

Aim. To study the characteristic changes of proinflammatory cytokines and neuro-immunoreactions of humoral type in patients with a circulatory disorder of cerebral blood circulation of hemorrhagic type.

Materials and methods. 50 patients with acute cerebral blood's circulation disorder of hemorrhagic type the level of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF α) was determined in the peripheral blood and antibody to neurospecific proteins (BPM, NSE and S – 100) before surgical treatment and on the 3rd day after it.

Results. In peripheral blood of patients with hemorrhagic stroke, the amount of immune complexes was increased. There was noticed the increase of the level of TNF α and IL-6 in patients with favorable clinical outcome and increased level of IL-6 noted in patients who died. In the absence of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS), the high level of TNF α and IL-6 preoperational period has different dynamic changes after surgery.

Key words: hemorrhagic stroke, status of cytokines, systemic inflammatory response syndrome.

Відомості про авторів:

Каменська Ольга Ігорівна - лікар-анестезіолог, відділення радіонейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Адреса: Київ, вул. Платона Майбороди, 32, тел.: 380 44 483-91-98.

Руденко Валентина Андріївна - пров. н. с. ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Адреса: Київ, вул. П.Майбороди, 32, тел.: (044) 483-91-98.

Глоба Марина Василівна - к. мед. н, ст. н. сп., відділ нейрофізіології, ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Адреса: Київ, вул. Платона Майбороди, 32, тел.: (044) 483-91-98.

УДК 616.831.71-006.482-089.168

© О.М. ЛІСЯНИЙ, 2015

О.М. Лісяний

ОСОБЛИВОСТІ МЕДУЛОБЛАСТОМ МОЗОЧКУ У ДОРΟΣЛИХ ТА АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

Вступ. Стаття присвячена вивченню особливостей медулобластом мозочка у дорослих та аналізу результатів лікування.

Мета. Визначити особливості медулобластом мозочка у дорослих пацієнтів та провести аналіз результатів лікування.

Матеріали і методи. Вивчені особливості клінічного перебігу, діагностики та хірургічного лікування медулобластом у 197 пацієнтів дорослого віку, що знаходились на лікуванні у Інституті нейрохірургії з 1988 по 2013 рр. За допомогою методу Каплан-Майєра проведено аналіз результатів лікування у програмі «Statistica 6.0».

Результати. Медулобластоми мозочка у дорослих пацієнтів зустрічалися у 24,8% випадків серед усіх субтенторіальних внутрішньомозкових пухлин. Продовжений ріст або метастазування відмічались у 32 % пацієнтів. Медіана безрецидивного виживання склала 35 місяців. П'ятирічне безрецидивне виживання - 39,5%. Чинниками, що супроводжують неблагоприсний перебіг та швидке рецидивування, є чоловіча стать, вік старше 30 років, анапластичний варіант пухлини, стадія Т3в-Т4 за Chang, часткове видалення пухлини, несвоєчасне проведення променевої терапії.

Ключові слова: медулобластома, хірургічне лікування, медіана виживання.

Вступ. Медулобластома - злоякісна пухлина, яка розвивається в мозочку з поліпотентних клітин. Ця пухлина вважається пухлиною дитячого віку [1, 2, 3]. Проте 20- 25% випадків медуллобластом зустрічається у дорослих пацієнтів [4, 5]. Наявні в літературі дані, що стосуються медуллобластом у дорослих представлені невеликими серіями хворих. Рідкість медуллобластом у дорослих і недовік даних про біологію цих пухлин, ускладнюють вибір терапевтичної стратегії [6, 7, 8, 9, 10].

Матеріали і методи. У клініці субтенторіальної нейроонкології Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова с 1988 по 2013 рр. знаходилося 197 пацієнтів з первинними пухлинами і 45 пацієнтів з продовженим ростом пухлини з медуллобластомами мозочка у віці від 16 до 60 років, середній вік $29,1 \pm 0,78$ років. Співвідношення чоловіків і жінок склало 61,1% і 38,9% відповідно.

Найбільша частота захворюваності спостерігається у дорослих пацієнтів у віці від 17 до 35 років з послідовним зниженням частоти захворюваності відповідно зі збільшенням віку пацієнтів.

Серед пацієнтів до 30 років переважали пацієнти чоловічої статі, 62% чоловіків та 38% жінок. Серед пацієнтів старшої вікової групи зберігається приблизно таке ж співвідношення між чоловіками та жінками: 59,5% чоловіків та 40,5% жінок. Проведено 196 оперативних втручань з приводу первинних медуллобластом і 42 з приводу продовженого росту пухлини. Продовжений ріст чи метастазування в різні терміни було виявлено у 52 (26%) пацієнтів. П'ятирічне безрецидивне виживання склало 39,5%. З них продовжений ріст в зоні операції був виявлений у 38 хворих, метастазування по головному і спинному мозку визначалося у 14 пацієнтів .

Гістоструктура. Згідно до класифікації пухлин WHO 2007 було проведено ретроспективний аналіз гістологічних препаратів. Класичний варіант пухлини було виявлено у 62,5% спостережень, десмопластичний варіант зустрічався у 23,75% спостережень, анапластичні медуллобластоми були визначені у 13,75% випадків. Медуллобластоми з підвищеною вузлуватістю у нашій серії дорослих пацієнтів не зустрічались. Ознаки диференціювання були виявлені у 30% досліджених медуллобластом. Серед цих пухлин у 12 (7,5%) випадках зустрічались медуллобластоми з епендимарним диференціюванням, у 13 (8,15%) випадках зустрічались медуллобластоми з нейрональним диференціюванням, у 23 (14,4%) випадках зустрічались медуллобластоми з гліальним диференціюванням. Також у 6 (3,75%) випадках були визначені рідкі форми медуллобластом: у 3-х хворих – меланотична медуллобластома, у 2-х хворих – медулоліпобластома та у 1 хворого медуломіобластома.

Клінічні прояви. При надходженні у стаціонар стан пацієнтів був більше 80 балів за шкалою Карновського у 40% пацієнтів, у 38,6% стан оцінювався 80-70 балів і у 12% пацієнтів стан оцінювався менше 70 балів.

Основними симптомами у пацієнтів були статокординаторні порушення - 75% пацієнтів, головний біль - 91% пацієнтів. Порушення функції черепних нервів було відзначено у 13 пацієнтів: у одного пацієнта відзначався парез лицьового нерва (I - II ступінь по Хаусу), зниження слуху у 3- х пацієнтів (H2 -H3 по Ганноверській класифікації), ураження відвідного нерва зазначалося у 7 пацієнтів і порушення функції каудальної групи нервів у вигляді поперхання при ковтанні у 1 пацієнта (табл. 1).

Клінічні прояви при медулобластомах

Симптоми	Кількість спостережень, %
Головний біль	91%
Хиткість	75%
Порушення координації у верхніх кінцівках на стороні ураження	52%
Блювота	39%
Ністагм	100%
Двоїння перед очима	12%
Бульбарні розлади	0,6%
Перекося обличчя	0,6%

При надходженні стан пацієнтів був більше 80 балів за шкалою Карновського у 40% пацієнтів, у 38,6% стан оцінювався 80-70 балів і у 12% пацієнтів стан оцінювався менше 70 балів. Ознаки внутрішньочерепної гіпертензії з явищами застійних дисків зорових нервів відзначалися у 43% пацієнтів. Зниження гостроти зору на фоні внутрішньочерепної гіпертензії відмічалось у 31% випадків. Середня тривалість клінічних проявів до надходження в стаціонар склала 6,3 місяця і коливалась від 1 місяця до 36 місяців.

Діагностика. За даними АКТ, яка була провідним методом діагностики до 1997 року, була виконана 93 пацієнтам. При КТ медулобластоми визначаються, як об'ємні утворення округлої форми, що неоднорідно накопичують контрастну речовину. Середній розмір пухлини склав 3,9 см в діаметрі. З метою визначення локалізації та об'єму медулобластоми співвідношення між пухлиною та навколишніми мозковими структурами та стовбуром мозку нами проаналізовано результати МРТ у обстежених хворих. Одержували зображення в сагітальній, аксіальній і фронтальній площинах при використанні Т1-звішеного режиму та в аксіальній площині при використанні Т2-звішеного режиму (товщина зрізів 1-2 мм, крок між зрізами 2 мм).

МРТ головного мозку було проведено 115 пацієнтам. На МРТ-грамах медулобластом (рис. 1) характеризуються гетерогенно зміненим сигналом, зниженим на Т1 і гіпо- чи гіперінтенсивним в режимі Т2. У Т2 режимі солідний компонент виглядає як проміжний сигнал між сірим і білою речовиною. На FLAIR знімках сигнал буває ізоінтенсивний сірій речовині

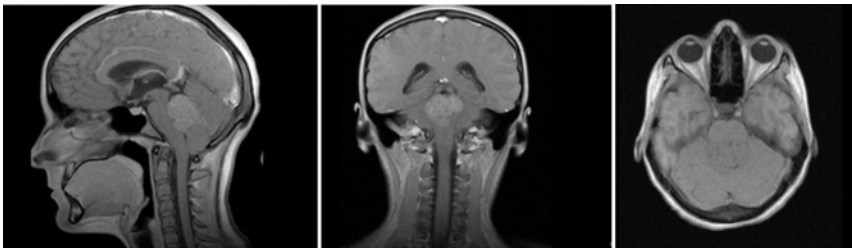


Рис. 1. МРТ пацієнта з медулобластоною мозочка

НЕЙРОХІРУРГІЯ

На FLAIR знімках сигнал буває ізоінтенсивний сірій речовині. Пухлини, за винятком одного спостереження, були солідними. За даними МРТ середній розмір склав 4,2 см в діаметрі.

В результаті проведення томографії встановлено, що у більшості обстежених хворих (68%) медулобластома розташовувалась вперед та вентрально, а також вросла в порожнину шлуночка або в стовбур мозку. З незначною частотою (12%) пухлина розташовувалась назад та каудально (в велику цистерну мозку та в верхне-шийний відділ спинного мозку). У 29% хворих медулобластома знаходилась в межах гемисфер мозку. Зі значною частотою (73%) у пацієнтів визначалась гідроцефалія та перивентрикулярний набряк.

Локалізація. Серед усіх пацієнтів дорослої групи більш часто пухлини були розташовані в латеральних відділах задньої черепної ямки, в 53% спостережень. По середній лінії задньої черепної ямки (хробак, медіальні відділи гемисфер мозочку, IV шлуночок, стовбур мозку) пухлина була розташована у 47% пацієнтів. В той же час у пацієнтів молодого віку (до 30 років) більш характерно серединне розташування пухлини. Серед цієї групи пацієнтів у 67% випадків пухлина була розташована по середній лінії задньої черепної ямки.

У 1969 році була запропонована класифікація медулобластом, заснована на принципах TNM (Chang, 2002). Досліджені нами хворі з пухлинами по цій класифікації, розподілені наступним чином. Невеликі розміри пухлини (стадія T1-T2) були у 28% пацієнтів. Однак у переважної частини хворих (45,75%) пухлина була більше 3 см в діаметрі і викликала розвиток оклюзійної гідроцефалії. Великі розміри пухлини з вростанням пухлини в стовбур мозку стадії T3вM0-T4M0 відзначалися у 26,3% пацієнтів. Метастазування на момент постановки первинного діагнозу стадія M1-M3 було виявлено тільки у 3 пацієнтів (1,8%).

Хірургічне лікування. Проведено 197 оперативних втручань з приводу первинних медулобластом і 42 з приводу продовженого росту пухлини. Видалення пухлини по перифокальній зоні росту (тотальне) було проведено 55,1 % пацієнтів, субтотальне - 18,4% пацієнтів, часткове 25,9 % пацієнтів (рис. 33). При субтотальному видаленні було видалено більше 95 % пухлини і, як правило, були залишені тільки ділянки інфільтруючі дно IV шлуночка. Таким чином, більш ніж у 73% пацієнтів було проведено радикальне видалення пухлини. Часткове видалення пухлини було обумовлено як анатомо-топографічними особливостями пухлини, так і хірургічними проблемами, пов'язаними з щільністю і багатою васкуляризацією пухлинної паренхіми. Серед анатомо - топографічних особливостей, що обмежують радикальність видалення, слід зазначити проростання дна IV шлуночка на великому протязі, поширення і проростання пухлини в водогін мозку, а також поширення пухлини через бічну апертуру IV шлуночка в мостомозочковий кут з обростанням функціонально важливих судин і нервів. Тільки лікворозсунуюча операція була проведена 1 пацієнту (0,6%), що поступив у важкому декомпенсованому стані.

Після первинних і повторних втручань загинуло 7 пацієнтів внаслідок геморагічних (5 пацієнтів) і запальних (2 пацієнта) ускладнень. Слід зазначити, що всі летальні випадки сталися до 1999 року, після 2000 року післяопераційна летальність відсутня.

Променева терапія. У різні терміни після операції у 98% пацієнтів проведена краніоспінальна променева терапія. Середні терміни до початку променевої терапії склали 22 дні (від 8-35 днів). Дози променевої терапії відомі у 27 пацієнтів. Середня доза променевої терапії: на зону операції 54 Гр (36-60 Гр), на головний мозок і шлуночки мозку 30 Гр (18- 40гр), на спинномозковий канал 30 Гр (20- 36 гр).

Хіміотерапія. Хіміотерапія в повному або частковому об'ємі була проведена 16 пацієнтам. Враховуючи великий часовий відрізок дослідження, варіанти проведення хіміотерапії були вельми різноманітні. Пацієнтам проводилося ендолюмбальне введення метотрексату, призначався ломустін. темодал. За загальноприйнятими протоколами HIT91, HIT2000 хіміотерапія була проведена 3 пацієнтам.

Аналіз результатів лікування. Основними критеріями ефективності лікування і прогнозу захворювання ми вважали медіану безрецидивного виживання та оцінку стану хворих після лікування за шкалою Карновського. Тривалість життя оцінювалася за допомогою кривої виживання Каплана - Мейера, яка задає ймовірність для хворого дожити до певного часу. В якості інтегрального показника, що характеризує асиметричний розподіл тривалості життя, використовується медіана. Медіана безрецидивного виживання - це мінімальний часовий проміжок, до якого доживає пацієнтів 50% пацієнтів без появи продовженого росту або метастазування. Статистична обробка результатів була проведена за допомогою пакету статистичних програм Statistica for Windows 6.0, "StatSoft Inc."

Результати. Медулобластоми мозочка у дорослих пацієнтів зустрічалися у 24,8% випадків серед усіх субтенторіальних внутрішньомозкових пухлин. Продовжений ріст або метастазування відмічалися у 32% пацієнтів. Медіана безрецидивного виживання склала 35 місяців. Тривалість безрецидивного періоду при медулобластомах мозочка у жінок (медіана 44 місяців) значно перевищує тривалість безрецидивного періоду у пацієнтів чоловічої статі (медіана безрецидивного виживання 27 місяців). Тривалість безрецидивного періоду пацієнтів (медіана безрецидивного виживання 39 міс.) з медулобластомами у віці від 18 до 30 років перевищує тривалість безрецидивного періоду у пацієнтів старше 30 років (медіана безрецидивного виживання 30 міс.), що не підтверджує гіпотезу про більш агресивний перебіг захворювання у осіб молодого віку. Анапластичний варіант пухлини та стадія Т3в-Т4 призводять до скорочення безрецидивного періоду. При наявності метастазування (стадія М1-М3) тривалість безрецидивного періоду найменша, не перевищує 8 місяців. При аналізі виживання пацієнтів з медулобластомами виявлено, що найбільша тривалість безрецидивного періоду спостерігається при тотальному та субтотальному видаленні пухлини (медіана 38 та 48 місяців відповідно). Тоді, як при частковому видаленні медіана виживання значно нижче (24 місяці), ніж при радикальному видаленні. При визначенні якості життя пацієнтів з медулобластомами після операції за шкалою Карновського найкращі результати відзначені при тотальному і субтотальному видаленні пухлини, хоча суттєвого погіршення стану хворих не відзначалося в жодній групі. Найбільш тривале перебування в стаціонарі зазначалося при частковому видаленні пухлини. Тривалість безрецидивного періоду у пацієнтів з медулобластомами збільшується при більш ранньому початку променевої терапії та її проведенні в адекватній дозі.

Висновки. Медуллобластоми мозочка у дорослих пацієнтів зустрічалися у 24,8% випадків серед усіх субтенторіальних внутрішньомозкових пухлин. Продовжений ріст або метастазування відмічалися у 32% пацієнтів. Медіана безрецидивного виживання склала 35 місяців. П'ятирічне безрецидивне виживання - 36,9%. Чинниками, що супроводжують неблагоприємний перебіг та швидке рецидивування, є чоловіча стать, вік старше 30 років, анапластичний варіант пухлини, стадія Т3в-Т4 за Chang, часткове видалення пухлини, несвоєчасне проведення або неповний курс променевої терапії.

Література

1. Multifocal presentation of medulloblastoma in adulthood / P. Ciccarino, A. Rotilio, M. Rossetto [et al.] // J. Neurooncol. - 2012. - V.107, N2. - P.233-237.
2. Childhood and adult medulloblastoma; What difference? / L. Padovani, N. Andre, C. Carrie, X. Muracciole // Cancer/Radiotherapie. - 2009. - V.13. - P.530-535.
3. Medulloblastoma in adults: treatment results and prognostic factors / U. Abacioglu, O. Uzel, M. Sengoz [et al.] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. - 2002. - V.54, N3. - P.855-860.
4. Gender affects survival for medulloblastoma only in older children and adults: a study from the surveillance epidemiology and end results registry / E. K. Curran, K. L. Sainani, G. M. Le [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. - 2009. - V. 52. - P. 60-64.
5. Preponderance of sonic hedgehog pathway activation characterizes adult medulloblastoma / H. Al-Halabi, A. Nantel, A. Klekner [et al.] // Acta Neuropathol. - 2010. - V.121, N2. - P.229-239.
6. Common strategy for adult and pediatric medulloblastoma: a multicenter series of 253 adult / L. Padovani, M. Sunyach, D. Perol [et al.] // J. Radiation Oncol. Biol. Phys. - 2007. - V. 68, N2. - P.483-440.
7. Long term result of prospective study on the treatment of medulloblastoma in adult / A.A. Brandes, E. Franceschi, A. Tosoni [et al.] // Cancer. — 2007. — V.110. — P.2037—2041.
8. Lai S.F. Medulloblastoma in adults: Treatment outcome, relapse patterns, and prognostic factors / S.F. Lai // Strahlenther Onkol. - 2012. - V. 188, N10. - P.878-886.
9. Riffaud L. Survival and prognostic factors in a series of adults with medulloblastomas / L. Riffaud, S. Saikali, E. Leray [et al.] // J. Neurosurg. - 2009. - V.111, N3. - P.478-487.
10. Adult medulloblastomas: our experience / R. Rodríguez-Mena, R.A. Barbella-Aponte, J.M. Gallego-Sánchez, C. Barcia-Mariño // Neurocirugia. (Astur). — 2011. - V. 22, N6. - P. 488-497.

А.Н. Лисяный

Особенности медуллобластом мозжечка у взрослых и анализ результатов хирургического лечения

**ГУ «Институт нейрохирургии имени акад.А.П. Ромоданова
НАМН Украины»**

Вступление. Статья посвящена изучению особенностей медуллобластом мозжечка у взрослых и анализу результатов лечения.

Цель. Определить особенности медуллобластом мозжечка у взрослых пациентов и провести анализ результатов лечения.

Матеріали и методи. Изучены особенности клинического течения, диагностики и хирургического лечения медуллобластом у 197 пациентов взрослого возраста, которые находились на лечении в Институте нейрохирургии с 1988 по 2013 гг. С помощью метода Каплан-Майера проведен анализ результатов лечения в программе «Statistica 6.0»

Результаты. Медуллобластомы мозжечка у взрослых пациентов встречались в 24,8% случаев среди всех субтенториальных внутримозговых опухолей. Продолженный рост или метастазирование отмечались у 32% пациентов. Медиана безрецидивного выживания составила 35 месяцев. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 39,5%. Факторами, которые сопровождают неблагоприятный исход и быстрое рецидивирование, являются мужской пол, возраст старше 30 лет, анапластический вариант опухоли, стадия Т3в-Т4 по Chang, частичное удаление опухоли, несвоевременное проведение или неполный курс лучевой терапии.

Ключевые слова: медуллобластома, хирургическое лечение, медиана выживаемости.

O. N.Lisianyі

Features of the medulloblastomas in adult and analysis of results of surgical treatment

**SI "Institute of Neurosurgery named after A. P. Romodanov
NAMS of Ukraine, Kiev**

Introduction. The article is devoted to the study of features of cerebellum medulloblastomas in adults and analysis of treatment outcomes.

Aim. To determine features cerebellum medulloblastomas in adults and to analyze the results of treatment.

Materials and methods. The clinical course, diagnostics and surgical treatment of medulloblastomas in 197 adult patients who were treated at the Institute of Neurosurgery from 1988 to 2013 were examined. With the use of Kaplan-Mayer method there was conducted an analysis of treatment results of the programme «Statistica 6.0»

Results. Cerebellar medulloblastomas in adultpatients occurred in 24.8% of all subtentorial intracerebral tumours. Extended growth or metastasis was recorded in 32% of patients. Median relapse-free survival was 35 months. Five-year relapse-free survival was 39.5%. Factors that accompany negative course and rapid recurrence is male sex, age over 30 years, anaplastic variant of tumour, stage T3b-T4 by Chang, partial removal of the tumour, untimely or incomplete course of radiotherapy.

Key words: medulloblastoma, surgical treatment, median survival.

Відомості про авторів:

Лісяний Олександр Миколайович - к. мед. н. ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Адреса: Київ, вул. П. Майбороди, 32, тел.: (044) 483-31-93.