

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ МЕДУЛОБЛАСТОМ МОЗОЧКА У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

В.В. МОРГУН

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

***Conflict of Interest Statement (We declare that we have no conflict of interest).**

*Заява про конфлікт інтересів (Ми заявляємо, що у нас немає ніякого конфлікту інтересів).

*Заявление о конфликте интересов (Мы заявляем, что у нас нет никакого конфликта интересов).

***No human/animal subjects policy requirements or funding disclosures.**

*Жодний із об'єктів дослідження (людина/тварина) не підпадає під вимоги політики щодо розкриття інформації фінансування.

*Ни один из объектов исследования не подпадает под политику раскрытия информации финансирования.

***Date of submission — 05.04.17**

*Дата подачі рукопису — 05.04.17

*Дата подачі рукописи — 05.04.17

***Date of acceptance — 03.05.17**

*Дата ухвалення — 03.05.17

*Дата одобрения к печати — 03.05.17

Мета роботи — проаналізувати віддалені результати комбінованого лікування медулобластом (МБ) мозочка у дітей різних вікових груп.

Матеріали та методи. Проведено аналіз віддалених результатів комбінованого лікування 297 дітей різних вікових груп із МБ мозочка. Середній вік хворих — $(7,6 \pm 2,1)$ року: 33 (11,1 %) пацієнти мали вік 0–3 роки, 97 (32,6 %) — 3–7 років, 114 (38,5 %) — 7–11 років, 53 (17,8 %) — 12–18 років. У 247 (81,3 %) пацієнтів місцем початкового росту МБ був черв'як мозочка, у 34 (11,4 %) — гемісфери. Пухлину розміром до 3 см діагностовано у 49 (16,5 %) пацієнтів, 3–5 см — у 230 (77,4 %), понад 5 см — у 18 (6 %). Хірургічне лікування було доповнене лікворощунтувальними операціями у 71 (25,5 %) дитини. Променеву терапію проведено 186 (66,9 %) дітям, хіміотерапію — 121 (45,4 %). Упродовж 30 днів після операції помер 31 (10,8 %) пацієнт. Катамнез у терміни від 1 міс до 10 років простежено у 225 (84,6 %) дітей.

Результати. У дітей віком 0–3 роки переважали стадії МБ T2 та T3a за Chang (65,3 %), у дітей віком 4–18 років — T3a та T3b (70,0 %). Стадію T4 діагностовано у 18,1 % дітей віком 0–3 роки і у 7,5 % віком 4–18 років. Тотальне видалення пухлини виконано у 35 % хворих, субтотальне — у 52,8 %, часткове видалення чи біопсію — у 12,1 %. Післяопераційні ускладнення виникли у 49 (16,5 %) пацієнтів. У дітей віком 0–3 роки переважали анапластичні (27,3 %) та «класичної» форми МБ (42,4 %), які асоціюються з гіршим прогнозом. У дітей віком 3–7 років «класичні» МБ виявлено у 65 %, а анапластичні — у 17,5 %. У дітей віком 7–11 років анапластичні МБ зафіксовано лише у 3–7 % випадків. У дітей віком 0–3 роки частота метастазування становила 18,0 %, у дітей віком 4–18 років — 10–15 %. Медіана безрецидив-

ного виживання у дітей перших 3 років становила 12–18 міс залежно від обсягу ад'ювантної терапії, у пацієнтів віком 4–18 років — 24–36 міс.

Висновки. Аналіз результатів комбінованого лікування МБ мозочка у дітей різних вікових груп виявив гірший прогноз у дітей віком 0–3 роки, що є підставою для подальшого вивчення вікових особливостей перебігу МБ мозочка у дітей і потребує оптимізації хірургічної тактики та ад'ювантної терапії у дітей різних вікових груп.

Ключові слова: медулобластома, вікові групи, діти, комбіноване лікування, віддалені результати.

Медулобластоми (МБ) мозочка є одними із найбільш злоякісних пухлин дитячого віку з високим ризиком метастазування [1–4, 6, 7]. Основні методи лікування дітей із МБ мозочка — хірургічне видалення пухлини, променева терапія, яка передбачає краніоспінальне опромінення, та поліхіміотерапія [1, 5, 6]. На думку авторів, є низка чинників, які визначають несприятливий прогноз для перебігу МБ у дітей, зокрема, вік дитини до 3 років, наявність метастазів на момент встановлення діагнозу, гістологічний тип та молекулярна підгрупа пухлини, неповне хірургічне видалення пухлини тощо [4, 8–10]. У дітей молодшого віку з МБ спостерігається менша тривалість та нижча «якість життя», що може пояснюватися обмеженим проведенням променевої терапії у цієї категорії хворих, однак ці дані потребують подальшого вивчення [4, 8].

Мета роботи — проаналізувати віддалені результати комбінованого лікування медулобластом мозочка у дітей різних вікових груп.

Матеріали та методи

Проведено аналіз результатів лікування 297 хворих із МБ мозочка у відділі нейрохірургії дитячого віку ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» у 1990–2014 рр. Вік дітей — від 3 міс до 18 років, середній вік — $(7,6 \pm 2,1)$ року: 33 (11,1 %) пацієнти мали вік 0–3 роки, 97 (32,6 %) — 3–7 років, 114 (38,5 %) — 7–11 років, 53 (17,8 %) — 12–18 років.

У 247 (81,3 %) пацієнтів місцем початкового

росту був черв'як мозочка, у 34 (11,4 %) — гемісфери мозочка, у 16 (7,3 %) — поєднана локалізація. Солідні пухлини виявлено у 96,8 % дітей, кістозні — у 3,2 %. Оклюзійну гідроцефалію діагностовано у 247 (88,8 %) пацієнтів.

Усім хворим було проведено до- та післяопераційне клініко-інструментальне обстеження, яке передбачало магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного та спинного мозку і дослідження люмбального ліквору згідно з рекомендаціями [3, 4, 6]. Хірургічне видалення пухлин виконано всім хворим. У 71 (25,5 %) хворих проведено лікворощунтувальні операції. Гістологічний діагноз верифікували відповідно до класифікації пухлин ЦНС [9, 10]. Із 266 дітей, яких було виписано, катамнез простежено у 225 (84,6 %). Середня тривалість катамнезу — 2 роки (від 1 міс до 10 років). Катамнез до 1 року простежено у 90 (40 %) пацієнтів, від 1 до 3 років — у 72 (32 %), від 3 до 5 років — у 38 (16,8 %), понад 5 років — у 25 (11,2 %).

Для об'єктивнішого аналізу віддалених результатів комбінованого лікування МБ у дітей різних вікових груп та врахування таких прогностичних чинників виживання хворих, як оптимізація сучасних хірургічних доступів при видаленні пухлин і протоколів ад'ювантної терапії, дітей, які підлягали катамнестичному спостереженню, було розподілено на дві групи: 1-ша група — 126 (47,3 %) дітей, пролікованих у 1991–2002 рр., 2-га група — 140 (51,9 %) пацієнтів, пролікованих у 2003–2014 рр.

Променеву терапію (ПТ) проведено 186 (66,9 %) дітям, хіміотерапію (ХТ) — 121 (45,4 %). Показники якості життя (функціональний стан хворих) оцінювали за шкалою Карновського (Ланського) [11] у динаміці: до операції, у ранній і віддалений післяопераційний періоди. Результати дослідження оброблено статистично.

Моргун Віктор Володимирович
лікар-онколог, нейрохірург,
аспірант ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад.
А.П. Ромоданова НАМН України»
Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 32
Тел. моб.: (050) 605-25-09
E-mail: doctor_morgun@rambler.ru

Результати

При аналізі клініко-діагностичних та інтраопераційних даних виявлено, що у понад 80 % випадків розмір пухлини перевищував 3 см у діаметрі, переважно проростала в IV шлуночок і поширюючись на прилеглі структури. В стовбур мозку МБ проростала у 33,7 % випадків. У дітей молодшої вікової групи здебільшого траплялися стадії Т2 та Т3а за Chang [2] із розташуванням пухлин переважно у черв'яку мозочка, з частковим блокуванням IV шлуночка, рідше — із поширенням у сільвієвий водопровід та отвори Мажанді чи Люшка (65,3 %), зрідка (до 6 %) у процес був залучений стовбур мозку — стадія Т3в. У 18,1 % випадків МБ поширювалася супратенторіально до III шлуночка та/або в спинномозковий канал — стадія Т4. У старших вікових групах (4–18 років) не виявлено значних міжгрупових відмінностей у локалізації, що також відзначали інші автори [5, 11]. У дітей старшого віку переважали стадії Т3а і Т3в, коли пухлина не лише тампонує IV шлуночок, а і проростала у водопровід мозку та стовбурові структури (до 70 % випадків).

У разі середньої локалізації МБ мозочка у черв'яку та IV шлуночку у 247 (83,2 %) хворих найчастішими симптомами були гіпертензійний синдром із застійними дисками зорових нервів, тоді як при переважно латеральній локалізації у 50 (16,8 %) пацієнтів — стато-координаторні розлади та стовбурові симптоми, а гіпертензійний синдром розвивався пізніше.

Тотальне видалення пухлини проведено у 113 (40,6 %) випадках, субтотальне — у 149 (53,6 %), часткове видалення — у 13 (4,7 %), біопсія пухлини — у 3 (1,1 %). Післяопераційні ускладнення виникли у 49 (16,5 %) пацієнтів:

наростання неврологічного дефіциту у вигляді посилення атаксії мозочка, ністагму, дисфункції черепних нервів — у 39 (13,1 %), явища мозочкового мутизму, котрі регресували в різні терміни після операції, — у 32 (10,7 %). Асептичний менінгіт, який виник унаслідок геморагії або затікання крові в субарахноїдальний простір під час операції, супроводжувався головним болем, підвищенням температури тіла у 32 (10,7 %) випадках. Ускладнення у вигляді крововиливу у ложе видаленої пухлини, що потребувало виконання повторного хірургічного втручання, на 2-гу добу після видалення МБ було діагностовано у 24 (8,0 %) пацієнтів.

Упродовж 30 днів після видалення пухлини помер 31 (10,8 %) пацієнт: 6 (2,0 %) віком 0–3 роки, 11 (3,7 %) віком 3–7 років, 9 (3,0 %) віком 7–11 років, 5 (1,7 %) віком 12–18 років. Основною причиною летальності були: набряк стовбура мозку та гіпоталамуса — 19 (61,2 %) випадків, несвоєчасно діагностований крововилив у залишки пухлини — 10 (32,2 %), позамозкові ускладнення — 2 (7,1 %). У 10 (32,2 %) пацієнтів, котрі померли у післяопераційний період, пухлину було видалено тотально, у 4 (12,9 %) — субтотально, у 17 (54,8 %) — частково.

При аналізі впливу хірургічного чинника (вдосконалення хірургічних доступів, застосування мікрохірургічної техніки та інтраопераційних мікроскопів, що було більш характерним для спостережень 2003–2014 рр.) виявлено збільшення кількості дітей, у яких було виконано тотальне і субтотальне видалення пухлини із 81,6 % у 1991–2002 рр. до 94,3 % у 2003–2014 рр. У дітей молодшої вікової групи тотальне видалення пухлин було виконане у 40,3 % випадків, субтотальне — у 42,0 %, часткове видалення чи біопсію пухли-

Таблиця 1. Розподіл вікових груп пацієнтів за гістологічними типами медулобластом

Вік, роки	Гістологічні типи медулобластом			
	«класична»	десмопластична	анапластична	змішані форми
0–3 (n = 33)	14 (42,4 %)	5 (15,1 %)	9 (27,3 %)	5 (15,1 %)
3–7 (n = 97)	63 (65,0 %)	13 (13,4 %)	17 (17,5 %)	4 (4,1 %)
7–11 (n = 114)	86 (75,4 %)	17 (14,9 %)	7 (6,1 %)	4 (3,5 %)
12–18 (n = 53)	45 (84,9 %)	4 (7,5 %)	2 (3,7 %)	2 (3,7 %)

ни — у 17,7 %, у дітей старшої вікової групи — відповідно у 40,6, 53,6 і 5,8 %. Чинником, який певним чином обмежував радикальність видалення пухлини, було проростання МБ у стовбур головного мозку.

Гістологічну верифікацію діагнозу МБ проведено у відділі патоморфології ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» [9, 10]. Установлено гістологічні особливості МБ у дітей різних вікових груп (табл. 1).

За даними нашого дослідження, у дітей віком 0–3 роки переважали анапластична та «класична» форми МБ, які характеризуються «агресивнішим» перебігом, раннім метастазуванням і, відповідно, гіршим прогнозом. Без урахування вікових особливостей частота метастазування у дітей становила 17,6 %, при цьому переважала стадія М2 (55,8 % усіх випадків метастазування). У молодшій віковій групі частота метастазування становила 18,0 % (стадію М1 відзначено в 9,7 % випадків, стадію М2 — у 3,5 %, стадію М3 — у 1,7 %), у старших групах — 13,8 % (від 10,0 до 15,2 %) (стадію М1 діагностовано у 6,0 % випадків, стадію М2 — у 5,1 %, стадію М3 — у 1,7 %).

Для визначення обсягу ад'ювантного лікування на підставі результатів доопераційного дослідження, інтраопераційних даних і результатів післяопераційного обстеження було виділено групи дітей з високим і стандартним ризиком рецидиву пухлини. Відповідно до рекомендацій до групи стандартного ризику було віднесено пацієнтів із тотально і субтотально видаленою пухлиною (< 1,5 см²), відсутністю пухлинних клітин у лікворі та метастазів, до групи високого ризику — пацієнтів із залишковою пухлиною (понад 1,5 см² у максимальному діаметрі, за даними післяопераційного МРТ) і/або наявністю пухлинних клітин у лікворі, метастазів у ЦНС або поза ЦНС (М1–М4), великоклітинною або анапластичною МБ та дітей віком до 3 років [1–3, 6, 7]. До групи високого ризику у 1-й період спостереження було включено 82 (30,8 %) пацієнтів (10 із них — діти віком до 3 років), до групи стандартного ризику — 44 (16,7 %) дитини. У 2-й період спостереження — відповідно 86 (30,7 %), з них 15 — діти перших 3 років життя, і 54 (20,5 %) дитини.

Комбіноване лікування МБ мозочка після

хірургічного лікування проводили відповідно до протоколів ПТ і ХТ, затверджених наказом МОЗ України № 649 від 28.09.2009 р. «Про затвердження клінічних протоколів лікування дітей із солідними новоутвореннями». У дітей віком понад 3 роки протокол комбінованого лікування передбачав залежно від періоду спостереження проведення поліхіміотерапії та опромінення всього аксиса за протоколами НІТ-91, НІТ-2000, Р-НІТ 2000-BIS4, РВ/02-04, SKK'92-00. Діти віком до 3 років отримували хіміотерапію за протоколом МЕТ-НІТ 2000-BIS4 із введенням карбоплатину та етопозиду, а у разі «позитивної відповіді» — додатково тіотеру і циклофосфану [1, 6].

У 1991–2014 рр. ПТ отримали 172 (64,6 %) пацієнти. Конвенційне опромінення всього об'єму головного мозку і хребетного каналу (нижня межа на рівні хребця S3 — краніоспінальне опромінення (КСО)) із додатковим опроміненням задньої черепної ямки починали відповідно до протоколів не пізніше 28-го дня після видалення пухлини. Загальносоматичними і лабораторними критеріями ПТ був функціональний стан за шкалою Карновського ≥ 30 , рівень гранулоцитів $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитів $> 100 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобіну $> 70 \text{ г/л}$. У 1991–2002 рр. ПТ отримали 70 (55,5 %) дітей, з них 24 (19 %) мали стандартний ризик рецидиву МБ, а 48 (38,1 %) — високий, у 2003–2014 рр. — 102 (72,8 %) дитини (як без ХТ, так і у поєднанні з ХТ). Так, із дітей, котрих спостерігали у 2003–2014 рр. і лікували за протоколом НІТ-2000, 36 (25,7 %) пацієнтам зі стандартним ризиком ПТ проводили у режимі КСО (23,4 Гр) + буст на задню черепну ямку (до 54,0 Гр). Особливістю протоколу полягала у проведенні КСО у дозі 1,8 Гр 5 разів на тиждень до досягнення кумулятивної дози 23,4 Гр та опромінення ЗЧЯ у дозі 1,8 Гр 5 разів на тиждень до досягнення кумулятивної дози 54,0–56 Гр. Дітям з високим ризиком (58 (41,4 %)) ПТ проводили у режимі КСО (36,0 Гр) + буст на ЗЧЯ до 54,0 Гр. Особливістю протоколу було проведення КСО у дозі 1,8 Гр 5 разів на тиждень до досягнення кумулятивної дози 36,0 Гр при стадії М1 та 36–39 Гр при стадії М2-М3 і опромінення ЗЧЯ у дозі 1,8 Гр 5 разів на тиждень до досягнення кумулятивної дози 54,0–56 Гр.

ХТ як важливу складову протоколів ком-

бінованого лікування МБ застосовано у 121 (45,4 %) хворого, із них 46 (36,3 %) у 1999–2002 рр. і 75 (53,5 %) у 2003–2014 рр. Умовами для проведення ХТ були функціональний стан дитини за шкалою Карновського ≥ 30 , рівень гранулоцитів $>1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитів $>100 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобіну $> 70 \text{ г/л}$. Базову, підтримувальну, високодозову ХТ проводили у різних обсягах залежно від групи ризику та віку.

У віддалений період огляд невролога проведено 97,3 % хворих. До операції атаксію виявлено у 84 % хворих, вона регресувала лише у 10 % хворих у післяопераційний період та у 18 % у віддалений. У 56 % хворих атаксія залишилася без динаміки. Пірамідні порушення виникли у 21 пацієнта і поступово регресували у 19 з них.

При оцінці медіани безрецидивного виживання (МБВ) діти віком 0–3 роки в обидва періоди спостереження та діти віком 3–7 років у перший період спостереження мали найгіршу МБВ: при частковому видаленні пухлини — 12 міс, а при субтотальному і тотальному видаленні — 24 міс. Однак діти віком 3–7 років у II період спостережень та віком 7–18 років переважно у II період мали МБВ при тотальному і субтотальному видаленні до 36 міс (табл. 2).

При аналізі результатів хірургічного лікування МБ у дітей різних вікових груп та оцінці результатів комбінованого лікування важливим показником є динаміка індексу Карновського (ІК) відповідно до шкали Карновського [11] як показника функціонального стану

пацієнтів. Так, у доопераційний період у 30 % пацієнтів ІК становив 60–70 балів і більше, у 50 % — 50–60 балів, у 18 % — 30–40 балів, у 2 % — 20–30 балів. Після операції ІК 50–60 балів був у більшості пацієнтів. Гарний і задовільний функціональний стан (ІК — 60–70 балів і більше) спостерігали переважно у дітей після тотального і субтотального видалення пухлини. ІК менше ніж 30 балів відзначено лише у дітей перших 3 років життя (5 випадків). Початковий гарний функціональний стан сприяв вищому ІК у післяопераційний період та забезпечував кращу МБВ в усіх вікових групах, проте найбільш чіткий вплив початкового рівня ІК на медіану безрецидивного виживання виявлено у дітей віком 3–7 років — 18 міс при вихідному ІК 50–60 балів і 24 міс при вихідному ІК 60–70 балів і більше.

Обговорення

Незважаючи на вдосконалення хірургічної тактики, досягнення у вивченні молекулярно-генетичних особливостей МБ мозочка, оптимізацію протоколів комбінованого лікування актуальною є проблема поліпшення результатів лікування та якості життя дітей із МБ мозочка [2–4, 8]. За даними літератури, метою проведення променевої та хіміотерапії при комбінованому лікуванні МБ у дітей є посилення локального і системного контролю за пухлиною у межах ЦНС, що дає змогу збільшити вижи-

Таблиця 2. Залежність між ступенем радикальності видалення медулобластоми у дітей і тривалістю безрецидивного виживання

Показник	Період спостереження	
	1999–2002 рр. (n = 153)	2003–2014 рр. (n = 144)
Тотальне видалення	48 (31,3 %)	56 (38,8 %)
Субтотальне видалення	77 (50,3 %)	80 (55,5 %)
Часткове видалення та біопсія пухлини	28 (18,4 %)	8 (5,7 %) *
Післяопераційна летальність	27 (17,6 %)	4 (2,7 %) *
Медіана безрецидивного виживання (за Капланом–Мейєром), міс	18	36

* Відмінність між показниками ($p = 0,05$).

вання пацієнтів [4, 6, 7]. У нашому дослідженні виявлено, що вираженість післяопераційної неврологічної симптоматики, а також безрецидивне виживання та якість життя хворих різних вікових груп залежали від радикальності хірургічного лікування та обсягу ад'ювантної терапії, що збігається із даними літератури [1, 2, 6, 7]. Установлено статистично значущий ($p < 0,05$) вплив обсягу ад'ювантної терапії на МБВ у більшості дітей різних вікових груп. Так, лише при хірургічному лікуванні МБВ у всіх вікових групах не перевищувала 12–24 міс, при доповненні ХТ або ПТ — 18–24 міс, при повному виконанні протоколів лікування МБ у дітей віком 4–18 років — 36 міс.

Висновки

Ураховуючи особливості локалізації, переважання «класичного» та анапластичного

гістологічного типу пухлини, вищий ризик післяопераційних ускладнень та менші можливості для проведення ад'ювантної терапії, можна стверджувати, що найменшу МБВ та гіршу якість життя слід очікувати у дітей перших 3 років життя (18 міс) з МБ мозочка, тоді як у дітей старших вікових груп МБВ становила 36 міс, що, ймовірно, пов'язано зі збільшенням кількості десмопластичних варіантів пухлини в цей віковий період, більшими хірургічними можливостями для радикального видалення і меншими ускладненнями на тлі ад'ювантної терапії.

Результати нашого дослідження обґрунтовують необхідність пошуку шляхів поліпшення результатів хірургічного та комбінованого лікування МБ мозочка з урахуванням гістобіологічних особливостей пухлини, віку дитини та дають підставу рекомендувати проведення індивідуального комплексного лікування МБ у дітей.

Список літератури

1. Adjuvant radiation therapy patterns and survival implications for medulloblastoma in young children / B. Kann, H. Park, N. Lester-Coll [et al.] // *Intern. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2016. — Vol. 96, N 2. — P. S230–S231.
2. Chang C.H. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastoma / C.H. Chang, E.M. Hausepian, C. Herbert // *Radiol.* — 1969. — Vol. 93, N 6. — P. 1351–1359.
3. Ellison D.W. Childhood medulloblastoma: novel approaches to the classification of a heterogeneous disease / D.W. Ellison // *Acta Neuropathol.* — 2010. — Vol. 120, N 3. — P. 305–316.
4. Examination of risk factors for intellectual and academic outcomes following treatment for pediatric / J.E. Schreiber, J.G. Gurney, S.L. Palmer [et al.] // *Neuro Oncol.* — 2014. — Vol. 16, N 8. — P. 1129–1136.
5. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial / B. Lannering, S. Rutkowski, F. Doz [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 30, N 26. — P. 3187–3193.
6. Induction chemotherapy and conformal radiation therapy for very young children with nonmetastatic medulloblastoma: Children's Oncology Group Study P9934 / D.M. Ashley, T.E. Merchant, D. Strother [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 30, N 26. — P. 3181–3186.
7. Medulloblastoma: Tumor biology and relevance to treatment and prognosis paradigm / D. Coluccia, C. Figueredo, S. Isik [et al.] // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2016. — Vol. 16, N 5. — P. 43.
8. Medulloblastomas: the end of the beginning / P.A. Northcott, D.T.W. Jones, M. Kool [et al.] // *Nat. Rev. Cancer.* — 2012. — Vol. 12, N 12. — P. 818–834.
9. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System / D. Louis, H. Ohgaki, O. Wiestler [et al.] // *Acta Neuropathol.* — 2007. — Vol. 114, N 2. — P. 97–109.
10. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary / D. Louis, A. Perry, G. Reifenberger [et al.] // *Acta Neuropathol.* — 2016. — Vol. 131, N 6. — P. 803–820.
11. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. with particular reference to bronchogenic carcinoma / D.A. Karnofsky, W.H. Abelmann, L.F. Craver, J.H. Burchenal // *Cancer.* — 1948. — Vol. 1, N 4. — P. 634–656.

References

1. Kann B, Park H, Lester-Coll N et al. Adjuvant radiation therapy patterns and survival implications for medulloblastoma in young children. *Intern. J. Radiat. Oncol Biol Phys.* 2016;96(2):S230-1. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.573.
2. Chang CH, Hausepian EM, Herbert C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastoma. *Radiol.* 1969;93(6):1351-9. doi: 10.1148/936.1351.
3. Ellison DW. Childhood medulloblastoma: novel approaches to the classification of a heterogeneous disease. *Acta Neuropathol.* 2010;120 (3):305-16. doi: 10.1007/s00401-010-0726-6.
4. Schreiber JE, Gurney JG, Palmer SL et al. Examination of risk factors for intellectual and academic outcomes following treatment for pediatric. *Neuro Oncol.* 2014;16(8):1129-36. doi: 10.1093/neuonc/nou006.
5. Lannering B, Rutkowski S, Doz F et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(26):3187-93. doi: 10.1200/jco.2011.39.8719.
6. Ashley DM, Merchant TE, Strother D, Zhou T, Duffner P. Induction chemotherapy and conformal radiation therapy for very young children with nonmetastatic medulloblastoma: Children's Oncology Group Study P9934. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(26):3181-6. doi: 10.1200/jco.2010.34.4341
7. Coluccia D, Figueredo C, Isik S et al. Medulloblastoma: Tumor biology and relevance to treatment and prognosis paradigm. *Curr. Neurol. Neurosci Rep.* 2016 May;16 (5):43. doi:10.1007/s11910-016-0644-7.
8. Northcott PA, Jones DTW, Kool M et al. Medulloblastomics: the end of the beginning. *Nat. Rev. Cancer.* 2012;12 (12):818-34. doi: 10.1038/nrc3410
9. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4
10. Louis D, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
11. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer.* 1948;1(4):634-56. doi: 10.1002/1097-0142 (194811) 1:4<634::aid-cncr2820010410>3.0.co;2-1

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕДУЛЛОБЛАСТОМ МОЗЖЕЧКА У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

В.В. МОРГУН

ГУ «Институт нейрохирургии имени акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев

Цель работы — проанализировать отдаленные результаты комбинированного лечения медуллобластом (МБ) мозжечка у детей разных возрастных групп.

Материалы и методы. Проведен анализ отдаленных результатов комбинированного лечения 297 детей разных возрастных групп с МБ мозжечка. Средний возраст больных составил $(7,6 \pm 2,1)$ года: 33 (11,1 %) пациента были в возрасте 0–3 года, 97 (32,6 %) — 3–7 лет, 114 (38,5 %) — 7–11 лет, 53 (17,8 %) — 12–18 лет. У 247 (81,3 %) пациентов местом исходного роста МБ был червь мозжечка, у 34 (11,4 %) — полушария. Опухоль размером до 3 см диагностирована у 49 (16,5 %) пациентов, 3–5 см — у 230 (77,4 %), свыше 5 см — у 18 (6 %). Хирургическое лечение было дополнено ликворшунтирующими операциями у 71 (25,5 %) ребенка. Лучевая терапия проведена 186 (66,9 %) детям, химиотерапия — 121 (45,4 %). В течение 30 дней после операции умер 31 (10,8 %) больной. Катамнез в сроки от 1 мес до 10 лет прослежен у 225 (84,6 %) детей.

Результаты. У детей первых 3 лет преобладали стадии Т2 и Т3а МБ по Chang (65,3 %), у детей в возрасте 4–18 лет — стадии Т3а и Т3в (70 %). Стадию Т4 диагностировали у 18,1 % детей в возрасте 0–3 года и у 7,5 % в возрасте 4–18 лет. Тотальное удаление опухоли выполнено у 35 % больных, субтотальное — у 52,8 %, частичное удаление или биопсия — у 12,1 %. Послеоперационные осложнения возникли у 49 (16,5 %) пациентов. У детей в возрасте 0–3 года преобладали анапластическая (27,3 %) и «классическая» формы МБ (42,4 %), ассоциирующиеся с худшим прогнозом. У детей 3–7 лет «классическая» МБ встречалась у 65 %, а анапластическая МБ у 17,5 %. У детей в возрасте 7–11 лет анапластическая МБ зафиксирована в 3–7 % случа-

ев. У детей в возрасте 0–3 года частота метастазирования составила 18,0 %, в возрасте 4–18 лет — 10–15 %. Медиана безрецидивного выживания у детей первых 3 лет составляла 12–18 мес в зависимости от объема адьювантной терапии, у пациентов в возрасте 4–18 лет — 24–36 мес.

Выводы. Анализ результатов комбинированного лечения МБ мозжечка у детей разных возрастных групп выявил худший прогноз у детей в возрасте 0–3 года, что является основанием для дальнейшего изучения возрастных особенностей течения МБ мозжечка у детей и требует оптимизации хирургической тактики и адьювантной терапии у детей разных возрастных категорий.

Ключевые слова: медуллобластома, возрастные группы, дети, комбинированное лечение, отдаленные результаты.

LATE AGE-RELATED OUTCOMES OF COMBINED TREATMENT OF MEDULLOBLASTOMAS OF CEREBELLUM IN CHILDREN

V.V. MORGUN

SI «Romodanov Neurosurgery Institute NAMSC of Ukraine», Kyiv

Objective — to analyse of late age-related outcomes of combined treatment of medulloblastomas (MB) of cerebellum in children.

Materials and methods. In our research the results of combined treatment of 297 children with MB of cerebellum of different age groups were analysed. Middle age of patients was (7.6 ± 2.1) years. 33 (11.1 %) patients were children of first 3 years old, 97 (32.6 %) — 3–7 years, 114 (38.5 %) — 7–11 years, 53 (17.8 %) — 12–18 years. In 247 (81.3 %) patients the initial place of growth of MB was a worm of cerebellum and in 34 (11.4 %) — hemispheres of cerebellum. The size of tumour was up to 3 cm in 49 (16.5 %) patients, 3–5 cm — in 230 (77.4 %), over 5 cm — in 18 (6 %). Surgical treatment was supplemented by shunt operations in 71 (25.5 %) children. Radiotherapy was conducted to 186 (66.9 %) children, chemotherapy — to 121 (45.4 %). During 30 days after operation died 31 (10.8 %) patients. A catamnesis from 1 month is 10 was analysed in 225 (84.6 %) children.

Results. In children of first 3 years old the T2 and T3a stages of MB according Chang were dominant (65.3 %), in children of 4–18 years old — T3a and T3b stages (70 %). T4 was in 18.1 % children of 0–3 years old and in 7.5 % children of 4–18 years old. A complete resection of MB was executed in 35 % patients, subtotal — in 52.8 %, partial or biopsy — in 12.1 %. Postoperative complications were in 49 (16.5 %) patients. For the children of 0–3 years old anaplastic (27.3 %) and «classic» forms of MB (42.4 %) prevailed, which associated with the worse prognosis. For children of 3–7 years «classic» MB prevailed (65 %); anaplastic MB was only at 17.5 % patients. Only 3–7 % children of 7–11 years had anaplastic MB. The frequency of metastases of MB in children of 0–3 years was 18.0 %, in patients of 4–18 years — 10–15 %. A median of survival in children of first 3 years was 12–18 months, depending on the volume of radio- and chemotherapy, for patients of 4–18 years — 24–36 months.

Conclusions. The analysis of the results of the combined treatment of MB of cerebellum for the children of the different age groups allowed the worst prognosis for the children of 0–3 years old, that is founding for the further study of the age-related outcomes of treatment of MB of cerebellum in children and requires the optimization of surgical tactics and combined therapy for the children of the different age groups.

Key words: medulloblastoma, age-related groups, children, combined treatment, late outcomes.