

Оригинальная статья = Original article

УДК 616.831.71-006.482-053.2

Орлов Ю.А., Шаверский А.В., Моргун В.В., Марущенко Л.Л.

Медуллобластомы мозжечка у детей (возрастной аспект)

Отдел нейрохирургии детского возраста, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 26.03.15.
Принята к публикации 19.06.15.

Адрес для переписки:

Орлов Юрий Александрович, Отдел нейрохирургии детского возраста, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: orlov.neuro@gmail.com

Вступление. Медуллобластомы мозжечка – высокозлокачественные эмбриональные опухоли головного мозга, выявляемые преимущественно у детей и характеризующиеся ранним метастазированием. Данные литературы свидетельствуют об особенностях течения и результатов лечения медуллобластом в зависимости от возраста ребенка.

Материалы и методы. Проведен анализ 653 наблюдений медуллобластомы мозжечка. Пики выявления опухолей отмечен в возрасте 4 лет (в 84 наблюдениях) и 7 лет (в 74). Всем детям проведено удаление опухоли, диагноз медуллобластомы верифицирован по данным гистологического исследования.

Результаты. Тотальное удаление опухоли осуществлено у 36,8% больных, субтотальное – у 52%, частичное – у 11,2%. У 166 (25,4%) больных удаление опухоли дополнено ликворшунтирующими операциями. В сроки до 30 дней после удаления опухоли умерли 49 (7,5%) больных. Катамнез от 1 месяца до 10 лет прослежен у 488 (74,7%) больных. Медиана выживаемости составила 18 мес. Показатели выживаемости в течение 2 лет составили 42,0%, 5 лет – 6,0%.

Выводы. Медуллобластомы составляют 18,2% всех опухолей головного мозга у детей, в структуре эмбриональных новообразований – 92,6%. В младшем возрасте тотальное удаление опухоли оказалось возможным у 40,3% детей, субтотальное – у 42,0%. Частота раннего метастазирования у детей разного возраста статистически не различается с небольшим преобладанием в младшем возрасте. Требуется изучения влияния объема адъювантной терапии детей разного возраста на показатели выживаемости после операции.

Ключевые слова: медуллобластома; хирургическое лечение; результаты, дети.

Укр. нейрохірург. журн. — 2015. — №3. — С.50-53.

Yuriy Orlov, Andrey Shaversky, Viktor Morgun, Leonid Marushchenko

Cerebellar medulloblastomas in children (age-related aspect)

Department of Pediatric Neurosurgery, Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine

Received, March 26, 2015.
Accepted, June 19, 2015.

Address for correspondence:

Yuriy Orlov, Department of Pediatric Neurosurgery, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Mayborody St, Kiev, Ukraine, 04050, e-mail: orlov.neuro@gmail.com

Introduction. Cerebellar medulloblastomas are high-malignant embryonic brain tumours, which are diagnosed mainly in children and characterized by early dissemination of tumours. According to the data of literature there are some features of course and results of treatment of medulloblastomas depending on age of child.

Materials and methods. The analysis of 653 supervisions of cerebellar medulloblastoma is conducted. The peaks of formation of tumours are educed in 4 years old (84 supervisions) and 7 years old (74 supervisions). All patients were operated, the diagnosis of medulloblastoma was verified histologically.

Results. A total resection of tumour was executed at 36.8% of patients, subtotal — at 52%, partial — at 11.2%. At 166 (25.4%) patients resection of tumours was complemented by the shunt operations. During 30 days after resection 49 (7.5%) patients died. A catamnesis was estimated in 488 (74.7%) children in terms from one month to 10 years. Median of survivability was 18 months. Two-year survivability is established in 42.0%, five-year in 6.0%.

Conclusions. Medulloblastomas formed 18.2% of all brain tumours in children, in the structure of embryonic tumours — 92.6%. For the children of the early age the total resection of tumours was possible in 40.3% cases, subtotal — in 42.0%. Frequency of early dissemination of tumours in the different age-related groups of children statistically does not differ with small predominance in the children of early age. Influence of volume of combined therapy requires a study in the different age-related groups of children on survivability in postoperative period.

Key words: medulloblastomas; surgical treatment; results; children.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2015;(3):50-3.

Введение. Эмбриональные опухоли центральной нервной системы в классификации ВОЗ выделены в отдельную гистологическую группу [1]. Это наиболее часто возникающие высокозлокачественные опухоли детского возраста, их частота составляет 25% в структуре всех новообразований головного мозга у детей [2–5]. Из эмбриональных опухолей основную массу (85%) составляют медуллобластомы, реже

(2,5–6,6%) выявляют супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, еще реже — пинеобластомы, эпендимобластомы, атипичные тератоид-рабдоидные опухоли и медуллоэпителиомы [2, 6–10]. Несмотря на их общий гистогенез, исследователи обсуждают целесообразность разделения эмбриональных опухолей на основе их молекулярно-биологических характеристик, прогноза, течения и

исхода у детей разного возраста. Так, показатели выживаемости больных старшего детского возраста при наличии неметастатических медуллобластом значительно улучшились за последние два десятилетия [3, 6, 11]. В то же время, у больных младшего возраста с метастазами медуллобластом, несмотря на применение различных режимов полихимиотерапии, в том числе высокодозовой, с поддержкой периферическими стволовыми клетками, исход заболевания неудовлетворительный [8–11].

Цель исследования: сравнительная оценка в возрастном аспекте течения медуллобластом мозжечка у детей с учетом их локализации, метастазирования, результатов хирургического и комбинированного лечения, показателей выживаемости.

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты лечения 705 больных по поводу эмбриональных опухолей головного мозга в отделе нейрохирургии детского возраста в период 1980–2009 гг. Возраст детей от 2 нед до 18 лет. Медуллобластомы диагностированы у 653 (92,6%) детей, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли — у 46 (6,6%), другие виды эмбриональных опухолей, представленные единичными наблюдениями — у 6 (0,8%). Медуллобластомы составили 18,2% всех опухолей головного мозга в детской популяции, 33,3% — опухолей субтенториальной локализации и 62,7% — злокачественных опухолей мозжечка. Пики выявления медуллобластом отмечен в возрасте 4 лет (в 84 наблюдениях) и 7 лет (в 74). Типичной локализацией опухолей являлся червь мозжечка (в 81,4% наблюдений), реже — полушарие мозжечка (в 18,6%). В большинстве наблюдений (97,5%) опухоли были солидными, реже (2,5%) — кистозными. Гидроцефалия выявлена у 595 (91,1%) пациентов.

Компьютерная томография проведена 70% больных, магниторезонансная томография — 52,1%.

Все пациенты оперированы. Тотальное удаление опухоли осуществлено у 36,8%, субтотальное — у 52%, частичное — у 11,2% больных. Ограничивающим фактором радикальности удаления опухоли было ее вращение в ствол мозга. Во всех наблюдениях диагноз верифицирован по данным гистологических исследований. У 166 (25,4%) больных удаление опухоли дополнено ликворорешивающими операциями.

Результаты лечения проанализированы в сроки от 1 мес до 10 лет у 488 (74,7%) детей. Медиана выживаемости составила 18 мес. Показатели первых 2 лет объективны, а 3 и 5 лет — могут быть занижены, поскольку учитывали только ту информацию, в которой данные о пациенте были достоверны (контрольный осмотр).

Результаты и их обсуждение. При анализе в возрастном аспекте отмечены определенные особенности течения заболевания в зависимости от возраста детей. В младшую возрастную группу (0–3 года) включены 16,8% пациентов, группа 4–7 лет — 37,7%, группа 8–12 лет — 34,3%, подростковая группа (13–18 лет) — 11,2%. Весь материал стадирован по Chang (табл. 1) [10].

Так, по результатам нашего исследования, диаметр опухоли превышал 3 см в 74,4% наблюдений, при этом опухоль преимущественно прорастала IV желу-

дочек, распространяясь на прилежащие структуры. Поражение ствола мозга отмечено в 33,7% наблюдений. Анализ этих показателей у пациентов разного возраста показал определенные различия, особенно отчетливо определяемые у детей младшего возраста, по сравнению с таковыми у детей более старшего возраста. У детей младшего возраста преобладала опухоль в стадии T2, которая располагалась в черве мозжечка с частичным блокированием IV желудочка, (в 41,8% наблюдений), сравнительно редко отмечали поражение ствола мозга (стадия T3b) (в 18,2%), нечасто опухоль распространялась супратенториально в III желудочек и/или позвоночный канал — (в 16,4%) (стадия T4). В более старшем возрасте (4–18 лет) не обнаруживали значительных внутрigrупповых различий локализации. В то же время, опухоль в стадии T3a и T3b, которая тампонирует IV желудочек, поражала ствол мозга, вращалась в водопровод среднего мозга, у детей старшего возраста выявлялись почти в 2 раза чаще (в 34,5–46,8% наблюдений). Это свидетельствовало, что у детей младшего возраста

Таблица 1. Стадирование медуллобластом в зависимости от локализации по Chang

Стадия опухоли (Т)	Число наблюдений	
	абс.	%
T1 — опухоль диаметром менее 3 см, расположена в крыше IV желудочка, черве или полушарии мозжечка	16	2,4
T2 — опухоль диаметром более 3 см, поражает прилежащую структуру или частично заполняет IV желудочек	108	16,6
T3a — опухоль поражает две прилежащие структуры или заполняет IV желудочек с распространением в водопровод среднего мозга либо в срединную, либо в латеральную апертуру IV желудочка	266	40,7
T3b — опухоль растет из дна IV желудочка и заполняет его	220	33,7
T4 — опухоль распространяется через водопровод среднего мозга, поражает средний мозг, III желудочек или распространяется на верхний отдел спинного мозга	43	6,6
Итого...	653	100

Таблица 2. Стадии метастазирования медуллобластом по Chang

Стадия метастазирования (М)	Число наблюдений	
	абс.	%
M0 — признаков субарахноидальных или гематогенных метастазов нет	577	88,4
M1 — опухолевые клетки обнаруживаются в спинномозговой жидкости	21	3,3
M2 — опухолевый узел обнаружен в мозге, субарахноидальном пространстве или в III, боковых желудочках	43	6,4
M3 — опухолевые узлы выявлены в субарахноидальном пространстве спинного мозга	12	1,9
M4 — экстракраниальные метастазы	—	—
Итого...	653	100

расположение медуллобластом более благоприятно для их радикального удаления. У детей этого возраста тотальное удаление опухолей произведено в 40,3%, субтотальное — в 42,0%, частичное — в 17,7% наблюдений, без учета возраста тотальное удаление произведено в 36,8%, субтотальное — в 52,2%, частичное — в 11,1%.

Важной составляющей стадирования медуллобластом мозжечка по Chang является определение стадии метастазирования на момент выполнения операции (табл. 2).

Без учета возраста детей частота метастазирования составила 11,6%, преобладали опухоли в стадии M2 (55,8%). В младшей возрастной группе частота метастазирования составила 18,0%, у детей более старшего возраста — от 10 до 15,2%, в среднем 13,8%. При этом у детей младшего возраста частота выявления опухоли в стадии M1 составила 9,7%, в стадии M2 — 3,5%, в стадии M3 — 1,7%; в более старших группах — соответственно 6, 5,1 и 1,7%.

В сроки до 30 дней после удаления опухоли умерли 49 (7,5%) больных. При этом, по данным отдела, за последние 10 лет этот показатель снизился до 6,0%. Основной причиной смерти были: отек ствола головного мозга и гипоталамуса — у 32 (65,3%) больных, кровоизлияние в остатки опухоли — у 11 (22,4%), внемозговые осложнения — у 6 (1,2%). Четкая корреляционная связь установлена между показателями летальности и радикальности вмешательства: при тотальном удалении она составила 6,2%, субтотальном — 12,2%, частичном — 44,1%. Возможно, различия локализации и объем удаленной опухоли нивелируют возрастные различия показателей послеоперационной летальности (в младшей возрастной группе — 13,6%, более старшей — 13,4%).

Результаты лечения в сроки от 1 мес до 10 лет проанализированы у 488 (74,7%) детей. Медиана выживаемости составила 18 мес. В течение года жили 73%, 2 лет — 42,0%, 5 лет — 6,0% детей. Комплексное лечение медуллобластом мозжечка после операции у детей старше 3 лет включало полихимиотерапию и облучение всего аксиса в соответствии с протоколами HIT-91, HIT-2000, P-HIT 2000-BIS4, PO/02-04, SKK'92-00. Детям в возрасте до 3 лет проводили химиотерапию в соответствии с протоколом MET-HIT 2000-BIS4, им вводили карбоплатин и этопозид, а при «позитивном ответе» — дополнительно тиотеру и циклофосфан.

Продолженный рост опухоли или метастазирование констатированы у 167 (34,3%) пациентов, в основном в первый год (63,7%) после операции, в последующие годы этот показатель значительно снижался: во второй год — до 22,5%, третий — до 7,5%, пятый — до 6,2%.

Таблица 3. Показатели выживаемости детей после операции по поводу медуллобластомы мозжечка

Сроки наблюдения	Показатели выживаемости, % детей в возрасте, лет	
	0–3	4–18
До 1 года	50,0	82,3
До 2 лет	16,7	52,9
До 3 лет	15,2	35,3
До 5 лет	2,1	5,9

При анализе показателей выживаемости в зависимости от радикальности операции и объема адьювантной терапии обнаружены неожиданные данные. После тотального и субтотального удаления опухоли они существенно не различались, негативным фактором было только частичное удаление. По нашим данным, в течение 1 года жили 80,1% пациентов, независимо от радикальности операции; до 2 лет после тотального и субтотального удаления опухоли жили 54,3% пациентов, после частичного — 25,0%; 5 лет — после тотального удаления жили 8,3%, субтотального — 1,7%, после частичного удаления до 5 лет не дожил ни один пациент.

Влияние возраста на результаты лечения является важным и дискуссионным вопросом в детской нейроонкологии. У детей младшего возраста локализация медуллобластом позволяет более часто осуществлять их радикальное удаление, но относительно более высокая частота частичного удаления, раннего метастазирования и неполный объем адьювантной терапии (без лучевого лечения) нивелируют влияние радикальности вмешательства на показатели выживания и даже негативно влияют на них (табл. 3).

Эти данные позволяют утверждать, что при медуллобластомах мозжечка у детей определяющим фактором длительности выживания является объем адьювантной терапии, что коррелирует с возрастом пациентов.

Выводы. 1. Медуллобластомы составляют 18,2% всех опухолей головного мозга у детей и основную массу (92,6%) эмбриональных опухолей головного мозга. Обнаружены определенные особенности расположения медуллобластом мозжечка у детей младшего возраста, в частности, более благоприятная для радикального удаления локализация опухоли. Тотальное удаление опухолей выполнено у 40,3% детей раннего возраста, субтотальное — у 42,0%.

2. Значительные различия частоты раннего метастазирования у детей разного возраста не обнаружены, хотя она несколько больше в младшем возрасте.

3. Меньшая продолжительность жизни детей младшего возраста, по-видимому, обусловлена различным объемом адьювантной терапии.

Список литературы

1. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System / D. Louis, H. Ohgaki, O. Wiestler, W.K. Cavenee, P.C. Burger, A. Jouvet, B.W. Scheithauer, P. Kleihues // *Acta Neuropathol.* — 2007. — V.114, N2. — P.97–109.
2. Мацко Д.Е. Атлас опухолей центральной нервной системы / Д.Е. Мацко, А.Г. Коршунов. — СПб.: РНХИ, 1998. — 197 с.
3. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors: a Canadian pediatric brain tumor consortium report / D. Johnston, L. Daniel, L. Keene, P. Steinbok, L. Sung, A.S. Carret, B. Crooks, D. Strother, B. Wilson, I. Odame, D.D. Eisenstat, C. Mpofo, S. Zelcer, A. Huang, E. Bouffet // *J. Neurooncol.* — 2008. — V.86, N1. — P.101–108.
4. Hyperfractionated craniospinal radiochemotherapy followed by maintenance chemotherapy in children older than 4 years with supratentorial central nervous system primitive neuroectodermal tumor (STPNET) and pineoblastoma / N. Gerber, K. von Hoff, W. Treulieb [et al.] // *Neuro Oncol.* — 2012. — V.14, Suppl. 1. — MB-52.
5. Кумирова Э.В. Эмбриональные опухоли центральной нервной системы у детей: оптимизация лечения и

- результаты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.08 — педиатрия, 14.01.12 — онкология / Э.В. Кумирова; Федеральный науч.-клини. центр детской гематологии, онкологии и иммунологии МЗ и соц. развития РФ. — М., 2010. — 28 с.
- Орлов Ю.А. Медуллобластомы мозжечка у детей: результаты лечения и прогностические факторы / Ю.А. Орлов, А.В. Шаверский // Матеріали IV з'їзду нейрохірургів України. (Дніпропетровськ, 27–30 трав. 2008 р.). — Дніпропетровськ: ЕНЕМ, 2008. — С.135.
 - Шаверский А.В. Пухлины головного мозга у детей младшего віку: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.05 — нейрохирургия / А.В. Шаверський; Ін-т нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України. — К., 2014. — 34 с.
 - Epidemiology management and treatment outcome of medulloblastoma Singapore / M.Y. Chan, W.Y. Teo, W.T. Seow, A.M. Tan // Ann. Acad. Med. Singapore. — 2007. — V.36, N5. — P.314–318.
 - Rutkowski S. Chemotherapeutic strategies for young children with brain tumors / S. Rutkowski // SIOP Abstract Book, 40th Congress of the SIOP. — Berlin, Germany (Oct. 2–6, 2008). — P.7.
 - Chang C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastoma / C. Chang, E. Housepian, C. Herbert // Radiology. — 1969. — V.93, N6. — P.1351–1359.
 - Диагностика и лечение медуллобластом мозжечка у детей / А.В. Шаверский, Ю.А. Орлов, В.С. Михайлюк [и др.] // 36. наук. статей співробітн. НМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2013. — Т.22, №3. — С.34–41.
 - C, Zelcer S, Huang A, Bouffet E. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors: a Canadian pediatric brain tumor consortium report. *J Neurooncol.* 2007;86(1):101–108.
 - Gerber NU, von Hoff K, Friedrich C, von Bueren AO, Treulieb W, Benesch M, Faldum A, Pietsch T, Warmuth-Metz M, Rutkowski S, Kortmann RD. Hyperfractionated craniospinal radiochemotherapy followed by maintenance chemotherapy in children older than 4 years with supratentorial central nervous system primitive neuroectodermal tumor (STPNET) and pineoblastoma. *Neuro Oncol.* 2012;14(suppl 1):MB-52. Abstracts from the 15th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, June 24–27 2012 Toronto, Ontario, Canada. doi:10.1093/neuonc/nos093.
 - Kumirova EV. *Embrional'nyye opukholy tsentral'noy nervnoy sistemy u detey: optimizatsiya lecheniya i rezul'taty [Embryonic tumors of the central nervous system in children: optimization of treatment and results]* [dissertation]. Moskva [Russia]: Federal Scientific and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 2010. Russian.
 - Orlov YuA, Shaversky AV. *Medulloblastomy mozzhechka u detey: rezul'taty lecheniya i prognosticheskiye factory [Cerebellar medulloblastoma in children: outcome and prognostic factors]*. In: Abstract Book of IV Congress of Neurosurgeons of Ukraine; 2008 May 27–30; Dnepropetrovsk, Ukraine. Dnepropetrovsk, 2008. p.135. Russian.
 - Shaversky AV. *Pukhlyny holovnoho mozku u ditey molodshoho viku [Brain tumors in young children]* [dissertation]. Kiev (Ukraine): Romodanov Neurosurgery Institute; 2014. Ukrainian.
 - Chan MY, Teo WY, Seow WT, Tan AM. Epidemiology management and treatment outcome of medulloblastoma Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2007;36(5):314–318.
 - Rutkowski S. Chemotherapeutic strategies for young children with brain tumors. In: SIOP Abstract Book, 40th Congress of the SIOP; 2008 Oct. 2–6; Berlin — Berlin, 2008. p.7.
 - Chang C, Housepian E, Herbert C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastoma. *Radiology.* 1969;93(6):1351–1359.
 - Shaversky AV, Orlov YuA, Mikhaylyuk VS. Dyahnostyka y lechenye medulloblastom mozzhechka u detey [Diagnosis and Treatment of Cerebellar Medulloblastoma in Children]. *Collection of Scientific Works of Staff Members of P.L. Shupyk NMAPE.* 2013;22(3):34–41. Ukrainian

References

- Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97–109.
- Matsko DE. *Atlas opukholey tsentral'noy nervnoy sistemy [Atlas of tumors of the central nervous system]*. St. Petersburg: RNSI; 1998. Russian
- Johnston D, Daniel L, Keene L, Steinbok P, Sung L, Carret AS, Crooks B, Strother D, Wilson B, Odame I, Eisenstat DD, Mpofu