубая пирамидная симптоматика сочеталась с другими симптомами поражения ствола мозга: появлением недостаточности VII нерва, нарастанием или появлением бульбарной симптоматики, эписиндром. Таким образом, дооперационная неврологическая симптоматика регрессировала у большинства больных после удаления опухоли, в то время как симптомы, появившиеся вследствие хирургического вмешательства остаются надолго.

Отоневрологическое обследование в отдаленном периоде, включавшее аудиограмму, было проведено у 57 из 66 выживших пациентов, проходивших лечение по протоколу M2000. У 12 пациентов выявлена нейросенсорная тугоухость. У 11 пациентов двусторонняя и у 1 пациента односторонняя справа I степени. Из 11 пациентов с двусторонней нейросенсорной тугоухостью у 1 пациента выявлена I степень нарушения, у 6 – II степень, у 2 пациентов выявлялась двусторонняя нейросенсорная тугоухость III степени. У 2 пациентов выявлялась тугоухость различной степени на разные уши: у одного - справа 1 степени, слева 2 степени, у другого – справа 3 степени, слева - 4 степени.

Таким образом выявлено, что у 1/4 детей после комбинированного лечения медуллобластом развивается нейросенсорная тугоухость, что можно объяснить воздействием препаратов цисплатины и лучевой терапии на внутренние и наружные волосковые клетки улитки.

Нейропсихологическое обследование в отдаленном периоде проведено у 43 детей (29 мальчиков и 14 девочек). В данной работе для оценки отдаленных результатов лечения детей использовалось нейропсихологическое обследование с системой количественных оценок (Кроткова О.А., Карасева Т.А., Найдин В.Л., 1983). В нейропсихологическое исследование было включено 43 пациента.

Дефекты психической сферы были подразделены на восемь больших разделов и выявлялись в той или иной степени выраженности у всех больных (100%). Нарушения праксиса встречаются в 90% случаев, нарушения зрительного гнозиса – в 60%, нарушение конструктивной деятельности встречается в 58% случаев, нарушение речи – 50%, снижение памяти - у 50% детей, нарушение мышления - у 46%, снижение внимания - у 45% пациентов, снижение активности - у 30% больных.

Корреляционный анализ показал, что чем меньше был возраст ребенка на момент начала лечения, тем в большей степени были нарушены когнитивные функции. Критичным являлся возраст 6 лет: определялась достоверная разница снижения по общим показателям высших психических функций ( $p=0,007$ ), особенно страдали у маленьких детей внимание ( $p=0,02$ ), речь ( $p=0,02$ ), мышление ( $p=0,03$ ). При сравнении групп с цикловой и поддерживающей химиотерапией не были получены данные доказывающие влияние этих вариантов лечения на состояние когнитивных функций у больных. Таким образом, основным патогенным фактором возникновения нейропсихологических нарушений явилась лучевая терапия.

Тщательное гормонально-эндокринологическое исследование в катамнезе было проведено у 47 из 85 первично прооперированных пациентов. Все больные осматривались в среднем ежегодно и по результатам гормональных исследований им назначалась заместительная терапия.

Клинико-гормональное обследование включало в себя антропометрию с расчетом SDS роста, индекса массы тела), скорости роста, оценку полового созревания по Таннеру, УЗИ щитовидной железы, малого таза (девочки), органов мошонки (мальчики), исследование уровней ТТГ, свободного Т4 (тироксина), кортизола, пролактина, ЛГ, ФСГ, половых стероидов (эстрадиола, тестостерона,

свободного тестостерона), ингибина Б, АМГ, ИРФ-1, для оценки функции гормона роста и надпочечников выполнялись стимуляционные тесты (глюкагон, инсулин).

На момент первого осмотра дефицит гормона роста выявлен у 58% больных (таблица 2). Среднее значение SDS роста составил -0,06, среднее значение SDS верхнего сегмента тела -0,65, скорость роста 2,54 см в год. На момент последнего осмотра дефицит гормона роста был выявлен у 98% больных (таблица 2). Среднее значение SDS роста для всех обследованных в катамнезе пациентов составил -1,4, среднее значение SDS верхнего сегмента тела -2,58, скорость роста 2,84 см в год.

Таким образом, у пациентов после комплексного лечения медуллобластом в целом выявляется существенная задержка роста. При этом рост пациентов происходит непропорционально с отставанием верхнего сегмента тела от нижнего.

Таблица 2. - Эндокринные нарушения через год и через 5 лет после операции

Эндокринные нарушения	через 1 год после операции (% больных)	через 5 лет после операции (% больных)
Дефицит гормона роста	58%	98%
Гипотиреоз	37%	86%
Гипокортицизм	5%	38%
Гипогонадизм	21%	59%

Сразу после окончания лучевой и химиотерапии отмечается значительное снижение массы тела (SDS индекса массы тела -1,56). При обследовании через 5 лет показатели массы тела нормализуются.

Гипотиреоз у 37% больных выявляется уже к концу проведения комбинированной терапии, а в дальнейшем быстро нарастает, выявляясь уже у подавляющего числа пациентов (86%), проявляясь повышенной утомляемостью, прибавкой массы тела, зябкостью, запорами, сухостью кожи, ломкостью волос и часто депрессивным настроением (таблица 2).

Гипокортицизм в первый год практически не выявлялся (5% больных), однако в дальнейшем появился уже у 38% больных.

Гипогонадизм на момент первого осмотра через год после начала комбинированной терапии возник у 50% всех девочек, у мальчиков - 0%. В отдаленном периоде гипогонадизм выявлялся уже у 59% детей пубертатного возраста. При этом гендерная диспропорция сохранялась, но была выражена слабее: 67% у девочек и 55% у мальчиков (таблица 2).

При проведении поддерживающей химиотерапии частота возникновения гипогонадизма оказалась выше (88%), чем при проведении цикловой химиотерапии (33%), что можно объяснить ее большей продолжительностью.

Таким образом, краниальная лучевая терапия приводит к недостаточности тропных гормонов гипофиза, спинальное облучение – к поражению щитовидной железы, яичников и хрящевых зон роста позвоночника, химиотерапия – к поражению гонад у мальчиков и девочек и щитовидной железы.

## ВЫВОДЫ

1. Выбор хирургического доступа к медуллобластомам задней черепной ямки определяется размером и топографией опухоли: доступ через отверстие Мажанди – при локализации в полости IV желудочка, через червь мозжечка – при больших опухолях червя и IV желудочка, через кору мозжечка – при латерализованных медуллобластомах гемисфер, ретросигмовидный – при локализации в мосто-мозжечковом углу.

2. Субтотальное удаление медуллобластомы (остаток опухоли менее 1,5 см<sup>2</sup>) при инфильтративном росте опухоли по отношению к стволу головного мозга не ухудшает общей и безрецидивной выживаемости больных, но при этом предотвращает появление тяжелых неврологических нарушений.

3. Предложенный протокол комплексного лечения, включающий удаление опухоли, краниоспинальное облучение и полихимиотерапию, дает высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости (5-летняя общая выживаемость 81%, 5-летняя безрецидивная выживаемость 75%).

4. В структуре отдаленных последствий комплексного лечения важное место занимают нейропсихологические нарушения, которые развиваются у всех

детей, эндокринологические нарушения - выявляются в 98% наблюдений, снижение слуха - выявляется в 21% наблюдений.

5. Адекватное разделение больных на группы риска, внедрение протоколов, предусматривающих сниженные дозы краниоспинального облучения, использование методов стереотаксической радиотерапии, использование молекулярно-генетических критериев для стратификации позволит улучшить результаты лечения медуллобластом в будущем.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При инфильтрации опухолью ствола мозга необходимо производить субтотальное удаление, не углубляясь внутрь ствола мозга.

2. Установка шунтирующей системы в дооперационном периоде нецелесообразна, так как это ведет к быстрой инфильтрации опухолью дна IV желудочка. В случаях декомпенсации состояния достаточным является установка наружного вентрикулярного дренажа или эндоскопическая тривентрикулостомия.

3. Для оценки радикальности удаления опухоли необходимо проведение МРТ с контрастом в режиме T1 в интервале 24-48 часов после операции; для оценки метастазирования показано проведение МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением до хирургического лечения.

4. Все больные, получавшие комплексное лечение по поводу медуллобластомы, нуждаются в наблюдении эндокринолога, отоневролога и нейропсихолога с целью выявления и коррекции нарушений.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное в исследовании изучение особенностей диагностики и клинических проявлений медуллобластом позволило оптимизировать выбор хирургической тактики при данных новообразованиях и улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов. Полученные данные могут быть использованы в клинической практике при лечении данной когорты больных. Таким образом, в результате работы достигнута поставленная цель и решены задачи исследования.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно продолжать изучение биологии медуллобластом и отдаленных последствий комплексного лечения. Важно совершенствовать стратификацию больных на группы риска: включение молекулярно-генетических критериев, соблюдение точных сроков нейровизуализационной оценки радикальности удаления и метастазирования. На основании проведенного исследования целесообразно выделить группы низкого риска для больных с молекулярно-генетической группой WNT (b-катенин-позитивной). Необходимо включить в протокол катамнестического наблюдения обязательный осмотр эндокринолога, нейропсихолога, отоневролога с проведением коррекционной терапии.

## СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Медведева, О.А. Комплексное лечение медуллобластом у детей: достижения и проблемы / О.А. Медведева, Н.А. Мазеркина, Е.А. Хухлаева и соавт. // Поленовские чтения: Материалы XI Всерос науч.-практ. Конф. – СПб., 2012 – С. 303
2. Медведева, О.А. Отдаленные результаты комплексного лечения медуллобластом у детей / О.А. Медведева, С.К. Горельшев, Н.А. Мазеркина и соавт.// Поленовские чтения: Материалы XII Всерос науч.- практ. конф. – СПб., 2013. - С.265
3. Medvedeva, O. Long-term results of the combined therapy in patients with medulloblastoma / S. Gorelyshev, O. Medvedeva, N. Mazerkina et all.// 41st Annual Meeting of the ISPN. - Mainz, Germany, 2013.- P.58.
4. Медведева, О.А. Особенности медуллобластомы у детей младше трех лет/ М.В. Рыжова, О.Г. Желудкова, Э.В. Кумирова, Л.В. Шишкина, Т.Н. Панина, С.К. Горельшев, Е.А. Хухлаева, Н.А. Мазеркина, К.Б. Матуев, О.А. Медведева с соавт.// Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко». - 2013. - V.1. – С.3-11.

5. Медведева, О.А. Диагностика и хирургическое лечение медуллобластом у детей / О.А. Медведева, С.К. Горельшев, Н.А. Мазеркина // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2015. - N15. – С.50-70.

6. Медведева, О.А. Метаболические нарушения у пациентов после комплексного лечения медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза / Т.Ю. Целовальникова, М.Г. Павлова, А.В.Зилов, Н.А.Мазеркина, О.Г.Желудкова, И.А.Арефьева, О.А.Медведева // Ожирение и метаболизм. – 2015. - N12. – С.3-9.

7. Медведева, О.А. Комплексное лечение медуллобластом у детей / О.А. Медведева, С.К. Горельшев, Н.А. Мазеркина // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2016. – N 16. – С.45-56.

8. Медведева, О.А. Недостаточность гормона роста и метаболические нарушения у пациентов после лучевой и полихимиотерапии злокачественных опухолей задней черепной ямки / Целовальникова Т.Ю., Павлова М.Г., Зилов А.В., Юдина А.Е., Мазеркина Н.А., Желудкова О.Г., Котляревская Е.Ю., Арефьева И.А., Герасимов А.Н., Медведева О.А. // Проблемы эндокринологии. - 2016. - №62(2). - С. 12-24.

9. Медведева, О.А. Клинические рекомендации «Стандарты лечения медуллобластом у детей старше 4 лет» / Горельшев С.К., Менткевич Г.Л., Мазеркина Н.А., Трунин Ю.Ю., Холодов Б.В., Хухлаева Е.А., Рыжова М.В., Медведева О.А. - М.: 2014. - 19 с.

10. Медведева, О.А. Особенности лечения опухолей головного мозга у детей / Горельшев С.К., Хухлаева Е.А., Мазеркина Н.А., Голанов А.В., Трунин Ю.Ю., Шишкина Л.В., Холодов Б.В., Тарасова Е.М., Притыко А.Г., Матуев К.Б., Медведева О.А., Ласков М.С., Коршунов А.Г.// Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии. Под редакцией Коновалова А.Н. – М., 2012. - Том 2 - С.289-311.









Подписано в печать 05.09.2016. Формат 80x60/16

Усл. печ. л. 1.0, Тираж 120 экз.

Бесплатно

Отпечатано в типографии “Тигра”

123242, Москва, ул. Большая Грузинская, д. 10, стр.1.