

Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии
имени академика Н. Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЧЕЛЬДИЕВ Батрадз Заурбекович

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ РЕЦИДИВОВ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ
ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ У ДЕТЕЙ:
ОСОБЕННОСТИ ОПЕРАЦИЙ И ОСЛОЖНЕНИЯ**

14.01.18 – нейрохирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. Кушель Юрий Вадимович

Москва – 2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 Обзор литературы	14
1.1 Стратегия лечения первичных медуллобластом	14
1.2 Стратегия лечения первичных эпендимом головного мозга	16
1.3 Лечение пациентов с рецидивом медуллобластомы	19
1.4 Лечение пациентов с рецидивом эпендимом головного мозга	20
1.5 Хирургическое лечение при рецидивах злокачественных нейроэпителиальных опухолей у детей	22
ГЛАВА 2 Материалы и методы	32
2.1 Отбор пациентов	33
2.2 Критерии отбора	34
2.3 База данных	35
2.4 Сбор данных	36
2.5 Характеристика клинического материала	39
2.6 Анализ и сравнение предоперационных данных МРТ в группах	43
2.7 Некоторые примеры предоперационных МРТ с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей	49
2.8 Анализ и представление данных	53
ГЛАВА 3 Результаты исследования	54
3.1 Анализ риска развития рецидива злокачественных нейроэпителиальных опухолей у детей	54
3.2 Клинические проявления на момент госпитализации	56
3.3 Повторное хирургическое вмешательство – особенности операции	61
3.4 Радикальность удаления опухоли	78
3.5 Послеоперационный статус	80
3.6 Послеоперационные осложнения и необходимость дополнительных вмешательств	81
3.7 Течение госпитализации и ее сроки	85

3.8 Статистически значимые отличия в группах	89
3.9 Оценка функционального статуса детей с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ в проспективной группе детей	92
3.10 Исходы госпитализации	93
3.11 Анализ клинических случаев с летальным исходом в раннем послеоперационном периоде	96
3.12 Данные длительного катамнеза	105
ГЛАВА 4 Обсуждение результатов	109
4.1 Возраст и гистология	109
4.2 Радикальность и осложнения операций	110
4.3 Персистирующая гидроцефалия у детей после удаления злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ	113
4.4 Неврологические расстройства до и после операции	115
4.5 Функциональный статус. Оценка по шкале Lansky	117
4.6 Обсуждение исходов	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	120
ВЫВОДЫ	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	131
Список сокращений	132
Список литературы	134
ПРИЛОЖЕНИЯ	151

Введение

Актуальность темы исследования

Опухоли центральной нервной системы являются вторыми по частоте среди онкологических заболеваний в группе пациентов детского возраста и занимают первое место среди солидных опухолей у детей. Частота развития новообразований ЦНС в детской возрастной группе (от 0 до 19 лет) составляет 3,5–4,0 на 100 тыс. детского населения [42, 50, 64]. Ежегодно в России регистрируют около 1000–1200 новых случаев опухолей головного мозга (ОГМ) у детей [108]. При этом в 60–70% случаев опухоли ЦНС в детской возрастной группе располагаются инфратенториально [78, 108].

Наиболее часто встречающейся опухолью головного мозга у детей является медуллобластома. Она, согласно статистическим данным, составляет 11,8% от всех опухолей нервной системы в возрасте 0–19 лет, что составляет порядка 40% опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ) [67]. На втором месте среди опухолей ЗЧЯ детского возраста – пилоидная астроцитома (20–35%). Эпендимома является третьей из наиболее распространенных опухолей головного мозга у детей и составляет 6,4% среди первичных опухолей в возрасте 0–14 лет, а в возрасте до 3 лет на ее долю приходится до 30% первичных опухолей головного мозга [28]. Различают три уровня локализации эпендимом: супратенториальная, субтенториальная, спинномозговая. У детей 90% случаев эпендимомы являются внутричерепными, из них в 70% случаев опухоль располагается инфратенториально.

Глиомы ствола головного мозга принято относить к отдельной группе опухолей и не объединять в общую группу с другими опухолями ЗЧЯ. Глиомы ствола составляют 5–11% от всех опухолей ЦНС детского возраста и дополнительно делятся примерно пополам на глиомы высокой и низкой степени злокачественности [76]. На все остальные гистологические варианты опухолей

ЗЧЯ приходится 2–5% случаев. Таким образом, медуллобластомы и анапластические эпендимомы составляют подавляющее большинство злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки у пациентов детского возраста.

Проблема лечения первично выявленных злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ у детей изучается достаточно давно. На сегодняшний день алгоритм лечения предполагает обязательное хирургическое удаление опухоли. Хирургическое лечение является обязательным в комплексном подходе к лечению выделенной группы опухолей и выполняется на первом этапе лечения. В последующем, после верификации гистологии опухоли, назначается соответствующая адъювантная терапия. На сегодняшний день существуют разные протоколы адъювантной терапии, все они достаточно эффективны и с определенным успехом применяются онкологами. Наряду с этим хирургическое удаление опухоли остается одним из важнейших этапов в лечении злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ у детей. А степень радикальности резекции является одним из главных прогностических факторов, определяющих эффективность дальнейшего лечения. При выполнении контрольной МРТ после удаления медуллобластомы и выявлении остаточной опухоли сечением более 1,5 см² удаление считается субтотальным. Такой пациент автоматически включается в группу высокого риска развития рецидива, а прогноз у таких детей хуже, чем у пациента с радикально удаленной опухолью [66, 104]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у детей старше 3 лет с остаточной опухолью сечением менее 1,5 см² и не имеющей метастазов составляет 77% против 53% у детей с остаточной опухолью сечением более 1,5 см² (p=0,033). В более современном исследовании HIT-SIOP PNET 4 степень хирургической резекции также отмечена как важный прогностический фактор. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у детей с остаточной опухолью менее 1,5 см² составила 82±2%, в сравнении с 64±9% для детей, остаточная опухоль у которых была сечением более 1,5 см² [51].

Радикальное удаление еще важнее при лечении детей с эпендимомами. Так,

5-летняя выживаемость у детей после тотального удаления эпендимомы составляет 67–80%, а 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 51–75%. При субтотальном удалении 5-летняя выживаемость резко снижается до 22–47%, а 5-летняя безрецидивная выживаемость колеблется от 0 до 26% [39, 60, 74, 75, 79, 82]. Pollack с соавторами в своем исследовании показали, что 5-летняя выживаемость после радикальной резекции опухоли (РР) составляет 80% в сравнении с 22% у пациентов, которым была выполнена операция в объеме, меньшем чем РР [79]. Perilongo с соавторами в своем ретроспективном анализе 92 пациентов с внутричерепными эпендимомами показали, что 10-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования после РР составили 70% и 57% соответственно, а 10-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования после субтотального удаления опухоли (СТР) составили 32% и 11% соответственно [75]. Robertson с соавторами исследовали проспективную группу из 32 детей с эпендимомами, получавших лечение по протоколу CCG 921, и обнаружили, что 5-летняя безрецидивная выживаемость у детей с остаточной опухолью менее 1,5 см² составила 66% против 11% у детей с остаточной опухолью большего размера [82].

Несмотря на значительные положительные результаты в лечении первичных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ, данные опухоли склонны к рецидивированию. Так, для эпендимом (Grade II и III) среднее время до возникновения рецидива составляет от 13 до 25 месяцев [3, 19, 32, 40, 95, 100]. Для них характерны локальные рецидивы, и лишь в 20% случаев имеются метастазы [3]. Наличие лептоменингеальных метастазов при первичной диагностике эпендимом встречается значительно реже, чем у медуллобластом, и составляет около 5% от общего количества пациентов [75]. Медуллобластомы также склонны к рецидивированию. Большинство рецидивов возникают в первые два года после начала лечения [69]. Чаще всего рецидивы возникают в зоне первичной операции. Лептоменингеальное метастазирование является характерным феноменом прогрессии заболевания. В исследовании HIT-SIOP PNET 4 было доложено о 66 детях с диагностированным рецидивом медуллобластомы. В 82% случаев

рецидивы были за пределами задней черепной ямки либо отмечалось сочетание локального рецидива с наличием дистантных метастазов [51]. Packer с соавторами опубликовал следующие данные: из всех проанализированных пациентов с рецидивом медуллобластомы локальные рецидивы отмечались только в 32% случаев, у 40% детей имелись только отдаленные метастазы, а в оставшихся 28% случаев имелся как локальный рецидив в ЗЧЯ, так и наличие отдаленных метастазов [72].

Степень разработанность темы исследования

Учитывая влияние хирургического лечения первичных злокачественных опухолей ЗЧЯ на долгосрочный прогноз, логично предположить, что хирургическое лечение рецидивов/продолженного роста данных опухолей также является важным этапом в рамках эффективной противорецидивной терапии. Согласно протоколу лечения детей с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей НИТ-REZ-2005, рекомендациям НИТ-MED группы [41], клиническим рекомендациям Ассоциации нейрохирургов России по детской нейрохирургии [107], а также рекомендациям Национального института рака (National Cancer Institute) (США) хирургическое лечение показано всем пациентам с рецидивами как эпендимом, так и медуллобластом.

Существует всего несколько работ так или иначе изучающих проблему хирургического лечения рецидивов злокачественных опухолей задней черепной ямки. В работе Massimino M. с соавторами [55], проанализировано достаточно большое количество пациентов которым выполнялись повторные операции в рамках «second-look surgery». Из общего количества повторно оперированных детей у 24 из них опухоль располагалась в задней черепной ямке. Авторами было показано то, что достижение радикальной резекции при помощи повторной операции значительно улучшает прогноз выживаемости данных детей и выводит его на тот же уровень, что и у детей с радикально удаленной опухолью в рамках первичной операции. В другой работе Khan R. V. с соавторами [45], описывают результаты повторного хирургического вмешательства у 47 детей с остаточными

опухолями. У 16 детей из 47 опухоль располагалась в ЗЧЯ без вовлечения структур ствола головного мозга. Авторы оценивали возникшие хирургические осложнения и функциональный статус на 4 и 24 неделях. Конкретных данных о возникших осложнениях при повторных операциях у пациентов с остаточными опухолями задней черепной ямки нет. Описываются осложнения, возникшие в группе в целом. Однако указывается, что у 7 (44%) детей из 16 функциональный статус, при оценке через 4 и 24 недели, улучшился в сравнении с дооперационным, у 4 (25%) отмечалось снижение уровня функционального статуса, у оставшихся пациентов функциональный статус был прежним. Zacharoulis S. с соавторами [103], проанализировали данные лечения 82 детей с рецидивами эпендимом, из них в 61 случае опухоль располагалась в ЗЧЯ. Из 82 детей с рецидивами 57 оперированы повторно. В 39 случаях удалось достичь радикального удаления опухоли. Статистический анализ показал, что с помощью повторных операций можно значительно увеличить показатели общей и безрецидивной выживаемости. В статье Messahel B. с соавторами [62], анализу подверглись 108 детей с рецидивами внутричерепных эпендимом. В 78% случаев первичная опухоль располагалась в 4-м желудочке. Повторной операции подверглись 55% детей. Выводом данной работы является то, что хирургическая резекция и лучевая терапия являются независимыми факторами, улучшающими выживаемость пациентов. Химиотерапия не способствует улучшению прогноза общей выживаемости. Antony R. с соавторами [4], был проведен ретроспективный анализ лечения 22 пациентов с рецидивами внутричерепных эпендимом, из них в 18 случаях опухоль первично располагалась в ЗЧЯ. Авторами было показано, что с помощью многократного удаления рецидивов опухоли можно значительно продлить сроки общей выживаемости с сохранением высокого уровня функционального статуса.

Исторически, большинство нейрохирургов скептически относятся к повторным операциям по поводу злокачественных опухолей, особенно в ситуациях с парастволовой локализацией опухолевого узла. Такие операции считаются более сложными и опасными, а самое главное, малоперспективными, учитывая злокачественность процесса. Вопросы особенностей хирургического лечения

рецидивов злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ у детей, а также риски и возможные осложнения остаются почти не изученными и мало освещенными в литературе. С другой стороны, успехи комбинированного лечения, высокая первичная выживаемость привели к значительному увеличению числа пациентов с локальными рецидивами таких опухолей. Благодаря осуществлению динамического контроля и выполнению МРТ ЦНС в определенные промежутки времени, согласно протоколам лечения, рецидивы выявляются на ранних этапах. Многие из этих пациентов находятся в хорошем функциональном статусе. Принимая во внимание все вышеуказанные факты, актуальность работы не вызывает сомнений.

Цель исследования

Оценить хирургические риски и выявить особенности течения раннего послеоперационного периода у детей с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки.

Задачи исследования:

1. Изучить хирургические особенности операций у детей с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки.
2. Провести сравнительный анализ радикальности первичных и повторных операций.
3. Сравнить течение раннего послеоперационного периода и развившиеся послеоперационные осложнения в группах пациентов, оперированных по поводу первично выявленных злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки и по поводу их локальных рецидивов.
4. Выявить факторы риска, влияющие на ухудшение послеоперационного статуса пациента при повторных операциях.

Научная новизна

Впервые выполнена работа, направленная на изучение особенностей хирургического лечения детей с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки. Работа выполнена на большом репрезентативном клиническом материале.

Впервые описаны особенности хирургии и специфические сложности во время повторного хирургического вмешательства при локальных рецидивах нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки.

Впервые оценена возможность радикального удаления рецидивов таких опухолей. Проанализированы риски развития послеоперационных осложнений и летальности.

Впервые проведен сравнительный анализ полученных результатов с результатами лечения детей, первично оперированных по поводу злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки.

Практическая значимость

Сформулированы критерии отбора пациентов на повторное хирургическое лечение. Определена стратегия лечения детей с локальными рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ. Подробно описаны особенности хирургической тактики. Сделан акцент на деталях хирургической техники, ходе операции, возникающих трудностях и их решении. Полученные данные позволяют оптимизировать хирургическую помощь этой группе детей.

Методология и методы исследования

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

Методология исследования соответствует современным нейрохирургическим и нейроонкологическим принципам и подходам к лечению

злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ у пациентов детского возраста.

Всем пациентам проводился подробный сбор анамнеза (манифестация заболевания, клинические проявления, данные пройденного нейрохирургического и онкологического лечения), оценивались радикальность операции, послеоперационные осложнения, длительность госпитализации. С помощью шкалы Лански (Lansky) в проспективной группе детей осуществлялась формализованная оценка функционального статуса детей до и после операции. Нейроморфологическое исследование проводилось во всех случаях.

Объект исследования – пациенты детского возраста (0–18 лет) с локальными рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей в области ЗЧЯ, подвергшиеся повторному хирургическому лечению в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в период с 2002 г. по июль 2017 года. Все пациенты оперированы во 2-м нейрохирургическом отделении (детская нейрохирургия) одним хирургом (руководителем работы). В основную группу вошли всего 75 детей.

Предмет исследования – особенности хирургического лечения, радикальность операции, послеоперационные осложнения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Хирургическое лечение детей с локальными рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей в большинстве случаев может быть выполнено относительно безопасно и с высокой степенью радикальности.

2. Риск развития послеоперационных осложнений сопоставим с таковым при первичных операциях по поводу злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки.

3. Длительность госпитализации детей, оперированных по поводу рецидива злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки, статистически значимо не отличается от подобных показателей для детей с первичными опухолями.

4. Раннее выполнение операции после выявления прогрессии опухоли (до развития грубых неврологических осложнений), снижает риск послеоперационных осложнений.

Степень достоверности результатов работы

Наличие репрезентативной выборки пациентов, выбранной в соответствии с целью и задачами исследования, а также использование статистических методов обработки данных делают результаты диссертации и основанные на них выводы достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины.

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы представлены на VII Всероссийском съезде нейрохирургов (Казань, 2015); IV Всероссийской конференции по детской нейрохирургии (Санкт-Петербург, 2015); 164-м заседании Московского общества нейрохирургов (Москва, 2015); 171-м заседании Московского общества нейрохирургов (Москва, 2016); заседании проблемной комиссии «Детская нейрохирургия» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 13 ноября 2018 г. (протокол № 5/18).

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в практическую работу 2-го нейрохирургического отделения (детская нейрохирургия) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в сборе материала, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов, в непосредственном участии во всех этапах исследования: определении цели и задач исследования, участии в лечении пациентов, в том числе в нейрохирургических операциях в качестве

ассистента, в формулировке выводов, подготовке публикации результатов исследования, написании текста диссертации и автореферата.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, которые полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования. Из них 4 статьи – в научных рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки РФ, 1 статья – в иностранном журнале, 2 статьи – в виде статей и тезисов в материалах конференций, 1 патент на изобретение РФ («Способ герметизации швов твердой мозговой оболочки», №2646567, от 05.03.2018).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав исследовательского материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Текст изложен на 155 страницах, сопровождается 48 рисунками, 7 таблицами. Список литературы содержит 109 источников, из них 5 отечественных и 104 зарубежных.

Глава 1

Обзор литературы

1.1 Стратегия лечения первичных медуллобластом

Наиболее распространенной злокачественной опухолью головного мозга у детей является медуллобластома и составляет около 11,8% случаев от всех опухолей нервной системы у детей в возрасте 0–19 лет [67]. Приблизительно 85% медуллобластом расположены по средней линии мозжечка, как правило, растут из нижнего мозгового паруса. Первым этапом лечения после первичного обнаружения опухоли является хирургическая резекция. Радикальность резекции играет важную роль в исходе заболевания. Обнаружение на контрольной послеоперационной МРТ остаточной опухоли сечением более 1,5 см² является прогностически неблагоприятным фактором, а радикальность удаления в этом случае считается субтотальной [2, 66, 104]. В исследовании HIT-SIOP PNET 4 было показано, что степень хирургической резекции является одним из наиболее важных прогностических факторов. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у детей с остаточной опухолью сечением менее 1,5 см² составила 82%±2%, в сравнении с 64±9% для детей, остаточная опухоль у которых была сечением более 1,5 см² [51]. После удаления опухоли проводится тщательное обследование пациента с целью обнаружения диссеминации опухолевого процесса. Данное обследование включает в себя: предоперационное выполнение МРТ всего нейроаксиса с контрастированием, послеоперационная МРТ всего нейроаксиса также с контрастированием, исследование ликвора на наличие опухолевых клеток. Предпочтение отдается дооперационному МРТ-исследованию, так как продукты распада крови могут осложнять задачу достоверного подтверждения метастазирования. Исследование ликвора на наличие опухолевых клеток следует проводить не ранее чем через 2 недели после операции, это позволит избежать ложноположительных результатов [12]. На основании полученных результатов

оценивается степень заболевания, для этого используется модифицированная система оценки Chang [70, 84,]. M0 стадия – метастазы не обнаружены; M1 стадия – обнаружены опухолевые клетки в ликворе; M2 стадия – обнаружены крупные метастатические узлы в полушариях мозжечка, церебральных субарахноидальных пространствах, в третьем или боковых желудочках; M3 стадия – крупные метастатические узлы в спинальных субарахноидальных пространствах; M4 стадия – обнаружены метастазы за пределами ЦНС. Далее, в зависимости от радикальности операции и степени метастазирования, дети с медуллобластомами разделяются на две группы риска возникновения рецидива: первая группа – дети со стандартным риском возникновения рецидива, вторая группа – дети с высоким риском рецидивирования. В стандартную группу риска включаются дети, у которых нет остаточной опухоли, или дети с минимальным остатком опухоли ($<1,5 \text{ см}^2$ от общей площади сечения первичной опухоли), также у детей из этой группы подтверждено отсутствие метастазирования. В группу с высоким риском относят детей с субтотальным удалением опухоли ($>1,5 \text{ см}^2$ от общей площади сечения первичной опухоли) и/или наличием метастазов. В последнее время в группу высокого риска стали включать детей с анапластической медуллобластомой ($>50\%$ ткани с диффузной анаплазией) [18]. Пациенты с высоким риском рецидивирования медуллобластомы имеют более низкую выживаемость без прогрессирования: 5-летняя безрецидивная выживаемость у детей с высоким риском составляет 50–60%, в то время как у детей со стандартным риском она составляет 80–90% [83]. Данная M-система оценки является наиболее надежным клиническим прогностическим показателем, используемым при стратификации риска для медуллобластомы.

Медуллобластома является радиочувствительной опухолью. После хирургической резекции дети старше 3 лет проходят лучевую терапию. Стандартом является краниоспинальное облучение с дополнительным бустом на ложе опухоли. Доза облучения детей с медуллобластомой со стандартным риском рецидивирования составляет от 54 Гр до 55 Гр на область задней черепной ямки или ложе удаленной опухоли, доза краниоспинального облучения составляет 23,4

Гр [5, 46, 71, 92]. Для детей с высоким риском рецидивирования доза краниоспинального облучения повышается до 36 Гр. У детей младше 3 лет ЛТ зачастую не назначается в связи с ее пагубным воздействием на развивающуюся нервную систему [21, 50].

Химиотерапия, получаемая пациентами со стандартным риском медуллобластомы во время и после ЛТ, привела к улучшению результатов 5-летней безрецидивной выживаемости и 5-летней общей выживаемости. Их показатели составили 81% и 86% соответственно [72]. Дети младше 3 лет, которым после операции назначалось только химиотерапевтическое лечение, имели худшую 5-летнюю безрецидивную выживаемость, которая составила 30–40% [27, 86]. Такие результаты объясняются более агрессивной природой опухоли и ограничением использования лучевой терапии. С другой стороны, дети с десмопластической медуллобластомой имели значительно лучшие показатели выживаемости при прохождении только химиотерапевтического лечения, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 85% [86].

1.2 Стратегия лечения первичных эпендимом головного мозга

Эпендимомы – третьи по распространенности опухоли головного мозга у детей. Около 90% эпендимом у детей локализуются интракраниально, из них 80% располагаются в задней черепной ямке [60]. Более половины опухолей диагностируются в возрасте до 5 лет. Общий прогноз является неблагоприятным: 5-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования составляют 56–85% и 38–74% соответственно [60, 79, 85].

Стандартным подходом к лечению эпендимом Grade II и Grade III является хирургическая резекция опухоли с последующей адьювантной терапией. Адьювантная терапия дифференцируется по следующим группам пациентов:

- с тотальным удалением опухоли и отсутствием метастазов;
- с субтотальным удалением опухоли и отсутствием метастазов;

- с наличием метастазов в другие отделы ЦНС;
- дети младше 3 лет.

Целью хирургической резекции является тотальное удаление. Достоверно подтверждено, что радикальное удаление опухоли значительно улучшает прогноз заболевания [11, 59, 97, 101]. После операции необходимо выполнение МРТ ЦНС с целью определения наличия остаточной опухоли и обнаружения метастазов. Также выполняется диагностическая люмбальная пункция с целью обнаружения опухолевых клеток в ликворе.

Адьювантная терапия пациентов с тотально удаленной опухолью и отсутствием метастазов

Для этой группы пациентов стандартным является применение лучевой терапии в дозе 54–59,4 Гр на область ложа удаленной опухоли [47, 59]. Необходимости в краниоспинальном облучении нет, так как данные опухоли склонны рецидивировать в месте первоначального роста [13, 88]. В исследовании, проведенном на 74 пациентах в возрасте от 1 до 21 года, прошедших конформную лучевую терапию после хирургической резекции, получены следующие результаты: 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила $77,6 \pm 5,8\%$ [61]. В другом исследовании, проанализировавшем результаты лечения 107 пациентов из группы 153 детей, получивших конформную лучевую терапию непосредственно сразу после хирургического вмешательства, были достигнуты следующие результаты: 7-летняя выживаемость без прогрессирования составила $76,9 \pm 13,5\%$ [59].

До сих пор нет данных о том, что адьювантная химиотерапия, включая использование миелоаблятивной химиотерапии, улучшает исход у пациентов с полностью резецированной недиссемированной эпендимомой [102].

Лечение пациентов с наличием остаточной опухоли после операции, без метастазирования

Во всех случаях с остаточной эпендимомой следует рассматривать возможность повторной «second-look» операции, так как при полном удалении опухоли применение адьювантной терапии более эффективно [55].

Лучевая терапия проводится по той же схеме, как и у детей с тотальным удалением опухоли. У детей с субтотальным удалением опухоли конформная лучевая терапия приводит к 3-летней безрецидивной выживаемости в $42,9 \pm 16,2\%$ случаев [61]. Также нет никаких доказательств того, что высокодозная химиотерапия с сохранением стволовых клеток оказывает положительное влияние на лечение детей с остаточной эпендимомой [30, 98].

Лечение детей с наличием метастазов в другие отделы ЦНС

Независимо от степени хирургической резекции, эти пациенты обычно подвергаются краниоспинальному облучению. Доза краниоспинального облучения составляет 36 Гр, дополнительный буст на ложе удаленной опухоли до суммарной дозы в 54–55,8 Гр [58]. Положительная роль химиотерапии в лечении детей с метастазами эпендимомы также не доказана [8].

Лечение детей с эпендимомами младше 3 лет

Некоторые схемы химиотерапии позволяют достигать значительных положительных результатов в группе детей младше 3 лет с впервые выявленной эпендимомой [16, 17, 26, 33]. До 40% младенцев и детей раннего возраста с полностью удаленной опухолью могут достичь долгосрочной выживаемости только с помощью химиотерапии [35].

Исторически лучевая терапия не применялась у детей младше 3 лет. Однако в настоящее время идут исследования, где для послеоперационной лучевой терапии возраст детей с эпендимомами снижен до 1 года. На основании

ретроспективного анализа 184 пациентов младше 3 лет на момент постановки диагноза было показано, что 3-летняя общая выживаемость прошедших послеоперационную лучевую терапию детей выше (81%), чем у тех, кто не получал лучевого лечения (56%, $p=0,005$) [47].

1.3 Лечение пациентов с рецидивом медуллобластомы

Рецидив медуллобластомы не является редкостью и обычно возникает в течение первых 36 месяцев после пройденного первичного лечения. Однако рецидивы опухоли могут развиваться и через много лет после первоначального лечения [73, 91]. Рецидив опухоли может возникать как в месте первичного роста, так и в виде метастазирования в различные отделы ЦНС [68, 73, 91]. Также могут возникать экстракраниальные метастазы, но они крайне редки и чаще встречаются у пациентов, получивших только послеоперационную лучевую терапию [56]. Исследования показали, что, несмотря на отсутствие метастазов при первичной диагностике, а также независимо от дозы лучевой терапии и варианта химиотерапии, у одной трети детей рецидив возникает в месте первоначального роста, еще в одной трети случаев наблюдаются рецидив в месте первоначального роста и отдаленные метастазы, в оставшейся трети случаев рецидив будет проявляться в виде метастазирования [68, 73, 91].

Лечение рецидива медуллобластомы зависит от нескольких факторов и включает в себя повторную хирургическую резекцию, повторное облучение (в случаях, когда это возможно), высокодозную химиотерапию с сохранением стволовых клеток, а также таргетную терапию [10, 24, 41, 43, 53, 80, 107]. Некоторые пациенты с локальным рецидивом могут быть пролечены с помощью мультимодальной терапии, включающей в себя хирургическое лечение и фокальное повторное облучение [25]. В настоящее время не существует стандартного метода лечения рецидивов МБ, поскольку ни одна стратегия не обладает явными преимуществами. Длительный контроль заболевания для детей, прошедших лучевую и химиотерапию при первичном лечении трудно достижим, более 90% повторных рецидивов возникает в первые 12–18 месяцев. Недавние

исследования четко определили две группы пациентов с рецидивом МБ: первая – дети, не подвергшиеся облучению на этапе первичного лечения из-за их маленького возраста (<3–5 лет на момент первичной диагностики), и вторая – дети старшего возраста, которые выполнялось КСО как часть их первичной схемы лечения. В первой группе лучевая терапия может использоваться в сочетании с разными схемами химиотерапевтического лечения, в основном с миелоаблятивными дозами [10, 24, 43, 68, 80]. Такое лечение может обеспечить 3-летнюю выживаемость без прогрессирования (ВБП) у 80% пациентов.

У детей старшего возраста, с пройденным КСО в рамках их первоначальной адъювантной терапии, повторная операция с последующим фокальным облучением показана пациентам с локальными одиночными рецидивами [6, 87]. Испытания различных химиотерапевтических препаратов не позволяют обеспечить длительного контроля заболевания прогрессия заболевания возникает в короткий период. В последнее время сочетание бевацизумаба и иринотекана с/без темозоломидом(а) дает положительный ответ с минимальной токсичностью у детей с рецидивом медуллобластомы [1].

1.4 Лечение пациентов с рецидивом эпендимом головного мозга

Рецидивы эпендимом чаще всего локальны в месте первичного роста. После получения пациентом только химиотерапии около 90% рецидивов находятся в первичном месте опухоли [34, 109]. Однако при использовании лучевой терапии в рамках первичной схемы адъювантной терапии у детей старшего возраста, доля локальных рецидивов несколько ниже и составляет около 60% [59]. Этот факт обуславливает назначения дополнительного буста на ложе удаленной опухоли в процессе лучевой терапии.

При возможности выполнения, повторная операция является ключевой в борьбе с рецидивами эпендимом и показана независимо от схемы первичного лечения [34, 58, 107, 109]. Даже когда при лечении рецидива опухоли можно применять повторное облучение, в начале необходимо попытаться удалить рецидивный узел. Это дает бóльшую возможность локального контроля за

опухолью. Такой подход справедлив как для локальных, так и для отдаленных (метастатических) рецидивов. Было показано, что повторная хирургическая операция при рецидивах эпендимом головного мозга является столь же актуальной, как и у первичных пациентов. Радикальность удаления также влияет на прогноз: 5-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов, которым удалось достичь РР, составила 19%; у пациентов с СТР она составила 14%; у детей, которым не выполнялась операция, она составила 8%; 5-летняя общая выживаемость для пациентов с РР составила 44%; для пациентов с СТР – 23%, и 13% – для детей, которым не выполнялась операция [19]. Еще в одной статье было показано, что с помощью многократных повторных операций при рецидивах внутричерепных эпендимом можно добиться длительного контроля заболевания [4].

На этом этапе преимущество химиотерапии ограничено. Многочисленные схемы химиотерапии были протестированы при лечении рецидивов эпендимом. Частота ответа для отдельных агентов обычно ниже 20%, за исключением цисплатина и этопозиды [31]. Наилучшие результаты были в группах с назначением комбинаций препаратов ICE [22] и VEC [54]. Высокодозная химиотерапия не несет никакого положительного эффекта [30]. Антиангиогенные агенты, такие как бевацизумаб, также не приводили к длительному контролю заболевания [37].

Повторное облучение применялось разными способами, в зависимости от типа рецидива и изобретения новых методов облучения: стереотаксическое гипофракционированное облучение [38, 44], конформное конвекционное фракционированное облучение с полной дозой [9, 58] и облучение на аппарате гамма-нож [52]. Местные рецидивы обычно лечатся локальным повторным облучением, метастатические рецидивы – с применением краниоспинального облучения.

Было показано, что время до прогрессирования после повторного облучения больше, чем время до прогрессирования после первичного облучения [9, 44, 58]. Также отмечается тот факт, что в большинстве случаев толерантность окружающих тканей была хорошей, хотя лучевой некроз также имел место быть [43]. Некоторые

пациенты могли в итоге получить более одного повторного курса стереотаксического облучения.

1.5 Хирургическое лечение при рецидивах злокачественных нейроэпителиальных опухолей у детей

В 2017 году была опубликована последняя версия рекомендаций HIT-MED – исследовательской группы по лечению детей с медуллобластомой, эпендимомой, ПНЭО ЦНС и пинеобластомой [41]. Данные рекомендации основаны на результатах многолетних многоцентровых исследований, проводимых в более чем 50 центрах Австрии, Германии и Швейцарии. В этих рекомендациях, кроме протоколов адъювантной терапии, имеются указания относительно хирургического лечения детей со злокачественными нейроэпителиальными опухолями, в том числе и рекомендации по хирургической тактике для детей с остаточными опухолями.

В случае послеоперационной остаточной опухоли или узловых метастазов целесообразно в ходе лечения регулярно оценивать возможность их хирургического удаления. Следует рассмотреть вариант с повторной операцией, если есть реальная возможность достичь значительного уменьшения опухолевой массы при адекватном риске. По возможности следует стремиться к макроскопически полному удалению, но для больших опухолей субтотальное удаление так же может быть приемлемым.

Вторая операция, запланированная до начала послеоперационной адъювантной терапии (ЛТ или ХТ), должна быть проведена вскоре после первой. Кроме того, и в ходе лечения следует рассматривать возможность повторных операций. Моменты времени, указанные в описаниях режимов терапии, нужно рассматривать как предположительные. Хирургическое вмешательство возможно в любой момент в ходе адъювантной терапии.

Повторная операция является эффективным методом лечения для пациентов с рецидивной эпендимомой и пациентов с остаточной опухолью, так как прогноз для пациентов с персистирующей остаточной опухолью ухудшается.

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации нейрохирургов России по детской нейрохирургии [107] и рекомендациям Национального института рака (National Cancer Institute) (США), повторное хирургическое лечение также показано всем пациентам с рецидивами как эпендимом, так и медуллобластом. HIT-REZ-2005 – это протокол немецкого онкологического сообщества, разработанный специально для лечения детей с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей. На основании этого протокола хирургическое лечение должно быть рекомендовано в случае неэффективности 4 блоков стандартной химиотерапии, если речь идет о медуллобластоме, и по возможности до курсов высокодозной химиотерапии, если таковая планируется. Если речь идет о рецидиве эпендимомы, то вопрос о повторной операции ставится после 2 блоков химиотерапии, если имеет место отрицательная динамика, или после 4 блоков химиотерапии, если имеет место частичный ответ или стабилизация состояния. При этом речь не идет о крупных рецидивах, которые являются причиной резкого ухудшения состояния, а вызванные ими осложнения являются жизнеугрожающими. Согласно данному протоколу хирург должен стремиться к радикальному удалению опухоли без развития дополнительных неврологических осложнений. При этом если речь идет о рецидиве медуллобластомы, то менее чем радикальная резекция опухоли не имеет смысла. В случае эпендимом даже субтотальное удаление оказывает положительный эффект.

Несмотря на то что хирургическое лечение показано при продолженном росте, а также локальных рецидивах как медуллобластом, так и внутричерепных эпендимом, литературных данных, направленных на освещение вопросов именно хирургических особенностей и сложностей повторных операций, практически нет. Осуществив поиск в электронной базе медико-биологической литературы PubMed,

нам удалось найти лишь несколько статей, которые затрагивают именно вопросы повторного хирургического вмешательства при лечении злокачественных нейроэпителиальных опухолей. Подробно рассмотрим все найденные работы.

В работе Massimino M. и соавторов, опубликованной в 2011 году [55], проведен ретроспективный анализ пациентов, прооперированных в период с октября 1994 по май 2010 гг. в 16 разных центрах по всей Италии, всего 173 ребенка. Все пациенты получали лечение согласно протоколам Итальянской ассоциации гематологии, онкологии и педиатрии (AIEOP) для лечения интракраниальных эпендимом. Всего имелось два протокола: первый использовался до 2001 года, а второй, соответственно, после. С целью улучшения показателей выживаемости оба протокола включали в себя рекомендацию необходимости выполнения повторной операции «second-look surgery» пациентам, которым не удалось удалить опухоль тотально в момент первичного хирургического вмешательства. Согласно первому протоколу дети после хирургического лечения разделялись на две группы: первая включала пациентов без остаточной опухоли, подвергавшихся после операции гиперфракционированной лучевой терапии (70,4 Гр на область ложа удаленной опухоли); вторая группа – дети с остаточной опухолью после первичной операции. Этим детям вначале выполнялось 4 цикла полихимиотерапии (VEC), после чего они подвергались лучевой терапии по ранее описанной схеме. На всех этапах лечения детей с остаточной опухолью оценивалась возможность проведения повторной операции с целью радикального удаления остатков опухоли. Во вторую группу вошло всего 63 ребенка, из них 9 детей после повторной операции. У 6 из них опухоль располагалась в ЗЧЯ. Четыре ребенка из 9 подверглись повторному оперативному лечению сразу после первичного вмешательства, оставшиеся 5 детей оперированы повторно после пройденного химиотерапевтического лечения. Часть из этих детей потребовали более одной повторной операции для достижения радикального удаления опухоли. Относительно двух пациентов сообщалось о

развитии послеоперационных осложнений, в одном случае развился гомолатеральный гемипарез, а в другом после операции образовалась субдуральная гематома, потребовавшая дренирования. При сравнении результатов общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования между детьми, у которых РР была достигнута после первой операции, и детьми, у которых РР достигнута в результате нескольких оперативных вмешательств, были получены идентичные результаты.

Согласно второму протоколу за период с 2001 г. по май 2010 г. было пролечено 110 детей. В этой группе адъювантная терапия также отличалась в зависимости от радикальности операции и дополнительно от гистологии. Дети с радикально удаленной опухолью и Grade II степенью злокачественности получали 3D конформное облучение по 1,8 Гр в сутки до общей дозы в 59,4 Гр. Дети с радикально удаленной опухолью, но Grade III степенью злокачественности дополнительно после лучевой терапии получали 4 цикла полихимиотерапии (VEC). Дети с остаточной опухолью перед лучевой терапией получали полихимиотерапевтическое лечение (VEC), далее облучались по той же схеме, как и дети с радикально удаленной опухолью. Дополнительный буст в дозе 8 Гр на остаточную опухолевую ткань. Возможность проведения повторной операции также оценивалась на всех этапах лечения. У 43 детей из этой группы имелась остаточная опухоль после первой операции. Двадцать девять детей подверглись реоперации, из них у 18 опухоль располагалась в ЗЧЯ, а у 11 супратенториально. Девять детей подверглись повторной операции сразу после первичного удаления, 17 – после химиотерапии, 3 – после лучевой терапии. У 14 из 29 детей после повторного хирургического вмешательства была достигнута радикальная резекция опухоли. При сравнении катамнестических данных (средний период наблюдения 4 года) между 66 пациентами, у которых РР была достигнута после первой операции, и 14 пациентами, у которых РР достигнута после повторных операций, получены следующие данные: 3-летняя общая выживаемость (ОВ) составила $85,9 \pm 5,4\%$ и

87,5±11,7% соответственно, а 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 71,4±6,9% против 90±9,5% соответственно. Таким образом, показатели общей и безрецидивной выживаемости для детей, у которых РР была достигнута в результате нескольких операций, оказались даже выше, чем у детей с РР после первой операции.

На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что повторная хирургическая операция показана всем детям с остаточной опухолью и может выполняться на любом этапе лечения при наличии такой возможности. Следует отметить тот факт, что в данной работе оценивалась только повторная операция у детей с наличием остаточной опухоли и не оценивались дети с рецидивами. Плюс ко всему, в анализ входили дети с эпендимомами, располагающимися как в ЗЧЯ, так и супратенториально. Не оценивались послеоперационные осложнения.

В следующей работе 2001 года Khan R. В. с соавторами изучали возникшие послеоперационные осложнения после повторных оперативных вмешательств (second-look surgery), направленных на удаление остаточной опухоли головного мозга [45]. Авторы выделили 280 детей, оперированных в больнице St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, Tenn., USA) в период с января 1985 по июнь 1998 года. Этим детям выполнены две и более операций, из них лишь у 47 детей поводом к повторному оперативному вмешательству было наличие остаточной опухоли после первичного хирургического вмешательства. Для оценки функционального статуса использовались следующие шкалы: Lansky и Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Оценка проводилась на 4-й и 24-й неделях после операции. Гистологически опухоли у этих детей представлены следующим образом: в 21 случае это были глиомы (6 – злокачественные), 12 медуллобластом, 3 краниофарингиомы, 3 эпендимомы, и в 8 случаях отмечена другая гистологическая природа опухолей. Среднее время до повторного вмешательства составило 50 дней. Оценка степени резекции базировалась на двух составляющих – послеоперационная МРТ и мнение хирурга.

Локализация опухоли в задней черепной ямке без вовлечения ствола головного мозга отмечалась у 16 детей, из них в 4 случаях опухоль была доброкачественная. РР была достигнута у 29 (62%) детей, ПРР (удаление более 95% остаточной опухоли) отмечалась в 11 (23%) случаях, СТР (резекция от 50–95% остаточной опухоли) – в 7 (15%) случаях. Из 12 пациентов с медуллобластомами в 8 (66%) случаях была достигнута РР или ПРР. Осложнения, возникшие у пациентов после повторных операций в области задней черепной ямки отмечались в 50% случаев, при этом нет четкой формулировки о каких конкретно осложнениях идет речь. В статье в общем описываются осложнения для пациентов с супратенториальными и инфратенториальными опухолями. Однако указывается, что у 7 (44%) детей из 16 функциональный статус, при оценке через 4 и 24 недели, улучшился в сравнении с дооперационным, у 4 (25%) отмечалось снижение уровня функционального статуса, у оставшихся пациентов функциональный статус был неизменным.

Авторы работы сделали следующий вывод: выполнение повторной операции при наличии большого объема остаточной опухоли несет в себе приемлемые риски послеоперационных осложнений, и в большинстве случаев возможно добиться РР или ПРР, что, в свою очередь, улучшает дальнейший прогноз этих детей.

К сожалению, на наш взгляд, делать какие-то конкретные выводы относительно повторного хирургического вмешательства в области ЗЧЯ на основании данной работы достаточно сложно. В первую очередь в связи с большой гетерогенностью как гистологических вариантов, так и расположения опухолей. В результате этого отдельные нозологические формы представлены небольшим количеством пациентов.

Следующая статья Zacharoulis S. с соавторами, опубликованная в 2010 году, рассматривает вопросы лечения и исходов после рецидива эпендимом [103]. В статье оцениваются факторы, повлиявшие на общую и безрецидивную выживаемость у детей с рецидивами эпендимом. В ретроспективный анализ вошли дети, лечившиеся в 4 разных онкологических центрах Европы. Общее количество пациентов – 82 ребенка. Средний возраст равнялся 4,5 годам. 30 детей из 82 были

младше 3 лет. У 40% детей эпендимомы была анапластической. В 61 случае опухоль локализовалась в ЗЧЯ. Медиана времени до возникновения первого рецидива составила 19 месяцев (в диапазоне от 1 месяца до 16 лет). У 50 (61%) детей рецидив был локальным в месте первичного роста опухоли, у 18 (22%) детей рецидив проявлялся в виде отдаленного метастаза, и в 13 (15,9%) случаях рецидив был смешанным. Из 82 детей с рецидивами 57 были оперированы повторно. В 39 случаях удалось достичь радикального удаления.

Из тех детей, которым выполнялась повторная операция в рамках лечения рецидива, 16 в последующем не подверглись адъювантному лечению (медиана общей выживаемости составила 23 месяца), 14 детей после операции получали химиотерапевтическое лечение (медиана общей выживаемости составила 27 месяца), 21 ребенок подвергся лучевой терапии (медиана общей выживаемости составила 51 месяц), 6 детям проведена химиолучевая терапия (медиана общей выживаемости составила 39 месяцев).

Получены следующие результаты. Выживаемость без прогрессирования более 5 лет отмечалась только в 11 случаях из 82 детей. Трехлетняя безрецидивная и общая выживаемости составили 20,9% и 39,3% соответственно. При анализе влияния хирургической резекции рецидивов эпендимом на выживаемость без прогрессирования авторами получены следующие данные: 5-летняя выживаемость без прогрессирования у пациентов, которым удалось достичь РР, составила 19%, у пациентов с СТР она составила 14%, у детей, которым не выполнялась операция, она составила 8%. Медиана времени до повторного рецидива у детей из этих групп составила 20, 14 и 8 месяцев соответственно ($p=0,04$).

Пятилетняя общая выживаемость для пациентов после радикального удаления рецидива опухоли составила 44%, для пациентов с СТР – 23%, и 13% – для детей, которым не выполнялась операция. Также изучалось влияние на исход лечения химио- и лучевой терапии. Одним из выводов авторов было то, что хирургическая резекция рецидива опухоли (преимущественно радикальная) является одним из факторов, улучшающих прогноз лечения детей с рецидивами эпендимом.

Схожие результаты были представлены в статье Messahel В. с соавторами, которые привели данные о лечении детей с рецидивами внутричерепных эпендимом [62]. Дети лечились в разных медицинских центрах Великобритании в период с 1985 по 2002 год. Всего в исследование вошло 108 детей с рецидивами внутричерепных эпендимом. По возрастному принципу дети были разделены на две группы: дети младше и старше 3 лет на момент первичной постановки диагноза. В каждой из групп – по 54 ребенка. В 78% случаев первичная опухоль располагалась в 4-м желудочке.

У половины детей гистология соответствовала анапластической эпендимоме (Grade III по ВОЗ). В 75% случаев рецидив возникал на месте первичного роста опухоли. У 9% детей рецидив опухоли располагался в месте ее первоначального роста, также имелись отдаленные метастазы. В 5% случаев выявлялись метастазы в спинном мозге. В оставшихся 11% случаев метастазы обнаруживались интракраниально. Повторной операции подверглись 55% детей.

Данных касательно степени радикальности удаления в статье не приводится. Все дети подверглись адьювантной терапии. Лучевой терапии подверглись 66% детей из младшей группы и 50% детей из старшей группы. Проведенный многофакторный анализ показал, что ни возраст, ни особенности первичного лечения детей не влияют на исход заболевания после рецидива.

Небольшая группа младенцев ($n=10$), которые первично получили лучевую терапию, имела более длительную начальную реакцию по сравнению с теми, кто получал химиотерапию. Медиана времени до возникновения рецидива составляла 23 и 16 месяцев соответственно ($p=0,04$). Однако эти дети имели более низкую выживаемость после возникновения рецидива ($p=0,02$).

Четырехлетняя общая выживаемость пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, составила 34% по сравнению с 13% больных, кому операция не была выполнена ($p=0,01$). Авторами был сделан вывод, что хирургическая резекция и лучевая терапия являются независимыми факторами, улучшающими выживаемость пациентов. Химиотерапия не способствует улучшению прогноза общей выживаемости.

Таким образом, стратегия лечения детей с рецидивами интракраниальных эпендимом должна включать в себя повторное хирургическое лечение (по возможности как можно более радикальное) и лучевую терапию.

В последней статье, которую нам удалось найти, рассматривались аспекты повторного хирургического лечения детей с рецидивами внутричерепных эпендимом; опубликована статья в 2014 году. Antony R. с соавторами провели ретроспективный анализ лечения 22 пациентов с рецидивами внутричерепных эпендимом [4]. Средний возраст на момент постановки диагноза составлял 4 года (от 3 месяцев до 19 лет). Восемь детей были младше 3 лет.

У половины детей эпендинома являлась анапластической. В 18 случаях опухоль первично располагалась в ЗЧЯ. Среднее время до возникновения первого рецидива составило 16 месяцев (от 1 месяца до 9,5 лет). Количество рецидивов у одного пациента колебалось от 1 до 9. Всего эти дети получали лечение по поводу рецидива опухоли 59 раз. В 45 случаях дети подвергались повторному хирургическому вмешательству. В 30 случаях была достигнута тотальная резекция рецидива.

Также авторы отметили тот факт, что первичная резекция опухоли чаще предполагает развитие неврологического дефицита, чем повторная хирургия (65% против 45%). Отмечено, что после достижения тотальной резекции опухоли во время первичной операции, РР при повторном удалении достигнута в 77% случаев. Выводом данной работы явилось то, что сроки общей выживаемости выделенной группы пациентов удалось значительно улучшить путем многократной хирургической резекции (преимущественно РР) и дальнейшей повторной адъювантной терапии.

Других работ, изучающих особенности повторного хирургического лечения детей с нейроэпителиальными опухолями, нам обнаружить не удалось.

Учитывая имеющиеся литературные данные, можно сделать следующее обобщение: с точки зрения «контроля роста опухоли» и возможностей последующего дополнительного лечения, хирургическая резекция показана всем детям с локальными рецидивами как эпендимом, так и медуллобластом. Также

необходимо прибегать к повторной операции при наличии значительных остатков данных опухолей. Однако нет работ, подробно описывающих хирургические особенности повторных операций, влияющие на радикальность факторы и риски таких операций. Без такой информации повторное хирургическое лечение может зачастую ухудшить прогноз пациента и не достичь поставленных целей.

Глава 2

Материалы и методы

В исследуемую группу включены дети с локальными рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки, оперированные во 2-м нейрохирургическом отделении (детская нейрохирургия) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России с января 2002 по июль 2017 года. Всего 75 пациентов.

Все операции выполнены одним хирургом, руководителем данной научной работы. Техника выполнения операции за этот период не претерпела существенных изменений. Медиана возраста детей составила 3,2 лет (1,0–14,2). Количество мальчиков в группе немного превосходило количество девочек, соотношение составило 42:33. Согласно гистологическому заключению пациенты разделились следующим образом: 54 ребенка с анапластической эпендимомой и 21 ребенок с медуллобластомой.

Для сравнения полученных данных и возможности интерпретировать их возникла необходимость в наборе «контрольной группы» пациентов. В контрольную группу вошли дети, прооперированные в условиях ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России по поводу первично выявленных злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки за период с 2014 по 2016 год. Всего 61 пациент. Медиана возраста детей в контрольной группе была равна 6 годам (0,3–17,5). Соотношение по половой принадлежности было идентично основной группе, количество мальчиков слегка выше 33:28. В контрольной группе пациентов с медуллобластомой было 44, с анапластической эпендимомой – 17.

2.1 Отбор пациентов

Чаще всего рецидивы и/или прогрессия опухоли выявлялись на контрольных МРТ, выполняемых в рамках динамического контроля за течением заболевания. Частота выполнения контрольных МРТ соответствовала графику, определенному лечащим онкологом на основании выбранного протокола лечения. При выявлении рецидивов опухоли или прогрессии опухолевого процесса в виде продолженного роста всегда ставился вопрос об определении тактики дальнейшего лечения. Лечащим онкологом на основании данных течения заболевания, объема пройденной адъювантной терапии, и в соответствии с протоколом лечения определялись показания к повторному хирургическому вмешательству как к наиболее эффективному методу лечения данного пациента. После этого пациент направлялся на консультацию к нейрохирургу. Цель такого направления всегда была сформулирована однозначно: «радикальное удаление опухоли».

При принятии решения о возможности выполнения повторной операции со стороны нейрохирурга оценивались следующие факторы: функциональный статус ребенка, уровень которого должен был быть не ниже 60 баллов по шкале Karnofsky (самообслуживание возможно, иногда требуется посторонняя помощь); отсутствие признаков инфильтрации/разрушения жизненно важных структур ЗЧЯ, в частности ствола головного мозга, вывод об этом основывался на данных МРТ головного мозга с контрастным усилением; также обязательной являлась уверенность хирурга в достижении радикального удаления опухоли с высокой степенью вероятности. Хирург, принимающий решение, обладал большим опытом выполнения как первичных, так и повторных операций по поводу опухолей ЗЧЯ у детей (более 1000 операций). Положительное решение относительно повторного хирургического вмешательства было принято более чем у 80% всех пациентов с рецидивами, направленных к нам онкологами для принятия решения.

Кроме того, отметим, что большинству из этих пациентов было отказано в повторной операции по месту выполнения первичной операции (эти пациенты составили 73% в группе повторных операций). Отказ в операции хирургами в первичном стационаре был сформулирован как чрезмерный риск тяжелых

послеоперационных осложнений. Вышеуказанная информация позволяет нам утверждать, что выбранные пациенты составляют скорее «правило», нежели «исключение» в популяции пациентов с рецидивными опухолями ЗЧЯ. Наше решение скорее смещает полученную выборку в сторону расширенных показаний к повторной операции, чем в сторону «высокоселективной серии простых хирургических случаев».

2.2 Критерии отбора

Критериями отбора пациентов на повторное хирургическое вмешательство и включения их в основную группу исследования являлись:

1) необходимость хирургической резекции рецидива/прогрессии злокачественной нейроэпителиальной опухоли ЗЧЯ, которая определялась согласно протоколу адъювантной терапии. Это означает, что отвечающий за выбор протокола адъювантной терапии и осуществляющий контроль за его эффективностью лечения онколог на основании данных о течении заболевания принимал решение о необходимости повторного хирургического вмешательства в рамках наиболее эффективного лечения рецидива заболевания. После принятия такого решения пациент направлялся к нейрохирургу для определения возможности осуществления радикальной резекции опухоли;

2) локальный характер рецидива, подтвержденный данными МРТ ЦНС с контрастным усилением;

3) относительно сохранный функциональный статус детей. Функциональный статус ребенка должен был соответствовать уровню не ниже 60 баллов по шкале Karnofsky (самообслуживание возможно, иногда требуется посторонняя помощь);

4) отсутствие признаков повреждения опухолью жизненно важных структур ЗЧЯ по данным МРТ. Согласно представленным МРТ исследованиям отсутствуют данные, свидетельствующие о диффузном росте опухоли, граница ствол мозга/опухоль четкая, при этом деформация ствола мозга могла быть значительной. Вентральное расположение опухоли между крупными

артериальными сосудами (ПА, БА) и стволом мозга, что предполагает включение в опухоль перфорантных сосудов и являлось причиной отказа в повторной операции. Такие критерии, как размер опухолевого узла, его форма, интенсивность накопления контрастного вещества, не учитывались при принятии решения о выполнении повторного хирургического вмешательства;

5) повторное хирургическое вмешательство выполнялось одним хирургом (руководителем данной работы);

6) наличие данных послеоперационного МРТ-контроля для оценки радикальности операции.

Критериями отбора пациентов в контрольную группу (группа сравнения) являлись:

1) пациенты с первично выявленной опухолью ЗЧЯ;

2) отсутствие метастазирования по данным МРТ ЦНС с контрастным усилением;

3) соответствие гистологии опухоли медуллобластоме или анапластической эпендимоме, что подтверждено окончательным нейроморфологическим заключением;

4) операция выполнена тем же хирургом, что в случае с рецидивными пациентами;

5) наличие данных послеоперационного МРТ-контроля для оценки радикальности операции.

2.3 База данных

База данных пациентов с рецидивами/прогрессией злокачественных нейроэпителиальных опухолей состояла из двух групп пациентов. Первая – ретроспективная группа, включала в себя пациентов, оперированных с 2002 по ноябрь 2014 года, и составила 44 человека. Вторая – проспективная группа, состояла из пациентов, оперированных с декабря 2014 по июль 2017 года, всего 31

человек. Информация об этих пациентах вносилась в базу данных по мере ее появления.

Основными источниками данных являлись бумажная и электронная истории болезни, выписные документы из специализированных онкологических стационаров и данные МРТ-исследований. Для проспективной группы дополнительно вносилась информация субъективной оценки родителей о функциональном статусе ребенка до операции и непосредственно перед выпиской. Для этого использовалась стандартизированная шкала оценки функционального статуса Lansky. Некоторым из пациентов было выполнено более одной операции по поводу локального рецидива злокачественной нейроэпителиальной опухоли области ЗЧЯ. Всего было выполнено 88 операций 75 пациентам.

Каждая отдельная госпитализация и операция оценивались как самостоятельный клинический случай, так как включали в себя новые хирургические риски. По ходу выполнения работы был выработан способ структурирования и формализации клинических данных. После завершения сбора первичного материала (июль 2017 г.) все доступные сведения были проанализированы вторично, база данных была дополнена недостающими элементами.

2.4 Сбор данных

Сбор данных включал в себя следующие пункты:

1. Сведения о заболевании и его лечении до операции. Подробное изучение медицинской документации. Изучение клинической картины заболевания, выполненных операций, пройденного адъювантного лечения, данных МРТ.
2. Оценка состояния пациента на момент госпитализации. Оценка общего состояния и проявлений неврологических нарушений.
3. Сведения об операции. Основным источником информации о ходе операции и ее радикальности (по мнению хирурга) являлись хирургические

протоколы операций. Также дополнительно изучались видеозаписи операций при их наличии (видеозаписи операций имелись в 40% случаев).

4. Оценка радикальности операции. Радикальность операции обязательно подтверждалась послеоперационной контрольной МРТ с контрастным усилением. Оценивались результаты МРТ, выполненной в первые 24–48 часов после операции. Когда это было невозможно выполнить (по техническим причинам), оценивались данные МРТ, выполненной в течение первого месяца после удаления опухоли и в любом случае до начала адьювантной терапии. Радикальность операции была разделена на три степени: 1 – радикальная резекция (РР), нет данных об остатке опухоли; 2 – почти радикальная резекция (ПРР), имеется накопление контрастного вещества по контурам послеоперационной полости, данное накопление имеет неоднородный характер, при этом в протоколе МРТ-исследования указывается, что нельзя полностью исключить наличие остатка опухоли; 3 – субтотальная резекция (СР), достоверно имеется остаточная опухоль независимо от ее размера.

5. Сведения о длительности госпитализации. Учитывалось время нахождения в стационаре, количество дней, проведенных в реанимации, общее количество дней после операции.

6. Сведения о возникших осложнениях. Оценивались развившиеся послеоперационные осложнения: менингит, ликворея, гидроцефалия, ухудшение неврологического статуса.

7. Сведения об исходе госпитализации. Исход включал в себя оценку состояния пациента на момент выписки и, в зависимости от того, как изменилось его состояние, включался в ту или иную группу исхода. Было выделено четыре варианта исхода и, соответственно, 4 группы пациентов: первая группа – пациенты с улучшением общего статуса или статус после операции не изменился, вторая группа – пациенты с ухудшениями общего и неврологического статуса, но не требующие дополнительного ухода, третья группа – пациенты с выраженным ухудшением состояния, требующие дополнительного ухода (санация верхних дыхательных путей, питание с помощью назогастрального зонда, неспособность

самостоятельно передвигаться), четвертая группа – пациенты, умершие в период госпитализации.

Хотелось бы внести ясность относительно оценки неврологического статуса ребенка непосредственно после операции и на момент выписки. Помимо изучения данных клинического осмотра и выделения развившихся/усугубившихся неврологических нарушений во внимание принимались заключения нейрор офтальмолога и отоневролога. В базу данных подробно вносились все неврологические изменения. Здесь хотелось бы отразить наш подход в оценке такого грозного и наиболее часто встречающегося неврологического расстройства, как бульбарный синдром. Эта проблема является одним из наиболее опасных неврологических расстройств у изучаемой группы пациентов, которая не только значительно снижает качество жизни детей, но также может являться причиной летального исхода. Для оценки данного осложнения была использована классификация, разработанная в отделении нейрореанимации нашего Центра.

Данная классификация подробно описана в работе А. С. Горячева и соавторов «Шкала оценки и терапевтическая стратегия при нарушении глотания у больных с повреждением ствола головного мозга» [105]. В статье проанализированы данные фиброларинготрахеоскопии 1653 пациентов, оперированных по поводу опухолей ЗЧЯ. На основании полученных данных была предложена следующая классификация вариантов нарушения глотания (бульбарных расстройств):

- Первый вариант: у пациентов частично сохранены чувствительность слизистой гортани, подвижность надгортанника и функция глотания. Пациенты изредка поперхиваются при приеме жидкой пищи, могут обходиться без назогастрального зонда.

- Второй вариант: негрубое нарушение функции глотания при частично сохраненной чувствительности слизистой оболочки гортани, значительно ограничивает пациентов. Пациентов удается кормить малыми порциями пищи мягкой консистенции. Возникает необходимость в зондовом кормлении.

– Третий вариант: имеется грубое нарушение чувствительности слизистой оболочки гортани, при этом также грубо нарушена функция глотания, надгортанник находится в верхнем положении и не препятствует дыханию.

– Четвертый вариант: характеризуется грубым нарушением чувствительности слизистой оболочки гортани, при этом нарушена функция глотания, надгортанник находится в среднем положении и обычно не препятствует дыханию.

– Пятый вариант: имеется грубое нарушение чувствительности слизистой оболочки гортани, при этом отсутствует функция глотания. Надгортанник лежит на задней стенке глотки, т. е. находится в «нижнем» положении, осмотр голосовой щели возможен только с помощью фиброскопа или при прямой ларингоскопии (в ходе интубации).

На основании данной классификации мы выделили три степени бульбарных нарушений: 1 степень – пациенты с первым вариантом нарушений глотания, соответствуют легкой степени бульбарных нарушений; 2 степень – пациенты с вторым вариантом бульбарных нарушений, соответствуют средней степени тяжести бульбарных нарушений; 3 степень – пациенты с третьим, четвертым и пятым вариантами были объединены вместе как пациенты с тяжелыми бульбарными нарушениями, так как они требуют протекции дыхательных путей от аспирации содержимым ротоглотки (интубация трахеи и трахеостомия) и осуществления зондового кормления или наложения гастростомы (желательно с фундопликацией).

2.5 Характеристика клинического материала

Основная группа (пациенты, оперированные по поводу продолженного роста или рецидива опухоли) состояла из 75 детей, 11 из которых операция по поводу локального рецидива выполнялась более одного раза. В 9 случаях операция была выполнена дважды, оставшимся 2 пациентам повторная операция выполнялась трижды. Всего пациентам в этой группе выполнено 88 операций. Каждая новая

госпитализация, направленная на повторное удаление рецидива опухоли, считалась нами как отдельный клинический случай. Также отметим, что большинство детей первично оперировались по месту жительства (73%). Многие дети также неоднократно оперировались по месту жительства. Наглядно количество повторных операций в группе детей с рецидивами представлена на рисунке 1.

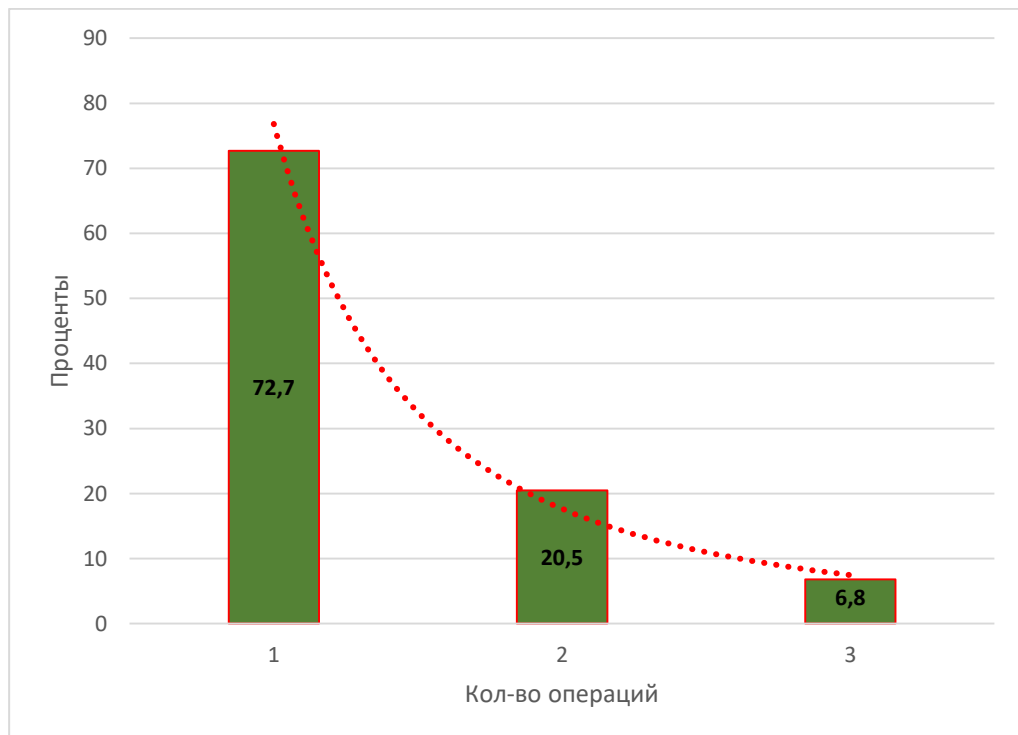


Рисунок 1 – Количество повторных операций у детей из основной группы. 1 – дети, оперированные повторно один раз; 2 – дети, оперированные повторно два раза; 3 – дети, которым повторная операция выполнялась три раза

Вторая группа состояла из 61 ребенка, оперированного по поводу первично выявленной злокачественной нейроэпителиальной опухоли ЗЧЯ. Соотношения возраста, половой принадлежности и гистологии для двух групп приведены в таблице 1. Медиана возраста детей в первой группе составила 3,2 года (1,0–14,2). Медиана возраста детей в контрольной группе была равна 6 годам (0,3–17,5).

Таблица 1 – Общие сведения о пациентах

Параметры	Основная группа	Контрольная группа
Количество пациентов	75	61
Количество операций	88	61
Возраст	4±2,9	6,4±3,8
Пол М/Ж	42/33	33/28
Гистология		
– анапластическая эпендимома	54	17
– медуллобластома	21	44

Графически распределение детей по возрасту в обеих группа представлено на рисунках 2 и 3. Как и предполагалось, пациентов с анапластическими эпендимомами в основной группе было больше, чем пациентов с медуллобластомами, и их отношение составило 54:21.

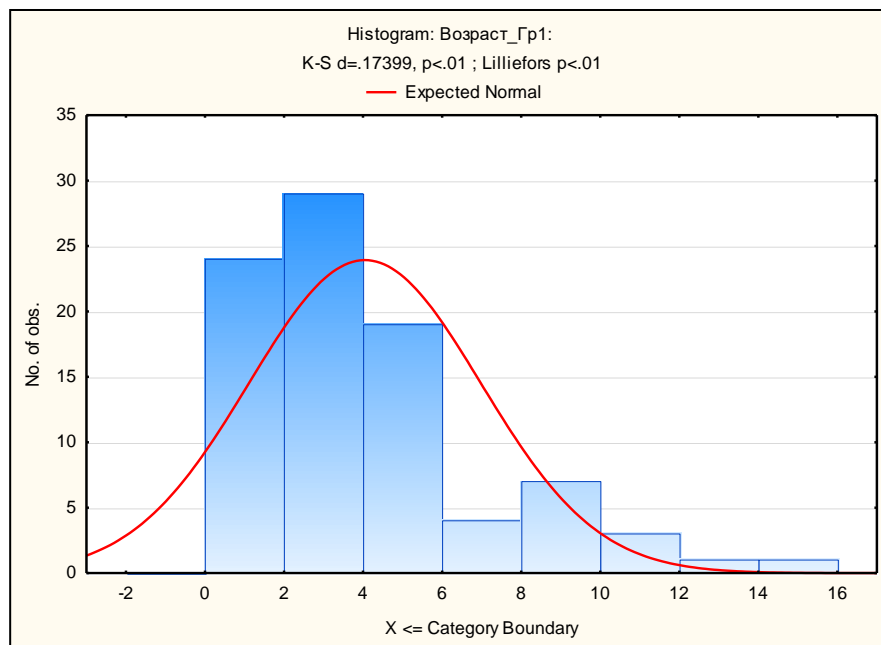


Рисунок 2 – Распределение детей по возрасту в основной группе

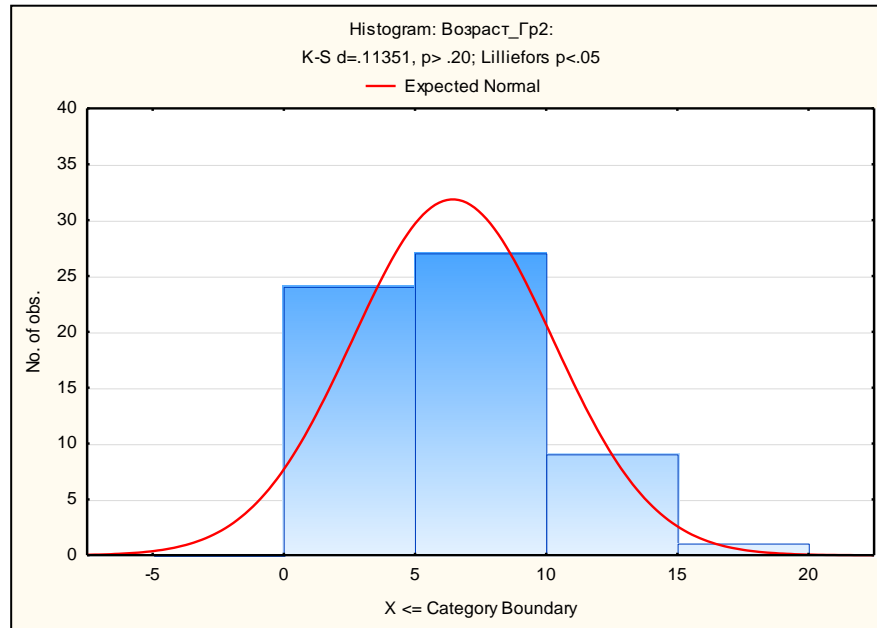


Рисунок 3 – Распределение детей по возрасту в группе 2 (контроль)

Обратная картина наблюдалась в контрольной группе, соотношение медуллобластом к эпендимомам составило 44:17, что полностью соответствует популяционной статистике. Следует отметить, что для целей работы такое различие в гистологическом представительстве опухолей в контрольной и исследуемой группах ведет к усилению достоверности полученных результатов, так как, хорошо известно, что хирургия анапластических эпендимом ЗЧЯ у детей, склонных в том числе и к парастоловому росту, имеет более высокий процент ранних послеоперационных осложнений, чем хирургия медуллобластом преимущественно располагающихся в черве мозжечка. Получается, что контрольная группа была заведомо более «благоприятной» по хирургическим рискам, чем основная группа. С другой стороны, контрольная группа отражает такое понятие, как «усредненно-обобщенные риски» хирургии ЗЧЯ у детей с типичными злокачественными нейроэпителиальными опухолями. В таком случае она является обоснованным источником информации для сравнительного анализа.

Все пациенты из основной группы имели подтвержденные с помощью МРТ сведения о локальном рецидиве либо прогрессии заболевания в виде продолженного роста остаточной опухоли. Также с помощью МРТ было доказано

отсутствие метастазирования. В контрольной группе дети также имели МРТ-подтвержденную опухоль области задней черепной ямки без признаков метастазирования.

Для детей из первой группы оценивали пройденное специализированное онкологическое лечение до повторной операции (лучевая, химиотерапия, их комбинация и т.д.). Химиотерапию получили 70 детей (79,5%), лучевой терапии подверглись 50 детей (56,8%). Данные о пройденном адъювантном лечении приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Данные о пройденном адъювантном лечении у детей с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ

Вид лечения	Анапластические эпендимомы	Медуллобластомы	Всего
Лучевая терапия	4	0	4
Химиотерапия	13	7	20
Комбинированное лечение	29	12	41
Без лечения	8	2	10
Итого	54	21	75

2.6 Анализ и сравнение предоперационных данных МРТ в группах

Несмотря на наличие явных показаний к операции, детям с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей нейрохирурги все же стараются отказываться в хирургическом лечении. Обосновывается это тем, что после первичной операции в области ЗЧЯ формируются значительные анатомические изменения, рубцово-спаечный процесс, ригидность рубцовых тканей, худшее их заживление, повышенный риск инфицирования. С другой стороны, может возникнуть впечатление, что оперировать пациента с небольшим рецидивным

узлом опухоли, расположенным в гемисфере мозжечка, гораздо безопаснее, чем оперировать первично пациента с крупной опухолью, с имеющейся окклюзионной гидроцефалией и отеком кружащих тканей.

Отчасти можно поддержать данное мнение и согласиться с ним, но в случае небольшого узла опухоли также сохраняются проблемы повторного доступа, подхода к опухоли, сложности с зашиванием раны, ее герметизации и, что немаловажно, обнаружение небольшого узла опухоли в анатомически измененных тканях является непростой задачей.

Необходимо отметить также, что количество таких пациентов (с маленькими рецидивами) до последнего времени было невелико. В анализируемой нами серии пациентов с маленьким и расположенным в безопасном и доступном месте рецидивом опухоли оказалось всего 3 (4%) ребенка.

Исходя из всего вышесказанного, мы провели сравнение двух групп пациентов по предоперационным данным МРТ для оценки возможности сравнения рисков операции в зависимости от анатомических особенностей опухоли. Оценивались такие показатели, как локализация опухолевого узла, размер опухоли (максимальный диаметр опухоли в одной плоскости) и объем опухолевого узла. Вычисление объема образования осуществлялось с помощью уравнения объема эллипса, как произведение его 3-х диаметров, деленное на 2:

Формула объема эллипса:

$$V=A*B*C/2 \quad [106], \quad (1)$$

где V – объем эллипса;

A, B, C – размеры образования в 3-х проекциях.

Сравнительные данные относительно объема опухоли и ее максимальному диаметру в группах детей с рецидивами и с первичными опухольями представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительные данные в группе 1 и группе 2 по размеру опухоли и ее объему

	Группа 1	Группа 2
Анапластическая эпендимома		
<i>Объем опухоли (см³)</i>		
Медиана	7,16	34,48
Нижний квартиль	2,8	23,97
Верхний квартиль	13,79	44,04
<i>Максимальный размер в 1 плоскости (см)</i>		
Медиана	2,94	5,48
Нижний квартиль	2,17	4,64
Верхний квартиль	3,59	5,95
Медуллобластома		
<i>Объем опухоли (см³)</i>		
Медиана	9,55	26,29
Нижний квартиль	2,87	20,7
Верхний квартиль	14,93	34,87
<i>Максимальный размер в 1 плоскости (см)</i>		
Медиана	2,98	4,18
Нижний квартиль	2,13	3,65
Верхний квартиль	3,66	4,95

Как видно из данных, приведенных в таблице 3, первичные опухоли значительно превосходят по своему объему и наибольшему диаметру рецидивные опухоли. Такое положение, на наш взгляд, является закономерным, так как трудно найти рецидивы исследуемых опухолей, которые доросли до первичных размеров при правильном исполнении протокола лечения и осуществления динамического МРТ-контроля. В большинстве случаев пациенты наблюдаются у онкологов и систематически выполняют МРТ ЦНС с определенной регулярностью (в первые годы после операции – каждые 3 месяца).

Та небольшая группа пациентов, которые пренебрегали рекомендациями врачей по осуществлению динамического контроля за заболеванием и не выполняли МРТ в указанные сроки, все же имеют некую настороженность, и в этом случае МРТ выполнялось при первых клинических проявлениях. Однако размер опухоли ЗЧЯ сам по себе имеет минимальное значение (если вообще имеет) в

потенциальных рисках операции. Куда важнее локализация опухоли и ее взаимоотношение с критическими нейро-сосудистыми структурами.

Поэтому нами проанализированы основные места локализаций опухолевых узлов у пациентов с первичными опухолями и с их рецидивами. Местами наиболее частой локализации рецидивов анапластической эпендимомы являются парастволовая локализация в ММУ справа/слева – 54,8% в сумме, нижняя половина ромбовидной ямки – 25,8%, верхняя половина ромбовидной ямки – 9,7% (Рисунок 4). Рецидивные медуллобластомы чаще всего встречаются в области верхнего мозгового паруса – 26,3%, парастволовая локализация справа и слева – в сумме 36,8%, в области червя мозжечка – 21%, в гемисфере мозжечка – 15,8% (Рисунок 5). Говоря о рецидивах злокачественных нейроэпителиальных опухолей, можно отметить, что они чаще всего занимают одну анатомическую область, первичные же опухоли чаще всего локализуются в полости 4-го желудочка и могут распространяться в другие анатомические структуры.

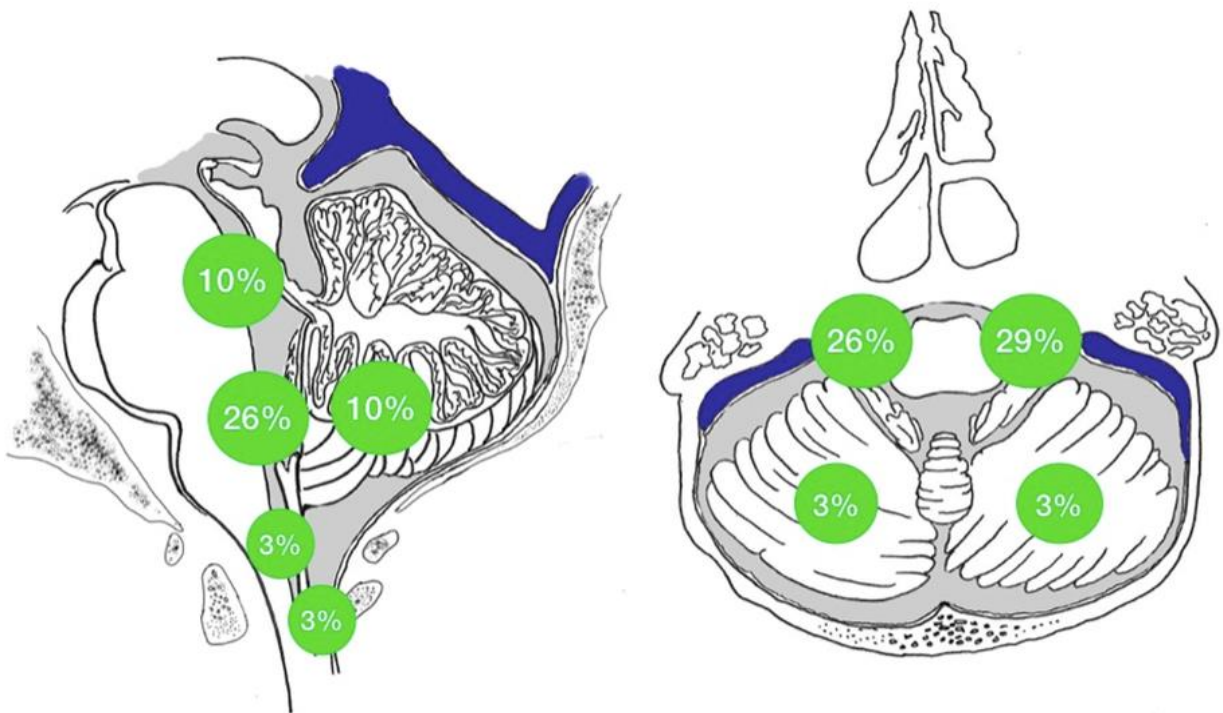


Рисунок 4 – Места локализации рецидивных узлов анапластической эпендимомы

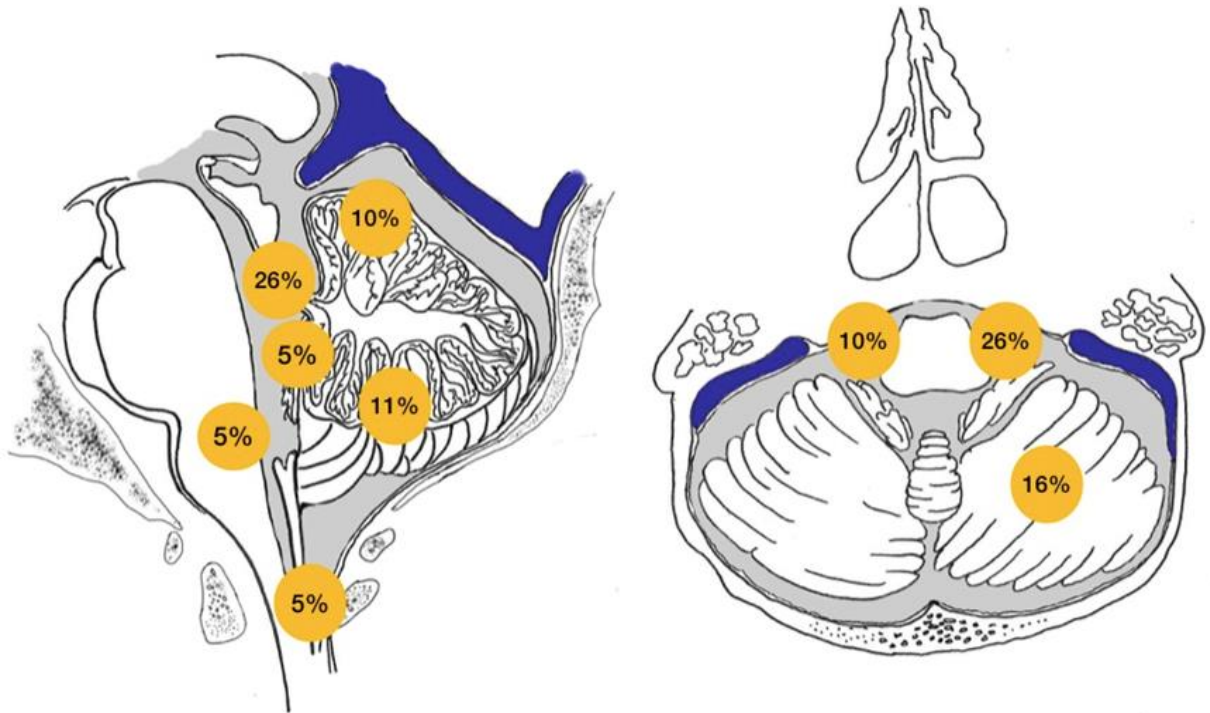


Рисунок 5 – Места локализаций опухолевых узлов при рецидивах медуллобластомы

Первичные анапластические эпендимомы занимали полость 4-го желудочка в 53% случаев, в левом парастволовом пространстве опухоль выявлялась в 41,1%, в правом парастволовом пространстве обнаружена у 47% детей, в 35% случаев имело место каудальное распространение в спинальные пространства, в области четверохолмной цистерны опухоль локализовалась в 11,8% случаев (Рисунок 6). Первично выявленные медуллобластомы имели следующие характеристики расположения: в полости 4-го желудочка опухоль встречалась в 74,3% случаев, в гемисферах мозжечка – в 11,5% случаев, в черве мозжечка опухоль локализовалась в 14,3% случаев (Рисунок 7).

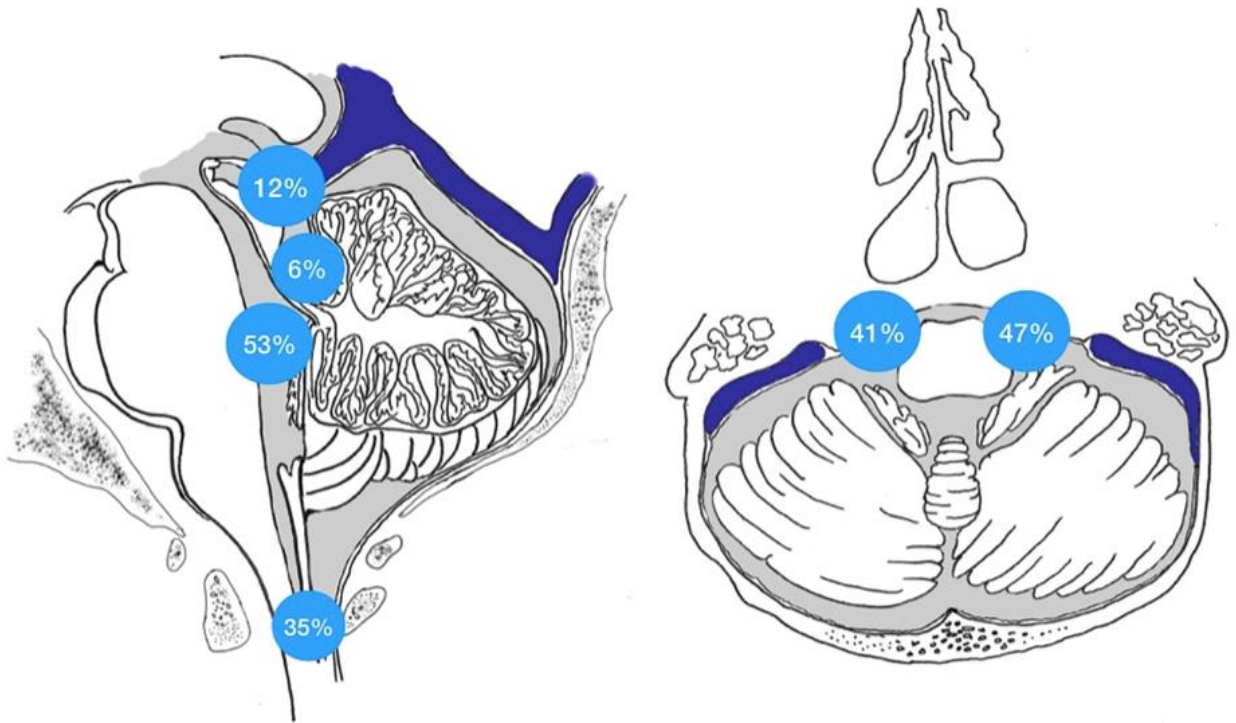


Рисунок 6 – Места локализаций первичных анапластических эпендимом

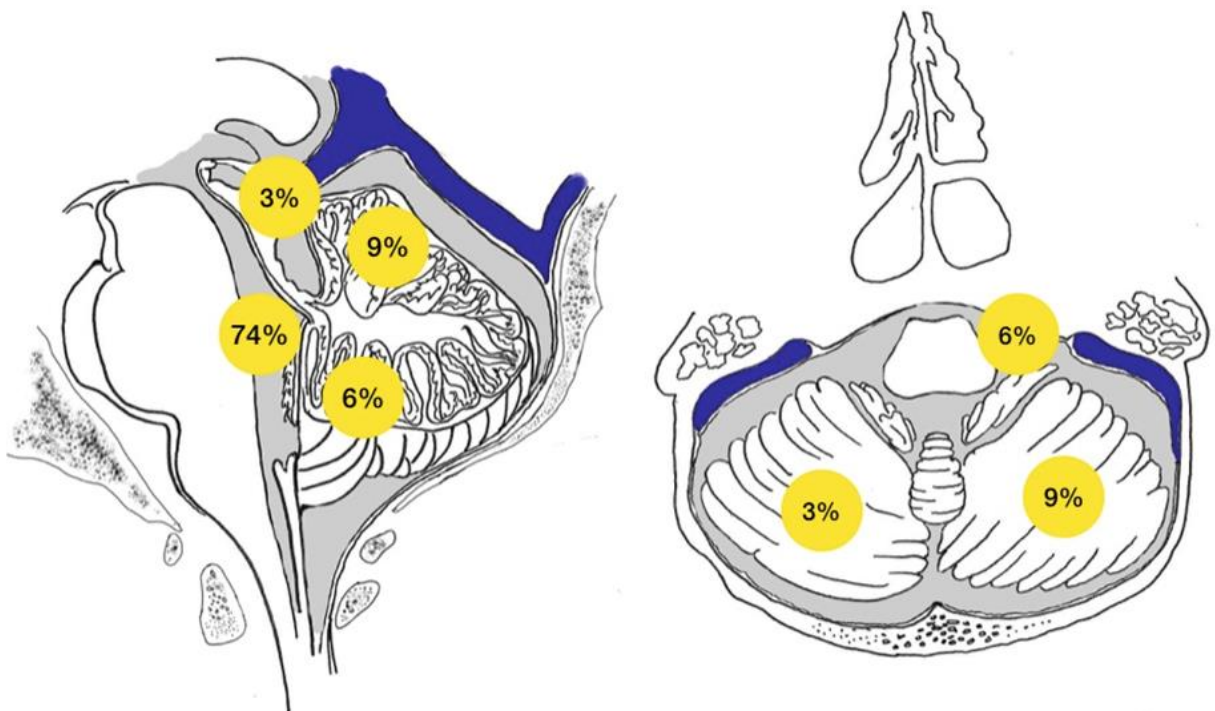


Рисунок 7 – Места локализаций первичных медуллобластом

Сравнивая первичных и повторных пациентов по местам локализации опухолей и их размерам, можно сделать вывод, что первичные опухоли значительно превосходят рецидивы в объемах опухолевого узла, однако расположение рецидивных узлов более труднодоступно. Также, учитывая трудности непосредственно подхода к рецидиву злокачественной нейроэпителиальной опухоли, можно заключить, что превосходство первичных опухолей в их размере не является основополагающим в определении рисков операции.

2.7 Некоторые примеры предоперационных МРТ с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей

Пациенты с рецидивами анапластических эпендимом

Пациент К., 9 лет. Госпитализирован в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко 06.06.2013. Пациент первично оперирован в 2007 г. и еще 2 раза оперирован в 2010 и 2012 гг. по поводу рецидивов опухоли. Получал курсы ЛТ и ПХТ. На рисунке 8 представлены данные дооперационной МРТ головного мозга с контрастным усилением в трех разных проекциях. На МРТ визуализируется крупный парастволовый узел рецидивной анапластической эпендимомы, располагающийся в левом мостомозжечковом углу. Опухоль имеет крупный кистозный компонент неоднородной консистенции, хорошо накапливает контрастное вещество, вызывает значительную компрессию и деформацию ствола головного мозга.

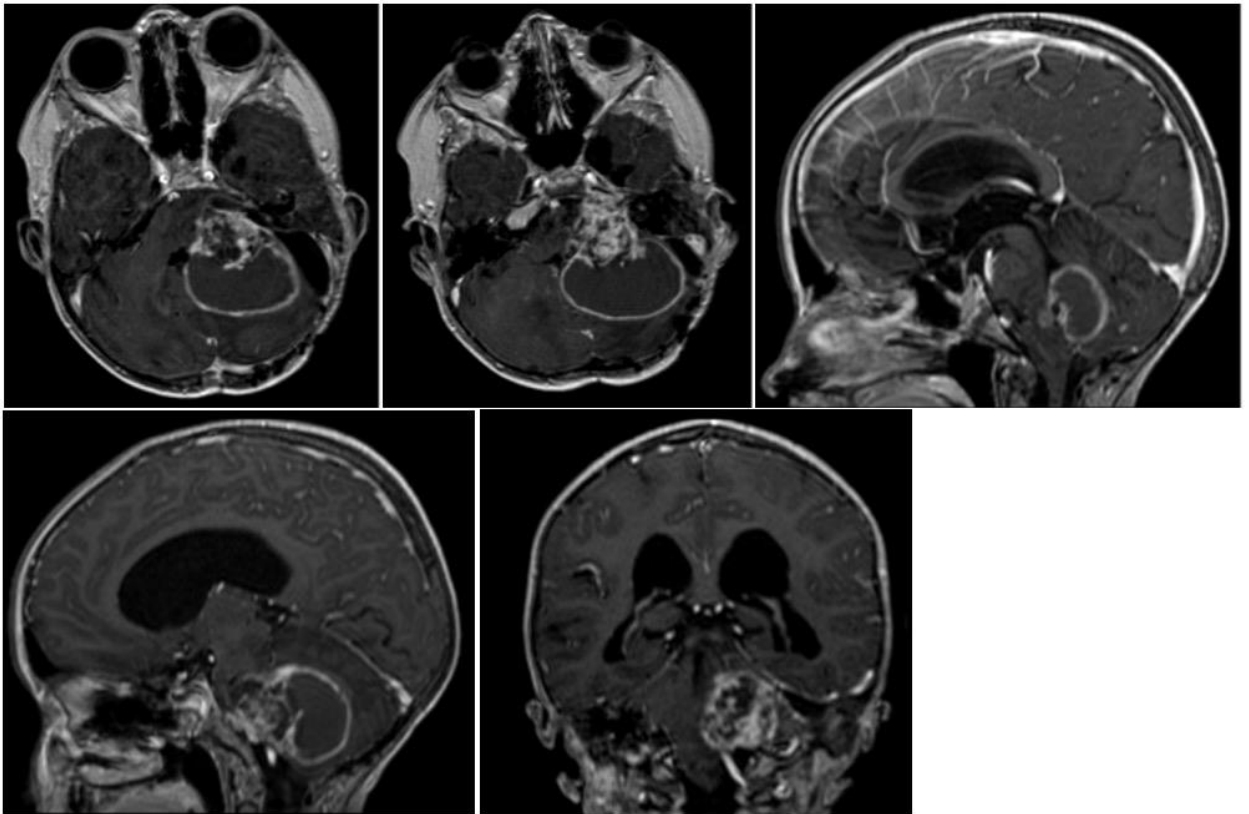


Рисунок 8 – Данные дооперационной МРТ пациента К.

Пациентка В., 3 года. Госпитализирована 06.03.2015. Первично оперирована в 2013 г. Получала курсы ПХТ и ЛТ. На рисунке 9 представлены данные дооперационной МРТ головного мозга с контрастным усилением в трех разных проекциях. По данным МРТ головы визуализируется крупный узел рецидивной анапластической эпендимомы, располагающийся в полости 4-го желудочка и распространяющийся рострально, разрушая четверохолмную пластинку и верхний мозговой парус. Небольшая часть опухоли распространяется супратенториально в среднюю черепную ямку. Опухоль неоднородной консистенции, активно накапливает контрастное вещество.

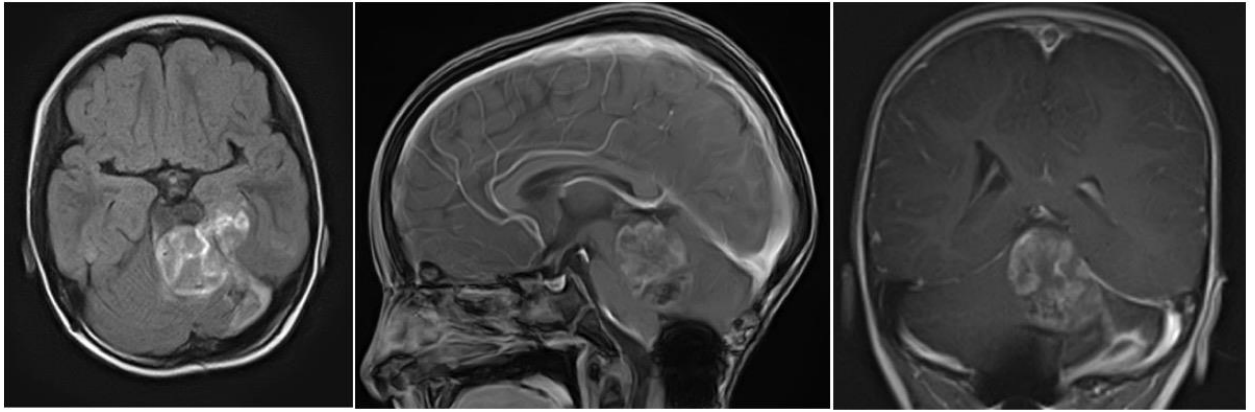


Рисунок 9 – Данные дооперационной МРТ пациентки В.

Пациентка Г., 4 года. Госпитализирована 21.03.2017. Первично оперирована в 2014 г., удаление рецидива в 2016 г. Состояние после ПХТ и ЛТ. На рисунке 10 представлены данные дооперационной МРТ головного мозга с контрастным усилением в трех разных проекциях. Выявлены признаки расположенного на вентральной поверхности продолговатого мозга между двумя позвоночными артериями, рецидива анапластической эпендимомы с распространением через большое затылочное отверстие в спинномозговой канал. Опухоль активно накапливает контрастное вещество, имеет неоднородную структуру.

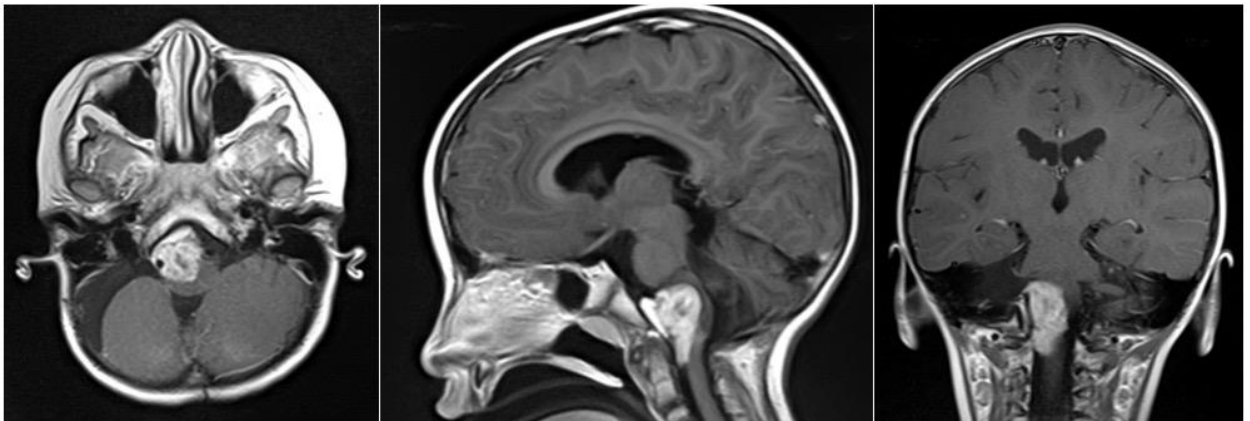


Рисунок 10 – Данные дооперационной МРТ пациентки Г.

Пациенты с рецидивами медуллобластом

Пациент А., 14 лет. Госпитализирован в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко 16.06.2015. Первично оперирован в 2010 г. Состояние после ЛТ и ПХТ. На рисунке 11 представлены данные дооперационной МРТ головного мозга в сагиттальной проекции с контрастным усилением; T1, T2 – взвешенные

аксиальные изображения. Опухоль располагается в полости 4-го желудочка с двусторонним парастволовым распространением через отверстия Люшка. Опухоль неоднородной консистенции, слабо накапливает контрастное вещество.

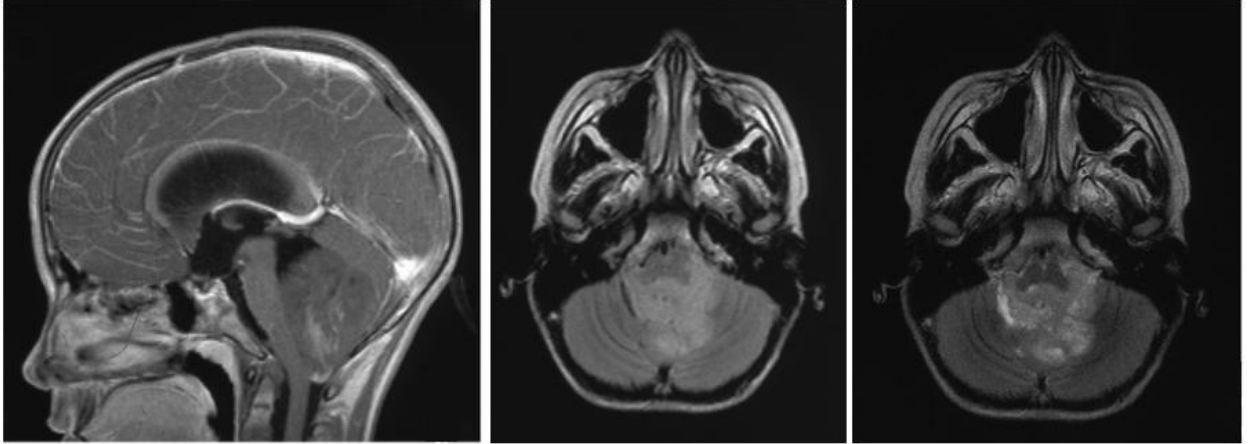


Рисунок 11 – Данные дооперационной МРТ пациента А.

Пациентка Н., 10 лет. Госпитализирована в Центр 08.07.2016. Первично оперирована в 2012 г. Состояние после ЛТ и ПХТ. На рисунке 12 представлены данные дооперационной МРТ головного мозга с контрастным усилением в аксиальной и сагиттальных плоскостях. Визуализируется локальный парастволовый рецидив медуллобластомы в области правого мостомозжечкового угла. Опухоль хорошо накапливает контрастное вещество, неоднородной консистенции с участками некрозов.

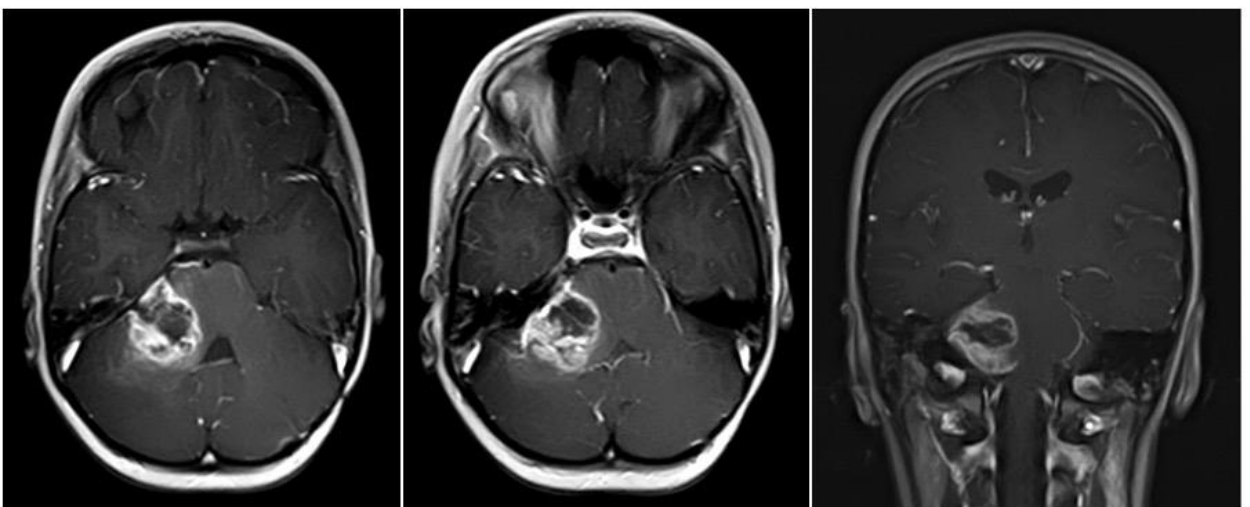


Рисунок 12 – Данные дооперационной МРТ пациентки Н.

Вряд ли выше представленные пациенты могут быть отнесены к группе «простых», «легко удаляемых» и «безопасных» опухолей с точки зрения планируемой операции. Кроме того, следует отметить, что даже «рецидивные» пациенты зачастую доставлялись к нам в клинику в декомпенсированном состоянии, требующем экстренной помощи. Такие примеры мы представим в последующих главах. Все вышеизложенные аргументы говорят о правомочности планируемого нами сравнительного анализа исследуемой и контрольной групп.

2.8 Анализ и представление данных

Для анализа качественных переменных использовался Pearson Chi-square, точный критерий Fisher (двусторонний вариант). Для количественных переменных использовали дисперсионный анализ и t-критерий Student. За уровень статистической значимости принималась $p < 0,05$.

Для демонстрации риска развития рецидива опухоли использовали кривую Kaplan–Meier. Также была построена функция риска. Все количественные данные проверялись на нормальный закон распределения по критерию Колмогорова–Смирнова и Lillieforsa. Средние величины представлены в форме *среднее \pm 95% доверительный интервал*. Использовали графические и вычислительные возможности Excel и программного пакета Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc.).

Глава 3

Результаты исследования

3.1 Анализ риска развития рецидива злокачественных нейроэпителиальных опухолей у детей

Для всех детей, госпитализированных в Центр с диагнозом рецидив/продолженный рост злокачественных нейроэпителиальных опухолей, у нас имелась подробная информация о течении заболевания. Эта информация включала в себя дату первичной операции, данные о радикальности выполненной хирургии, полученном специализированном онкологическом лечении, а также о результатах выполняемых контрольных МРТ ЦНС. Благодаря этому определены точные сроки развития прогрессии заболевания.

На основании этих данных была построена кривая событийности Kaplan–Meier отдельно для пациентов с анапластическими эпендимомами (Рисунок 13) и пациентов с медуллобластомами (Рисунок 14).

Медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) у детей с анапластической эпендимомой составила 18 месяцев (рецидив возник у 50% детей, рассматриваемых в работе), что соответствует максимальному риску возникновения рецидива у данной группы детей. Медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) у детей с медуллобластомами составляет 15,6 месяца.

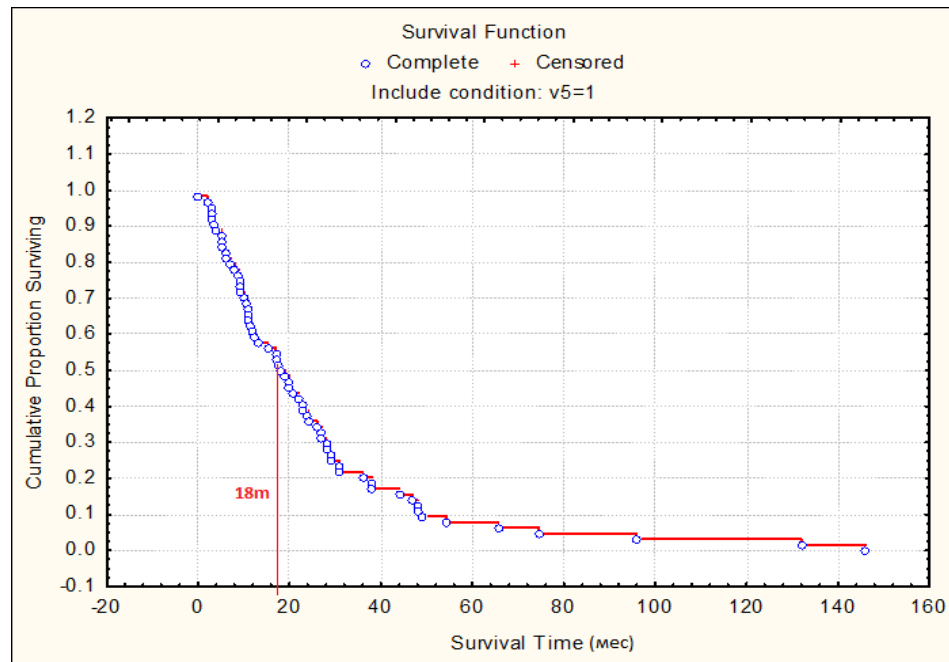


Рисунок 13 – Кривая прогрессии/рецидивирования Карлпана – Меiera для пациентов с анапластическими эпендимомами. Синими кружками отмечен факт прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) составила 18 месяцев (IQR= 9–29)

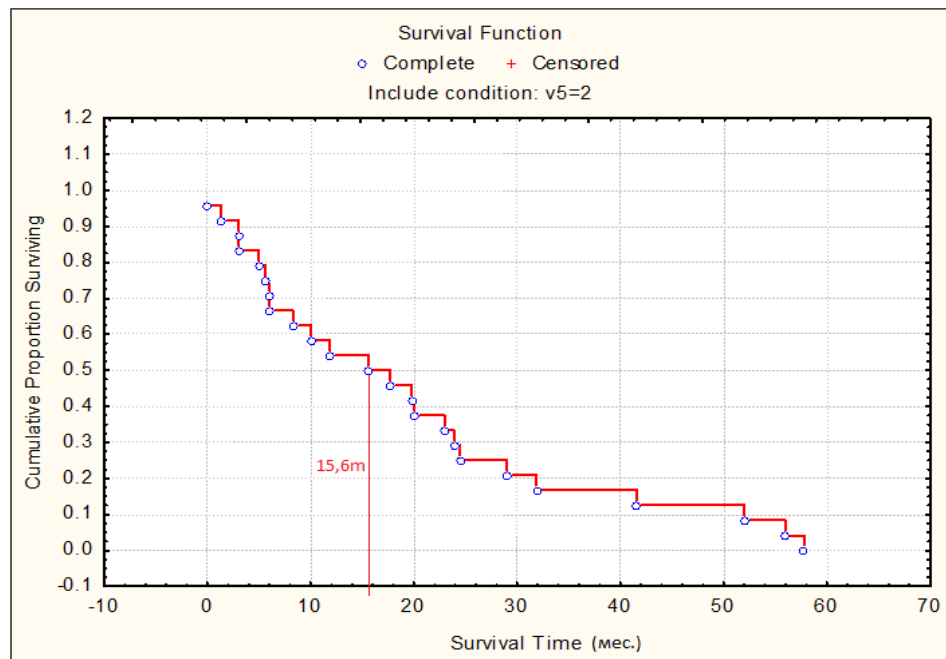


Рисунок 14 – Кривая прогрессии/рецидивирования Карлпана – Меiera для пациентов с медуллобластомой. Синими кружками отмечен факт прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) составила 15,6 месяцев (IQR=5,6–24,5)

3.2 Клинические проявления на момент госпитализации

Различия между двумя группами в клинической картине заболевания были значительными. Ведущими проявлениями заболевания у детей с рецидивами являлись признаки очагового неврологического дефицита, такие как мозжечковый синдром (67%), бульбарные нарушения (40,9%), периферический прозопарез (37,5%), глазодвигательные изменения (26,14%). Данные симптомы у детей сохранялись с момента первичных операций, а локальные рецидивы не ухудшали неврологического статуса пациентов.

В запущенных случаях, когда рецидивы достигали крупных размеров, у детей возникали симптомы внутричерепной гипертензии как следствие вновь возникшей окклюзионной гидроцефалии. Соответственно, у таких пациентов все описанные выше очаговые симптомы имели тенденцию к усугублению.

Симптомы внутричерепной гипертензии у детей с рецидивами выявились лишь в 15 случаях (17%). Основными характерными клиническими признаками для контрольной группы были: гипертензионная симптоматика (65,6%), мозжечковый синдром (72,1%), страбизм (19,6%) и нистагм (29,5%). Клинические проявления на момент госпитализации подробно представлены на рисунке 15.

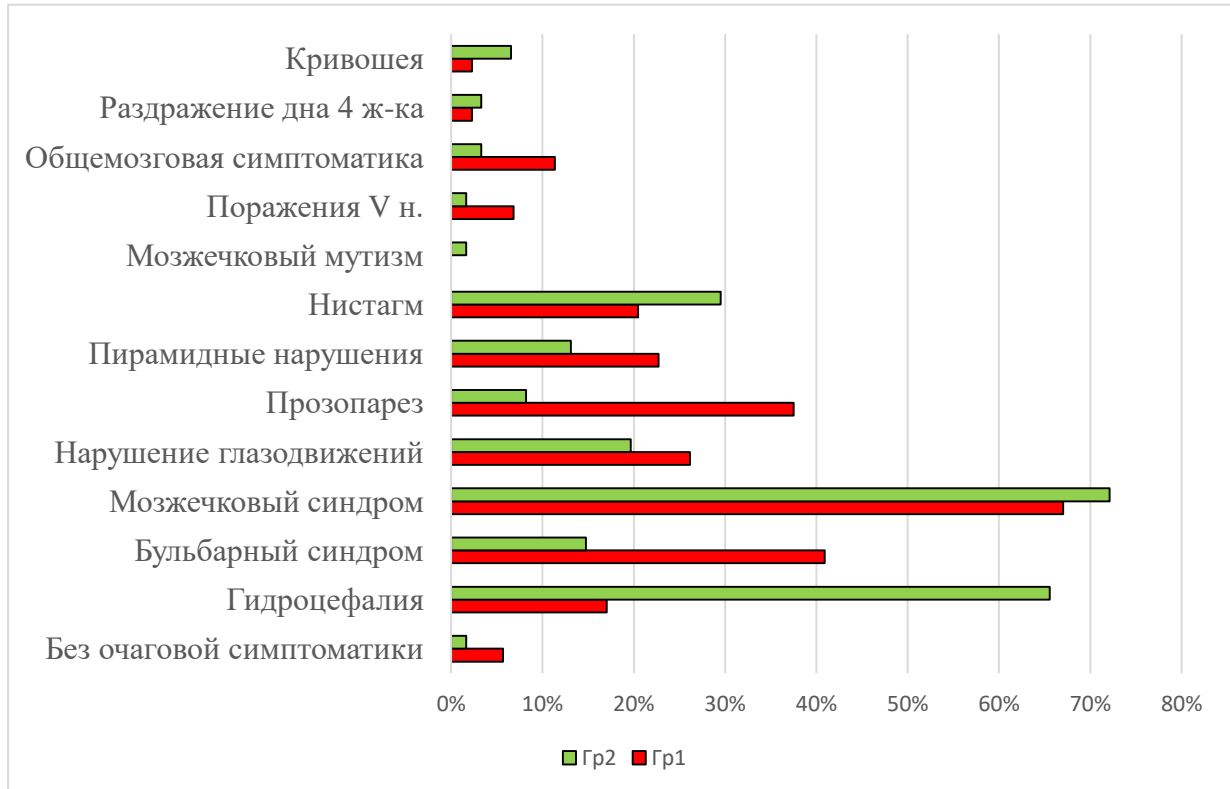


Рисунок 15 – Клинические проявления на момент госпитализации.

Группа 1 – пациенты с рецидивом злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ; группа 2 – дети с первичными злокачественными нейроэпителиальными опухолями ЗЧЯ

Отличительной особенностью пациентов с локальными рецидивами злокачественных опухолей от пациентов с первично выявленными новообразованиями является то, что при соблюдении протокола динамического контроля за заболеванием и выполнении контрольных МРТ в соответствующие протоколу сроки прогрессия заболевания чаще всего диагностируется на ранней стадии, до появления клинических симптомов. В случае детей с первичными опухолями области ЗЧЯ поводом к диагностике является значимое ухудшение состояния ребенка, связанное с компрессией ствола мозга и развитием окклюзионной гидроцефалии, что проявляется соответствующей клинической картиной. За исключением двух случаев госпитализация детей с рецидивами опухоли являлась плановой. В тех случаях, когда госпитализация являлась экстренной в связи с декомпенсацией общего состояния детей, не соблюдался

протокол динамического наблюдения, после пройденной адьювантной терапии не выполнялись контрольные МРТ ЦНС в определенные протоколом сроки. В результате чего поводом для обращения за медицинской помощью являлось резкое ухудшение состояния, что в свою очередь потребовало экстренной госпитализации в стационар по месту жительства, где пациентам выполнялась МРТ головного мозга. По данным МРТ, в обоих случаях обнаруживалась значительная прогрессия заболевания с развитием окклюзионной гидроцефалии. Оба ребенка не имели ранее установленных шунтов. После их перевода в Центр нейрохирургии им в экстренном порядке имплантировался НВД с целью снижения внутричерепного давления и стабилизации состояния. В одном случае состояние ребенка стабилизировалось, после чего он был прооперирован в плановом порядке. Во втором случае, после постановки НВД состояние ребенка не улучшилось, а напротив отмечалось нарастание неврологического дефицита. Ребенку выполнена КТ головы, на которой выявлены признаки острого кровоизлияния в строму опухоли. Ребенок в экстренном порядке был переведен в операционную для удаления опухоли и кровоизлияния (Наблюдение № 1).

Наблюдение № 1. Пациентка Т., 6 лет. Диагноз: анапластическая эпендимома 4-го желудочка. Состояние после удаления опухоли ЗЧЯ от 19.05.2010. Состояние после ПХТ. Рецидив опухоли 4-го желудочка. Окклюзионная гидроцефалия.

Состояние на момент госпитализации тяжелое. Сознание – глубокое оглушение. Зрачки симметричные, по средней линии, фотореакция вялая. Лицо симметричное. Питание с помощью назогастрального зонда. Тонус в конечностях низкий, активные движения минимальны. Сухожильные рефлексы рук и ног симметричные, низкие. Нарушений чувствительности нет. Менингеальные знаки сомнительны.

С момента завершения курса адьювантной терапии контрольные МРТ не выполнялись. Данное ухудшение состояния длится около недели. Результаты МРТ, выполненной перед госпитализацией в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, представлены на рисунке 16.

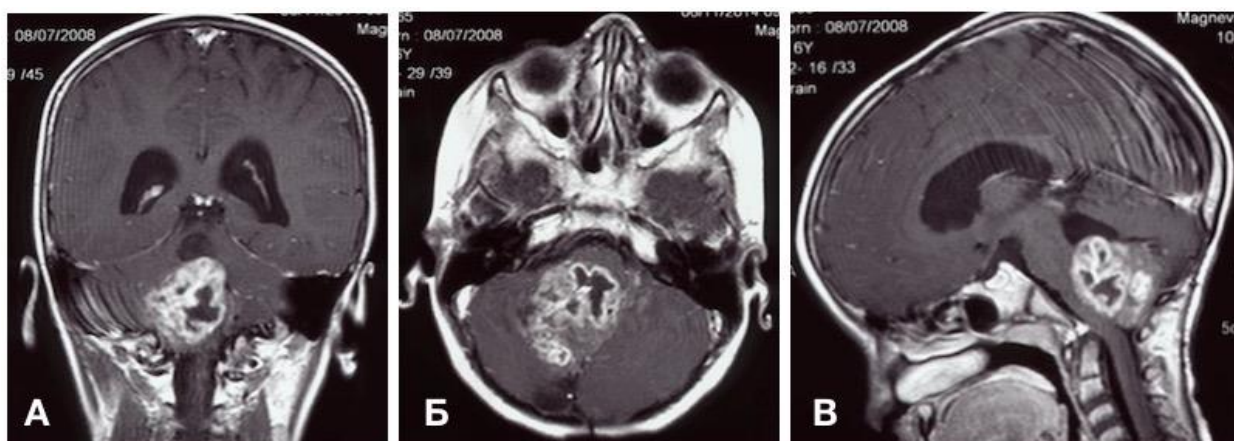


Рисунок 16 – Дооперационные данные МРТ головного мозга пациента Т. (А – T1+Gad коронарная МРТ; Б – T1+Gad аксиальная МРТ; В – T1+Gad сагиттальная МРТ)

После госпитализации ребенку выполнена КТ головы: выявляются признаки выраженной окклюзионной гидроцефалии (венрикуломегалия, перивентрикулярный отек, базальные цистерны сдавлены). В экстренном порядке установлен НВД. Через 30 минут после проведенной манипуляции состояние пациентки резко ухудшилось, отмечалось снижение уровня бодрствования до уровня комы. В экстренном порядке выполнена повторная КТ головы: выявляются очаги кровоизлияния в опухоль (Рисунок 17).

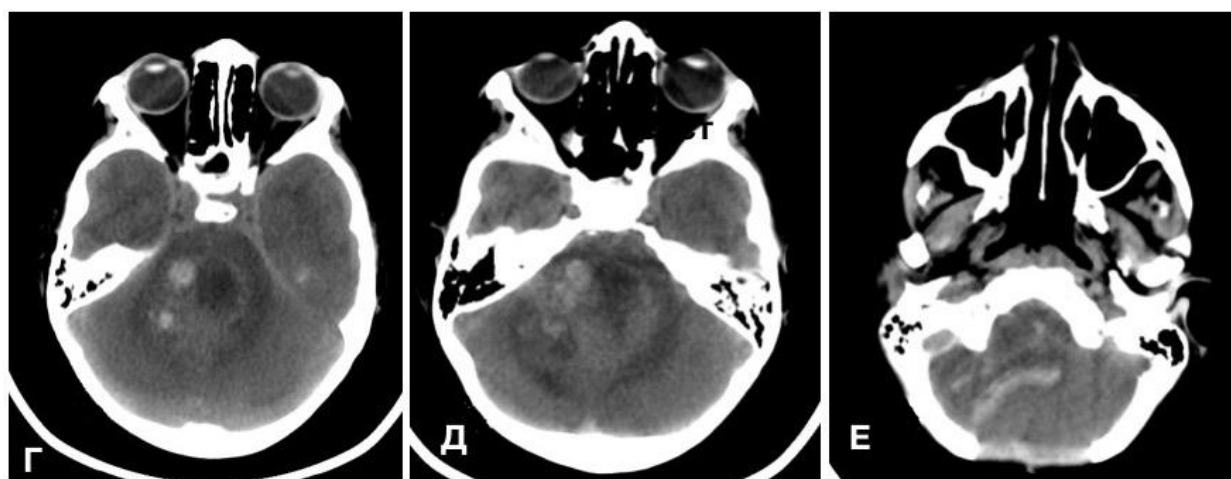


Рисунок 17 – Данные КТ головы пациента Т., выполненной после постановки НВД. Г-Е – аксиальные срезы КТ головного мозга, демонстрирующие множественные очаги кровоизлияния в опухоль

Ребенок немедленно доставлен в операционную для экстренного хирургического вмешательства. 02.12.2014 проведена операция: удаление

гигантской латеральной эпендимомы ЗЧЯ с кровоизлиянием (4-го желудочка и парастволовой локализации справа). Ход операции представлен на рисунке 18.

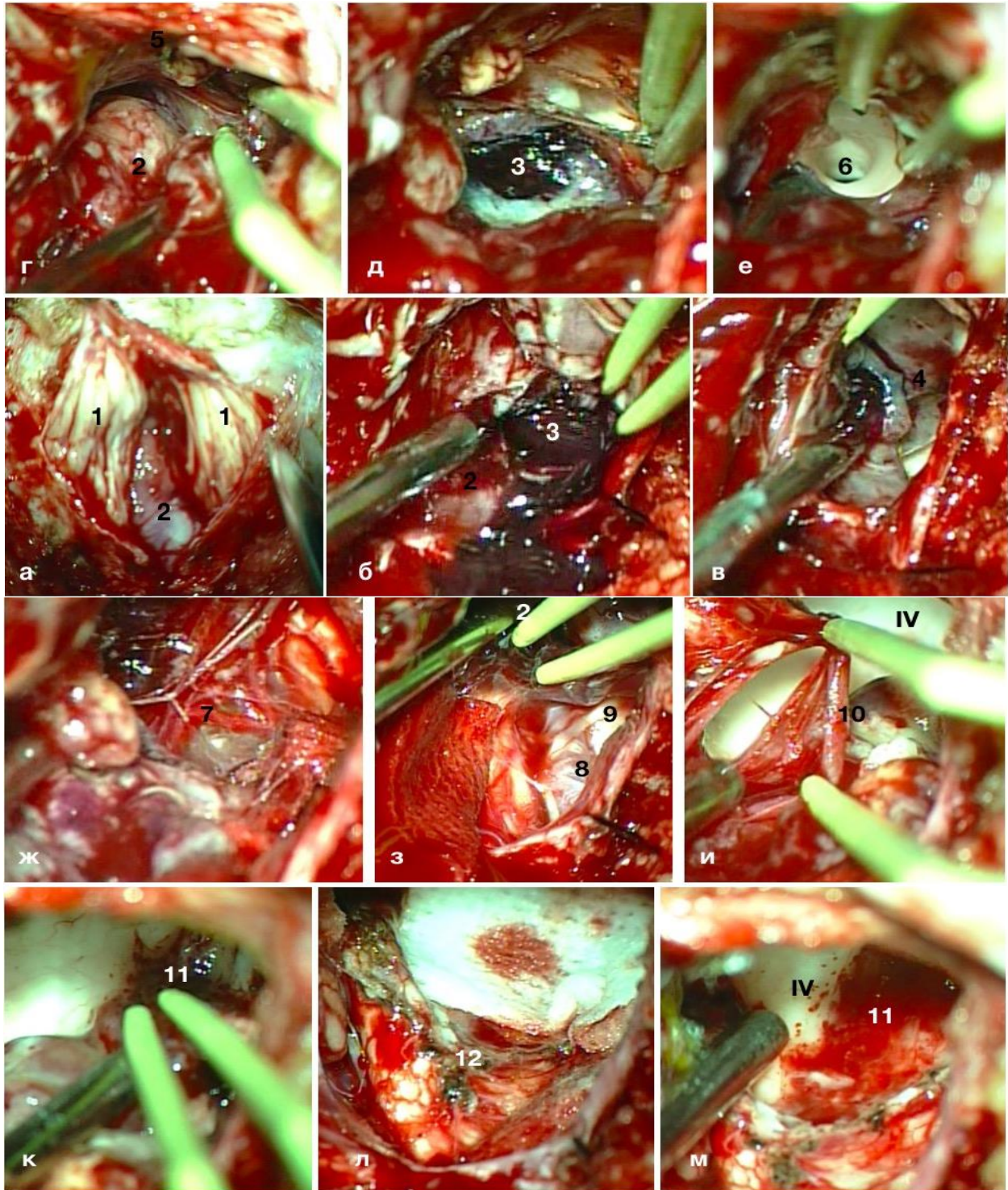


Рисунок 18 – Ход операции пациентки Г. а-м – микрохирургический этап операции; 1 – миндалики мозжечка; 2 – опухоль в области отверстия Мажанди; 3 – очаг кровоизлияния; 4 – латеральная граница опухоли с гемисферой мозжечка; 5 – червь мозжечка; 6 – сильвиев водопровод; 7 – правая ЗНМА; 8 – правая ПА; 9 – X ЧМН; 10 – левая ЗНМА; 11 – зона инфильтрации опухолью правой половины ромбовидной ямки; 12 – задвижка

После операции ребенок в течение 6 дней наблюдался в отделении реанимации. НВД удален на 10-е сутки, признаки внутричерепной гипертензии регрессировали. На 12-е сутки после операции ребенок выписан из стационара. Состояние на момент выписки средней тяжести. Сознание ясное. Ребенок передвигается по отделению с посторонней помощью. В неврологическом статусе сохраняется выраженный бульбарный синдром (питание через назогастральный зонд), проводниковых нарушений нет, мозжечковая атаксия.

На рисунке 19 представлены данные послеоперационного МРТ, выполненного через неделю после удаления рецидива опухоли.

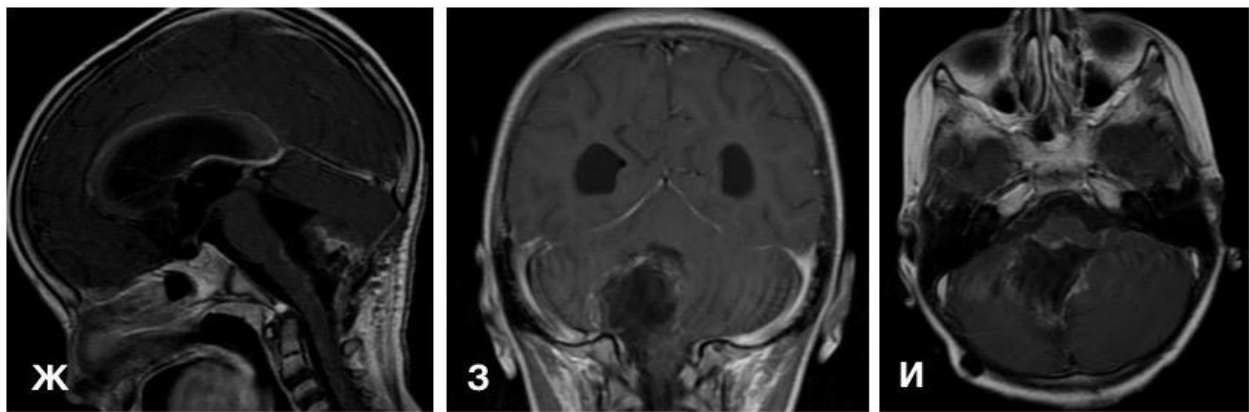


Рисунок 19 – Послеоперационная контрольная МРТ головного мозга пациентки Т., выполненная на 10-е сутки после операции. Ж – T1+Gad сагиттальная МРТ, выполненная через неделю после удаления опухоли; З – T1+Gad коронарная МРТ; И – T1+Gad аксиальная МРТ

3.3 Повторное хирургическое вмешательство – особенности операции

Подготовка к операции осуществлялась стандартным образом. Стероидные гормоны назначались в случае тяжелого общего состояния ребенка и наличия признаков гидроцефалии. Также гормоны назначались детям, получавшим их в связи с прохождением адъювантной терапии. Необходимо осуществлять тщательное предгоспитализационное обследование, в частности контроль показателей крови. Зачастую у пациентов, получавших специализированную

адьювантную терапию, развиваются лейкопения, тромбоцитопения, анемия. Степень выраженности изменений крови может варьировать. При необходимости производилась коррекция тромбоцитопении и анемии.

Пациенты с лейкопенией требовали особого протокола профилактической антибактериальной терапии, в ряде случаев назначались препараты, стимулирующие лейкопоэз (под контролем гематолога).

Наружный вентрикулярный дренаж (НВД), за исключением двух описанных ранее случаев, при необходимости ставился в операционной непосредственно перед началом операции. Показанием к постановке НВД являлось: расширение желудочковой системы по данным МРТ при условии выполнения операции в положении «сидя». Периоперационный НВД у пациентов с рецидивами устанавливался в 19 случаях (21,4%).

Операция

Большинство операций проведено в положении «сидя» (76 детей (86,3%)). Остальные дети оперированы в положении лежа. Для фиксации головы использовалась система жесткой фиксации, в нашем случае использовалась скоба типа Mayfield®. У младшей группы детей для придания большей жесткости черепу и увеличения площади давления шипа, голова дополнительно обматывалась тканевым пластырем.

В подавляющем большинстве случаев в качестве хирургического доступа использовалась повторная срединная субокципитальная краниотомия (85% случаев). В оставшихся 15% случаев использовались ретросигмовидный доступ (при локализации опухоли в области мостомозжечкового угла) и парамедианные доступы (при локализации рецидивного узла опухоли в гемисфере мозжечка). В том числе burr-hole доступы (7% случаев в 1 группе пациентов).

Особенности операции

Повторный хирургический доступ

Разрез кожи и диссекция мягких тканей осуществляется по старому послеоперационному рубцу. При отсутствии костного дефекта (ранее выполнялась костнопластическая трепанация) данный этап операции является относительно безопасным и бескровным. При наличии большого костного дефекта диссекция мягких тканей должна осуществляться очень аккуратно, так как имеется высокий риск повреждения твердой мозговой оболочки и подлежащих нервных структур. В этом случае необходимо оставлять небольшой слой рубцовой ткани поверх ТМО. В ряде случаев ситуацию может облегчить наличие псевдоменингоцеле в затылочной области, что является достаточно частым явлением у пациентов с резекционной трепанацией в области ЗЧЯ и отсутствующим шунтом. Это можно объяснить тем, что после удаления части чешуи затылочной кости, даже при условии тщательного зашивания мягких тканей, может формироваться полость между ТМО и мышцами, в результате чего при негерметично зашитой оболочке или наличии признаков персистирующей гидроцефалии данная полость заполняется ликвором. Учитывая, что рубцово-измененные мягкие ткани гораздо ригидней, для достижения достаточной визуализации области трепанации и области краниовертебрального перехода иногда бывает необходимо немного увеличить размер изначального кожного разреза.

При выполнении костнопластической трепанации при первичных операциях необходимости накладывать фрезевые отверстия, как правило, нет, так как в области костного распила чаще всего имеются незаросшие костные дефекты, достаточные для того, чтобы отслоить твердую мозговую оболочку и начать работать краниотомом. Размер трепанационного окна может варьировать и необязательно совпадает с предыдущей трепанацией. В части случаев лоскут предыдущей краниотомии может неплотно срастаться, и его можно поднять с помощью элеватора. Исходя из нашей практики, хочется отметить тот факт, что риск развития воздушной эмболии при повторных операциях меньше, чем при

первичных. На наш взгляд, связано это с тем, что все венозные выпускники и эмиссарные вены были повреждены в ходе первой операции. Но все же выполнение пробы с пережатием яремных вен для визуализации скрытых источников кровотечения необходимо производить на всех этапах хирургического доступа. Резекция задней дужки С1 позвонка, если она не выполнена ранее, осуществляется по необходимости.

ТМО чаще всего рассекается Y-образно, рассекаются оболочечно-мозжечковые рубцы, после чего выделенный листок твердой мозговой оболочки оттягивается вверх и фиксируется в натянутом состоянии. Предварительно необходимо поместить влажный ватник между костью и оболочкой. Так же оболочка оттягивается в стороны и фиксируется по краям к шейным мышцам в области чуть краниальной атланта-затылочного перехода. На этапе вскрытия оболочки и отделения ее от мозжечка надо быть внимательными и действовать осторожнее для того, чтобы не повредить основной ствол или крупные ветви ЗНМА, которые могут быть спрятаны в рубцовой ткани. Использование биполярной коагуляции по возможности должно сводиться к минимуму.

Отметим, что при планировании доступа мы учитывали следующие факторы: расположение рецидива, его размер и доступность для удаления. В некоторых случаях мы использовали лишь часть от предыдущего срединного субокципитального доступа, а иногда прибегали к выполнению нового парамедианного или ретросигмовидного доступа. Также в ряде случаев использовались burr-hole доступы (Наблюдение № 2).

Наблюдение № 2. Пациент Г., 6 лет. Диагноз: анапластическая эпендимома IV желудочка. Состояние после многократного хирургического удаления (18.06.2013, 18.11.2014, 17.02.2015), после ВПШ (19.03.2015). Состояние после ЛТ и ПХТ по протоколу НИТ 2000/2008. Состояние после многократного стереотаксического радиохирургического облучения на установке Гамма-нож. Рецидив опухоли в области правой гемисферы мозжечка. Данные дооперационной МРТ представлены на рисунке 20.

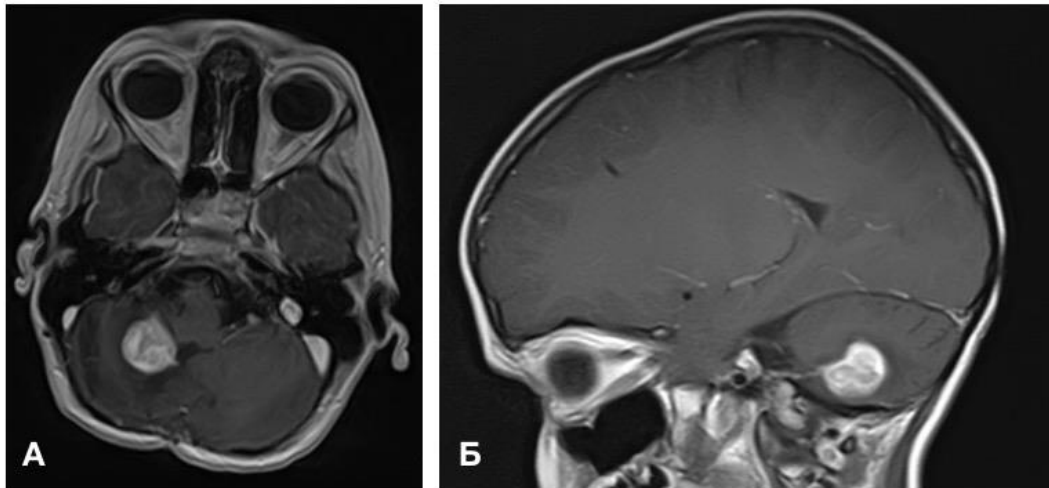


Рисунок 20 – Данные дооперационного МРТ исследования пациента Г. А – T1+Gad аксиальная МРТ; Б – T1+Gad сагиттальная МРТ

Состояние на момент госпитализации относительно удовлетворительное. Жалоб со стороны ребенка и его родителей нет. В неврологическом статусе выявляется легкий бульбарный синдром (снижение глоточных рефлексов с двух сторон, питание самостоятельное), мозжечковая атаксия.

Операция проходила в положении лежа на животе. Для удаления опухоли был burr-hole доступ, выполненный из нового небольшого парамедианного разреза кожи длиной 3 см (Рисунок 21). Для определения оптимальной траектории подхода к опухоли был использован УЗ-сканер. Через несколько часов после операции ребенок из палаты пробуждения переведен в профильное отделение. На следующий день после операции пациент самостоятельно передвигался по отделению и не предъявлял жалоб.

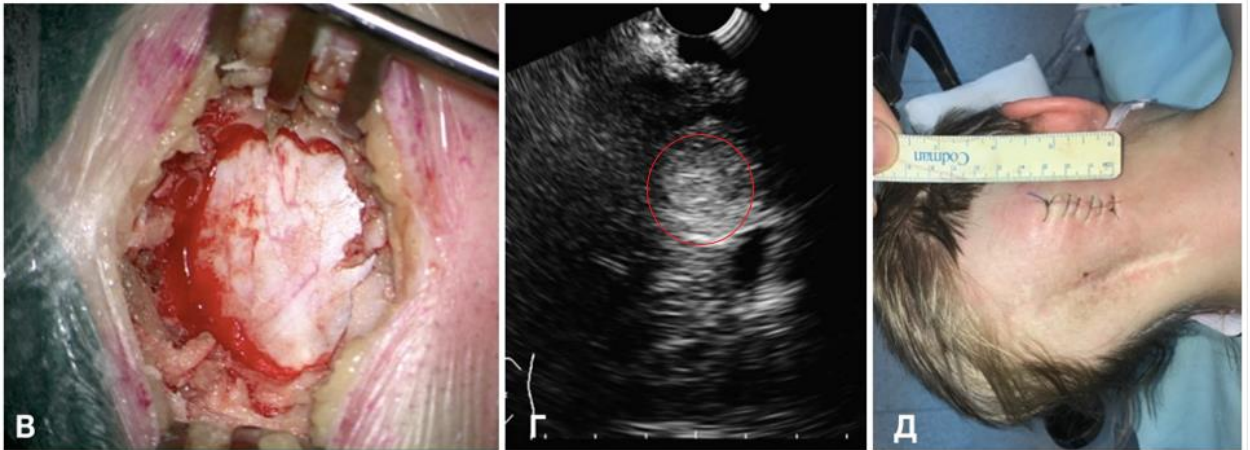


Рисунок 21 – Особенности доступа к опухоли пациента Г. В – фото выполненного парамедианного burr-hole доступа; Г – определение оптимальной траектории подхода к опухоли и ее удаления с помощью УЗ-сканера, опухоль выделена кружком; Д – послеоперационный вид раны, для удаления опухоли использован парамедианный разрез кожи длиной 3 см. По средней линии визуализируется грубый рубец, образовавшийся после предыдущих срединных субокципитальных доступов

В первые сутки после операции ребенку выполнена контрольная КТ головы (Рисунок 22). На третьи сутки после операции ребенок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии, неврологический статус остался на дооперационном уровне.

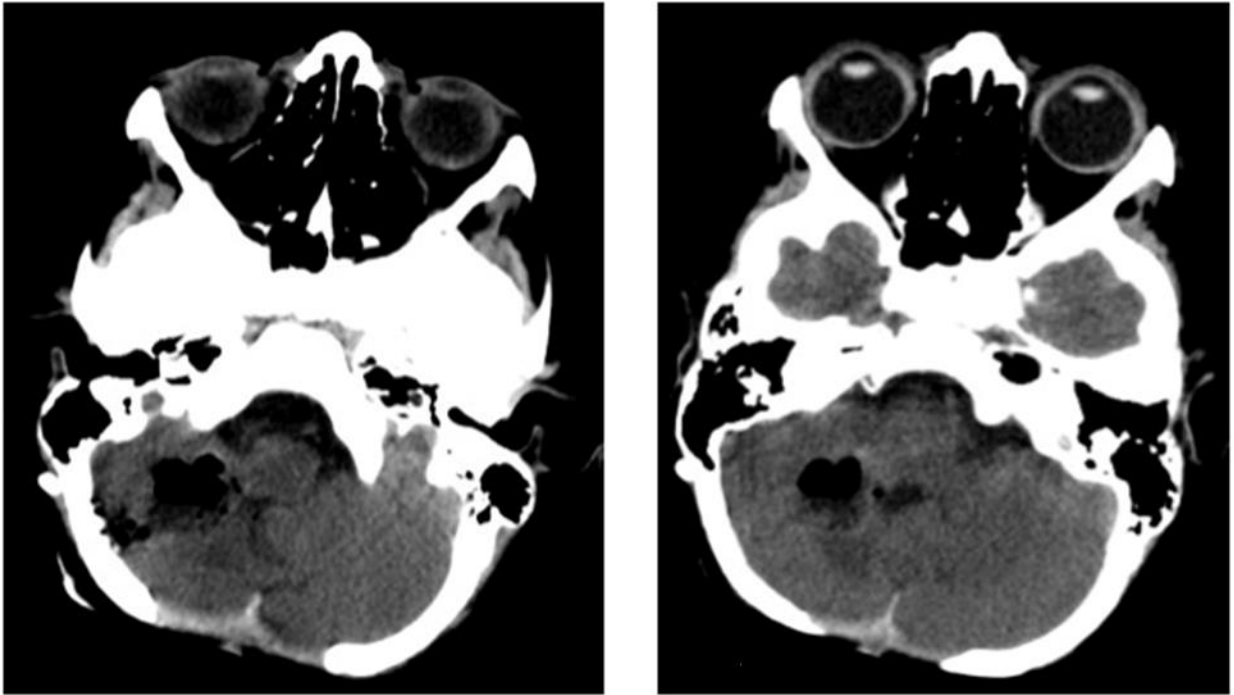


Рисунок 22 – Послеоперационный КТ-контроль, выполненный в первые сутки после операции

Микрохирургический этап

Для удаления рецидивов опухоли также используется теловелярный доступ. Однако выполнение его в условиях измененной анатомии – достаточно сложная задача. Большая затылочная цистерна смещена и деформирована за счет рубцов, а в случаях, когда у пациента имеется вентрикулоперитонеальный шунт, она вообще может отсутствовать. Отверстие Мажанди, как правило, заросшее. На этапе рассечения рубцов надо быть чрезвычайно осторожными, чтобы не повредить важные нервные и сосудистые структуры (ствол мозга, червь мозжечка, миндалики мозжечка, ЗНМА). После входа в полость 4-го желудочка анатомия становится более понятной, что облегчает пространственную ориентацию.

Одной из основных сложностей на этапе удаления локальных рецидивов опухолей является проблема их обнаружения в анатомически деформированных и рубцово-измененных структурах задней черепной ямки, что связано с изначальным ростом опухоли и перенесенными оперативными вмешательствами. Данная

проблема может возникать и при достаточно больших размерах рецидивного узла, но все-таки более характерна для рецидивов небольшого размера.

Наиболее частыми местами локализации рецидивов анапластических эпендимом являются боковые вывороты 4-го желудочка, ММУ и область задвижки (obex). Наиболее характерными местами локализации рецидивов медуллобластом являются нижняя половина ромбовидной ямки (как правило, зона инфильтрации) и область нижнего червя.

В отличие от рецидивов, остаточные медуллобластомы, как правило, локализуются в области крыши 4-го желудочка в проекции верхних отделов червя мозжечка. После обнаружения опухоли она удаляется с помощью стандартной микрохирургической техники, возможно применение ультразвукового аспиратора, однако, по нашему опыту, реальная необходимость в его использования возникает крайне редко.

При локализации опухоли в области боковых выворотов 4-го желудочка и области ММУ нужно быть крайне аккуратными и осторожными при осуществлении диссекции, так как в околоопухолевых рубцах могут располагаться ЧМН, ветви ПНМА, ЗНМА, ПА и даже БА. Отметим, что удаление остаточной опухоли после пройденного адьювантного лечения имеет больше шансов к достижения полного удаления (РР). Обусловлено это тем, что опухолевая ткань после пройденного соответствующего онкологического лечения становится более плотной, при этом более отграничена от окружающих тканей, так что, как правило, не наблюдается зоны инфильтрации.

После удаления опухоли осуществляется тщательный гемостаз. Контроль гемостаза с пережатием яремных вен. Необходимо попытаться рассечь все доступные рубцы, избегая при этом дополнительной травматизации тканей в попытке восстановления ликворотока. Зашивание ТМО в ряде случаев требует использования искусственной оболочки либо собственной фасции для достижения полной герметичности. Дополнительно желательно использование гемостатического материала и клеевых композиций для герметизации швов, что в

значительной мере позволяет снизить риск развития раневой ликвореи и, как следствие, менингита. Кость фиксируется на место.

Выполнение костнопластической трепанации у пациентов со злокачественными опухолями области ЗЧЯ, когда шанс повторных операций высок, является чрезвычайно важным, так как это значительно упрощает и делает безопаснее этап доступа при повторных вмешательствах. Послойное зашивание мягких тканей производится по таким же принципам, как и при первичных операциях.

После операции большинство детей переводились в отделение реанимации, где наблюдались как минимум до утра следующего дня. Некоторые пациенты (N=5), все они оперировались в положении лежа, с небольшой длительностью операции и отсутствием интраоперационных стволовых реакций, после завершения операции наблюдались в палате пробуждения, а после экстубации и стабилизации состояния переводились в общее отделение.

Наблюдение № 3. Пациентка С., 10 лет. Диагноз: анапластическая эпендимомма ЗЧЯ. Состояние после удаления опухоли от 22.05.2014. Состояние после ЛТ и ПХТ. Локальный парастволовый рецидив опухоли слева.

На момент госпитализации в клинической картине заболевания: астенический синдром на фоне проходимого адъювантного лечения (ЛТ в СОД 54 Гр, 1 цикла ПХТ по протоколу НИТ-2000/2008); очаговая неврологическая симптоматика в виде горизонтального нистагма и мозжечковой атаксии. Данные дооперационной МРТ головного мозга представлены на рисунке 23.

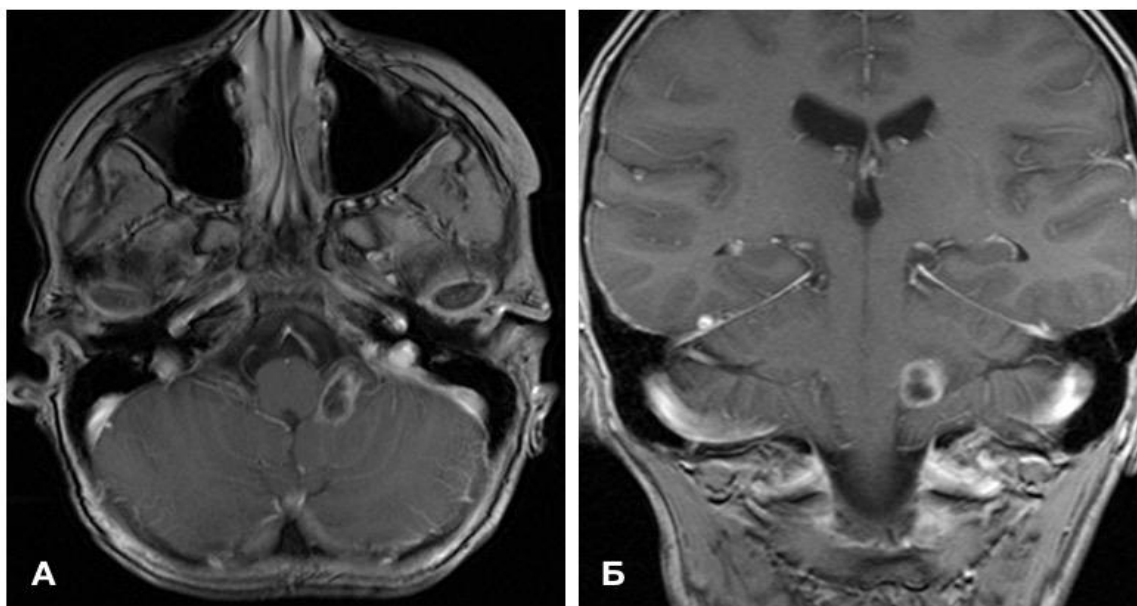


Рисунок 23 – Дооперационная МРТ головного мозга пациентки С. А – T1+C аксиальная МРТ; Б – T1+C коронарная МРТ

01.04.2015 была выполнена операция: удаление парастволового узла рецидивной эпендимомы ЗЧЯ слева с МЕР⁻-мониторингом. Этапы операции представлены на рисунке 24.

На момент выписки состояние ребенка относительно удовлетворительное, отмечается снижение уровня активности в сравнении с дооперационным статусом. В неврологическом статусе отрицательная динамика в виде развития легкого левостороннего прозопареза. В остальном неврологический статус без динамики. Пациентка выписана на 5-е сутки после операции.

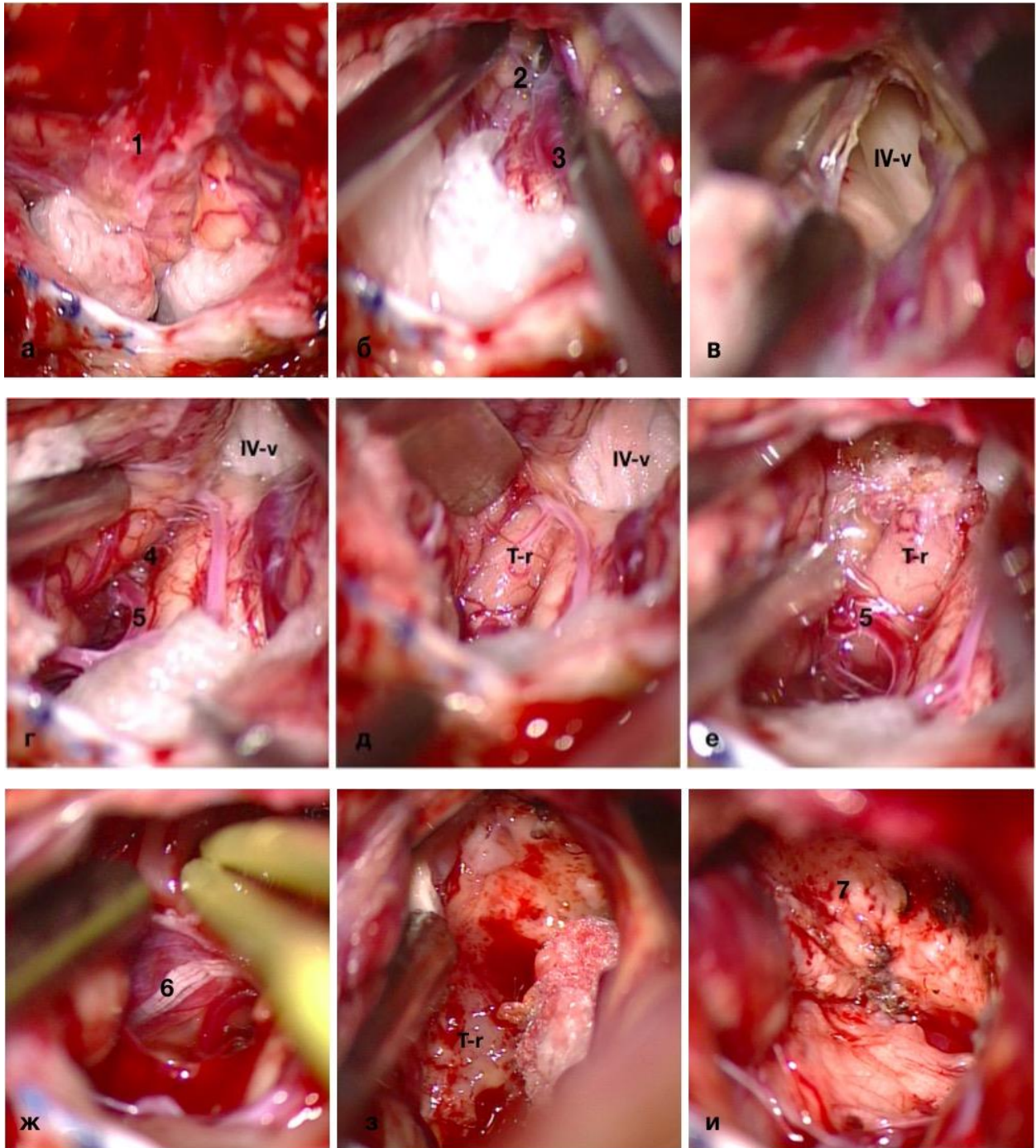


Рисунок 24 – Этапы операции пациентки С. а-и – этапы операции; 1 – остатки большой цистерны; 2 – заросшее отверстие Мажанди; 3 – правая ЗНМА; 4 – мозжечково-медуллярная щель; 5 – левая ЗНМА; 6 – IX, X – ЧМН на нижнем полюсе опухоли; 7 – нижняя и средняя ножки мозжечка; Т-г – опухоль; IV-v – 4-й желудочек

На рисунке 25 представлены данные контрольной МРТ головного мозга выполненной через месяц после операции.

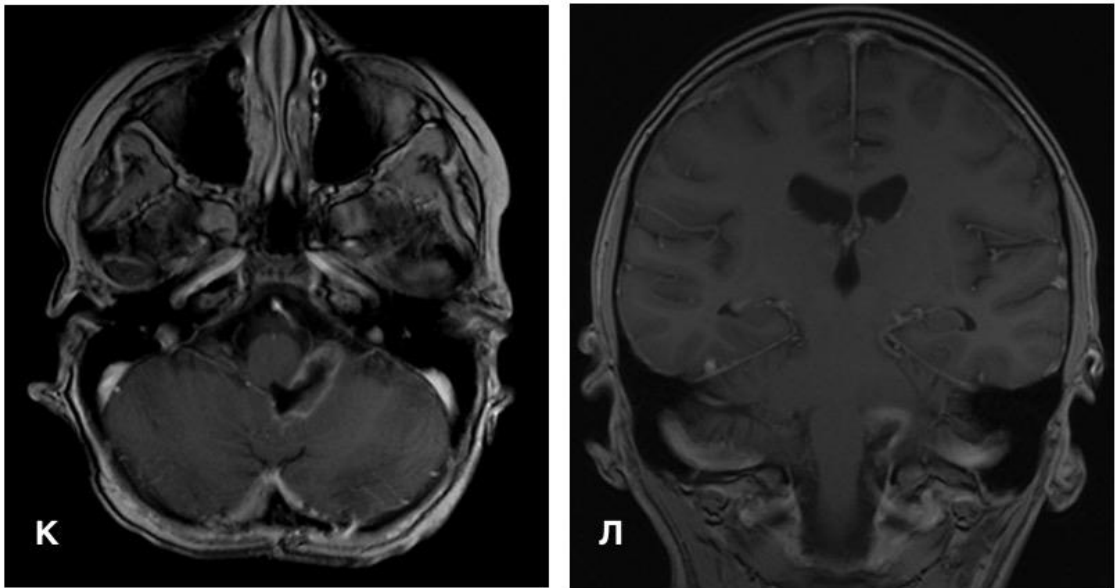


Рисунок 25 – Данные контрольной МРТ головного мозга пациентки С., выполненной через месяц после операции. К – T1+C аксиальная плоскость; Л – T1+C коронарная плоскость

Наблюдения № 4. Пациентка Ж., 6 лет. Диагноз: рецидив анапластической эпендимомы ЗЧЯ. Оклюзионная гидроцефалия. Состояние после удаления опухоли от 04.03.2014 и 08.07.2014. Состояние после ЛТ СОД 55 Гр и ПХТ по протоколу НИТ 2000.

Состояние на момент госпитализации относительно удовлетворительное. В неврологическом статусе умеренно выраженный мозжечковый синдром, парез VI нерва справа, горизонтальный крупноразмашистый нистагм. Данные дооперационной МРТ головного мозга представлены на рисунке 26.

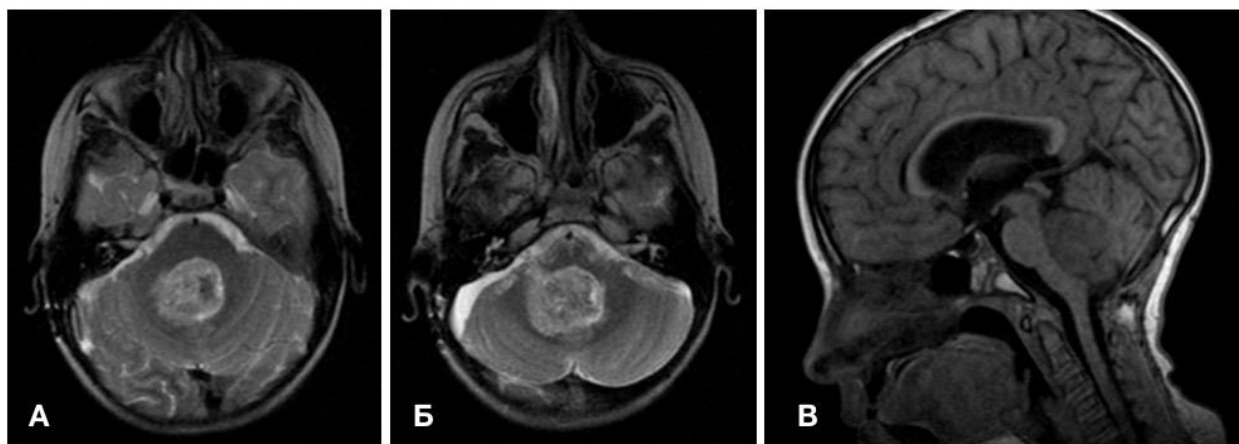


Рисунок 26 – Дооперационная МРТ головного мозга пациентки Ж. На представленных изображениях в аксиальной и сагиттальной плоскостях визуализируется рецидивный узел анапластической эпендимомы, заполняющий всю полость 4-го желудочка и распространяющуюся через правое отверстие Мажанжди в правый ММУ

07.12.2015 ребенку выполнена операция: удаление рецидивной анапластической эпендимомы 4-го желудочка. Этапы операции представлены на рисунке 27.

НВД удален на 3-и сутки после операции. Признаков внутричерепной гипертензии нет.

Состояние относительно удовлетворительное. В неврологическом статусе после операции нарастание очаговой симптоматики не отмечено.

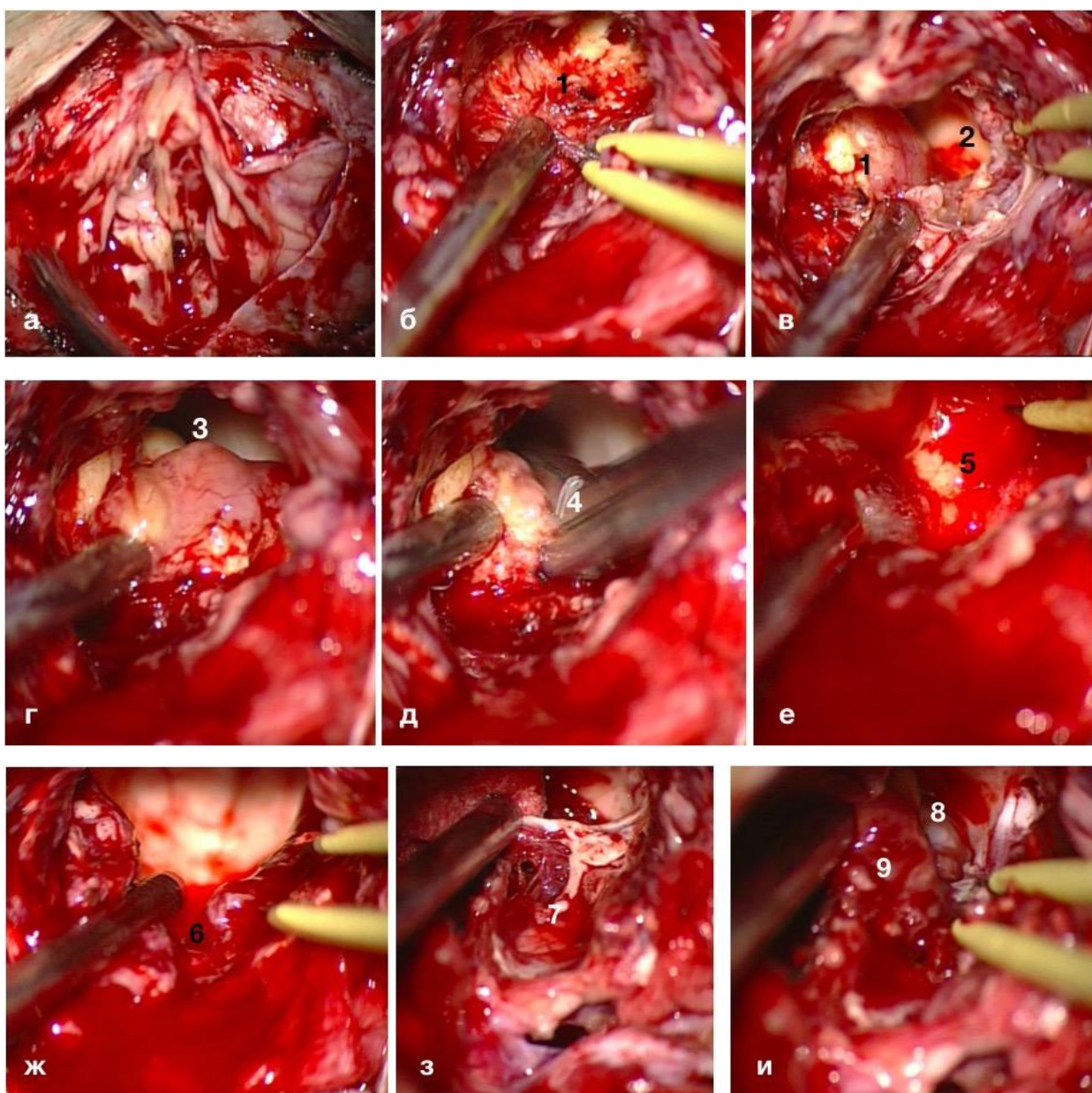


Рисунок 27 – Этапы операции пациентки Ж. (а-и). 1 – измененная ткань опухоли; 2 – латеральная граница опухоли; 3 – полость 4-го желудочка; 4 – удаление опухоли с помощью конхотома; 5 – зона инфильтрации опухолью (область лицевого бугорка справа); 6 – удаление опухоли в области писчего пера; 7 – препаровка мозжечково-медуллярной щели справа; 8 – правый боковой выворот 4-го желудочка; 9 – удаленный узел опухоли из области правого бокового выворота 4-го желудочка

На рисунке 28 представлены данные контрольной МРТ головного мозга, выполненной через 2 дня после операции.

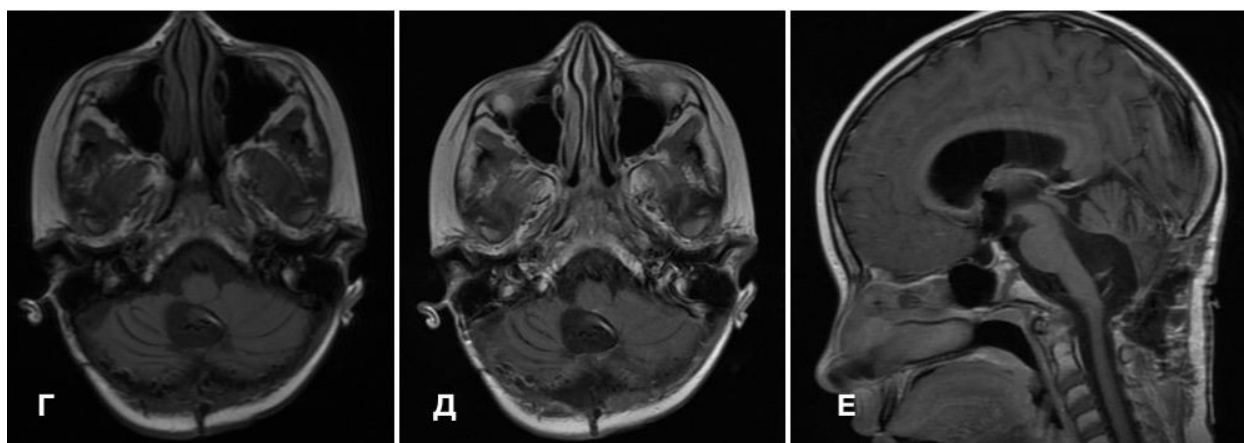


Рисунок 28 – Контрольное МРТ пациентки Ж., выполненное через 2 дня после операции. Г, Д – T1+Gad аксиальные МРТ; Е – T1+Gad сагиттальная МРТ

Наблюдение № 5. Пациент М., 5 лет. Диагноз: продолженный рост анапластической эпендимомы преимущественно стволочно-парастволовой локализации слева. Состояние после хирургического лечения от 21.12.2016, ВПШ от 23.12.2016 и ПХТ (НИТ-SKK).

Состояние на момент госпитализации относительно удовлетворительное. В неврологическом статусе: бульбарный синдром (поперхивается при приеме пищи, глоточные рефлексы слева отсутствуют, справа угнетены), мозжечковая атаксия. Данные дооперационной МРТ головного мозга представлены на рисунке 29.

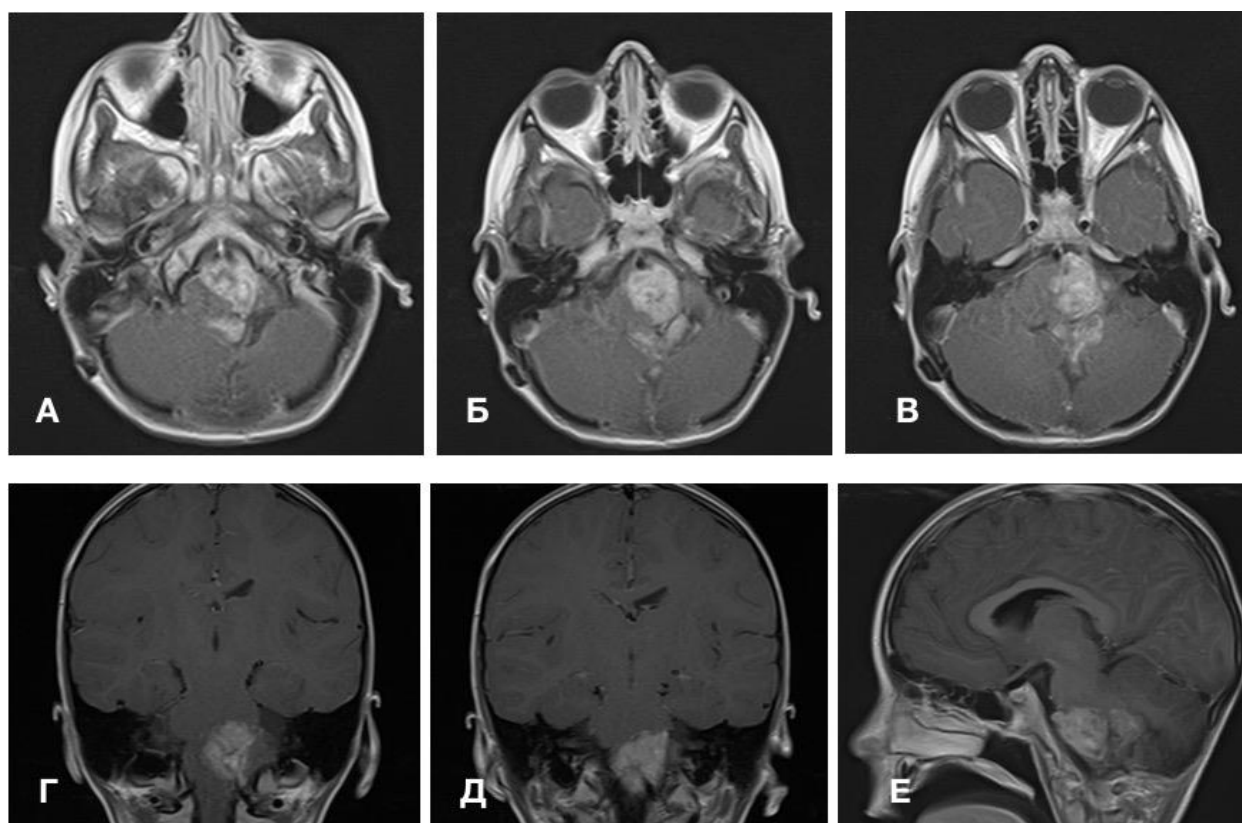


Рисунок 29 – Дооперационные МРТ пациента М. А–В – T1+Gad аксиальные МРТ;
Г, Д – T1+Gad коронарные МРТ

06.04.2017 проведена операция: удаление латеральной остаточной АЕ ЗЧЯ парастволовой локализации слева с МЕР-мониторингом. Этапы операции представлены на рисунке 30.

Ребенок выписан из стационара на 8-е сутки после операции. Состояние на момент выписки относительно удовлетворительное. Дыхание самостоятельное. Питание смешанное (самостоятельное + докармливается через назогастральный зонд). Передвигается по отделению самостоятельно. В неврологическом статусе: отрицательная динамика в виде нарастания бульбарного синдрома. В остальном на дооперационном уровне.

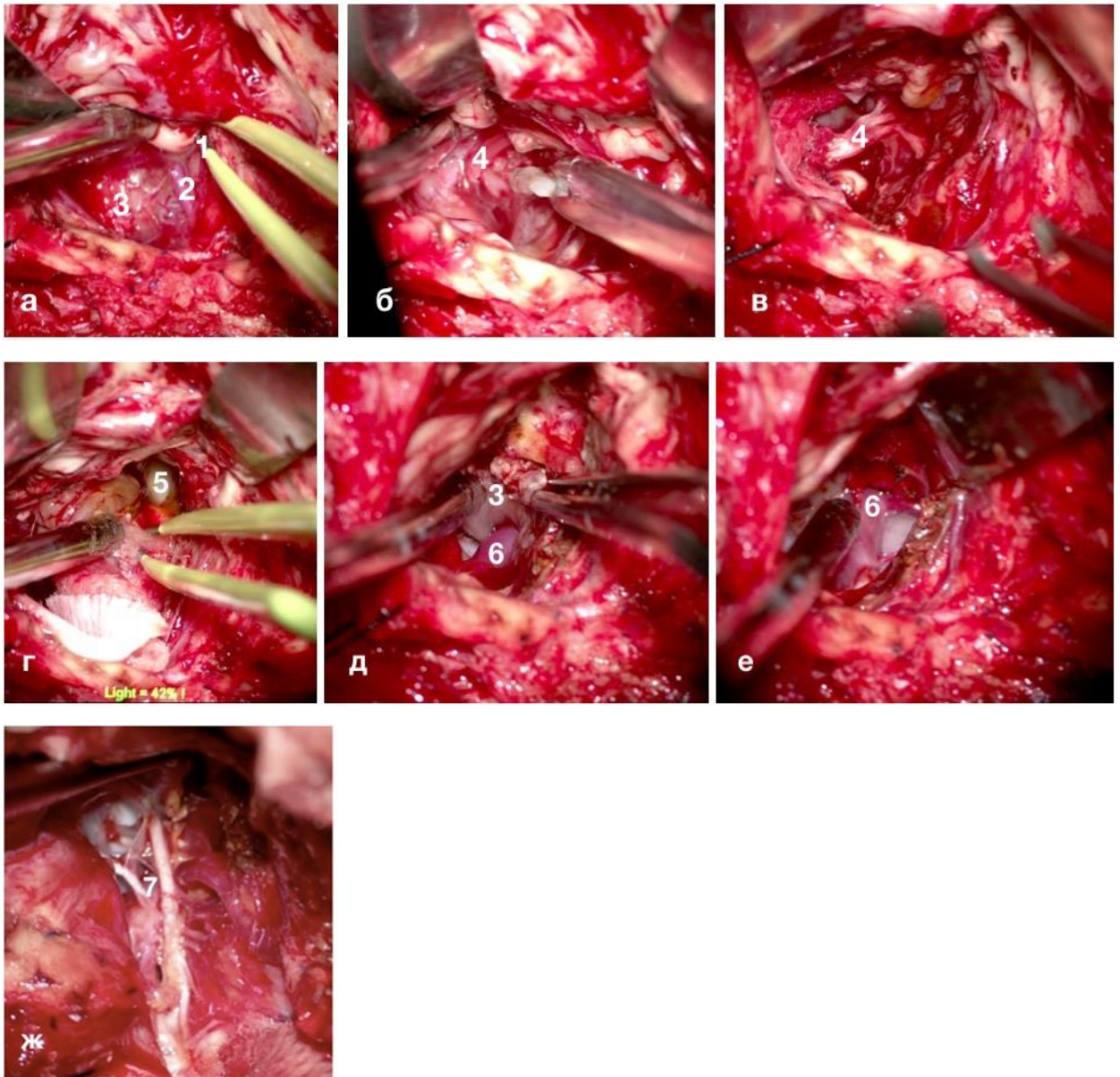


Рисунок 30 – Микрохирургические этапы операции пациента М. (ф-ж). 1 – мозжечково-медулярная щель; 2 – ЗНМА; 3 – опухоль; 4 – IX, X – ЧМН; 5 – вскрывшееся левое отверстие Luscka; 6 – базилярная артерия; 7 – бульбарная группа нервов и левая позвоночная артерия

На рисунке 31 представлены данные контрольной МРТ головного мозга, выполненной через 4 дня после операции.

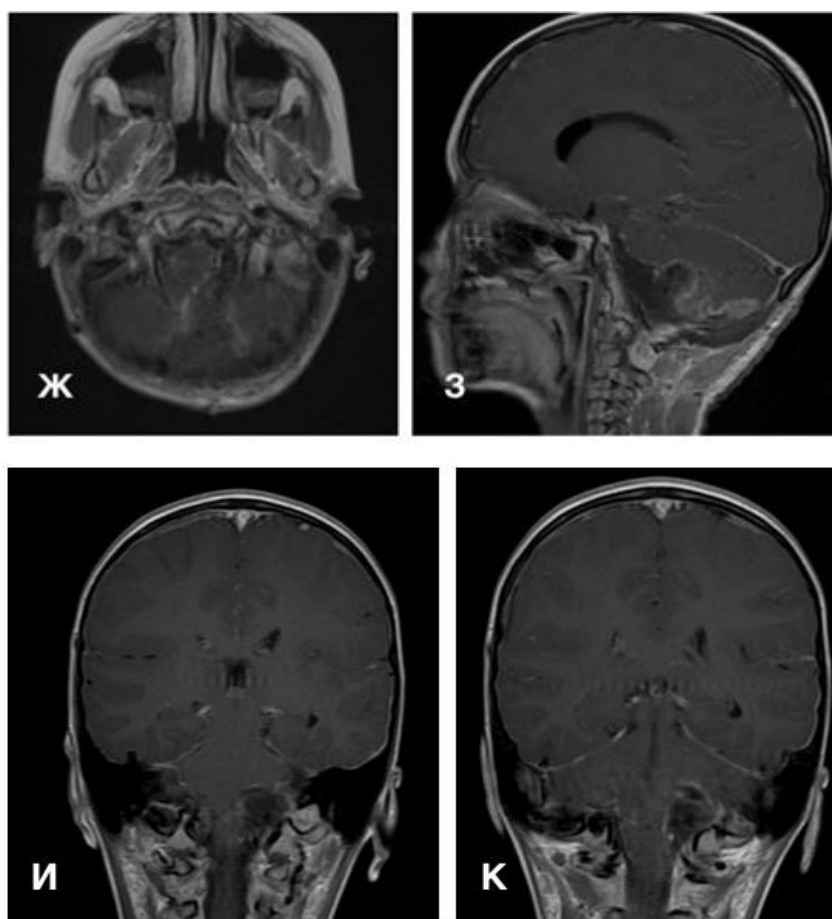


Рисунок 31 – Контрольная МРТ пациента М., выполненная через 4 дня после операции. Ж – T1+Gad аксиальная МРТ; З – T1+Gad сагиттальная МРТ; К – T1+Gad коронарная МРТ

3.4 Радикальность удаления опухоли

Радикальность операции оценивалась на основании протокола операции и по данным контрольной МРТ с контрастным усилением после операции. Предпочтение в определении степени радикальности операции отдавалось данным МРТ. На основании данных МРТ делался следующий вывод о радикальности удаления опухоли: радикальное удаление (РР) – данных за наличие остатков опухоли нет; почти радикальное удаление (ПРР) – имеется неоднородное накопление контрастного вещества по контурам ложа удаленной опухоли, при этом нет явных узлов накопления контрастного вещества, в заключении рентгенолога указывалась необходимость дифференцировки между наличием остатка опухоли и

реактивными послеоперационными изменениями; субтотальная резекция (СР) – достоверно имеется наличие остатков опухоли, отдельные узлы накопления контрастного вещества любого размера. Мы попытались сравнить полученные данные радикальности удаления опухолей в двух группах. Полученные данные приведены в общем виде в таблице 4.

Таблица 4 – Степень радикальности резекции в двух группах согласно протоколам операции и данным МРТ

	Радикальная резекция		Почти радикальная резекция		Субтотальная резекция	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
Протокол операции	81 (92,1%)	56 (91,8%)	3 (3,4%)	4 (6,6%)	4 (4,5%)	1 (1,6%)
Данные МРТ	70 (79,6%)	42 (68,8%)	11 (12,5%)	14 (22,9%)	7 (8%)	5 (8,5%)

Степень радикальности удаления опухолей высока в обеих группах и превышает 90%. Следует отметить тот факт, что радикальность немного ниже по данным МРТ. Это, на наш взгляд, связано с тем, что детям не всегда удавалось выполнить контрольную МРТ в течение первых 24–48 часов после операции, и зачастую она выполнялась гораздо позже. В результате этого реактивные изменения в зоне операции могли давать ложноположительный результат, свидетельствовавший о возможном наличии остатков опухоли, в результате чего преимущественно возросло количество пациентов с ПРР. Однако учитывая тот факт, что ПРР не влияет на ухудшение исхода и считается эффективной, мы объединили группы детей с РР и ПРР в одну как детей, прооперированных с высокой степенью радикальности.

Таким образом, РР+ПРР составила 92,1% и 91,7% для первой и второй групп. Статистических различий радикальности удаления между группами пациентов с повторными и первичными операциями согласно протоколам МРТ нет, $p=0,19310$ (Pearson Chi-square test).

3.5 Послеоперационный статус

Как и клинические проявления до операции, послеоперационные изменения были переведены в формализованный вид, всего выделено 13 пунктов. Отличием было то, что если в дооперационном статусе в качестве нулевого пункта обозначались пациенты с отсутствующей симптоматикой, то при оценке послеоперационного статуса - обозначалось либо улучшение состояния, либо отсутствие новых неврологических нарушений. Это важно, так как мы оцениваем и сравниваем группу детей с рецидивами опухоли, у которых имелись неврологические расстройства уже после первой операции, и ожидать их восстановления после удаления рецидива не приходится. Все остальные пункты были идентичны как для дооперационного статуса, так и для послеоперационного. Оценка развившихся ухудшений проводилась на момент выписки пациента из стационара. Изменения общего и неврологического статусов после операции в двух группах приведены на рисунке 32.

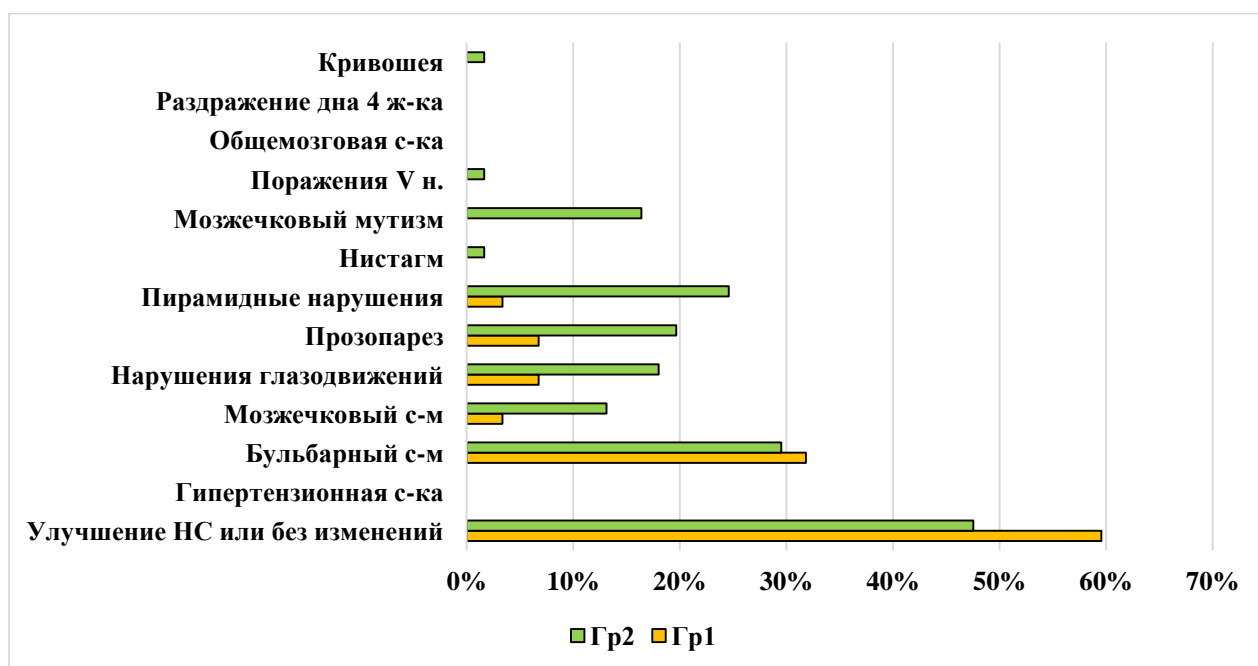


Рисунок 32 – Изменения общего и неврологического статусов после операции.

Группа 1 – пациенты с рецидивом злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ; группа 2 – дети с первичными злокачественными нейроэпителиальными опухолями ЗЧЯ. НС – неврологический статус

Послеоперационный статус для группы детей с рецидивами опухолей в большинстве случаев не изменился, либо стал лучше, если речь шла о контрольной группе пациентов.

Количество детей из 1-й группы, не имевших ухудшения неврологического статуса в сравнении с дооперационным уровнем или имевших улучшение состояния, составило 53 (59,6%) ребенка.

Во 2-ой группе имелось 29 (47,6%) детей, общее состояние которых и неврологический статус в частности имели положительную динамику и почти соответствовали норме.

Для детей с повторными операциями основными проявлениями ухудшения неврологического статуса были: нарастание/развитие бульбарного синдрома (31,8%), отмечалось также нарастание/развитие прозопареза (6,8%), усиление глазодвигательных нарушений (6,8%), мозжечковый синдром (3,4%) и пирамидные нарушения (3,4%). Отметим, что мозжечковый мутизм не развился ни в одном случае у пациентов с повторными операциями (мы не встречали в литературе описание подобного феномена).

У детей с первичными операциями отмечался полный регресс гипертензионной симптоматики, которая являлась ведущей до операции, бульбарные нарушения развились в 29,5% случаев. Другими ухудшениями являлись: пирамидные нарушения (24,6%), прозопарез (19,7%), глазодвигательные нарушения (18%), мозжечковая симптоматика (13,1%). Мозжечковый мутизм в группе детей, оперированных первично, возник в 16,4% случаев. Все остальные признаки либо не встречались, либо были очень редкими.

3.6 Послеоперационные осложнения и необходимость дополнительных вмешательств

Основным и самым угрожающим осложнением после удаления рецидива или первичной злокачественной нейроэпителиальной опухоли задней черепной ямки является развитие бульбарных нарушений. Данное нарушение может приводить к таким вторичным осложнениям, как аспирационная пневмония с последующим

развитием дыхательной недостаточности, что несет серьезную угрозу жизни пациентов. Опасными и жизнеугрожающими являются развитие (или сохранение) гидроцефалии, возникновение раневой ликвореи и менингита.

В частности, в группе пациентов с рецидивами в одном случае причиной смерти ребенка являлось развитие раневой ликвореи и, как следствие, менингоэнцефалита. В еще одном случае в результате бульбарных нарушений у ребенка развилась аспирационная пневмония, которая привела к выраженной дыхательной недостаточности, в результате чего, несмотря на все усилия, спасти пациента не удалось. Подробно все клинические случаи летальных исходов пациентов будут описаны в соответствующей главе.

В этой главе перед нами стоит задача оценить частоту возникновения осложнений и выяснить, имеется ли статистическая разница между рисками развития данных осложнений между группами пациентов с повторными и первичными операциями. Сравнивались такие показатели, как возникновение раневой ликвореи, менингита, персистирующей гидроцефалии. Также оценивалась необходимость в дополнительных манипуляциях для устранения данных осложнений, имплантация вентрикулоперитонеального шунта, ревизия послеоперационной раны, трахеостомия и зондовое кормление. Данные послеоперационных осложнений приведены в таблице 5.

В нашей работе относительно бульбарных нарушений были получены следующие данные: общее количество детей с бульбарными нарушениями в 1-й группе равнялось 28 (31,8%), во 2-й группе – 18 (29,5%). Детей, которые соответствовали I степени бульбарных нарушений, в 1-й группе было 7 (8%), во 2-й группе – 4 (6,6%). Статистически значимой разницы в группах 1 и 2 в отношении пациентов с первым типом бульбарных нарушений не получено, $p=0,7484$ (Chi-square (df=1)). Пациентов с бульбарными нарушениями II степени тяжести: в 1-й группе было 8 (9,1%), во 2-й группе – 9 (14,8%).

Таблица 5 – Послеоперационные осложнения, развившиеся в двух группах, и статистическая разница.

Осложнения	Группа 1	Группа 2	Статистическая разница
Необходимость в трахеостомии	13 (14,8%)	5 (8,2%)	p=0,30443
Питание (зонд/ из них зонд + самостоятельное)	18(20,5%)/ 5(5,7%)	13(21,3%)/0	p=0,17133
Необходимость в имплантации ВПШ	11 (12,5%)	9 (14,8%)	p=0,37172
Раневая ликворея	3 (3,4%)	1 (1,6%)	p=0,51105
Менингит	3 (3,4%)	1 (1,6%)	p=0,51105
Необходимость в трахеостомии	13 (14,8%)	5 (8,2%)	p=0,30443
Питание (зонд/ из них зонд + самостоятельное)	18(20,5%)/ 5(5,7%)	13(21,3%)/0	p=0,17133
Необходимость в имплантации ВПШ	11 (12,5%)	9 (14,8%)	p=0,37172
Раневая ликворея	3 (3,4%)	1 (1,6%)	p=0,51105
Менингит	3 (3,4%)	1 (1,6%)	p=0,51105

Статистически значимой разницы между пациентами из двух групп, имевших 2-й тип бульбарных нарушений, также не получено, p=0,2850 (Chi-square (df=1)).

Тяжелые бульбарные расстройства, пациенты с 3-й степенью бульбарных нарушений выявлялись в 13 (14,8%) случаях у пациентов из 1-й группы и в 5 (8,2%) случаях – у детей из 2-й группы. Относительно 3-й степени бульбарных нарушений среди детей из двух групп не отмечается статистически значимой разницы, p=0,2259 (Chi-square (df=1)). В общем виде данные относительно разности бульбарных нарушений в двух группах по степеням представлены на рисунке 33.

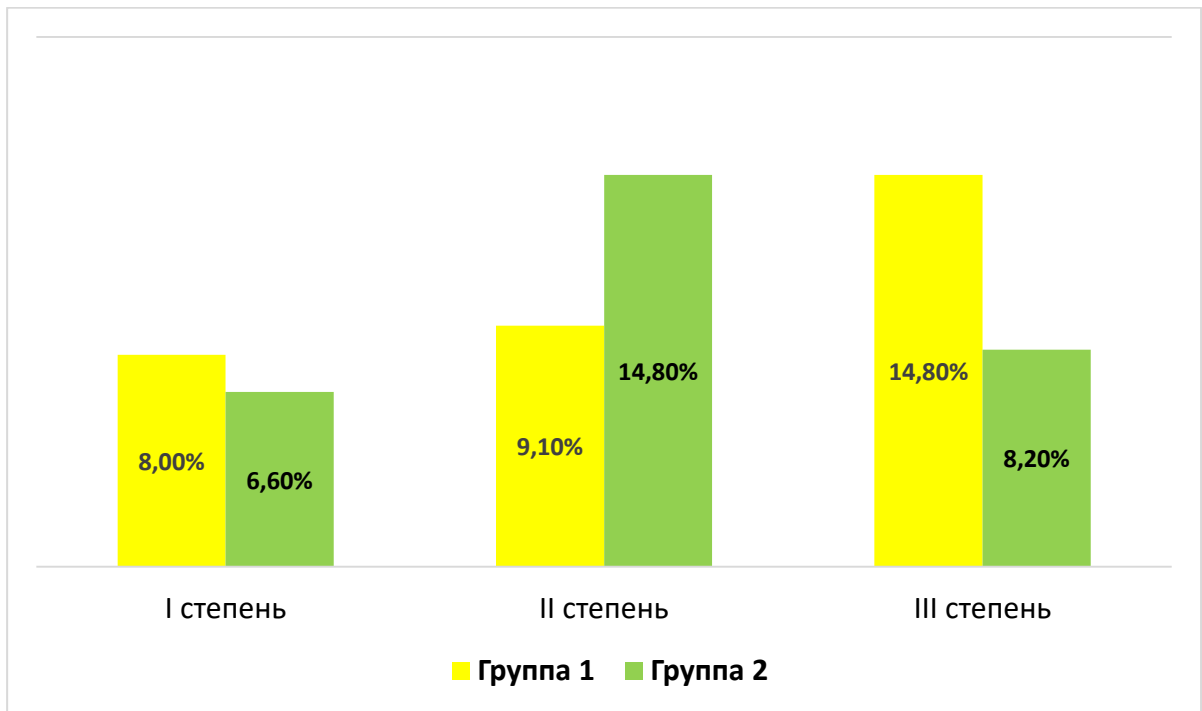


Рисунок 33 – Разделение пациентов по степеням бульбарных нарушений в группах 1 и 2. Группа 1 – пациенты с рецидивом злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ; группа 2 – дети с первичными злокачественными нейроэпителиальными опухолями ЗЧЯ

Необходимость в трахеостомии в группе пациентов с рецидивами возникла в 13 случаях (14,8%), в группе с первичными операциями – в 5 случаях (8,2%). Статистических различий в распределении частот между группами по этому фактору нет, $p=0,2259$ (Chi-square (df=1)). Зондовое кормление потребовалось 18 пациентам из 1-й группы (20,5%), также в этой группе имелись дети, которые имели смешанный тип кормления (ели самостоятельно, но недополученный объем пищи в связи с быстрым истощением дополнительно вводился через зонд), таких детей было 5 (5,7%). Необходимость в зондовом кормлении у пациентов из 2-й группы возникла в 13 случаях (21,3%). Детей со смешанным типом питания в группе детей с первичными операциями не было. По этому показателю также не имелось статистически значимых различий, $p=0,17133$ (Pearson Chi-square test).

Признаки гидроцефалии (сообщающейся) после операции в группе детей с рецидивами опухоли развились в 11 случаях (12,5%), что потребовало имплантации вентрикулоперитонеального шунта. Шунт до операции у детей из этой группы имелся в 12 случаях (13,6%). В группе детей с первичными операциями необходимость в имплантации шунтирующей системы возникла в 9 случаях (14,8%), шунт до операции имелся у 4 детей (6,6%). Статистических различий по данному фактору между группами не было, $p=0,37172$ (Pearson Chi-square test).

Раневая ликворея в 1-й группе пациентов встречалась в 3 случаях (3,4%), в одном случае потребовалась ревизия послеоперационной раны. При этом во всех случаях раневая ликворея не являлась следствием погрешностей зашивания операционной раны, причиной ее являлась развившаяся гидроцефалия и после установки ВПШ ликворея прекращалась. Во 2-й группе пациентов раневая ликворея возникла лишь в одном случае (1,6%), ребенку также был имплантирован шунт. Менингит у детей с рецидивами возник в трех случаях (3,4%), при этом он не всегда был ассоциирован с раневой ликвореей, в группе пациентов с первичными операциями менингит возник у одного ребенка (1,6%). Статистических отличий между группами пациентов по развитию раневой ликвореи и менингита не получено, $p=0,51105$ (Pearson Chi-square test).

Возможно, такой низкий процент раневой ликвореи у детей с повторными операциями можно объяснить тем, что при зашивании оболочки всегда использовались различные герметики (фибрин-тромбиновый клей и/или Тахокомб).

3.7 Течение госпитализации и ее сроки

Практика работы нашего отделения такова, что пациент выписывается домой или направляется в другой стационар для прохождения лечения сразу, как только решены все «хирургические вопросы». Поэтому исключается «нецелевое» нахождение пациента в хирургическом стационаре. В связи с этим мы с высокой степенью достоверности можем судить о тяжести состояния пациента по срокам

его нахождения в реанимации и по послеоперационному койко-дню. Мы отдельно проанализировали три показателя: общее количество койко-дней нахождения в стационаре, послеоперационный койко-день и количество койко-дней, проведенных в реанимации. Показатели были проанализированы для двух групп.

Данные, полученные в ходе статистического анализа показателей койко-дней в двух группах пациентов, приведены в таблице 6. Для выявления статистической значимости использовался Fisher exact test.

Таблица 6 – Значения количества койко-дней для двух групп пациентов

	Среднее	SD	Мин	Макс	Q25	Медиана	Q75
Общее количество КД							
Группа 1	14,30	10,15	2	56	7	11	17
Группа 2	12,77	7,07	4	40	8	11	15
Количество КД после операции							
Группа 1	11,00	9,36	1	55	6	8	13
Группа 2	11,13	6,87	3	39	7	9	14
Количество КД в реанимации							
Группа 1	3,09	5,16	0	23	1	1	2
Группа 2	1,80	2,29	1	13	1	1	1

В графическом виде анализируемые значения количество койко-дней в двух группах детей представлены на рисунках 34-36.

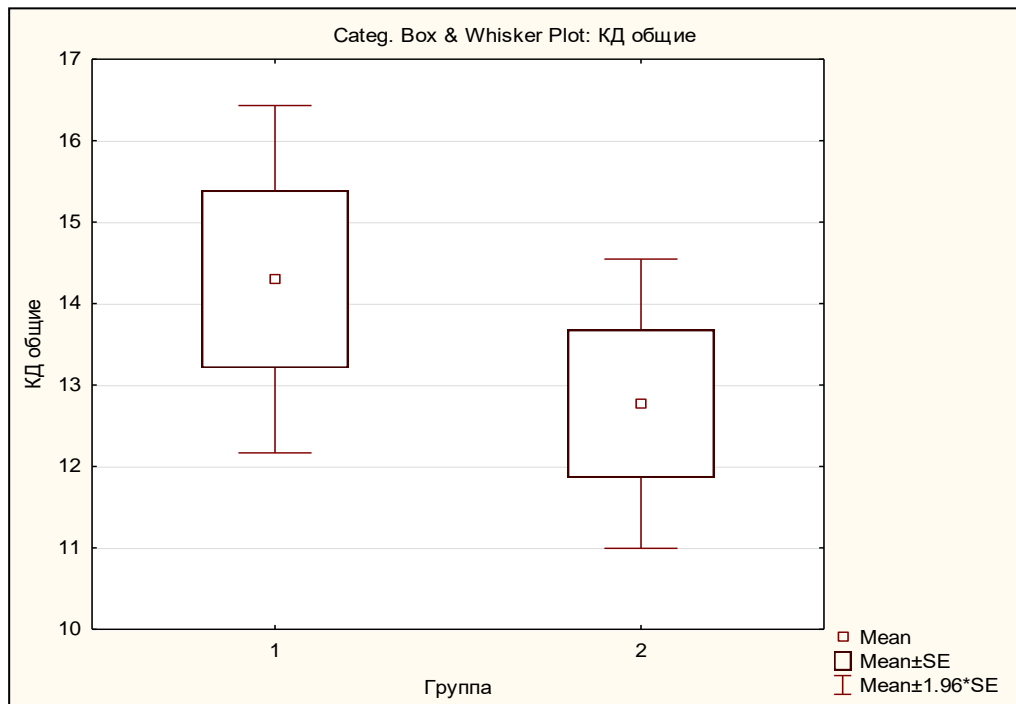


Рисунок 34 – Различия средних значений общего КД у детей из групп I и II.

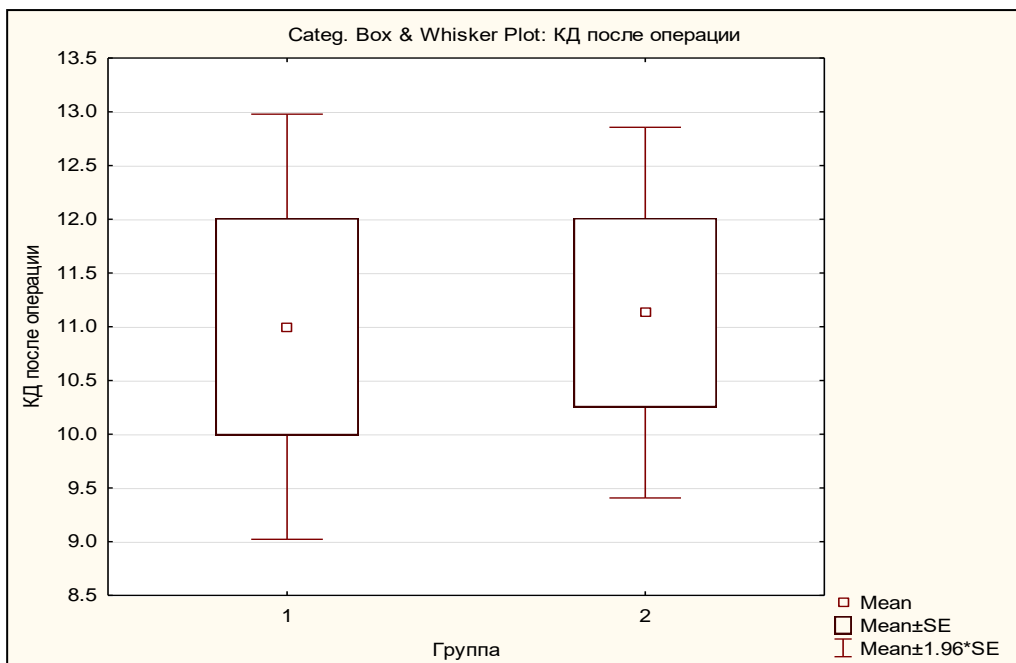


Рисунок 35 – Различия средних значений послеоперационного КД у детей из групп I и II

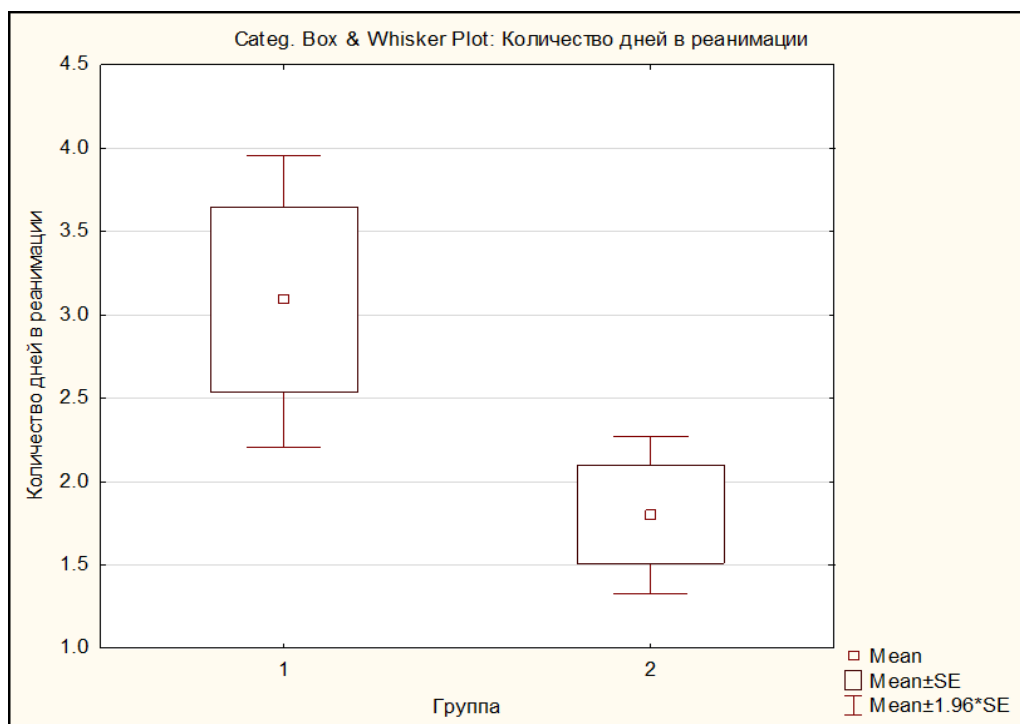


Рисунок 36 – Различия средних значений КД проведенных в реанимации у детей из групп I и II

Средний общий КД в группе I (повторные операции) равен $14,4 \pm 10,15$ (мин=2 дня; макс=56 дней). В группе II (первичные операции) данный показатель соответствовал: средний общий КД= $12,8 \pm 7,1$; (мин=4 дня; макс=40 дней). Статистически значимая разница между группами с первичными и повторными операциями по количеству дней госпитализации не получена, $p=0,311598$ (Fisher exact test).

Средний послеоперационный КД в группе I (повторные операции) равен $11 \pm 9,36$ (мин=1 день; макс=55 дней). Для группы II (первичные операции) данные показатели соответствовали: средний послеоперационный КД $11,1 \pm 6,87$ (мин=3 дня; макс=39 дней). Разница между двумя группами по количеству послеоперационных КД являлась статистически незначимой, $p=0,925991$ (Fisher exact test).

Средний реанимационный КД для детей из группы I составил $3,9 \pm 5,16$ дней (мин=0 дней; макс=23 дня). В группе II (первичные операции) средний

реанимационный КД составил $1,8 \pm 2,29$ дней (мин=1 день; макс=13 дней). Статистической разницы между первичными и повторными пациентами в количестве реанимационного КД нет, $p=0,069764$ (Fisher exact test).

3.8 Статистически значимые отличия в группах

В ходе анализа материала мы получили два статистически значимых отличия между группами. Статистические отличия касались возраста и гистологии. Кривые распределения в группах по возрасту уже приводились в главе 2. Здесь приведем только данные статистического анализа. Средний возраст детей в группе повторных операций составил $4 \pm 2,9$ года, в контрольной группе этот показатель равнялся $6,4 \pm 3,8$ года. Возрастные отличия в двух группах были статистически значимыми, $p=0,00002$ (T-test for Dependent Samples, $p < 0,05$). Это означает, что дети в группе пациентов с рецидивами опухолей были младше детей с первично выявленными опухолями. Подробные статистические расчеты представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Статистический анализ групп 1 и 2 на основании возрастных данных.

Group 1 vs. Group 2	T-test for Independent Samples (Пол-Возраст) Note: Variables were treated as independent samples								
	Mean Group 1	Mean Group 2	t-value	df	p	Valid N Group 1	Valid N Group 2	Std. Dev. Group 1	Std. Dev. Group 2
Возраст_Гр1 vs. Возраст_Гр2	4.04725	6.44225	-4.32442	147	0.00002	88	61	2.9345	3.8194

Возрастные различия в графическом виде представлены на рисунке 37. На этом графике достаточно явно отражены значительные различия в средних значениях возраста детей в двух группах.

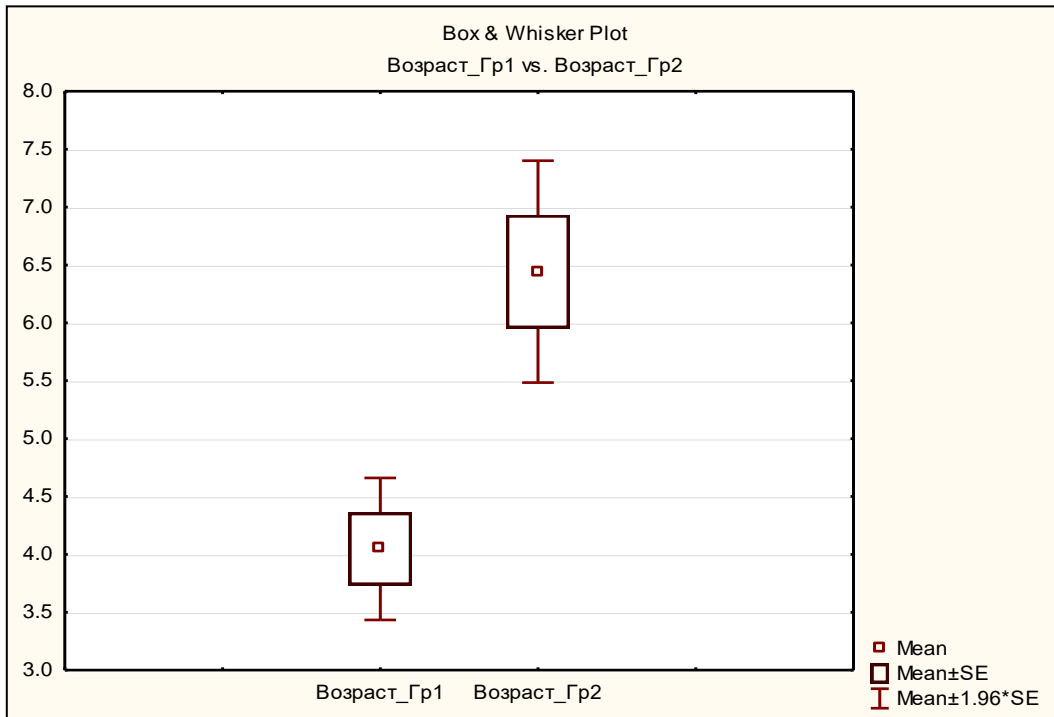


Рисунок 37 – Дисперсия средних значений возраста в группе детей с рецидивами и первичными опухолями. Гр1 – пациенты с повторными операциями; Гр2 – пациенты с первичными операциями

Что касается гистологических различий в двух группах, то они также значительно отличаются друг от друга. В 1-й группе, как и предполагалось, чаще встречаются пациенты с анапластической эпендимомой, нежели пациенты с медуллобластомами; в группе детей с первичными опухолями ситуация прямо противоположна. Количество пациентов с гистологически подтвержденной анапластической эпендимомой в 1-й группе составило 64 (72,8%) ребенка, детей с медуллобластомой было 24 (27,3%). Во 2-й группе гистологически медуллобластома подтверждена у 44 (72,1,7%) пациентов, анапластическая эпендимома – у 17 (27,9%) детей (рисунок 38). Гистологические различия в группах также были статистически значимыми, $p=0,00001$ (Pearson Chi-square).

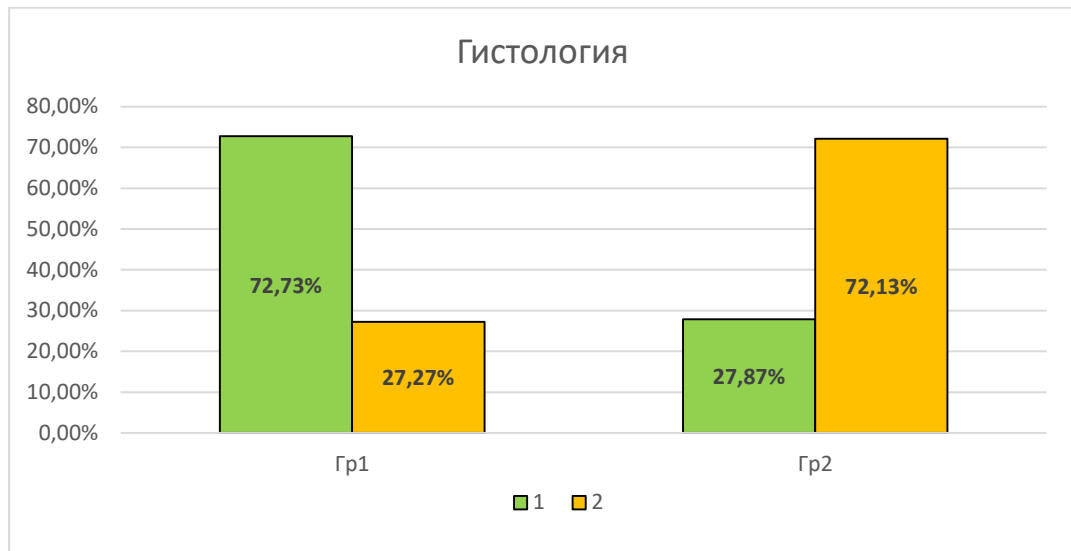


Рисунок 38 – Распределение гистологии в группах. Гр1 – пациенты с повторными операциями; Гр2 – пациенты с первичными операциями. 1 – анапластическая эпендимома; 2 – медуллобластома

Эти различия в группах вполне объяснимы. Учитывая то, что анапластическая эпендимома является опухолью более раннего возраста, чем медуллобластома (около 50% всех эпендимом детского возраста диагностируются у детей младше 5 лет), в результате чего имеются возрастные ограничения применения ЛТ, которая является основным эффективным методом адьювантной терапии, также латеральное расположение эпендимом ЗЧЯ относительно ствола головного мозга и распространение в мосто-мозжечковую и препонтинную цистерны значительно усложняют удаление опухоли, в результате чего достижение РР происходит в меньшем количестве случаев. Все перечисленные факторы способствуют возникновению ранних рецидивов у детей с анапластическими эпендимомами.

Еще одной характерной особенностью эпендимом является то, что они склонны рецидивировать в месте первичного роста опухоли и редко дают метастазы.

Что касается медуллобластом, то это наиболее распространенная опухоль детского возраста, при этом она встречается у детей более старшей группы, нежели

при эпендимомах (медиана возраста равна 6 годам), а рецидивы опухоли редко являются локальными и чаще носят диссеминированный характер.

Все это и приводят к таким возрастным и гистологическим отличиям в группах детей с рецидивами и первично диагностированными злокачественными нейроэпителиальными опухолями ЗЧЯ.

3.9 Оценка функционального статуса детей с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ в проспективной группе детей

После того как данная работа была запланирована и утверждена на Ученом совете нашего Центра, в протоколе проспективного набора группы детей с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ родителям предлагалось оценить функциональный статус детей на момент госпитализации и на момент выписки. Для этого использовалась стандартизованная шкала оценки функционального статуса Лански (Lansky) (Приложение 1).

Данная шкала состоит из 11 пунктов, от 0 до 100, с шагом в 10 единиц. Значение «0» соответствует крайней степени тяжести состояния ребенка (он никак не реагирует на внешние раздражители), а 100 баллам соответствует нормальная активность ребенка с отсутствием симптомов заболевания.

Всего такую оценку нам удалось получить для 29 детей. Средний балл по шкале Лански (Lansky) до операции равнялся $85,1 \pm 10,6$, после операции средний балл был равен $74,4 \pm 21,9$. Оценка функционального статуса по шкале Lansky у детей до операции и на момент выписки из стационара статистически значимо различались, $p=0,000433$ (T-test for Dependent Samples, $p<0,05$). Визуально данные представлены на рисунке 39.

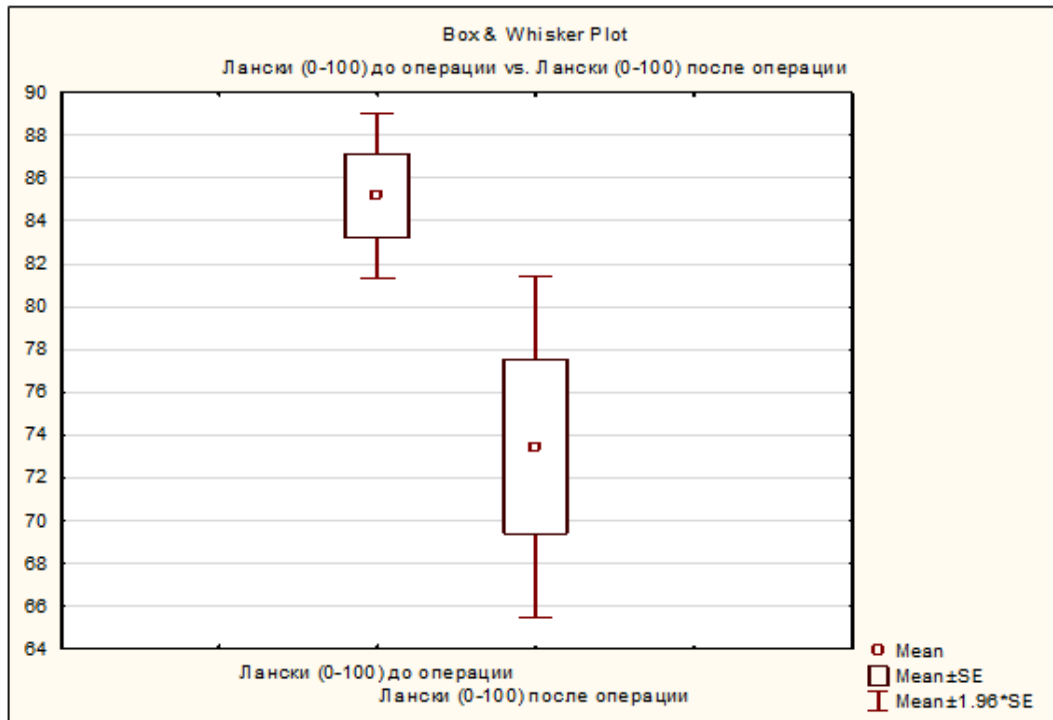


Рисунок 39 – Различия средних значений функционального статуса, оцененного по шкале Лански (Lansky) до операции и на момент выписки пациентов из стационара

Как видно из графика, функциональный статус после операции в значительной степени снижался. При этом причиной такой более низкой оценки после операции не всегда являлись неврологические расстройства. В большинстве случаев оценка родителей снижалась за счет астенических проявлений в раннем послеоперационном периоде. Минимальный балл равнялся 40, что соответствует преимущественному нахождению ребенка в кровати, который редко принимает участие в играх.

3.10 Исходы госпитализации

Как указывалась выше, мы разделили пациентов на 4 группы исходов. **Первый исход** – пациенты с высоким функциональным статусом, с минимальными/отсутствующими проявлениями заболевания. Пациенты, включенные в первый исход, либо не имели никакой очаговой симптоматики на

момент выписки, либо имели высокий уровень функционального статуса, который соответствовал дооперационному уровню, если речь шла о пациентах из группы детей с рецидивами опухолей, у которых уже до госпитализации имелись неврологические нарушения, связанные с первичными операциями.

Второй исход включал в себя детей, у которых имелись ухудшения в неврологическом статусе, но эти ухудшения не являлись критическими и не снижали уровень общего функционального статуса. У детей могли обнаруживаться такие изменения, как легкий прозопарез, легкая пирамидная и мозжечковая недостаточности, легкий бульбарный синдром (пациенты принимали пищу самостоятельно, 1-й тип бульбарных нарушений). Обязательным являлось отсутствие необходимости в дополнительном уходе, связанном с этими нарушениями.

Третий исход – дети со значительным ухудшением неврологического и функционального статусов, требующие постоянного дополнительного ухода и посторонней помощи. Им соответствовали все лежащие пациенты, пациенты с трахеостомами, все пациенты на зондовом питании, а также дети, которые требовали постоянного наблюдения и ухода.

Четвертый исход включал в себя пациентов, умерших в период госпитализации (в раннем послеоперационном периоде).

Большинство пациентов из групп I и II соответствовали первому исходу. Среди пациентов, оперированных повторно по поводу рецидива/прогрессии злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ, первому исходу соответствовали 59 детей (67,05%); среди детей, оперированных первично, данному типу исхода соответствовали 29 (47,54%) детей. Второму исходу соответствовали 8 (9,09%) детей, оперированных повторно, и 16 (26,23%) детей, оперированных по поводу первично выявленной опухоли ЗЧЯ. В группу с третьим исходом вошли 18 (20,45%) детей из группы I и 16 (26,23%) детей из группы II. Детей с четвертым исходом в группе с повторными операциями было трое (3,41%). В группе детей с первичными операциями летальных исходов не было. Распределение детей по группам представлено на рисунке 40.

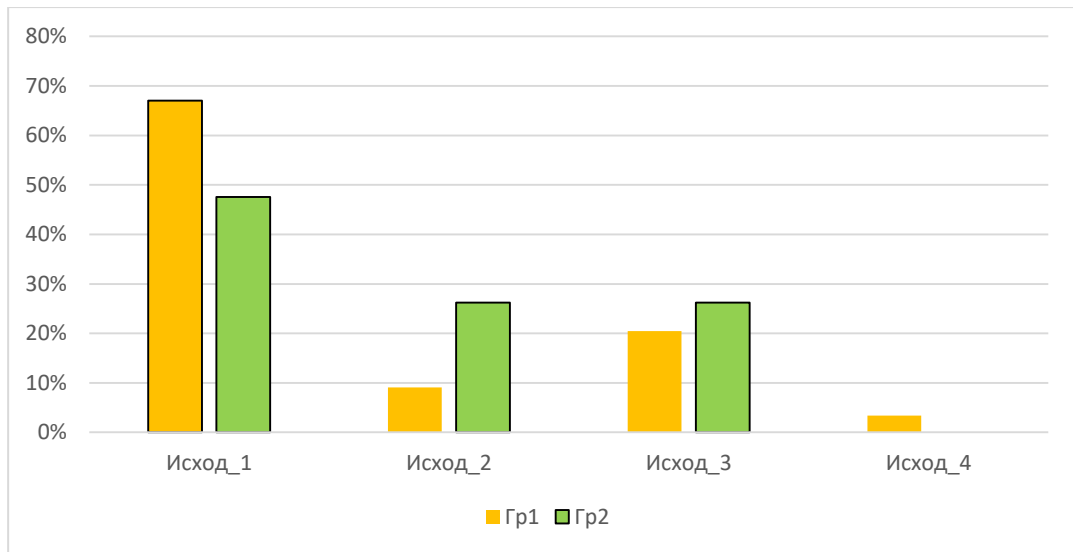


Рисунок 40 – Соотношение исходов между группами детей с первичными и повторными операциями в области ЗЧЯ. Группа 1 – пациенты с повторными операциями; группа 2 – пациенты с первичными операциями

Пациентов из первой и второй групп исходов, учитывая высокий функциональный статус, отсутствие необходимости в дополнительных манипуляциях и осуществления ухода за пациентами, мы объединили в одну группу как пациентов с хорошим исходом госпитализации. Пациентов из третьей и четвертой группы на основании относительно тяжелого состояния, низкого уровня функционального статуса и необходимости осуществления постоянного ухода за детьми, либо летального исхода, мы объединили в одну группу как пациентов с плохим исходом. Таким образом, среди детей, оперированных повторно, хорошему (первый - второй) исходу соответствовали 67 (76,1%) пациентов, плохому (третий-четвертый) исходу – 21 (23,9%); среди первично оперированных детей хорошему исходу соответствовали 45 (73,8%), плохому – 16 (26,2%). Статистической разницы в исходах между повторно и первично оперированными детьми не получено, $p=0,7424$ (Chi-square test). Это означает, что риск плохого исхода (грубые неврологические и функциональные расстройства) после повторных операций у пациентов с рецидивами злокачественных

нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ не выше такого же риска у детей, оперированных первично.

3.11 Анализ клинических случаев с летальным исходом в раннем послеоперационном периоде

Наблюдение № 6. Пациентка Т., 9 лет. Госпитализирована в Центр 02.06.2008. *Диагноз:* Продолженный рост парастволовой анапластической эпендимомы справа. *Анамнез заболевания:* симптомы заболевания проявились в июне 2004 г. В августе того же года, после выполненной нейровизуализации, диагностирована опухоль задней черепной ямки с признаками окклюзионной гидроцефалии. 12.08.2004 девочке по месту жительства выполнена операция: субтотальное удаление опухоли 4-го желудочка. Гистологическое заключение: анапластическая эпендимома. Далее ребенок получил курс лучевой и полихимиотерапии. Через три года после первой операции у ребенка возникло очередное ухудшение состояния. По данным МРТ головного мозга с КУ: выявляется продолженный рост опухоли. По месту жительства выполнена повторная операция: субтотальное удаление анапластической эпендимомы (продолженный рост опухоли) 4-го желудочка. После операции состояние ребенка улучшилось. Специализированной терапии не получала. В мае 2008 г. у девочки отмечается резкое ухудшение состояния, появились выраженная головная боль, тошнота, рвота. Из неврологической симптоматики дополнительно появился парез VI нерва справа, правосторонний прозопарез, левосторонний гемипарез. Выполнена МРТ головного мозга, на которой выявляется значительная прогрессия опухоли с распространением в правый мостомозжечковый угол.

Состояние на момент госпитализации оценивается как очень тяжелое. В неврологическом статусе: гипестезия правой половины лица, сходящееся косоглазие за счет правого глаза, правосторонний прозопарез, гипоакузия справа, девиация языка вправо, выраженный бульбарный синдром (поперхивается при приеме жидкой пищи), левосторонний латероколлис, правосторонний гемипарез до 4 баллов, положительный синдром Бабинского справа, мозжечковая атаксия.

05.06.2008 ребенку выполнена операция: удаление парастволового узла анапластической эпендимомы ЗЧЯ справа (продолженный рост).

После операции ребенок курировался в отделении реанимации. В раннем послеоперационном периоде диагностирован правосторонний пневмоторакс (осложнение вследствие постановки подключичного катетера). В плевральную полость установлена дренажная система по Бюллау. В течение суток пневмоторакс разрешился, после чего дренаж из плевральной полости удален. В неврологическом статусе отмечалось нарастание бульбарных расстройств, это потребовало пролонгирования ИВЛ. В последующем ребенку наложена трахеостома. Общее состояние оставалось тяжелым, но ребенок находился в сознании и мог выполнять минимальные двигательные инструкции. НВД был удален на 10-е сутки. Анализ ликвора без признаков воспаления. Признаков внутричерепной гипертензии не отмечалось. Спустя несколько дней развилась раневая ликворея, что потребовало наложения вторичных швов. На 18-е сутки после операции состояние ребенка стало ухудшаться, появилась ригидность затылочных мышц, подъем температуры тела в течение суток до уровня 38°C. В анализе ликвора признаки гнойного менингита: цитоз 1600/3, нейтрофилов 100%. Антибактериальная терапия скорректирована. На 20-е сутки состояние пациентки резко ухудшилось, отмечается угнетение состояния до уровня комы II, появилась анизокория D>S, фотореакция отсутствует. По экстренным показаниям выполнена КТ головного мозга. На КТ выявляются признаки кровоизлияния в ствол головного мозга. В дальнейшем состояние ребенка прогрессивно ухудшалось. Развились неуправляемые гемодинамические нарушения, что в последующем привело к остановке сердца. Реанимационные мероприятия не принесли успеха. Смерть констатирована на 20-е сутки после удаления опухоли.

Патологоанатомическое заключение: непосредственной причиной смерти явился базальный менингоэнцефалит.

Нативные рентгенологические данные не сохранились.

Наблюдение № 7. Пациент Х., 5 лет. Госпитализирован в Центр 27.06.2016.
Диагноз: продолженный рост анапластической эпендимомы задней черепной ямки.
Состояние после удаления опухоли от 19.07.12, ПХТ, ЛТ и стереотаксической радиохирургии на аппарате Гамма-нож 11.02.14.

Анамнез заболевания: с июня 2012 г. у ребенка появилась гипертензионная симптоматика (головная боль, вялость, сонливость, тошнота и рвота). Обследован по месту жительства. Выполнена МРТ головного мозга: выявляется большая опухоль 4-го желудочка, окклюзионная тривентрикулярная гидроцефалия. 19.07.2012 по месту жительства ребенку выполнена операция: удаление опухоли червя мозжечка и 4-го желудочка. На контрольных МРТ признаков остаточной опухоли нет. Гистология: анапластическая эпендимома. Ребенку назначен курс ПХТ по протоколу НИТ-SKK-2000. На контрольных МРТ-исследованиях от февраля 2013 г. обнаружен локальный рецидив в области каудальных отделов ствола головного мозга. Далее пациент получал курсы поддерживающей МХТ. В январе 2014 г. у ребенка диагностирован локальный рецидив опухоли. В феврале 2014 г. ребенок подвергся стереотаксическому радиохирургическому лечению на установке Гамма-нож. Через полгода прогрессия заболевания. В октябре 2014 г. повторно оперирован в Германии: удаление рецидива анапластической эпендимомы задней черепной ямки. Далее ребенку осуществлялась поддерживающая химиотерапия. За месяц до госпитализации в наш Центр состояние ребенка стало прогрессивно ухудшаться. Выполнена МРТ головного мозга: рецидив анапластической эпендимомы, проявлявшийся локальным рецидивом опухоли в области левого ММУ с распространением через большое затылочное отверстие в спинальное субарахноидальное пространство до уровня С3 позвонка. Данные дооперационной МРТ представлены на рисунке 41.

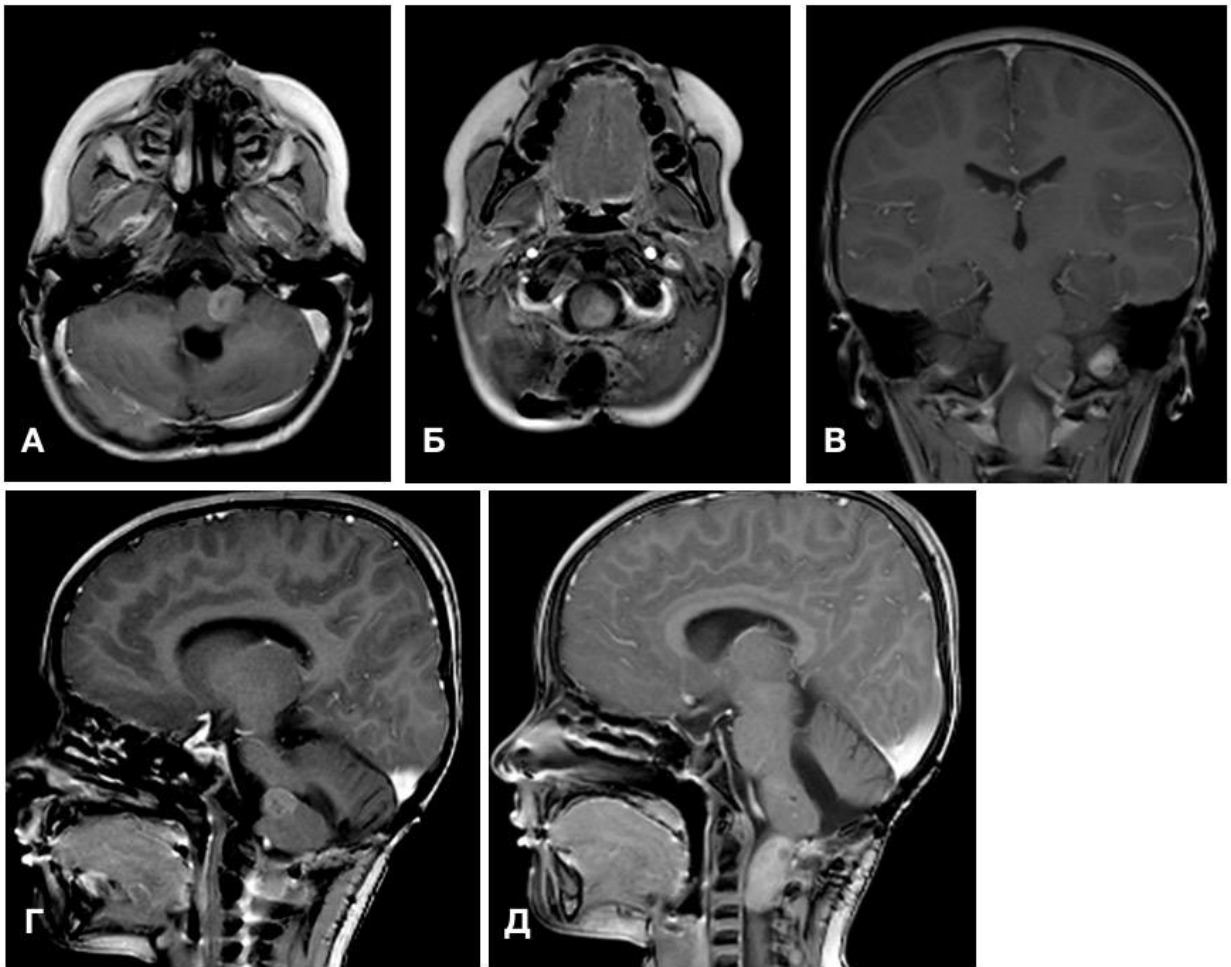


Рисунок 41 – Данные дооперационной МРТ пациента Х. А, Б – T1+Gad аксиальные МРТ; В – T1+Gad коронарная МРТ; Г, Д – T1+Gad сагиттальные МРТ; Г – T1+Gad коронарная МРТ

Состояние ребенка на момент госпитализации оценивается как тяжелое. Мальчик вялый, адинамичный, неохотно вступает в контакт. Неврологический статус: правосторонний легкий прозопарез, бульбарный синдром (левая половина мягкого нёба провисает, глоточные рефлексы слева отсутствуют), спастический тетрапарез 3–4 балла (ребенок самостоятельно не ходит), положительный синдром Бабинского с двух сторон, менингеальных знаков нет.

27.06.2016 ребенку выполнена операция: удаление рецидивной анапластической эпендимомы перимедулярной цистерны и спинномозгового канала на уровне С1-3 с МЕР-мониторингом. Данные послеоперационной контрольной КТ головного мозга приведены на рисунке 42.



Рисунок 42 – Данные послеоперационной КТ головного мозга пациента Х., выполненной в первые сутки после операции

После операции пациент находился в отделении реанимации. В неврологическом статусе: уровень сознания оглушения, нарастание бульбарного синдрома (не реагирует на интубационную трубку, обильная саливация), глубокий тетрапарез. На 4-е сутки ребенку выполнена трахеостомия. На 7-е сутки состояние ребенка отмечено как стабильное, дыхание самостоятельное через трахеостомическую трубку. Ребенок был переведен из реанимации в клиническое отделение. На 9-е сутки у ребенка появились элементы дыхательной недостаточности. На Rn-грамме органов грудной клетки: правосторонняя нижнедолевая пневмония. Со временем, несмотря на антибактериальную терапию, дыхательная недостаточность нарастала. Это потребовало перевода ребенка в отделение реанимации с подключением его к аппарату ИВЛ. Далее, несмотря на проводимую интенсивную антибактериальную терапию, дыхательная недостаточность прогрессивно нарастала. Появились признаки септицемии. На 26-е сутки после операции у ребенка к выраженным дыхательным расстройствам добавилась острая почечная и сердечно-сосудистая недостаточности. На 28-е сутки на фоне выраженной полиорганной недостаточности у ребенка произошла остановка сердца. Реанимационные мероприятия были неэффективны. Констатирована биологическая смерть.

От проведения патологоанатомической экспертизы родственники отказались.

Причина смерти: полиорганная недостаточность – Острый респираторный дистресс-синдром; острая почечная недостаточность; острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Наблюдение № 8. Пациент Б., 4 года. Госпитализирован в Центр 05.04.2017. *Диагноз:* локальный рецидив анапластической эпендимомы 4-го желудочка. Состояние после многократного удаления опухоли, адъювантной химио- и лучевой терапии.

Анамнез заболевания: с июня 2014 г. ребенка беспокоит головная боль с тошнотой и рвотой. Длительно лечились у гастроэнтеролога. В сентябре 2014 г. выполнена МРТ головы: выявляется объемное образование 4-го желудочка с распространением в спинномозговой канал до уровня С2 позвонка, окклюзионная гидроцефалия. 29.09.2014 по месту жительства ребенку выполнена операция: удаление опухоли червя мозжечка, 4-го желудочка и краниовертебрального перехода до уровня С2. Гистологическое заключение: анапластическая эпендимома. По данным МРТ опухоль удалена тотально. После операции лечился у онколога. Получал МХТ по протоколу НИТ-SKK. 19.02.2015. на очередной МРТ головного мозга у ребенка выявлен локальный рецидив в области дна 4-го желудочка. Прошел курс ЛТ. После пройденной ЛТ отмечается прогрессия заболевания. Дважды оперирован в нашем Центре по поводу локального рецидива опухоли. На всех послеоперационных контрольных МРТ остатков опухоли не обнаруживалось. После последней операции получал курс МХТ (темодал). На очередной контрольной МРТ ЦНС от 14.03.2017: выявляется локальный рецидив опухоли 4-го желудочка, окклюзионная гидроцефалия (Рисунок 43).

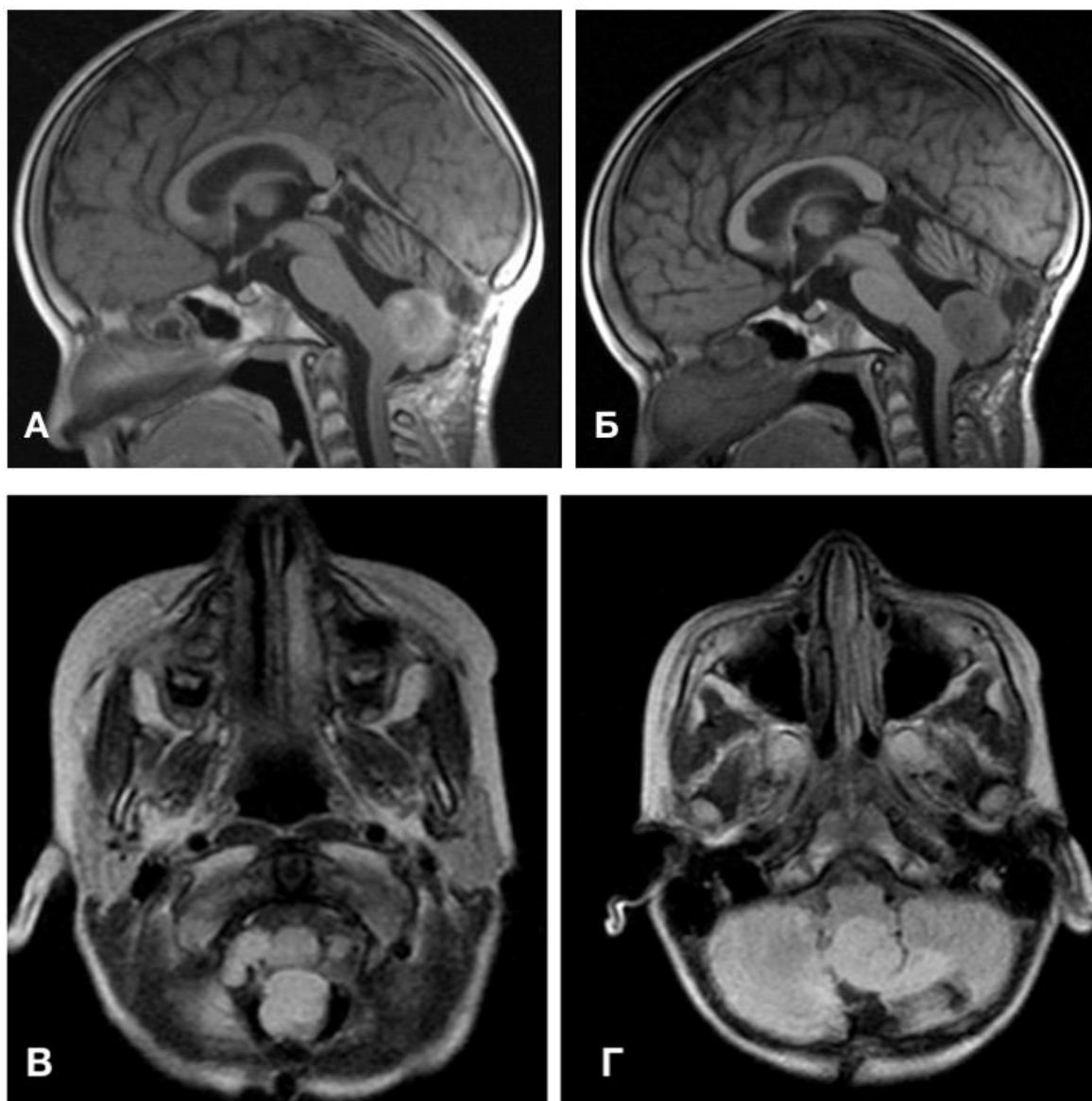


Рисунок 43 – Данные дооперационной МРТ головного мозга пациента Б.
 А – T1+Gad сагиттальная МРТ; Б – T1 сагиттальная МРТ; В – T2 аксиальная МРТ;
 Г – T2 аксиальная МРТ

Состояние на момент госпитализации относительно удовлетворительное. Основным клиническим проявлением является гипертензионная симптоматика, характеризующаяся головной болью, тошнотой, периодически возникающей рвотой и атаксией.

06.04.2017 выполнена операция: удаление рецидивной анапластической эпендимомы 4-го желудочка с МЕР мониторингом (лежа).

Ход операции представлен на рисунке 44.

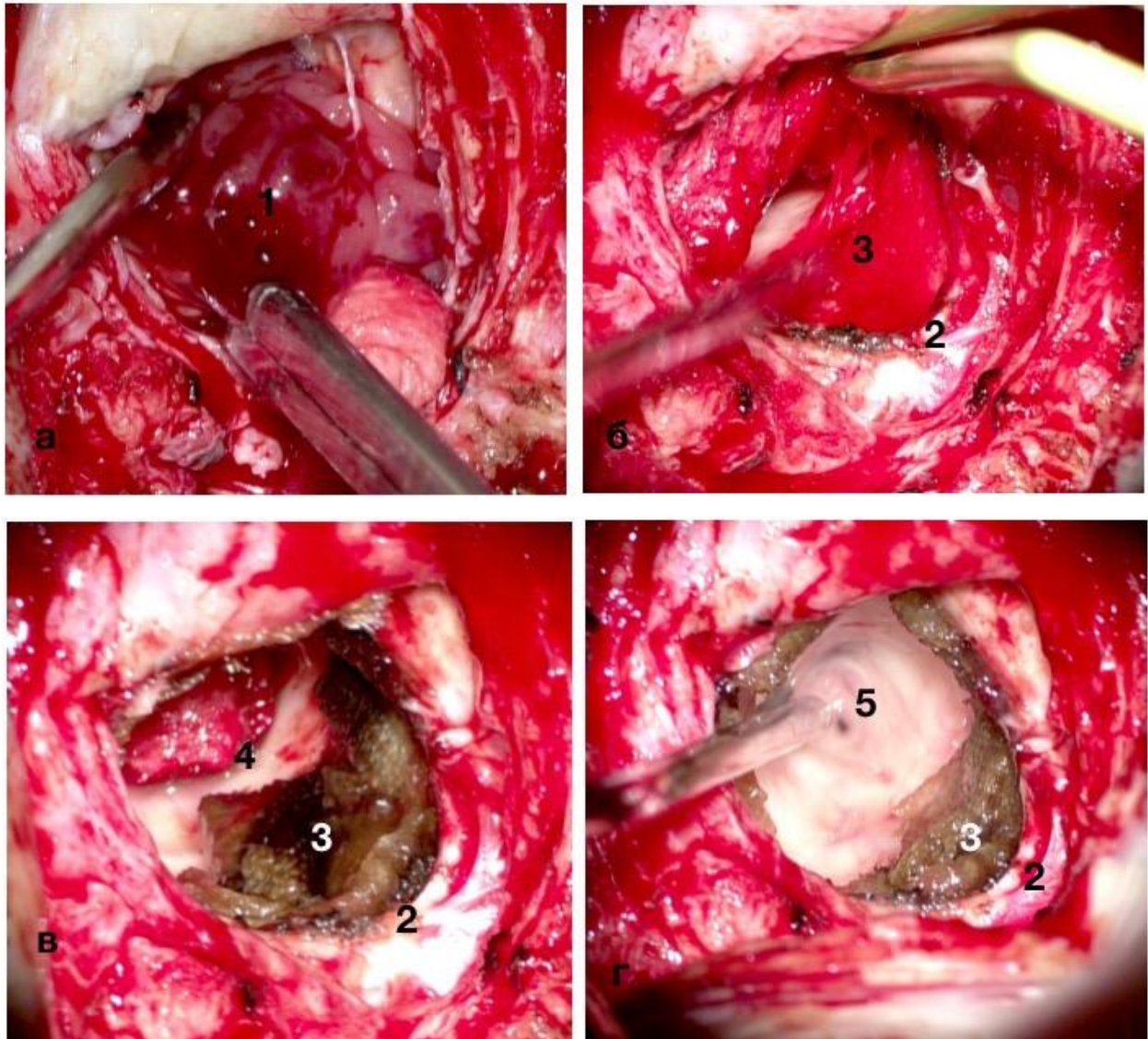


Рисунок 44 – Этапы хирургического вмешательства (а-г). 1 – опухоль в области отверстия Мажанди; 2 – задвижка; 3 – зона инфильтрации опухоль в области нижней половины ромбовидной ямки; 4 – полость 4-го желудочка; 5 – Сильвиев водопровод

Данные послеоперационной контрольной КТ головного мозга приведены на рисунке 45.

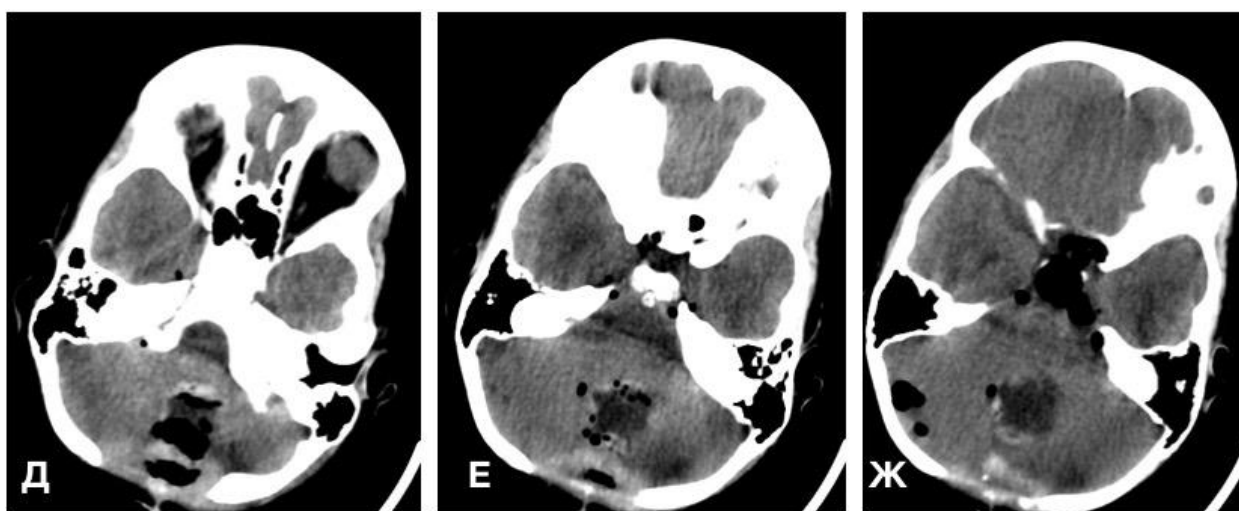


Рисунок 45 – Д–Ж – КТ головного мозга, выполненные в первые сутки после операции

После операции ребенок переведен в отделение реанимации, где через некоторое время был выведен из состояния наркозного сна и экстубирован. Далее в течение нескольких часов наблюдения за ребенком состояние его оставалось стабильным. Нарастания неврологического дефицита не отмечено. Ребенок из реанимации переведен в клиническое отделение. До утра следующего дня ребенок был полностью стабилен, ни мама, ни сам ребенок жалоб не предъявляли. Утром состояние ребенка резко ухудшилось, развилась суправентрикулярная тахикардия до 200 ударов в минуту, что сопровождалось острой дыхательной недостаточностью и развитием отека легких. Больной в экстренном порядке переведен в отделение реанимации. В отделении реанимации, несмотря на интенсивную терапию, стабилизировать сердечный ритм не удавалось. После кратковременных эпизодов восстановления относительно нормальной сердечной деятельности, ЧСС вновь увеличивалась до 180–200 ударов в минуту. Выполнена КТ головы: данных за интракраниальные осложнения нет. В течение нескольких часов сердечно-сосудистая недостаточность прогрессивно нарастала, что в конечном итоге привело к остановке сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия без эффекта. Спустя неполные сутки после операции констатирована биологическая смерть.

Предполагаемая причина смерти: парадоксальная вегетативная реакция, острая сердечно-сосудистая недостаточность. От проведения патологоанатомической экспертизы родственники отказались.

3.12 Данные длительного катамнеза

К сожалению, в большинстве случаев информация о длительном катамнезе была для нас недоступна. Связанно это с тем, что большинство пациентов были из других регионов страны, и после выписки, как правило, проходили лечение под контролем онколога по месту жительства. Не все пациенты соблюдали рекомендации, связанные с необходимостью предоставлять данные динамического контроля и течения заболевания. Большинство сведений получено благодаря онкологическим картам пациентов, которые были предоставлены нам их курирующим онкологом. Информацию о более или менее длительном катамнезе мы смогли получить в 57 случаях. Разброс срока наблюдения был в диапазоне от 1 до 48 месяцев. В 31 случае мы имели достоверную информацию о повторном рецидивировании заболевания, в 26 случаях на момент последнего наблюдения рецидива опухоли не было. На основании этих данных были построены кривые событийности Kaplan – Meier для детей с анапластическими эпендимомами (Рисунок 46) и медуллобластами (Рисунок 47).

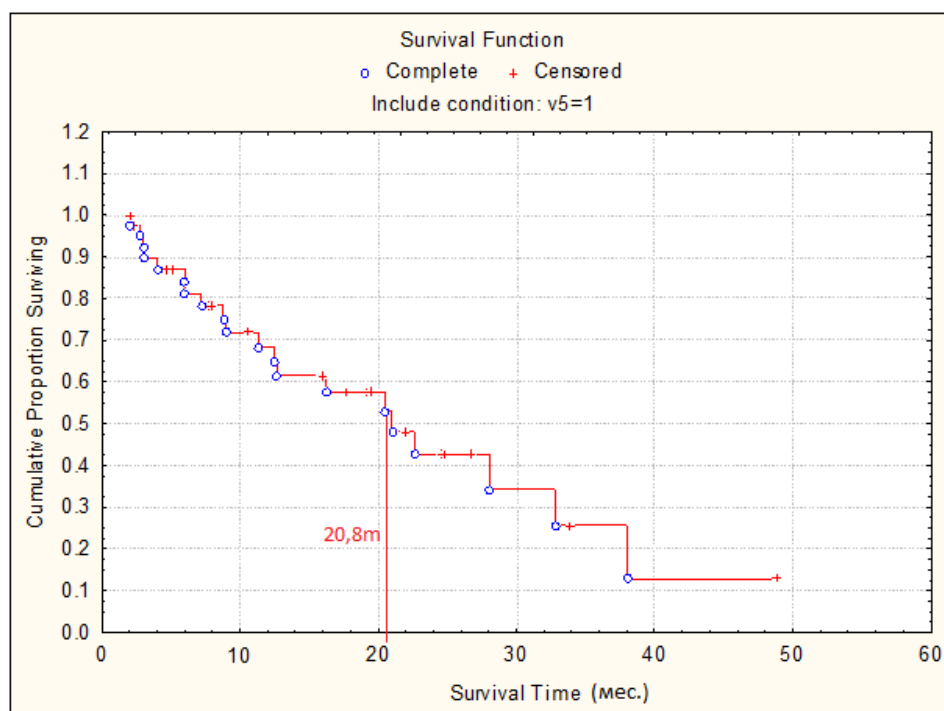


Рисунок 46 – Кривая прогрессии/рецидивирования Kaplan – Meier для пациентов, оперированных повторно по поводу рецидива анапластических эпендимом. Синими кружками отмечен факт прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) составила 20,8 месяцев (IQR = 8,8–33,1).

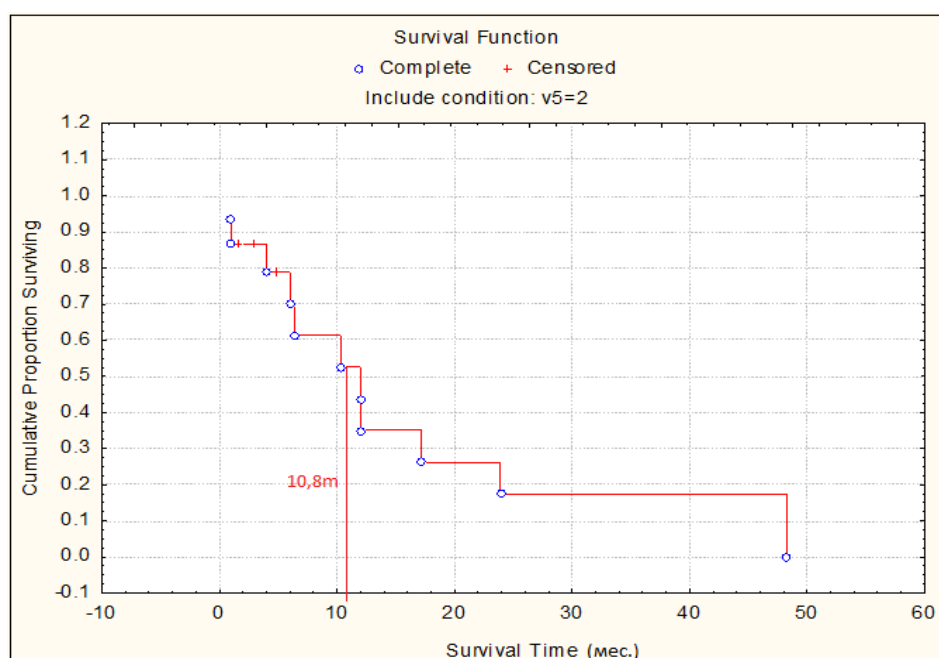


Рисунок 47 – Кривая прогрессии/рецидивирования Kaplan – Meier для пациентов, оперированных повторно по поводу рецидива медуллобластомы. Синими кружками отмечен факт прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) составила 10,8 месяцев (IQR = 4,9–18,2).

Исходя из полученных данных можно сделать следующий вывод: для пациентов с анапластическими эпендимомами медиана безрецидивной выживаемости после повторной операции выше, чем после первичных операций: 20,8 мес. против 18 месяцев. Данное явление можно объяснить тем, что в большинстве случаев прогрессия заболевания у детей, оперированных первично, случалась ввиду наличия остаточной опухоли.

В нашей же группе дети с анапластическими эпендимомами после повторной операции в абсолютном большинстве случаев имели полностью удаленную опухоль, что было подтверждено контрольной МРТ. Данный факт в очередной раз свидетельствует в пользу того, что радикальность операции имеет большое значение в лечении детей с анапластическими эпендимомами ЗЧЯ и влияет на исход заболевания.

Что касается рецидива медуллобластом, то тут ситуация обратная: медиана безрецидивной выживаемости после повторной операции ниже, чем после первичных операций: 10,8 мес. против 15,6 месяцев. Данный факт подтверждает литературные данные о том, что медуллобластомы после из рецидивирования имеют крайне неблагоприятный исход и в большинстве случаев, несмотря на лечение, повторный рецидив возникает достаточно быстро.

Анализируя данные детей перед повторной операцией, также отметим, что почти у всех детей с медуллобластомами имелись остатки опухоли после первичной операции. Однако дети направлялись к онкологу для прохождения адъювантного лечения. При этом у детей возникала достаточно ранняя прогрессия опухолевого процесса, которая требовала повторного вмешательства.

В свою очередь адъювантная терапия после повторной операции имеет ряд ограничений и сводится к локальному облучению, поддерживающей противорецидивной химиотерапии или высокодозной химиотерапии с сохранением стволовых клеток. Данные результаты позволяют нам сделать вывод, что при наличии крупного остаточного узла опухоли после первичной операции у детей с медуллобластомами, эффективней прибегнуть к ранней «second-look» повторной операции до начала адъювантной терапии.

Однако отметим, что количество детей с медуллобластомами в нашей группе не так велико, и однозначного вывода на этот счет мы сделать не можем. Для этого требуется проведение отдельного исследования на большой группе детей с медуллобластомами.

Глава 4

Обсуждение результатов

4.1 Возраст и гистология

Согласно полученным данным, различия в возрасте и гистологии между группой детей с рецидивами и группой детей с первично выявленными опухолями были статистически значимы. На самом деле это можно объяснить тем, что эпендимомы возникают в более раннем возрасте, пик приходится на возраст между 4 и 6 годами, при этом треть больных – младше 3 лет [39, 75, 90], а единственным эффективным методом адьювантной терапии является облучение. Облучение, в свою очередь, имеет ряд ограничений для детей младше 3 лет и не может быть осуществлено в полноценном виде у данной возрастной группы. Также характерная особенность роста эпендимом (распространение через отверстия Люшка в понто-медуллярные цистерны) усложняет процесс удаления опухоли и достижения радикального удаления опухоли, что в случае эпендимом является важным прогностическим фактором. Все это приводит к возникновению ранних рецидивов у пациентов с анапластическими эпендимомами ЗЧЯ, особенно у детей младшего возраста. Характерной для эпендимом также является склонность к возникновению локальных рецидивов в месте первичного роста опухоли, нежели к метастазированию. Медуллобластомы чаще встречаются у детей более старшего возраста, для медуллобластом характерны два возрастных пика – от 3 до 5 лет и от 8 до 9 лет [15]. Также медуллобластомы лучше поддаются адьювантной терапии, и в большинстве случаев имеют хороший ответ на химиотерапевтическое лечение даже при наличии значительного остатка опухоли. Локальные рецидивы не так часты, как в случае эпендимом. Чаще встречается «рецидивирование» заболевания в виде метастазирования [68, 73, 91]. Данные факторы, на наш взгляд, и обуславливают такую разницу в возрасте и гистологии между двумя группами пациентов.

4.2 Радикальность и осложнения операций

На основании данных контрольной МРТ с контрастом, радикальность операции для повторных опухолей являлась достаточно высокой и составила 92,1% (РР+ПРР). Почти такой же уровень радикальности был и в контрольной группе детей с первичными злокачественными нейроэпителиальными опухолями ЗЧЯ. Сравнивая полученные нами результаты с другими опубликованными в литературе данными, можно отметить, что радикальность удаления в нашей серии значимо выше. Что касается медуллобластом, то одними из лучших являются результаты, опубликованные Taylor (2006): радикальное удаление опухоли было достигнуто в 85% (РР+ПРР) [94]. Касательно эпендимом статистика такова, что радикальное удаление опухоли колеблется в пределах от 42 до 70% [39, 79, 89]. Хочется дополнительно отметить работу Khan, который опубликовал данные относительно хирургического лечения опухолей ЦНС у детей, в которых авторы говорят о достижении радикального удаления опухолей в 90% случаев при помощи «second-look» хирургии, к которой они прибегали в ранние сроки после первичной операции [45]. Наши данные говорят о том, что удаление рецидива опухоли возможно выполнить с высокой степенью радикальности, при этом риски операции остаются такими же, как и для первичных хирургических вмешательств. В ряде случаев в момент первичной операции нейрохирурги бывают вынуждены оставить часть опухоли. Причины могут быть разными: выраженное кровотечение, инфильтрация ствола головного мозга, отсутствие четкой границы опухоль/мозг, интраоперационные стволовые реакции, не позволяющие продолжить удаление опухоли. В этом случае пациентам выполняется вынужденное субтотальное удаление опухоли, после чего они направляются к онкологам для прохождения специализированного онкологического лечения.

После такого лечения, как показывает наша практика, возможность выполнения радикальной резекции данного остатка опухоли возрастает. В нашем случае ситуация выглядела следующим образом: после или в момент прохождения курса адьювантной терапии при наличии у ребенка остаточной опухоли, которая не имела положительного ответа на лечение, или тем более отмечалась склонность

к прогрессии заболевания, онкологи направляли данного ребенка к нам в Центр с вопросом о возможности выполнения тотального удаления данного опухолевого узла. Если вероятность такого удаления казалась нам достаточно высокой, пациент госпитализировался для проведения данного вмешательства. В таких случаях в момент операции мы отмечали, что опухоль после пройденного лечения менее кровавая, становится более плотной и в то же время хрупкой, а также имеется более четкая граница с нервными структурами ЗЧЯ, в частности со стволом головного мозга. Соответственно, подобные изменения в структуре опухоли позволяют достичь радикального удаления с большей вероятностью, чем при первичном удалении. В своей работе, однако, сравнивая радикальность при первичных и повторных операциях у детей со злокачественными нейроэпителиальными опухолями задней черепной ямки, мы не получили статистически значимых различий, $p=0,19310$ (Pearson Chi-square test). Этот факт скорее всего отражает картину общего подхода к хирургии злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ и постоянное стремление хирурга к достижению как можно более радикального удаления в каждом отдельном случае.

Что касается сложностей, возникающих при повторных операциях, то они, на наш взгляд, существенны и требуют от хирурга большего опыта и навыков, нежели при выполнении первичных операций. Основные трудности, возникающие при повторных операциях, которые не характерны для первичного удаления, это сложности с выполнением доступа, особенно если ребенку ранее выполнялась резекционная трепанация.

Следующим, более сложным этапом является этап микрохирургического подхода к опухоли. Сложность связана со значительными изменениями анатомии задней черепной ямки и вовлечения важных анатомических структур в рубцово-спаечный процесс, что делает их трудно различимыми и усложняет диссекцию тканей. Это требует более осторожной препаровки и занимает больше времени в осуществлении подхода к опухоли. Следующей сложностью является обнаружение самого опухолевого узла. При наличии грубого рубцово-спаечного процесса и при небольшом размере опухолевого узла эта проблема иногда бывает достаточно

серьезной. По нашему мнению, тщательное изучение данных МРТ и планирования операции всегда достаточно для решения такой проблемы, в крайних случаях возможно использование навигационных систем. Более сложной является ситуация с «запущенными» случаями, когда возникший рецидив разрастается до крупных размеров, и поводом к повторной операции уже является резкое ухудшение состояния ребенка, угрожающее его жизни. В этих случаях опухоль имеет тенденцию к значительному повреждению стволовых структур, и операция будет более травматичной, что сулит пациенту менее благоприятный послеоперационный исход.

Анализируя такие послеоперационные осложнения, как раневая ликворея и менингит, мы ожидали получить значительно большую частоту возникновения у пациентов, оперированных повторно, по отношению к первичным пациентам. Основанием к такому суждению было общехирургическое представление о том, что ригидные, хуже кровоснабжаемые рубцовые ткани (тем более в ряде случаев после лучевой терапии) склонны к более длительному и худшему заживлению. Зашивание таких тканей является более сложной задачей, нежели зашивание первичной раны. Но полученные данные нас обнадежили: и в группе пациентов, оперированных неоднократно, и в группе пациентов с первичными операциями этот показатель был низким. Ликворея возникла в 3,4% случаев у пациентов с повторными операциями и в 1,6% случаев у пациентов с первичными операциями. Подобные же показатели были в отношении менингита для обеих групп. Соответственно, статистических различий между двумя группами по этим показателям не было получено, $p=0,51105$ (Pearson Chi-square test). Получается, что риск развития послеоперационной раневой ликвореи и менингита у детей, подвергающихся повторным оперативным вмешательствам в области задней черепной ямки, не выше, чем у детей, оперируемых первично, и в целом является невысоким и приемлемым.

4.3 Персистирующая гидроцефалия у детей после удаления злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ

По данным литературы, риск сохранения/развития гидроцефалии у детей после удаления опухолей ЗЧЯ достаточно высок и находится в пределах от 18 до 40% случаев [7, 14, 20, 23, 76]. Мы попытались проанализировать и просчитать наши данные и определить, действительно ли так высок риск развития послеоперационной гидроцефалии. В нашем исследовании необходимость в имплантации вентрикулоперитонеального шунта у детей с первичными операциями возникла в 9 случаях (14,75%), у детей с повторными операциями данная необходимость возникла в 11 случаях (12,5%). Отметим, что приведенные в зарубежной литературе данные относительно необходимости имплантации ВПШ у детей после первичного удаления опухолей ЗЧЯ, равные 18–40%, были получены в результате лечения детей как с доброкачественными, так и со злокачественными опухолями ЗЧЯ. В нашей работе данный показатель в группе первично выявленных злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ был равен 14,75%, что значительно меньше ранее опубликованных данных. Риск развития персистирующей гидроцефалии у пациентов с повторными операциями по поводу рецидивов злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ сравним с первичными пациентами. Статистические различия относительно риска необходимости имплантации ВПШ в группах были не значимыми, $p=0,37172$ (Pearson Chi-square test).

Отметим, что до повторной операции шунты имелись у 12 детей (13,8%). Если сложить пациентов, которые имели шунтирующие системы до повторной операции, и пациентов, которым понадобилась имплантация ВПШ после повторной операции в связи с развитием персистирующей внутричерепной гипертензии, то общее количество детей с шунтирующими системами после повторного хирургического лечения составит 23 ребенка (26,13%). Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что риск развития персистирующей гидроцефалии у детей после повторного удаления рецидива злокачественной

нейроэпителиальной опухоли соизмерим с таким же риском, как и для детей, оперированных первично по этому же поводу, и составляет 12,5%. Но, несмотря на это, общее количество пациентов с имплантированными шунтирующими системами с каждой повторной операцией все же будет увеличиваться. Объяснение, по всей видимости, лежит в природе данного типа водянки. В нашей серии у всех пациентов после операции окклюзия была разрешена, поэтому речь может идти только о нарушении резорбции. Операция, как неспецифический повреждающий фактор, запуская процессы воспаления, заживления, фиброза, по всей видимости, приводит к нарушениям абсорбции ликвора. И каждая дополнительная операция вносит свой отдельный вклад в эти процессы. Данный вывод мы попытались визуально отобразить в виде графика «Линия тренда» (Рисунок 48).

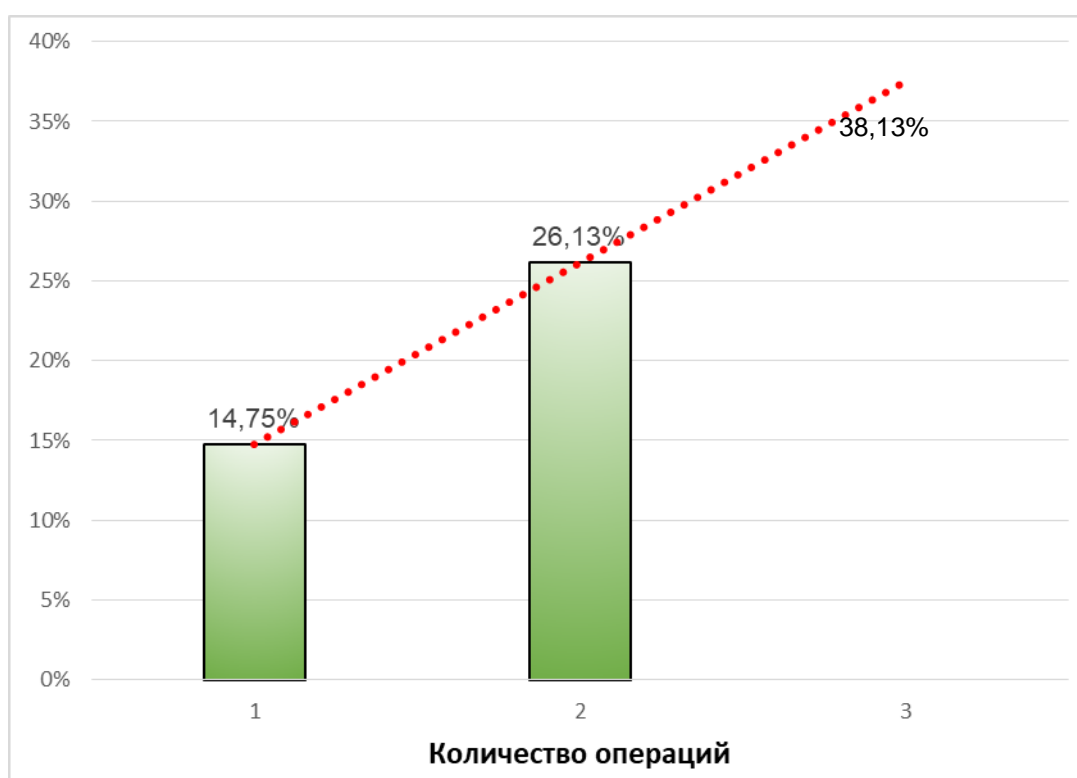


Рисунок 48 – Линия тренда увеличения количества пациентов с имплантированными шунтирующими системами в зависимости от количества операций. 1 – количество пациентов, нуждающихся в имплантации ВПШ после первичного удаления опухоли (группа 2, контроль); 2 – общее количество пациентов с имплантированными шунтирующими системами (ВПШ до повторной операции + ВПШ после повторной операции) в группе пациентов с повторными операциями; 3 – предполагаемое количество детей с имплантированным шунтом, если дети из первой группы (рецидивы) потребовали бы очередной повторной операции

4.4 Неврологические расстройства до и после операции

В полученных результатах нам удалось показать, что дети, которые оперируются повторно, при достаточно сохраненном функциональном статусе перед операцией (не ниже 60 баллов по шкале Karnofsky) в большинстве случаев (60%) не имеют ухудшений своего неврологического дефицита. Чаще всего ухудшение неврологического статуса отражалось в развитии бульбарных

нарушений. Так, в первой группе бульбарный синдром развился в 28 случаях (31,8%), во второй – в 18 случаях (29,5%). При этом дети с тяжелыми бульбарными расстройствами, требующими протекции дыхательных путей, то есть пациенты с 3-й степенью бульбарных нарушений, выявлялись в 13 случаях (14,8%) у пациентов из первой группы и в 5 случаях (8,2%) – у детей из второй группы. Относительно 3-й степени бульбарных нарушений среди детей из двух групп не отмечается статистически значимой разницы, $p=0,2259$ (Chi-square (df=1)). Зондовое кормление потребовалось 18 пациентам из первой группы (20,4%), также в этой группе имелись дети, которые имели смешанный тип кормления (ели самостоятельно, но недополученный объем пищи в связи с быстрым истощением дополнительно вводился через зонд), таких детей было 5 (5,7%). Необходимость в зондовом кормлении у пациентов из второй группы возникла в 13 случаях (21,7%). Детей со смешанным типом питания в группе детей с первичными операциями не было. Анализируя полученные нами результаты с имеющимися данными в литературе, мы пришли к выводу, что бульбарные нарушения в нашем исследовании являются достаточно низкими и приемлемыми. Так, по данным литературы, бульбарные нарушения и расстройства глотания в той или иной степени возникают в 30–83% случаев у детей после удаления опухолей задней черепной ямки [57, 63, 65]. Касательно необходимости выполнения трахеотомии пациентам после удаления эпендимомы области ЗЧЯ: в своей работе Thompson J.W. с соавторами получили результат в 20% [93]. При этом мы считаем, что полученный нами уровень бульбарных расстройств является приемлемым, учитывая высокую радикальность операций (92,1% – РР+ППР).

Мы обнаружили ранее никем не описанный феномен: мозжечковый мутизм вообще не возникал у пациентов с повторными операциями. Частота возникновения мозжечкового мутизма в группе детей, оперированных первично, составила 16,4%. Данный показатель является средним по отношению к опубликованным в литературе данным развития мозжечкового мутизма у детей после удаления опухолей ЗЧЯ, который возникает в пределах от 8% до 39% случаев [29, 48, 77, 81, 97, 99].

На наш взгляд, меньшее количество послеоперационных осложнений и ухудшений неврологического статуса у детей с повторными операциями объясняется следующим: в ходе первой операции происходит определенная травматизация тканей по периферии зоны удаления опухоли, формируется некоторый неврологический дефицит. Организм ребенка к этому дефициту адаптируется. Повторная операция проводится, по сути, на нефункциональной ткани (рубцы, зона предыдущей травмы). Поэтому, при условии исходно хорошего функционального состояния ребенка с локальным рецидивом опухоли, не происходит значимого ухудшения состояния, и дети легче переносят подобную операцию. В случаях, когда дети изначально поступают в тяжелом состоянии и плохом функциональном статусе, малейшее ухудшение может приводить к истощению резервных возможностей организма и декомпенсации состояния.

4.5 Функциональный статус. Оценка по шкале Лански (Lansky)

Функциональный статус 29 детей из проспективной группы мы смогли оценить с помощью шкалы оценки функционального статуса детей Lansky. Родителям предлагалось заполнять анкету, где необходимо выбрать определенный балл, которому, по их мнению, соответствовало функциональное состояние их ребенка. Данную процедуру проделывали до операции и непосредственно перед выпиской. Полученные результаты показали статистически значимое различие между состоянием детей до операции и к моменту выписки, $p=0,000433$ (T-test for Dependent Samples). Получается, что после операции функциональный статус ребенка скорее всего снизится. Однако отметим, что минимальная оценка в послеоперационном периоде соответствовала 40 баллам, то есть ребенок в основном находится в кровати, иногда принимает участие в спокойных играх.

На наш взгляд, данный уровень функционального статуса является приемлемым в рамках лечения столь злокачественных и агрессивных заболеваний, как рецидив медуллобластомы и анапластической эпендимомы ЗЧЯ. При этом в

большинстве случаев такая невысокая оценка не была связана с развившимися неврологическими осложнениями, а отражала проявления общего астенического синдрома, который имеет право существовать в столь ранние сроки после операции. Возможно, более достоверную картину влияния операции на функциональный статус мы бы смогли получить, если бы имели информацию об оценке функционального статуса спустя как минимум несколько месяцев после операции.

4.6 Обсуждение исходов

Большинство пациентов в исследовании имели первый исход. Так, пациенты, оперированные повторно, имели первый исход в 67% случаев, что является абсолютным большинством. В группе с первичными операциями этому исходу соответствовала почти половина детей (47,5%). Соотношения остальных вариантов исхода между группами приведены на рисунке 40. Отметим, что в отношении исходов два и четыре между группами имелись статистически значимые различия, $p=0,00582$ (M-L Chi-square test). Это говорит о том, что в группе детей с первичными операциями исход два будет встречаться чаще, чем в группе с повторными операциями; четвертый исход будет чаще в группе повторных операций. Однако после дополнительного объединения исходов между собой мы получили две группы исходов. Первая группа исходов – дети с хорошим исходом (первый и второй исходы); вторая группа – дети с плохим исходом (третий и четвертый исходы). Проанализировав эти две группы исходов, мы не получили никакой статистической разницы между детьми, оперированными первично и повторно, $p=0,7424$ (Chi-square test).

Здесь хотелось бы отметить то, что четвертый исход у детей с рецидивами опухолей, оперированных повторно, возник в 3 случаях (3,41%). Taylor в 2006 году опубликовал данные относительно хирургической смертности у первично оперированных детей по поводу медуллобластом, и ее уровень был равен 3% [94]. Соответственно, риск хирургической смертности, полученный нами в группе пациентов с повторными операциями, соответствует такому же уровню риска

летального исхода у пациентов, подвергающихся первичной операции. Хотелось бы отметить, что, по данным практики нашего Центра, послеоперационная летальность при первичных операциях при опухолях ЗЧЯ у детей составляет менее 0,2%.

Заключение

Современные подходы к лечению детей с первичными злокачественными нейроэпителиальными опухолями ЗЧЯ значительно повысили качество жизни пациентов и увеличили сроки ВПБ и ОВ. Однако рецидивы опухолей все же возникают и требуют лечения. Хирургическое лечение пациентов с локальными рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей является одним из основных этапов комбинированного лечения данных пациентов и, согласно онкологическим протоколам лечения рецидивных больных, должно предлагаться всем детям. Однако нет работ, подробно описывающих хирургические особенности повторных операций, влияющие на радикальность факторы, риски и послеоперационные осложнения, связанные с повторными вмешательствами. Отсутствие подобной информации определило актуальность нашего исследования.

Исследование основано на ретроспективном анализе данных лечения 75 детей с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ, находившихся на лечении во 2-м нейрохирургическом отделении (детская нейрохирургия) ФГАУ «ННПЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России с января 2002 по июль 2017 года. Средний возраст детей составил $4 \pm 2,9$ года. Всего детям выполнено 88 оперативных вмешательств, направленных на удаление локального рецидива в области ЗЧЯ. Результаты лечения исследуемой группы сравнивались с результатами лечения детей, прошедших первичное хирургическое лечение по поводу злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки, находившихся на лечении в том же учреждении и отделении, и оперированных тем же хирургом, в период с января 2014 по декабрь 2016 года включительно. В группу контроля включен 61 ребенок. Средний возраст детей этой группы составил $6,4 \pm 3,8$ года. Все дети подвергались одному протоколу

предоперационного обследования и оценке функционального и неврологического статусов.

Целью операции всегда являлось достижение радикального удаления опухоли, с попыткой максимального сохранения неврологических функций. Радикальность операции оценивалась на основании протокола операции и данных послеоперационной МРТ с контрастированием. Оценивался послеоперационный статус пациента, развившиеся неврологические расстройства и осложнения. Также оценивались сроки госпитализации детей.

Большинство детей (73%), вошедших в группу исследования, первично оперировались по месту жительства, а некоторые из них оперировались неоднократно. На момент обращения в ФГАУ «ННПЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России детям было уже отказано в хирургическом лечении по месту жительства, и, в свою очередь, их лечащий онколог направлял детей к нам. Из общего количества направленных к нам детей с локальными рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ, показания к операции были выставлены более чем в 80% случаев. Критериями отбора являлись: относительно сохраненный функциональный статус ребенка, уровень которого должен был быть не ниже 60 баллов по шкале Karnofsky (самообслуживание возможно, иногда требуется посторонняя помощь); отсутствие признаков грубой инфильтрации/разрушения жизненно важных структур ЗЧЯ (ствол), о чем свидетельствовали данные МРТ головного мозга; также обязательным являлось предположение хирурга о высокой вероятности радикального удаления опухоли.

Среди детей с локальными рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей изучался характер пройденного адъювантного лечения. Среди детей с рецидивами анапластических эпендимом только лучевой терапии подверглись 4 ребенка, химиотерапевтическое лечение получили 13 детей, комбинированную терапию – 29 детей, без лечения были 8 детей. Среди детей с рецидивами медуллобластом химиотерапии подверглись 7 детей, комбинированной терапии – 12 детей, без лечения были 2 ребенка, лучевая терапия,

как единственный метод адьювантного лечения, не использовалась ни в одном случае.

После оценки неврологического статуса на момент госпитализации нами были получены следующие результаты. Основными неврологическими нарушениями у детей с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ являлись: мозжечковый синдром (67%), бульбарный синдром (40,9%), парез лицевого нерва (37,5%), парез глазодвигательных нервов (26,14%). В группе детей с первично выявленными злокачественными опухолями ЗЧЯ основными неврологическими нарушениями были: гипертензионная симптоматика (65,6%), мозжечковый синдром (72,1%), страбизм (19,6%) и нистагм (29,5%). Признаки внутричерепной гипертензии в группе детей с рецидивами встречались гораздо реже, чем в контрольной группе, и выявлялись в 17% случаев. Все эти дети имели выраженную прогрессию опухолевого процесса, что и приводило к развитию внутричерепной гипертензии и ухудшению состояния пациентов. В основном причиной такого позднего обращения к нейрохирургам являлось нарушение протокола динамического наблюдения после завершения адьювантного лечения. Реже причиной являлись отказы в повторной операции нейрохирургами по месту жительства, после чего дети направлялись обратно на консервативную терапию к онкологам.

В большинстве случаев дети с рецидивами не требовали экстренной хирургической помощи, и подготовка к операции проходила в плановом порядке. Основным положением на операционном столе являлось положение сидя (85,5%), также иногда использовалось положение лежа на животе (14,5%). Повторная срединная субокципитальная краниотомия являлась основной разновидностью хирургического доступа у детей с рецидивами опухолей в области ЗЧЯ, и использовалась в 85% случаев. Также использовались ретросигмовидный и парамедианный доступы, в ряде случаев опухоль удалялась из «burg-hole» доступа. Основными трудностями повторного оперативного лечения являлись: диссекция рубцово-измененных тканей, анатомическая ориентировка и непосредственное обнаружение опухолевого узла. Все эти особенности повторных операций требуют

от хирурга большей концентрации и опыта для успешного достижения конечной цели операции – радикальной резекции опухоли с отсутствием повреждения важных анатомических структур (ствол мозга, ЧМН, сосуды).

В нашем исследовании, изучая радикальность удаления локальных рецидивов злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ, нам удалось достичь достаточно высоких результатов. При оценке протоколов операций радикальная резекция была достигнута в 92,1% случаев, почти радикальное удаление отмечалось в 3,4% случаев, субтотальная резекция выполнена в 4,5%. Такие высокие результаты радикальности удаления рецидивов опухолей, как и для первичных операций, требовали подтверждения путем выполнения МРТ головного мозга с контрастным усилением в первый месяц после хирургического вмешательства, предпочтительно в первые 24–48 часов. При изучении протоколов контрольных МРТ головного мозга, выполненных в кратчайшие сроки после операции, получены следующие результаты: РР достигнута в 79,6% случаев, ПРР – в 12,5% случаев, СТР – в 8% случаев. В контрольной группе (первичные операции), согласно протоколам МРТ, получены следующие данные о степени радикальности удаления опухолей: РР достигнута в 68,8% случаев, ПРР – в 22,9% случаев, СТР – в 8,2% случаев. При проведении статистического анализа степени радикальности удаления опухоли на основании данных МРТ у детей, оперированных первично и повторно, не получено статистически значимых отличий, $p=0,19310$ (Pearson Chi-square test). На наш взгляд, такой высокой степени радикальности удаления локальных рецидивов злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ (РР в группе повторно оперированных пациентов даже выше, чем у первично оперированных) способствует предшествующее адъювантное лечение, после которого опухоль становится более отграниченной от окружающих структур, в частности ствола головного мозга.

При анализе возраста пациентов в двух группах были получены следующие результаты: средний возраст детей с рецидивами – $4\pm 2,9$ года, средний возраст детей с первично выявленными опухолями ЗЧЯ – $6,4\pm 3,8$ года. Данный показатель имел статистические отличия между группами, $p=0,00002$ (T-test for Dependent

Samples). Гистологическое представительство в группах также отличалось. В группе детей с повторными операциями соотношение между анапластическими эпендимомы и медуллобластомами было 64:24; в группе детей, оперированных первично, данное соотношение равнялось 17:44. Статистическая разница в группах по гистологическому фактору также была значимой, $p=0,00001$ (Pearson Chi-square).

Одной из задач работы являлся анализ количества койко-дней, проведенных в стационаре. В частности, общее количество койко-дней, количество койко-дней непосредственно после операции и количество койко-дней, проведенных в реанимации. Данные параметры оценивались и сравнивались для обеих групп. Получены следующие результаты: в группе пациентов с рецидивами *средний общий КД составил $14,4 \pm 10,15$; средний послеоперационный КД составил $11 \pm 9,36$; средний реанимационный КД составил $3,9 \pm 5,16$* . В группе детей, оперированных первично, *средний общий КД составил $12,8 \pm 7,1$; средний послеоперационный КД составил $11,1 \pm 6,87$; средний реанимационный КД составил $1,8 \pm 2,29$* . Статистических различий между двумя группами в отношении общего количества КД не получено, $p=0,311598$ (Fisher exact test), в отношении количества послеоперационных КД различий также не получено, $p=0,925991$ (Fisher exact test, $p < 0,05$), также нет статистических различий в отношении количества КД, проведенных в реанимации, $p=0,069764$ (Fisher exact test). На основании полученных данных можно сделать вывод, что длительность госпитализации пациентов с повторными операциями при рецидивах злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ не является более затяжной, чем длительность госпитализации пациентов при первичных операциях с данной патологией.

Оценка послеоперационного статуса пациентов осуществлялась на основании анализа данных состояния пациента на момент выписки. Первым делом оценивались развившиеся неврологические осложнения. Отсутствие ухудшения неврологического статуса у пациентов, оперированных повторно по поводу локального рецидива злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ, наблюдалось в 60% случаев. В остальных случаях наблюдалось:

нарастание/развитие бульбарного синдрома (31,8%); нарастание/развитие прозопареза (6,8%); глазодвигательные нарушения (6,8%), усиление атаксии (3,4%); пирамидная недостаточность (3,4%). Из этих данных можно сделать вывод, что наиболее грозным и жизнеугрожающим неврологическим осложнением являлись бульбарные нарушения. Мозжечковый мутизм в группе детей с повторными операциями зафиксирован не был.

У детей, оперированных первично, регресс неврологических симптомов и улучшение неврологического статуса после операции отмечалось в 47,6% случаев. Что касается неврологических нарушений, развившихся после операции, то основным из них, как и в группе с рецидивами, был бульбарный синдром: его нарастание/развитие отмечалось в 29,5% случаев. Почти наравне с бульбарным синдромом выявлялись пирамидные нарушения – 24,6% случаев. Прозопарез диагностирован в 19,7% случаев, глазодвигательные нарушения – в 18% случаев, атаксия – в 13,1% случаев. В отличие от группы детей, оперированных повторно, у детей с первичными хирургическими вмешательствами мозжечковый мутизм развился в 16,4% случаев.

Наиболее грозным и опасным неврологическим расстройством после оперативного вмешательства у детей с повторными и первичными операциями в области ЗЧЯ являлся бульбарный синдром, который появился или усилился в 31,8% и 29,5% случаев соответственно. Опасность бульбарного синдрома заключается в том, что на фоне нарушенной иннервации (вплоть до паралича) голосовых связок, надгортанника, мягкого нёба и снижения/отсутствия глоточных рефлексов, самостоятельное дыхание пациентов через верхние дыхательные пути становится невозможным. Также нарушается процесс естественного сглатывания скапливающейся в ротовой полости слюны, что создает ощущение гиперсаливации. Все эти факторы без должного контроля приводят к развитию дыхательной недостаточности и аспирационной пневмонии. В выраженных случаях бульбарный синдром требовал от нас выполнения трахеостомии. Целью этой манипуляции являлось: профилактика развития аспирационной пневмонии, скорейшее отключение пациента от аппарата ИВЛ и перевод его на

самостоятельное дыхание, что само по себе способствует возможности ранней активизации и реабилитации детей. Мы разделили пациентов с бульбарными нарушениями на три группы: первый вариант бульбарных нарушений – легкий бульбарный синдром, не требующий коррекции; второй вариант – бульбарный синдром средней степени выраженности, пациент может дышать самостоятельно через ВДП, но при этом значительно нарушена функция глотания, что требует зондового кормления; третий вариант – выраженный бульбарный синдром, требующий протекции дыхательных путей в виде трахеостомии и зондового кормления. Дети, которые соответствовали I степени бульбарных нарушений, в первой группе было 7 (8%), во второй группе 4 (6,6%). Статистически значимой разницы в группах 1 и 2 в отношении пациентов с первым типом бульбарных нарушений не получено, $p=0,7484$ (Chi-square (df=1)). Пациентов с бульбарными нарушениями II степени тяжести: в группе 1 было 8 (9,1%), в группе 2 было 9 чел. (14,8%). Статистически значимой разницы между пациентами из двух групп, имевших 2 тип бульбарных нарушений, также не получено, $p=0,2850$ (Chi-square (df=1)). Тяжелые бульбарные расстройства, пациенты с III степенью бульбарных нарушений, выявлялись в 13 (14,8%) случаях у пациентов из первой группы и в 5 (8,2%) случаях – у детей из второй группы. Относительно III степени бульбарных нарушений среди детей из двух групп не отмечается статистически значимой разницы, $p=0,2259$ (Chi-square (df=1)). Зондового питания в рецидивной группе пациентов потребовали 18 детей (20,4%). Также в этой группе имелись дети, которые питались смешанным типом (самостоятельно + зонд), таких детей было 5 (5,7%). В группе детей с первично оперированными злокачественными опухолями ЗЧЯ, было 13 (21,7%) детей, требовавших зондового питания; питавшихся смешанным типом не было. Статистический анализ в отношении возникновения необходимости в зондовом питании в группах 1 и 2 также не выявил значимых различий, $p=0,17133$ (Pearson Chi-square test).

Еще одним возникающим грозным осложнением после удаления опухолей ЗЧЯ является развитие персистирующей гидроцефалии. Это осложнение при отсутствии должного контроля может приводить к серьезным последствиям,

вплоть до развития симптомов вклинения и смерти. В случае развития у пациентов в послеоперационном периоде симптомов внутричерепной гипертензии они подвергались дополнительному оперативному вмешательству – имплантация вентрикулоперитонеального шунта. Подобный способ лечения гидроцефалии в послеоперационном периоде у данной группы пациентов, на наш взгляд, является оптимальным, так как длительно обеспечивает уверенный контроль ВЧД и после выписки пациента из стационара. Необходимость в имплантации ВПШ у рецидивной группы детей возникла в 12,6% случаев, в группе детей с первично выявленными опухолями данное вмешательство потребовалось в 14,8% случаев. Статистических различий между группами не отмечено, $p=0,37172$ (Pearson Chi-square test).

Учитывая, что рубцово-измененные ткани после предыдущих оперативных вмешательств имеют тенденцию к худшему заживлению, мы ожидали выявить ликворею и, как следствие, менингит в группе детей с рецидивами в значительно большем количестве случаев. Однако полученные нами данные не подтвердили такого суждения. Менингит у детей с рецидивами злокачественных опухолей ЗЧЯ развился в 3 (3,4%) случаях; что касается ликвореи, то она также зафиксирована у 3 (3,4%) пациентов из этой группы. Менингит у первично оперированных детей развился в 1 случае (1,6%), ликворея развилась у 1 пациента (1,6%). Статистических различий между группами детей в отношении ликвореи и менингита не выявлено, $p=0,51105$ (Pearson Chi-square test).

У проспективно собранной группы пациентов, оперированных повторно по поводу локального рецидива злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ, мы имели дополнительную возможность оценить функциональный статус пациентов до операции и на момент их выписки из стационара. Для этого использовалась стандартная шкала оценки функционального статуса Lansky. Одному из родителей ребенка предлагалось дважды заполнить данную шкалу, первый раз непосредственно до оперативного вмешательства, второй раз – перед выпиской. Подобным образом функциональный статус удалось оценить у 29 детей. Среднее значение функционального статуса у этих детей перед операцией

равнялось $85,1 \pm 10,6$ баллам (минимально 60 баллов, максимально 100 баллов). Средняя оценка функционального статуса после операции была равна $74,4 \pm 21,9$ баллам (минимально 40 баллов, максимально 100 баллов). Минимальная оценка после операции равнялась 40 баллам, что соответствует преимущественному нахождению ребенка в кровати, редкому участию в играх. Функциональный статус детей после операции по поводу локального рецидива злокачественной нейроэпителиальной опухоли ЗЧЯ статистически значимо снижался, $p=0,000433$ (T-test for Dependent Samples).

Для оценки исхода госпитализации пациенты были разделены на 4 группы исходов. Первый исход – пациенты с высоким функциональным статусом, с минимальными/отсутствующим проявлениями заболевания. Второй исход – дети, у которых имелись ухудшения в неврологическом статусе, но эти ухудшения снижали их функциональный статус в незначительной мере. Третий исход – дети, у которых наблюдалось значительное ухудшение неврологического и функционального статусов. Четвертый исход – умершие в период госпитализации пациенты (в раннем послеоперационном периоде).

Для большей наглядности и симметричности мы объединили исход один и исход два в одну группу, обозначив их как пациентов с хорошим исходом, также объединили в одну группу детей с третьим и четвертым исходами, обозначив их как детей с плохим исходом. Получили следующий результат: среди детей, оперированных повторно, хорошему исходу соответствовали 67 пациентов (76,1%), плохому исходу – 21 пациент (23,9%); среди первично оперированных детей хорошему исходу соответствовали 45 пациентов (73,8%), плохому исходу – 16 пациентов (26,2%). После такого распределения исходов статистической разницы между повторно и первично оперированными детьми не получено, $p=0,7424$ (Chi-square test).

Учитывая, что подавляющее большинство пациентов были родом из разных регионов России, в том числе часть пациентов – из стран СНГ, они в большинстве случаев проходили последующее адъювантное лечение по месту проживания. При этом родители пренебрегали рекомендациями о необходимости предоставления

данных последующего динамического контроля нейрохирургам, и наблюдались только у своего лечащего онколога. Эта ситуация затруднила оценку длительного катамнеза. Однако нам удалось получить данные о длительном катамнезе в 57 случаях. Большинство данных было получено на основании медицинской документации и данных осмотра, предоставленных онкологом. В 31 случае из 57 мы имели достоверное подтверждение рецидива заболевания, в 26 случаях рецидива опухоли на момент последнего осмотра не было зафиксировано. Полученные следующие результаты: для детей с анапластическими эпендимомами медиана времени до развития повторного рецидива составила 20,8 месяцев (IQR=8,8–33,1); для детей с медуллобластомами медиана времени до развития повторного рецидива составила 10,8 месяцев (IQR=4,9–18,2).

Выводы

1. К особенностям хирургических вмешательств, у пациентов с рецидивом злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки, является: рубцово-спаечный процесс, отсутствие привычных анатомических ориентиров, сложности обнаружения опухолевого узла, что является факторами, усложняющими подход к опухоли и ее обнаружение, в то же время меньшее кровоснабжение опухоли и более четкая отграниченность от здоровых нервных структур позволяет удалить опухоль с высокой степенью радикальности.

2. Радикальность оперативного лечения детей с локальными рецидивами нейроэпителиальных опухолей в нашей серии составила 92,1%, что статистически значимо не отличается от радикальности операции у первично оперированных пациентов, которая была равна 91,7%.

3. Риск развития послеоперационных осложнений, общая продолжительность госпитализации и сроки нахождения в отделении реанимации в группе повторно оперированных детей не отличаются от таковых в группе первично оперированных пациентов.

4. Основными факторами, определяющими плохой послеоперационный исход у пациентов с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки, являются низкий уровень общего функционального статуса и выраженная грубая локальная неврологическая симптоматика, с уровня каудальных отделов ствола головного мозга.

Практические рекомендации

1. Решение вопроса о повторном оперативном вмешательстве принимается совместно с онкологом и в соответствии с протоколом комбинированного лечения конкретного пациента. Если показания к операции выставлены, то она должна быть выполнена в максимально короткий срок.

2. Повторная операция может быть выполнена с высокой степенью радикальности и приемлемыми рисками, при относительно сохранном функциональном статусе детей (Karnofsky ≥ 60 баллов) и отсутствии признаков повреждения жизненно важных структур задней черепной ямки по данным МРТ.

3. Операции при рецидивах злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки требуют большого хирургического опыта, что связано с выраженными рубцовыми изменениями окружающих тканей, отсутствием привычных анатомических ориентиров и сложностью диссекции.

4. В большинстве случаев при повторных операциях используется предшествующий доступ. Иногда использование нового (внепроекционного относительно предыдущего) доступа, позволяет снизить риски травматизации важных анатомических структур, уменьшить длительность операции, минимизировать риск развития раневой ликвореи и ускорит заживление раны. Подобная опция должна учитываться хирургами при планировании повторных операции.

Список сокращений

- ВПБ – выживаемость без прогрессирования
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПШ – вентрикулоперитонеальный шунт
Гр – грей
ЗНМА – задняя нижняя мозжечковая артерия
ЗЧЯ – задняя черепная ямка
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КД – койко-день
КСО – краниоспинальное облучение
КТ – компьютерная томография
ЛТ – лучевая терапия
ММУ – мостомозжечковый угол
МРТ – магнитно-резонансная томография
МХТ – монокимиотерапия
НВД – наружный вентрикулярный дренаж
ОВ – общая выживаемость
ПНМА – передняя нижняя мозжечковая артерия
ПНЭО – примитивная нейроэктодермальная опухоль
ПРР – почти радикальная резекция
ПХТ – полихимиотерапия
РР – радикальная резекция
СОД – суммарная очаговая доза
СТР – субтотальная резекция
ТМО – твердая мозговая оболочка
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ЧМН – черепно-мозговые нервы

ЧСС – частота сердечных сокращений

ICE – Ifosfamide+Carboplatin+Etoposide

VEC – Vincristine+Etoposide+Carboplatin

CCG – Children's cancer group

HIT – Hirntumoren (German brain tumours)

IQR – Interquartile range

MEP – Motor evoked potentials

Список литературы

1. Aguilera D. Response to bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in children with relapsed medulloblastoma: a multi-institutional experience / Mazewski C., Fangusaro J., MacDonald T.J., McNall-Knapp R.Y., Hayes L.L., Kim S., Castellino R.C. // *Child's nervous system*. – 2013. – № 29 (4). – P. 589–596. – doi:10.1007/s00381-012-2013-4.
2. Albright A.L. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group / Wisoff J.H., Zeltzer P.M., Boyett J.M., Rorke L.B., Stanley P. // *Neurosurgery*. – 1996. – № 38 (2). – P. 265–271.
3. Albright A.L. Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery. 3rd Edition / Pollack I.F., Adelson P.D. – New York : Thieme Medical Publishers, 2015. – 1111 p.
4. Antony R. A Retrospective Analysis of Recurrent Intracranial Ependymoma / Wong K.E., Patel M., Olch A.J., McComb G., Krieger M., Gilles F., Sposto R., Erdreich-Epstein A., Dhall G., Gardner S., Finlay J.L. // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2014. – № 61 (7). – P. 1195–1201. – doi:10.1002/pbc.24996.
5. Bailey C.C. Prospective randomized trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II / Gnekow A., Wellek S., Jones M., Round C., Brown J., Phillips A., Neidhardt M.K. // *Medical and Pediatric Oncology*. – 1995. – № 25 (3). – P. 166–178.
6. Bakst R.L. Reirradiation for recurrent medulloblastoma / Dunkel I.J., Gilheeny S., Khakoo Y., Becher O., Souweidane M.M., Wolden S.L. // *Cancer*. – 2011. – № 117 (21). – P. 4977–4982. – doi:10.1002/cncr.26148.
7. Bognár L. Analysis of CSF shunting procedure requirement in children with posterior fossa tumors / Borgulya G., Benke P., Madarassy G. // *Child's nervous system*. – 2003. – № 19 (5–6). – P. 332–336. – DOI:10.1007/s00381-003-0745-x.

8. Bouffet E. Salvage chemotherapy for metastatic and recurrent ependymoma of childhood./Capra M., Bartels U.// *Child's nervous system*. – 2009. - 25(10). - 1293-1301. doi:10.1007/s00381-009-0883-x.
9. Bouffet E. Survival benefit for pediatric patients with recurrent ependymoma treated with reirradiation / Hawkins C.E., Ballourah W., Taylor M.D., Bartels U.K., Schoenhoff N., Tsangaris E., Huang A., Kulkarni A., Mabbot D.J., Laperriere N., Tabori U. // *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2012. – № 83 (5). – P. 1541–1548. – doi:10.1016/j.ijrobp.2011.10.039.
10. Butturini A.M. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor cell rescue in children with recurrent medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors: the impact of prior radiotherapy on outcome / Jacob M., Aguajo J., Vander-Walde N.A., Villablanca J., Jubran R., Erdreich-Epstein A., Marachelian A., Dhall G., Finlay J.L. // *Cancer*. – 2009. – № 115 (13). – P. 2956–2963. – doi:10.1002/cncr.24341.
11. Cage T.A. A systematic review of treatment outcomes in pediatric patients with intracranial ependymomas / Clark A.J., Aranda D., Gupta N., Sun P.P., Parsa A.T., Auguste K.I. // *Journal of Neurosurgery Pediatrics*. – 2013. – № 11 (6). – P. 673–681. – doi:10.3171/2013.2.PEDS12345.
12. Chang C.H. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas / Housepian E.M., Herbert C. Jr. // *Radiology*. – 1969. – № 93 (6). – P. 1351–1359. – DOI:10.1148/93.6.1351.
13. Combs S.E. Influence of radiotherapy treatment concept on the outcome of patients with localized ependymomas / Kelter V., Welzel T., Behnisch W., Kulozik A.E., Bischof M., Hof H., Debus J., Schulz-Ertner D. // *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2008. – № 71 (4). – P. 972–978. – doi:10.1016/j.ijrobp.2007.12.036.
14. Culley D.J. An analysis of factors determining the need for ventriculoperitoneal shunts after posterior fossa tumor surgery in children / Berger M.S., Shaw D., Geyer R. // *Neurosurgery*. – 1994. – № 34 (3). – P. 402–407. – discussion 407–408.

15. Davis F.G. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991 / Freels S., Grutsch J., Barlas S., Brem S. // *Journal of Neurosurgery*. – 1998. – № 88 (1). – № 1–10. – DOI:10.3171/jns.1998.88.1.0001.
16. Duffner P.K. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. / Horowitz M.E., Krischer J.P., Friedman H.S., Burger P.C., Cohen M.E., Sanford R.A., Mulhern R.K., James H.E., Freeman C.R., et al. // *New England of Journal Medicine*. – 1993. – № 328 (24). – P. 1725–1731. – DOI:10.1056/NEJM199306173282401.
17. Duffner P.K. The treatment of malignant brain tumors in infants and very young children: an update of the Pediatric Oncology Group experience / Horowitz M.E., Krischer J.P., Burger P.C., Cohen M.E., Sanford R.A., Friedman H.S., Kun L.E. // *Neuro-Oncology*. – 1999. – № 1 (2). – P. 152–161. – doi:10.1093/neuonc/1.2.152.
18. Eberhart C.G. Histopathological and molecular prognostic markers in medulloblastoma: c-myc, N-myc, TrkC, and anaplasia / Kratz J., Wang Y., Summers K., Stearns D., Cohen K., Dang C.V., Burger P.C. // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 2004. – № 63 (5). – P. 441–449.
19. Ellison D.W. Histopathological gradin of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts / Kocak M., Figarella-Branger D., Felice G., Catherine G., Pietsch T., Frappaz D., Massimino M., Grill J., Boyett J.M., Grundy R.G. // *Journal of Negative Results in Biomedicine*. – 2011. – № 31. – P. 107. – doi:10.1186/1477-5751-10-7.
20. Foreman P. Validation and modification of a predictive model of postresection hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors / McClugage S., Naftel R., Griessenauer C.J., Ditty B.J., Agee B.S., Riva-Cambrin J., Wellons J. // *Journal of Neurosurgery Pediatrics*. – 2013. – № 12 (3). – P. 220–226. – doi:10.3171/2013.5.PEDS1371.
21. Fouladi M. Intellectual and functional outcome of children 3 years old or younger who have CNSmalignancies / Gilger E., Kocak M., Wallace D., Buchanan G.,

- Reeves C., Robbins N., Merchant T., Kun L.E., Khan R., Gajjar A., Mulhern R. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – № 23 (28). – P. 7152–7160. – DOI:10.1200/JCO.2005.01.214.
22. Fouladi M. Use of adjuvant ICE chemotherapy in the treatment of anaplastic ependymomas / Baruchel S., Chan H., Grant R., Malkin D., Weitzman S., Greenberg M.L. // *Child's nervous system*. – 1998. – № 14 (10). – P. 590–595. – DOI:10.1007/s003810050278.
23. Fritsch M.J. Hydrocephalus in children with posterior fossa tumors: role of endoscopic third ventriculostomy / Doerner L., Kienke S., Mehdorn H.M. // *Journal of Neurosurgery*. – 2005. – № 103 (1 Suppl). – P. 40–42. – DOI:10.3171/ped.2005.103.1.0040.
24. Gentet J.C. Carboplatin and VP 16 in medulloblastoma: a phase II Study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP) / Doz F., Bouffet E., Plantaz D., Roché H., Tron P., Kalifa C., Mazingue F., Sariban E., Chastagner P., et al. // *Medical and Pediatric Oncology*. – 1994. – № 23 (5). – P. 422–427.
25. Gerber N.U. Recent developments and current concepts in medulloblastoma / Mynarek M., von Hoff K., Friedrich C., Resch A., Rutkowski S. // *Cancer Treatment Reviews*. – 2014. – № 40 (3). – P. 356–365. – doi:10.1016/j.ctrv.2013.11.010.
26. Geyer J.R. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group / Sposto R., Jennings M., Boyett J.M., Axtell R.A., Breiger D., Broxson E., Donahue B., Finlay J.L., Goldwein J.W., Heier L.A., Johnson D., Mazewski C., Miller D.C., Packer R., Puccetti D., Radcliffe J., Tao M.L., Shiminski-Maher T.; Children's Cancer Group. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – № 23 (30). – P. 7621–7631. – DOI:10.1200/JCO.2005.09.095.
27. Geyer J.R. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group / Sposto R., Jennings M., Boyett J.M., Axtell R.A., Breiger D., Broxson E., Donahue B., Finlay J.L., Goldwein J.W., Heier L.A., Johnson D., Mazewski C., Miller D.C., Packer R.,

- Puccetti D., Radcliffe J., Tao M.L., Shiminski-Maher T. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – № 23 (30). – P. 7621–7631. – DOI:10.1200/JCO.2005.09.095.
28. Godfraind C. Classification and controversies in pathology of ependymomas // *Child's nervous system*. – 2009. – № 25. – P. 1185–1193.
29. Gora N.K. Cerebellar mutism syndrome following midline posterior fossa tumor resection in children: An Institutional Experience / Gupta A., Sinha V.D. // *Journal of Pediatric Neurosciences*. – 2017. – № 12 (4). – P. 313–319. – doi:10.4103/jpn.JPN_23_17.
30. Grill J. A high-dose busulfan-thiotepa combination followed by autologous bone marrow transplantation in childhood recurrent ependymoma. A phase-II study / Kalifa C., Doz F., Schoepfer C., Sainte-Rose C., Couanet D., Terrier-Lacombe M.J., Valteau-Couanet D., Hartmann O. // *Pediatric Neurosurgery*. – 1996. – № 25 (1). – P. 7–12. – DOI:10.1159/000121089.
31. Grill J. Childhood ependymoma: a systematic review of treatment options and strategies / Pascal C., Chantal K. // *Paediatr Drugs*. – 2003. – № 5 (8). – P. 533–543. – DOI:10.2165/00148581-200305080-00004
32. Grill J. Comparative genomic hybridization detects specific cytogenetic abnormalities in pediatric ependymomas and choroid plexus papillomas / Avet-Loiseau H., Lellouch-Tubiana A., Sévenet N., Terrier-Lacombe M.J., Vénuat A.M., Doz F., Sainte-Rose C., Kalifa C., Vassal G. // *Cancer Genet Cytogenet*. – 2002. – № 136 (2). – P. 121–125.
33. Grill J. Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age: a multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology / Le Deley M.C., Gambarelli D., Raquin M.A., Couanet D., Pierre-Kahn A., Habrand J.L., Doz F., Frappaz D., Gentet J.C., Edan C., Chastagner P., Kalifa C.; French Society of Pediatric Oncology // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – № 19 (5). – P. 1288–1296. – DOI:10.1200/JCO.2001.19.5.1288.
34. Grill J. Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age: a multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology / Le Deley M.C., Gambarelli D., Raquin M.A., Couanet D., Pierre-Kahn A.,

- Habrand J.L., Doz F., Frappaz D., Gentet J.C., Edan C., Chastagner P., Kalifa C.; French Society of Pediatric Oncology // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – № 19 (5). – P. 1288–1296. – DOI:10.1200/JCO.2001.19.5.1288.
35. Grundy R.G. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for intracranial ependymoma in children: the UKCCSG/SIOP prospective study / Wilne S.A., Weston C.L., Robinson K., Lashford L.S., Ironside J., Cox T., Chong W.K., Campbell R.H., Bailey C.C., Gattamaneni R., Picton S., Thorpe N., Mallucci C., English M.W., Punt J.A., Walker D.A., Ellison D.W., Machin D.; Children's Cancer and Leukaemia Group (formerly UKCCSG) Brain Tumour Committee // *The Lancet. Oncology*. – 2007. – № 8 (8). – P. 696–705. – DOI:10.1016/S1470-2045(07)70208-5.
36. Grundy R.G. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for treatment of brain tumours other than ependymoma in children under 3 years: results of the first UKCCSG/SIOP CNS 9204 trial / Wilne S.H., Robinson K.J., Ironside J.W., Cox T., Chong W.K., Michalski A., Campbell R.H., Bailey C.C., Thorp N., Pizer B., Punt J., Walker D.A., Ellison D.W., Machin D.; Children's Cancer and Leukaemia Group (formerly UKCCSG) Brain Tumour Committee // *European Journal of Cancer*. – 2010. – № 46 (1). – P. 120–133. – doi:10.1016/j.ejca.2009.09.013.
37. Gururangan S. Lack of efficacy of bevacizumab + irinotecan in cases of pediatric recurrent ependymoma – a pediatric brain tumor consortium study / Fangusaro J., Young Poussaint T., Onar-Thomas A., Gilbertson R.J., Vajapeyam S., Gajjar A., Goldman S., Friedman H.S., Packer R.J., Boyett J.M., Kun L.E., McLendon R. // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2012. – № 14 (11). – P. 1404–1412. – doi:10.1093/neuonc/nos213.
38. Hoffman L.M. Fractionated stereotactic radiosurgery for recurrent ependymoma in children / Plimpton S.R., Foreman N.K., Stence N.V., Hankinson T.C., Handler M.H., Hemenway M.S., Vibhakar R., Liu A.K. // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2014. – № 116 (1). – P. 107–111. – DOI:10.1007/s11060-013-1259-3.

39. Horn B. A multi-institutional retrospective study of intracranial ependymoma in children: identification of risk factors / Heideman R., Geyer R., Pollack I., Packer R., Goldwein J., Tomita T., Schomberg P., Ater J., Luchtman-Jones L., Rivlin K., Lamborn K., Prados M., Bollen A., Berger M., Dahl G., McNeil E., Patterson K., Shaw D., Kubalik M., Russo C. // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. – 1999. – № 21 (3). – P. 203–211.
40. Huang B. Human ependymomas reveal frequent deletions on chromosomes 6 and 9 / Starostik P., Schraut H., Krauss J., Sörensen N., Roggendorf W. // *Acta Neuropathol*. – 2003. – № 106 (4). – P. 357–362.
41. Juhnke B.O. HIT-MED guidance for patients with Medulloblastoma, Ependymoma, CNS-PNET and Pineoblastoma / Mynarek M., von Hoff K., Kortmann R-D., Rutkowski S. for the HIT-MED study committee // *HIT-MED Therapy Guidance, Version 4.0. – 02. – May 2017*.
42. Kaatsch P. 20 Years German Childhood Cancer registry. Annual report 1999 // Spix C., Michaelis J. – Mainz: Institute for Medical Statistics and Documentation of the University, 2000. – www.kinderkrebsregister.de.
43. Kadota R.P. Dose intensive melphalan and cyclophosphamide with autologous hematopoietic stem cells for recurrent medulloblastoma or germinoma / Mahoney D.H., Doyle J., Duerst R., Friedman H., Holmes E., Kun L., Zhou T., Pollack I.F. // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2008. – № 51 (5). – P. 675–678. – doi:10.1002/pbc.21655.
44. Kano H. Stereotactic radiosurgery for pediatric recurrent intracranial ependymomas / Yang H.C., Kondziolka D., Niranjan A., Arai Y., Flickinger J.C., Lunsford L.D. // *Journal of Neurosurgery Pediatrics*. – 2010. – № 6 (5). – 417–423. – doi:10.3171/2010.8.PEDS10252.
45. Khan R.B. Morbidity of Second-Look Surgery in Pediatric Central Nervous System Tumors / Sanford R.A., Kun L.E., Thompson S.J. // *Pediatric Neurosurgery*. – 2001. – № 35 (5). – P. 225–229. – DOI:10.1159/000050426.
46. Kortmann R.D. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediateradiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the

- treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91 / Kühl J., Timmermann B., Mittler U., Urban C., Budach V., Richter E., Willich N., Flentje M., Berthold F., Slavc I., Wolff J., Meisner C., Wiestler O., Sörensen N., Warmuth-Metz M., Bamberg M. // *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2000. – № 46 (2). – P. 269–279.
47. Koshy M. Post-operative radiation improves survival in children younger than 3 years with intracranial ependymoma / Rich S., Merchant T.E., Mahmood U., Regine W.F., Kwok Y. // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2011. – № 105 (3). – P. 583–590. – doi:10.1007/s11060-011-0624-3.
 48. Kotil K. Cerebellar mutism following posterior fossa tumor resection in children / Eras M., Akçetin M., Bilge T. // *Turkih Neurosurgery*. – 2008. – № 18 (1). – P. 89–94.
 49. Kühl J. Embryonic tumors / Doz F., Taylor R. // *Brain and spinal Tumors of childhood*. Walker D.A., Perilongo G., Punt J.A.G., Taylor R.E. – London: Arnold, 2004 – P. 314–330. – ISBN 9780340762608.
 50. Lafay-Cousin L. Impact of radiation avoidance on survival and neurocognitive outcome in infant medulloblastoma / Bouffet E., Hawkins C., Amid A., Huang A., Mabbott D.J. // *Current Oncology*. – 2009. – № 16 (6). – P. 21–28.
 51. Lannering B. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial / Rutkowski S., Doz F., Pizer B., Gustafsson G., Navajas A., Massimino M., Reddingius R., Benesch M., Carrie C., Taylor R., Gandola L., Björk-Eriksson T., Giralt J., Oldenburger F., Pietsch T., Figarella-Branger D., Robson K., Forni M., Clifford S.C., Warmuth-Metz M., von Hoff K., Faldum A., Mosseri V., Kortmann R. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – 30, № 26 – P. 3187–3193.
 52. Lo S.S. The role of Gamma Knife Radiosurgery in the management of unresectable gross disease or gross residual disease after surgery in ependymoma / Abdulrahman R., Desrosiers P.M., Fakiris A.J., Witt T.C., Worth R.M., Dittmer P.H., Desrosiers

- C.M., Frost S., Timmerman R.D. // *Journal of Neurosurgery*. – 2006. – № 79 (1). – P. 51–56. – DOI:10.1007/s11060-005-9112-y.
53. Massimino M. Childhood medulloblastoma./Giangaspero F., Garrè M.L., Gandola L., Poggi G., Biassoni V., Gatta G., Rutkowski S. // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2011. – № 79 (1). – P. 65–83. – doi:10.1016/j.critrevonc.2010.07.010.
54. Massimino M. Hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for childhood ependymoma: final results of the first prospective AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia-Oncologia Pediatrica) study / Gandola L., Giangaspero F., Sandri A., Valagussa P., Perilongo G., Garrè M.L., Ricardi U., Forni M., Genitori L., Scarzello G., Spreafico F., Barra S., Mascarin M., Pollo B., Gardiman M., Cama A., Navarria P., Brisigotti M., Collini P., Balter R., Fidani P., Stefanelli M., Burnelli R., Potepan P., Podda M., Sotti G., Madon E.; AIEOP Pediatric Neuro-Oncology Group // *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2004. – № 58 (5). – P. 1336–1345. – DOI:10.1016/j.ijrobp.2003.08.030.
55. Massimino M. Second-look surgery for ependymoma: the Italian experience / Solero C.L., Garrè M.L., Biassoni V., Cama A., Genitori L., Di Rocco C., Sardi I., Viscardi E., Modena P., Potepan P., Barra S., Scarzello G., Galassi E., Giangaspero F., Antonelli M., Gandola L. // *Journal of Neurosurgery Pediatrics*. – 2011. – № 8 (3). – P. 246–250. – doi:10.3171/2011.6.PEDS1142.
56. Mazloom A. Prognostic factors after extraneural metastasis of medulloblastoma / Zangeneh A.H., Paulino A.C. // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2010. – № 78 (1). – P. 72–78. – doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1729.
57. Mei C. Incidence of mutism, dysarthria and dysphagia associated with childhood posterior fossa tumour / Morgan A.T. // *Child's nervous system*. – 2011. – № 27 (7). – № 1129–1136. – doi:10.1007/s00381-011-1433-x.
58. Merchant T.E. A retrospective study of surgery and reirradiation for recurrent ependymoma / Boop F.A., Kun L.E., Sanford R.A. // *International Journal of*

- Radiation Oncology Biology Physics. – 2008. – № 71 (1). – P. 87–97. – doi:10.1016/j.ijrobp.2007.09.037.
59. Merchant T.E. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study / Li C., Xiong X., Kun L.E., Boop F.A., Sanford R.A. // *The Lancet. Oncology*. – 2009. – № 10 (3). – P. 258–266.
60. Merchant T.E. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study / Li C., Xiong X., Kun L.E., Boop F.A., Sanford R.A. // *The Lancet. Oncology*. – 2009. – № 10 (3). – P. 258–66.
61. Merchant T.E. Preliminary results from a phase II trial of conformal radiation therapy and evaluation of radiation-related CNS effects for pediatric patients with localized ependymoma / Mulhern R.K., Krasin M.J., Kun L.E., Williams T., Li C., Xiong X., Khan R.B., Lustig R.H., Boop F.A., Sanford R.A. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004, Aug 1. – № 22 (15). – P. 3156–62. – DOI:10.1200/JCO.2004.11.142.
62. Messahel B. Relapsed intracranial ependymoma in children in the UK: Patterns of relapse, survival and therapeutic outcome / Ashley S., Saran F., Ellison D., Ironside J., Phipps K., Cox T., Chong W.K., Robinson K., Picton S., Pinkerton C.R., Mallucci C., Macarthur D., Jaspan T., Michalski A., Grundy R.G.; Children's Cancer Leukaemia Group Brain Tumour Committee // *European Journal of Cancer*. – 2009. – № 45 (10). – P. 1815–1823. – doi:10.1016/j.ejca.2009.03.018.
63. Morgan A.T. Pre and post-surgical dysphagia outcome associated with posterior fossa tumour in children / Sell D., Ryan M., Raynsford E., Hayward R. // *Journal of Neurosurgery*. – 2008. – № 87 (3). – P. 347–354. – doi:10.1007/s11060-008-9524-6.
64. Nejat F. Initial management of childhood brain tumors: neurosurgical considerations / Khashab M., Rutka J.T. – 2008. – № 23 (10). – P. 1136–1148. – DOI:10.1177/0883073808321768.
65. Newman LA. Postoperative swallowing function after posterior fossa tumour resection in pediatric patients / Boop F.A., Sanford R.A., Thompson J.W., Temple

- C.K., Duntsch C.D. // Child's nervous system. – 2006. – № 22 (10). – P. 1296–1300. – DOI:10.1007/s00381-006-0065-z.
66. Norris D.G. Improved relapse-free survival in medulloblastoma utilizing modern techniques / Bruce D.A., Byrd R.L., Schut L., Littman P., Bilaniuk L.T., Zimmerman R.A., Capp R. // Neurosurgery. – 1981. – № 9. – P. 661–664.
67. Ostrom Q. T. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011 / Gittleman H., Liao P., Rouse C., Chen Y., Dowling J., Wolinsky Y., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J. // Neuro-Oncology. – 2014. – № 16 (suppl. 4). – P. iv1–iv63. – doi:10.1093/neuonc/nou223.
68. Oyharcabal-Bourden V. Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology Study / Kalifa C., Gentet J.C., Frappaz D., Edan C., Chastagner P., Sariban E., Pagnier A., Babin A., Pichon F., Neuenschwander S., Vinchon M., Bours D., Mosseri V., Le Gales C., Ruchoux M., Carrie C., Doz F. // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – № 23 (21). – P. 4726-4734. – DOI:10.1200/JCO.2005.00.760.
69. Özek M.M. Posterior Fossa Tumors in Children / Cinalli G., Maixner W., Sainte-Rose C., add. – Switzerland: Springer International Publishing, 2015. – P. 948. – ISBN 978-3-319-11273-2.
70. Packer R.J. Medulloblastoma: present concepts of stratification into risk groups / Rood B.R., MacDonald T.J. // Pediatric Neurosurgery. – 2003. – № 39 (2). – P. 60–67.
71. Packer R.J. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy / Sutton L.N., Elterman R., Lange B., Goldwein J., Nicholson H.S., Mulne L., Boyett J., D'Angio G., Wechsler-Jentsch K. // Journal of Neurosurgery. – 1994. – № 81 (5). – P. 690–698. – DOI:10.3171/jns.1994.81.5.0690.
72. Packer R.J. Phase III Study of Craniospinal Radiation Therapy Followed by Adjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed Average-Risk Medulloblastoma /

- Gajjar A., Vezina G., Rorke-Adams L., Burger P.C., Robertson P.L., Bayer L., LaFond D., Donahue B.R., Marymont M.H., Muraszko K., Langston J., Sposto R. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – № 24 (25). – P. 4202-4208. – DOI:10.1200/JCO.2006.06.4980.
73. Packer R.J. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study / Goldwein J., Nicholson H.S., Vezina L.G., Allen J.C., Ris M.D., Muraszko K., Rorke L.B., Wara W.M., Cohen B.H., Boyett J.M. // *Journal of Clinical Oncology*. – 1999. – № 17 (7). – P. 2127–2136. – DOI:10.1200/JCO.1999.17.7.2127.
74. Pejavar S. Pediatric intracranial ependymoma: the roles of surgery, radiation and chemotherapy / Polley M.Y., Rosenberg-Wohl S., Chennupati S., Prados M.D., Berger M.S., Banerjee A., Gupta N., Haas-Kogan D. // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2012. – № 106 (2). – P. 367–375. – doi:10.1007/s11060-011-0671-9.
75. Perilongo G. Analyses of prognostic factors in a retrospective review of 92 children with ependymoma: Italian pediatric neuro-oncology group / Massimino M., Sotti G., Belfontali T., Masiero L., Rigobello L., Garrè L., Carli M., Lombardi F., Solero C., Sainati L., Canale V., del Prever A.B., Giangaspero F., Andreussi L., Mazza C., Madon E. // *Medical and Pediatric Oncology*. – 1997. – № 29 (2). – P. 79–85.
76. Pollack I. Brain tumors in children // *The New England Journal of Medicine*. – 1994 Dec. – P. 1500–1507.
77. Pollack I.F. Mutism and pseudobulbar symptoms after resection of posterior fossa tumors in children: incidence and pathophysiology / Polinko P., Albright A.L., Towbin R., Fitz C. // *Neurosurgery*. – 1995. – № 37 (5). – P. 885–893.
78. Pollack I.F. Pediatric brain tumors // *Seminars in surgical oncology*. – 1999. – № 16. – P. 73–90.
79. Pollack I.F., Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors / Gerszten P.C., Martinez A.J., Lo K.H., Shultz B., Albright A.L., Janosky J., Deutsch M. // *Neurosurgery*. – 1995. – 37. – P. 655–666.

80. Ridola V. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue followed by posterior fossa irradiation for local medulloblastoma recurrence or progression after conventional chemotherapy / Grill J., Doz F., Gentet J.C., Frappaz D., Raquin M.A., Habrand J.L., Sainte-Rose C., Valteau-Couanet D., Kalifa C. // *Cancer*. – 2007. – № 110 (1). – P. 156–163. – DOI:10.1002/cncr.22761.
81. Robertson P.L. Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: A prospective study by the Children's Oncology Group / Muraszko K.M., Holmes E.J., Sposto R., Packer R.J., Gajjar A., Dias M.S., Allen J.C.; Children's Oncology Group // *Journal of Neurosurgery*. – 2006. – № 105 (6 Suppl). – P. 444–451. – DOI:10.3171/ped.2006.105.6.444.
82. Robertson P.L. Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group / Zeltzer P.M., Boyett J.M., Rorke L.B., Allen J.C., Geyer J.R., Stanley P., Li H., Albright A.L., McGuire-Cullen P., Finlay J.L., Stevens K.R. Jr., Milstein J.M., Packer R.J., Wisoff J. // *Journal of Neurosurgery*. – 1998. – № 88 (4). – P. 695–703.
83. Roger J., Packer R.J. Medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors / Macdonald T., Vezina G., Keating R., Santi M. // *Handbook of clinical neurology*. – 2012. – № 105. – P. 529–548.
84. Rood B.R. Current treatment of medulloblastoma: recent advances and future challenges / Macdonald T.J., Packer R.J. // *Semin Oncol*. – 2004. – № 31 (5). – P. 666–675.
85. Rousseau P. Treatment of intracranial ependymomas of children: review of a 15-year experience / Habrand J.L., Sarrazin D., Kalifa C., Terrier-Lacombe M.J., Rekacewicz C., Rey A. // *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics*. – 1994. – № 28 (2). – P. 381–386.
86. Rutkowski S. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone / Bode U., Deinlein F., Ottensmeier H., Warmuth-Metz M., Soerensen N., Graf N., Emser A., Pietsch T., Wolff J.E., Kortmann R.D., Kuehl J. // *New England of Journal Medicine*. – 2005. – № 352 (10). – P. 978–986. – DOI:10.1056/NEJMoa042176.

87. Saran F. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent or residual medulloblastoma/PNET / Baumert B.G., Creak AL., Warrington AP., Ashley S., Traish D., Brada M. // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2008. – № 50 (3). – P. 554–560. – DOI:10.1002/pbc.21382.
88. Schroeder T.M. Intensity-modulated radiation therapy in childhood ependymoma / Chintagumpala M., Okcu M.F., Chiu J.K., Teh B.S., Woo S.Y., Paulino A.C. // *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2008. – № 71 (4). – P. 987–993. – doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.058.
89. Shu H.K. Childhood intracranial ependymoma: twenty-year experience from a single institution / Sall W.F., Maity A., Tochner Z.A., Janss A.J., Belasco J.B., Rorke-Adams L.B., Phillips P.C., Sutton L.N., Fisher M.J. // *Cancer*. – 2007. – № 110 (2). – P. 432–441. – DOI:10.1002/cncr.22782.
90. Sutton L.N. Intracranial ependymomas./Goldwein J. // In: Winn HR (ed) *Youmans neurological surgery*. – 2004. – 5th edn. – WB Saunders, New York. – Pp. 3623–3637.
91. Taylor R.E. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology / United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study / Bailey C.C., Robinson K., Weston C.L., Ellison D., Ironside J., Lucraft H., Gilbertson R., Tait D.M., Walker D.A., Pizer B.L., Imeson J., Lashford L.S.; International Society of Paediatric Oncology; United Kingdom Children's Cancer Study Group // *Journal of Clinical Oncology*. – 2003. – № 21 (8). – P. 1581–1591. – DOI:10.1200/JCO.2003.05.116.
92. Thomas P.R. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation / Deutsch M., Kepner J.L., Boyett J.M., Krischer J., Aronin P., Albright L., Allen J.C., Packer R.J., Linggood R., Mulhern R., Stehbens J.A., Langston J., Stanley P., Duffner P., Rorke L., Cherlow J., Friedman H.S., Finlay J.L., Vietti T.J., Kun L.E. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2000. – № 18 (16). – P. 3004–3011. – DOI:10.1200/JCO.2000.18.16.3004.

93. Thompson J.W. Management of postoperative swallowing dysfunction after ependymoma surgery / Newman L., Boop F.A., Sanford R.A. // *Child's nervous system*. – 2009. – № 25 (10). – P. 1249–1252. – doi:10.1007/s00381-009-0880-0.
94. Tonn J.C. Neuro-Oncology of CNS tumors / Westphal M., Rutka J.T., Grossman S. A. // Springer Berlin Heidelberg. – 2006. – P. 461–469. – <https://doi.org/10.1007/3-540-31260-9>.
95. Torres C.F. Multiple ependymomas in a patient with Turcot's syndrome / Korones D.N., Pilcher W. // *Medical and Pediatric Oncology*. – 1997. – № 28. – P. 59–61.
96. Van Calenbergh F. Transient cerebellar mutism after posterior fossa surgery in children / Van de Laar A., Plets C., Goffin J., Casaer P. // *Neurosurgery*. – 1995. – № 37 (5). – P. 894–898.
97. van Veelen-Vincent M.L. Ependymoma in childhood: prognostic factors, extent of surgery, and adjuvant therapy / Pierre-Kahn A., Kalifa C., Sainte-Rose C., Zerah M, Thorne J., Renier D. // *Journal of Neurosurgery*. – 2002. – № 97 (4). – P. 827–835. – DOI:10.3171/jns.2002.97.4.0827.
98. Venkatramani R. Outcome of infants and young children with newly diagnosed ependymoma treated on the "Head Start" III prospective clinical trial / Ji L., Lasky J., Haley K., Judkins A., Zhou S., Sposto R., Olshefski R., Garvin J., Tekautz T., Kennedy G., Rassekh S.R., Moore T., Gardner S., Allen J., Shore R., Moertel C., Atlas M., Dhall G., Finlay J. // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2013. – № 113 (2). – P. 285–291. – doi:10.1007/s11060-013-1111-9.
99. Wells E.M. Postoperative cerebellar mutism syndrome following treatment of medulloblastoma: neuroradiographic features and origin / Khademian Z.P., Walsh K.S., Vezina G., Sposto R., Keating R.F., Packer R.J. // *Journal of Neurosurgery Pediatrics*. – 2010. – № 5 (4). – P. 329–334. – doi:10.3171/2009.11.PEDS09131.
100. Yokota T. A family with spinal anaplastic ependymoma: evidence of loss of chromosome 22q in tumor / Tachizawa T., Fukino K., Teramoto A., Kouno J., Matsumoto K., Emi M. // *The Journal of Human Genetics*. – 2003. – № 48 (11). – P. 598-602. – DOI:10.1007/s10038-003-0078-3.

101. Zacharoulis S. Metastatic ependymoma: a multi-institutional retrospective analysis of prognostic factors / Ji L., Pollack I.F., Duffner P., Geyer R., Grill J., Schild S., Jaing T.H., Massimino M., Finlay J., Sposto R. // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2008. – № 50 (2). – P. 231–235.
102. Zacharoulis S. Outcome for young children newly diagnosed with ependymoma, treated with intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy and autologous stem cell rescue / Levy A., Chi S.N., Gardner S., Rosenblum M., Miller D.C., Dunkel I., Diez B., Sposto R., Ji L., Asgharzadeh S., Hukin J., Belasco J., Dubowy R., Kellie S., Termuhlen A., Finlay J. // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2007. – № 49 (1). – P. 34–40. – DOI:10.1002/pbc.20935.
103. Zacharoulis S. Treatment and outcome of children with relapsed ependymoma: a multi-institutional retrospective analysis / Ashley S., Moreno L., Gentet J.C., Massimino M., Frappaz D. // *Child's nervous system*. – 2010. – № 26 (7). – P. 905–911. – doi:10.1007/s00381-009-1067-4.
104. Zeltzer P.M. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study / Boyett J.M., Finlay J.L., Albright A.L., Rorke L.B., Milstein J.M., Allen J.C., Stevens K.R., Stanley P., Li H., Wisoff J.H., Geyer J.R., McGuire-Cullen P., Stehbens J.A., Shurin S.B., Packer R.J. // *Journal of Clinical Oncology*. – 1999. – № 17. – P. 832–845.
105. Горячев А.С. Шкала оценки и терапевтическая стратегия при нарушении глотания у больных с повреждением ствола головного мозга / Савин И.А., Пуцилло М.В., Брагина Н.Н., Соколова Е.Ю., Щепетков А.Н., Фокин М.С., Кроптова М.В. // *Вопросы нейрохирургии*. – 2006. – № 4. – P. 24–28.
106. Гринберг М.С. *Нейрохирургия* / М.С. Гринберг. – М. : МЕД-пресс-информ, 2010. – С.1008.
107. *Детская нейрохирургия: клинические рекомендации* / Под редакцией Горельшева С.К. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 256 с. – ISBN 978-5-9704-4098-8.

108. Желудкова О. Г. Лечение опухолей головного мозга у детей // Врач. – 2011. – № 12. – С. 22–27.
109. Трунин Ю.Ю. Эпендимомы головного мозга у детей: результаты лечения и факторы, влияющие на прогноз : дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – С. 165.

Приложения

Приложение 1

Шкала оценки функционального статуса детей Lansky

ФИО _____

Возраст _____

Диагноз: _____

До операции	После операции	Оценка	Состояние ребенка
		100	Нормальная активность, нет симптомов заболевания
		90	Небольшое ограничение физической активности, требующее усилий
		80	Активный, но быстро утомляется
		70	Значительное ограничение физической активности, уменьшение времени активных игр
		60	Играет, но участие в активных играх минимальное, продолжает заниматься спокойными играми
		50	Не играет в активные игры, но участвует в спокойных играх
		40	В основном находится в кровати, иногда принимает участие в спокойных играх
		30	Находится только в кровати, необходима помощь даже в спокойных играх
		20	Часто спит, игры вовсе ограничены очень пассивным участием
		10	Не играет, не встает с постели
		0	Не реагирует на внешние раздражители

ФИО заполняющего (степень родства) _____

Дата: _____

Список пациентов, вошедших в исследование

Группа 1 (повторные операции)

№	ФИО	Возраст (лет, мес.)	Пол	Стационарная история болезни
1	Юк-с В. А.	4, 2	М	3557/02
2	Ле-о И. П.	3	М	1091/03
3	Те-а О. В.	6	Ж	3156/04
4	Ле-о И.П.	4, 10	М	21/05
5	Ле-о И. П.	5, 1	М	1553/05
6	Те-а О. В.	7, 4	Ж	341/06
7	Пр-о А. Н.	3, 9	М	4596/06
8	Тр-к В. И.	9, 5	М	4229/07
9	Га-а Л. И.	5, 7	Ж	2053/08
10	Се-а Л. Ш.	9, 10	Ж	1940/08
11	Та-о В. А.	9, 5	Ж	2440/08
12	Пе-ч Д. Д.	11, 6	М	6205/08
13	Ко-а П. М.	1, 5	Ж	2232/09
14	Су-в Ю. И.	5, 3	М	3282/09
15	Ко-а П. Е.	4, 3	Ж	2126/10
16	Ру-н Д. С.	2, 1	М	3702/10
17	Ар-в Э. В.	3	М	3723/10
18	Ко-а П. Е.	4, 10	Ж	5832/10
19	Пе-в К. Д.	14, 4	М	219/11
20	Ру-н Д. С.	3	М	3550/11
21	Ел-а А. С.	6, 3	Ж	6053/11
22	Су-а К. В.	2, 10	Ж	6217/11
23	Ку-в Б. Ж.	4, 8	М	2579/12
24	Са-н Д. Д.	2, 9	М	3133/12
25	Ка-в Д. М.	8, 10	М	3556/12
26	Де-о В. Д.	3, 5	М	3651/12
27	Па-к Н. Н.	12, 3	М	4355/12
28	Гр-н Д. А.	4, 10	М	6546/12
29	Щу-а Е. А.	14, 8	Ж	6570/12
30	Да-к И. И.	5, 3	М	787/13
31	Де-в Н. Д.	6, 4	М	1531/13
32	Де-о В. Д.	4, 1	М	1716/13
33	Не-к Е. С.	11	Ж	1750/13
34	Му-н З. И.	6, 9	М	2571/13
35	Ка-в Д. М.	9, 9	М	3146/13

36	Ба-а А. А.	2, 7	Ж	3396/13
37	Ег-в А. В.	9, 4	М	4200/13
38	Ка-н А. Ш.	4, 6	М	4494/13
39	Ба-в А. А.	2, 2	М	5289/13
40	Си-в А. В.	8	М	6511/13
41	Де-а А. Р.	8, 8	Ж	6780/13
42	Лу-н Д. А.	10, 8	М	3004/14
43	Бу-а Т. Е.	1, 8	Ж	3546/14
44	Ал-в Р. З.	6	М	3919/14
45	Ну-н Б. А.	3, 9	М	4226/14
46	Ма-в А. А.	14, 1	М	4868/14
47	Дм-а Е. К.	3, 10	Ж	5060/14
48	Ма-в С. Д.	5, 5	М	6334/14
49	Фи-й Р. М.	10, 10	М	6577/14
50	Ма-а А. Р.	6, 3	Ж	6619/14
51	Ти-а Д. Д.	6, 4	Ж	6664/14
52	Ду-в Д. Д.	3, 8	М	6786/14
53	Ва-к Е. И.	3, 8	Ж	1077/15
54	Ко-а Д. Н.	3, 8	Ж	1410/15
55	Сн-ь С. Р.	10, 4	Ж	1539/15
56	Яш-а Н. Д.	12, 4	Ж	1799/15
57	Ба-а А. А.	4, 6	Ж	2303/15
58	Ах-в П. С.	14	М	3036/15
59	Ба-в Д. Н.	3, 1	М	3054/15
60	Ег-в А. В.	11, 4	М	3986/15
61	Геи-а Д. Б.	7, 8	Ж	4210/15
62	Ми-в И. С.	3, 3	М	4969/15
63	Бо-к В. А.	4, 11	Ж	5219/15
64	Ал-в В. В.	9, 6	М	6049/15
65	Ша-в Е. Е.	9, 4	М	6332/15
66	Жв-а С. В.	6, 5	Ж	6757/15
67	Бр-а А. С.	5, 4	Ж	165/16
68	Гр-н Т. И.	4, 10	М	1705/16
69	Ха-в М. Ш.	6, 9	М	3368/16
70	Ба-в Д. Н.	4, 1	М	3752/16
71	Ха-н Р. С.	6, 9	М	3840/16
72	Ни-в А. А.	4, 2	М	4040/16
73	Не-о А. В.	10, 3	Ж	4145/16
74	Жи-а В. В.	7, 11	Ж	6647/16
75	Бл-н Д. А.	10, 4	М	6745/16
76	Ко-а Е. А.	12, 2	Ж	6943/16
77	Па-к Н. Н.	16, 6	М	7022/16
78	Го-а С. А.	3, 8	Ж	146/17

79	Ма-в С. Д.	7, 7	М	518/17
80	Ни-н Н. С.	10, 7	М	1583/17
81	Ху-в Э. В.	14, 1	М	1576/17
82	Ко-ь А. П.	13, 3	Ж	1909/17
83	Ме-в А. С.	5, 9	М	2023/17
84	Ба-в Д. Н.	4, 11	М	2042/17
85	Га-а Г. Н.	4	Ж	2082/17
86	Ду-а А. Д.	2, 9	Ж	3980/17
87	Цы-в Э. Б.	1, 10	М	4053/17
88	См-а М. О.	12, 8	Ж	4540/17

Группа 2 (первично оперированные пациенты)

№	ФИО	Возраст (лет, мес.)	Пол	Стационарная история болезни
1	Ив-а М. А.	12, 1	Ж	161/14
2	Си-а А. Н.	3, 6	Ж	419/14
3	Бо-в И. А.	4, 8	М	590/14
4	Се-в А. Д.	0, 3	М	503/14
5	Ис-в И. П.	5, 9	М	1661/14
6	Бо-о И. В.	2, 4	М	2598/14
7	Ко-в Г. А.	0, 5	М	2747/14
8	Пр-н К. Ю.	9, 5	М	2892/14
9	Ро-в Н. В.	8, 10	М	2922/14
10	Яш-а Д. И.	13, 7	Ж	3056/14
11	Ше-а П. Д.	2, 10	Ж	3224/14
12	Па-а М. А.	1, 10	Ж	3455/14
13	Ма-в А. В.	7, 8	М	3618/14
14	Ле-а В. С.	7, 2	Ж	4609/14
15	Ар-а Е. А.	17, 3	Ж	4691/14
16	Га-в З. А.	7, 2	М	6107/14
17	Ад-к К. Е.	5, 3	Ж	6524/14
18	Та-в А. Т.	5, 1	М	6699/14
19	Ка-в Р. Ю.	13	М	224/15
20	Пу-а Е. Н.	2, 7	Ж	804/15
21	То-в Д. Р.	11, 6	М	1557/15
22	Ки-а М. И.	2, 6	Ж	1564/15
23	Ме-в К. Д.	7, 2	М	2952/15
24	Ет-а Н. К.	12, 1	Ж	2964/15
25	Че-в М. А.	10, 3	М	4083/15
26	Го-в М. А.	7, 7	М	4160/15
27	Па-в О. Д.	3	М	4163/15

28	Ол-в М. И.	9, 4	М	4775/15
29	Па-л И. В.	7, 4	Ж	4806/15
30	Ги-в М. Р.	5, 7	М	5064/15
31	По-в Р. Д.	8, 2	М	5559/15
32	Бе-а Д. Е.	6, 1	Ж	5654/15
33	Ва-а Е. В.	10, 2	Ж	5680/15
34	Ки-а М. А.	1, 6	Ж	6038/15
35	Тк-ч Д. А.	2, 1	М	6071/15
36	Ег-а Е. К.	6, 4	Ж	6800/15
37	Гу-а А. Н.	11, 7	Ж	6838/15
38	Ст-н В. С.	9, 2	М	715/16
39	Бе-а Д. М.	4, 6	Ж	773/16
40	Бл-а А. А.	2	Ж	964/16
41	Бе-х Л. П.	9, 5	Ж	1382/16
42	Кр-н Г. Д.	5, 10	М	1376/16
43	Му-а М.	8, 11	Ж	1498/16
44	Ко-в Д. С.	7, 7	М	1569/16
45	Му-в М. Э.	8, 7	М	1608/16
46	Це-а А. А.	2, 6	Ж	1807/16
47	Ос-н Р. Б.	3	Ж	1920/16
48	Жо-к П. А.	5, 9	М	2044/16
49	Ка-а Д. М.	8, 5	Ж	2449/16
50	Ду-а А. Д.	1, 8	Ж	2970/16
51	Пе-в В. Е.	1, 8	М	2968/16
52	Са-а К. А.	2, 11	Ж	3595/16
53	Кв-ч С. Ч.	7, 4	М	3996/16
54	Яб-а А. В.	3, 6	Ж	4672/16
55	Пл-в С. С.	10, 8	М	4792/16
56	Ко-в Е. М.	2	М	4889/16
57	Ку-к К. А.	3, 1	М	4973/16
58	Са-в А. Д.	4, 3	М	5250/16
59	Ко-а Д. О.	9, 6	Ж	5490/16
60	Ан-в И. Д.	2, 11	М	5678/16
61	Ан-н В. Е.	5, 2	М	7319/16