

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**  
**ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»**

*Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису*

**МОРГУН ВІКТОР ВОЛОДИМИРОВИЧ**

УДК 616-091.8: 575.191: 616.831-006-053.1-053.2-07-037-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МЕДУЛОБЛАСТОМ МОЗОЧКУ**  
**У ДІТЕЙ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЇХ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ**

14.01.05 — нейрохірургія

Подається на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ В.В. Моргун

Наукові керівники:

**Орлов Юрій Олександрович**

доктор медичних наук, професор;

Вербова Людмила Миколаївна

доктор медичних наук, професор

Київ — 2018

## АНОТАЦІЯ

*Моргун В.В.* Вікові особливості медулобластом мозочку у дітей та результати їх комбінованого лікування. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.05 — нейрохірургія. — ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ, 2018.

Дисертаційне дослідження присвячене актуальній проблемі дитячої нейрохірургії — покращенню результатів комбінованого лікування медулобластом мозочку (МБМ) у дітей різних вікових груп.

МБМ є одними із найбільш злоякісних пухлин головного мозку, які зустрічаються переважно у дитячому віці і характеризуються високим ступенем метастазування. Покращення результатів комбінованого лікування МБМ у дітей різних вікових груп залишається актуальною проблемою дитячої нейрохірургії.

У роботі проведено аналіз результатів лікування 297 дітей різних вікових груп із МБМ. Вік дітей коливався від 3 місяців до 18 років ( $M=7,6\pm 2,1$  років). 33 (11,1%) пацієнти були віком від 0 до 3 років, 97 (32,7%) — від 3 до 7 років, 114 (38,2%) дітей — від 7 до 12 років, 53 (18%) дитини — від 12 до 18 років.

Функціональний стан дітей із МБМ у до- та післяопераційному періодах оцінювався із застосуванням шкал якості життя для онкологічних хворих старше 16 років за шкалою Карновського (Karnofsky D.A., 1948) та молодше 16 років за шкалою Ланського (Lansky S.B., 1987). Так, у доопераційному періоді індекс Карновського/Ланського — згідно шкал Карновського/Ланського у 48% випадків оцінено як 60–70 балів, у 45% спостережень як 50–60 балів, у 6% випадків — 30–40 балів і в 1% випадків ближче до 20 балів. Паралельно оцінювалася психосоціальна адаптація у відповідності до «Шкали якості життя дітей із ураженнями нервової системи»

(Орлов Ю.О., 2001), розробленої у ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

При оцінці неврологічного статусу на момент госпіталізації у 265 (89,2%) дітей були виявлені виражені симптоми внутрішньочерепної гіпертензії (ВЧГ), серед яких найбільш часто діагностовано головний біль — у 262 (88,2%) дітей, блювання — у 240 (80,9%), хиткість при ході — у 264 (89,2%), млявість — у 112 (37,7%) пацієнтів, загальну збудливість — у 8 (2,7%).

При аналізі клініко-діагностичних та інтраопераційних даних було виявлено, що у більш ніж 80% спостережень розмір МБМ був понад 3 см у діаметрі, переважно проростаючи при цьому IV шлуночок і поширюючись на прилеглі структури задньої черепної ями (ЗЧЯ). МБМ проростала у стовбур головного мозку та мосто-мозочковий кут у 33,7% спостереженнях. У дітей перших 3 років частіше виявлялися стадії Т2 та Т3а за Chang (2002) із розташуванням пухлин переважно у черв'яку мозочку і з частковим блокуванням IV шлуночка, рідше із поширенням у водопровід середнього мозку і серединну та латеральні апертури IV шлуночка (65,3%), рідше до процесу був залучений стовбур головного мозку — стадія Т3в (до 6%). Т4 стадія МБМ із поширенням супратенторіально до III шлуночка та/або у спинномозковий канал спостерігалася у 18% дітей перших 3 років життя. У більш старших вікових групах (4–18 років) не виявлялось значних внутрішньогрупових локалізаційних відмінностей, що також корелює з даними літератури. У понад 70% пацієнтів 12–18 років переважали стадії Т3а і Т3в, при яких спостерігалася тампонування пухлиною IV шлуночка і проростання у водопровід середнього мозку і стовбур головного мозку.

При серединній локалізації МБМ у черв'яку мозочку та IV шлуночку, що спостерігалася у 247 (83,2%) хворих, найбільш частими симптомами були гіпертензійний синдром із застійними дисками зорових нервів, внаслідок швидкого формування оклюзійної гідроцефалії; тоді як при переважно латеральній локалізації пухлини із первинними ростом із гемісфер мозочка, що виявлялося у 50 (16,8%) пацієнтів, основними проявами новоутворення

були стато-координаторні розлади та стовбурові симптоми, при проростанні пухлиною стовбуру головного мозку, а гіпертензійний синдром розвивався пізніше. Тотальне видалення пухлини було проведено — у 104 (35%) випадках, субтотальне — у 157 (52,8%), часткове видалення пухлини — у 33 (11,1%) і біопсія новоутворення — у 3(1,1%). Із числа прооперованих нами хворих післяопераційні ускладнення виникли — у 49 (16,5%) пацієнтів.

Упродовж 30 днів після видалення пухлини помер 31 (10,8%) хворий. Із загальної кількості летальних випадків 6 (19,4%) пацієнтів були діти перших 3 років життя; 11 (35,5%) пацієнтів — 3–7 років, 9 (29%) хворих — 7–12 років, 5 (16,1%) дітей — 12–18 років. У 10 (32,3%) пацієнтів, що померли у ранньому післяопераційному періоді, пухлина була видалена тотально, у 4 (12,9%) — субтотально і у 17 (54,8%) — частково.

При аналізі результатів гістологічного дослідження виявлено, що у дітей 0–3 років переважали «класичний» та великоклітинний/анапластичний тип МБМ — у 14 (42,4%) та 9 (27,3%) випадках відповідно. У групі 3–7 років «класичні» МБМ виявлені у 63 (65%) хворих, десмопластичний/нодулярний тип у 13 (13,4%), великоклітинний/анапластичний варіант — у 17 (17,5%) і змішані типи — у 4 (4,1%). У групі 7–12 років «класичні» МБМ діагностовані у 86 (75,4%) дітей, десмопластичні у 17 (14,9%), анапластичні у 7 (6,1%) і змішані типи у 4 (3,5%). У дітей 12–18 років «класичні» МБМ виявлені у 45 (84,9%) випадках, десмопластичний/нодулярний тип у 4 (7,5%), а великоклітинний/анапластичний варіант — лише у 2 (3,7%). Частота метастазування у дітей склала 17,6%, при цьому переважала стадія M2 (55,8% від усіх випадків метастазування). У молодшій віковій групі метастазування спостерігалось у 18% спостережень, у більш старших групах у середньому 13,8%, із коливаннями від 10% до 15,2%. Екстракраніальні метастази (M4 стадія за Chang (2002)) у наших хворих не виявлені.

Із метою більш об'єктивного аналізу віддалених результатів комбінованого лікування МБМ у дітей та оцінки «якості життя» із врахуванням таких прогностичних факторів як удосконалення техніки

нейрохірургічних втручань, застосування інтраопераційних мікроскопів при видаленні пухлин та оптимізація протоколів комбінованого лікування, усі 266 (89,5%) пацієнтів, у яких простежено катамнез були розподілені на два періоди спостереження: за 1991–2002 рр. було проліковано 126 (47,3%) дітей, за 2003–2014 рр. — 140 (52,7%). Для визначення об'єму ад'ювантного лікування на підставі даних передопераційного дослідження, інтраопераційних даних і результатів післяопераційного обстеження були виділені групи дітей із «високим» і «стандартним» ризиком рецидиву МБМ та метастазування. Так, до групи «високого ризику» із 126 дітей за 1991–2002 рр. було включено 82 (65,1%) пацієнти (із них 10 дітей перших 3 років життя), до групи стандартного ризику — 44 (16,7%) дитини. Із числа 140 дітей за 2003–2014 рр. до групи «високого ризику» було віднесено 86 (61,4%) дітей (15 із них діти перших 3 років життя), до групи «стандартного ризику» — 54 (38,6%) дитини.

Комбіноване лікування МБМ після хірургічного лікування здійснювалося із проведенням променевої терапії (ПТ) і хіміотерапії (ХТ), відповідно до діючих протоколів, затверджених наказом МОЗ України №649 від 28.09.2009 р «Про затвердження клінічних протоколів лікування дітей із солідними новоутвореннями». У дітей старше 3 років протокол комбінованого лікування включав у себе в залежності від періоду спостереження поліхіміотерапію і опромінення всього аксису за протоколами НІТ-91, НІТ-2000, Р-НІТ 2000-BIS4, РВ/02-04, SKK'92-00. Діти у віці до 3 років отримували ХТ за протоколом МЕТ-НІТ 2000-BIS4 із введенням карбоплатину і етопозиду, а при "позитивній відповіді" додатково тіотепи і циклофосфану. Із 266 хворих у яких простежено катамнез ПТ отримали 191 (71,8%) пацієнт, ХТ була проведена у 128 (48,1%) хворих, при цьому об'єм базової, підтримуючої, високодозової ХТ залежав від віку та групи ризику дітей із МБМ.

Катамнез від 1 місяця до 1 року простежено у 231 (86,8%) хворого, від 1 до 3 років — у 168 (63,1%), від 3 до 5 — у 38 (14,3%) і понад 5 років — у 25 (10%).

Виявлено, що на результати комбінованого лікування пухлин головного мозку впливали об'єм проведеного лікування, вік дитини, гістологічний тип пухлини, наявність метастазів у післяопераційному періоді та ін. Так, проведення лише хірургічного видалення МБМ, що відзначалося у 47 (15,8%) хворих переважно у I періоді спостережень медіана безрецидивного виживання (МБВ) складала 24 місяці лише у дітей 12–18 років, тоді як у більш молодших вікових групах не перевищувала 12 місяців. Доповнення хоча б однією складовою ад'ювантного лікування — ПТ чи ХТ підвищувало МБВ до 24 місяців, а повне дотримання протоколу комбінованого лікування дозволяло досягти показник МБВ до 36 місяців а медіану загальної тривалості життя (ЗТЖ) до 36–48 місяців у залежності від віку дитини. Статистично значущу відмінність впливу об'єму лікування на віддалені результати виявлено у групах дітей 3–7 років та 7–12 років ( $p < 0,001$ ). У дітей 0–3 років специфічного впливу різного об'єму лікування на МБВ не виявлено, але медіана ЗТЖ є найнижчою серед усіх вікових груп і не перевищувала 24–36 місяці у залежності від об'єму комбінованого лікування ( $p < 0,05$ ). У групі 12–18 років МБВ суттєво не відрізнялась від інших вікових груп, але ЗТЖ — найтриваліша, її медіана складала 48 місяців і статистично значуще залежала від об'єму комбінованого лікування ( $p < 0,05$ ). Вплив на показники МБВ та ЗТЖ мав і гістологічний тип пухлини, що найбільш чітко простежено у групах 0–3 та 3–7 років, де при «класичному» та великоклітинному/анапластичному гістологічних варіантах МБВ не перевищувала 12 місяців, а при десмопластичному/нодулярному складала 24 місяці у дітей 0–3 років та 38 місяців у дітей 3–7 років. У більш старших вікових групах, де можливості проведення ад'ювантної терапії вище, суттєвого впливу на показники виживання не виявлено — МБВ при великоклітинній/анапластичній і «класичній» МБМ складала 24 місяці, а при

десмопластичній/нодулярній — 36 місяців. У дітей 0–3 років, за умов наявності метастазів на усіх етапах спостереження МБВ скорочувалася до 14 місяців, тоді як у більш старшому віці даний чинник суттєво не впливав на МБВ, яка склала 24 місяці. Певні відмінності спостерігалися і при аналізі результатів комбінованого лікування дітей із МБМ різних вікових груп у різні періоди спостережень, що ймовірно зумовлено різним об'ємом хірургічного та комбінованого лікування МБМ. Так, діти 0–3 років обох періодів спостереження та діти 3–7 років за 1991–2002 рр. мали найгіршу МБВ: при частковому видаленні пухлини — 12 місяців, а при субтотальному і тотальному — 24 місяці. Тоді, як у дітей 3–7 років, які були проліковані у 2003–2014 рр. та у пацієнтів 7–12 та 12–18 років також переважно за період 2003–2014 рр. МБВ при тотальному і субтотальному видаленні була до 36 місяців і вище, що можна пояснити удосконаленням техніки оперативних втручань та оптимізацією протоколів комбінованого лікування.

Найвище 5-річне виживання спостерігалось у пацієнтів 12–18 років до 38% за умов повного виконання протоколів комбінованого лікування, тоді у більш молодших групах дослідження воно не перевищувало 22% у дітей 7–12 років, 11% — у дітей 3–7 років, а у пацієнтів молодшого віку 5-річний рубіж подолали 2 дитини, у яких хірургічне видалення пухлини було доповнене ПТ.

Таким чином, аналіз віддалених результатів комбінованого лікування МБМ у дітей різних вікових груп виявив, що на тривалість безрецидивного виживання, вираженість післяопераційної неврологічної симптоматики, «якість» і загальну тривалість життя хворих можуть впливати радикальність хірургічного лікування, наявність метастазів, гістологічний тип пухлини, об'єм подальшої ад'ювантної терапії та вік хворих. Так, при лише хірургічному лікуванні МБВ в усіх вікових періодах не перевищувала 12–24 міс., при доповненні лише ПХТ або ПТ — 24–36 місяців, а при повному виконанні протоколів лікування МБМ у дітей МБВ у дітей старше 3 років склала 36 місяців. У дітей перших 3 років, враховуючи особливості локалізації, переважання «класичного» та великоклітинного/анапластичного

гістологічного типів пухлини, вищий ризик післяопераційних ускладнень та менші можливості у проведенні комбінованого лікування — МБВ не перевищувала 18–24 міс. Початковий гарний функціональний стан сприяв більш високому ІК у віддаленому післяопераційному періоді та відповідно забезпечував вищі показники тривалості та якості життя хворих. На основі результатів дисертаційного дослідження розроблена схема діагностики та лікування дітей різних вікових груп із МБМ у залежності від групи ризику та віку пацієнтів, а також практичні рекомендації.

**Ключові слова:** медулобластоми мозочку, діти, комбіноване лікування, безрецидивне виживання, якість життя.



## SUMMARY

*Morgun V.V.* Age-related features of cerebellar medulloblastoma in children and the results of their combined treatment. — Qualification scientific work with the manuscript right.

Thesis for obtaining scientific Doctoral degree in Medicine qualified as 14.01.05 — neurosurgery. — State Institution Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2018.

The dissertation is devoted to the actual problem of pediatric neurosurgery — improvement of the results of combined treatment of cerebellar medulloblastoma (MB) in children of different age groups.

MB are one of the most malignant tumors of the brain that occur predominantly in childhood and is characterized by a high degree of metastasis. Improvement of the results of surgical treatment of MB in children of different age groups remains an urgent problem of pediatric neurosurgery. The results of treatment of 297 children with MB of different ages were analyzed. Age of children ranged from 3 months to 18 years ( $M=7,6\pm 2,1$  years). 33 (11,1%) patients were children of 0–3 years old, 97 (32,7%) — of 3–7 years old, 114 (38,2%) children of 7–12 years old, 53 (18%) children — of 12–18 years.

In the analysis of clinical and diagnostic and intraoperative data, it was found that in more than 80% causes the tumor size was more than 3 cm in diameter, mainly germinating with the IV<sup>th</sup> ventricle and extending to the structures of the posterior cranial fossa. MB spreaded in the brainstem, into ponto-cerebellar angle in 33,7% causes. In children of the first 3 years, T2 and T3a stages (according to Chang (2002)) were more often detected with tumor location predominantly in the cerebellar worm and with partial blockage of the IV<sup>th</sup> ventricle, less often with the expansion into the aqueductus cerebri and median and lateral apertures of IV<sup>th</sup> ventricle (65,3%), at least brainstem was involved — the stage T3 in up to 6% patients. T4 stage MB with the spread to the III<sup>d</sup> ventricle and/or the spinal canal was observed in 18% of children in the first 3 years of life.

In older age groups (4–18 years), there were no significant intra-group differences of localization, which was also noted by the authors. In more than 70% of patients 12–18 years, the stages T3a and T3b prevailed, in which there is a placement of the tumor in the IV<sup>th</sup> ventricle and with the spread into the aqueductus cerebri and into brainstem.

In the mid-localization of MB in the cerebellar worm and IV<sup>th</sup> ventricle, that we diagnosed in 247 (83,2%) patients, the most common symptoms were hypertensive syndrome with edema of optic nerves due to the rapid formation of occlusive hydrocephalus; whereas in the case of predominantly lateral localization of the tumor with primary growth from hemispheres of the cerebellum in 50 (16,8%) patients, the main manifestations were stato-coordinative disorders and brainstem symptoms, but the hypertension syndrome developed later. Gross total resection of MB was performed in 104 (35%) cases, subtotal — in 157 (52,8%), partial tumor resection — in 33 (11,1%) and tumor biopsy — at 3 (1,1%). Postoperative complications formed in 49 (16,5%) patients.

Within 30 days after tumor removal 31 (10,4%) patients died. 6 (19,4%) patients were children of the first 3 years of life; 11 (35,3%) patients — of 3–7 years old, 9 (29%) patients — of 7–12 years old, 5 (16,1%) children of 12–18 years old. In 10 (32,2%) patients who died in the early postoperative period, the tumor was removed totally, in 4 (12,9%) — subtotally and in 17 (54,8%) patients — partially.

As for the results of the histological study, it was found that in children 0–3 years the "classical" and large cell/anaplastic MB were prevalent in 14 (42,4%) cases and 9 (27,3%) patients respectively. In the group of 3–7 years, "classical" MB was detected in 63 (65%) patients, desmoplastic/nodular in 13 (13,4%), largecell/anaplastic — in 17 (17,5%) and mixed forms — in 4 (4,1%). In the group of 7–12 years old, "classic" MB was diagnosed in 86 (75,4%) children, desmoplastic/nodular in 17 (14,9%), large cell/anaplastic in 7 (6,1%) and mixed types in 4 (3,5%). In children 12–18 years old, "classical" MB was detected in 45 (84,9%) cases, desmoplastic/nodular in 4 (7,5%), and large cell/anaplastic — only in 2 (3,7%) patients.

The frequency of metastasis in children was 17,6%, while the M2 stage was prevailed (55,8% of all cases of metastasis). In the younger age group, metastasis were observed in 18% causes, in older groups an average of 13,8% (from 10% to 15,2%). Extracranial metastases (M4 stage for Chang (2002) have not been detected in our patients.

In order to do more objective analysis of the long-term results of combined treatment of MB in children and assessing the quality of life, taking into account such prognostic factors as the modernization of surgical procedures, the use of intraoperative microscopes during the removal of tumors and modern refined adjuvant therapy protocols, 266 (89,6%) children in whom catamnesis was followed up were divided into two periods: 126 (47,3%) children, who were treated in 1991–2002 years and 140 (52,7%) patients, who were treated in in 2003–2014 years of observation. To determine the volume of adjuvant treatment based on data of preoperative study, intraoperative data and postoperative examination, the children with MB have been divided into two groups according to the risk of recurrence and metastasis of MB. Thus, 82 (65,1%) patients of 126 children of the 1<sup>st</sup> period of observation (10 of them the children of the first 3 years of life) were included in the high-risk group, and in the standard risk group — 44 (16,7%) of the child. Of the 140 children of the 2<sup>nd</sup> period of observation 86 (61,4%) children (15 of them were children of the first 3 years of life) were assigned to the high-risk group, 54 (38,6%) children — into standard risk group. Combined treatment of MB after surgical treatment was performed in accordance with the protocols of radiotherapy (RT) and chemotherapy (CT), approved 28.09.2009 by the Order of the Ministry of Public Health of Ukraine №649 "On Approval of Clinical Protocols for the Treatment of Children with Solid Neoplasms". In children older than 3 years, the protocols of combined treatment included, depending on the period of observation, polychemotherapy and irradiation of all the axis according to HIT-91, HIT-2000, P-HIT 2000-BIS4, PB / 02-04, SKK'92- 00. Children who were younger than 3 years received MET-HIT 2000-BIS4 course of chemotherapy with carboplatin and etoposide, and in the causes of "positive response" additionally

thiotera and cyclophosphamide. 191 (71,8%) patients received RT. CT as an important component of protocols of combined treatment was performed in 128 (48,1%) patients, while the volume of basic, supportive, high-dose CT depended on the age and risk group of children with cerebellar MB.

Catamnesis up to 1 year was followed in 231 (86,8%) patients, 1–3 years in 168 (63,1%), 3–5 years — in 38 (14,3%) and over than 5 years — in 25 (10%).

It was found that on the long-term results of combined treatment of MB the volume of treatment performed, the age of the child, the histological type of tumor, the presence of metastases in the postoperative period, etc were influenced. Thus, among 47 (15,8%) patients in whom only the surgical removal of the MB was executed, predominantly patients of the I<sup>st</sup> period of observation, the median of recurrent-free survival (MRFS) was 24 months only in children of 12–18 years old, whereas in younger age groups did not exceed 12 months. Addition at least any one component of adjuvant treatment increased the MRFS up to 24 months, and full compliance with the protocol of combined treatment increased MB up to 36 months, and the median overall survival up to 36–38 months, depending on the age of children. The statistically significant difference of volume of treatment on remote results was found in the groups of children 3–7 years and 7–12 years ( $p < 0,001$ ). In children of 0–3 years of age, the specific effect of different treatments on MRFS was not found, but the median of overall survival (OS) was the lowest among all age groups and did not exceed 24–36 months, depending on the volume of combined treatment ( $p < 0,05$ ) In the 12–18 age group, MRFS was not significantly different among other age groups, but OS was the longest, the median of overall survival was 48 months and statistically significantly depended on the volume of combined treatment ( $p < 0,05$ ). The histological type of tumor had the influence on the parameters of MRFS, which was the most clearly observed in groups 0–3 and 3–7 years, where in the "classical" and large cell/anaplastic histological variants MRFS did not exceed 12 months, and at causes with desomoplastic/nodular was 24 months. in children 0–3 years and 38 months. in children 3–7 years old. In older groups, where the possibility of adjuvant therapy is

better, significant effect on survival rates was not found — MRFS in the patients with large cell/ anaplastic and "classical" MBM was 24 months, and with desmoplastic/nodular MB 36 months. In the presence of metastases at all stages of observation, MRFS reduced to 14 months, whereas at an older age, this factor does not significantly affect 24 months. Certain differences were observed during analysis of the results of combined treatment at children with MB in different age groups in different periods of observation, which is probably due to the different volume of surgical and combined treatment of MB. So, the children of 0–3 years of both observation periods and children of 3–7 years of the 1<sup>st</sup> period had the worst MRFS: with partial removal of the tumor — only 12 months, and with subtotal and total removal — 24 months. Then, as in children of 3–7 years of the 2<sup>nd</sup> period of observation and in patients of 7–18 years of age, also mainly of the second period of observation, MRFS with total and subtotal removal was up to 36 months. and above, which can be explained by the improvement of the technique of surgical interventions and the optimization of adjuvant treatment protocols. The highest 5-year survival was observed in patients of 12–18 years old up to 38% with the full implementation of combined treatment protocols, whereas in younger groups, it was not exceeded. 5-year survival was in 22% of children of 7–12 years of age, in 11% of children of 3–7 years and in 2 children of 0–3 years in whom surgical removal of the tumor was supplemented with the RT reached 5-year survival period.

Thus, the analysis of long-term results of combined treatment of MB in children of different age groups revealed that on the parameters of MRFS, quality of life, the severity of postoperative neurological symptoms and OS of patients may have effect the volume of surgical resection, the presence of metastases, the histological type of tumor, the volume of further adjuvant therapy and the age of children. Thus, with only surgical treatment, MRFS in all ages did not exceed 12–24 months, with the addition of RT or CT only — 24–36 months and with the full implementation of protocols of combined treatment in children over than 3 years of age — 36 months and higher. In children of the first 3 years, taking into account

the specificity of localization, the prevalence of "classical" and anaplastic histological types of tumors, higher risk of postoperative complications and less efficacy and the possibility of adjuvant therapy — MRFS does not exceed 18–24 months. The initial good functional state contributes to a higher quality of life of patients provided a longer MRFS. On the basis of the results of the dissertation, a diagnostic and therapeutic scheme of management of children of different age groups with MB, depending on the group of risk and age of patients, and practical recommendations were worked out.

***Key words:*** medulloblastoma, children, combined treatment, recurrent-free survival, quality of life.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Орлов ЮА, Шаверский АВ, Моргун ВВ, Марущенко ЛЛ. Медуллобластомы мозжечка у детей (возрастной аспект). Укр. нейрохірург. журнал. 2015;3:50-3.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).*

2. Соловьев АЕ, Моргун ВВ, Маловичко ИА, Пахольчук АП. Медуллобластомы у детей. Онкопедиатрия. 2015;2(2):158-61 doi:10.15690/onco.v2i2.1349.

*(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, узагальненні отриманих результатів, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).*

3. Моргун ВВ, Черненко ОГ, Маловичко ИА, Руденко СА, Малышева ТА, Сильченко ВП, Вербова ЛН. Медуллобластомы мозжечка у детей: клинико-морфологические сопоставления. Патология. 2017; 14(1(39)):31-7 doi:10.14739/2310-1237.2017.1.97171.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, узагальненні результатів та написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).*

4. Моргун ВВ, Вербова ЛМ, Марущенко ЛЛ, Шаверський АВ, Марущенко МО. Якість життя у дітей з медуллобластомами мозочка після комбінованого лікування. Укр. неврол. журнал. 2017;2(43):50-5.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, статистичній обробці даних, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).*

5. Моргун ВВ. Віддалені результати комбінованого лікування медуллобластом мозочка у дітей різних вікових груп. Ендоваскулярна нейроентгенхірургія. 2017;2(20):49-56.

6. Моргун ВВ, Вербова ЛН., Малышева ТА. Марущенко ЛЛ.

Ближайшие и отдаленные результаты лечения медуллобластом мозжечка у детей различных возрастных групп. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2017;7(4):755-65.

*(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, узагальненні отриманих результатів, підборі ілюстративного матеріалу, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).*

7. Моргун ВВ. Особенности хирургического та комбінованого лікування медуллобластом мозочка у дітей молодшого віку. Клінічна хірургія. 2017;10:33-8 doi: 10.26779/2522-1396.2017.10.36.

8. Орлов ЮА, Шаверский АВ, Моргун ВВ. Раннее метастазирование медуллобластом мозжечка у детей. В: Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес медицини майбутнього»; 2015 квіт 3-4, Київ; 2015. с 82-5.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні даних літератури, написанні основної частини тексту, підготовці тез до друку).*

9. Shaversky A, Morgun V, Marushchenko L, Protsenko I, Verbova L, Gavrish R. Results of treatment of cerebellar medulloblastoma in children. In Program Book of 25<sup>th</sup> Congress of the European Society for Pediatric Neurosurgery; 2016 May 8-11; Paris, France. PP43. Child Nerv Syst. 2016;32:993-4.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, узагальненні результатів та підготовці тез до друку).*

10. Моргун ВВ, Вербова ЛМ, Шаверський АВ. Оцінка результатів комбінованого лікування медуллобластом мозочка у дітей з урахуванням вікових особливостей. В: VI З'їзд нейрохірургів України: тези доп.; 2017 черв 14-16; Київ. Київ; 2017. с 138.

*(Особистий внесок здобувача полягає в участі в операціях тематичних хворих, статистичній обробці даних, підготовці тез до друку).*



11. Marushchenko L, Morgun V, Verbova L, Malysheva T, Protsenko I, Gavrish R. Age-related outcomes of treatment of medulloblastoma in children. In Program Book of the XVI World Congress of Neurosurgery; 2017 Aug 20-25; Istanbul, Turkey. Istanbul : World Federation of Neurosurgical Societies; 2017, EP-0195, p. 283.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні основної частини тексту, підготовці тез до друку).*

12. Марущенко ЛЛ, Моргун ВВ, Вербова ЛМ, Марущенко МО. Результати лікування дітей різних вікових груп із медулобластомами мозочка. В: XVI З'їзд Всеукраїнського лікарського товариства: тези доп.; 2017 верес 28 жов 1; Кам'янець-Подільський. Київ: ВУЛТ; 2017. с 173.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, узагальненні результатів, підготовці тез до друку)*

13. Моргун ВВ, Вербова ЛН, Мальшева ТА, Марущенко МО, Черненко ОГ. Клинико-морфологические характеристики медуллобластом у детей разного возраста. В: I Съезд Евразийского сообщества детских нейрохирургов: тезисы докл.; 2017 нояб 29- дек 1; Минск, Беларусь. Минск; 2017. с. 119-20.

*(Особистий внесок здобувача полягає в узагальненні матеріалу дослідження, написанні основної частини, підготовці тез до друку).*

## ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	20
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ МЕДУЛОБЛАСТОМ МОЗОЧКУ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	28
1.1. Етіологія медулобластом мозочку	28
1.2. Гістологічні та молекулярно-генетичні особливості медулобластом мозочку у дітей	31
1.3. Клінічна картина та діагностика медулобластом мозочку у дітей різних вікових груп	34
1.4. Стадіювання медулобластом мозочку на групи ризику	37
1.5. Особливості хірургічного лікування медулобластом мозочку у дітей	39
1.6. Особливості комбінованого лікування медулобластом мозочку у дітей різних вікових груп	41
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	57
2.1. Характеристика клінічного матеріалу дослідження	57
2.2. Методи дослідження	68
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ І ДІАГНОСТИКИ МЕДУЛОБЛАСТОМ МОЗОЧКУ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП	72
3.1. Особливості клінічних проявів медулобластом мозочку у дітей різних вікових груп	72
3.2. Особливості діагностики медулобластом мозочку у дітей	77
РОЗДІЛ 4. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ МЕДУЛОБЛАСТОМ МОЗОЧКУ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП	85
4.1. Особливості техніки проведення серединної субокципітальної краніотомії та її модифікацій при видаленні медулобластом мозочку у	88

дітей	
4.2. Ускладнення хірургічного лікування медулобластом мозочку у дітей	98
4.3. Особливості хірургічного лікування оклюзійної гідроцефалії у дітей із медулобластомами мозочку	100
4.4. Стадіювання медулобластом мозочку у дітей	104
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ МЕДУЛОБЛАСТОМ МОЗОЧКУ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП	107
5.1. Гісто-структурні особливості медулобластом мозочку у дітей різних вікових груп	107
5.2. Особливості проведення комбінованого лікування медулобластом мозочку у дітей різних вікових груп у залежності від груп ризику	113
5.3. Особливості проведення променевої терапії у дітей із медулобластомами мозочку	116
5.4. Особливості проведення хіміотерапії у дітей із медулобластомами мозочку	117
5.5. Особливості комбінованого лікування медулобластом мозочку у дітей віком до 3 років	119
РОЗДІЛ 6. РЕЗУЛЬТАТИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ МЕДУЛОБЛАСТОМ МОЗОЧКУ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП	123
ЗАКЛЮЧЕННЯ	151
ВИСНОВКИ	161
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	163
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	164
ДОДАТОК А	189
ДОДАТОК Б	192
ДОДАТОК В	193
ДОДАТОК Г	204
ДОДАТОК Д	208

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

БРВ	—	безрецидивне виживання
ВЧГ	—	внутрішньочерепна гіпертензія
ВПС	—	вентрикулоперитонеостомія
ВЦС	—	вентрикулоцистерностомія
ЗТЖ	—	загальна тривалість життя
ЗЧЯ	—	задня черепна яма
ІК/ІЛ	—	індекс Карновського/індекс Ланського
КСО	—	краніоспінальне опромінення
КТ	—	комп'ютерна томографія
ЛШО	—	лікворошунтуюча операція
МБВ	—	медіана безрецидивного виживання
МБМ	—	медулобластоми мозочку
МЗВ	—	медіана загального виживання
ММК	—	мосто-мозочковий кут
МРТ	—	магнітно-резонансна томографія
НСГ	—	нейросонографія
ПТ	—	променева терапія
ПХТ	—	поліхіміотерапія
ТБП	—	тривалість безрецидивного періоду
УЗА	—	ультразвукова аспірація
ХТ	—	хіміотерапія
ЦНС	—	центральна нервова система
СТ	—	chemotherapy
РТ	—	radiotherapy
МВ	—	medulloblastoma
MRFS	—	median of recurrent free survival
OS	—	overall survival

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Медулобластоми мозочку (МБМ) є одними із найбільш злоякісних ембріональних пухлин головного мозку, які зустрічаються переважно у дитячому віці, характеризуються високою частотою метастазування лікворними шляхами і у 70–75% випадках супроводжуються формуванням оклюзійної гідроцефалії [1—4]. МБМ виникають у 0,5–9 випадках на 100 000 дитячого населення, складаючи при цьому до 20–30% усіх пухлин центральної нервової системи (ЦНС) дитячого віку і лише до 30% МБМ зустрічаються у дорослому віці, з частотою 0,2–2 випадках на 100 000 дорослого населення [5—10]. За даними літератури, МБМ майже вдвічі частіше зустрічаються у хлопчиків (1,5–2:1) з піком захворюваності у 4–7 років [11—15]. Сучасні протоколи лікування МБМ у дітей включають хірургічне лікування, променеву і поліхіміотерапію, що дозволило збільшити за останні десятиріччя тривалість загального та безрецидивного виживання хворих із МБМ до 70–80% [16—23]. На жаль, застосування ад'ювантних методів лікування пов'язане із розвитком тяжких віддалених наслідків, особливо у дітей раннього віку [24, 25]. У 35–80% дітей із МБМ, яким була проведено променеве лікування і поліхіміотерапія (ПХТ), у подальшому формується неврологічний дефіцит, отоневрологічні, ендокринні та когнітивні порушення, які безпосередньо впливають на якість життя і соціальну адаптацію пацієнтів [26—40].

Дані чисельних досліджень виявили, що віддалені результати лікування МБМ у дітей залежать від гістобіологічних та молекулярно-генетичних особливостей пухлини, віку дитини, наявності метастазів на момент виявлення МБМ, об'єму хірургічного лікування та подальшої ад'ювантної терапії тощо [25, 41—47, 174, 175]. Однак, дані авторів щодо прогностичного значення кожного із цих чинників для тривалості і якості життя дітей із МБМ суттєво відрізняються [15, 20, 26, 34]. Виділення згідно із класифікацією пухлин ЦНС WHO (2016) 4 молекулярно-генетичних груп МБМ (WNT,

SHH, 3 та 4 групи), які відрізняються за видом генетичних мутацій, шляхами їх активації та клінічними наслідками, дозволить у подальшому розширити можливості лікування дітей із МБМ та удосконалити протоколи їх комбінованого лікування [3, 4, 12, 14, 15, 48—54].

Одним із важливих напрямків дослідження МБМ є вивчення вікових особливостей перебігу та лікування даної патології, при цьому дані літератури щодо цієї проблеми є досить суперечливі [4, 6, 8—10, 13, 14, 16, 23]. Удосконалення потребують схеми вибору оптимальних методів хірургічного та комбінованого лікування МБМ у залежності від віку та вплив даного чинника на загальне і безрецидивне виживання пацієнтів із МБМ, покращення якості їх життя у подальшому, що і зумовлює актуальність нашого дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в межах планової науково-дослідної роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»: «Визначити молекулярно-генетичні маркери різних субтипів нейроектодермальних пухлин головного мозку для оцінки рівня інвазивності, прогнозування їх продовженого росту та оптимізації лікувальної тактики», № держреєстрації 0116U001028.

**Мета дослідження** — оптимізація тактики лікування дітей із медулобластомами мозочку на основі вивчення вікових особливостей клінічного перебігу захворювання, топографо-анатомічних, гістобіологічних характеристик і результатів комбінованого лікування.

**Завдання дослідження.**

1. Проаналізувати особливості клінічного перебігу МБМ у дітей різних вікових груп.
2. Уточнити топографо-анатомічні та гістоструктурні особливості МБМ у дітей різних вікових груп.
3. Оцінити найближчі та віддалені результати комбінованого лікування МБМ у дітей різних вікових груп та визначити його ефективність

основі оцінки якості життя, тривалості безрецидивного періоду (ТБП), загальної тривалості життя (ЗТЖ).

4. Розробити та впровадити схему діагностики та лікування дітей різних вікових груп із МБМ.

*Об'єкт дослідження* — медулобластоми мозочку.

*Предмет дослідження* — клінічний перебіг, діагностика, хірургічне та комбіноване лікування медулобластом мозочку у дітей різних вікових груп.

*Методи дослідження:* 1) комплексне клініко-неврологічне обстеження дітей різних вікових груп із МБМ; 2) нейровізуалізуючі методи обстеження (комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного та спинного мозку (без та з контрастним підсиленням) — для діагностики МБМ, контролю результатів хірургічного та комбінованого лікування; нейросонографія (НСГ) — як метод первинної діагностики пухлин задньої черепної ями у дітей грудного віку; 3) комплексне морфологічне дослідження із метою визначення структурно-біологічних характеристик МБМ у дітей різних вікових груп із урахуванням локалізації та особливостей поширення пухлин; 4) методи статистичного аналізу для проведення обробки та узагальнення результатів дослідження, оцінки статистичної значущості отриманих даних.

Під час виконання дослідження дотримані принципи біомедичної етики наукових досліджень.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Дисертаційне дослідження сприяє вирішенню актуальної задачі нейрохірургії — покращенню результатів лікування МБМ у дітей різних вікових груп шляхом розробки диференційованого підходу до їх комбінованого лікування із врахуванням віку, особливостей перебігу, об'єму хірургічного втручання, гістоструктури, стадії метастазування тощо.

Встановлено переважання розташування МБМ у черв'яку і гемісферах мозочка у дітей раннього віку, а у дітей старших вікових груп у порожнині ІV шлуночка із проростанням у стовбур головного мозку.

Підтверджено, що при серединній локалізації МБМ симптоми підвищеного внутрішньочерепного тиску виявляються раніше, ніж при латеральному розташуванні основної маси пухлини мозочка.

Встановлено, що удосконалення техніки нейрохірургічних втручань при МБМ у дітей забезпечило збільшення числа пацієнтів, у яких було виконано тотальне і субтотальне видалення пухлини з 81,6% за 1991–2002 рр. до 94,3% за 2003–2014 рр. та зниження післяопераційної летальності з 17,6% до 2,7% за відповідні періоди спостереження.

Поглиблено наукові уявлення про своєрідність гістоструктури МБМ у дітей різних вікових груп, виявлено переважання у дітей від 0 до 3 років «класичного» та великоклітинного/анапластичного гістологічних варіантів МБМ до 42,4% і 27,3% відповідно, які пов'язані з гіршим прогнозом та збільшення частоти «класичних» МБМ із віком до 84,9% і зниження частоти великоклітинного/анапластичного варіанту МБМ до 3,7% у групі дітей від 12 до 18 років.

Виявлено, що найбільша частота метастазування із переважанням M2 стадії за Chang (2002) спостерігалася у дітей молодшого віку (18% спостережень), тоді як у пацієнтів більш старших груп метастази на момент первинної діагностики МБМ виявлялися в середньому у 13,8% випадках і найрідше у групі пацієнтів від 7 до 12 років — у 7% дітей.

Встановлено, що на медіану безрецидивного виживання (МБВ), тривалість та якість життя хворих впливали радикальність хірургічного втручання, об'єм комбінованого лікування в усіх вікових групах, а гістологічний варіант пухлини впливав на МБВ у дітей від 3 до 7 років.

Визначено, що наявність метастазів на момент діагностики МБМ статистично значуще не впливала на подальший прогноз в усіх вікових групах, тоді як формування метастазів у післяопераційному періоді знижувало тривалість життя у дітей від 3 до 7 років та у дітей від 7 до 12 років.



Підтверджено, що вік дитини до 3 років погіршує показники 5-річного виживання незалежно від об'єму хірургічного та комбінованого лікування у порівнянні з іншими віковими групами.

Розширено наукові уявлення щодо факторів, які впливають на якість життя дітей із МБМ і підтверджено, що найбільший вплив має вихідний функціональний стан пацієнтів, об'єм хірургічного та комбінованого лікування, що найбільш чітко простежується у дітей від 3 до 7 років.

**Практичне значення отриманих результатів.** Проведено аналіз результатів хірургічного та комбінованого лікування дітей різних вікових груп із МБМ з урахуванням МБВ, якості і тривалості життя у залежності від стадії захворювання, радикальності операції, гістологічних характеристик пухлин.

Визначено причини післяопераційних ускладнень і летальності за періоди спостереження 1991–2002 рр. та 2003–2014 рр., а також виявлені сприятливі прогностичні фактори, які покращують якість життя і збільшують термін загального і безрецидивного виживання у дітей різних вікових груп із МБМ.

На підставі аналізу клініко-діагностичних співставлень і результатів комбінованого лікування дітей різних вікових груп із МБМ розроблено діагностично-лікувальну схему та практичні рекомендації щодо лікування дітей із МБМ.

Основні результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну роботу відділення нейрохірургії дитячого віку ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад.

А.П. Ромоданова НАМН України», відділення загальної хірургії із нейрохірургічними та онкологічними ліжками Запорізької обласної клінічної дитячої лікарні. Основні положення дисертаційного дослідження включені до тематичних планів лекцій та практичних занять з нейрохірургії кафедри нейрохірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України та кафедри дитячої хірургії та анестезіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Спільно з науковими керівниками д.мед.н., професором Орловим Ю.О. сформульовано мету та завдання дослідження, а разом із д.мед.н., професором Вербовою Л.М. обговорені результати та висновки. Автору належить ідея розробки теми дисертації, основних теоретичних і практичних положень. Автором самостійно проведено літературно-патентний пошук, аналіз наукової літератури, аналіз та обробка даних клінічних спостережень та результатів лікування. Здобувач брав безпосередню участь в обстеженні та лікуванні переважної частини хворих другого періоду спостереження, які були включені до дисертаційного дослідження. Автором визначено особливості проведення хірургічного та комбінованого лікування МБМ у дітей різних вікових груп, проведено аналіз найближчих і віддалених результатів лікування та виявлено фактори, що впливають на результати лікування і якість життя хворих. Усі розділи дисертаційної роботи написані автором самостійно.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дослідження, включені в дисертацію, доповідалися й обговорювалися на: Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес медицини майбутнього» (Київ, Україна, 2015); 25<sup>th</sup> Congress of the European Society for Pediatric Neurosurgery (Париж, Франція, 2016); VI з'їзді нейрохірургів України (Харків, Україна, 2017); XVI World Congress of Neurosurgery (Стамбул, Туреччина, 2017); XVI з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Кам'янець-Подільський, Україна 2017); I з'їзді Євразійського співтовариства дитячих нейрохірургів (Мінськ, Білорусь, 2017).

Апробація дисертаційної роботи відбулася на спільному засіданні Вченої ради ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», кафедр нейрохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти

ім. П.Л. Шупика МОЗ України та Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України 22 грудня 2017 р протокол №27.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових друкованих робіт, з яких 7 статей (2 — одноосібних), у тому числі 5 статей у фахових періодичних виданнях рекомендованих МОН України, 5 — у виданнях, які цитуються у міжнародних наукометричних базах, 2 — у періодичних виданнях іноземних держав, 6 тез доповідей на конгресах, з'їздах, конференціях.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Робота викладена на 208 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 40 рисунками, містить 18 таблиць. Список використаної літературних джерел містить 199 посилань, з них 61 — кирилицею, 138 — латиницею.

# РОЗДІЛ 1

## ОСОБЛИВОСТІ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ МЕДУЛОБЛАСТОМ МОЗОЧКУ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Медулобластома мозочку (МБМ) є однією із найбільш злоякісних пухлин головного мозку, яка зустрічається переважно у дитячому віці і характеризується високим ступенем метастазування [1—26]. МБМ становить близько 20% усіх пухлин ЦНС у дітей і діагностується у 0,5–9 випадках на 100 000 дитячого населення до 15 років [2, 11—15]. Пік захворюваності припадає на вік 4–7 років [3, 4, 10]. Співвідношення частоти виникнення у дівчаток та хлопчиків складає 1:1,5–2 і у різних вікових періодах має свої відмінності [16—18]. У дорослих МБМ зустрічаються у віці 21–40 років із частотою 0,2–2 випадки на 100 000 дорослого населення, складаючи при цьому до 30% усіх МБМ, які у дорослих найчастіше представлені десмопластичним гістологічним варіантом [25—30].

Основними методами лікування МБМ є хірургічне видалення пухлини, променева терапія (ПТ), що включає краніоспінальне опромінення (КСО) і поліхіміотерапію (ПХТ) [18, 31—35]. Проведення ад'ювантної терапії відповідно до сучасних протоколів лікування дозволило покращити показники 5-річного виживання у дітей із МБМ до 60–80%, однак висока частота розвитку ускладнень, зокрема, синдрому ураження задньої черепної ямки (ЗЧЯ), отоневрологічних, нейрокогнітивних і ендокринних розладів у віддаленому періоді погіршують якість життя даної категорії хворих, певною мірою знижуючи позитивні результати лікування [36—44].

### 1.1. Етіологія медулобластом мозочку

Вперше МБМ була описана Р. Bailey і Н. Cushing у 1925 р., на основі 29 спостережень, аналіз яких дав можливість зробити припущення, що клітини, з яких формуються МБМ можна визначити, як «медулобласти» —

«недиференційовані клітини» нейроектодермального походження, які мають здатність диференціюватися у нейробласти або спонгіобласти [55]. У подальшому з'явилося кілька теорій стосовно клітинної диференціації МБМ, зокрема, існували припущення, що медулобласти можуть диференціюватися лише у спонгіобласти, або лише у нейробласти, а деякі вчені вважали, що можливі обидва варіанти диференціації [46—51]. У 1934 році L. Stevenson та F. Echlin припускали, що МБМ виникає не з медулобластів, а з ембріонального зовнішнього зернистого шару мозочка і назвали МБМ «гранулобластомою», через схожість клітин МБМ з нейробластами зовнішнього зернистого шару мозочка [66]. За сучасними уявленнями МБМ характеризуються диференціюванням за двома напрямками — гліальному та нейрональному і ймовірно походять із примітивних поліпотентних нейроепітеліальних стовбурових клітин, клітин-попередників зовнішнього гранулярного клітинного шару мозочка [66]. На думку авторів, походження МБМ із інших клітин мозочка, зокрема, клітин Пуркін'є, нейронів, гліальних клітин, не знайшло підтвердження [16, 27, 55].

За даними літератури, існує низка синдромів, як асоціюються із підвищеним ризиком виникнення МБМ, зокрема, синдром Горліна, Лі-Фраумені, Туркота [10, 16, 21, 28, 56]. Синдром Горліна (Gorlin syndrome), вперше описаний R.J. Gorlin у 1960 р, є аутосомно-домінантним захворюванням, що характеризується порушенням психомоторного розвитку і схильністю до базальноклітинних карцином, кіст щелеп та інших кісткових аномалій, рабдоміосарком і МБМ [10, 16, 56]. У дітей із даним синдромом відзначаються також аномалії ребер, широкий розріз очей, кальцинування дуральної складки, долонь і підонь [16, 21]. Діагностика синдрому Горліна у пацієнтів із МБМ надзвичайно важлива, так як у них значно підвищений ризик розвитку базальноклітинних карцином після проведення ПТ [16, 21, 27]. При цьому синдромі є мутація у гені PTCH1 у 9 хромосомі, і SUFU, які є частиною сигнального шляху Shh, і втрата функції цих генів порушує роботу Shh-каскаду [16, 57—59]. Shh/PTCH-шлях контролює нормальний розвиток

зовнішнього зернистого шару мозочка і є надзвичайно потужним мітогеном для клітин зовнішнього зернистого шару мозочка, із яких імовірно розвиваються МБМ і мутації у ньому виявлені у 30% усіх спорадичних випадків МБМ, найчастіше при десмопластичному типі [10, 16, 57—59].

До генетичних синдромів, які асоціюються із розвитком МБМ відноситься також синдром Туркота (Turcot syndrome), який був вперше описаний у 1949 р., а на спадковий характер захворювання звернув увагу Туркот (J. Turcot) у 1959 році [60]. При даному генетичному захворюванні спостерігається поєднання раку прямої кишки із пухлинами головного мозку (медулобластомами та гліобластомами). Синдром пов'язаний із мутацією гену APC, який є інгібітором сигнального шляху Wnt. APC формує протеїновий комплекс із  $\beta$ -катеніном і активація WNT шляху призводить до зменшення деградації  $\beta$ -катеніну [35]. Активація Notch шляху пов'язана із збільшенням транскрипційних факторів HES1 і HES5. Експресія HES1 пов'язана із несприятливим прогнозом для життя у дітей із МБМ [21, 60—63].

За даними авторів, із ризиком розвитку МБМ також пов'язаний синдром Лі-Фраумені (Li-Fraumeni syndrome), який також характеризується підвищеним ризиком розвитку сарком, раку молочної залози, гліоми, лейкемії та наявністю мутації гену супресора TP53 у локусі 17p [10, 16]. Ген TP53 є одним із найважливіших генів-супресорів проліферації клітин, які є відповідальними за завершення мітотичного циклу.

За даними автором, родини, у яких було кілька випадків розвитку різних злоякісних пухлин у найближчих родичів, повинні бути обстежені щодо наявності мутації гену TP53 [10, 16, 21].

Дані літератури свідчать, що подальше вивчення етіології МБМ та вибір тактики лікування будуть нерозривно пов'язані з дослідженнями молекулярно-генетичних особливостей МБМ [47, 48, 63—70].

## 1.2. Гістологічні та молекулярно-генетичні особливості медулобластом мозочку у дітей

Подальше вивчення морфологічних особливостей МБМ дало можливість виділити кілька клініко-гістологічних підгруп, зокрема, Rubinstein L.J. та Northfield DWC (1964) вперше виділили два основні варіанти МБМ — «класичну» та «десмопластичну» із перехідними формами, які, як правило, мають кращий прогноз у пацієнтів, ніж «класичний» варіант [10, 16, 28]. Впродовж останніх десятиліть вітчизняними та зарубіжними патоморфологами були уточнені гістологічні варіанти МБМ [16, 55, 71—77]. МБМ поділяли на «класичні» (до 80%), десмопластичні (15% у дітей і 30–40% у дорослих), анапластичні (до 10%), медулобластоми із підвищеною нодулярністю (до 3%) і великоклітинні (до 2%) [74, 75, 77]. Так, автори обґрунтували питання стратифікації хворих на групи ризику рецидиву та метастазування МБМ: пацієнти з великоклітинною МБМ і анапластичною формами були виключені до групи високого ризику внаслідок поганого подальшого прогнозу [10—12, 27, 28, 33]. У той час, як десмопластичний варіант та з підвищеною нодулярністю, особливо у дітей перших 3 років життя є прогностично сприятливими фактором [46, 94, 97, 101].

За класифікаціями пухлин ЦНС ВООЗ (редакцій 2007 р. та 2016 р.) МБМ можна віднести до пухлин IV ступеня злоякісності [3, 89]. Гістологічно пухлини характеризуються дрібними округлими синіми клітинами із високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням. При цьому, на думку авторів, важливим є диференціювання МБМ із атиповою тератоїд/рабдоїдною пухлиною, яка також відноситься до ембріональних пухлин, яка може містити поля дрібних синіх клітин, і часто не відрізняється гістологічно від МБМ при світловій мікроскопії. Аналіз великих фрагментів показує при цьому диференціацію уздовж чисельних ліній (звідси частина назви «тератоїд-»), і виявляє великі рабдоїдні клітини з еозинофільною цитоплазмою і містить включення. Так як атипова тератоїд/рабдоїдна

пухлина у більшості випадків зустрічається у маленьких дітей і має дуже поганий прогноз, швидше за все, її помилкова диференційна діагностика з МБМ, дала підставу описувати поганий прогноз для МБМ у дітей молодшого віку, що потребує уточнення [3, 10, 21, 27, 50, 73, 77, 79].

У останні десятиріччя увага авторів була зосереджена на вивченні молекулярно-генетичних особливостей МБМ, а результати чисельних досліджень присвячених даній проблемі лягли в основу оновленої класифікації пухлин ЦНС (The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System), де значних змін зазнала саме класифікація МБМ [3, 71, 75, 76, 78, 79]. Так, згідно з новою класифікацією виділено 4 молекулярно-генетичні групи медулобластом, які відрізняються демографічними показниками, генетичними мутаціями, шляхами їх активації і клінічними результатами: Wnt, Shh, група 3, група 4 [79]. Wnt-група медулобластом становить близько 5–10% усіх пухлин. У результаті соматичної мутації в гені, що кодує  $\beta$ -катенін, відбувається активація Wnt-сигнального шляху, що веде до накопичення його в ядрі і подальшої транскрипції генів, задіяних в проліферації, що у частини хворих може призводити до клінічних проявів синдрому Туркота. До цієї групи найчастіше відносять дітей старшого віку, з «класичними», рідше метастазуючими МБМ. Прогноз, за даними авторів, дуже гарний із рівнем 5-річного виживання до 90%, що дає в перспективі можливість переглянути протоколи комбінованого лікування [10—12, 16, 19, 27, 80—91]. Більшість пацієнтів Shh-групи мають соматичні мутації в одному із декількох генів Shh-сигнального шляху (PTCH1, SUFU, SMO), що у частини хворих може призводити до клінічних проявів синдрому Горліна [21, 56]. Більшість цих пухлин є десмопластичними або з підвищеною нодулярністю, але також зустрічаються «класичні» форми і найбільш рідко — великоклітинні/анапластичні. У багатьох хворих відсутні метастази на момент діагностики, а розподіл за віком має два піки — найбільший пік у грудних і дітей молодшого віку і другий пік — у дорослих хворих. Прогноз у дітей раннього віку Shh-групи з десмопластичною/нодулярною і МБМ із



підвищеною вузлуватістю є гарним і тому у цій групі є також можливим перегляд протоколів ад'ювантної терапії [16, 27, 82—86, 92].

За даними літератури, МБМ 3 молекулярно-генетичної групи представлені виключно у маленьких дітей, дуже рідко у підлітків і ніколи у дорослих, при цьому даний тип МБМ виникає частіше у хлопчиків і відзначається висока частота метастазування [16, 79]. У цій групі відзначається найгірший прогноз. У випадках, що відносяться до даної групи, виявляються великоклітинні та анапластичні МБМ, але все ж найбільш частим гістологічним варіантом є «класичний». Найбільш характерним молекулярно-генетичним проявом приналежності МБМ до групи 3 є ампліфікація гену MYC [10, 16, 57, 85]. На думку авторів, розробка методів фармакологічного впливу на сигнальні шляхи MYC і TGF- $\beta$  є одними із найбільш перспективних у майбутніх дослідженнях, пов'язаних з молекулярно-біологічними властивостями МБМ [93—100].

За даними авторів, 4 молекулярно-генетична група МБМ є найменш вивченою [85, 98]. До цієї групи входять МБМ, які можуть виникати у будь-якому віці із метастазами або без них, при цьому прогноз для життя є середнім. Найбільш частою хромосомною аберацією є ізохромосома 17q [16, 21, 96, 98, 100]. Подальше вивчення біології МБМ може ґрунтуватися на вивченні інших біологічних рівнів, при цьому оцінка результатів молекулярно-генетичних досліджень ускладнена тим, що є суттєві біологічні відмінності між різними ділянками основної пухлини, метастазами і рецидивом пухлини [10, 16, 21].

Найбільш вивченою на сьогодні є MYC-асоційована група генів, які відіграють провідну роль у регулюванні клітинного циклу, клітинної проліферації і диференціації. Дефекти у експресії MYC виявлені у карциномах та МБМ, 40% із яких виявляють гіперекспресію MYC [10, 16, 21, 28, 101, 102]. Гіперекспресія MYC у МБМ спостерігається переважно у великоклітинних та анапластичних формах і є фактором, що зумовлює зниження тривалості життя [21, 103, 104]. Порушення у експресії MYCN

спостерігається значно рідше і також пов'язано із поганим прогнозом, хоча кореляція не так виражена, як із МҮС [10,16,65]. На думку авторів генетичні мутації у МБМ пов'язані зі змінами у таких сигнальних шляхах, як Shh, Wnt, Notch [10, 16, 52, 61, 65, 105]. За даними літератури, той факт, що різні типи МБМ, пов'язані із порушеннями у різних сигнальних шляхах, свідчить про те, що вони походять із різних клітин-попередників. У літературі зазначається, що двома найбільш ймовірними клітинами-попередниками МБМ є стовбурові клітини зовнішнього зернистого шару мозочка (при десмопластичних МБМ) і стовбурові клітини шлуночкового, субependімального шару (при «класичних» МБМ) [10, 16, 21, 27, 53]. Серед цитогенетичних аномалій, які зустрічаються при МБМ, найчастіше спостерігається втрата 17p-хромосоми, що виявляється у 50% пухлин, трисомії 17q- і 7q-хромосом, ізохромосоми 17q, які найчастіше зустрічаються при «великоклітинній» МБМ, і асоційовані із несприятливим прогнозом. Делеція 9q-хромосоми спостерігається у 40% десмопластичних МБМ, але надзвичайно рідко при «класичних» [10, 16, 21, 27, 53, 54, 106].

За даними численних досліджень, золотим стандартом сучасної діагностики МБМ є імуногістохімічне дослідження з визначенням INI1 [10, 16, 21, 28, 61, 99].

### **1.3. Клінічна картина та діагностика медулобластом мозочку у дітей різних вікових груп**

МБМ у 80% випадків виникають у черв'яку мозочка, у 20% — у його гемісферах [1—19, 21, 28]. Однак, МБМ часто поширюються у IV шлуночок і супратенторіально. У процес можуть залучатися дно IV шлуночка, рідше стовбур мозку, ніжки мозку і мосто-мозочковий кут (ММК) [2—6, 8, 10, 12, 27, 28].

Локалізація МБМ визначає маніфестацію клінічної картини, перш за все, симптомами внутрішньочерепної гіпертензії (ВЧГ), які, у зв'язку із особливостями будови черепа у дітей раннього віку (збільшення розмірів черепа, пластичність мозку, еластичність судин), можуть тривалий час

залишатися компенсованими, що ускладнює своєчасну постановку діагнозу [107—109]. Приблизно у 50% дітей діагноз МБМ встановлюється більш ніж через 4 тижні з моменту появи клінічної симптоматики [21, 28]. Тому на момент виявлення, пухлини нерідко досягають значних розмірів, займаючи черв'як, півкулю мозочка і IV шлуночок, інфільтруючи стовбурові відділи головного мозку, стаючи важкодоступними для тотального хірургічного видалення. Діагноз встановлюється приблизно через 1–2 місяці від початку розвитку хвороби, іноді і на більш пізніх етапах, коли хворий поступає до стаціонару у тяжкому стані. У більшості пацієнтів дебют захворювання проявляється зниженням академічних показників у школі або змінами особистості [9—11, 15, 110—113].

У неврологічному статусі загально мозкові симптоми тривало переважають над вогнищевими і проявляються: ранковим головним болем, блюванням, сонливістю [10, 13, 17, 112, 113]. В основі цих порушень лежить оклюзійна гідроцефалія, яка розвивається в результаті блокади лікворних шляхів пухлиною [14, 15, 114, 115]. У дітей шкільного віку у клінічній картині відзначаються зниження інтелектуальних можливостей, втома, дратівливість. На думку авторів, розлади мозочкових функцій можуть бути різними за інтенсивністю і проявлятися порушенням координації, статики, ходи. У результаті розширення водопроводу середнього мозку, зміщенням до тенторіального отвору структур мозочка з компримуванням середнього мозку і виникненням набряку головного мозку, внаслідок порушення ліквороциркуляції і кровообігу, або інфільтрації пухлиною стовбура мозку розвиваються стовбурові симптоми (спонтанний ністагм, зниження корнеальних рефлексів, парези погляду, порушення конвергенції, зниження глоткового рефлексу). Вогнищева симптоматика при локалізації пухлини в ЗЧЯ може проявлятися дизартрією, дисфонією, дисфагією. При пухлинній інфільтрації менінгеальних оболонок або проростанні пухлиною великої цистерни мозку можуть виникати менінгеальні симптоми [116—118].

Порушення зору у вигляді вторинної атрофії зорових нервів розвиваються у результаті застою на очному дні і крововиливів у сітківку [119].

Результати досліджень свідчать, що загально мозкова симптоматика, характерна для будь-якого пухлинного процесу, може також доповнюватися вегетативними розладами і характеризуватися підвищенням температури до фебрильних цифр, анорексією, виснаженням хворих, атрофією і сухістю шкіри. При метастазуванні в кісткову систему з'являються болі. У дітей молодшого віку відзначається відставання у фізичному розвитку або втрата вже набутих навичок, випередження зростання розмірів обводу голови, симптом «сонця, що заходить» [6, 7, 9, 13, 18, 31, 112, 118, 120].

Діагностика МБМ ґрунтується на клінічних даних, що доповнюються сучасними методами нейровізуалізації — комп'ютерної, магнітно-резонансної та позитронно-емісійної томографії. При МРТ структур ЦНС в T1 режимі солідний компонент пухлини зазвичай має низький сигнал, який посилюється при контрастуванні. У T2 режимі солідний компонент виглядає як проміжний сигнал між сірою і білою речовиною. На FLAIR знімках (у судинному режимі) сигнал буває ізоінтенсивний щодо сірої речовини. На противагу цьому при більшості пухлин ЦНС в T2 і FLAIR-режимах сигнал стає яскравішим щодо сірої речовини [10, 16, 28, 52, 121].

Типовим для МБМ є максимальний розмір пухлини 3–5 см. У старших дітей і підлітків МБМ частіше діагностується у півкулях мозочка або в цистерні мосто-мозочкового кута (ММК) [8, 10, 16, 17]. За даними літератури для МБМ не характерні кісти або великі ділянки некрозу/крововиливів у пухлину. На КТ-грамах МБМ має гіперденсивний сигнал, який можна порівняти із сигналом тканини мозочка. У 10% випадків можуть виявлятися кальцинати [31, 28, 122].

Автори стверджують, що, як правило, на МРТ або КТ при МБМ виявляється тривентрикулярна гідроцефалія різного ступеня вираженості. Що стосується метастазів МБМ, то зазвичай їх виявляють у режимі T1 при контрастному підсиленні у вигляді поодиноких або множинних вузлів по ходу

оболонки спинного та головного мозку внаслідок накопичень контрастної речовини. Однак, автори стверджують, що метастази можуть виявлятися і без контрастного підсилення, особливо, якщо сама пухлина візуалізується без контрастування. Метастази можуть бути виявлені і в T2 режимі у вигляді деформації субарахноїдального простору [17, 123—125].

За даними літератури, менінгеальна і лікворна дисемінація є характерною для МБМ [6, 11, 16, 117, 126]. Локальне менінгеальне поширення спостерігається в ділянці ЗЧЯ, а дисемінація за лікворними шляхами — при залученні до пухлинного процесу дна IV шлуночка. Найчастіше метастази виявляються в субарахноїдальному просторі, спинномозковому каналі або супратенторіально. Метастази в речовину головного і спинного мозку також можливі [64, 117, 126]. Метастази поза ЦНС і гематогенні метастази вкрай рідко зустрічаються на момент первинної діагностики. Описані випадки метастазування МБМ по ходу вентрикулоперитонеального шунта [126].

Дані літератури свідчать про те, що позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) є ще одним потенційно корисним методом діагностики пухлин головного мозку, в тому числі МБМ [10, 16, 21, 28]. ПЕТ проводять із використанням різних речовин, що відображають метаболізм в тканини мозку, при цьому ПЕТ дозволяє відрізнити пухлинну тканину (рецидив або залишкову) від радіаційного некрозу, а також визначити ступінь злоякісності пухлини за допомогою оцінки її загальної метаболічної активності. Для визначення метаболізму білка використовується 11-С-метіонін [23, 52]. Інтенсивне поглинання 11-С-метіоніну вірогідно вказує високий ступінь злоякісності пухлини [10, 122].

#### **1.4. Стадіювання медулобластом мозочку на групи ризику**

Дані літератури свідчать про те, що розподіл хворих із МБМ на групи ризику є дуже важливим для подальшої тактики ведення пацієнтів [6, 10, 16,

28]. Оцінка результатів післяопераційного сканування ложа пухлини не завжди точна, внаслідок постхірургічних змін у зоні операції [6, 10, 16]. Ідеальним вважається рання післяопераційна МРТ, хоча КТ теж дає адекватну інформацію. Для уточнення наявності залишкової пухлини або післяопераційних змін важливо також мати результати сканування з контрастним посиленням і без нього. Наявність залишкової пухлини виявляється при порівнянні до і післяопераційних МРТ головного та спинного мозку. Найбільш інформативним вважаються МРТ дослідження, проведені у перші 24–72 години після операції [6, 11, 127],

У низці досліджень було показано, що для локальної МБМ, без генералізації процесу, прогностично важливим є тотальне або субтотальне видалення пухлини [8, 128—130]. Авторами відзначається перевага у виживанні пацієнтів із розміром залишкової пухлини менше  $1,5 \text{ см}^2$ , на відміну від пацієнтів з розміром залишкової пухлини  $> 1,5 \text{ см}^2$  [111]. У зв'язку з цим автори до стандартного ризику відносять пацієнтів із локальною МБМ і розміром залишкової пухлини менше  $1,5 \text{ см}^2$  після операції [30, 97]. Однак чіткого визначення прогностично значущого розміру залишкової пухлини дотепер у літературі немає. Різні автори вказують на різний розмір залишкової пухлини, який може бути прогностично значущим: до  $1,5 \text{ см}^2$ , понад  $1,5 \text{ см}^2$ , понад 50% видаленої пухлини, або повна відсутність залишкової пухлини на ранніх післяопераційних знімках [6, 30, 131, 132].

Для визначення стадії враховуються дані передопераційного зображення і дані, отримані під час операції [6, 10, 11, 16, 28]. Така класифікація дозволяє виділити групу пацієнтів високого ризику щодо несприятливого прогнозу, що мають метастази на момент встановлення діагнозу.

Автори стверджують, що краще виконувати додатково передопераційну МРТ спинного мозку. Це дозволяє уникнути впливу післяопераційних артефактів у цервікальній області на діагностику метастазів, що дуже важливо для визначення групи ризику [6, 10, 28].

Прогностичне значення M1 стадії за Chang (2002), що виявляє пухлинні клітини у спинно-мозковій рідині і відсутність радіологічного підтвердження метастазів супратенторнально або в спінальному субарахноїдальному просторі, дотепер дискутується [64, 131—135]. Хоча декілька досліджень показали, що пацієнти з M1 стадією захворювання мають гірший прогноз, ніж з M0 [30, 127]. Наявність M2 або M3 стадії на момент первинної діагностики свідчить про несприятливий прогноз захворювання [6, 10, 11, 28]. Оскільки метастази екстраневральної локалізації, в тому числі кісткові і кістково-мозкові рідко зустрічаються при первинній діагностиці, зазвичай не виникає необхідності у проведенні додаткових досліджень, таких як сканування інших ділянок тіла, пункції кісткового мозку або сцинтиграфії [126]. Розмір залишкової пухлини після її видалення або ураження спинного мозку (наявність метастазів) на момент первинної діагностики є одним із найважливіших критеріїв стратифікації пацієнтів на групи ризику щодо рецидиву чи метастазування МБМ [6, 10, 28].

### **1.5. Особливості хірургічного лікування медулобластом мозочку у дітей**

До кінця 70-х років ХХ століття провідним методом лікування усіх пухлин головного мозку і, зокрема, МБМ у дітей, був хірургічний метод у поєднанні із ПТ [1, 2, 4, 13]. У зв'язку із застосуванням мініінвазивних технологій кількість післяопераційних ускладнень істотно знизилася, проте геморагічні, інфекційно-запальні та явища мозочкового мутизму все ще залишаються актуальними післяопераційними ускладненнями [136—140]. Автори акцентують, що на сучасному етапі розвитку нейрохірургії важливим є більш точне визначення локалізації пухлини, її поширення і вивчення її взаємовідношення щодо сусідніх структур, що на думку авторів, можна досягти використанням адекватної до- та інтраопераційної діагностики з використанням ангиографії, ультразвукової діагностики, КТ, МРТ,

електроенцефалографії, впровадженням навігаційних систем, інтраопераційних мікроскопів тощо [28, 141, 142].

Із огляду на локалізацію МБМ і високий ризик виникнення супутньої гідроцефалії, у низки хворих на першому етапі виконують лікворошунтуючі операції (ЛШО), проте необхідність їх виконання вимагає уточнення [114, 115].

Техніка видалення МБМ також потребує подальшого удосконалення та має свої особливості. Так, автори акцентують на необхідності використання інтраопераційного мікроскопу, який дозволяє більш акуратно виділити мигдалини мозочка, після розтину твердої мозкової оболонки і визначити місце вихідного росту пухлини [141—144]. Достатньо часто потрібне видалення задньої дужки першого шийного хребця для отримання доступу до мигдаликів мозочка [141, 142].

Важливим при видаленні пухлини є також використання ультразвукового аспіратора. Розсічення ділянки з'єднання ніжок мозочка і стовбура головного мозку може викликати появу феномену післяопераційного мутизму [136—140]. Радикальне видалення пухлини єдиним блоком не завжди можливе, особливо при розгалуженій мережі нижньої мозочкової артерії або значному залученні стовбура головного мозку у пухлинний процес [10, 16, 28]. Якщо первинно є лептоменінгеальне поширення МБМ, прагнути до видалення всієї пухлинної маси є не доцільним. На думку авторів серед післяопераційних дефіцитів найбільш часто, окрім мутизму, відзначають розвиток атаксії, геміпарезів, дисфункції шостої пари черепних нервів, які зазвичай регресують упродовж 1–3 місяців після операції [10, 11, 16, 28]. 60–75% пацієнтів із тотальним або субтотальним видаленням пухлини не потребують корекції лікворологічних розладів. У інших випадках зазвичай виникає необхідність залишати зовнішній дренаж на 5–7 днів після операції до санації ліквору від крові, що також вимагає уточнення [28, 93].



МБМ, що розташовуються у ММК (як правило, десмопластичний варіант), видаляються латеральним доступом із проведенням краніоектомії. Ці пухлини зазвичай можливо тотально видалити, оскільки вони не поширюються у VI шлуночок. Автори стверджують, що за умови відсутності лептоменінгеального поширення захворювання необхідно намагатися видалити весь об'єм пухлини. Інтраопераційна нейронавігація дозволяє оперувати пухлини цієї локалізації максимально радикально [28, 145, 146]. Інтраопераційне застосування 5-ALA з метою покращення візуалізації тканини МБМ застосовується дуже обмежено у дітей старших вікових груп і не знайшло широкого застосування у даної категорії хворих [147].

### **1.6. Особливості комбінованого лікування медулобластом мозочку у дітей різних вікових груп**

Нині згідно із загальноприйнятими протоколами ведення дітей із МБМ хірургічне лікування доповнюється ПТ та хіміотерапією (ХТ) [6, 32].

ПТ у хворих з МБМ використовується із 50-х років ХХ сторіччя [2, 34]. Із 1969 року до клінічної практики впроваджено методику КСО із профілактичною метою. Опромінення головного і спинного мозку з локальним впливом на первинне вогнище збільшило виживання хворих із 20% до 50% [4, 7, 8, 148]. Із огляду на можливість дисемінації злоякісних ембріональних пухлин у межах ЦНС, ПТ проводиться за так званою «радикальною» програмою із посиленням впливом на первинне вогнище і профілактичним опроміненням усіх відділів ЦНС у разі відсутності первинних метастазів [6, 148—150]. Найчастіше використовуються стандартні дози для дітей старше 3-х років (30–35 Гр краніоспінально і до 55 Гр на первинне вогнище, тривалість опромінення становить 6–8 тижнів) [6, 10, 16, 32, 148—150].

За даними літератури для проведення ПТ широко використовується методика, при якій пацієнт лежить на животі, з витягнутим вперед

підборіддям [32]. Нижня межа спінального поля знаходиться по нижньому краю S2 або на нижньому рівні дурального мішка, що визначається за даними МРТ. Верхня межа спінального поля розташовується на рівні C5-C7. У маленьких дітей частіше використовується одне спінальне поле. При використанні 2 і більше спінальних полів, необхідно виконувати бічні рентгенограми з центрацією на ізоцентрі кожного з полів для визначення глибини розташування спинного мозку і точного розрахунку дози між полями [10, 16, 32, 55]. Нині, для проведення фізико-дозиметричних розрахунків частіше використовуються дані трьохвимірної КТ-топометрії і трьохвимірне планування ПТ. За загальноприйнятою методикою, нижня межа спінального поля встановлюється на 1,5–2 см нижче S3–S4, і використовується вирівнюючий блок по нижньому краю поля. Ця методика дозволяє використовувати рухливу зону стику полів, зменшуючи розміри нижнього поля і збільшуючи розміри верхнього. Нижнє спінальне поле повинно бути достатньо широким, щоб охоплювати місця виходу корінців крижових нервів. У верхніх відділах нижнє спінальне поле звужується за рахунок установки захисних блоків. Автори стверджують, що необхідно проводити вимірювання дози на бічному полі на рівні голови і на рівні шиї. Оскільки обвід шиї менше ніж обвід голови, то ізодоза на спинний мозок буде вище, ніж ізодоза на центр краніального поля [18, 55, 133]. Для усунення можливої неточності використовується методика полів, які зміщуються. Додаткове прицільне опромінення ЗЧЯ проводиться з двох зустрічних бічних полів, розташування яких, коригується за допомогою бічних рентгенограм, зосереджених на зону ската. Верхня межа мозочкового намету розташовується на відстані половини і 2/3 висоти черепа [32].

За даними літератури, при формуванні поля для тотального опромінення головного мозку особливу увагу слід приділити включенню до зони опромінення решітчастої пластинки, що є зоною ризику рецидиву [10, 16, 32]. Установлено, що у цій анатомічній ділянці ризик осідання клітин пухлини

особливо великий внаслідок сили законів гравітації, оскільки операція виконується в положенні на животі, що однак є суперечливим [32, 151].

Орім методики КСО, при якій дитина лежить на животі, широко застосовується методика при положенні пацієнта на спині [10, 16, 32, 150]. Автори стверджують, що дотримання точності розрахунків і тривалості терапії при проведенні КСО є дуже важливою умовою гарного прогнозу [17,70]. За даними літератури, при лікуванні ембріональних пухлин ЦНС у дітей, відхилення від протоколу під час проведення ПТ становить до 30%, що підвищує ризик побічних ефектів. Крім того, подовження термінів проведення ПТ до 50 днів у порівнянні з планованими 45–47 днями опромінення також значно погіршує прогноз захворювання, що було доведено в дослідженнях SIOP PNET-3 [10, 16, 21, 32, 152].

До ранніх ускладнень ПТ автори відносять: погіршення неврологічного статусу у результаті розвитку набряку головного мозку, який може розвинути впродовж першого тижня лікування [10, 16, 133]. Більш важкі реакції, що виникають після 4 тижня лікування, зазвичай обмежені помірною еритемою і сухим лущенням, а також вологою десквамацією за вухами [32, 97, 150]. За даними літератури, минущі симптоми, пов'язані з нерізко вираженою демієлінізацією черепних нервів, провідних шляхів, які можуть спостерігатися упродовж 6–8 тижнів після опромінення у ділянці проведення КСО і вважаються ранніми ускладненнями, можуть проявлятися летаргією, анорексією і головним болем, що зазвичай тривають близько 2-х тижнів. До проявів демієлінізації можна віднести також появу симптому Лерміта (відчуття електричного розряду вздовж хребта і кінцівок при згинанні шиї (зазвичай проявляється на 8 тижні після завершення ПТ і може зберігатися до 3 місяців) [32, 150, 153].

До пізніх ускладнень КСО відносяться порушення ЦНС, пов'язані із пошкодженням гліальних клітин, особливо олігодендроглії, і порушеннями васкуляризації [10, 16, 154]. Клітинні пошкодження переважають впродовж перших місяців і років після лікування, в той час як зміни в судинах, на думку

авторів, можуть проявлятися у віддаленому періоді. За даними літератури, ризик подібних змін залежить від віку дитини, дози опромінення, а також від особливостей комбінації ХТ та ПТ та індивідуальної відповіді на комбіноване лікування і можуть проявлятися головним болем, прогресуючою деменцією, судомами, когнітивними порушеннями тощо [52, 153, 155]. При перевищенні дози на спинний мозок можуть виникати пострадіаційні мієлопатії, які проявляються прогресуючими змінами чутливості у нижніх кінцівках, слабкістю у кінцівках, дисфункцією товстого кишечника і сечового міхура [52, 153]. Окрім порушень, пов'язаних із ЦНС, при КСО відзначаються також ускладнення, пов'язані із ендокринною системою (дефіцит гормону росту; передчасне статеве дозрівання, порушення функції щитоподібної залози, дефіцит кортизолу; аменорея (низький рівень лютеїнізуючого гормону, естрадіолу)); із шлунково-кишковим трактом (ентеропатія; езофагіт); опорно-руховою системою (зменшення росту, сколіоз, кіфоз) [99, 145, 152, 156—158].

Дані літератури свідчать про те, що у маленьких дітей можуть викликати ендокринопатії (до 76%), інтелектуальний дефіцит (до 80%), проблеми при навчанні (до 85%) [10, 16, 31, 155, 156, 159]. Підходи, пов'язані з редукцією доз ПТ, які вивчаються у низці багатоцентричних досліджень, можуть зменшити ризик віддалених наслідків, без зниження протипухлинного ефекту.

Автори стверджують, що зниження дози ПТ може викликати зниження ефективності лікувального впливу на пухлину [10, 16, 28]. Результати лікування, проаналізовані у 12 міжнародних дослідженнях із використанням зменшених доз ПТ при МБМ досить суперечливі [10, 16, 34, 133, 160—162]. У середньому, 5-річне виживання у пацієнтів із редукцією дози ПТ менше 50 Гр на ЗЧЯ становило 35% на відміну від групи хворих, які отримали на ЗЧЯ більше 50 Гр (66%). При зниженні дози ПТ на краніоспінальний відділ менше 30 Гр виживання хворих становило 35%, на відміну від 56% у хворих, які отримали сумарно понад 30 Гр. Групою CCG було розпочато дослідження

для хворих зі стандартним ризиком (M0, резекція, без залучення стовбура мозку) і його дані теж не виявили переваг зниження сумарної дози ПТ [160].

Ще на початку застосування ПТ при лікуванні МБМ Р. Bailey разом із співавторами наголошував на недоцільності застосування зменшених доз ПТ (при стандартній ПТ виживання було 75%, а при зменшенні дози — 41%) [45]. Однак деякі автори не виявили істотних відмінностей у виживанні при використанні зменшених і стандартних доз ПТ [29, 32, 80].

У низці досліджень оцінювали ефективність лікування дітей стандартної групи ризику при проведенні ХТ вінкристином, CCNU, цисплатиною після ПТ, при цьому 3-річне безрецидивне виживання (БРВ) у 65 включених до дослідження хворих склало 86%, а 5-річне — 79%, що підтверджує необхідність поєднувати ПТ та ХТ [57, 161].

Із 2004 року дослідницька група COG проводить протокол ACNS0331, в якому скорочені краніоспінальні дози, а замість всієї ЗЧЯ опромінюється лише ложе пухлини, однак результати суттєво відрізняються у різних вікових групах і при різних гістологічних варіантах МБМ [7, 10, 16]. Згідно з результатами дослідження, незважаючи на зниження доз ПТ, IQ пацієнтів, які пройшли інтелектуальні тести, знижується від рівня базового на 4,2 (вербальний IQ) в рік і на 4,0 (невербальний IQ) в рік ( $p < 0,001$ ) [7, 10, 16].

За даними літератури, нині широко розробляється і впроваджується «гіперфракційна» методика опромінення із метою зниження частоти ранніх і пізніх ускладнень ПТ. При локальному опроміненні застосовують 1–1,2 Гр двічі на день до сумарної дози 72–78 Гр. Цей метод дозволяє також підвищувати загальну променеву дозу на пухлину без збільшення токсичності. Опубліковані результати кількох протоколів, у яких використовувалася гіперфракційна ПТ, однак це питання потребує подальших досліджень [149, 162].

Незважаючи на тривале використання ПТ у лікуванні МБМ, питання раціональної і індивідуалізованої методики опромінення, фракціонування дози, величини разових і сумарних доз залежно від віку, поширеності пухлини

і її ступеня злоякисності залишаються недостатньо вирішеними [6, 10, 16, 28, 152, 163, 164]. Їх рішення має не тільки збільшити показники безрецидивного періоду, а й супроводжуватися меншим числом віддалених наслідків і, таким чином, покращенням якості життя хворих. Дані літератури стверджують, що доповнення хірургічного лікування ПТ та ХТ покращують результати лікування МБМ [25, 26, 100, 165, 166]. Завдяки використанню ХТ при МБМ збільшилося виживання у групі хворих високого ризику: з залишковою пухлиною після операції або з метастазуванням в інші відділи нервової системи, а також у дітей у віці до 3 років [118, 120, 167]. За даними літератури, включення ХТ до комбінованого лікування МБМ дозволило збільшити 5-річне виживання у дітей раннього віку до 56–74% [46, 47, 118, 120].

На думку авторів, ефективність ПХТ після нерадикальних операцій, при рецидивах і метастазах пухлин головного мозку у більшості випадків перевищує 80% [44, 168]. Дискусійним є питання послідовності застосування ПХТ та ПТ у комбінованому лікуванні пухлин ЦНС у дітей різних вікових груп, особливо віком до 3 років [17, 32, 34, 118, 120, 164]. Низка авторів вказує на покращення результатів лікування при проведенні ПХТ безпосередньо після хірургічного лікування МБМ, перед опроміненням, при цьому є дані щодо підвищення ризику дисемінації або локального рецидиву пухлини при збільшенні тривалості передпроменевої ХТ [29, 112, 127, 128, 161]. Однак на думку авторів, перевагами ПХТ є висока ефективність при метастазуванні; зменшення числа і тяжкості пізніх ускладнень ПТ за рахунок зниження дози опромінення у пацієнтів стандартного ризику на фоні проведення ХТ; можливість відкласти або повністю виключити використання ПТ у пацієнтів молодшого віку [6, 11, 17, 32, 118, 120].

За даними літератури, авторами були проведені три великі рандомізовані дослідження, у яких вивчалася ефективність ХТ після стандартної ПТ у пацієнтів із МБМ. Було проведено спільне дослідження SIOP і CCG групами, у якому оцінена ефективність комбінації вінкристину із ломустином після ПТ у порівнянні із ізольованою ПТ [21, 149, 168]. У SIOP-I

було показано, що пацієнти, які отримали ХТ, мали кращий прогноз, однак при довгостроковій оцінці ця перевага не була виявлена [149]. У дослідженні Pediatric Oncology Group (POG) порівнювалася ефективність передпроменевої ХТ (метохлороетамін, вінкрисин, прокарбазин і преднізолон) із ізольованою ПТ. Пацієнти, які отримали ПТ та ХТ, мали статистично значущі кращі результати 5-річного виживання (74%) на відміну від хворих, які отримали лише ПТ — 56% [152, 169].

За даними літератури при проведенні рандомізованих досліджень у 80-х років ХХ сторіччя стосовно оцінки ролі ПХТ при комбінованому хворих із МБМ оцінювалася ефективність ХТ після хірургічного видалення пухлини та після операції і ПТ [46, 47, 67, 97, 102]. Автори стверджували, що цитостатики краще проникають у тканину пухлини, якщо ХТ використовується до проведення курсу ПТ [22, 152, 163]. Доопреаційна антибластична терапія, яка є методом вибору при лікуванні гліом головного мозку у дорослих, не знайшла широкого застосування у лікуванні МБМ [170].

Існує думка, що біодоступність цитостатиків підвищується у зв'язку з пошкодженням гематоенцефалічного бар'єру у післяопераційному періоді. Крім того, застосування цитостатиків після ПТ може бути ускладнене мієлосупресією, нейротоксичністю і ототоксичністю використаних препаратів [164]. Європейське дослідження (SIOP II, 1984-1989) передбачало дослідження передпроменевої ПХТ з метою поліпшення безрецидивної виживаності. «Sandwich»-схема ПХТ складалася із прокарбазину, вінкрисину і метотрексату (2 г/м<sup>2</sup>/за 6 годин). У даному дослідженні не було виявлено переваги «Sandwich»-схеми ХТ [97, 165]. За даними даного дослідження, 5-річне БРВ пацієнтів склало 57,9%, а серед тих, які не отримали «Sandwich»-схему — 59,8%. Незадовільні результати лікування, можливо, були пов'язані з використанням недостатньої дози метотрексату [8, 21, 56]. З 1992 по 2000 роки SIOP група провела наступний етап досліджень (PNET-3) [7, 8, 21]. Усі пацієнти (за винятком пацієнтів із метастазами) отримували рандомізовану стандартну ПТ (КСО в дозі 35 Гр з бустом на

ділянку ЗЧЯ в дозі 55 Гр) або передпроменевоу ХТ (карбоплатин, циклофосфан, етопозид, вінкрисдин). Безрецидивне виживання (БРВ) виявилось кращим у пацієнтів, які отримали передпроменевоу ХТ, у порівнянні із пацієнтами, які отримали тільки ПТ (3-річна тривалість життя була 78,7% та у 64,2% відповідно; 5-річна — 73,4% та 60% відповідно ( $p=0,0419$ ) [7, 8, 21]. Надалі впроваджувався протокол CCG-921, у якому була застосована неоад'ювантна ПХТ, де було використано 8 препаратів в 1 день («8-in-1») і стандартна ПТ у пацієнтів високої групи ризику, CCG-942 (суть якої полягає у введенні 8 цитостатичних препаратів (вінкрисдин, CCNU, прокарбазин, гідросечовина, цисплатин, цитозар, циклофосфан, метилпреднізолон) за 1 день впродовж 12 годин на фоні гідратації з метою максимального використання наявного арсеналу цитостатиків. Інтервал між блоками становив 6 тижнів) [8, 21]. З 1988 року Західнонімецьке товариство дитячих онкологів (GPOH) проводило дослідження під назвою НІТ '88/'89 [21]. Дана програма також широко використовувалася у багатьох країнах і передбачала послідовне циклове застосування прокарбазину (НІТ-88/89), вепезиду  $150 \text{ мг/м}^2$  4–6 дні, іфосфаміду  $3 \text{ г/м}^2$  1–3 дні.

Основними відмінностями програми НІТ 88/89 від програми НІТ 91 були: 1) використання прокарбазину у НІТ 88/89 передбачається одразу після операції, із метою запобігання виникнення післяопераційних метастазів; 2) у хворих з поганим прогнозом МБМ у відповідності до НІТ-88/89 підтримуюча терапія складалася з ломустину  $100 \text{ мг/м}^2$  в 1 день, прокарбазину  $100 \text{ мг/м}^2$  з 8 по 17 день, такі цикли повторювалися кожні 6 тижнів (усього 6 курсів); 3) наявність двох схем рандомізації згідно з протоколом НІТ-91 (Sandwich-схема і підтримуюча схема (Філадельфійський протокол) із використанням цисплатину, вінкрисдину і ломустину); 4) для пацієнтів, у яких спостерігається прогресування захворювання у період проведення інтенсивної ХТ був передбачений перехід на іншу гілку: паралельне введення вінкрисдину і далі 8 циклів, що включали ломустин  $75 \text{ мг/м}^2$  в 1 день, цисплатин  $70 \text{ мг / м}^2$  в 1 день і вінкрисдин  $1,5 \text{ мг / м}^2$  в 1,8, 15 день циклу. 5-



річна тривалість життя згідно з протоколом НІТ-88/89 (кількість хворих 84) склала 57%, 5-річне БРВ для пацієнтів стандартної групи ризику — 61%.

За результатами протоколу НІТ-91 (кількість хворих 184) не було виявлено різниці у рівнях 3-річного БРВ хворих, які отримали як Філадельфійську схему ХТ, так і Sandwich-ХТ, що склало 68% і 64% відповідно. 3-річне БРВ у пацієнтів стандартного ризику склало 78% при проведенні ад'ювантної ХТ. Таким чином, було показано відсутність переваг використання інтенсивної ХТ із застосуванням високих доз метотрексату перед ПТ. При оцінці токсичності лейкопенія була зафіксована у 40% [8, 21, 39].

За даними літератури, клінічним протоколом-стандартом лікування МБМ у дітей старше 3 років є НІТ-2000 і його модифікація 2005–2008 років МБМ у дітей до 3 років [6—12, 28, 29, 31]. Пацієнти з М0 стадією за результатами лікування за протоколом НІТ-2000 і які отримали підтримуючу ПХТ можуть досягти у 88% випадків 7-річного БРВ, а хворі, які отримали Sandwich-схему лише у 59% випадках ( $p=0,002$ ) [21, 31, 93].

Однак у літературі залишається важливим питання диференційованого лікування пацієнтів із МБМ різних вікових груп «високого» ступеня ризику. Одним із напрямків у лікуванні пацієнтів МБМ високої групи ризику є проведення інтратекальної або інтравентрикулярної ХТ метотрексатом, яка є обов'язковою згідно з протоколом при локальних формах МБМ у дітей 0–4 років та у дітей усіх вікових груп при генералізованій формі МБМ із метастазами по ЦНС [32].

За даними літератури, у дітей у віці до 3 років може використовуватися програма НІТ-SKK'92 із введенням метотрексату інтравентрикулярно через резервуар Оммаїя [32]. Цей протокол виключає проведення КСО при М0 стадії і повній відповіді, а з 18 місяців при прогресуванні хвороби або стабілізації хвороби — застосування КСО [32]. Однак відомо, що при тривалій інтравентрикулярній інфузії метотрексатом у досліджах на приматах тільки 20–25% від його інтравентрикулярної концентрації виявляється у

люмбальному лікворі [32, 45, 80, 133]. Таким чином, роль метотрексату (при високодозовому внутрішньовенному, інтратекальному або інтравентрикулярному введенні) залишається не визначеною, його цінність при лептоменінгіальному поширенні не визначена [165, 167]. Однак, за даними низки авторів його застосування супроводжується формуванням неврологічного дефіциту, тяжкість якого часто корелює з віком дитини, але це положення потребує уточнення [30, 52, 166].

На віці пацієнтів, як факторі, що впливає на клінічний перебіг і результати комбінованого лікування МБМ акцентують багато авторів [17, 18, 93]. У пацієнтів молодшого віку частіше виявляються більш «агресивні» варіанти МБМ: «класичний» і великоклітинний/анапластичний; у дітей перших 3 років життя на момент госпіталізації частіше виявляються метастази, діти молодшого віку рідше піддаються лікуванню стандартними дозами ПТ, у них частіше можливим є часткове видалення пухлини [118, 120]. Однак, ці дані потребують подальшого вивчення.

За даними літератури, нині вивчаються можливості інтравентрикулярного введення інших цитостатиків (етопозиду, мафосфаміду, 4-гідрокси-циклофосфаміду і топотекану), особливо у випадках рецидиву захворювання [25, 165]. Автори стверджують, що пацієнти високої групи ризику рецидиву та метастазування потребують більш агресивної ПТ та ХТ [98, 100, 165]. У пацієнтів із рецидивами МБМ використовується аутотрансплантація кісткового мозку або введення периферичних стовбурових клітин у поєднанні із факторами росту. 3-річне БРВ у даної категорії хворих становить при даній тактиці до 34–50% [32, 103]. У літературі особливо наголошується на ефективності використання периферичних стовбурових клітин у дітей до 4 років із метастазами та гарною відповіддю на високодозову та мегадозову ХТ [6, 10, 16, 32].

За даними літератури для високодозової ПХТ найчастіше використовуються метотрексат (до 12 г/м<sup>2</sup>), фосфамід (до 9 г/м<sup>2</sup>), бусульфан (600 мг/м<sup>2</sup> — 4 дні), тіотепа (900 мг/м<sup>2</sup> — 3 дні), рідше карбоплатин у дозах

560–1000 мг/м<sup>2</sup>. Зазначені цитостатики часто вводяться у блоці із іншими препаратами (ломустин, вепезід, вінкрисин), які застосовуються у середньотерапевтичних дозах. Безпосередня ефективність такої ХТ виявляється досить високою, проте, віддалені результати не надто суттєво відрізняються від таких для середнедозової терапії, при цьому гемато- і органотоксичність, а також нейротоксичність істотно підвищуються [16, 39, 40—42, 162, 165, 167]. Е. Vouffet і співавтори навіть вказують на можливість токсичних смертей у 10% випадків [21, 97].

Авторами проводилися дослідження по лікуванню пацієнтів віком до 3 років із МБМ із використанням високодозової ХТ із трансплантацією кісткового мозку та подальшим КСО для пацієнтів старше 4 років високої групи ризику [34, 35]. При цьому, використовувалася монотерапія щоденними низькодозовими оральними цитостатиками (наприклад, етопозидом, вінбластином), так звана, метрономік-терапія. Однак результати лікування хворих високого ризику залишаються незадовільними, перш за все у зв'язку із високою токсичністю препаратів [34, 35, 40—42].

Можливість розвитку токсичного впливу ХТ і ПТ продовжує вивчатися [40—42, 161, 171]. Побічними ефектами і ускладненнями є нудота і блювання, алопеція, міелосупресія, гастроінтестинальна, нефро- і ототоксичність, а також нейротоксичні ефекти (судомний синдром, лейкоенцефалопатія), транзиторна церебральна дисфункція, мієлопатія, периферична нейропатія, зниження інтелекту, неврологічні і нейросенсорні дефіцити, ендокринна патологія [6, 10, 16, 28, 32, 40—42]. Описані випадки відтермінованого розвитку вторинних злоякісних процесів: мієлодиспластичного синдрому із переходом у гострий мієлобластний лейкоз, а також незворотній некроз стовбура головного мозку і тромбоз верхнього сагітального синусу при проведенні ПХТ на фоні нецукрового діабету, рестриктивної патології легень тощо [148].

При проведенні ПХТ, що включає препарати платини, найбільш частими побічними ефектами є нудота і блювання, які можуть бути настільки вираженими, що призводять до порушень водно-електролітного обміну.

Серед побічних ефектів і ускладнень, індукованих препаратами платини, іфосфаміду, особливе місце займає нефротоксичність, яка діагностується за рівнем креатиніну у сироватці крові і кліренсу ендogenous креатиніну, що виявляє порушення гломерулярної і канальцевої функції нирок [8, 11, 28]. Впродовж 1–2 років спостереження після відміни цисплатини може відзначатися часткове відновлення гломерулярних пошкоджень. Найбільша токсичність спостерігалася при сумарних дозах накопичення іфосфаміду > 100 г/м<sup>2</sup> [11, 16, 37, 39].

За даними авторів, понад 30% хворих, які отримали цисплатин, мають прояви ототоксичності, які характеризуються порушенням слуху від помірного зниження до глибокої його втрати. Ці дані були отримані при дослідженні аудіограми у 23 хворих, в лікуванні яких використовувалися цисплатин, а також ПТ. Крім того, авторами було показано, що застосування ПТ у таких хворих збільшує явища ототоксичності [39, 40—42].

На думку авторів для зменшення токсичності препаратів платини у хворих із пухлинами ЦНС використовується метод форсованого діурезу на фоні об'єму інфузійної терапії до 3–4,5 л/м<sup>2</sup>, а при виникненні ознак токсичності — редукція дози на 25% аж до повної відміни препарату [40—42].

У літературі також акцентується увага на частих проявах ендокринних розладів, що розвиваються, як в результаті зростання самої пухлини і її локалізації, так і після проведення лікування (операції, ХТ і ПТ): відставання в рості, ранній пубертат, остеопороз, гіпотиреоз, недостатність надниркових залоз, гіпогонадизм. Авторами показано, що зниження доз ПТ (напр., КСО до 18 Гр) зменшує токсичні ендокринні ефекти у порівнянні із застосуванням стандартних доз ПТ [7, 37]. Дефіцит гормону росту розвивається часто після проведення ПТ і ХТ [37]. Корекцію гормоном росту, особливо важливо проводити у дітей молодшого віку.

Дослідження гормонів щитоподібної залози необхідно для проведення корекції виявлених змін. Лікування компенсованого гіпотиреозу також

необхідно для профілактики розвитку онкологічних процесів в опроміненій щитоподібній залозі. Розвиток раннього пубертату напряду пов'язаний із віком пацієнта на момент проведення ПТ [10, 16, 37]. Можливим також є розвиток остеопорозу [10].

Актуальним питанням залишається вивчення особливостей комбінованого лікування МБМ у дітей молодшого віку [17]. За даними літератури, прогноз у хворих цієї вікової групи є несприятливий. Крім того, при використанні ПТ в цій віковій групі збільшується кількість ускладнень [118, 120]. Тому більшість дослідників застосовують ПХТ і намагаються відкласти або повністю виключити ПТ [6, 10, 16, 21, 28, 164]. Так, у відомому дослідженні POG, хворі молодше 2 років отримували протягом 2 років альтернативні цикли ХТ (вінкристин/циклофосфан і цисплатин/етопозид) з подальшою ПТ. Хворі у віці 2–3 років отримували ХТ впродовж одного року з подальшою ПТ. Всього було проліковано 62 пацієнта. 5-річне БРВ склало 31,5%, а тривалість життя понад 5 років — 39,7%. Із 62% хворих після неповної резекції пухлини 48% досягли повної або часткової відповіді після перших 2 циклів ХТ із вінкристином і циклофосфаном. Загальне виживання було краще у 20 пацієнтів із тотальною резекцією і склало 60%. 13 хворих з M0 стадією, після тотальної резекції отримали скорочені дози ПТ або не отримали її зовсім. Загальне 5-річне виживання склало 69% [118, 120].

У дослідженні CCG, де застосовувалася схема ХТ «8 в 1 день», більшість хворих молодше 3 років не отримували ПТ, 3-річне БРВ склало 22%. У цьому дослідженні пацієнти з M0 стадією, після тотальної резекції мали БРВ до 30% із медіаною спостереження 6 років [6, 11, 16, 122]. У другому дослідженні POG (Baby POG) було оцінено ефективність більш інтенсивної ХТ. ПТ була використана тільки у пацієнтів старше 18 місяців із залишковою пухлиною або з прогресуванням захворювання. БРВ склало 77% у хворих при відсутності залишкової пухлини (без використання ПТ), у 42% хворих із залишковою пухлиною і 27% у хворих із метастазами [16, 64, 112]. Однак, у групі хворих із залишковою пухлиною, які мали задовільні результати

виживання, було відзначено і підвищення кількості нейропсихологічних ускладнень і лейкоенцефалопатії, як результат використання інтравентрикулярного методу введення метотрексату [16, 122]. У цьому дослідженні пацієнти з M0 стадією, тотальною резекцією мали БРВ 30% із медіаною спостереження 6 років [10, 16, 122].

У протоколі Head Start (США), згідно з яким було використано 5 циклів індукційної ПХТ із застосуванням вінкристину, циклофосфату, етопозиду і цисплатини і одного циклу консолідувальної ПХТ (тіотепи, карбоплатини, етопозиду) з аутоПСК. 5-річне БРВ 21 хворого з M0 стадією склало 52% [10, 16].

Хворі усіх вікових груп із десмопластичним варіантом МБМ і з тотальною резекцією пухлини мали кращі показники виживання. У протоколі Head Start 2 були додатково досліджені високі дози метотрексату під час його індукції у хворих високої групи ризику. 3-річне БРВ склало 49%, проте токсичність також була значною [10, 16]. Авторами було показано, що залишкова пухлина є основною несприятливою прогностичною ознакою, яка впливала на віддалені результати за умов відсутності ПТ, хоча дані твердження потребують уточнення.

На сьогодні відомо, що ПТ можна виключити у пацієнтів молодше 3 років із тотальною резекцією і без метастазів [6, 11, 16, 112, 120]. У дослідженні, після високодозової ПХТ (бусульфан+тіотепа) із введенням мезенхімальних стовбурових клітин застосовували опромінення ЗЧЯ. При оцінці результатів пацієнти із тотальною резекцією мали 5-річне БРВ 41%, загальне виживання 79% [159].

За винятком лише НІТ-SKK'92 усі дослідження по лікуванню дітей молодшого віку з МБМ продемонстрували високий рівень рецидиву після проведення лише ХТ [25, 30, 165]. На думку авторів, на тривалість життя впливає гістологічний і молекулярно-генетичний тип пухлини [99, 164]. Хворі з десмопластичним/нодулярним варіантом МБМ, M0 стадією і віком 2–3 роки мали 84% виживання без прогресування, хворі з «класичною» МБМ лише 34%. Частота рецидивів у дітей молодшого віку із МБМ без метастазів,

які отримали первинну ПХТ, становила  $64,5 \pm 8,9\%$  у порівнянні з М2-3 —  $71,4 \pm 13,4\%$  [164]. Рецидиви розвивалися впродовж 2 років від моменту постановки діагнозу. Пацієнти з МБМ і М0 стадією, первинно локалізованою у ЗЧЯ, частіше рецидивували у цій же зоні, таким чином, пацієнти молодшого віку мали більш високий ризик рецидиву, на відміну від старших пацієнтів [99, 164].

За даними літератури пріоритети у дослідженнях щодо ведення дітей із МБМ спрямовані на стратифікацію хворих у залежності від гістологічного варіанту МБМ і групи ризику, а також на інтенсифікацію ХТ з підтримкою периферичними стовбуровими клітинами і використанням скорочених доз ПТ КСО до 18–24 Гр або тільки локального опромінення ЗЧЯ [52, 164, 166]. За даними літератури, найбільш широко вживаними протоколами комбінованого лікування хворих із МБМ у дітей старше 3 років є НІТ-91, РО / 02-04, а для хворих у віці до 3 років, НІТ-SKK'92-00, ОХЛХ [6, 8, 11, 12, 17, 112].

Дані літератури свідчать, що клініко-діагностичні критерії, які стандартно використовуються (М-стадія, об'єму резекції, вік) можуть бути використані лише для стратифікації пацієнтів на групи ризику (стандартний або високий), але не дозволяють ідентифікувати приблизно 20–30% хворих із групи стандартного ризику, резистентних до планованого лікування [10, 16]. Тому вкрай важливо проводити референс-оцінку гістологічних матеріалів у референс-лабораторії, а так само намагатися стандартизувати молекулярно-біологічні методики. Масштабні клінічні дослідження міжнародних груп (Children's Oncology Group (COG) і International Society of Pediatric Oncology (SIOP)) спрямовані на ідентифікацію молекулярних маркерів [39, 42, 75].

За даними літератури, безпосередня ефективність різних методів лікування може бути оцінена за стандартними критеріями: повна відповідь — повна відсутність пухлини за даними КТ/МРТ, часткова відповідь — зменшення розміру пухлини за даними КТ/МРТ на понад 50%, стабілізація хвороби — зменшення розміру пухлини за даними КТ/МРТ на менш ніж 30%, прогресування хвороби — збільшення розмірів на понад 25% [6, 8, 10, 16].

Оцінка токсичності ХТ та ПТ може проводитися у відповідності до стандартних критеріїв ВООЗ (2000 р). Аналіз токсичності ПТ і ПХТ необхідно аналізувати при дотриманні наступних умов: наявність даних для аналізу, проведення ПТ (КСО+локальна, або КСО, або локальної, або КСО+локальна+буст на ЗЧЯ), проведення ХТ (циклової, що підтримує, НІТ-SKK, CWS) [10, 16, 55, 112]. Відомо, що аналіз токсичності не завжди можливо провести внаслідок відмови від ПТ/ХТ, або діагноз був встановлений на аутопсії, або ПТ/ХТ не проводилась із-за тяжкості стану, або не вдалося отримати дані про токсичність, або ХТ проводилась за нестандартними схемами [6, 10, 17, 112].

Таким чином, на підставі проведеного нами аналізу літератури щодо проблеми діагностики та комбінованого лікування МБМ у дітей різних вікових груп можна зробити висновок, що з огляду особливостей клінічного перебігу, топографо-анатомічні та гістоструктурні особливості МБМ, а також на різноманітність протоколів комбінованого лікування дітей різного віку із МБМ та суперечливість думок щодо їх впливу на період БРВ, якість життя пацієнтів, ЗТЖ у дітей різного віку дана проблема вимагає подальшого вивчення, що і стало метою нашого дисертаційного дослідження.

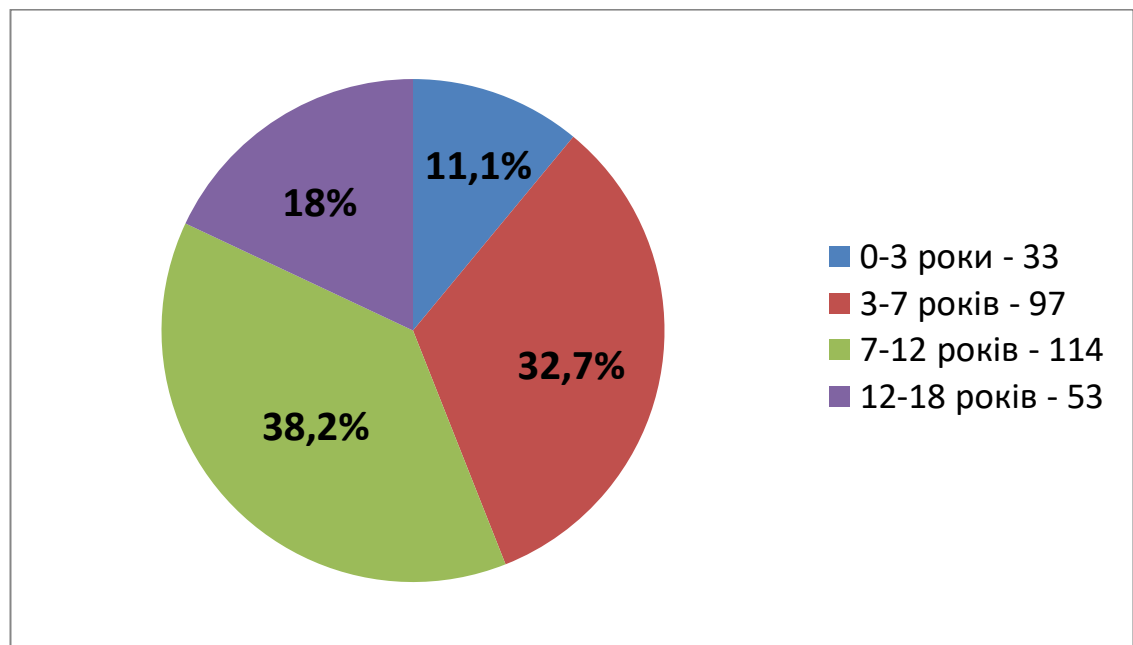


## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Характеристика клінічного матеріалу дослідження

Робота ґрунтується на ретроспективному аналізі результатів комбінованого лікування 297 дітей із МБМ, які були прооперовані у відділення нейрохірургії дитячого віку ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» у 1991–2014 рр. Хлопчиків було 191 (64,3%), дівчаток — 106 (35,7%). Вік пацієнтів при первинному поступленні коливався від 3 місяців до 18 років ( $M=7,6\pm 2,1$  років). Незважаючи на наявність цілої низки вікових градацій і шкал, які використовуються у дослідженнях, присвячених проблемам лікування пухлин головного у дітей, ми зупинилися на загальноприйнятих рекомендаціях, відповідно до яких діти були розподілені на чотири вікові групи за періодами розвитку [181]. Розподіл дітей за групами дослідження відповідно до віку, представлено на рис. 2.1.1.



**Рис. 2.1.1. Розподіл дітей із МБМ за групами дослідження у залежності від віку.**

Так, до першої групи увійшло 33 (11,1%) пацієнта від 0 до 3 років (0–3) (грудного і раннього дитячого віку); до другої — 97 (32,7%) дітей від 3 до 7 років (3–7) (дошкільного віку); до третьої — 114 (38,2%) дітей від 7 до 12 років (7–12) (молодшого шкільного віку); до четвертої — 53 (18%) дитини 12–18 років (12–18) (старшого шкільного віку).

Найбільша кількість пацієнтів з МБМ відзначалася у 4-річному віці 32 (10,8%) випадки і в 7-річному віці – 37 (12,4%) пацієнтів, що узгоджується із даними літератури [1–10].

Співвідношення хлопчиків і дівчаток в усіх вікових групах становив у нашому дослідженні 1,8 : 1 і істотно не змінювався у різних групах порівняння, хоча низка авторів відзначає лише незначне переважання пацієнтів чоловічої статі з МБМ у ранньому віці (до 3 років) [10, 16, 28]. Розподіл спостережень за віком та статтю представлено в табл. 2.1.1.

Таблиця 2.1.1

#### Розподіл спостережень з МБМ в залежності від віку та статі

Вік пацієнтів	Хлопчики		Дівчатка		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–3 років (в т.ч. 0–1 рік)	20 6	6,7 2	13 3	4,4 1	33 9	11,1 3
3–7 років	61	20,5	36	12,1	97	32,7
7–12 років	75	25,1	39	13,1	114	38,2
12–18 років	35	11,9	18	6,1	53	18
Всього	191	64,3	106	35,7	297	100

При аналізі первинних даних про пацієнтів виявлено, що 97 (32,7%) дітей були із західних регіонів України, 142 (47,8%) дитини із центральних, 44 (14,8%) з південно-східних і 14 (4,7%) з АР Крим.

Анамнез захворювання становив у 220 (74,1%) пацієнтів до 3 місяців, у 61 (20,5%) хворих — 3–6 місяців, і у 16 (5,4%) пацієнтів — понад 6 місяців.

Первинно госпіталізований 271 (91,2%) хворий, повторно 26 (8,8%).

На момент госпіталізації задовільний стан відзначено у 145 (48,8%) дітей, стан середнього ступеня важкості у 134 (45,1%), тяжкий у 16 (5,4%), дуже тяжкий — у 2 (0,7%).

Функціональний стан дітей із МБМ у до- та післяопераційному періодах та при катамнестичних спостереженнях оцінювався із використанням шкал якості життя для онкологічних хворих старше 16-ти років за Шкалою Карновського (Karnofsky D.A., 1948) та молодше 16-ти років за Шкалою Ланського (Lansky S.B., 1987) [182, 183] (Додаток Д). Так, у доопераційному періоді індекс Карновського/Ланського (К/Л) згідно Шкали Карновського/Ланського у 48% випадків оцінено як 60–70 балів, у 45% спостережень як 50–60 балів, у 6% випадків — 30–40 балів і в 1% випадків ближче до 20 балів.

Паралельно оцінювалася психосоціальна адаптація у відповідності до «Шкали якості життя дітей із ураженнями нервової системи» (Орлов Ю.О., 2001), розробленої у ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» [184].

Усім хворим проводилося комплексне клініко-неврологічне обстеження у доопераційному періоді, ранньому післяопераційному періоді і при катамнестичному спостереженні (загально-клінічні дослідження, оцінка неврологічного статусу і його динаміки, огляд терапевта, офтальмолога, отоневролога з проведенням аудіограми тощо, ендокринолога, нейропсихолога).

При оцінці вихідного неврологічного статусу у 265 (89,2%) дітей були виявлені виражені симптоми ВЧГ і лише у 32 (10,8%) дітей на момент первинного огляду ознаки ВЧГ чітко не визначалися. Серед найбільш частих симптомів ВЧГ відзначалися: головний біль — у 274 (92,4%) дітей, блювання — у 240 (80,9%), хиткість — у 264 (89,2%), млявість — у 112 (37,7%) пацієнтів, загальна збудливість — у 8 (2,7%). Судомний синдром відзначений у 5 (1,7%) пацієнтів, порушення свідомості у 12 (4%).

Серед стовбурової і вогнищевої симптоматики можна відзначити: спонтанний горизонтальний ністагм у 243 (82%), бульбарний синдром у 13

(4,7%), косоокість у 12 (4,3%), порушення функції 6-ї пари черепних нервів у 22 (7,9%), 7 пари (III ступінь по House-Brackmann, 1985 р.) у 9 (3,2%) зниження слуху — у 5 (1,7%). Гіпертонус переважно в нижніх кінцівках виявлено у 51 (18,3%) дитини, гіпотонус у 8 (2,9%), порушення функції тазових органів — у 1 (0,3%).

Відставання у психомоторному розвитку визначалося у 10 (3,6%) дітей, макрокранія — у 5 (1,9%) пацієнтів, переважно перших 2 років життя.

При офтальмологічному обстеженні зниження гостроти зору відзначено у 74 (24,9%) дітей. Слепота на одне око виявлена у 1 (0,3%) пацієнта, на два ока у 2 (0,7%). Початкові застійні диски зорових нервів відзначалися у 68 (22,8%) дітей, виражені у 101 (34%), у 128 (43,1%) дітей зміни на очному дні не виявлені. Первинна атрофія зорових нервів діагностована у 1 (0,3%) пацієнта, вторинна — у 5 (1,7%).

Анемія, переважно гіпохромна, виявлена у 54 (19,4%) дітей. Помірний лейкоцитоз відзначений у 49 (17,6%) дітей, зсув формули вліво до операції у 10 (3,6%). Зміст лімфоцитів перевищував 60% у 32 (11,5%) пацієнтів.

При оцінці біохімічного аналізу крові, проведеного всім хворим, відзначені незначні зміни в електролітному складі. Гіпокаліємія (менше 3,5 ммоль/л) виявлено у 56 (18,8%) пацієнтів, ймовірною причиною якої був тривалий прийом діуретиків. Вміст білка в плазмі нижче 60 г/л було у 58 (19,5%) хворих. У 260 (87,5%) дітей рівень глюкози в крові коливався в межах 3,3–6,6 ммоль/л, у 9 (3%) був нижче цієї величини, у 3 (1%) був вищим. Вміст сечовини і креатиніну крові в усіх хворих наближалось до норми. Коагулопатії виявлені у 4 (1,4%) пацієнтів.

Істотних змін в аналізі сечі всіх хворих виявлено не було. Питома щільність сечі у більшості хворих коливалася в межах 1010–1020, реакція переважно була кислою. Білок в сечі в незначній кількості (0,033 г/л) зустрічався у 3 (1%) хворих, цукор також у 3 (1%), лейкоцитурія — у 8 (2,7%).

Грубої соматичної патології, яка могла б бути протипоказанням до хірургічного лікування не виявлено.

У післяопераційному періоді всім хворим проводилися загальноклінічні дослідження у динаміці, а також дослідження ліквору з метою визначення наявності пухлинних клітин на 10–14 добу після операції відповідно до загальноприйнятого протоколу [16, 22].

Із числа інструментальних методів дослідження хворим виконувалося МРТ головного та спинного мозку з контрастним підсиленням, КТ головного і спинного мозку з контрастним підсиленням до і в перші 24–72 години після операції, через 2 тижні після операції та при катamnестичних спостереженнях.

У комплексі передопераційного обстеження КТ головного і спинного мозку з контрастним підсиленням проводилася у 157 (52,8%) пацієнтів, МРТ головного та спинного мозку з контрастним підсиленням — у 192 (64,6%), НСГ проведена 2 (0,3%) хворим. КТ виконувалася на апаратах "Somatom CR фірми" (Siemens, Німеччина). МРТ виконували, починаючи з 1993 року, за допомогою апаратів "Образ-1" (НПФ "АЗ" Росія), "Magnetom Concerto" (Siemens, Німеччина) з напругою магнітного поля 0,2 Тл і "Philips Integra 1,5T1" (Нідерланди) з напругою магнітного поля 1,5 Тл; з товщиною зрізів: МРТ - 1 мм, КТ - 1,25-2,5 мм.

НСГ виконувалася на апаратах "Sonoline SI-200", "Sonoline Versa Plus" фірми Siemens (Німеччина). Найбільш часто МБМ розташовувалися у черв'яку мозочка і поширювалися у ІV шлуночок — у 247 (83,2%) пацієнтів. Рідше пухлини розташовувалися у черв'яку і переважно в гемісфері мозочка — 34 (11,4%): у 22 (7,4%) випадках — зліва, в 12 (7,4%) випадках — справа. У 16 спостереженнях імовірним місцем вихідного росту була гемісфера мозочка із поширенням в 4 випадках у ММК. Перифокальний набряк виявлений у 31 (11,1%) пацієнта.

Розміри пухлини до 3 см діагностовані у 52 (16,9%) пацієнтів, 3–5 см — у 226 (76,3%) дітей, понад 5 см — у 19 (6,8%). Солідні пухлини були виявлені у абсолютної більшості дітей 288 (96,8%), кістозні у 9 (3,2%).

Усім хворим було проведено хірургічне видалення МБМ. Тотальне видалення пухлини проведено у 104 (35%) випадках, субтотальне у 157 (52,8%), часткове видалення пухлини у 33 (11,1%) і біопсія пухлини виконана у 3 (1,1%). Детальний аналіз об'єму хірургічних втручань із урахуванням критеріїв радикальності за модифікованою шкалою радикальності операцій за J.H. Nealy (1991) [8] представлено у Розділі 4.

Оклюзійна гідроцефалія виявлена у 265 (89,2%) випадках, видалення пухлини було доповнено ЛШО у 73 (25,5%) дітей.

Відповідно до загальноприйнятих стандартів діагностики та подальшої стратифікації на групи ризику на підставі результатів передопераційного обстеження і хірургічних даних весь матеріал був розподілений за класифікацією Chang (2002) [131, 132] (Додаток Б) (табл.2.1.2).

Таблиця 2.1.2.

### Локалізаційне стадіювання МБМ за Chang (2002)

Стадії за Chang	Кількість спостережень	
	абс.	%
T1 — діаметр пухлини < 3 см, її локалізації обмежена черв'яком мозочка, дахом IV шлуночка головного мозку чи півкулями мозочку	15	5
T2 — діаметр пухлини $\geq$ 3 см, вона проростає у навколишні структури (напр., ніжки мозку) або частково виповнює IV шлуночок	56	18,8
T3a — пухлина проростає у сусідні структури чи заповнює IV шлуночок повністю, поширюючись у водопровід середнього мозку або в латеральні та серединні отвори IV шлуночка, що зумовлює розвиток гідроцефалії	123	41,4
T3b — пухлина заповнює IV шлуночок повністю та інфільтрує стовбур головного мозку та/чи ніжки мозку	82	26,6
T4 — пухлина поширюється по водопроводу середнього мозку до структур середнього мозку, зокрема III шлуночка, чи до верхніх відділів спинного мозку	21	7
Всього	297	100

Зважаючи на ретроспективний характер аналізу клінічних даних, гістологічна верифікація діагнозу МБМ проводилася відповідно до критеріїв Класифікацій пухлин ЦНС ВООЗ (1979, 1993, 1999, 2007) у залежності від періоду спостереження у відділі патоморфології ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» за загальноприйнятими оглядовими і спеціальними методиками [60, 67, 74, 76, 89].

При аналізі результатів гістологічного дослідження виявлено гістологічні характеристики МБМ у дітей різних вікових груп: так в групі 0–3 роки (33 пацієнта) «класичний» варіант МБМ (9470/3) виявлено у 14 (42,4%) хворих, десмопластичний/нодулярний варіант (9471/3) — у 5 (15,1%), великолітинний/анапластичний (9474/3) — у 9 (27,3%) і МБМ з підвищеною нодулярністю та перехідний/змішаний тип (9471/3 та 9470/3) — у 5 (15,1%).

У групі 3–7 років (97 пацієнтів) «класичний» варіант МБМ виявлено у 63 (65%) хворих, десмопластичний/нодулярний варіант — у 13 (13,4%), великолітинний/анапластичний — у 17 (17,5%) і МБМ з підвищеною нодулярністю та перехідний/змішаний тип у 4 (4,1%). У групі 7–12 років (114 пацієнтів) «класичний» варіант МБМ визначено у 86 (75,4%), десмопластичний/нодулярний варіант — у 17 (14,9%), великолітинний/анапластичний варіант у 7 (6,1%) і МБМ з підвищеною нодулярністю та перехідний/змішаний тип у 4 (3,5%). У дітей 12–18 років (53 дитини) «класичний» варіант МБМ виявлено у 45 (84,9%), десмопластичний/нодулярний — у 4 (7,5%), великолітинний/анапластичний — у 2 (3,7%), МБМ з підвищеною нодулярністю та перехідний/змішаний тип — у 2 (3,7%).

Метастазування на момент первинного звернення (до операції) виявлено в 11,8% випадків. Розподіл хворих у відповідності зі стадіями метастазування МБМ за Chang (2002) на момент операції представлені у табл. 2.1.3. (Додаток Б).

### Стадії метастазування МБМ за Chang (2002)

Стадія метастазування (М)	Кількість спостережень	
	абс.	%
<b>М0</b> — ознак субарахноїдальних або гематогенних метастазів немає	245	82,5
<b>М1</b> — пухлинні клітини виявляються у лікворі	22	7,4
<b>М2</b> — пухлинний вузол у мозку, у субарахноїдальному просторі або в III-му, бічних шлуночках	7	2,4
<b>М3</b> — пухлинні вузли у спінальному субарахноїдальному просторі	6	2
<b>М4</b> — екстраневральні метастази	0	0
<b>Всього</b>	<b>297</b>	<b>100</b>

На момент постановки діагнозу МБМ М1 стадія визначалася у 22 (7,4%) дітей переважно віком старше 3 років з Т2-Т3в стадіями пухлинного процесу, тільки 1 дитина 1 року життя мала стадію Т4М1.

Т2М2 стадія визначалася у 3 дітей віком у молодше 3 років і у 13 дітей різних вікових груп. М3 стадія визначалася у 6 (2%) дітей старше 3 років з Т3а-Т4 стадіями. М4 стадія у обстежених нами хворих не визначалась.

Упродовж 30 днів після видалення пухлини помер 31 (10,8%) хворий. Основною причиною летальних випадків були: набряк стовбура головного мозку і гіпоталамуса — у 20 (68,4%) пацієнтів, крововилив у залишки пухлини — у 10 (26,3%) дітей, поза мозкові ускладнення — у 1 (5,3%) спостереженні.

Комбіноване лікування МБМ після хірургічного лікування проводилося відповідно до протоколів променевої та хіміотерапії, затвердженими наказом МОЗ України № 649 від 28.09.2009 р «Про затвердження клінічних протоколів лікування дітей з солідними новоутвореннями» [22] (Додаток Г). У дітей старше 3 років протокол комбінованого лікування включав у залежності від періоду спостереження ПХТ і опромінення всього аксису за



протоколами НІТ-91, НІТ-2000, Р-НІТ 2000-BIS4, РВ / 02-04, SKK'92-00. Діти у віці до 3 років отримували ХТ за протоколом МЕТ-НІТ 2000-BIS4 із введенням карбоплатину і етопозиду, а при "позитивному відповіді" додатково тіотепу і циклофосфан.

Із числа 266 хворих, у яких було простежено катамнез понад 1 місяць ПТ була проведена 191 (71,8%) дитині, у тому числі 8 (3%) пацієнтам 1,5–3 років життя після тотального або субтотального видалення пухлини. ХТ була проведена 128 (48,1%) дітям, у тому числі 14 (5%) пацієнтам 0,5–3 років життя після тотального і субтотального видалення пухлини.

За даними катамнезу лише 103 (38,7%)! дитини пройшли курс як ПТ, так і ХТ у різних об'ємах після тотального і субтотального видалення МБМ, у тому числі 5 (1,7%) дітей 1,5–3 років.

Катамнестичне дослідження включало в себе контрольні КТ, МРТ головного та спинного мозку із контрастним посиленням кожні 3 місяці протягом 2 років після хірургічного видалення пухлини, потім кожні 6 місяців впродовж наступних 3 років, потім щороку з контролем результатів обстеження онкологом і нейрохірургом, консультації невролога і ендокринолога з комплексною оцінкою ендокринної системи щорічно, нейропсихологічні тестування, нейрофізіологічні обстеження, консультація отоневролога [76, 109, 132].

Результати лікування об'єктивізувалися за допомогою МБВ та показника ЗТЖ у дітей різних вікових груп, що проаналізовано в Розділі 6.

Безрецидивний період склав від 1 місяця до 15 років. Продовжений ріст пухлини або метастазування констатовано у 88 (38,2%) спостереженнях: впродовж першого року у 47 (53,5%) хворих, другого — у 29 (32,9%), третього — у 6 (6,8%), п'ятого — у 6 (6,8%).

Оцінка психомоторного розвитку і загального статусу дітей у доопераційному періоді і в післяопераційному періоді при аналізі катамнестичних даних проводилася відповідно до загальноприйнятих шкал якості життя для онкологічних хворих старше 16 років Karnofsky Scale (1948)

[182], для пацієнтів молодше 16 років Lansky Scale (1987) [183], а також паралельно психосоціальна адаптація оцінювалася відповідно до шкали, розробленої у ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» «Шкалою якості життя дітей з ураженнями нервової системи» (Орлов Ю.О., 2001) [184], яка базується на оцінці двох блоків адаптації людини до навколишнього середовища: блок соціальної адаптації та блок оцінки психоневрологічного статусу. Кожна якісна характеристика об'єкта оцінки має кількісне вираження, а сума цих показників відображає якість життя пацієнта. Застосовувана шкала кількісної оцінки якості життя дозволяє стандартизувати результати лікування.

Сума балів 100–80 відповідає поняттю "гарна якість життя" — пацієнт практично здоровий, може відвідувати загальноосвітній заклад (ясла, садок, школу), психоневрологічний дефіцит не заважає веденню нормального способу життя.

Сума балів 75–50 відповідає «задовільній якості життя» зі значними обмеженнями в навчанні, працездатності, необхідністю сторонньої допомоги, що відповідає II–III групам інвалідності, при цьому дитина може відвідувати спеціалізовані установи.

Показники 45–30 балів вказують на «погану якість життя», що обумовлює необхідність перебування пацієнта у лікувальному закладі або вдома при постійній допомозі оточуючих.

Сума балів менше 30 відповідає апалічному синдрому. Шкала "якості життя" пацієнтів із ураженням ЦНС представлена в табл. 2.1.4.

Таблиця 2.1.4

### Шкала «якості життя» пацієнтів із ураженнями ЦНС (Орлов Ю.О., 2001)

I Психоневрологічний статус (50 балів)		
об'єкт оцінки	Якісна Характеристика	Оцінка в балах
1	2	3
психічна діяльність	вікова норма	10
	грубе зниження пам'яті і запам'ятовування (відставання від вікової норми на 1–3 роки)	5

рухова сфера	дезінтеграція психічної діяльності	0
	вікова норма	10
	гемі- або парапарези, статичні порушення (ходить)	5
	гемі або -параплегія, грубі статичні порушення (не ходить)	0
мовна функція	вікова норма	10
	афатичні порушення	5
	відсутність мовного контакту	0
зір	норма	10
	зниження зору або сліпота на одне око	5
	сліпота	0
епіпади	відсутні	10
	нечасті загальні або часті вогнищеві	5
	часті загальні епіпади	0
<b>II. Соціальна адаптація (50 балів)</b>		
1. Домашня (сімейна) адаптація	повне самообслуговування	25
	вимагає періодичної сторонньої допомоги	15
	вимагає постійної сторонньої допомоги	5
	не може перебувати у домашніх (сімейних) умовах	0
2. Суспільна адаптація	повна працездатність і здатність до навчання	25
	обмежена працездатність і здатність до навчання	15
	не здібний до навчання	5
	не здатний до самостійного існування	0

Використовуючи шкалу «якості життя» Орлова Ю.О., встановлено, що гарна якість життя (100–80 балів) у післяопераційному періоді була відзначена у 41 (13,8%) хворого, задовільна (75–50 балів) — у 148 (49,8%) пацієнтів, погана (45–30 балів) — у 102 (34,3%). Спостережень з «якістю життя» менше 30 балів було 6 (2,1%) випадків, що було співвідносно з післяопераційними статусом за шкалою Карновського/Ланського (див. Розділ 4).

Динаміка неврологічного та соматичного статусу у післяопераційному періоді і при катамнестичних спостереженнях представлено в Розділі 6.

## 2.2. Методи дослідження

При роботі з клінічним матеріалом були використані наступні методи дослідження: клініко-анамнестичний, інструментальний, морфологічний, статистичний.

**Клініко-анамнестичний метод** ґрунтується на дослідженні клінічної картини МБМ, аналізі анамнезу захворювання, в т. ч. вираженості гіпертензійного синдрому, вогнищевої, стовбурової симптоматики, результатів офтальмологічного, отоневрологічного дослідження, аналізу стану хворого у ранньому та пізньому післяопераційному періоді з оцінкою якості життя на підставі катамнестичних даних, даних аналізу ліквору на предмет виявлення пухлинних клітин і т.д.

**Інструментальний метод** включав в себе проведення КТ, МРТ головного та спинного мозку з контрастним посиленням, з метою визначення локалізації і особливостей росту пухлини, оцінки ступеня радикальності хірургічного лікування, виявлення можливих ускладнень, рецидивів захворювання і т.д.

**Морфологічний метод** — вивчення структури і окремих параметрів пухлинної тканини МБМ.

За даними біопсій гістологічно верифіковані пухлини всіх 297 хворих різних вікових груп. Верифікація виконувалася у залежності від періоду спостереження відповідно до загальноприйнятих Класифікацій пухлин ЦНС ВООЗ (1979,1993,1999,2007) [63,67,74,89].

Матеріал заливався у парафінові блоки з наступним виготовленням серійних зрізів і фарбуванням стандартними оглядовими і спеціальними методиками. Для проведення світлооптичної мікроскопії целоїдинових блоків проводилися зрізи товщиною 5 мк і забарвлювалися гематоксилін-еозином, гематоксилін-пікрофуксином, а також за Ван-Гізоном і методом Нісля.

Статистичний метод полягав у математичній обробці баз даних збережених у електронних таблицях Excel (MS Windows), за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA фірми "Stat Soft Inc" (США) версія 6 (2001).

Для аналізу відмінності двох незалежних груп об'єктів дослідження за частотою двох бінарних ознак проводилася перевірка нульової статистичної гіпотези про відсутність відмінностей цих величин.

Матеріалом для порівняння груп при цьому була чотирьохпольна (2x2) таблиця відмінювання абсолютних частот, тобто використовувався непараметричний статистичний метод "статистика таблиць 2x2" із обчисленням класичного критерію  $\chi^2$  за Пірсоном і відповідного йому рівня статистичної значущості ( $p$ ). Статистикою таблиць 2x2 перевірялася нульова гіпотеза про однорідність двох груп (тобто про відсутність відмінностей між ними).

Нульова гіпотеза при рівні статистичної значущості  $p > 0,05$  не відхилялася, при  $p < 0,05$  — відхилялася і приймалася альтернативна гіпотеза про відмінність груп із даним рівнем статистичної значущості. Порівняння відносних частот якісної ознаки в одній і в двох групах спостережень проводилося методом "перевірки нульової статистичної гіпотези про відсутність відмінностей" між цими частотами при двосторонньому критерії статистичної значущості.

При двосторонньому критерії статистичної значущості  $p > 0,05$  дана гіпотеза не відхилялася. При  $p < 0,05$  приймалася альтернативна гіпотеза про існування статистично значущих розбіжностей між порівнюваними відносними частотами.

Аналіз кореляції (статистичної взаємозв'язку) двох кількісних ознак проводився непараметричних методом Спірмена. Рангова кореляція за Спірменом дозволяла встановити наявність і силу статистичного зв'язку ознак незалежно від виду їх розподілу. За допомогою цього методу перевірялася нульова статистична гіпотеза про відсутність зв'язку ознак, тобто про те, що коефіцієнт кореляції дорівнює нулю.

Нульова гіпотеза при рівні статистичної значущості  $p > 0,05$  не відхилялася, при  $p < 0,05$  — відхилялася і приймалася альтернативна гіпотеза про те, що коефіцієнт кореляції дорівнює нулю на цьому рівні статистичної

значущості. Коефіцієнт кореляції показував, якою мірою зміна значення однієї ознаки супроводжувалося зміною значення іншого в даній вибірці.

Також виходячи із завдань дослідження, як метод математичної статистики вибрали аналіз середніх величин. визначали:

- відносні показники (P); середнє арифметичне (M):  $= \sum V_p / n$ , де  $\Sigma$  — знак суми, V — варіант ряду, p — частота народження варіанти, n — загальна кількість спостережень;
- середні квадратичні відхилення ( $\delta$ ) розраховувалися за допомогою функції «СТАНДОТКЛОН» в електронних таблицях Excel;
- середні помилки середніх арифметичних (mm) і відносних величин (m%) величин за формулами:  $mm = \delta / \sqrt{n}$ ;  $m\% = \sqrt{P \cdot q} / n$ , де P — відносний показник, для якого визначається m%,  $q = 100 - P$ ;
- коефіцієнт варіації (Cv) (формула:  $Cv = 100 \delta / M$ ).

При визначенні достовірності різниці між середніми величинами і відносними показниками в двох групах порівняння з розподілом, близьким до нормального, використовували критерій Стьюдента (t), заснований на розподілі ригідності відносних частот.

При цьому застосовувалася формула:  $t = (M_1 - M_2) / \sqrt{(mM_{12} - mM_{22})}$ ,  $t = (P_1 - P_2) / \sqrt{(m\%_{12} + m\%_{22})}$ . Результати вважали статистично значущими при  $p < 0,05$  і високо значущими при  $p < 0,001$ .

Оцінка загального і рецидивного виживання проводилася із використанням методу Каплан-Мейера.

ЗТЖ визначалася від дати первинної операції з приводу видалення пухлини до моменту останнього контакту із пацієнтом або його смерті. Виживання без прогресування (безрецидивне виживання) визначалося від дати первинної операції з приводу видалення пухлини до моменту прогресування захворювання (рецидиву) або смерті, або до останнього обстеження при відсутності рецидиву.

Для презентації результатів будувалися відповідні криві і зведені таблиці кореляції. Порівняння результатів проводилося за допомогою Log-

Rank тесту. Різниця у виживанні між групами вважалася статистично значущою при  $p < 0,05$  при порівнянні результатів.

## РОЗДІЛ 3

### ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ І ДІАГНОСТИКИ МЕДУЛОБЛАСТОМ МОЗОЧКУ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

#### 3.1. Особливості клінічних проявів медулобластом мозочку у дітей різних вікових груп

Клінічні прояви МБМ у дітей мали ряд особливостей у залежності від топографо-анатомічних особливостей розташування пухлини, стадії захворювання на момент постановки діагнозу, віку дитини і т.д.

Анамнез захворювання, склав у 220 (77,1%) пацієнтів до 3 місяців, у 61 (20,5%) хворих — 3–6 місяців, понад 6 місяців — у 16 (5,4%) пацієнтів. На момент госпіталізації задовільний стан відзначено у 145 (48,8%) дітей, стан середнього ступеня важкості у 134 (45,1%), важкий у 16 (5,4%), дуже важкий — у 2 (0,7%). Функціональний стан дітей із МБМ із оцінкою Індексу Карновського/Індексу Ланського (ІК/ІЛ, бали) за шкалою Карновського (Ланського) до операції у 48% випадків оцінено як 60–70 балів і вище, у 45% спостереженнях як 50–60 балів, у 6% випадків як 30–40 балів і в 1% випадків ближче до 20 балів. Критерії оцінювання функціонального стану пацієнтів за шкалою Карновського/Ланського представлено у додатку Д.

Усім хворим проводилося комплексне клініко-неврологічне обстеження в доопераційному періоді, ранньому післяопераційному періоді і при катамнестичному спостереженні (загально-клінічні дослідження, оцінка неврологічного статусу і його динаміки, огляд терапевта, офтальмолога, отоневролога з проведенням аудіограми і т.д.). При оцінці вихідного неврологічного статусу у 265 (89,2%) дітей були виявлені виражені симптоми ВЧГ і лише у 32 (10,8%) дітей на момент первинного огляду ознаки ВЧГ чітко не визначалися. Серед найбільш частих симптомів ВЧГ діагностовано: головний біль — у 262 (88,2%) дітей, блювання — у 240 (80,9%), хиткість — у 264 (89,2%), млявість — 112 (37,7%) пацієнтів, загальна збудливість — у 8



(2,7%). Судомний синдром відзначений у 5 (1,7%) пацієнтів, порушення свідомості у 12 (4%). Серед стовбурової і осередкової симптоматики можна відзначити: спонтанний горизонтальний ністагм у 243 (82%), бульбарний синдром у 13 (4,7%), косоокість у 12 (4,3%), порушення функції 6-ї пари черепних нервів у 22 (7,9%), 7 пар (I–II ступінь по House-Brackmann, 1985 р.) у 9 (3,2%) зниження слуху внаслідок ураження стовбурових структур (III ст. за класифікацією Gardner-Robertson, 1988 р.) у 5 (1,7%). Гіпертонус переважно в нижніх кінцівках виявлено у 51 (18,3%) дитини, гіпотонус у 8 (2,9%), порушення функції тазових органів — у 1 (0,3%). Відставання у психомоторному розвитку визначалося у 10 (3,6%) дітей, макрокранія — у 5 (1,9%) пацієнтів, переважно перших 2 років життя.

При офтальмологічному обстеженні зниження гостроти зору відзначено у 74 (24,9%) дітей. Сліпота на одне око виявлена у 1 (0,3%), на два ока у 2 (0,7%). Початкові застійні диски зорових нервів відзначалися у 68 (22,8%) дітей, виражені у 101 (34%), у 128 (43,1%) дітей змін на очному дні не встановлені. Первинна атрофія діагностовано у 1 (0,3%) пацієнта, вторинна у 5 (1,7%). Анемія, переважно гіпохромна, виявлена у 54 (19,4%) дітей. Помірний лейкоцитоз відзначений у 49 (17,6%) дітей, зсув формули вліво до операції у 10 (3,6%). Зміст лімфоцитів перевищував 60% у 32 (11,5%) пацієнтів.

При оцінці біохімічного аналізу крові, проведеного всім хворим, відзначені незначні зміни в електролітному складі. Гіпокаліємія (менше 3,5 ммоль/л) виявлено у 56 (18,8%) пацієнтів, ймовірною причиною якої був тривалий прийом діуретиків. Вміст білка в плазмі нижче 60 г/л було у 58 (19,5%) хворих. У 260 (87,5%) дітей рівень глюкози в крові коливався в межах 3,3–6,6 ммоль/л, у 9 (3%) був нижче цієї величини, у 3 (1%) був вищим. Вміст сечовини і креатиніну крові у всіх хворих наближалось до норми. Коагулопатії виявлені у 4 (1,4%) пацієнтів.

Істотних змін в аналізі сечі всіх хворих виявлено не було. Питома щільність сечі у більшості хворих коливалася в межах 1010–1020, реакція

переважно була кислою. Білок в сечі в незначній кількості (0,033 г/л) зустрічався у 3 (1%) хворих, цукор також у 3 (1%), лейкоцитурія — у 8 (2,7%). Грубої соматичної патології, яка могла б бути протипоказанням до хірургічного лікування не виявлено.

При аналізі вікових особливостей клінічного перебігу МБМ можна простежити певну тенденцію. Так, у 9 (3%) дітей першого року життя провідні симптоми були пов'язані зі швидким розвитком оклюзійної гідроцефалії (92% спостережень), значною мірою внаслідок невеликого об'єму ЗЧЯ і проявлялися млявістю, втратою апетиту, затримкою розвитку та втратою набутих навичок (95% дітей). Крім того у 7 (23%) пацієнтів було відзначено швидке зростання обводу голови із розвитком макрокранії, вибуханням переднього тім'ячка, розходження швів, позитивний симптом «призахідного сонця», горизонтальний ністагм, в т.ч. із ротаційним компонентом у 62%. Найбільш ранніми симптомами у 24 (8,1%) дітей 0–3 років старше 1 року були головний біль, млявість, блювання у 96% пацієнтів, горизонтальний і рідше вертикальний ністагм — у 98%.

При аналізі клінічних симптомів МБМ у дітей старше 3 років і при їх порівнянні із дітьми раннього віку виявлено особливості перебігу захворювання, пов'язані із характером росту пухлини і залученням у пухлинний процес стовбурових структур. Особливості локалізації МБМ у дітей різних вікових груп представлені в табл. 3.1.1.

Так, при найбільш частій серединній локалізації пухлини у черв'яку мозочка із проростанням у порожнину IV шлуночка, що було виявлено у абсолютної більшості пацієнтів 247 (83,2%) усіх вікових груп симптоми гіпертензійного характеру визначалися раніше, ніж при латеральному розташуванні пухлини. Тривалість анамнезу у 212 (71,3%) з них не перевищувала 3 місяців. Для пухлин даної локалізації були характерними головний біль гіпертензійного характеру — у 198 (80,1%) дітей, явища застійних дисків зорових нервів — у 85 (28,6%) хворих, переважно старше 3 років, зниження гостроти зору — у 62 (20,8%). У 150 (67%) хворих

відзначалися стато-координаторні порушення у вигляді хиткості, а у дітей молодшого віку втрата навичок ходьби. У 19 (8,4%) дітей переважно 3–7 та 7–12 років дослідження виявлено диплопію, як наслідок ураження окорухових нервів.

Таблиця 3.1.1

**Розподіл хворих в залежності від локалізації МБМ і віку пацієнтів**

Вихідна локалізація МБМ	Вік									
	1–3 роки		3–7 років		7–12 років		12–18 років		Всього від числа усіх хворих	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Черв'як мозочка з поширенням в ІV шлуночок в т.ч. з поширенням в стовбур мозку	23	69,7	54	55,6	63	80	30	56,6	170	57,2
	4	12,1	28	28,8	33	28,9	12	22,6	77	25,6
Черв'як і гемісфер мозочка	5	15,1	10	10,3	13	11,4	6	5,2	34	11,4
Гемісфери мозочка в т.ч з поширенням в ММК	1	3	3	3,1	4	3,5	4	7,5	12	4,5
	—	—	2	2,1	1	0,8	1	1,8	4	1,3
<b>Всього</b>	<b>33</b>	<b>100</b>	<b>97</b>	<b>100</b>	<b>114</b>	<b>100</b>	<b>53</b>	<b>100</b>	<b>297</b>	<b>100</b>

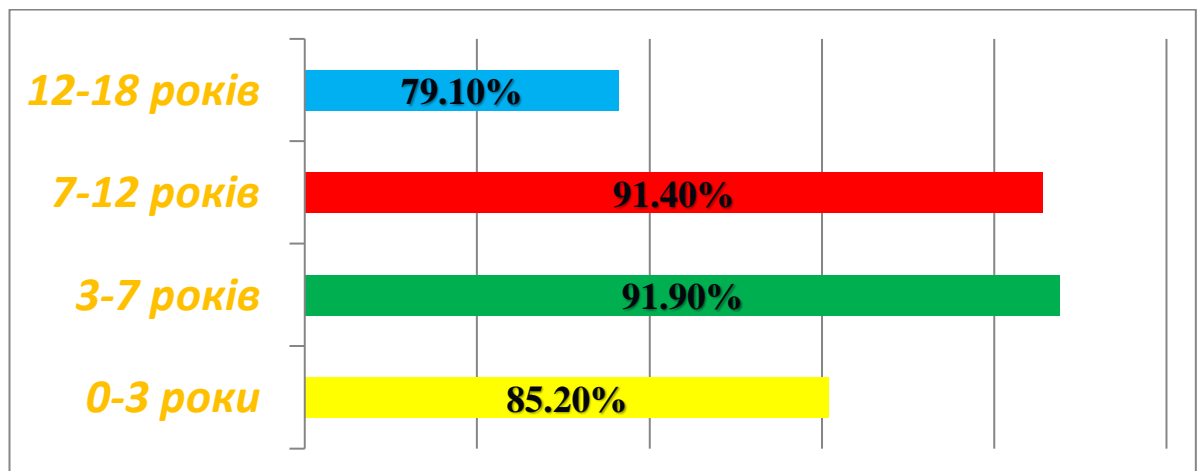
У 50 (16,8%) хворих із МБМ, розташованими переважно у латеральних відділах ЗЧЯ (гемісферах мозочка з- і без поширення до ММК) стато-координаторні прояви у більшості випадків передували гіпертензійним. Так, у 92% дітей старших вікових груп із МБМ можна було визначити хиткість у позі Ромберга; тремор і нечіткість виконання пальце-носової проби. Анамнез захворювання при даній локалізації був у більшості випадків 3–6 місяців.

Переважно для даної локалізації були характерними бульбарний синдром — у 13 (4,7%) хворих, косоокість — у 12 (4,3%), порушення функції 6 пари черепних нервів у 22 (7,9%), 7 пари (I–II ступінь по House-Brackmann, 1985 р.), у 9 (3,2%) зниження слуху, внаслідок ураження стовбурових структур (III ст. за класифікацією Gardner-Robertson, 1988 р.) у 5 (1,7%).

У абсолютної більшості дітей як із серединною так і з латеральною локалізацією пухлини визначався спонтанний горизонтальний ністагм — у 243 (82%) дітей, у 65 (21,8%) пацієнтів він поєднувався із вертикальним.

Ознаки ураження мозочка виявлялися також зниженням сили і тонусу на стороні ураження — у 74 (25%) випадках, підвищення сухожильних рефлексів у обидва боки зазначалося у 44 (15%) випадків.

Клінічний перебіг МБМ у дітей різних вікових груп багато в чому визначався вираженістю супутньої гідроцефалії. Частота розвитку оклюзійної гідроцефалії у дітей різних вікових груп представлено на рис. 3.1.1.



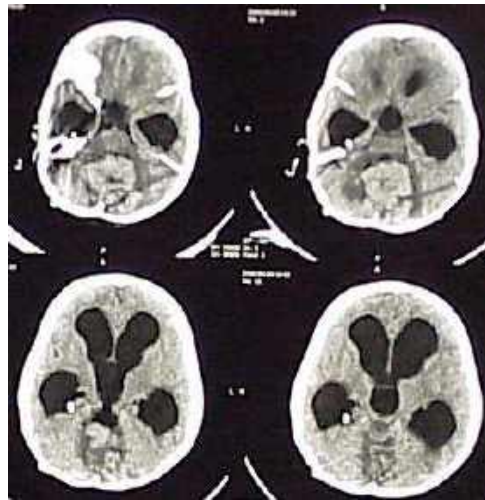
**Рис. 3.1.1. Частота розвитку оклюзійної гідроцефалії у дітей різних вікових груп із МБМ.**

Так, оклюзійна гідроцефалія виявлена у 265 (89,2%) випадках у дітей усіх вікових груп із МБМ. Видалення пухлини було доповнено ЛШО у 73 (25,5%) спостереженнях. При цьому, у 26 (35,7%) випадках корекція порушень ліквороциркуляції була проведена до видалення пухлини: 19 (26,1%) дітям була проведена вентрикулоперитонеостомія (ВПС), 5 (6,8%) —

пункція бічних рогів і вентрикулоцистерностомія (ВЦС) за Торкільдсеном, зовнішній вентрикулярний дренаж був встановлений 2 (2,8%) дітям (див. Розділ 4). Факторами ризику збереження або розвитку гідроцефалії після видалення пухлини ЗЧЯ були вираженість гідроцефально-гіпертензійного синдрому до операції і розмір залишкової пухлини (понад 1,5 см<sup>2</sup>), вік дитини до 3 років, тяжкість стану хворого до операції, наявність геморагічних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді тощо. У 47 (64,3%) дітей у післяопераційному періоді була виконана ВПС, переважно впродовж 1 місяця після видалення МБМ. ЛШО після видалення пухлини проводились частіше у дітей перших 3 років життя і 3–7 років — 39 (12,8%) спостережень, що забезпечило зменшення симптомів ВЧГ. Динаміка неврологічного та соматичного статусу у післяопераційному періоді проаналізовані у Розділі 6.

### **3.2. Особливості діагностики медулобластом мозочку у дітей**

У комплексі передопераційного обстеження КТ головного і спинного мозку із контрастним посиленням проводилася у 157 (52,8%) пацієнтів, МРТ головного та спинного мозку з контрастним посиленням — у 192 (64,6%), НСГ була проведена 2 (0,6%) хворим. У 1991–1993 рр. з метою діагностики МБМ у дітей виконувалася аксіальна комп'ютерна томографія (АКТ) на апараті "Somatom СК" (Siemens, Німеччина), у подальшому мультиспіральна комп'ютерна томографія — на спіральному комп'ютерному томографі "Philips Brilliant" (Philips, Нідерланди). На КТ-грамах МБМ частіше визначалася як гіперденсивне щодо нормальної мозкової тканини об'ємне утворення. Введення контрастної речовини викликало підвищення, щільності новоутворення. Пухлина частіше розташовувалася у ділянці черв'яка або/і гемісфери мозочку (рис. 3.2.1).



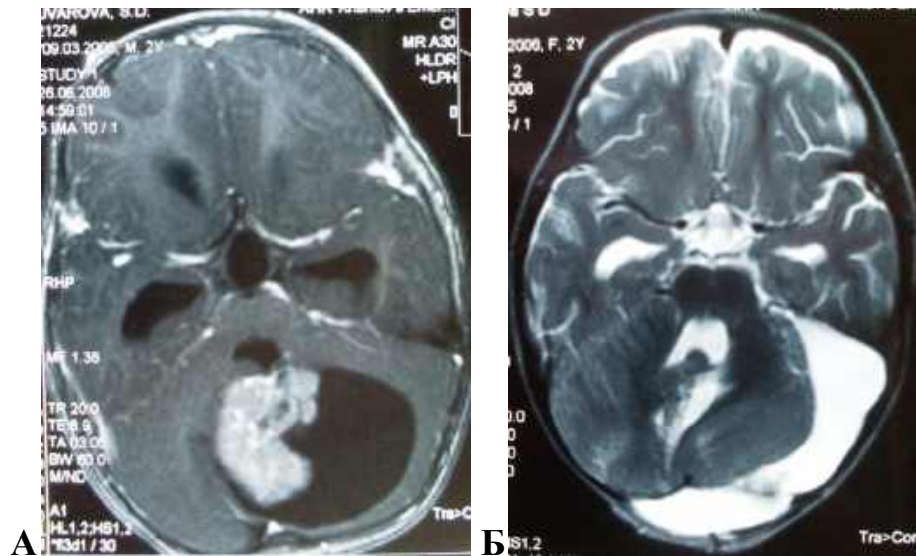
**Рис. 3.2.1. Спостереження №79. Хворий К-ій Є.В., 7 років, історія хвороби №4267. КТ головного мозку. МБМ із поширенням у IV шлуночок.**

Набряк або залишки пухлини у IV шлуночку виявлялися навколо пухлини у вигляді тонкої смужки. Визначення вузла у супратенторіальних відділах головного мозку свідчило про метастазування МБМ. У 5 (6,7%) випадках пухлина містила кістозні компоненти, в одному (1,3%) випадку в зоні новоутворення були виявлені петрифікати і в одному (1,3%) геморагія. Оклюзійна гідроцефалія була виявлена при проведенні КТ-досліджень у 147 (94%) хворих із МБМ.

МРТ виконували, починаючи із 1993 року, за допомогою апаратів "Образ-1" (НПФ "АЗ" Росія), "Magnetom Concerto" (Siemens, Німеччина) із напругою магнітного поля 0,2 Тл і "Philips Integra" (Нідерланди) із напругою магнітного поля 1,5 Тл. Нейровізуалізучі доопераційні методи діагностики застосовували з обов'язковим контрастним посиленням, з товщиною зрізів: МРТ — 1 мм, КТ — 1,25–2,5 мм.

Незважаючи на високу інформативність КТ, з метою визначення лікувальної тактики обґрунтовано проведення МРТ. МРТ дослідження має ряд переваг у виявленні локалізації пухлини і особливо виявленні метастазування у головний і спинний мозок. МБМ переважно визначалася як утворення гомогенної або гетерогенної консистенції. Солідні пухлини були

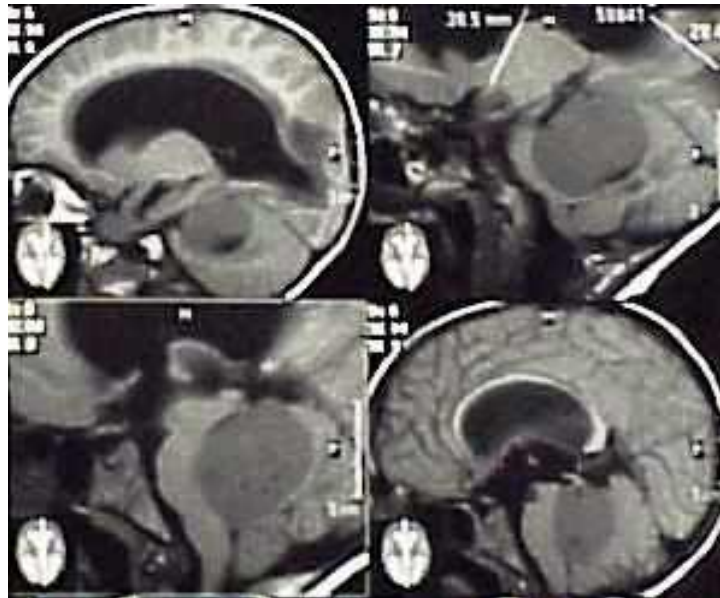
гіперінтенсивні на T2-зважених зображеннях і посилювалися негомогенних після введення контрасту. На T1 — зважених зображеннях МБМ виглядала ізоінтенсивно (рис. 3.2.2., 3.2.3).



**Рис. 3.2.2. Спостереження №142. Дитина С-ий А.Л., 7 років, історія хвороби №1103. Кістозна медулобластома черв'яка мозочка (А — МРТ до операції, Б — МРТ після операції).**

За даними МРТ для МБМ був більш характерним гетерогенний сигнал, гіпоінтенсивний в T1 режимі і гіпо-або гіперінтенсивний в T2-режимі; в T2 режимі солідний компонент пухлини давав "проміжний" сигнал між сірою і білою речовиною головного мозку, а в FLAIR-режимі сигнал був ізоінтенсивний до сірої речовини головного мозку.

При «класичних» МБМ сигнали в T1-і T2-режимі були однорідними, контрастування — помірним, при десмопластичній — навпаки, гетерогенними, контрастне посилення — гетерогенним і поліфокальним. При контрастуванні відзначали значну варіабельність зображення МБМ: від гомогенного і помірного до інтенсивного і поліфокального. Використання T1- і T2-зважених режимів дозволяло детально вивчити структуру пухлини, допомагало провести диференційний діагноз.



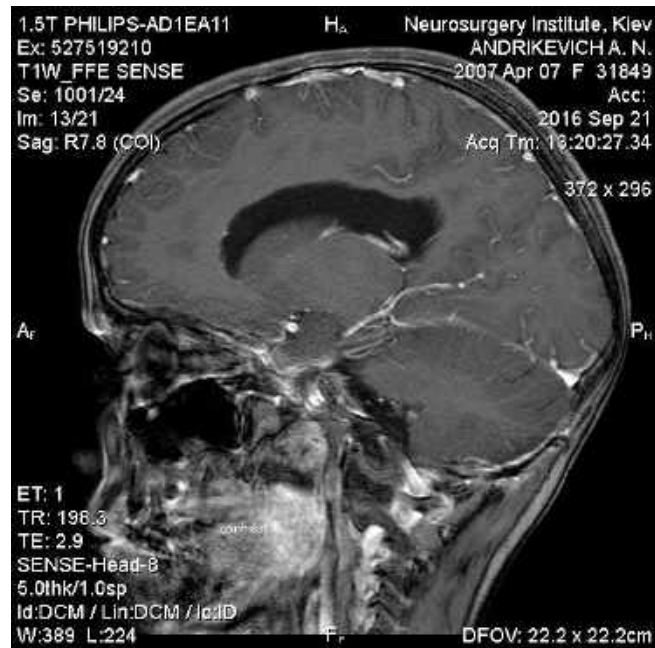
**Рис. 3.2.3. Спостереження № 150. Дитина К-ка С.Н., 8 років, історія хвороби №6885. МРТ головного мозку. МБМ. Виражена оклюзійна гідроцефалія.**

Метастазування основного процесу було легше виявити після посилення в режимі T1-зважених зображеннях. Післяопераційне МРТ сканування проводилося протягом 24 годин після операції, до появи гліозу і розпаду крові, що дозволяло більш точно визначити об'єм видаленої пухлини і резидуальних фрагментів пухлини. У подальшому, вірогідно визначити залишки пухлини можна лише через кілька місяців після видалення, коли зникають усі зміни, зумовлені операційною травмою, а накопичувати контраст буде тільки пухлина. При проведенні післяопераційного МРТ дослідження необхідно враховувати вплив інтраопераційних гемостатиків на диференціювання залишків пухлини і власне гемостатиків, що особливо стосується гемостатичної марлі (Surgicel).

Із метою визначення ступеня метастазування пухлини в інші відділи ЦНС відповідно до протоколу МРТ головного мозку з контрастним посиленням було проведено в перші 24–72 години 102 (34,3%) хворим, МРТ спинного мозку з контрастним посиленням було проведено в перші 24–72 години 26 (8,7%) пацієнтам і на 14–15 добу після операції 68 (22,8%) дітей.



На момент постановки діагнозу МБМ пухлинні вузли в мозку, субарахноїдальному просторі або в III-му, бічних шлуночках (M2 стадія) визначалася у 24 (8%) дітей (з них 3 дитини були молодше 3 років і 13 дітей різних вікових груп) (рис. 3.2.4).



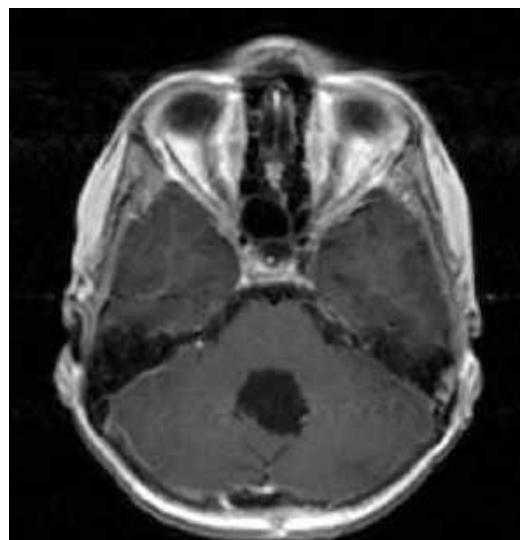
**Рис. 3.2.4. Спостереження № 271. Хворий П-усь Я.О., 9 років, історія хвороби №134142. МРТ в T1W режимі. Множинні осередки метастазування МБМ у субарахноїдальні простори і речовину головного мозку.**

M3 стадія з поширенням пухлинних вузлів до спінального субарахноїдального простору визначалася у 6 (2%) дітей старше 3 років з T3a-T4 стадіями за Chang (рис. 3.2.5).

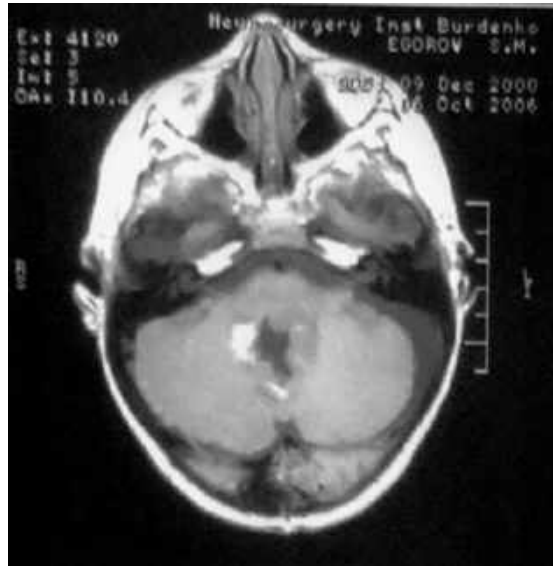


**Рис. 3.2.5. Спостереження № 231. Хворий С-ин О.І., 3 роки, історія хвороби № 2893. МРТ спинного мозку. 1 місяць після видалення МБМ. Множинні осередки метастазів у шийному і грудному відділі спинного мозку.**

МРТ головного мозку сприяло визначенню ступеня радикальності хірургічного лікування (рис. 3.2.6., 3.2.7.)

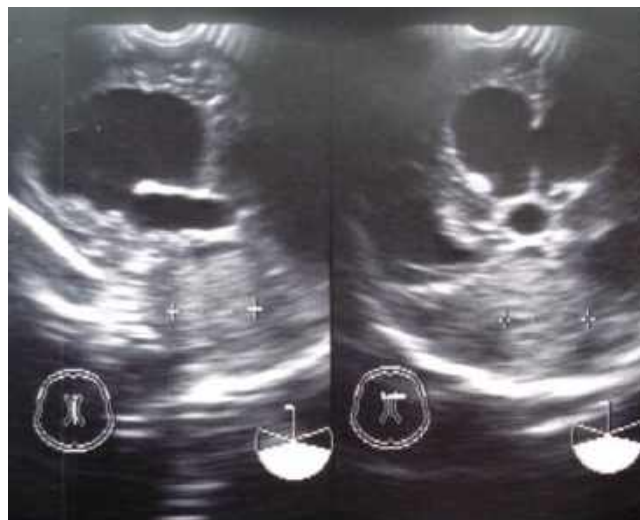


**Рис. 3.2.6. Спостереження № 245. Хворий К-ко К.А., 9 років, історія хвороби № 939. МРТ головного мозку через 24 години після видалення МБМ. Розмір залишкової пухлини  $<1,5 \text{ см}^2$ .**



**Рис. 3.2.7. Спостереження № 208. Хворий Л-як Є.М., 12 років, історія хвороби № 2674. МРТ головного мозку через 24 години після операції. Розмір залишкової пухлини > 1,5 см<sup>2</sup>.**

Двом пацієнтам першого року життя із метою діагностики МБМ була проведена НСГ (рис. 3.2.8).



**Рис. 3.2.8. Спостереження № 153. Дитина Г-ов Д.А., 4 місяці, історія хвороби № 3036. Медулобластома черв'яка мозочку (НСГ).**

Таким чином, при аналізі особливостей клініки і діагностики МБМ у дітей різних вікових груп можна стверджувати, що при МБМ середньої локалізації (черв'як, IV шлуночок) найбільш частими симптомами є гіпертензійний синдром із застійними дисками зорових нервів у дітей старших вікових груп, стато-координаторні розлади, спонтанний горизонтальний ністагм, ураження відвідного нерва, тоді як при латеральної локалізації провідними були стато-координаторні розлади, спонтанний горизонтальний ністагм, переважно з 2 сторін, а гіпертензійний синдром розвивався пізніше.

Проведення МРТ головного та спинного мозку із контрастним підсиленням до і після операції дозволяло визначити топографо-анатомічні особливості пухлини у передопераційному періоді і допомагало стадіювати МБМ з метою подальшої стратифікації за групами ризику для подальшого проведення ад'ювантної терапії.

## РОЗДІЛ 4

### ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ МЕДУЛОБЛАСТОМ МОЗОЧКУ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Основними методами лікування дітей із МБМ на сучасному етапі є хірургічне видалення пухлини, ПТ, що включає КСО та ПХТ [1—22].

Максимально можлива резекція пухлини є першим і найважливішим етапом у комбінованому лікуванні МБМ, що забезпечує значною мірою відновлення прохідності лікворних шляхів, зниження ВЧГ і регрес неврологічної симптоматики [1, 8]. Крім того, оперативне втручання дозволяє точно встановити гістологічний діагноз, а об'єм видаленої пухлини є досить значним прогностичним критерієм виживання пацієнтів і враховується при подальшому плануванні об'єму ад'ювантної терапії [15, 26, 172].

Усім 297(100%) пацієнтам, що були включені до матеріалу дослідження було проведено хірургічне втручання, спрямоване на максимально можливе за обсягом видалення пухлини.

При плануванні об'єму видалення пухлини враховувався операційний ризик наростання неврологічної симптоматики, насамперед можливого розвитку дислокаційної синдрому і порушень вітальних функцій, що обумовлено локалізацією новоутворення і вираженістю гіпертензійного синдрому і анатомо-фізіологічними особливостями мозку і черепа у дітей різних вікових груп. Враховувався також загальний стан дитини.

На момент госпіталізації задовільний стан відзначено у 145(48,8%) дітей, стан середнього ступеня тяжкості у 134 (45,1%), важкий у 16(5,4%), дуже важкий — у 2 (0,7%).

Після встановлення показів до хірургічного втручання, при необхідності проводився комплекс заходів, спрямованих на:

- 1) стабілізацію стану хворих і проведення заходів, спрямованих на боротьбу з набряком мозку і зменшенням перифокальних реакцій. Із цією метою призначалися високі дози дексаметазону (до 8–24 мг на добу)

протягом 48–72 годин до операції, фуросемід і, при необхідності, маніт (з розрахунку 1 г/кг). Це значно покращувало загальний стан пацієнтів, зменшувало ступінь вираженості гіпертензійного синдрому і неврологічного дефіциту і створювало умови для проведення операції. У випадках, коли за даними КТ або МРТ визначався виражений перифокальний набряк або перивентрикулярний набряк, за 1–3 добу до операції хворим призначався дексаметазон по 8 мг 2 рази на добу;

2) компенсацію наявних соматичних порушень;

3) дообстеження основного захворювання хворого із залученням необхідних діагностичних методів з метою проведення можливої диференціальної діагностики з іншими внутрішньочерепними пухлинами, метастазами, інфекційними ураженнями мозку; вивчення топографо-анатомічних і при можливості гістобіологічних особливостей пухлини для планування тактики лікування хворих.

Основними цілями і принципами оперативного втручання при МБМ у дітей всіх вікових груп було:

- максимально можливе видалення пухлини на тлі мінімізації хірургічної травми, що забезпечувалося вибором оптимального хірургічного доступу і використання мікрохірургічної техніки;
- збереження функціонально значущих структур головного мозку;
- попередження наростання неврологічного дефіциту і підвищення тривалості і якості життя хворих з МБМ;
- визначення особливостей топографо-анатомічного розташування пухлини і гістологічного діагнозу;
- створення умов для проведення подальшої ад'ювантної терапії.

Серед значного різноманіття оперативних доступів, що використовувалися в історичному аспекті при оперативних втручаннях у ділянці ЗЧЯ (арбалетний за Н. Cushing (1905), напіварбалетний за З.Й. Геймановичем (1932); дугоподібний за W. Dandy (1922), парамедіанний за А. Adson (1934), серединний за С.Н. Frazier, Е. Towne, Н.С. Naffziger, Е. Towne (20 pp. XX

століття), медіодіагональний), найбільшого поширення набув модифікований серединний доступ, що отримав назву «серединний субокціпітальний доступ» або «серединна субокціпітальна краніотомія» [20, 39, 68].

У випадках більш латерального розташування пухлини в гемісфері мозочка використовувався модифікований серединний субокціпітальний доступ, який має назву медіодіагональний. При вихідному зростанні пухлини з гемісфери мозочка, використовувався парамедіанний доступ.

Найбільш часто медулобластоми розташовувалися у черв'яку мозочка і заповнювали IV шлуночок — у 247(83,2%) пацієнтів.

Рідше пухлина розташовувалася у черв'яку і переважно в гемісферах мозочка — 34 (11,5%): у 22 (7,4%) спостереженнях — зліва, у 12 (7,4%) спостереженнях — справа. У 16 (5,4%) спостереженнях імовірним місцем вихідного росту була гемісфера мозочка з поширенням у 4 випадках у ММК. Тільки у 15 (5%) пацієнтів пухлина виповнювала черв'як мозочка по середній лінії, не поширюючись у порожнину IV шлуночка і мінімально інфільтруючи гемісфери мозочка.

При аналізі топографо-анатомічних особливостей МБМ у хворих різних вікових груп можна було простежити тенденцію переважання розташування МБМ у черв'яку і гемісферах мозочка у дітей раннього віку і більш часте розташування пухлин у порожнині IV шлуночка із проростанням у стовбурові структури у дітей старших вікових груп

Виходячи з топографо-анатомічних особливостей росту МБМ були використані різні доступи, при цьому у зв'язку із удосконаленням мікрохірургічної техніки і більш активного використання інтраопераційного мікроскопу за 2003–2014 рр., частота використання тих чи інших доступів мала свої відмінності в різні періоди спостережень (табл. 4.1.).

Як видно з табл. 4.1. в абсолютній більшості випадків використовувався загальноприйнятий доступ — серединна субокціпітальна краніотомія. Даний доступ детально описаний в літературі і не має суттєвих відмінностей в проведенні у дітей різних вікових груп і дорослих [8, 134—139].

**Види хірургічних доступів, які використовувалися при видаленні МБМ у різні періоди спостереження**

Топографо-анатомічне розташування пухлини	Серединна субокципітальное краніотомія						Пара медіанний і медіодіагональний		Ретро сигмовидний		Всього	
	Розсічення черв'яка		Через серединний отвір IV шлуночку		Через гемісфери		Через гемісфер		Латерально від гемісфери			
	1991–2002 рр.	2003–2014 рр.	1991–2002 рр.	2003–2014 рр.	1991–2002 рр.	2003–2014 рр.	1991–2002 рр.	2003–2014 рр.	1991–2002 рр.	2003–2014 рр.	1991–2002 рр.	2003–2014 рр.
Черв'як і IV шлуночок	105	68	24	55	—	—	—	—	—	—	129	123
Черв'як і/або гемісфера	—	—	—	—	15	8	7	11	—	—	22	19
Гемісфер і ММК	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2	2	2

**4.1. Особливості техніки проведення серединної субокципітальної краніотомії та її модифікацій при видаленні медулобластом мозочку у дітей**

За даними літератури, положення хворого на операційному столі при цьому доступі може бути сидячи і лежачи на боці [8, 20, 39, 134—139, 166]. Хворі, які були включені до нашого дослідження, оперувалися у більшості випадків на правому боці з використанням стандартного анестезіологічного забезпечення. При розташуванні пухлини в латеральних відділах ЗЧЯ голова хворого опускалася до нижнього краю плеча. У дітей за 1991–2002 рр. проводилася переважно резекційна, а у дітей за 2003–2014 рр. кістково-пластична трепанація луски потиличної кістки.



Серединний розріз шкіри довжиною до 12-15 см проводився трохи вище зовнішнього потиличного виступу до остистих відростків II–III шийних хребців. Після розсічення шкіри, підшкірної жирової клітковини і апоневрозу за можливості безкровно, не травмуючи шийні м'язи, проводиться розріз строго по лінії змикання їх фасціальних перемичок. Пошарово розтинаючи тканини, встановлюються ранорозширювачі на необхідну глибину. Дійшовши до луски потиличної кістки, распатором відокремлюють м'які тканини від кістки в латеральних напрямках, що дає можливість максимально розвести бранши ретрактора м'яких тканин, найбільш дбайливо ставлячись до м'яких тканин у ділянці атлантопотиличної мембрани, I та II шийних хребців. Орієнтирами трепанаційного отвору при переважно латеральному розташуванні пухлини є поперечний синус вгорі і його перехід у сигмовидний.

Розташування латеральних кордонів кісткового вікна може бути різним і залежить від локалізації і об'єму патологічного утворення. У більшості випадків межами трепанаційного вікна був рівень поперечного синусу, приблизно на 2–3 см в сторони від середньої лінії. Оскільки розміри пухлини у більш ніж в половині випадків були понад 4 см і більше, то розміри трепанаційного вікна були близько 4x4 см або 4x5 см.

Як правило, видалялася також задня дуга атланта (не доходячи до бічних мас) і в ряді випадків і остистий відросток II шийного хребця. Верхню межу при нижньому серединному субокципітальному доступі не слід доводити до зовнішнього потиличного виступу, так як його умовно можна вважати проекцією синусового стоку. В окремих випадках у дітей за 2003–2014 рр. при незначному опущенні мигдалин мозочка резекція заднього півкільця атланта не проводилася і під оптичним збільшенням розкривалася атланто-потилічна мембрана з метою евакуації ліквору.

Тверда мозкова оболонка (ТМО) розкривається Y-подібно або X-подібно при розташуванні пухлини в латеральних відділах ЗЧЯ, а при розташуванні у черв'яку і IV шлуночку V-подібно. Частина ТМО на нитках-

тримачах відводили в сторони і тимчасово фіксували до м'яких тканин. Після виконання маніпуляцій розкривається велика цистерна мозку.

Подальші етапи операції проводились з використанням мікрохірургічної техніки.

При пухлині півкулі мозочка спостерігалось збільшення однієї з його півкуль, згладженість його звивин, зміщення черв'яка мозочка, згладжена борозни між півкулею мозочка і хробаком, опускання мигдалин і більш низьке стояння однієї з них, зміщення щілини між ними. Змінювався також рельєф і колір кори півкулі мозочка, кількість і хід його судин.

Пухлини черв'яка мозочка викликають його розширення, вибухання, згладжування рельєфу кори, зміну кольору. У разі солідної пухлини відчувалося ущільнення, при кістозному компоненті — флюктуція.

Наступним етапом є огляд входу в IV шлуночок, для чого видаляється павутинна оболонка над мигдалинами і нижньою частиною черв'яка мозочку, мигдалини обережно піднімаються і розсуваються в сторони. Оцінюється вільність надходження ліквору через серединну апертуру IV шлуночка з порожнини шлуночка, при виявленні пухлини, необхідно встановити її розташування щодо дна і стінок шлуночка, визначити місце вихідного росту і його протяжність. Якщо інтраопераційно виявлялися гілки хоріодальних судин, які живлять пухлину, їх необхідно було коагулювати до початку видалення пухлини, що істотно зменшувало кровотечу із тканин пухлини під час основної частини операції.

У випадках кістозного компонента здійснювали пункцію мозочка після попередньої коагуляції кори, у відносно безсудинній зоні із частковим випорожненням порожнини пухлини, що запобігало затіканню кістозної рідини до субарахноїдального простору при подальшому видаленні пухлини.

Для доступу до пухлини півкулі мозочка здійснювався розтин його кори, переважно використовуючи горизонтальні розрізи, що йдуть уздовж звивин мозочка, перед розрізами, проведеними паралельно середньої лінії. Протяжність і напрямок розрізів необхідно розраховувати таким чином, щоб

залишалися збереженими верхнемедіальні відділи півкулі мозочка, в яких розташовані зубчасті ядра.

Черв'як мозочка розсікали вертикальним розрізом, при цьому слід уникати пошкодження вен, що йдуть по обидва боки черв'яка, анастомози між ними необхідно попередньо коагулювати, використовуючи біполярну коагуляцію. Розсічення хробака робиться як для видалення з нього пухлини, так і під час розтину даху IV шлуночка є разі поширення пухлини в його порожнину, або для відновлення ликворотока. При великих розмірах пухлини, що розташовується в порожнині IV шлуночка або в черв'яка мозочка, проводиться розсічення середньої третини черв'яка (розсічення нижнього відділу черв'яка загрожує сильною кровотечею і розвитком мутизму).

Розсіченню мозочка повинна передувати ізоляція ділянки великої потиличної цистерни від можливого затікання крові. З огляду на великі розміри пухлини у переважної більшості пацієнтів видалення проводилося, починаючи з центральних відділів пухлини. Виділення пухлини по перифокальній зоні проводилося за допомогою дисектора або УЗ аспіратора шляхом поетапного видалення фрагментів.

При солідних пухлинах всі межі пухлини відділялися від навколишніх тканин, після чого видалялися. Однак при значних розмірах пухлини її видалення здійснювалося частинами, коагулюючи тканину мозочка уздовж лінії запланованої резекції.

Важливим моментом у профілактиці хірургічних ускладнень після видалення пухлин мозочка, є те, що після спорожнення великих кіст або видалення великих пухлин можуть провисати верхні відділи мозочка, що загрожує відривом вен мозочка, які переходять на мозочковою намет і виникненням сильної кровотечі. Маніпуляції при видаленні пухлин слід здійснювати, притримуючи шпателем півкулю або черв'як мозочка, прагнучи мінімально зміщувати або відводити ці структури від намету. Якщо така

необхідність виникає, то треба попередньо коагулювати і перетинати зазначені вени.

У 79 (26,6%) пацієнтів видалення пухлини при серединній субокципітальній краніотомії здійснювалося через серединний отвір IV або (при великому розмірі пухлини) через розсічення середніх відділів хробака мозочка. У разі інфільтрації дна IV шлуночка в даній ділянці залишалася тонка смужка пухлини. Кровообіг пухлин мозочка і IV шлуночка відбувалося з гілок задньонижньої мозочкової артерії, і своєчасна коагуляція аферентів, які живлять пухлину допомагала запобігти надмірній крововтраті.

При латеральному розташуванні пухлини у 18 (6%) пацієнтів використовувався модифікований медіодіагональний і парамедіанний доступ. Ретросигмовидний доступ був виконаний лише у 2 пацієнтів для підходу до МБМ латеральних відділів із поширенням в ММК.

Видалення МБМ здійснювалося за загально-хірургічними принципами — резекція центральної частини пухлини, потім акуратне виділення периферичної частини шляхом дисекції. Так як відношення пухлини до дна IV шлуночка на початку операції, як правило, невідоме, слід уникати активної тракції пухлини у зв'язку із високим ризиком ушкодження дна IV шлуночка, при цьому слід активно використовувати УЗ-аспіратор.

Використання сучасної мікрохірургічної техніки, як відомо, є обов'язковим у хірургічному лікуванні хворих при МБМ і забезпечує гарні результати, навіть при видаленні пухлин в ділянці IV шлуночка з поширенням на стовбур головного мозку, у водопровід середнього мозку, ММК [20, 39, 155].

Мікрохірургічна техніка, яка застосовується впродовж останніх 15 років при видаленні МБМ дозволяє мінімізувати хірургічну травму, одночасно збільшивши радикальність втручання, що може сприяти поліпшенню як найближчих, так і віддалених результатів лікування, що узгоджується з даними літератури [8, 136, 137]. Незважаючи на високу

злякисність МБМ, тривалість життя хворих в певній мірі залежить від радикальності хірургічного втручання.

Метод ультразвукової аспірації (УЗА), поряд з сучасними мікрохірургічними технологіями, які використовують при видаленні МБМ, сприяє збільшенню радикальності втручань, мінімізації травмування оточуючих мозкових структур і т.д [8, 128, 134].

При традиційній механічній аспірації тканина пухлини втягується в просвіт аспірації за рахунок зниженого тиску. Однак, щільні тканини волокнистої структури вакуумним методом видалити практично неможливо. При цьому виникає значна деформація навколишньої мозкової тканини, відсутня чітка диференціація з тканиною новоутворення. При УЗА відбувається одночасне розсічення і локальне руйнування тканин з мінімальною їх деформацією. Розмір аспірованих частинок пухлини менше діаметра вхідного отвору аспірації.

За даними авторів, використання УЗА забезпечує достатню візуалізацію операційного поля: тканину пухлини може бути видалена безпосередньо на межі з функціонально важливими структурами ЗЧЯ при наявності в рані тільки одного інструмента [8, 20, 58]. При цьому відсутні такі маніпуляції як тракція, термічний ефект, що робить УЗА пухлини безпечною для оточуючих тканин.

Сучасні нейрохірургічні ультразвукові аспіратори поєднують функції дезінтеграції, аспірації, іригації. Руйнування патологічно змінених тканин і пухлин сприяє процесу кавітації, який виникає в ділянці виконання операції в результаті взаємодії кінчика аспірації, який здійснює ультразвукові коливання, і рідкого середовища [8, 117, 134]. При цьому видаляються переважно патологічні паренхіматозні освіти, структури сполучної тканини і структури з великою кількістю еластичних волокон (судини), не ушкоджуються, тобто УЗА — це локальний вплив, фізіологічно допустимий на певних частотних режимах [8, 134, 138, 141 ].

Швидкість УЗА залежить від консистенції пухлини. УЗ-аспіратор який використовувався у наших хворих, може змінювати робочу частоту від 25 до 55 кГц ("Sonoca-300", фірми Soering, Німеччина), що дозволяє селективно впливати на щільні ділянки пухлини (зокрема, при рецидивах МБ, для яких характерний надлишок строми в результаті рубцювання, гіалінозу, звапнення).

При пухлинах з переважним розташуванням в ділянці ІV шлуночка дуже важливо визначити ступінь інфільтрації ІV шлуночка стовбурових відділів, видалення повинно бути дуже щадним, ділянки інфільтрації дна ІV шлуночка не повинні видалятися. А у випадках поширення пухлини в серединний отвір ІV шлуночка, черв'як мозочка і його мигдалики, задньо-нижньої-мозочкової артерії, що живлять пухлину слід зберегти. Ступінь видалення пухлини залежала від топографо-анатомічних особливостей пухлини і результатів анестезіологічного моніторингу вітальних функцій.

При поширенні пухлини донизу у великий потиличний отвір і хребетний канал, що спостерігалось у 6 пацієнтів, проводилося поступове видалення МБ з відділенням її від дорзальної і бічній поверхні довгастого і спинного мозку, початкових відділів черепних нервів, задніх корінців С1-С2. При поширенні пухлини в область ММУ, можливим було залучення в пухлинний процес ІХ–ХІ і VII–VIII пар черепних нервів, передньо-нижньої мозочкової артерії, що зумовлює дуже щадне видалення пухлини, починаючи переважно з задньо-верхніх відділів пухлини, на важливості чого акцентується в літературі [20].

Видалення центральних відділів пухлини проводилося за допомогою ультразвукового аспілятора. Після кожного додаткового етапу видалення МБМ, переважно центральної частини, нижній полюс пухлини зміщувався догори. При візуалізації корінців черепних нервів з'являлася можливість видалити нижній полюс МБМ. При відділенні пухлини від бічної поверхні довгастого мозку і моста, необхідним є дбайливе відділення від пухлини VII–VIII черепних нервів і передньо- і задньо нижніх мозочкових артерій. У

випадках визначення на нижньому полюсі пухлини корінців тільки XI черепного нерва, видалення пухлини здійснювалося невеликими фрагментами, починаючи з верхніх відділів, поступово переходячи до ділянок пухлини в області яремного отвори і бічній поверхні довгастого мозку до візуалізації IX–X пар, з подальшим їх звільненням від пухлини. Дані етапи видалення МБМ дають можливість звільнити вирізок намету мозочка і відновити ликвороциркуляції. При необхідності пухлина відокремлювалася від корінців V і VI пар черепних нервів і верхньої мозочкової артерії, що знаходяться під арахноідальною оболонкою. Подальше видалення ділянок пухлини, прилеглих до стовбура мозку, черепних нервів і великих судинах, здійснювалося вкрай обережно і в залежності від топографо-анатомічних особливостей росту пухлини і вікової анатомії ЗЧЯ. При завершенні операції для проведення гемостазу використовувалися Surgicel, у дітей за 1991–2002 рр. переважно використовувалася гемостатична губка. Тверда мозкова оболонка вшивають щільно. Пошарове ушивання м'яких тканин проводилося за загальноприйнятою методикою. При оцінці інтраопераційних даних було виявлено, що найбільш часто МБ розташовувалися в черв'яку мозочка і заповнювали IV шлуночок 232 (78,1%) пацієнтів). Рідше пухлина розташовувалася в черв'яку і переважно в гемісфері мозочка — 34 (11,4%). У 16 спостереженнях імовірним місцем вихідного росту була гемісфера мозочка із поширенням в 4 випадках в ММК. Дані, отримані нами інтраопераційно переважно відповідали даним передопераційної діагностики.

У процесі видалення пухлини було встановлено, що у 22 (7,4%) спостереженнях відбувалося вrostання пухлини в бічній виворіт IV шлуночка, у 94 (31,5%) — в стовбур головного мозку. Перифокальний набряк виявлено у 51 (17,1%) пацієнта. Пухлина розміром до 3 см визначена у 49 (16,5%) пацієнтів, 3–5 см — у 230 (77,4%) дітей, понад 5 см — у 18 (6%).

Солідні пухлини були виявлені у абсолютної більшості дітей 288 (96,9%), кістозні у 9 (3,2%).

Тотальне видалення пухлини здійснене у 104 (35%) хворих, субтотальне у 157 (52,8%), часткове видалення пухлини у 33 (11,1%) і біопсія пухлини виконана у 3 (1%) пацієнтів.

Радикальність проведених оперативних втручань оцінювалася на основі модифікаційної шкали радикальності операцій, яка була запропонована J.H. Nealy в 1991 році відповідно до існуючих критеріїв [8, 20, 168].

A. — "Тотальне" видалення (візуально повне):

1. Регрес клінічної симптоматики;
2. Відповідно до даних КТ: зникнення зони патологічно зміненої щільності речовини мозку, усунення зміщення і деформації передніх рогів бічних шлуночків головного мозку; зменшення зони перифокального набряку;
3. Обсяг видалення пухлини — по перифокальною зоні.

B. — субтотальна видалення:

1. Регрес клінічної симптоматики;
2. Відповідно до даних КТ: практично повне зникнення зони патологічно зміненої щільності речовини мозку, практично повне усунення зміщення і деформації передніх рогів бічних шлуночків головного мозку;

3. Обсяг видалення пухлини — 95–99% від початкового (збереглися фрагменти пухлини, які пов'язані з магістральними судинами, а також ті, які знаходяться в функціонально важливих зонах кори головного мозку, підкіркових структурах).

C. — Часткове (парціальний) видалення:

1. Регрес клінічної симптоматики:
  - 1.1. частковий;
  - 1.2. відсутність регресу клінічної симптоматики або її наростання;
2. Відповідно до даних КТ:
  - 2.1. деяке зменшення зони патологічно зміненої щільності речовини мозку, незначне усунення зміщення і деформації передніх рогів бічних шлуночків;



2.2. відсутність динаміки за даними КТ або розширення зони патологічної щільності.

3. Обсяг видаленої пухлини від 50% і більше від початкової.

D. — Біопсія:

1. Відсутність регресу клінічної симптоматики або її наростання;

2. Відсутність динаміки даних КТ або розширення зони патологічної щільності;

3. Обсяг видалення — гранично допустима кількість тканини пухлини для проведення морфологічних досліджень. Обсяг видаленої пухлини менше 50% від початкової.

А також враховувалися критерії комплексної оцінки радикальності, які базувалися на інтраопераційних даних та даних МРТ дослідження головного та спинного мозку з контрастним підсиленням, проведеним у перші 24–72 години після операції за Т Шашковим К.В., 2010; Порсаєвим А.И., 2014 [115, 116]. Згідно з якими тотальним є видалення пухлини понад 95% об'єму та відсутність накопичення контрасту за даними МРТ; субтотальним – до 80–54% об'єму пухлини та контрастування до 15% об'єму пухлини за даними МРТ; частковим є видалення пухлини до 50–70% об'єму та накопичення контрасту у понад 15% вихідного об'єму пухлини і біопсія пухлини – менш ніж 50% об'єму пухлини.

Як уже зазначалося, важливою складовою визначення радикальності проведеного оперативного втручання було також проведення МРТ головного та спинного мозку сконтрастним посиленням в перші 24–72 години після операції. Даний часовий інтервал обмежений тим, що в післяопераційному періоді відбуваються накопичення гемосидерину в зоні оперативного втручання і розвиток гліозу мозкової тканини, що значно ускладнює оцінку радикальності. У цей період гематоенцефалічний бар'єр пошкоджений в найменшій мірі і накопичення контрастної речовини неопухолевою тканиною мінімально. Передбачається, що тканину, накопичує контраст в перші 48 годин, є пухлиною, в той час як після 48 годин це може бути як пухлина, так і травмована мозкова тканина.

На 12–14 день після операції відповідно до протоколу [15, 26] виконується дослідження ліквору на наявність пухлинних клітин. За даними літератури, більш раннє дослідження ліквору може призводити до хибнопозитивних результатів через наявність післяопераційного детриту в рані [20, 39]. Найбільш оптимальним для дослідження ліквору є період між 14 днем після операції і початком ад'ювантної терапії (не пізніше 28 дня), при цьому більш інформативним є ліквор з люмбального субарахноїдального простору, ніж вентрикулярний [26].

#### **4.2. Ускладнення хірургічного лікування медулобластом мозочку у дітей**

У літературі описано ціла низка ускладнень хірургічного лікування МБМ у дітей, зокрема зазначається можливість виникнення при серединної субокципитальної краніотомії пошкодження інтраопераційно синусів, хребетної артерії (при резекції задньої дуги атланта). На нашому матеріалі подібних ускладнень не виникло. Із числа прооперованих нами хворих післяопераційні ускладнення виникли у 49 (16,5%) пацієнтів. Наростання неврологічного дефіциту у вигляді посилення атаксії мозочка, ністагму, дисфункції черепних нервів виникло у 39 (13,1%) дітей. Явища мозочкового мутизма, які регресували в різні терміни після операції — у 32 (10,7%).

Асептичний менінгіт, що виник в результаті геморагій або затікання крові в субарахноїдальний простір під час операції, що характеризується головним болем, підвищенням температури у 32 (10,7%) дітей. Ускладнення у вигляді гематоми в ложе видаленої пухлини, що вимагають повторного хірургічного втручання на 2 добу після видалення МБ, було діагностовано у 24 (8%) пацієнтів.

Впродовж 30 днів після видалення пухлини помер 31 (10,4%) хворий, з числа всіх досліджуваних пацієнтів, з них дітей 0–3 років — 6 (2%), 3–7 років — 11 (3,7%), 7–12 років — 9 (3%), 12–18 років — 5 (1,7%).

Основні причини летальних випадків були: набряк стовбуру головного мозку і гіпоталамуса — у 19 (61,2%) пацієнтів, крововилив у залишки пухлини

— у 10 (32,2%), позамозкові ускладнення — у 2 (7,1%) дітей. У 10 (32,2%) пацієнтів, які померли в післяопераційному періоді, пухлина була видалена тотально, у 4 (12,9%) субтотальна і у 17 (54,8%) частково.

Істотна відмінність в ранньої післяопераційної летальності простежується в двох періодах дослідження 1991–2002 рр. і 2003–2014 рр., що може пояснюватися використанням сучасних нейрохірургічних технологій і удосконаленням хірургічних доступів, що змогло збільшити в подальшому ТБП. Об'єм видалення пухлини визначався також анатомо-топографічними особливостями пухлини, такими як вростання пухлини в стовбур головного мозку, поширення пухлини через у бічні отвори IV шлуночка, у ММК. Залежність повноти об'єму видалення пухлини від цих анатомо-топографічних особливостей представлена у табл. 4.2.1, де порівнюється групи пухлин з поширенням в стовбур головного мозку або в ММК. Пухлини із поширенням у ММК віддалялися переважно частково. Об'єм видалення в низці випадків був обмежений через інтенсивно васкуляризовану паренхіму пухлини і значною крововтратою, що призводило до необхідності проведення часткового видалення пухлини.

Таблиця 4.2.1

**Залежність об'єму видаленої МБМ від замученості до процесу стовбуру  
головного мозку**

Локалізація пухлини	Обсяг видаленої пухлини					
	Тотальне		Субтотальне		Часткове	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Проростання пухлиною стовбурових відділів мозку (n=77)	2	2,6	40	51,9	35	45,5
Поширення пухлини в ММК (n=4)	1	25	2	50	1	25

При порівнянні результатів лікування МБМ у дітей за різні періоди спостереження (1991–2002 рр. та 2003–2014 рр.) виявлено, що з 31 (10,4%) хворого 5 (4 за 1991–2002 рр.) дітей померло після тотального видалення, 9 (7

за 1991–2002 рр.) дітей після субтотального і 17 (16 за 1991–2002 рр.) хворих після часткового видалення МБМ. 27 з 31 дітей були з групи спостереження за 1991–2002 рр. Більшість летальних випадків були обумовлені ішемічними або геморагічними ускладненнями після видалення пухлини.

#### **4.3. Особливості хірургічного лікування оклюзійної гідроцефалії у дітей із медулобастомами мозочку**

При аналізі передопераційних клініко-інструментальних даних у хворих із МБМ оклюзійна гідроцефалія виявлена у 265 (89,5%) випадках. Аналізуючи віковий аспект наявності порушень прохідності лікворних шляхів слід зазначити, що оклюзійна гідроцефалія була в абсолютної більшості дітей у всіх вікових групах, з незначним зменшенням до 79,1% в групі 12–18 років у порівнянні з молодшими групами (табл. 4.3.1). Клінічно оклюзійна гідроцефалія була більш вираженою у випадках розташування МБМ у черв'яку і IV шлуночку.

Видалення пухлини було доповнено ЛШО у 73 (25,5%) спостереженнях. При цьому, в 26 (35,7%) випадках корекція порушень ліквороциркуляції була проведена до видалення пухлини: 19 (26,1%) дітям була проведена ВПС, 5 (6,8%) пункція бічних рогів і ВЦС за Торкільдсенном, зовнішній вентрикулярний дренаж був встановлений 2 (2,8%) дітям.

Таблиця 4.3.1

#### **Частота виникнення оклюзійної гідроцефалії в різних вікових групах**

Вікова група	Кількість дітей з гідроцефалією у віковій групі	
	абс.	%
0–3 роки (n=33)	30	91
3–7 років (n=97)	89	91,9
7–12 років (n=114)	104	91,4
12–18 років (n=53)	42	79,1
Всього (n=297)	265	89,5

Факторами ризику збереження або розвитку гідроцефалії після видалення пухлини ЗЧЯ були вираженість гідроцефально-гіпертензійного синдрому до операції і розмір залишкової пухлини (більше 1,5 см<sup>2</sup>), вік дитини до 3 років, тяжкість стану хворого до операції, наявність геморагічних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді і т.д.

У 47 (64,3%) дітей у післяопераційному періоді була виконана ВПС, переважно впродовж 1 місяця після видалення МБМ. ЛШО після видалення пухлини проводилися частіше у дітей 3 років життя і 3–7 років (39 (12,8%) спостережень), що забезпечило те чи інше зменшення симптомів ВЧГ в усіх пацієнтів. Видалення пухлини було доповнено ЛШО у 73 (25,5%) дітей. При цьому до видалення МБМ ЛШО була проведена у 39 (13,3%) дітей різних вікових груп, переважно за 1991–2002 рр. У 5 (1,6%) з них була проведена пункція задніх рогів бічних шлуночків з подальшою ВЦС за Торкільдсеном і у 34 (11,5%) — ВПС. 2 (0,6%) дітям, 7 і 10 років, які були госпіталізовані у дуже важкому стані в передопераційному періоді було встановлений зовнішній вентрикулярний дренаж у закриту стерильну систему із подальшим проведенням ВПС після видалення пухлини на за умов збереження порушень ліквороциркуляції. Види операцій при оклюзійній гідроцефалії у дітей із МБМ представлені в табл. 4.3.2.

Таблиця 4.3.2

### Види операцій при оклюзійній гідроцефалії у дітей з МБМ

Вік	До резекції МБМ		Після резекції МБМ		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВПС	19	26,1	47	64,3	66	90,4
Пункція бічних рогів і ВЦС за Торкільдсеном	5	6,8	—	—	5	6,8
Зовнішній вентрикулярний дренаж	2	2,8	—	—	2	2,8
Всього	26	35,7	47	64,3	73	100

Одним з факторів зниження ризику виникнення післяопераційних ускладнень у дітей із МБМ є застосування малоінвазивної техніки імплантації вентрикулоперитоніальне шунта, яка широко застосовується в відділі нейрохірургії дитячого віку ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» з 1997 р. З метою зменшення ймовірності інфекційно-запальних ускладнень при проведенні ЛШО, особливо у дітей молодшого віку, перед хірургічним втручанням хворому вводять добову дозу антибіотиків. Шунтуюча система обробляється розчином антибіотика, а перед імплантацією обов'язково перевіряється її функціонування.

Положення хворого на операційному столі на спині з підкладеним під голову валиком, голова повернута вліво (при типовій правобічній ВПС). Знеболювання — загальне внутрішньовенне, при спонтанному диханні або ШВЛ. Додатково — місцева анестезія 0,25–0,5% розчином новокаїну.

Операційне поле — голова, шия, живіт — двічі обробляється розчином йоду і спиртом, накривається простирадлами, крім місця проекції проведення дренажної трубки. Розріз шкіри, як правило, зміщується від точки Денді латерально на 2–4 см. Фрезевий отвір накладається на достатньому видаленні від шкірного розрізу. При імплантації мініатюрних шунтуючих систем довжина розрізу не повинна перевищувати 2 см, а фрезевий отвір, з метою профілактики ліквореї, співвідноситися із діаметром катетера. Потім під апоневрозом затискачем готується тунель для клапана відповідно до його розміром. За допомогою довгого провідника імплантується дистальний кінець системи підшкірно, проводячи його в заушній ділянці, через шию, надключично по передній поверхні грудної клітки і черевної порожнини. Розріз довжиною 2 см для виведення провідника виконують по середній лінії на 2 см вище пупкового кільця. При установці дренажу уникають його контакту зі шкірою.

Після коагуляції хрестоподібним розрізом  $0,3 \times 0,3$  см розкривається тверда мозкова оболонка, коагулюється арахноїдальна оболонка і кора мозку. Вентрикулярний катетер одягається на мандрен, і згідно зі встановленими

орієнтирами проводиться пункція бічного шлуночка. Мандрен витягується і при правильній установці вентрикулярного катетера до системи надходить ліквор. Занурення абдомінального кінця системи проводиться за допомогою троакару через розріз по середній лінії на 1,5–2 см вище пупка. Для підтягування передньої черевної стінки догори, шкіру по краях рани прошивають лігатурою. Троакар ом зі вставленим стилетом пунктують черевну порожнину, при цьому відчувається почуття провалу. Стиллет витягується, і троакар занурюється вглиб на кілька сантиметрів. Через троакар вводиться катетер. Перевіряється прохідність системи шляхом прокачування клапану. Накладаються шви на рану. Рана на голові повторно обробляється і зашивається (апоневроз, шкіра). Ушиті тканини закриваються стерильними серветками, які фіксуються клеолом або лейкопластирем.

Прохідність і стан системи перевіряли на 2, 3 день після операції. Шви знімали на 7 день. Із 73 пацієнтів, яким була проведена ЛШО, дисфункції лікворозшунтуючих систем, внаслідок obturaції системи мозковим детритом, або білковими фракціями ліквору виявлено у 5(6,8%) хворих, різні інфекційно-запальні ускладнення у 8 (10,9%) спостереженнях.

У 9 пацієнтів із груп 3–7 та 7–12 років були проведені повторні оперативні втручання впродовж 1–1,5 року після першої операції. Серед пацієнтів, яким проводилися повторні операції, об'єм видалення при першій операції був різним. Тотальне видалення при першій операції було проведено у 2 пацієнтів, яким надалі проводилися повторні операції, 4 було проведено субтотальне видалення пухлини і у 3 — часткове. Післяопераційної летальності при повторних операціях не було. У переважної більшості спостережень 8 пацієнтів об'єм видалення МБМ при повторних операціях не відрізнявся від об'єму видалення при першій операції. У 1 пацієнта при повторній операції ступінь радикальності була нижче.

Показами до повторних операції були прогресуючий ріст пухлини на фоні неефективності комбінованого лікування. ТБП при повторних операціях у кожному випадку була зумовлена не тільки об'ємом повторного

оперативного втручання особливостями проведеної комбінованої терапії, а і гістологічним типом пухлини. Лікувальна тактика при продовженому рості пухлини і метастазуванні відрізнялась. При наявності множинних метастазів хворим був рекомендований курс ПТ та ХТ. При продовженому рості пухлини з наростанням вогнищевої неврологічної симптоматики та особливо виникненням вираженого гіпертензійно-гідроцефального синдрому у поєднанні із поодинокими метастазами у межах ЦНС спершу було проведено повторне видалення пухлини з наступним курсом ПТ та ПХТ.

#### **4.4. Стадіювання медулобластом мозочку у дітей**

Відповідно до чинних протоколами ведення дітей з МБМ у перші 24–72 години після операції 160 (60,1%) дітям було проведено МРТ головного мозку з контрастним посиленням, 78 (29,3%) з метою визначення радикальності хірургічного втручання [8, 16, 22, 115, 116]. За даними авторів, інтервал 24–72 години після операції для проведення МРТ головного мозку обмежений тим, що в післяопераційному періоді відбувається накопичення гемосидерину в зоні оперативного втручання і розвиток гліозу мозкової тканини, що значно ускладнює оцінку радикальності видалення пухлини. МРТ спинного мозку з контрастним посиленням в різні терміни після операції — від 24 годин до 24 днів проведено 158 (59,4%) дітей. Дослідження люмбального ліквору з метою визначення наявності пухлинних клітин в лікворі на 10–14 добу після операції — 198 (74,4%) дітям. Гістологічне дослідження пухлини було проведено усім дітям. На підставі аналізу результатів передопераційного клініко-діагностичного дослідження та оцінки інтраопераційних даних стало можливим провести стадіювання хворих за модифікованою шкалою Chang, 2002 [131, 132] з подальшою стратифікацією хворих на групи ризику із метою планування ад'ювантної терапії і прогнозування результатів лікування.



При цьому слід враховувати, що Т-компонент цієї класифікації на думку багатьох авторів не має прогностичної ролі і не може бути провідним у прогнозуванні результатів, при цьому М-компонент є найбільш важливим для розподілу хворих за групами ризику [131, 132]. Для стадіювання хворих були також враховані результати краніоспінальної МРТ і дослідження ліквору на пухлинні клітини. Для стадіювання захворювання з урахуванням наявності метастазів використовувалася модифікована шкала Chang (2002) [131, 132]. Усього в нашому дослідженні стадія M0 (відсутність метастазів) виявлялася у 240 (80,8%), зі стадією M1 (пухлинні клітини в лікворі) було у 32 (10,7%) пацієнтів, M2-3 (метастази по головному і спинному мозку) — у 25 (8,4%). М 4 стадія в нашій дослідженні не виявлялася (табл. 4.4.1 та табл. 4.4.2.).

Таблиця 4.4.1.

**Розподіл дітей з МБМ в залежності від віку та стадії за Chang (2002)**

Вікова група	T1		T2		T3a		T3b		T4		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–3 років	1	0,3	9	3,2	9	3,2*	2	0,8	6	2,2	33	9,7
3–7 років	2	0,8	13	4,7	46	16,5	23	8,3	3	1,1	97	31,4
7–12 років	1	0,3	19	6,8	46	16,5	42	15,1	8	2,8	114	41,5
12–18 років	1	0,3	10	3,6	18	6,6*	15	5,5	4	1,4	53	17,4
Всього	5	1,7	51	18,3	119	42,8	82	29,7	21	7,5	297	100

Для визначення обсягу подальшого ад'ювантного лікування на підставі даних передопераційного дослідження, інтраопераційних даних і результатів післяопераційного обстеження були виділені групи дітей з МБМ високого і стандартного ризику рецидиву пухлини та метастазування, що детально викладено в розділі 5.

**Розподіл дітей з МБМ в залежності від віку і ступеню метастазування  
за Chang (2002)**

Вікова група	M0		M1		M2		M3		M4		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–3 років	23	8,2	1	0,3	3	1,2	—	—	—	—	33	9,7
3–7 років	74	26,7	5	1,4	10	2,1	3	1,2	—	—	97	31,4
7–12 років	106	38,2	8	1,4	3	1,2	2	0,7	—	—	114	41,5
12–18 років	42	15,1	8	0,7	8	1,3	1	0,3	—	—	53	17,4
Всього	245	88,2	22	3,8	24	5,8	6	2,2	—	—	297	100

Таким чином, при аналізі результатів хірургічного лікування та топографо-анатомічних особливостей МБМ у дітей різних вікових груп можна простежити тенденцію переважання розташування МБМ у черв'яку і гемісферах мозочку у дітей раннього віку і більш часте розташування пухлин у порожнині IV шлуночка із проростанням у стовбурові структури у дітей старших вікових груп.

Виходячи з особливостей розташування МБМ визначалися особливості хірургічної тактики, при цьому використання тих чи інших доступів при видаленні медулобластом мало свої відмінності у різні періоди спостережень. Удосконалення техніки хірургічних втручань при видаленні МБМ у дітей за 2003–2014 рр. забезпечило збільшення числа пацієнтів, у яких було виконано тотальне і субтотальної видалення пухлини з 81,6% до 94,3%, зниження післяопераційної летальності із 17,6% у дітей за 1991–2002 рр. до 2,7% у дітей, які спостерігаються в 2003–2014 рр.

## РОЗДІЛ 5

### ОСОБЛИВОСТІ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ МЕДУЛОБЛАСТОМ МОЗОЧКУ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

#### 5.1. Гісто-структурні особливості медулобластом мозочку у дітей різних вікових груп

Важливим критерієм для визначення подальшого об'єму комбінованого лікування було визначення гістологічного типу МБМ.

У всіх спостереженнях гістологічний діагноз деталізований з урахуванням варіанту МБМ і виявлення типу та ступеню інвазії у навколишні структури головного мозку. У групі 0–3 роки (33 пацієнти) «класичний» варіант МБМ виявлено у 14 (42,4%) хворих, десмопластичний/нодулярний у 5 (15,1%), великоклітинний/анапластичний у 9 (27,3%) і змішаний варіант у 5 (15,1%). У групі 3–7 років (97 пацієнтів) класичний »варіант МБМ виявлено у 63 (65%) хворих, десмопластическаї у 13 (13,4%), анапластичний у 17 (17,5%) і змішаний варіант у 4 (4, 1%). У групі 7–12 років (114 пацієнтів) «класичний» варіант МБМ визначено у 86 (75,4%), десмопластичний у 17 (14,9%), анапластичний варіант у 7 (6,1%) і змішаний у 4 ( 3,5%).

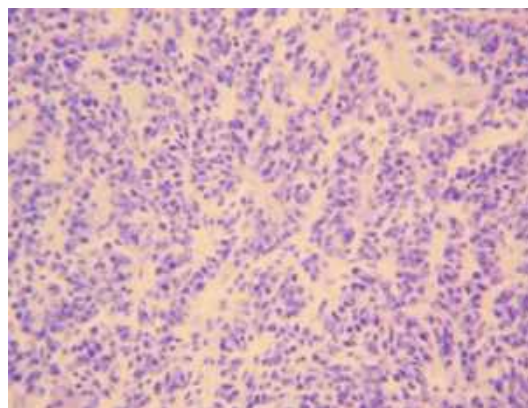
У дітей 12–18 років (53 дитини) «класичний» варіант МБМ виявлено у 45 (84,9%), десмопластичний у 4 (7,5%), анапластичний у 2 (3,7%), змішаний у 2 (3,7%).

При гістологічному аналізі пухлин враховували морфологічні ознаки загальної гістоархітектонікі, співвідношення паренхіматозного і стромального компонентів, наявності псевдорозеток Хомера-Райта, колонарних структур, блідих острівців, справжніх епендимарної розеток, формування пучкових коллонарних структур, переважання дрібних нізкодиференційованих структур, кількість мітозів, неоангіогенез і ангіопроліферація, наявність колікваційного (пор гістіолізу) та коагуляційного некрозів, ознаки та характер інвазії, лімфоцитарна інфільтрація пухлинної тканини. Встановлювали гістологічний варіант

пухлини відповідно до гістологічної класифікації 2007, оскільки клінічний матеріал був проаналізований за 1991–2014 рр. до прийняття нової класифікації ВООЗ 2016 рр. [89]. Гістологічно були визначені варіанти: класичний — 9470/3, десмопластичний — 9471/3, варіант з вираженою нодулярністю — 9471/3, великоклітинний/анапластическій — 9474/3, не відноситься ні до одного з вище зазначених (перехідний/змішаний) — 9470/3.

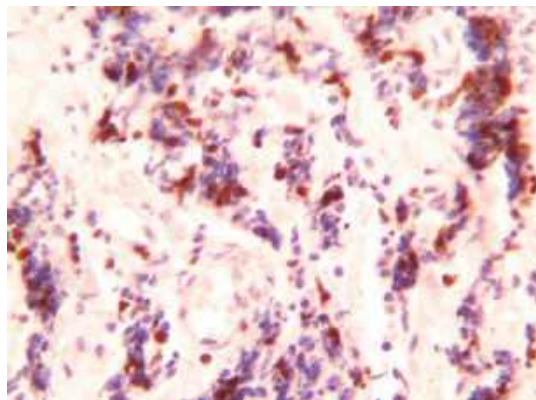
У новій редакції класифікації ВООЗ пухлин ЦНС виділені певні генетичні варіанти МБМ: WNT-activated — 9475/3, SHH-activated і TP53-mutant — 9476/3, SHH-activated і TP53-wildtype — 9471/3, non-WNT/non-SHH: group 3, group 4 — 9477/3 (класифікація ВООЗ, 2016) [3].

МБМ «класичного» типу — (34 спостережень, 17,9% з усіх проаналізованих випадків) утворені щільно розташованими дрібними гіперхромними клітинами з монофазним ядрами округлої, овальної або витягнутої форми, які містять помірну кількість хроматину. Цитоплазма цих клітин нечітка, погано фарбує, іноді виділяється один з полюсів клітини, витягнутий у формі хвоста (конусоподібні). Клітини формують солідні скупчення, серед яких визначаються псевдорозетки Хомера-Райта, які утворені ядрами пухлинних клітин, розташованих у вигляді неправильного кільця навколо безсудинного еозинофільного центру (переплетення цитоплазматических відростків) (рис.5.1.1).



**Рис. 5.1.1. Спостереження №39. МБМ «класичного» типу. псевдо- і справжні розетки, коллонарні структури. Забарвлення тіоніном, 200х.**

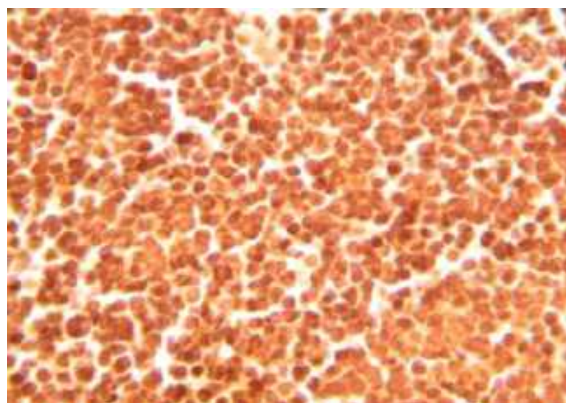
Кількість мітозів у такому варіанті МБМ незначне, некрози нехарактерні. Ангіоархітектоніка МБМ «класичного» типу характеризується помірною кількістю судин, переважно дрібного калібру, які слабо виділяються на загальному тлі оглядового гістологічного препарату і розсіяні по всій тканині пухлини, незалежно від її зони. Стінки більшості судин тонкі, просвіти не широкі, активація ендотелію не типова. Звертає на себе увагу спрощений (примітивний) тип будови судин, які утворені одним шаром ендотеліальних клітин і нагадують капіляри (рис. 5.1.2).



**Рис. 5.1.2. Спостереження №134. МБМ десмопластично/нодулярного типу. гіперплазія стромального компоненту. експресія Кі 67 (37%) забарвлення гематоксиліном, 200х.**

Десмопластичні/нодулярні МБМ — (17 спостережень, 8,9% серед усіх випадків), відрізнялися наявністю в структурі пухлини великої кількості ніжноволокнистих сполучнотканинних волокон, які мають тісний зв'язок із судинними стінками і стромальні елементами. В окремих ділянках вони розташовані пухко, оточуючи окремі комплекси пухлинних клітин, в інших місцях — формують виражені стромальні септи, пухлина при цьому може набувати дольчастої будови. Іншою характерною рисою десмопластичних/нодулярних МБМ є значна кількість вільних від волокон «блідих острівців» з менш щільним розташуванням клітин, подібних нейрочитах, у пухкому волокнистому матриксі. Клітини, які визначаються між острівцями більш поліморфні і гіперхромні. Судини мали розширений просвіт і розподіляються переважно по периферії світлих зон в волокнистій стромі.

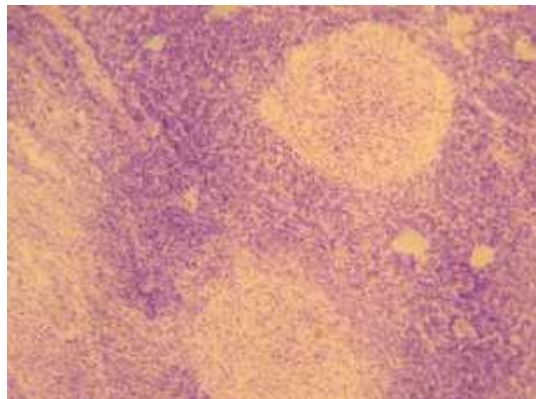
Малодиференційований великоклітинний/анапластичний варіант — склав 51 спостереження, 26,9% усіх випадків. Дані пухлини характеризувалися переважанням поліморфних клітин з різко гіперхромними потворними ядрами округлої або овальної форми, більшість з яких з незначною цитоплазмою (лімфоцитоподібних). Клітини розташовані безладно, іноді дрібні темні клітини групуються дрібними острівцями або утворюють щільні клітинні тяжі, які межують з менш щільноклетинними ділянками. Визначаються різко пікнотичні і дегенеративно змінені пухлинні елементи, переважно навколо некротичних вогнищ. Визначається досить багато клітин в стані апоптозу (кариопікноз і кариорексис). Клітини в стані мітотичного поділу — рідкісні, при цьому мітози — патологічні. Судинний малюнок невиразний, утворений судинами переважно дрібного калібру. У деяких спостереженнях МБМ такого гістотипу зустрічаються ділянки зі значно вираженим клітинним поліморфізмом, такі пухлини по клітинному складу нагадують гліобластоми. Поряд з пухлинними клітинами середньої величини з ядрами округло-овальної неправильної форми, зустрічаються великі а іноді гігантські багатоядерні клітини. У ділянках з клітинним поліморфізмом визначаються невеликі некротичні вогнища з формуванням псевдопалісадів. Судини пухлини з активацією і гіперплазією ендотелію, з вогнищами крововиливів. Для цих спостережень була характерне велика кількість мітозів (рис. 5.1.3).



**Рис. 5.1.3. Спостереження №46. МБМ анапластичного типу. Клітинний, ядерний поліморфізм, дифузно розсіяні лімфоцитоподібні клітини. Зabarвлення гематоксилином - пікрофуксином, 250х.**

МБМ із вираженою нодулярністю та змішаний тип 59 (31,2%) спостережень характеризувалися чергуванням зон зі значно вираженим клітинним поліморфізмом, і зон проліферації дрібноклітинних лімфоцитоподібних медулобластів.

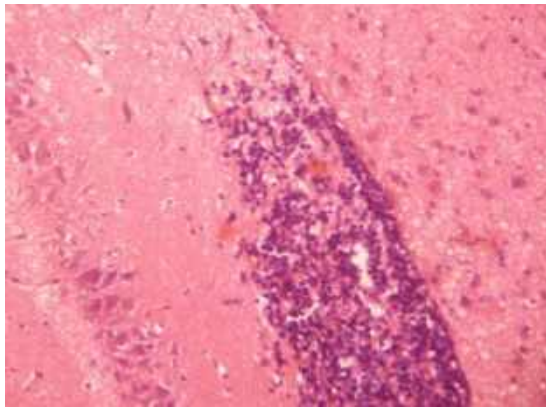
Ступінь розвитку строми також нерівномірна в результаті чого пухлина набуває вузлувату горбисту структуру і на більшому протязі має умовну межу (рис. 5.1.4).



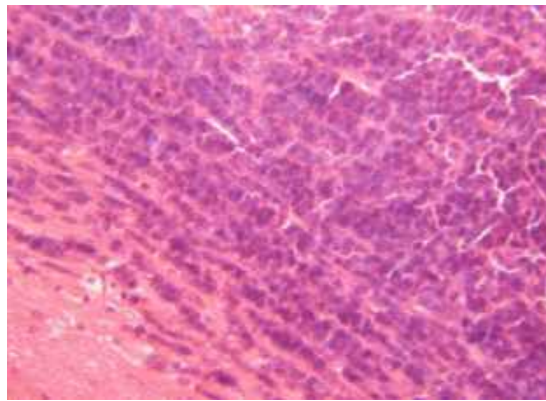
**Рис. 5.1.4. Спостереження №96. МБМ із вираженою нодулярністю. Різна клітинна щільність у різних зонах, стромальна реакція і ангіодистонія. Зabarвлення тіоніном 125х.**

Зони некрозів і геморагій підкреслюють кордон інвазії. Однак у випадках інвазії дна четвертого шлуночка глибина як правило значна до 2 мм, а тип інвазії — інтерстиціальний.

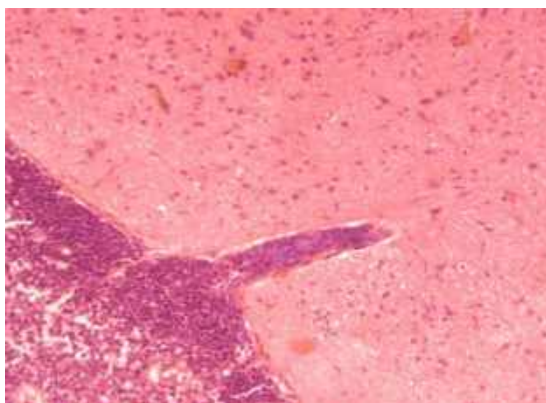
Це підтверджується і мікроскопічним дослідженням, коли виявляється, що пухлинні клітини проникають у мозкову речовину, яке оточує пухлину, на невелику глибину, або глибоке дифузне проростання (рис. 5.1.5–5.1.8).



**Рис. 5.1.5. Спостереження №77. Інвазія МБМ в товщу півкулі (область зубчастого ядра). Зabarвлення гематоксилін-еозином, 125 х.**

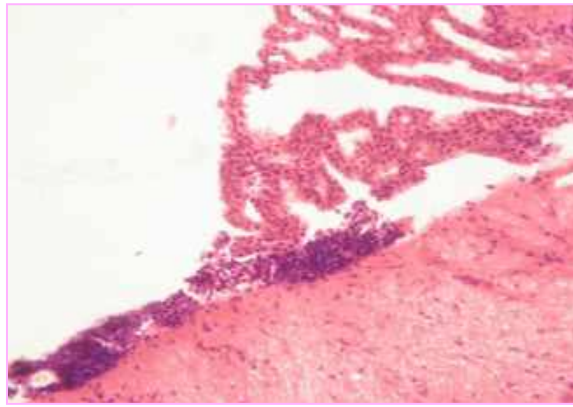


**Рис 5.1.6. Спостереження №212. Інтерстиційна інвазія МБ. Кластерна дифузна проліферація медулобластів в міжклітинних просторах. Зabarвлення гематоксилін-еозином, 200 х.**



**Рис. 5.1.7. Спостереження №12. Інвазія МБМ по м'якій мозковій оболонці і перивазальним піальним просторам. Зabarвлення гематоксилін-еозином, 125 х.**





**Рис 5.1.8. Спостереження №187. Імплантаційна інвазія МБМ в структури судинного сплетення. Забарвлення гематоксилін-еозином, 125х.**

При проростанні пухлини в м'які мозкові оболонки і структури сплетення, останні втрачають свою структурність, значно товщають з дистрофічно-дегенеративними ознаками (рис. 5.1.7).

Таким чином, тип росту усіх гістологічних варіантів МБМ — інвазивно-інфільтративний, ширина зони інфільтрації може бути більш або менш вираженою, тому межі пухлинного вузла, при візуальному макроскопічному дослідженні є нечіткими. У випадках інвазії пухлини глибина проникнення і деструкції мозкової речовини досягає 2 мм, а тип інвазії переважно — інтерстиціальний. Ця обставина робить неможливим повністю радикальне видалення пухлини цього типу новоутворень.

## **5.2. Особливості проведення комбінованого лікування медулобластом мозочку у дітей різних вікових груп у залежності від груп ризику у залежності від груп ризику**

Подальше комбіноване лікування, в тому чи іншому обсязі, отримало 266 (89,5%) дітей різних вікових груп. 126 (47,3%) дітей за 1991–2002 рр. (10 з них діти 0–3 років життя) і 140 (52,7%) за 2003–2014 рр. (15 з них 0–3 років життя).

Для визначення обсягу ад'ювантного лікування на підставі даних передопераційного дослідження, інтраопераційних даних і результатів

післяопераційного обстеження, даних гістологічного дослідження були виділені групи дітей з МБМ високого і стандартного ризику рецидиву пухлини. Так, відповідно до рекомендацій, до групи стандартного ризику були віднесені пацієнти з тотально і субтотальною видаленою пухлиною (<1,5 см<sup>2</sup>), відсутністю пухлинних клітин в лікворі, відсутністю метастазів.

До групи високого ризику були віднесені пацієнти з наявністю залишкової пухлини більше 1,5 см<sup>2</sup> у максимальному розрізі за даними післяопераційного МРТ, і/або наявністю пухлинних клітин в лікворі, і / наявністю метастазів ЦНС або поза ЦНС (M1-M4), пацієнти з великоклітинною/анапластичною МБМ і діти віком до 3 років. Так, з огляду на всі вищезазначані критерії стратифікації за групами ризику, до групи високого ризику з 126 дітей за 1991–2002 рр. було віднесено 82 (65,1%) дітей (з них 10 дітей перших 3 років життя), до групи стандартного ризику 44 (34,9%) дітей. До групи високого ризику з 140 дітей за 2003–2014 рр. було віднесено 86 (61,4%) дітей (з них 15 дітей перших 3 років життя), до групи стандартного ризику 54 (38,6 %) дітей. Розподіл дітей в залежності від групи ризику і періоду спостереження представлено в табл. 5.2.1.

Таблиця 5.2.1

#### Розподіл дітей в залежності від групи ризику і періоду спостереження

Вік дітей	Стандартний ризик				Високий ризик				Всього	
	1991–2002 рр.		2003–2014 рр.		1991–2002 рр.		2003–2014 рр.		1991–2014 рр.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–3 року	—	—	—	—	10	3,7	15	5,6	25	9,4
3–7 років	14	5,5	19	7,1	24	9,2	29	10,9	86	32,3
7–12 років	20	7,5	25	9,4	33	12,4	29	10,9	107	40,2
12–18 років	10	3,7	10	3,7	15	5,6	13	4,9	48	18
Всього	44	16,7	54	20,5	82	30,8	86	30,7	266	100
Всього за групами ризику	99		37,2		167		62,8			

Комбіноване лікування МБМ після хірургічного лікування проводилося відповідно до протоколів ПТ і ХТ, затвердженими наказом МОЗ України №649 від 28.09.2009 р «Про затвердження клінічних протоколів лікування дітей з солідними новоутвореннями».

У дітей старше 3 років протокол комбінованого лікування включав в себе в залежності від періоду спостереження ПХТ і опромінення всього аксиса по протоколам НІТ-91, НІТ-2000, Р-НІТ 2000-BIS4, РВ/02-04, SKK'92-00.

Діти у віці до 3 років отримували ад'ювантну терапію за протоколом МЕТ-НІТ 2000-BIS4. Найбільш часто у хворих 1999–2002 рр. спостереження застосовувалися наступні протоколи ад'ювантної терапії:

- **НІТ-SKK-92**, який складається з 3 елементів, які чергуються між собою з інтервалом 1–2 тижні. Три елементи повторюються тричі (3 цикли). Після закінчення ХТ проводилася МРТ головного та спинного мозку і оцінка відповіді на терапію. При збереженні повної відповіді терапію завершували. При наявності залишкової пухлини після перших 3 циклів ХТ у хворі старше 18 місяців отримували ПТ (КСО 24 Гр, ЗЧЯ 54,6 Гр), з подальшими 4 блоками підтримуючої ПХТ. У хворих молодше 18 місяців при збереженні залишкової пухлини проводились блоки підтримуючої ПХТ до досягнення віку старше 18 місяців. При можливості у хворих із залишковою пухлиною виконували резекцію пухлини.

- **НІТ-SKK-2000**, який передбачає, крім 3 циклів ПХТ проведення додатково двох блоків без введення високодозової метотрексату. При наявності резидуальної пухлини після 3 блоків ПХТ у пацієнтів старше 18 місяців проводилася ЛТ в скороченій дозі 23,4 Гр на КСВ і 54-55 Гр на ложі пухлини з подальшим проведенням 4 циклів підтримуючої терапії.

- **CWS 96**: згідно з яким ПХТ проводилася для пацієнтів високої групи ризику. 9–12 блоків: I2VA (іфосфамід 3 г/м<sup>2</sup> 1–2 дні, вінкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> 1, 8, 15 дні, адриамицин 40 мг/м<sup>2</sup> 1–2 д.), VAIA (іфосфамід 3 г/м<sup>2</sup> 1–2 дні, вінкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> 1, 8, 15 дні, актиноміцин 1,5 мг/м<sup>2</sup> 1 д.), VA (вінкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> 1, 8, 15, 22 дні, актиноміцин 1,5 мг/м<sup>2</sup> 1 д.). Перед кожним блоком ПХТ

виконується Ендоліумбально введення хіміопрепаратів: метотрексат 8–12 мг, преднізолон 6–10 мг, цитозар 20–30 мг. Потім проводиться ПТ в стандартному режимі: КСВ + локально (35 + 55–60 Гр), потім 7 циклів VAC (без ендоліумбального введення) за схемою (вінкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> 1, 8, 15, 22 дні, актиноміцин 1,5 мг/м<sup>2</sup> 1 д, циклофосфан 20 мг/кг 1 д).

У дітей за 2002–2014 рр. переважно використовувався НІТ-2000, Р-НІТ 2000-BIS4.

ПТ була проведена 191 (71,8%) дітям, у тому числі 8 (3%) пацієнтам 0–3 років життя після хірургічного видалення пухлини. ХТ була проведена 128 (48,1%) дітям, у тому числі 14 (5,3%) пацієнтам 0–3 років життя.

За даними катамнеза тільки 103 (38,7%)! дітей пройшли курс як ПТ, так і ХТ в різних обсягах після хірургічного видалення МБМ, у тому числі 5 (1,8%) дітей 0–3 років життя.

### **5.3. Особливості проведення променевої терапії у дітей із медулобластомами мозочку**

З 266 обстежених нами хворих за період 1991–2014 ПТ отримали 191(71,8%) пацієнта. Метою проведення ПТ було посилення локального і системного контролю за пухлиною в межах ЦНС, що дозволяє збільшити, за даними літератури, імовірність життя дітей з МБМ. Конвенційне опромінення всього усього головного мозку і хребетного каналу (нижня межа на рівні хребця S3 — КСО із додатковим опроміненням ЗЧЯ (буст) починалося відповідно до протоколів не пізніше 28 дня після операції. Загальносоматичними та лабораторними критеріями початку ПТ був функціональний стан за шкалою Карновського/Ланського  $\geq 30$ , рівень гранулоцитів  $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитів  $> 100 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобіну  $> 70 \text{ г/л}$ .

З 126 дітей, які спостерігаються в 1991–2002 році ПТ отримали 89 (70,6%) дітей. З них 34 (38,2%) мали стандартний ризик, а 55 (61,8%) високий ризик рецидиву МБМ.

З 140 дітей за 2003–2014 рр. 102 (72,8%) дитини отримали ПТ як без ХТ так і в поєднанні з ХТ. Так, із числа дітей, які спостерігалися у 2003 – 2014 рр. і лікувалися за протоколом НІТ-2000 — 36 (25,7%) дітям стандартного ризику ПТ проводилася у режимі КСО (23,4Гр) + буст на ЗЧЯ до 54,0Гр.

Особливість протоколу полягала у використанні КСО в дозі 1,8 Гр по 5 разів на тиждень — до досягнення кумулятивної дози 23,4 Гр; опромінення ЗЧЯ в дозі 1,8 Гр проводилося по 5 разів на тиждень до досягнення кумулятивної дози 54,0–56 Гр.

58 (41,4%) дітям високого ризику ПТ проводилася в режимі КСО (36,0 Гр) + буст на ЗЧЯ до 54,0 Гр. Особливість протоколу мала на увазі КСВ в дозі 1,8 Гр по 5 разів на тиждень — до досягнення кумулятивної дози 36,0 Гр (при М1 стадії і 36–39 Гр при М2-М3 стадії); опромінення ЗЧЯ в дозі 1,8 Гр проводилося по 5 разів на тиждень до досягнення кумулятивної дози 54,0–56 Гр.

Відповідно до рекомендацій [16, 22] 8 (5,7%) дітям з високою групи ризику без метастазів КСО проводилося як і при стандартному ризик до досягнення дози 23,4 Гр. (Додаток Г).

#### **5.4. Особливості проведення хіміотерапії у дітей з медулобластомами мозочку**

ХТ як важлива складова частина протоколів комбінованого лікування МБМ була проведена у 128 (48,1%) хворого: 46 (35,9%) хворих за 1991–2002 рр. і у 82 (64,1%) хворих — 2003–2014 рр. Загальними критеріями, що дозволяли проводити ХТ були: функціональний стан за шкалою Карновського/Ланського  $\geq 30$ , рівень гранулоцитів  $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитів  $> 100 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобіну  $> 70 \text{ г/л}$ .

Так, ХТ в лікуванні МБМ проводилася в різних обсягах в різних вікових групах і групах ризику: під час проведення ПТ, як базова, як підтримуюча і як високодозова ХТ (Додаток Г).

Під час проведення ХТ проводилося введення вінкристину 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимально 2 мг 1 раз на тиждень). Базова ХТ ділилася на наступні блоки:

1 блок (метотриксат 12 мг інтравентрикулярно 1 день під час проведення 1–3 циклів; циклофосфамід 800 мг/м<sup>2</sup> в день 1-годинна інфузія на 1, 2, 3 день, місцева 750 мг/м<sup>2</sup> 24-годинна інфузія, 1–4 день ; вінкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в / болюсно (максимально 2 мг) в 1. 1 блок проводиться на 2, 12, 21, 30, 36 тижнях лікування.

2 блок (метотриксат 12 мг інтравентрикулярно 1 день під час проведення 1–3 циклів; метотриксат 5 г/м<sup>2</sup> в день 24-годинна інфузія, кальцію фолінат 15 мг/м<sup>2</sup> в / болюсно 6 разів з інтервалом 6 годин 42 години; вінкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в / болюсно (максимально 2 мг) в 1 день. 2 блок проводиться на 5, 14, 23 тижнях лікування і повтором на 7, 16, 25 тижнях. 3 блок (метотриксат 12 мг інтравентрикулярно 1 день під час проведення 1–3 циклів; карбоплатин 200 мг/м<sup>2</sup> в день 1-годинна інфузія на 1, 2, 3 день, етопозид (фосфат) 150 м/м<sup>2</sup> 30-хвилинна інфузія на 1, 2, 3 день). 3 блок проводиться на 9, 18, 27, 33, 39 тижнях лікування.

Підтримуюча ХТ проводилася через 6 тижнів після проведення ПТ. Блок підтримуючої терапії складався, відповідно до протоколу [16, 22], ломустин (CCNU) 75 мг/м<sup>2</sup> (peros) в перший день; цисплатин (Cisplatin) 70 мг/м<sup>2</sup> 6-годинний інфузією в перший день; вінкристин (VCR) 1,5 мг/м<sup>2</sup> в / в болюсно (максимально 2 мг) в 1, 8, 15 дні. Наступний блок починався на 42 день попереднього блоку.

Всього проводять 8 блоків у дітей старше 4 років і 3 блоки у дітей до 4 років. Відповідно до протоколу, в разі наявності вираженого токсичного ефекту від застосування цисплатину, його замінюють на карбоплатин (400 мг/м<sup>2</sup> 6-годинний інфузією в 1 день). Цей блок виконується на 9, 18, 27, 33, 39 тижні після операції.

У випадках наявності метастазів у дітей старше 4 років підтримуюча ХТ в кількості 4 блоків проводилася після 2 циклів базової ХТ і повного курсу ЛТ. Високодозна ПХТ показана у випадках наявності М2-М3 стадії,

рецидиву МБМ і полягає у проведенні 4 курсів ХТ, включаючи високі дози циклофосфаміду, а також цисплатини і вінкрестину з подальшою підтримкою периферичними стовбуровими клітинами.

У пацієнтів як високого так і стандартного ризику проводився забір периферичних стовбурових клітин з кісткового мозку до або після закінчення ПТ, в окремих випадках після першого або наступних курсом ХТ відповідно до загальноприйнятих методик [16, 22]. У 15 пацієнтів старше 3 років було проведено ендолюмбальне введення *метотрексату* у дозі 10–12,5 мг/м<sup>2</sup> препарат вводили тричі, через 3–4 дні.

Перевагами даного методу введенні хіміопрепарату є збільшення його концентрації у лікворі і поєднання даного введення з наступним КСО є одним із методів профілактики спінальних метастазів. його з Хворі переносили цю процедуру задовільно.

У 22 пацієнтів метотрексат був введений через попередньо встановлений у нейрохірургічному віддаленні резервуар Оттауа. Статистично значущого підвищення показників виживання у пацієнтів, яким було проведено введення метотрексату ендолюмбально чи через резервуар Оттауа не було виявлено.

### **5.5. Особливості комбінованого лікування медулобластом мозочку у дітей віком до 3 років**

Для дітей у віці до 3 років із МБМ без метастазів, використовувалася схема Р-НІТ 2000-BIS4. У післяопераційному періоді пацієнти отримували 3 циклу SKK-хіміотерапії без опромінення.

Пацієнти молодшого віку без залишкової пухлини, метастазів і рецидиву після 3 циклів SKK-хіміотерапії додатково отримували 2 модифікованих циклу базової ХТ.

При недостатньому ефекті (залишкова пухлина, продовжений ріст) після 3 циклів ХТ можливим було раннє проведення ПТ. Дітям старше 18

місяців, у яких після 3 SKK-циклів на МРТ/КТ визначалася залишкова пухлина, проводилася повторна операція, потім ПТ звичайним способом зниженою краніоспінальною дозою і подальшою підтримуючою ХТ 4 блоки.

Пацієнти молодше 18 місяців із залишковою пухлиною після 3 циклів ХТ отримували додатково підтримує ХТ до досягнення ними 18 місяців перед до проведенням ПТ.

Дітям 0–3 років з МБМ в стадії М1-4 лікування проводилося за протоколом МЕТ-НІТ 2000-BIS4 і НІТ-SKK-92/2000 з інтравентрикулярного введенням метотрексату через резервуар Омтауа.

Пацієнти отримували 2 блоки карбоплатина/етопозиду у вигляді 96-і годинної інфузії в поєднанні з метатриксатом (4 дні інфузія і 20 днів перерва) і в подальшому з повтором у вигляді 1 блоку через 24 дні.

При наявності ефекту проводилася подвійна високодозова (мегадозова) ХТ з карбоплатином/етопозидом і тіотерою/циклофосфаном з подальшою трансплантацією периферичних стовбурових клітин.

Лише ті пацієнти, у яких був відсутній ефект або після високодозової ХТ не була досягнута повна ремісія, отримували опромінення звичайним способом зниженою краніоспінальною дозою, при цьому залишки пухлини опромінювалися локально збільшеною дозою.

З 27 дітей перших 3 років ПТ пройшли 2 (7,4%) дітей, ХТ 14 (51,8%) і 5 (18,5%) пацієнтів пройшли ПТ та ХТ. Таким чином, 21 (77,7%) дитини 0–3 років отримали ад'ювантну терапію в різному обсязі.

У 9 (33,3%) спостереженнях продовжений ріст і/або метастазування виникли після ад'ювантної терапії.

Розподіл дітей в залежності від обсягу лікування і віку за 1991–2002 рр. спостереження представлено в табл. 5.5.1.



**Розподіл дітей із МБМ в залежності від об'єму ад'ювантного лікування і віком упродовж 1991–2002 рр. спостереження**

Вид лікування	Вік									
	0–3 року		3–7 років		7–12 років		12–18 років		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хірургія	4	3,2	11	8,8	16	12,8	2	1,6	33	26,2
ПТ	1	0,8	10	7,9	17	13,5	16	12,7	44	34,9
ХТ	3	2,4	3	2,4	3	2,4	2	1,6	11	8,7
Хірургія+ПТ+ +ХТ	2	1,6	11	8,7	14	11,1	11	8,7	38	30,2
Всього	10	7,9	38	30,1	53	42,1	25	19,8	126	100
МБВ					18 місяців					

У 140 дітей за 2003–2014 рр. відзначається збільшення числа дітей, у яких ад'ювантна терапія була проведена в повному об'ємі, що зумовило збільшення МБВ до 24 місяців (детальний аналіз зміни МБМ у різних вікових групах в залежності від об'єму лікування представлено у Розділі 6.). Розподіл дітей в залежності від об'єму лікування і віковою групою за 2003–2014 рр. представлено в табл. 5.5.2.

Таблиця 5.5.2

**Розподіл дітей у залежності від обсягу ад'вантного лікування і віком дітей за 2003–2014 рр. спостереження**

Вид лікування	Вік									
	0–3 року		3–7 років		7–12 років		12–18 років		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хірургія	4	2,8	1	0,7	3	2,1	2	1,4	10	7,1
ПТ	2	1,4	8	5,7	8	5,7	7	5,7	25	17,9
ХТ	6	4,3	6	4,3	8	5,7	4	2,8	24	17,2
Хірургія+ПТ+Т	3	2,1	25	17,9	30	21,4	23	16,4	81	57,8
Всього	15	10,7	48	34,3	54	38,6	23	16,4	140	100
МБВ					36 місяців					

Таким чином, ПТ і ХТ як наступний етап хірургічного лікування МБМ у дітей був важливим фактором збільшення періоду БРВ і ЗТЖ у дітей усіх вікових груп. Використання різних протоколів лікування та неповні катамнестичні дані не дають у повному об'ємі можливості проаналізувати результати, в тому числі ускладнення даного лікування. Однак, в усіх вікових групах відзначалося збільшення МБВ ЗТЖ у дітей, які отримали ад'ювантну терапію у повному об'ємі. Якість життя не завжди корелювала з показниками виживання і значною мірою залежала від віку дитини на момент проведення комбінованого лікування. Детальний аналіз змін показників тривалості та якості життя у дітей різних вікових груп у залежності від об'єму лікування представлено у Розділі 6.

## РОЗДІЛ 6

### РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ МЕДУЛОБЛАСТОМ МОЗОЧКУ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Аналіз результатів комбінованого лікування МБМ у дітей різних вікових груп було проведено з визначенням показників тривалості безрецидивного та загального виживання пацієнтів, а також оцінкою функціонального стану пацієнтів згідно зі шкалами Карновського/Ланського та Ю.О. Орлова, а також неврологічного статусу, ступеню ендокринних, отоневрологічних порушень тощо [182—184]. Результати дисертаційного дослідження виявили залежність даних показників від об'єму хірургічного та комбінованого лікування, гістологічного типу пухлини, наявності чи відсутності метастазів до операції та у післяопераційному періоді, віку дитини тощо.

Із 297 проаналізованих нами хворих із МБМ впродовж 30 днів після операції померла 31 (10,4%) дитина, із них 27 дітей були за 1991–2002 рр. спостереження. При аналізі кількості дітей, які померли впродовж 30 днів після операції, виявлено, що із групи 0–3 роки померло 6 дітей за 1991–2002 рр., що склало 18,2% від усіх дітей даної вікової групи. Із групи 3–7 років померло 10 дітей (8 із них за 1991–2002 рр.), що склало 10% від усіх дітей даної групи і 15 дітей склали пацієнти 7–12 років (14 із яких за 1991–2002 рр.), що склало 13,1% пацієнтів даної вікової групи. Серед дітей, які померли в перший місяць після операції не було пацієнтів 12–18 років. Серед дітей старше 3 років за 2003–2014 рр. показник летальності склав в залежності від вікової групи від 0,7 до 3,7% ( $p < 0,05$ ).

У 266 дітей, які виписалися вдалося простежити катамнез понад 1 місяць, однак, він, на жаль, не є повним, внаслідок незадовільної комунікації дитячих нейрохірургів та онкологів за місцем проживання. Середня тривалість катамнезу склала два роки (від 1 місяця до 10 років).

Катамнез до 1 року простежено у 231 (86,8%) хворих, від 1 до 3 — у 168 (63,1%), від 3 до 5 у 38 (14,3%) пацієнтів і понад 5 років у 25 (10%). Відповідно до рекомендацій після проведення курсу комбінованого лікування, що включало в себе хірургічне лікування, ПТ та/чи ХТ було показано проведення МРТ головного та спинного мозку з контрастним посиленням консультацією онколога кожні 3 місяці впродовж 2 років, потім кожні 6 місяців протягом 3 років, потім 1 раз на рік. Щорічні консультації невролога, ендокринолога, оториноларинголога з проведенням аудіограми та оцінкою ступеня ототоксичності.

У віддаленому періоді огляд невролога проведено у 258 (97,3%) із 266 хворих. До операції атаксія була виявлена у 189 (84%) хворих, яка регресувала лише у 24 хворих у післяопераційному періоді і у 35 дітей в віддаленому. У решти 130 (68,7%) хворих атактичні порушення залишилися без позитивної динаміки. До операції бульбарні порушення були у 13 хворих і у 11 швидко регресували після операції за рахунок декомпресії стовбура мозку. Бульбарні симптоми з'явилися у післяопераційному у 3 хворих і у 2 — у віддаленому періоді. Недостатність VII черепного нерва виявлялася у 9 хворих до операції та у 8 з них швидко регресувала у післяопераційному періоді.

Після хірургічного втручання парез лицьової мускулатури виник у 12 хворих, у 11 із них симптоматика в подальшому залишилася без позитивної динаміки. Пірамідні порушення різного ступеня вираженості з'явилися після операції у 21 пацієнта і поступово регресували у 19 з них. У наших спостереженнях було виявлено поєднання грубої пірамідної симптоматика із симптомами ураження стовбура мозку: появою недостатності VII черепного нерва, наростанням або появою бульбарної симптоматики, епісиндрому тощо. У проаналізованих нами хворих доопераційна неврологічна симптоматика регресувала у більшості хворих після видалення пухлини, в той час як неврологічні симптоми, які з'явилися внаслідок хірургічного втручання утримувалися тривалий період.

Дослідження ендокринної функції було проведено у 112 (42,1%) переважно дітей старше 3 років і включало в себе антропометричну оцінку з розрахунком індексу маси тіла, швидкості росту, оцінку статевого дозрівання за Таннером, ультразвукове дослідження щитоподібної залози, малого тазу. Лабораторні дослідження у переважній більшості обстежених ендокринологом дітей старше 7 років включали визначення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільного Т4 (тироксину), кортизолу, пролактину, лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів, статевих стероїдів (естрадіолу, тестостерону, вільного тестостерону), контролюється функція надниркових залоз. Ендокринні розлади у вигляді затримки росту і статевого розвитку відзначено у 78 (29,3%) дітей перших трьох вікових груп.

За даними катамнезу, отоневрологічне обстеження у віддаленому періоді, було проведено у 131 (49,2%) пацієнта, із них при 85 дітей проходили лікування за протоколом НІТ-2000 (всього за цим протоколом було проліковано 99 пацієнтів) і 46 пацієнтів за 1991–2002 рр., що проходили лікування за іншими протоколами. У 78 (30%) пацієнтів виявлено нейросенсорну приглухуватість різного ступеня вираженості. У 47 пацієнта двостороння і у 31 пацієнта одностороння справа I ступеня. Із 47 пацієнтів із двосторонньою нейросенсорною приглухуватістю у 26 пацієнтів виявлено порушення I ступеня, у 10 — II ступеня, у 8 пацієнтів виявлялася двостороння нейросенсорна приглухуватість III ступеня вираженості. У 3 пацієнтів виявлялася приглухуватість різного ступеня вираженості на різні вуха.

Таким чином виявлено, що у 1/3 дітей після комбінованого лікування МБМ розвивається нейросенсорна приглухуватість, що можна пояснити впливом препаратів цисплатини і ПТ на внутрішні і зовнішні волоскові клітини равлики.

При цьому слід зазначити, що з 11 дітей 0–3 років, які отримали ад'ювантну терапію в різному об'ємі у 8 (72,7%) визначалися проблеми зі слухом.

Нейропсихологічне обстеження у віддаленому періоді проведено у 112 із 266 дітей, у яких простежено катамнез. Когнітивні та психічні розлади різного ступеню вираженості виявлено в усіх хворих. Затримка психічного розвитку виявлена у 6 пацієнтів 0–3 років із 11 дітей, які отримували різні об'єми ад'ювантної терапії. Порушення праксису виявлено у 100 (90,2%) випадках, порушення зорового гнозису — 67 (60%), порушення конструктивної діяльності відзначалися у 65 (58%) дітей, порушення мови — у 56 (50%), зниження пам'яті — у 41 (45%) дітей, порушення мислення — у 37 (42%), зниження уваги — у 44 (40%) пацієнтів, зниження активності — 42 (38%).

Катамнез до 1 року простежено у 231 (86,8%) хворих, 1–3 роки — у 168 (63,1%), 3–5 років — у 38 (14,3%) і понад 5 років у 25 (10%) пацієнтів. За даними контрольних оглядів у періоді до одного року після операції простежено 21 летальний випадок. Так, у 16 спостереженнях причиною смерті було метастазування пухлини через 4 місяці — 1 рік після первинної госпіталізації, у 3 — менінгоенцефаліт, який через був виявлений через 2 місяці після видалення пухлини і в 2 випадках, причиною смерті була дисфункція лікворошунтуючої системи.

Причини летальності у більш пізніх періодах катамнестичного спостереження чітко проаналізувати не вдалося, серед 35 відомих випадків основною причиною смерті було прогресування основного захворювання на фоні неефективного комбінованого лікування.

Продовжений ріст або метастазування МБМ відзначено у різні періоди спостереження (переважного у перші 3 роки) у 99 (37,2%) хворих із відомим катамнезом, з них у 68 відзначався продовжений ріст у зоні операції і у 31 дітей сформувалися метастази в межах шлуночкової системи головного та спинного мозку.

При цьому, метастазування спостерігалось у 8 випадках після проведення курсу ПТ і в 9 — після курсу ХТ. У перші 3 роки спостереження відзначено 68% продовженого росту або метастазування, при цьому у

більшості випадків протягом 1 року спостереження. Безрецидивний період склав в середньому  $35,2 \pm 2,8$  місяця (від 2 до 268 місяців).

За даними літератури, при локальних рецидивах і солітарних метастазах може бути показана повторна операція, але резекція рецидиву МБМ не може дати тривалої ремісії [134]. У окремих випадках ефективним може бути локальне або інтерстиційне опромінення [136, 137]. При рецидивах МБМ також ефективна високодозова ПХТ, схема якої відображена у розділі 5.

Повторні операції були виконані у 9 хворих старше 3 років через 1–1,5 років після першого видалення і були зумовлені рецидивом пухлини на фоні неефективного комбінованого лікування, у дітей із груп 3–7 і 7–12 років з великоклітинною/анапластичною та з підвищеною нодулярністю і змішаним гістологічними типами МБМ за умов «негативної» відповіді на ад'ювантну терапію. Повторне хірургічне втручання проводилося у середньому через  $9,8 \pm 1,4$  місяці після первинного субтотального та часткового видалення пухлини.

Усі інші 59 хворих із рецидивом МБМ були направлені на лікування до онколога, для вирішення питання про продовження ад'ювантної терапії. У 23 спостереженнях, відзначалася «позитивна» відповідь на проведену ХТ, при проведенні МРТ досліджень рецидиву МБМ не виявлено.

У інших 41 випадку простежити результати лікування не вдалося. Одними із найбільш об'єктивних показників ефективності комбінованого лікування МБМ є визначення тривалості загального і берецидивного виживання із використанням методу Каплан-Мейера.

ЗТЖ визначалася від дати первинної операції з приводу видалення пухлини до моменту останнього контакту із пацієнтом або його смерті.

Виживання без прогресування (безрецидивне виживання) визначалося від дати первинної операції з приводу видалення пухлини до моменту прогресування захворювання (рецидиву) або смерті пацієнта, або ж до останнього обстеження при відсутності рецидиву.

Для узагальнення показників виживання також використовувалися усереднені показники — МБВ та медіана тривалості життя (медіана загального виживання (МЗВ)).

При аналізі результатів даного дослідження вдалося простежити залежність об'єму хірургічного втручання на показники виживання хворих різних вікових груп.

Так, діти 0–3 років і 3–7 років обох періодів спостереження мали найгіршу МБВ. Так, при частковому видаленні медулобластом МБВ не перевищувала 12 міс., а при субтотальному і тотальному 24 місяці. На рис. 6.1. представлено МБВ у дітей 3–7 років за 2003–2014 рр.

Низькі показники виживання у даних вікових групах в обох періодах спостереження, незважаючи на удосконалення техніки хірургічних втручань та оптимізацію схем ад'ювантної терапії може пояснюватися переважанням у даному віковому періоді «класичного» та великоклітинного/анапластичного гістологічного типів МБМ та більш високою «агресивністю» пухлини.

На думку авторів у дітей молодшого віку має бути застосована більш «агресивна» хірургічна тактика, враховуючи менші можливості у проведенні ПТ та ХТ в подальшому, хоча, це твердження потребує подальшого вивчення [2, 4].

У групі 7–12 років результати вийшли неоднозначними, так у хворих за 1991–2002 рр. спостереження МБМ при частковому видаленні МБМ була 18 місяців, при тотальному і субтотальному видаленні 24 місяці, а за 2003–2014 рр. спостережень при субтотальному видаленні визначилися найгірші результати до 24 місяців, тоді як при тотальному і частковому показник був на рівні 36 місяців, що вимагає додаткового вивчення (рис. 6.1, 6.2.).



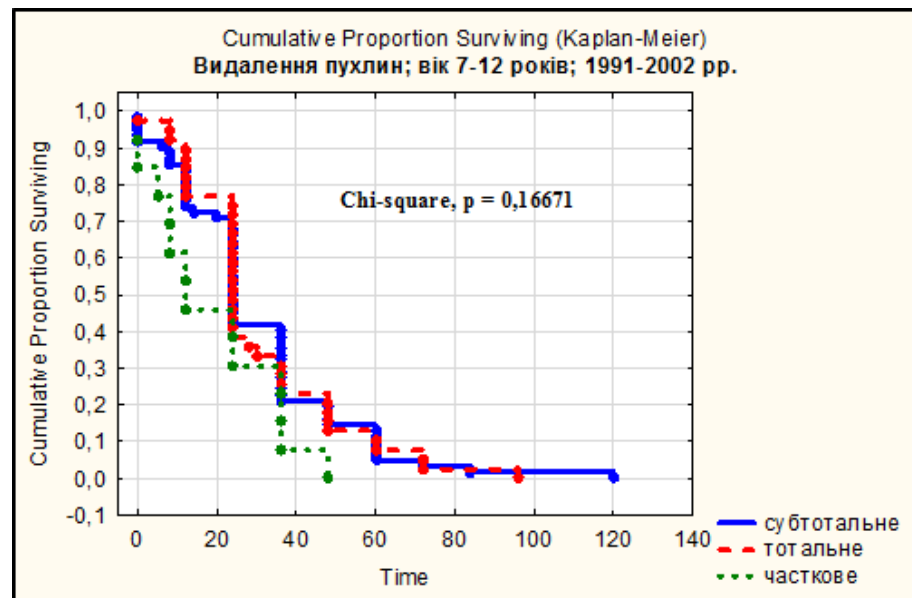


Рис. 6.1. МБВ у залежності від радикальності видалення МБМ у дітей 7-12 років за 1991-2002 рр.

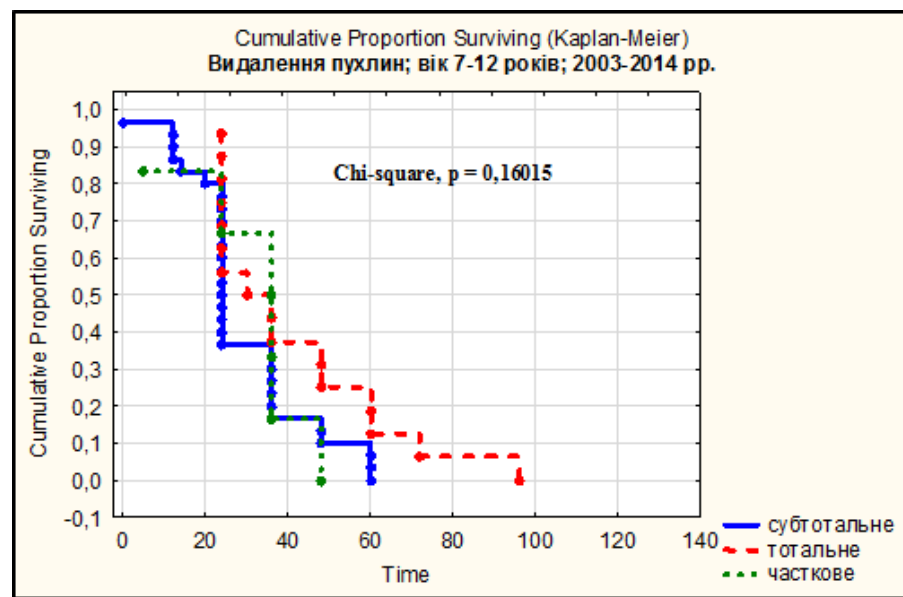


Рис. 6.2. МБВ у залежності від радикальності видалення МБМ у дітей 7-12 років за 2003-2014 рр.

Найкращі показники МБМ відзначалися у групі 12–18 років, за 1991–2002 рр. при тотальному і субтотальному видаленні МБМ показник становив 24 місяці, а за 2003–2014 рр. — 36 місяців, що ймовірно є результатом підвищення радикальності оперативних втручань, більш повним охопленням ад'ювантною терапією пацієнтів даної групи та переважанням менш

«агресивних» десмопластично/нодулярного та «класичного» гістологічних типів у даному віковому періоді.

Таким чином, об'єм видаленої пухлини та розмір резидуального фрагмента розцінюється як один з прогностичних факторів у дітей із МБМ. Проведений аналіз показників виживання в залежності від об'єму видалення пухлини встановив, що підвищення радикальності видалення пухлини є істотним чинником збільшення ЗТЖ тривалості БРВ та показників летальності (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Кореляція між радикальністю видалення МБМ у дітей у різні періоди спостережень і МБВ**

Ступінь радикальності	1991–2002 рр. (n=153)		2003–2014 рр. (n=144)	
	абс.	%	абс.	%
Тотальне видалення	48	31,3	56	38,8
Субтотальне видалення	77	50,3	80	55,5
Часткове видалення і біопсія пухлини	28	18,4	8	5,7*
Післяопераційна летальність	27	17,6	4	2,7*
МБВ (за Каплан-Мейером) міс.	18		36	

*Примітка.* \* — статистично значуща відмінність при порівнянні кількості хворих, яким виконано часткове видалення МБМ та біопсію пухлини та рівень післяопераційної летальності ( $p < 0,001$ ).

При аналізі результатів хірургічного лікування МБМ у дітей різних вікових груп і оцінки впливу ступеня радикальності видалення пухлини на показники виживання хворих різних вікових груп важливим показником є також зміна динаміки індексу Карновського/Ланського (ІК/ІЛ) відповідно до шкали Карновського/Ланського як показника функціонального стану пацієнтів [182, 183]. Так, у доопераційному періоді у 30% пацієнтів ІК/ІЛ становив 60–70 балів і вище, у 50% — 50–60 балів, у 18% — 30–40 балів і в 2% дітей у важкому

стані — 20–30 балів. Після операції ІК/ІЛ складав 50–60 балів був у більшості пацієнтів (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

**Оцінка стан хворих за шкалою Карновського/Ланського  
до і після хірургічного лікування**

Оцінка функ.стану (ІК/ІЛ), (бали)	При госпіталізації (n=297)		Радикальність операції					
			Тотальне видалення (n=104)		Субтотальне видалення (n=157)		Часткове видалення або біопсія (n=36)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
60–70 і вище	91	30,7	17	16,2	25	14,3	3	8,2
50–60	148	49,8	71	68,2	105	67,1	18	51,2
30–40	53	17,8	16	15,4	26	16,7	12	32,4
менше 30	5	1,7	—	—	1	0,3	3	8,2

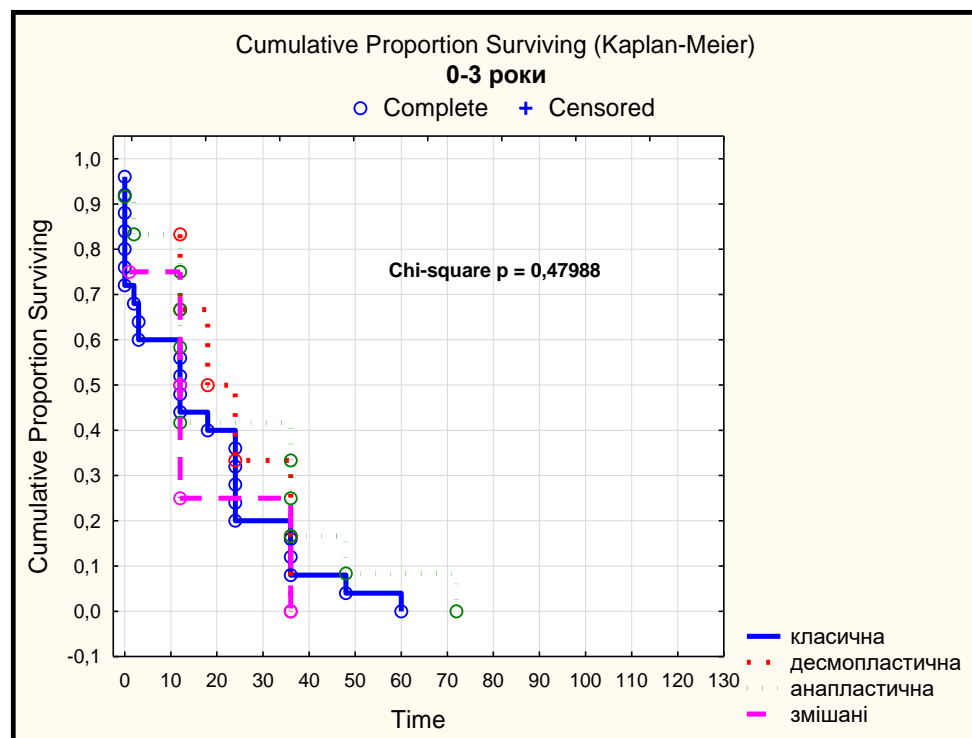
Таким чином, гарний та задовільний функціональний стан з ІК/ІЛ 60–70 балів і вище спостерігалось переважно у дітей після тотального і субтотального видалення пухлини. ІК/ІЛ менше 30 балів зустрічався тільки у дітей перших 3 років життя. При цьому із 5 дітей з ІК/ІЛ менше 30 балів до операції 4 померло в ранньому післяопераційному періоді. Початковий гарний функціональний стан сприяв більш високому ІК/ІЛ у післяопераційному періоді і відповідно більш високими показниками виживання у віддаленому періоді. Найбільш чіткий вплив вихідного рівня ІК/ІЛ на МБВ було у дітей 3–7 років — 18 місяців при початковому ІК/ІЛ 50–60 балів і 24 місяці при вихідному рівні 60–70 балів і вище.

При аналізі результатів лікування дітей усіх вікових груп в залежності від гістологічного типу пухлини можна простежити загальну тенденцію і вікові особливості у різних групах спостереження. Так, при великоклітинному/анапластичному та з підвищеною нодулярністю/змішаному типах МБМ МБВ склала 15 і 12 місяців відповідно,

тоді як при «класичній» — 24 місяці, а при десмопластичному/нодулярному типі — 36 місяців (рис. 6.3.).

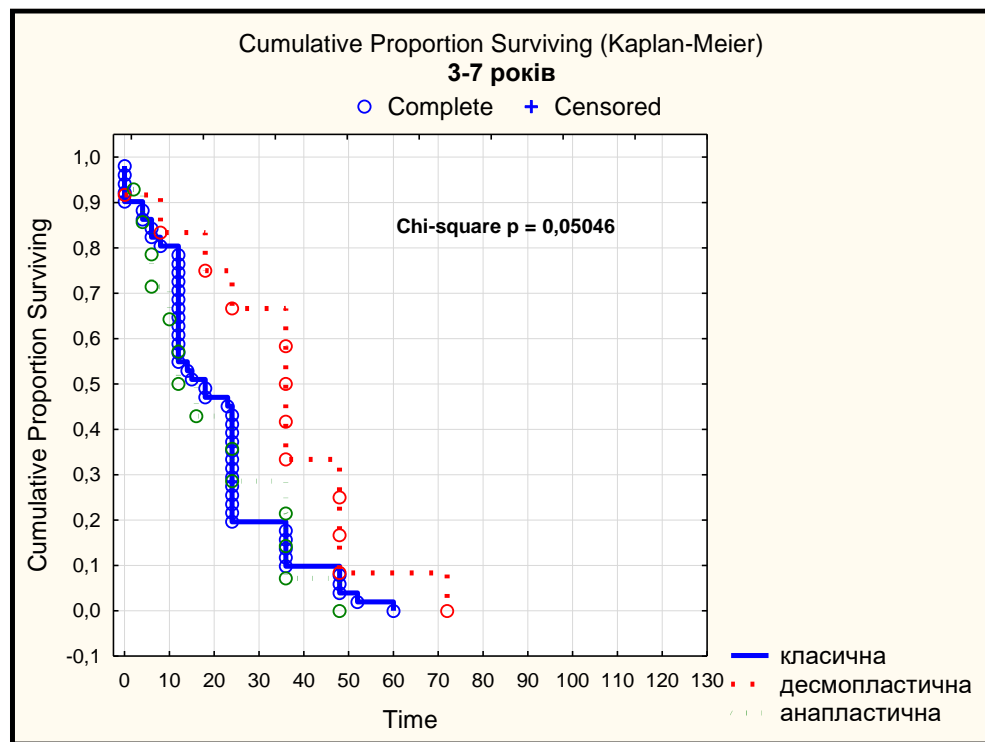
Дана тенденція простежується в усіх вікових групах, однак, статистично значущу залежність була виявлена лише у групі 7–12 років, де МЗВ склала для десмопластичному/нодулярному типі МБМ 36 місяців, а при великоклітинному/анапластичному та «класичному» типах 14 та 18 місяців відповідно ( $p=0,05$ ).

Найменші показники виживання спостерігалися у дітей 0–3 років, де тільки при десмопластичному/нодулярному типі МБМ МЗВ склала 24 місяці, тоді як при «класичному» і великоклітинному/анапластичному типах МБВ не перевищувала 12 місяців (рис. 6.3).



**Рис. 6.3. Вплив гістологічного типу пухлини на МЗВ у дітей 0–3 років.**

Подібна тенденція, з більш високою МЗВ при десмопластичному/нодулярному типі МБМ спостерігалася і в групі 3–7 років (рис. 6.4).



**Рис. 6.4.** Вплив гістологічного типу МБМ на МБВ у дітей 3–7 років.

У групах 7–12 та 12–18 років істотних відмінностей ми не виявили. МБВ при великоклітинному/анапластичному та «класичному» типах МБМ склала 24 місяці, а при десмопластичному/нодулярному типі МБМ — 36 місяців.

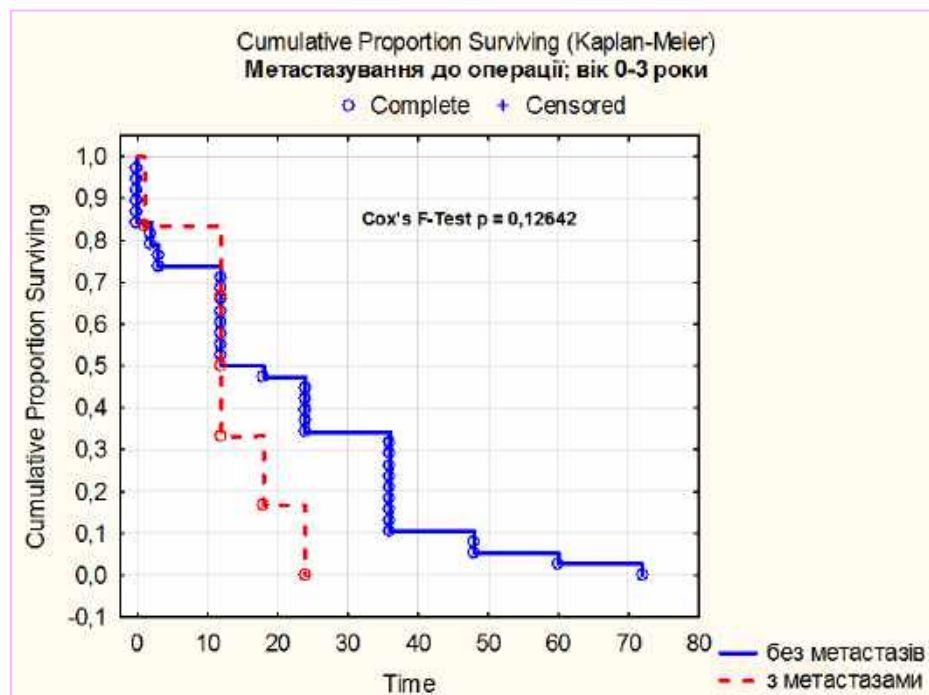
При аналізі показників 2-, 5-річного виживання в залежності від виду МБМ виявлено що, при 2-річне виживання в усіх вікових групах при «класичних» МБМ становило 55,5%, а при десмопластичному/нодулярному типі МБМ — 65,9%. 5-річне виживання при «класичних» МБМ становило 10,9%, а при десмопластичних — 25%.

У групах дітей 0–3 і 3–7 років більш часто спостерігалось метастазування по ЦНС при десмопластичному/нодулярному типі МБМ. Так, М1 стадія (виявлення атипичних клітин у лікворі) спостерігається у 28,6% пацієнтів молодшого віку, а метастазування в головний і спинний мозок діагностовано у 33,3% пацієнтів 0–3 та 3–7 років життя з десмопластичним/нодулярним типом МБМ. У дітей старше 7 років

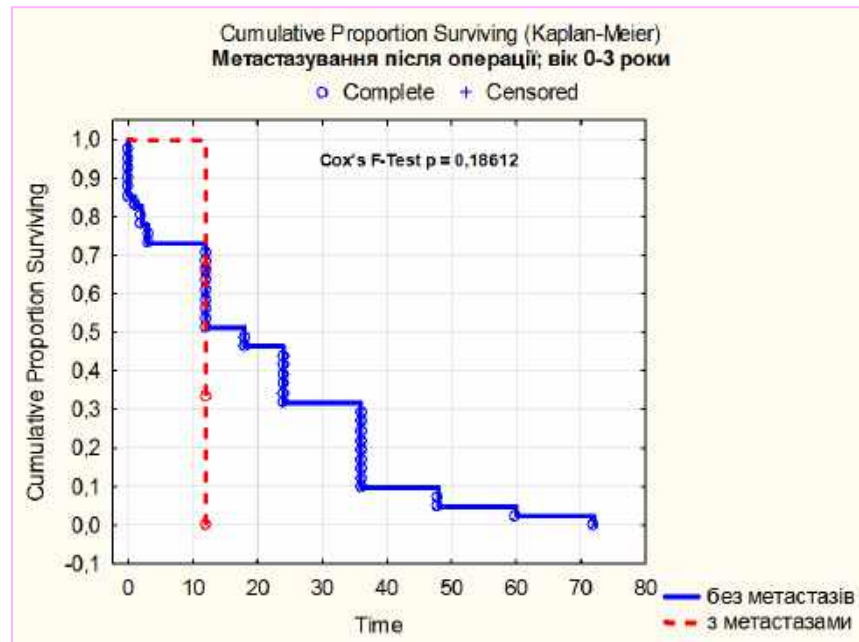
метастазування при «класичній» МБМ спостерігалось у 11,6% спостереженнях, а при десмопластичній — у 8,8% випадках.

Аналіз результатів комбінованого лікування МБМ у дітей різних вікових груп дозволив оцінити вплив на МЗВ наявності метастазів як до і так і після операції. Так, при порівнянні стадій M0 і M1 до операції за умови лікування у подальшому відповідно до діючих протоколів комбінованого лікування в усіх вікових групах статистично значущих відмінностей щодо впливу даного чинника на ЗТЖ не було виявлено.

При порівнянні впливу M2-3 стадії у доопераційному періоді і при катанестичному спостереженні на МЗВ у дітей 0–3 років статистично значущої відмінності не було виявлено і однаково знижували тривалість життя. МБВ у дітей 0–3 років з метастазами в до- або післяопераційному періоді була найнижчою і не перевищувала в нашій вибірці 14 місяців (рис. 6.5, рис. 6.6.).

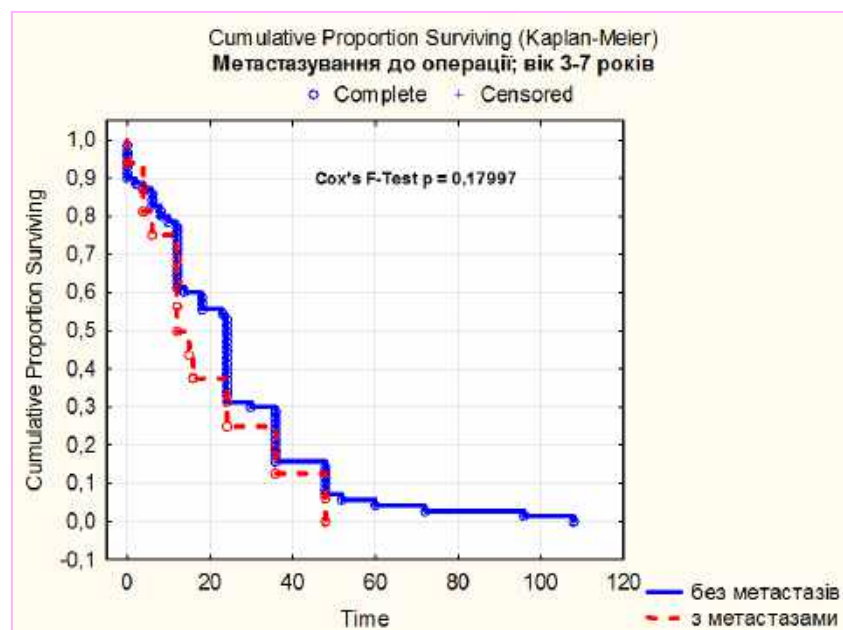


**Рис. 6.5.** МБВ у дітей 0–3 років із МЗВ з M2-M3 стадіями до операції.

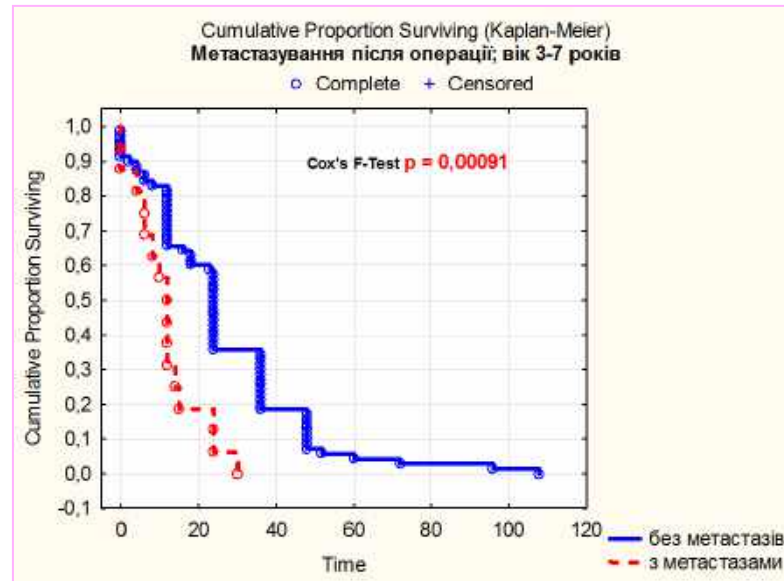


**Рис. 6.6.** МБВ у дітей 0–3 років із МЗВ з М2-М3 стадіями до після операції.

Однак, у дітей 3–7 років виявлено відмінності у впливі на МБВ наявності метастазів в до- і та післяопераційному періоді. Так, якщо при наявності метастазів у доопераційному періоді МЗВ не перевищувала 18 місяців, то формування їх у післяопераційному періоді скорочувало статистично значуще даний показник до 14 місяців (рис. 6.7, рис. 6.8).



**Рис. 6.7.** МЗВ при наявності М2-М3 стадії до операції у дітей 3–7 років з МБМ.



**Рис. 6.8. МЗВ при наявності М2-М3 стадії після операції у дітей 3–7 років з МБМ.**

У дітей 7–12 років та 12–18 років статистично значущих відмінностей МЗВ при наявності метастазів як до і після операції не спостерігалось, даний показник становив 24 місяці.

Дискусійним залишається питання впливу Т стадії за Chang (2002) на показники виживання пацієнтів різних вікових груп із МБМ. За даними літератури Т стадія втрачає свою актуальність, враховуючи більш детальну увагу до вивчення молекулярно-генетичних типів МБМ і їх впливу на виживання пацієнтів. Автори не виявляють статистично значущої відмінності при оцінці показників МБМ та МЗВ у пацієнтів з різними Т-стадіями Chang (2002), хоча й існує припущення, що тривалість життя вища у пацієнтів із Т1 і Т2 стадіями [131, 132].

Дослідження Т-стадії, як прогностичного фактора у дітей усіх вікових груп з МБМ, виявило, що МБВ та МЗВ більша при Т1, Т2 і Т3а стадіях, ніж при Т3в і Т4. Тому хворих із Т1, Т2 і Т3а стадіями можна вважати пацієнтами із кращим прогнозом, а пацієнтів із Т3в і Т4 стадіями — до пацієнтів більш «високого ризику» У нашому дослідженні дана тенденція простежується у дітей усіх вікових груп. При аналізі прогностичного значення локалізації



пухлини: більш сприятливою можна вважати стадії T1-T3a. Даний вплив може зменшитись при проведенні повного курсу ад'ювантної терапії. У 10 спостереженнях із рецидивом МБМ було виявлено T1, T2 і T3a стадії, а у 5 — T3в і T4. Інвазивний ріст МБМ у стовбур головного мозку не є вірогідним прогностичним чинником, що впливає на тривалість МБВ та МЗВ і при проведенні адекватного комбінованого лікування навіть при більш несприятливих прогностично T3в і T4 стадіях МБМ може не впливати на показники виживання. Однак, нами виявлена залежність локалізації пухлини і ступеня метастазування МБМ. Порівняльна характеристика пухлин по T і M стадіями визначила збільшення частоти метастазування у хворих з T3a стадією (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

### Метастазування МБМ в залежності від T стадії за Chang (2002)

Стадії за Chang	Стадії метастазування					
	M1		M2		M3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T1	2	6	1	5,5	—	—
T2	5	15,6	3	16,7	—	—
T3a	9	28,1	5	27,7	3	42,8
T3в	15	46,8	8	44,4	3	42,8
T4	1	3,1	1	5,5	1	14,4
Всього	32	100	18	100	7	100

Питання впливу віку на показники виживання МБМ залишається кінця не вивченим, оскільки діти старшого віку отримують інший об'єм ад'ювантної терапії в порівнянні з дітьми раннього віку, що в сукупності із іншими факторами впливає на показники виживання. Автори визначили [2, 6] тенденцію гіршого виживання дітей молодшої вікової групи, в той час як в даній віковій групі виявлені найбільше метастази [2, 4, 6]. В останнє

десятиліття дітям молодшого віку не проводиться ПТ, яка значно впливає на тривалість виживання. Дані щодо впливу віку на метастазування відображення в табл. 6.4.

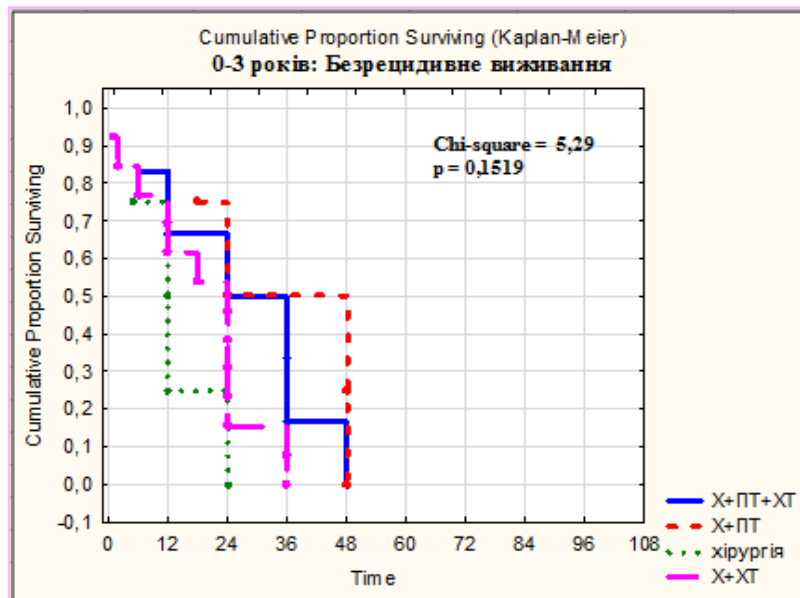
Таблиця 6.4

**Ступінь метастазування в залежності від віку дитини**

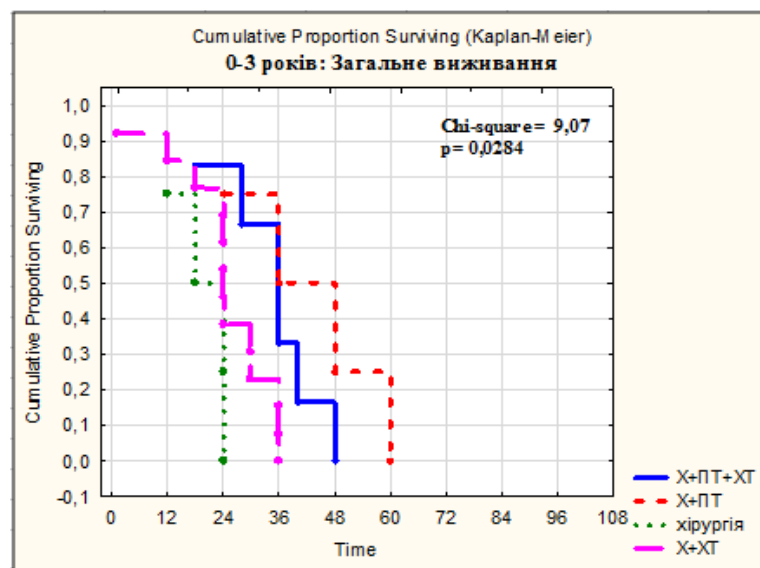
Вікова група	M1		M2		M3		M4		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–3 років	6	60	3	30	1	10	0	0	10	100
3–7 років	14	60,8	6	26,1	3	13,4	0	0	23	100
7–12 років	8	61,5	3	23,1	2	15,4	0	0	13	100
12–18 років	4	36,4	6	54,5	1	9	0	0	11	100

При аналізі впливу об'єму комбінованого лікування на виживання дітей різних вікових груп можна відзначається статистично значущий вплив отриманої ад'ювантної терапії на МБВ та ЗТЖ у хворих усіх вікових груп. Так, при лише хірургічному лікуванні МБВ у всіх вікових періодах, окрім дітей 12–18 років не перевищувала 12 місяців, при доповненні лише ПТ чи ХТ та 24–36 місяців, а при повному дотриманні протоколів лікування МБВ склала у дітей усіх вікових груп не менше 36 місяців (рис. 6.10).

Якщо проаналізувати особливості показників виживання — МБМ та МЗВ у різних вікових групах, то можна відзначити певну тенденцію. Так, у дітей 0–3 років були прогнозовано гірші результати при лише хірургічному лікуванні, несподівано найкращі показники виживання при доповненні хірургічного лікування лише ПТ потребує уточнення і може бути пояснюватися малою кількістю спостережень (рис. 6.9, 6.10).



**Рис. 6.9.** Вплив об'єму комбінованого лікування на показники БРВ у дітей 0–3 років.



**Рис. 6.10.** Вплив об'єму комбінованого лікування на показники ЗТЖ у дітей 0–3 років.

У дітей 3–7 років дотримання протоколу комбінованого лікування збільшує МБВ та МЗВ до 24 та 36 місяців відповідно, тоді як лише хірургічне лікування зумовлює зниження показника до 12 та 18 місяців відповідно (рис. 6.11, 6.12).

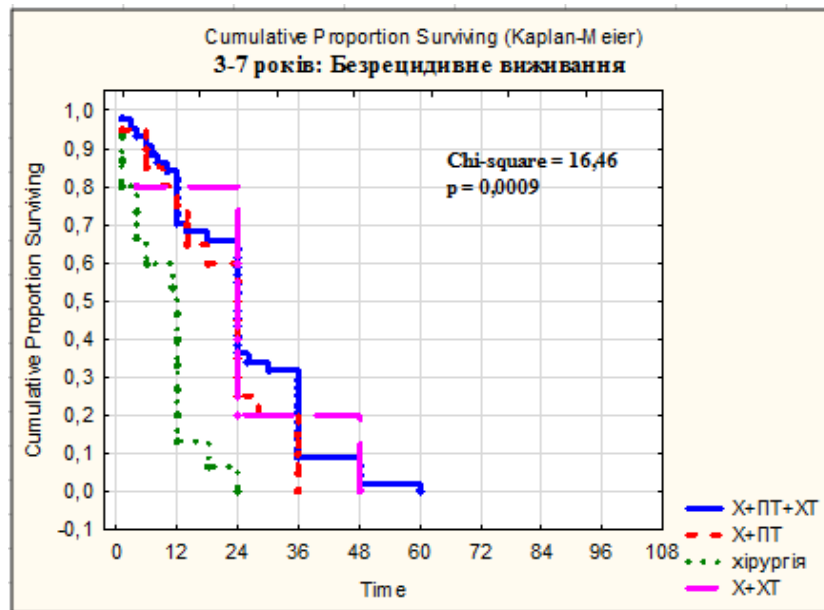


Рис. 6.11. Вплив об'єму комбінованого лікування на показники БРВ у дітей 3–7 років.

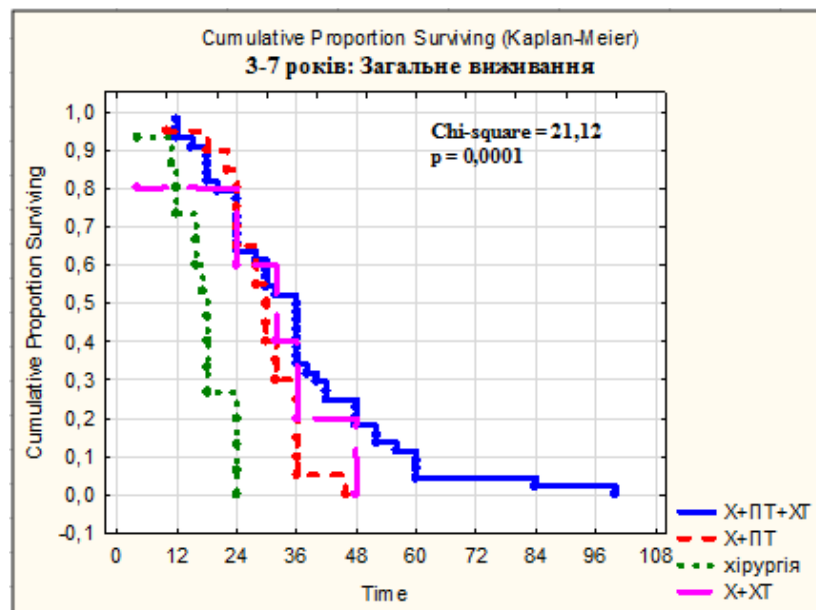
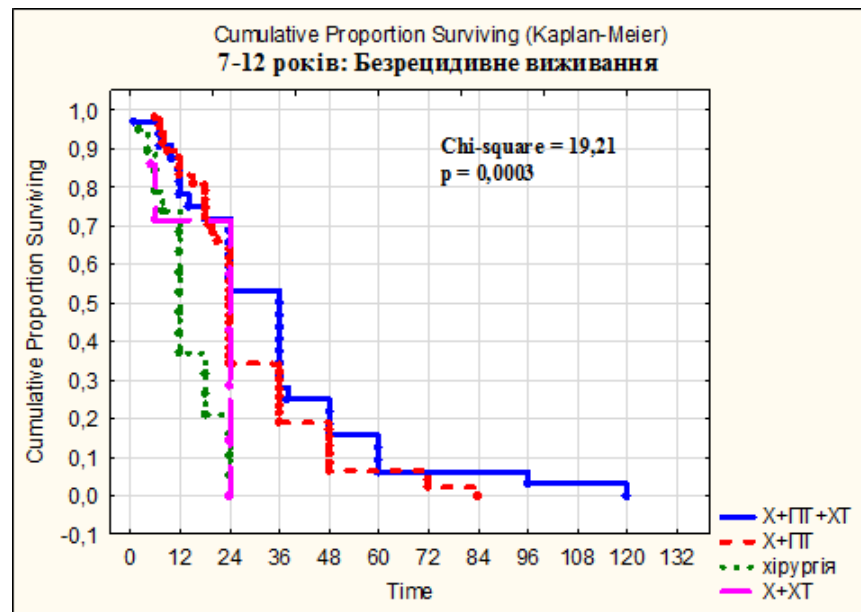
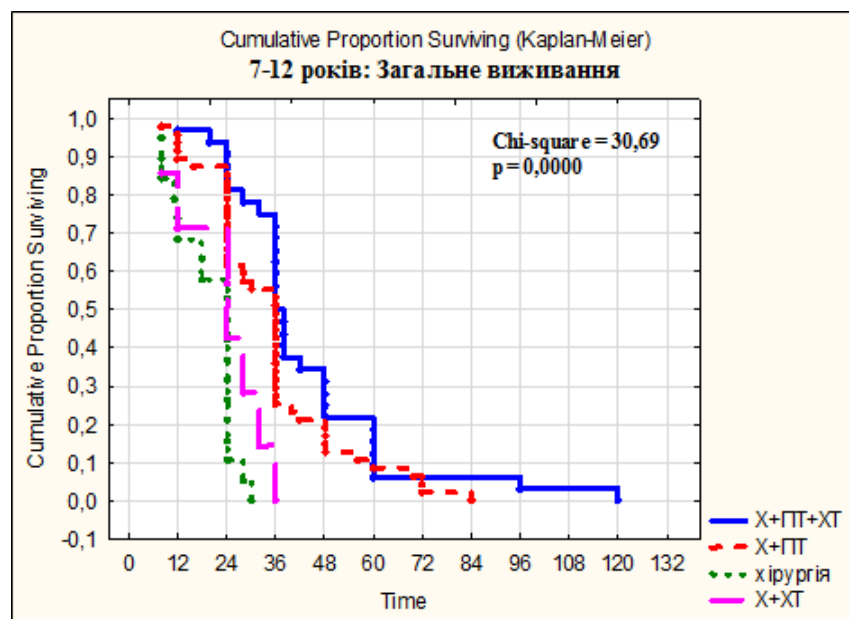


Рис. 6.12. Вплив об'єму комбінованого лікування на показники ЗТЖ у дітей 3–7 років.

У групі дітей 7–12 років були подібні результати (рис. 6.13, 6.14).



**Рис. 6.13.** Вплив об'єму комбінованого лікування на показники БРВ у дітей 7–12 років.



**Рис. 6.14.** Вплив об'єму комбінованого лікування на показники ЗТЖ у дітей 7–12 років.

І найкращі результати були виявлені у пацієнтів 12–18 років, де при отриманні повного об'єму ад'ювантної терапії МЗВ досягала 49 місяців (рис. 6.15, 6.16).

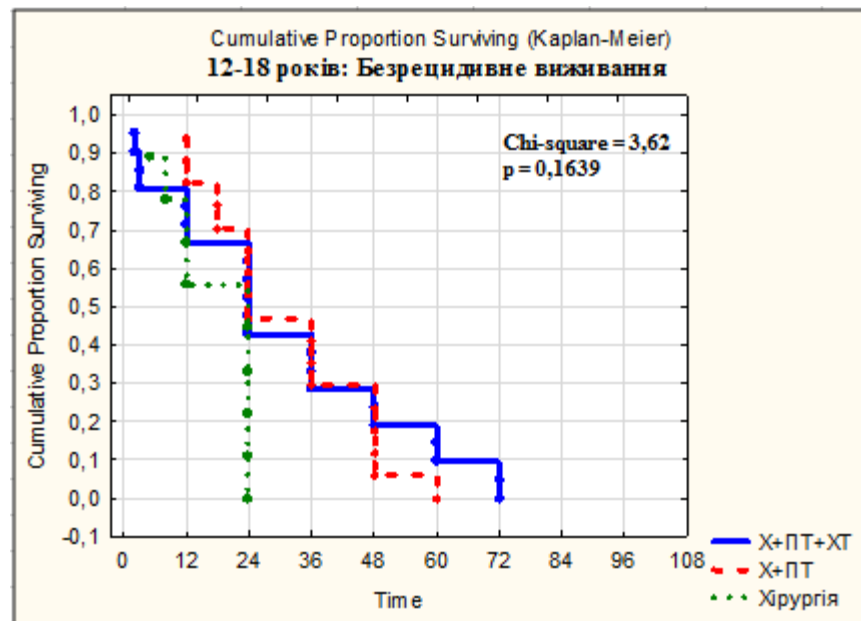


Рис. 6.15. Вплив об'єму комбінованого лікування на показники БРВ у дітей 12–18 років.

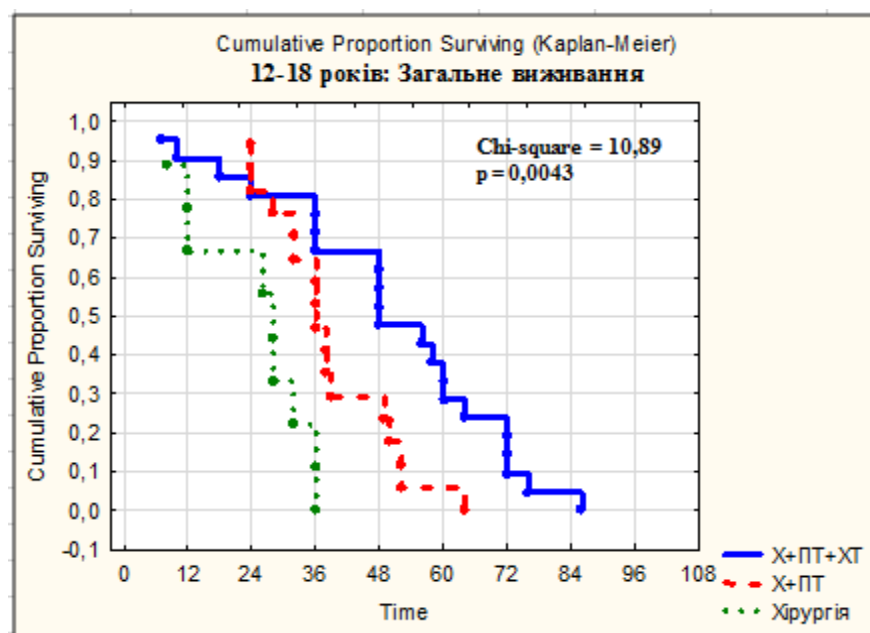


Рис. 6.16. Вплив об'єму комбінованого лікування на показники ЗТЖ у дітей 12–18 років.

Таким чином, проаналізувавши різні фактори, що впливають на тривалість БРВ, ЗТЖ та «якість життя» хворих з МБМ можна визначити загальну тенденцію, яку можна порівняти з даними літератури [11, 26, 31]. Так, у дітей 0–3 років життя МБВ не перевищувала 12–24 місяці, з віком вона

збільшується і в групі 12–18 років становить 36 місяців, що, очевидно, пов'язано зі збільшенням числа десмопластично/нодулярного типу МБМ у цьому віковому періоді, більшими хірургічними можливостями для радикального видалення і більшим при можливостях щодо проведення повного об'єму комбінованого лікування ( $p < 0,05$ ).

При аналізі показників якості життя у віддаленому періоді відомо, що гарна якість життя понад 80 балів за шкалою Карнавського (Ланського) відзначено у 24 з 225 (9,7%), 60–70 балів у 74 (30,1%), 50–60 балів у 127 (51,6%) і 30–40 балів у 21 (8,5%).

Результати лікування дітей 0–3 року відрізняються певною мірою від результатів лікування дітей старших вікових груп. Так, після проведення лише хірургічного лікування 1-річне виживання у дітей 0–3 року складає — 75%, 2-річне — 25%, а 5-річний рубіж не досягла жодна дитина, при доповненні хірургічного лікування ХТ та повним курсом ХТ так і ПТ 1-річне виживання складає 92%, а 2-річне 77% і 76% відповідно, то при доповненні хірургічного лікування ПТ показники 1-, 2- та 5-річного виживання складають 88%, 77% та 19% відповідно, що потребує подальшого вивчення. У віддаленому періоді виявлено, що ІК/ІЛ 70 балів і вище не відзначено в жодному разі, ІК 50–60 балів у 18 (33,3%), ІК 30–40 балів у 7 (58,4%) і в межах 20 балів у 2 (8,3%) пацієнта.

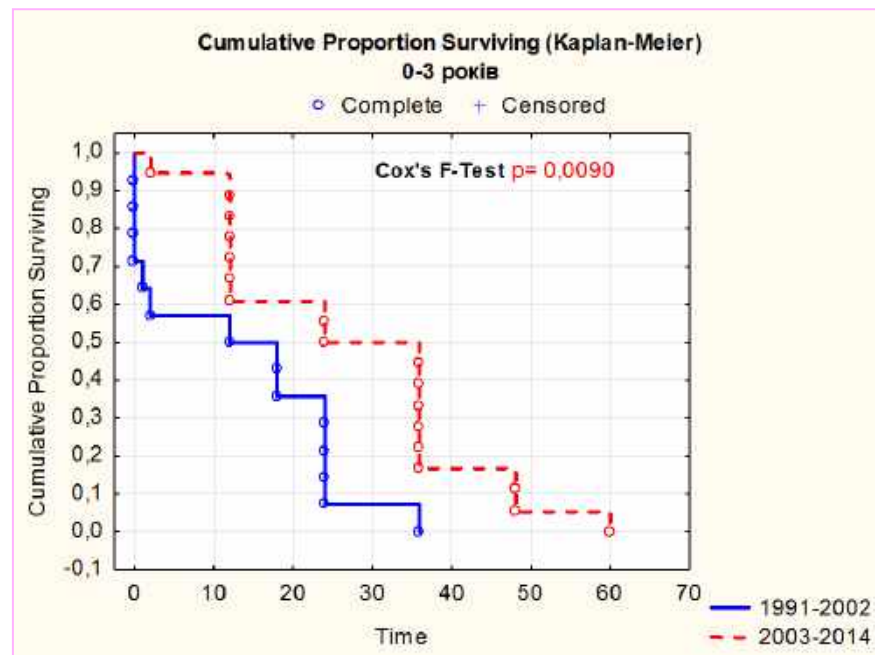
Аналіз результатів комбінованого лікування дітей 3–7 років виявив, що при проведенні лише хірургічного лікування 1-річне виживання у дітей 3–7 років складає — 87%, 2-річне — 27%, а 5-річний рубіж не досягла жодна дитина, при доповненні хірургічного лікування ХТ — 1-річне виживання у дітей 3–7 років склало — 80%, 2-річне — 70%, 5-річне — 9%; при доповненні хірургічного лікування ПТ показники 1-, 2-річне виживання склало 95%, 85% відповідно, а при повному виконанні протоколу комбінованого лікування 1-річне виживання склало 99%, 2-річне — 79%, 5-річне — 11% відповідно. У віддаленому періоді виявлено, що ІК/ІЛ 70 балів і вище відзначено у 22%, ІК 50–60 балів у 60,5% пацієнтів, ІК 30–40 балів у 17,5% пацієнтів.

При оцінці результатів комбінованого лікування дітей 7–12 років виявлено, що при проведенні лише хірургічного лікування 1-річне виживання у дітей 7–12 років складає — 79%, 2-річне — 58%, а 5-річний рубіж не досягла жодна дитина даної групи, при доповненні хірургічного лікування ХТ — 1-річне виживання у дітей 3–7 років склало — 86%, 2-річне — 71%, про 5-річне немає точних даних; при доповненні хірургічного лікування ПТ показники 1-, 2- та 5-річного виживання склали 98%, 87% та 11% відповідно, а при повному виконанні протоколу комбінованого лікування 1-річне виживання склало 98%, 2-річне 92, %, 5-річне 22% відповідно. У віддаленому періоді виявлено, що ІК/ІЛ 70 балів і вище відзначено у 38%, ІК 50–60 балів у 56% пацієнтів, ІК 30–40 балів у 6% пацієнтів.

Найкращі результати виявлено у дітей 12–18 років. Так, при проведенні лише хірургічного лікування 1-річне виживання у дітей 12–18 років склало — 89%, 2-річне — 67%, а 5-річний рубіж не досягла жодна дитина даної групи, при доповненні хірургічного лікування ПТ — 1-річне виживання склало — 97%, 2-річне — 94%, 5-річне — 6%, при повному виконанні протоколу комбінованого лікування 1-річне виживання склало 90%, 2-річне 86%, 5-річне 38%. У віддаленому періоді виявлено, що ІК/ІЛ 70 балів і вище відзначено у 48%, ІК 50–60 балів у 46% пацієнтів, ІК 30–40 балів у 6% пацієнтів.

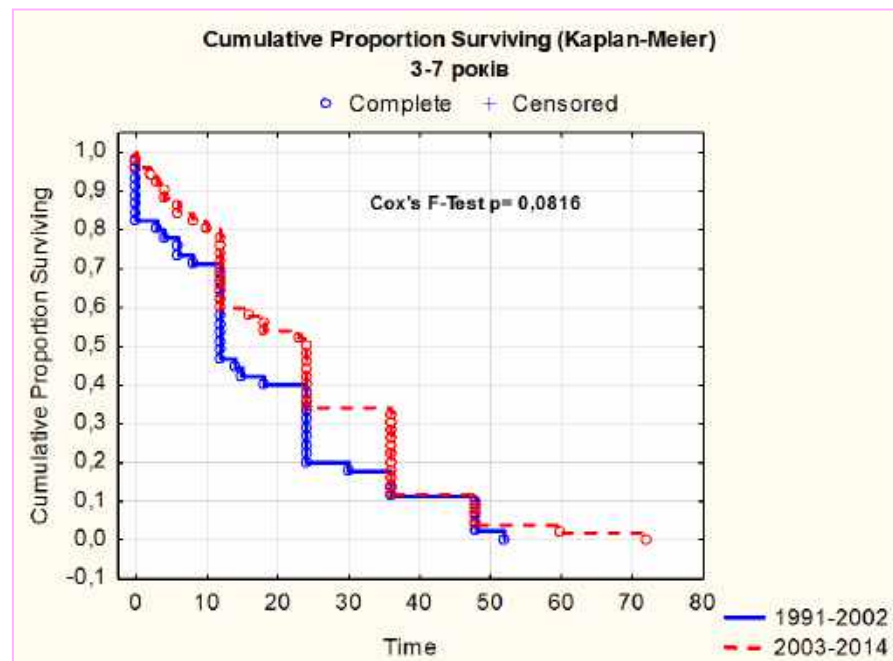
При узагальненні впливу тих, чи інших факторів на показники виживання пацієнтів різних вікових груп простежена статистично значуща залежність результатів комбінованого лікування від періоду спостереження майже в усіх вікових групах (рис. 6.17–6.20).





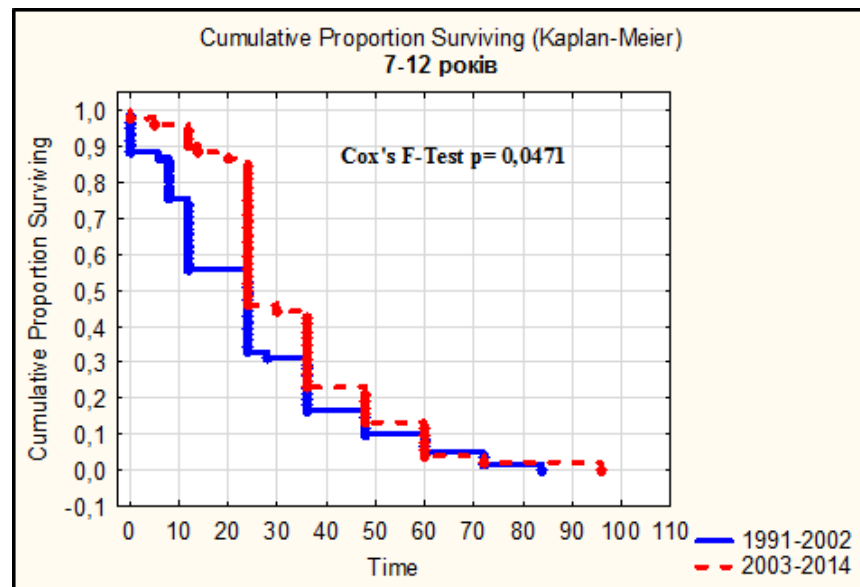
**Рис. 6.17.** МБВ у дітей 0–3 років у різні періоди спостереження.

У дітей 3–7 років простежується також подібна тенденція зі збільшенням МБВ з 12 до 24 місяців (рис. 6.20).



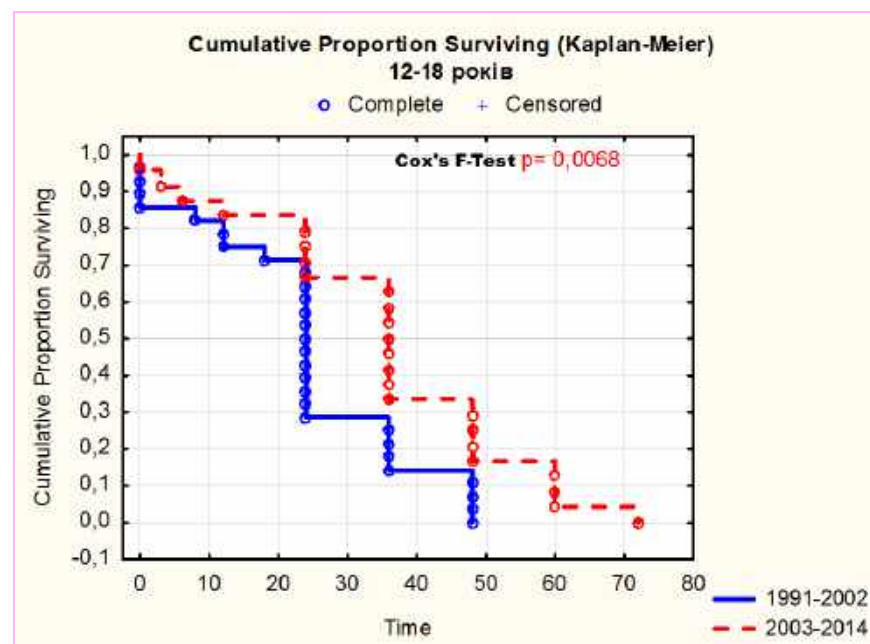
**Рис. 6.18.** МБВ у дітей 3–7 років у різні періоди спостереження.

У дітей 7–12 років МБВ склала 24 місяці в усі періоди спостереження (рис. 6.21).



**Рис. 6.19.** МБВ у дітей 7–12 років у різні періоди спостереження.

І найкращі показники виживання відзначені у групі 12–18 років, де за 1991–2002 рр. показник склав 24 місяці, а за 2003–2014 рр. — 36 місяців (рис. 6.22).

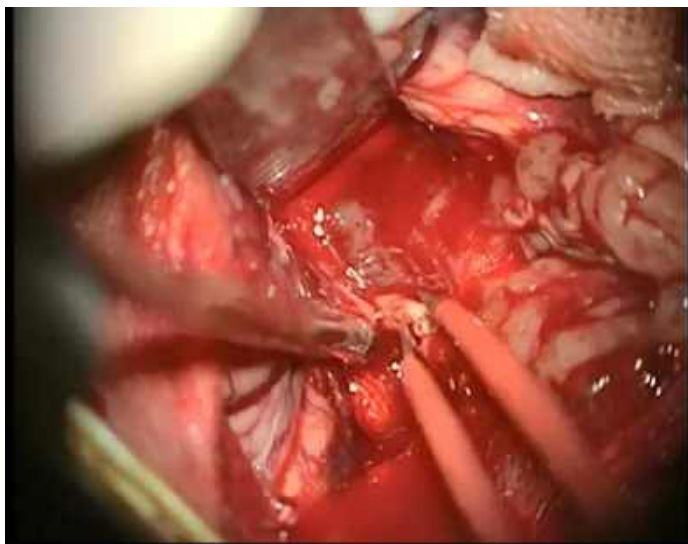


**Рис. 6.20.** МБВ у дітей 12–18 років у різні періоди спостереження.

Наступні клінічні випадки ілюструють значення таких чинників як вихідний функціональний стан хворого, топографо-анатомічні особливості росту пухлини, наявність або відсутність метастазів до та після оперативного втручання, вік хворого, гістологічний тип пухлини, оптимізація хірургічного

видалення пухлини, об'єм проведеного комбінованого лікування при прогнозуванні перебігу МБМ у дітей різних вікових груп.

**Клінічний випадок №1. Спостереження № 147.** Хвора Р-ко Л.Г., 4 років, історія хвороби №4818, була госпіталізована у відділення нейрохірургії дитячого віку до ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» у 2003 році зі скаргами на головний біль, блювання, переважно у передранковий період, хиткість при ходьбі, виражену загальну слабкість. Вищезазначені скарги з'явилися і наростали впродовж 1,5 місяця. При неврологічному огляді виявлено спонтанний горизонтальний ністагм, порушення функції 6 пари черепних нервів. Функціональний стан за шкалою Карновського/Ланського на момент госпіталізації був оцінений як 50–60 балів. При проведенні КТ головного мозку діагностоване утворення округлої форми діаметром 42 мм із солідним і кістозним компонентами у проекції серединних відділів мозочку та поширенням у IV шлуночок головного мозку. Перифокальний набряк незначний, до 5 мм. Серединні структури головного мозку не зміщені. Здійснене субтотальне видалення пухлини розміром 4 см<sup>2</sup> разом із кістою. Солідна частина пухлини становила 4×2×3 см. За даними протоколу операції, межа між тканиною пухлини та мозочку не була чіткою на всьому протязі (рис. 6.23).



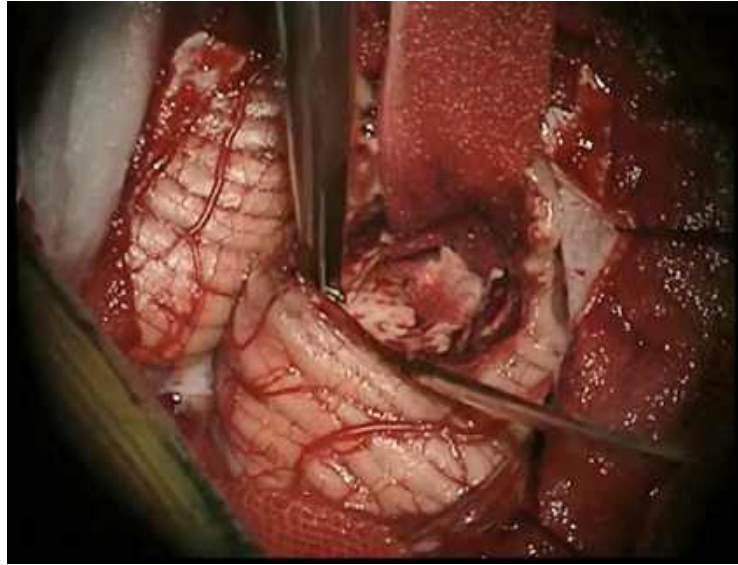
**Рис. 6.23.** Спостереження № 147. Хвора Р-ко Л.Г., 4 роки, історія хвороби №4818, 2003 рік. Видалення пухлини серединних відділів мозочка.

Пухлину оцінено як T2M0 стадію за Chang. Післяопераційний період проходив без особливостей, у неврологічному статусі відзначено регрес симптомів ВЧГ, нерізко виражені явища мозочкового аутизму регресували на 14 добу. За даними патоморфологічного дослідження визначено «класичний» тип МБМ. Дитині був проведений курс 3 курси базової і 1 курс підтримуючої ХТ, від проведення ПТ батьки відмовилися. При контрольних МРТ впродовж перших 2 років після операції продовженого росту чи метастазування не було виявлено. Функціональний стан за шкалою Карновського/Ланського оцінено як 60–70 балів. Соціальна адаптація за шкалою Орлова Ю.О. відповідає 70–80 балам. При контрольних оглядах виявлено незначне відставання у психомоторному розвитку, нейросенсорну приглухуватість 1 ступеню на 1 вухо, нерізко виражені когнітивні роздади. Через 2 роки після операції виявлено два метастази у субарахноїдальному просторі головного мозку призначено курс ПТ та ХТ за протоколом НІТ-2000. Не зважаючи на проведення курсів ПТ та ХТ, відзначалася поява нових вогнищ метастазів у головному і спинному мозку та і хвора померла через 2,8 років після первинної операції.

Наведений клінічний випадок свідчить про важливу роль гістологічного типу пухлини, своєчасності та повноти проведення комбінованого лікування МБМ.

**Клінічний випадок №2. Спостереження №157.** Хворий К-іш М.А., 13 років, історія хвороби №1591, був госпіталізований у відділення нейрохірургії дитячого віку до ДУ «Інститут нейрохірургії» у 2003 році зі скаргами на хиткість при ході, загальну слабкість, помірно виражений головний біль, блювання, переважно у передранковий період. При неврологічному огляді виявлено спонтанний горизонтальний ністагм. Функціональний стан за шкалою Карновського/Ланського на момент госпіталізації був оцінений як 60–70 балів. При проведенні КТ головного мозку діагностоване утворення округлої форми діаметром 32 мм із солідним компонентом у проекції лівої гемісфери мозочка без поширення у IV шлуночок головного мозку та ММК. Перифокальний

набряк незначний, до 3 мм. Серединні структури головного мозку не зміщені. Здійснене тотальне видалення пухлини розміром до 3 см<sup>2</sup> (рис. 6.24).



**Рис. 6.24. Спостереження № 157. Хворий К-іш М.А., 13 років, історія хвороби №1591. Видалення пухлини латеральних відділів мозочка.**

Пухлину оцінено як T1M0 стадію за Chang. Післяопераційний період проходив без особливостей, у неврологічному статусі відзначено регрес симптомів ВЧГ. За даними патоморфологічного дослідження визначено десмопластичний/нодулярний тип МБМ. Дитині був проведений повний курс комбінованого лікування згідно з протоколом НІТ-2000. Функціональний стан за шкалою Карновського/Ланського оцінено як 70 балів. Соціальна адаптація за шкалою Орлова Ю.О. відповідає 80–90 балам. При контрольних МРТ впродовж 5 років рецидиву чи метастазування не виявлено.

Наведені клінічне спостереження свідчать про позитивний вплив на прогноз МБМ мозочка гістологічного типу, топографо-анатомічного розташування МБМ, повноти та своєчасності проведення комбінованого лікування, гарного вихідного функціонального рівня.

Таким чином, на підставі аналізу результатів хірургічного і комбінованого лікування МБМ у дітей різних вікових груп нами виявлено

особливості показників в різні періоди спостережень. Так, якщо у дітей 0–3 років життя МБВ не перевищувала 18 місяців в усі періоди спостережень, то з віком вона збільшувалася і в групі 12–18 років за 2003–2014 рр. становила 36 місяців, що, очевидно, було пов'язано зі збільшенням числа десмопластично/типу МБМ у цьому віковому періоді, більшими хірургічними можливостями для радикального видалення пухлини удосконаленням протоколів ад'ювантного лікування і меншими побічними ефектами при його проведенні у старших вікових групах ( $p < 0,05$ ).

Показники 1-річного виживання коливалися в межах 75–98% в залежності від віку та об'єму лікування в усіх групах спостереження, тоді як 2-річне виживання у дітей 0–3 та 3–7 років за умов виконання лише хірургічного видалення МБМ не перевищувало 25% і 27% відповідно, а при доповненні хоча б однією складовою комбінованого лікування було співвідносне з іншими віковими групами. Найвище 5-річне виживання спостерігалось у пацієнтів 12–18 років до 38% за умов повного виконання протоколів комбінованого лікування, тоді у дітей 7–12 років даний показник становив 22%, у дітей 3–7 років — 11%, а у пацієнтів молодшого віку 5-річний рубіж подолали 2 дитини, у яких хірургічне видалення пухлини було доповнене ПТ.

## ЗАКЛЮЧЕННЯ

Медулобластоми мозочку (МБМ) є одними із найбільш злоякісних пухлин дитячого віку з високим ризиком метастазування [1—4, 6—8]. Основними методами лікування дітей із МБМ є хірургічне видалення пухлини, ПТ, що включає КСО та ПХТ [1—4, 6—11]. Покращення результатів хірургічного та комбінованого лікування МБМ у дітей різних вікових груп залишається актуальною проблемою дитячої нейрохірургії [4, 7, 10—12]. На думку авторів, є низка факторів, які визначають несприятливий прогноз для перебігу МБМ у дітей, зокрема, вік дитини до 3 років, наявність метастазів на момент постановки діагнозу, гістологічний тип та молекулярна підгрупа пухлини, неповне хірургічне видалення пухлини тощо [11, 12, 14, 185]. У дітей молодшого віку з МБМ спостерігається менша тривалість та «якість життя», що може пояснюватися обмеженим проведенням ПТ у даної категорії хворих, однак, дані досліджень потребують подальшого вивчення [4, 8].

У дисертаційному дослідженні проаналізовано результати лікування 297 хворих із МБМ, які знаходилися на лікуванні у відділі нейрохірургії дитячого віку ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» у 1991–2014 рр. Вік дітей був від 3 місяців до 18 років, середній вік склав  $7,6 \pm 2,1$  рік. Дітей віком 0–3 роки було 33 (11,1%), 3–7 років — 97 (32,7%), 7–12 років — 114 (38,2%) дітей, 12–18 років — 53 (18%). Типовою локалізацією пухлин був черв'як мозочка 247 (81,3%) пацієнтів, гемісфери мозочка — у 34 (11,4%) дітей. У більшості спостережень пухлини були солідними у 96,8%, кістозними у 3,2% випадках. Гідроцефалія виявлена у 247(88,8%) пацієнтів. Усім хворим було проведене до- та післяопераційне клініко-інструментальне обстеження із проведенням КТ, МРТ головного та спинного мозку та досліджений люмбальний ліквор на предмет наявності атипичних клітин згідно рекомендацій [1—4].

Хірургічне видалення пухлин проведено усім хворим. У 71 (25,5%) хворих була виконані ЛШО. Гістологічний діагноз верифіковано в усіх

спостереженнях на основі діючої на момент ведення пацієнтів класифікації пухлин ЦНС [13]. Упродовж 30 днів після видалення пухлини помер 31 (10,8%) хворих.

Із 266 дітей, що виписалися, катамнез понад 1 місяць простежено у 266 (89,6%) спостереженнях. Середня тривалість катамнезу два роки (від одного місяця до 10 років). Катамнез до 1 року простежено у 231 (86,8%) хворих, від 1 до 3 — у 168 (61,1%), від 3 до 5 у 38 (14,3%) і понад 5 років у 25 (10%).

З метою більш об'єктивного аналізу віддалених результатів комбінованого лікування МБМ у дітей різних вікових груп та врахування таких прогностичних факторів виживання хворих як оптимізація сучасних хірургічних доступів при видаленні пухлин та протоколів ад'ювантної терапії всі пацієнти із числа дітей, які підлягали катамнестичному спостереженню, були розподілені на два періоди спостереження: 126 (47,3%) дітей було проліковано за 1991–2002 рр. та 140 (51,9%) пацієнтів за 2003–2014 рр.

ПТ була проведена 191 (71,8%) дітям, ХТ — 128 (48,1%). Показники якості життя (функціональний стан хворих) оцінювали за шкалою Карновського (Ланского) [182, 183] у динаміці: перед операцією, у ранній і віддалений післяопераційний періоди. Результати дослідження оброблені статистично.

При аналізі клініко-діагностичних та інтраопераційних даних було виявлено, що у понад 80% випадків наших спостережень розмір пухлини був більше 3 см в діаметрі, переважно проростаючи при цьому IV шлуночок і поширюючись на прилеглі структури. МБМ проростали в стовбур мозку в 33,7% випадках.

У дітей молодшої вікової групи переважали стадії T2 та T3a за Chang [5] із розташуванням пухлин переважно у черв'яку мозочка і з частковим блокуванням IV шлуночка, рідше із поширенням у водопровід середнього мозку та отвори серединний та латеральні отвори IV шлуночка (до 54,5%), рідше до процесу був залучений стовбур мозку — стадія T3в (до 6%); порівняно нечасто МБМ поширювалася супратенторіально до III-го



шлуночка та/або в спинномозковий канал — Т4 стадія (18,1%). У більш старших вікових групах (3–7, 7–12, 12–18 років) не виявлялось значних внутрішньогрупових локалізаційних відмінностей, що також відзначалося авторами [6, 7]. У дітей старшого віку переважали стадії Т3а і Т3в, коли пухлина не тільки тампонувала ІV шлуночок, але і проростала водопровід мозку та стовбурові структури (до 70% випадків).

У випадках серединної локалізації МБМ в черв'яку та ІV шлуночку у 247 (83,2%) хворих найбільш частими симптомами були гіпертензійний синдром із застійними дисками зорових нервів; тоді як при переважно латеральній локалізації у 50 (16,8%) пацієнтів основними проявами були стато-координаторні розлади та стовбурові симптоми, а гіпертензійний синдром розвивався пізніше.

Усім хворим було проведено хірургічне видалення МБМ. Максимально можлива резекція пухлини є першим і найважливішим етапом у комбінованому лікуванні МБМ, що забезпечує значною мірою відновлення прохідності лікворних шляхів, зниження ВЧГ і регрес неврологічної симптоматики [1—4, 6].

Тотальне видалення пухлини проведено у 104 (35%) випадках, субтотальне у 157 (52,8%), часткове видалення пухлини у 33 (11,1%) і біопсія пухлини виконана у 3 (1,1%).

Із числа прооперованих нами хворих післяопераційні ускладнення виникли у 49 (16,5%) пацієнтів. Наростання неврологічного дефіциту у вигляді посилення атаксії мозочка, ністагму, дисфункції черепних нервів виникло у 39 (13,1%) дітей, явища мозочкового мутизму, які регресували в різні терміни після операції у 32 (10,7%). Бактеріальний менінгіт був діагностований у 7 (3,%) дітей, переважно за рахунок інфікування лікворошунтуючої системи. Асептичний менінгіт, що виник у результаті геморагій або затікання крові в субарахноїдальний простір під час операції, супроводжувався головним болем, підвищенням температури у 32 (10,7%) випадках. Ускладнення у вигляді крововиливу у ложе видаленої пухлини, що

вимагало повторного хірургічного втручання на 2 добу після видалення МБМ було діагностовано у 24 (8%) пацієнтів.

Упродовж 30 днів після видалення пухлини помер 31 (10,4%) хворий, із них діти 0–3 років 6 (2%), 3–7 років — 11 (3,7%), 7–12 років — 9 (3%), 12–18 років — 5 (1,7%). Основною причиною летальності були: набряк стовбуру мозку та гіпоталамуса — 19 (61,2%), несвоєчасно крововилив у залишки пухлини — 10 (32,2%), позамозкові ускладнення — у 2 (7,1%) спостереженнях. У 10 (32,2%) пацієнтів, що померли у післяопераційному періоді, пухлина була видалена тотально, у 4 (12,9%) субтотально і у 17 (54,8%) частково.

При аналізі впливу хірургічного фактору (удосконалення хірургічних доступів, застосування мікрохірургічної техніки та інтраопераційного мікроскопу, що було більш характерним для пацієнтів за 2003–2014 рр.) можна відзначити збільшення числа дітей, у яких було виконане тотальне і субтотальне видалення пухлини із 81,6% за 1991–2002 рр. до 94,3% за 2003–2014 рр.

Враховуючи вікові особливості локалізації МБМ у дітей різних вікових груп можна простежити наступну тенденцію. У дітей молодшої вікової групи тотальне видалення пухлин було виконане у 40,3% випадків, субтотальне — у 42,0%, у 17,7% хворих було виконане часткове видалення чи біопсія пухлини. У дітей старшої вікової групи тотальне видалення пухлини виконано у 40,6%, субтотальне у 53,6%, часткове видалення чи біопсія у 5,8%. Фактором, який певним чином обмежував радикальність видалення пухлини було проростання МБМ у стовбур головного мозку.

Зважаючи на ретроспективний характер аналізу клінічних даних, гістологічна верифікація діагнозу МБМ проводилася відповідно до критеріїв Класифікацій пухлин ЦНС ВООЗ (1979, 1993, 1999, 2007) в залежності від періоду спостереження у відділі патоморфології ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» за загальноприйнятими оглядовими і спеціальними методиками.

При аналізі результатів гістологічного дослідження виявлено гістологічні особливості МБМ у дітей різних вікових груп: так у групі 0–3 роки (33 пацієнти) «класична» МБМ виявлена у 14 (42,4%) хворих, десмопластична/нодулярна у 5 (15,1%), великоклітинна/анапластична у 9 (27,3%) і з підвищеною нодулярністю та змішані форми у 5 (15,1%). У групі 3–7 років (97 пацієнтів) «класична» МБ виявлена у 63 (65%) хворих, десмопластична/нодулярна у 13 (13,4%), великоклітинна/анапластична у 17 (17,5%) і з підвищеною нодулярністю та змішані форми у 4 (4,1%). У групі 7–12 років (114 пацієнти) «класична» МБ визначена у 86 (75,4%) дітей, десмопластична/нодулярна у 17 (14,9%), великоклітинна/анапластична у 7 (6,1%) і з підвищеною нодулярністю та змішані форми у 4 (3,5%). У 53 дітей 12–18 років «класична» МБ виявлена у 45 (84,9%), десмопластична/нодулярна у 4 (7,5%), великоклітинна/анапластична у 2 (3,7%), з підвищеною нодулярністю та змішана у 2 (3,7%). За даними нашого дослідження спостерігається переважання у дітей 0–3 років великоклітинної/анапластичної та «класичної» типів МБМ, які характеризуються більш «агресивним» перебігом, раннім метастазуванням і відповідно гіршим прогнозом [186-189, 196-199].

Без урахування вікових особливостей частота метастазування у дітей склала 17,6% спостережень, при цьому переважала стадія М2 (55,8% усіх випадків метастазування). У молодшій віковій групі частота метастазування склала 18% спостережень, у більш старших групах в середньому 13,8%, із коливаннями від 10% до 15,2%. При цьому у молодшій групі стадія М1 відзначена в 9,7%, стадія М2 — в 3,5%, стадія М3 — в 1,7%, тоді як в більш старших групах стадія М1 відзначена у 6% випадків, стадія М2 — в 5,1%, стадія М3 в 1,7% спостережень.

Для визначення об'єму ад'ювантного лікування на підставі даних передопераційного дослідження, інтраопераційних даних і результатів післяопераційного обстеження були виділені групи дітей з МБ високим і стандартним ризиком рецидиву пухлини.

Так, відповідно до рекомендацій, до групи стандартного ризику були віднесені пацієнти із тотально і субтотально видаленою пухлиною ( $<1,5 \text{ см}^2$ ), відсутністю пухлинних клітин в лікворі, відсутністю метастазів. До групи високого ризику були віднесені пацієнти із наявністю залишкової пухлини понад  $1,5 \text{ см}^2$  в максимальному діаметрі за даними післяопераційного МРТ, і/або наявністю пухлинних клітин в лікворі, і/або наявністю метастазів ЦНС або поза ЦНС (M1-M4), пацієнти із великоклітинною або анапластичною МБ та діти молодше 3 років [1—4, 11]. Так, враховуючи усі вищезазначені критерії стратифікації за групами ризику, до групи високого ризику із 126 дітей за 1991–2002 рр. було включено 82 (30,8%) пацієнти (10 із них діти перших 3 років життя), до групи стандартного ризику — 44 (16,7%) дитини.

Із числа 140 дітей за 2003–2014 рр. до групи високого ризику було віднесено 86 (30,7%) дітей (15 із них діти перших 3 років життя), до групи стандартного ризику — 54 (20,5%) дитини.

Комбіноване лікування МБМ після хірургічного лікування проводилося відповідно до протоколів ПТ і ХТ, затвердженими наказом МОЗ України №649 від 28.09.2009 р «Про затвердження клінічних протоколів лікування дітей із солідними новоутвореннями». У дітей старше 3 років протокол комбінованого лікування включав у себе в залежності від періоду спостереження ПХТ і опромінення всього аксису за протоколами НІТ-91, НІТ-2000, Р-НІТ 2000-BIS4, РВ / 02-04, SKK'92-00. Діти у віці до 3 років отримували ХТ за протоколом МЕТ-НІТ 2000-BIS4 із введенням карбоплатину і етопозиду, а при "позитивній відповіді" додатково тіотеру і циклофосфан [1, 4]. З 266 досліджуваних хворих за 1991–2014 рр. ПТ отримали 172 (64,6%) пацієнти. Метою проведення ПТ було посилення локального і системного контролю за пухлиною у межах ЦНС, що дозволяє збільшити, за даними літератури, вірогідність виживаності дітей з МБМ [1—4, 8, 10].

Конвенційне опромінення усього об'єму головного мозку і хребетного каналу (нижня межа на рівні хребця S3 — КСО із додатковим опроміненням ЗЧЯ (буст) починалося відповідно до протоколів не пізніше 28 дня після

видалення пухлини. Загальносоматичними і лабораторними критеріями ПТ був функціональний стан за шкалою Карновського  $\geq 30$ , рівень гранулоцитів  $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитів  $> 100 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобіну  $> 70$  г/л. Із 126 дітей, які спостерігалися у 1991–2002 рр. ПТ отримали 70 (55,5%) дітей. 24 (19%) із них мали стандартний ризик, а 48 (38,1%) — високий ризик рецидиву МБ. Із 140 дітей, які були проліковані за 2003–2014 рр. 102 (72,8%) дитини отримали ПТ, як без ХТ так і у поєднанні з ХТ. Так, із числа дітей, що спостерігалися у 2003–2014 рр. і лікувалися за протоколом НІТ-2000 — 36(25,7%) дітям стандартного ризику ПТ проводилася у режимі КСО (23,4Гр) + буст на ЗЧЯ до 54,0Гр. Особливість протоколу полягала у проведенні КСО у дозі 1,8 Гр 5 раз на тиждень — до досягнення кумулятивної дози 23,4 Гр; опромінення ЗЧЯ у дозі 1,8 Гр проводилося 5 раз на тиждень до досягнення кумулятивної дози 54,0-56 Гр. 58 (41,4%) дітям високого ризику ПТ проводилася у режимі КСО (36,0 Гр) + буст на ЗЧЯ до 54,0 Гр. Особливістю протоколу було проведення КСО у дозі 1,8 Гр 5 раз на тиждень до досягнення кумулятивної дози 36,0 Гр при М1 стадії і 36-39 Гр при М2-М3 стадії; опромінення ЗЧЯ у дозі 1,8 Гр проводилося 5 раз на тиждень до досягнення кумулятивної дози 54,0-56 Гр. ХТ як важлива складова протоколів комбінованого лікування МБМ була проведена у 121 (45,4%) хворого, із них 46 (36,3%) хворим 1991–2002 рр. спостереження і 75 (53,5%) хворим, які лікувалися у 2003–2014 рр. Умовами для проведення ХТ були функціональний стан дитини за шкалою Карновського  $\geq 30$ , рівень гранулоцитів  $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитів  $> 100 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобіну  $> 70$  г/л. Базова, підтримуюча, високодозова ХТ проводилася у різних об'ємах у різних вікових групах та групах ризику дітей із МБМ.

У віддаленому періоді огляд невролога був проведений 97,3% хворих при катамнестичних спостереженнях. До операції атаксія була виявлена у 84% хворих і регресувала тільки у 10% хворих у післяопераційному періоді та у 18% у віддаленому. У 56% хворих атаксія залишилася без динаміки.

До операції бульбарні порушення були у 13 хворих і у 11 швидко регресували після операції за рахунок декомпресії стовбура мозку. У

післяопераційному періоді бульбарні симптоми виникли у 3 хворих, і у віддаленому — у 2. Недостатність VII нерва розвинулася у 9 хворих до операції і у 8 із них швидко регресувала у післяопераційному періоді. Парез лицьової мускулатури виник після операції у 12 хворих, у 11 із них симптоматика залишилася без позитивної динаміки. Пірамідні порушення різного ступеня вираженості з'явилися після операції у 21 пацієнта і поступово регресували у 19 з них. У обстежених нами хворих доопераційна неврологічна симптоматика регресувала у післяопераційному періоді, тоді симптоми, які з'явилися після операції були більш стійкими. Вираженість післяопераційної неврологічної симптоматики, а також безрецидивне виживання та «якість життя» хворих різних вікових груп певною мірою залежала від радикальності хірургічного лікування та об'єму подальшої ад'ювантної терапії. Так, діти 0–3 років та 3–7 років в усі періоди спостереження мали найгіршу МБВ [191-194].

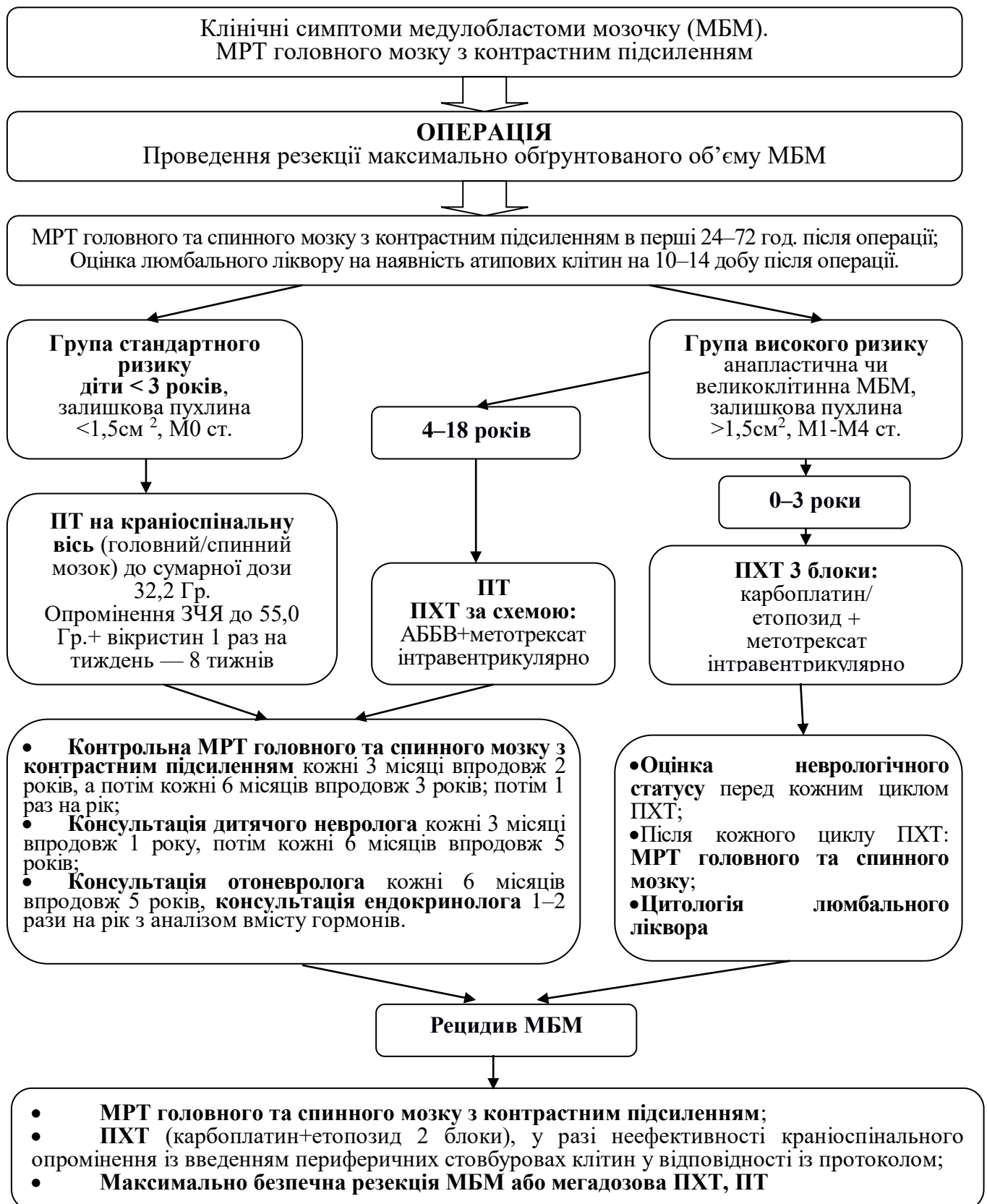
Так, при частковому видаленні пухлини МБВ не перевищувала 12 місяців, а при субтотальному і тотальному 24 місяці. Тоді, як діти 7–12 та 12–18 років мали МБВ до 36 місяців при тотальному і субтотальному видаленні.

Показники 1-річного виживання коливалися в межах 75–98% в залежності від віку та об'єму лікування в усіх групах спостереження, тоді як 2-річне виживання у дітей 0–3 та 3–7 років за умов виконання лише хірургічного видалення МБМ не перевищувало 25% і 27% відповідно, а при доповненні хоча б однією складовою комбінованого лікування було співвідносне з іншими віковими групами. Найвище 5-річне виживання спостерігалось у пацієнтів 12–18 років до 38% за умов повного виконання протоколів комбінованого лікування, тоді у дітей 7–12 років даний показник становив 22%, у дітей 3–7 років — 11%, а у пацієнтів молодшого віку 5-річний рубіж подолали 2 дитини, у яких хірургічне видалення пухлини було доповнене ПТ.

При аналізі результатів хірургічного лікування МБМ у дітей різних вікових груп і оцінці результатів комбінованого лікування на МБВ важливим

показником є зміна динаміки ІК відповідно до шкали Карновського [9] як показника функціонального стану пацієнтів. Так, у доопераційному періоді у 30% пацієнтів ІК складав 60–70 балів і вище, у 50% — 50–60 балів, в 18% випадків 30–40 балів і в 2% дітей був у край важкий стан 20–30 балів. Після операції ІК/ІЛ 50–60 балів був у більшості пацієнтів. Гарний і задовільний функціональний стан із ІК/ІЛ 60–70 балів і вище спостерігався переважно у дітей після тотального і субтотального видалення пухлини. ІК/ІЛ менше 30 балів зустрічався тільки у дітей перших 3 років життя. 4 дітей із 5 з ІК/ІЛ менше 30 балів до операції померло у ранньому післяопераційному періоді. Початковий гарний функціональний стан сприяв більш високому ІК/ІЛ і в післяопераційному періоді та відповідно забезпечував кращу МБВ в усіх вікових групах, проте найбільш чіткий вплив початкового рівня ІК/ІЛ на МБВ був у дітей 3–7 років — 18 місяців при вихідному ІК 50–60 балів і 24 місяці при вихідному ІК/ІЛ 60–70 балів і вище [190].

Таким чином, за даними проведеного нами дослідження виявлено, що перебіг МБМ має свої особливості у дітей різних вікових груп, особливо у дітей молодшого віку. Так, у дітей перших 3 років частіше спостерігалось сприятливе для радикального видалення розташування пухлин. Тотальне видалення пухлин у дітей раннього віку було виконано в 40,3% випадках, субтотальне — в 42%. Вірогідних відмінностей у частоті раннього метастазування в різних вікових групах дітей не виявлено, хоча вона трохи вища в молодшій віковій групі. Менша тривалість виживання у дітей молодшої вікової групи, ймовірно пов'язана з меншим об'ємом отриманої ад'ювантної терапії у порівнянні із дітьми старших вікових груп. При аналізі впливу об'єму ад'ювантної терапії на виживаність дітей різних вікових груп можна спостерігати вірогідний вплив отриманої ад'ювантної терапії ( $p < 0,05$ ) на МБВ у більшості хворих. Так, при лише хірургічному лікуванні МБВ в усіх вікових періодах не перевищувала 12-18 місяців, при доповненні лише ХТ або ПТ терапією 24 місяців, а при повному виконанні протоколів лікування МБМ МБВ склала у дітей усіх вікових груп 36 місяців і вище.



**Рис. 1.** Схема діагностики та лікування дітей різних вікових груп із МБМ у залежності від віку та групи ризику.



## ВИСНОВКИ

1. При аналізі топографо-анатомічних характеристик медулобластом мозочку у хворих різних вікових груп виявлено, що у дітей раннього віку пухлина у 45% розташовувалася у черв'яку мозочку, у 15,1% у черв'яку та гемісферах мозочка, не поширюючись у мосто-мозочковий кут, тоді як у пацієнтів старших вікових груп пухлина поширювалася у порожнину IV шлуночка та стовбур головного мозку у 31% спостережень.

2. У випадках серединної локалізації медулобластом мозочку у черв'яку і IV шлуночку, що спостерігалось у 247 (83,2%) хворих у клінічній картині провідним є гіпертензійний синдром; тоді як при переважно латеральній локалізації у 50 (16,8%) пацієнтів основними проявами пухлини були статокординаторні розлади і симптоми ураження стовбуру головного мозку, а гіпертензійний синдром розвивався пізніше.

3. Частота виконання тотального і субтотального видалення медулобластом мозочку збільшилось із 81,6% за 1991–2002 рр. до 94,3% за 2003–2014 рр., а післяопераційна летальність зменшилась із 17,6% до 2,7% за відповідні періоди спостереження, що пов'язано з удосконаленням техніки проведення нейрохірургічних втручань зокрема, використання мікрохірургічного інструментарію, операційного мікроскопу, застосування ультразвукової аспірації тканини пухлини та мікрокоагуляції, удосконалення анестезіологічного супроводу.

4. У дітей перших 3 років життя переважали великоклітинний/анапластичний (27,3%) та "класичний" варіанти медулобластоми мозочку (42,4%), десмопластичний/нодулярний варіант зустрічався рідше (15,1%), тоді як у дітей старших вікових груп переважали "класичний" і десмопластичний/нодулярний варіанти пухлин, а великоклітинний/анапластичний варіант зустрічався лише у 3–6% випадків.

5. Повнота проведеного комбінованого лікування є важливим чинником, що впливає на результати лікування медулобластом мозочку у

дітей різних вікових груп: так при лише хірургічному видаленні в усіх вікових періодах медіана безрецидивного виживання періодах не перевищувала 12–18 місяців, при доповненні хімотерапією або променевою терапією — 24 місяці, а при повному виконанні протоколів лікування медулобластом мозочку у дітей старше 3 років медіана безрецидивного виживання складала 36-38 місяців.

6. Виявлено, що у пацієнтів із T3вM0-T4M0 стадіями медулобластоми мозочку за класифікацією Chang (2002), що діагностувалися переважно у молодших вікових групах медіана безрецидивного виживання була значно нижча (12–18 місяців), ніж у пацієнтів T1M0-T3аM0 стадіями пухлини, які переважали у старших вікових групах (36 місяців). Відсутність інвазії пухлиною стовбуру головного мозку була прогностично сприятливим чинником в усіх вікових групах.

7. Початковий гарний функціональний стан за Шкалою Карновського/Ланського (К/Л) сприяв більш високому індексу Карновського/індексу Ланського у віддаленому післяопераційному періоді та відповідно забезпечував вищі показники тривалості загального і безрецидивного виживання у дітей.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хірургічному видаленню МБМ має передувати детальний аналіз клініко-анамнестичних даних, результатів нейровізуалізуючих досліджень з максимально точним визначенням топографо-анатомічних особливостей розташування пухлини та оцінкою ступеню оклюзії лікворних шляхів.

2. При інвазії пухлиною стовбуру головного мозку, особливо у дітей перших 3 років життя, перевагу треба надавати субтотальному видаленню пухлини, що дає можливість зменшити ризик післяопераційних ускладнень і покращити якість життя дітей у подальшому.

3. Проведення лікворошунтуючої операції до видалення пухлини з метою корекції розладів ліквороциркуляції має здійснюватися дуже виважено. Методом вибору при декомпенсованому стані є установка зовнішнього вентрикулярного дренажа.

4. Для оцінки радикальності видалення МБМ з метою подальшої стратифікації на групи ризику для комбінованого лікування необхідним є проведення МРТ головного мозку з контрастним підсиленням в T1 режимі в інтервалі 24–72 години після операції.

5. Комбіноване лікування слід проводити у відповідності з діючими протоколами з урахуванням віку дитини та групою ризику, що пов'язано з статистично значущим впливом об'єму отриманого комбінованого лікування на тривалість безрецидивного періоду, загальну тривалість і якість життя у дітей різних вікових груп.

6. Пацієнти дитячого віку, яким було проведено комбіноване лікування МБМ мозочка потребують спостереження у дитячого невролога, ендокринолога, отоневролога, нейропсихолога з метою ранньої діагностики та корекції порушень.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Разуменко ВД, Орлов ЮА. Эпидемиология глиом и факторы риска их развития. В кн.: «Глиомы головного мозга» (под ред. Зозули Ю.А.). К. 2007: 19-34.
2. Шаверский АВ, Орлов ЮА, Михалюк ВС, Свист АА, Плавский ПН, Зябченко ВИ и др. Диагностика и лечение медуллобластом мозжечка у детей. Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2013;22(3):34-41.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016; 131(6):803-20. doi 10.1007/s00401-016-1545-1. PMID: 27157931.
4. Rutka JT. Malignant Brain Tumours in Children: Present and Future Perspectives. J Korean Neurosurg Soc. 2018 May;61(3):402–6. doi:10.3340/jkns.2018.0044. PMID:29742885
5. Кумирова ЭВ. Эмбриональные опухоли центральной нервной системы у детей: оптимизация лечения и результаты [автореферат диссертации]. Москва: ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации; 2010. 28 с.
6. Рыжова МВ, Желудкова ОГ, Кумирова ЭВ, Шишкина ЛВ, Панина ТН, Горелышев СК, Хухлаева ЕА, Мазеркина НА, Матуев КБ, Медведева ОА, Тарасова ЕМ, Холодов БВ, Капитульская ОЮ. Особенности медуллобластомы у детей младше трех лет. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2013;77(1): 3-11.
7. Хачатрян ВА, Улитин АЮ, Самочерных КА, Ким АВ, Тадевосян АР, Пальцев АА. Медуллобластома (обзор литературы). Часть I. Эпидемиология. Патоморфология. Диагностика. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2013;4:59-70.

8. Лісяний ОМ. Медулобластоми мозочку у дорослих: патогенез, клінічний перебіг та лікування [автореферат дисертації]. Київ: ДУ «Ін-т нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України»; 2016. 40 с.
9. Лісяний ОМ. Особливості медулобластом мозочку у дорослих та аналіз результатів хірургічного лікування. Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. 2015;24(1):245-53.
10. Atalar B, Ozsahin M, Call J, Napieralska A, Kamber S, Villa S, et al. Treatment outcome and prognostic factors for adult patients with medulloblastoma: The Rare Cancer Network (RCN) experience. *Radiother Oncol.* 2018 Jan; pii: S0167-8140(18)30013-6. doi: 10.1016/j.radonc.2017.12.028. PMID: 29373196.
11. Northcott PA, Korshunov A, Pfister SM, Taylor MD. The clinical implications of medulloblastoma subgroups. *Nature Rev Neurol* 2012. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.78
12. Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *J Child Neurol.* 2016 Oct;31(12):1341-53. doi: 10.1177/0883073815600866.
13. Шаверський АВ. Пухлини головного мозку у дітей молодшого віку: [автореферат дисертації]. Київ: ДУ «Ін-т нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України»; 2014. 34 с.
14. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, Zwiener I, Pietsch T, Figarella-Branger D, Giangaspero F, Ellison DW, Garre ML, Biassoni V, Grundy RG, Finlay JL, Dhall G, Raquin MA, Grill J. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4961-8. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.2299 PMID: 20940197.
15. Pietsch T, Haberler C. Update on the integrated histopathological and genetic classification of medulloblastoma – a practical diagnostic guideline. *Clin Neuropathol.* 2016 Nov-Dec; 35(6): 344–352. doi:10.5414/NP300999
16. Горелышев СК, Менткевич ГЛ, Мазеркина НА, Трунин ЮЮ, Холодов БВ, Хухлаева ЕА, и др Клинические рекомендации «Стандарты лечения медуллобластом у детей старше 4 лет». Москва; 2014. 19 с.

17. Медведева ОА. Медуллобластомы у детей: особенности хирургической тактики и отдаленные последствия комплексного лечения [автореферат диссертации]. Москва: ФГАУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко»; 2016. 25 с.
18. Khakban A, Mohammadi T, Lynd LD, Mabbott D, Bouffet E, Gastonguay L, et al. Societal preferences in the treatment of pediatric medulloblastoma: Balancing risk of death and quality of life. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jun;64(6). doi: 10.1002/pbc.26340. PMID: 27917595.
19. Ashley DM, Merchant TE, Strother D, Zhou T, Duffner P, Burger PC, et al. Induction Chemotherapy and Conformal Radiation Therapy for Very Young Children With Nonmetastatic Medulloblastoma: Children's Oncology Group Study P9934. *J Clin Oncol*. 2012 Sep;30(26):3181-6. PMID:22851568. PMCID:PMC3434977. DOI:10.1200/JCO.2010.34.4341.
20. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, Kool M, Dufou C, Vassal G, Midle T, witt O, von Hoff K, Pietsch T, Northcott PA, Gajjar A, Robinson GW, Padovani L, André N, Massimino M, Pizer B, Packer R, Rutkowski S, Pfister SM, Taylor MD, Pomeroy, SL. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: The Current Consensus. *Acta neuropathologica*. 2016;131(6):821-831. doi:10.1007/s00401-016-1569-6.
21. Kuzan-Fischer MC, Juraschka K, Taylor MD. Medulloblastoma in the Molecular Era. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2018;61(3):292-301. doi:10.3340/jkns.2018.0028.
22. Наказ МОЗ України № 649 від 28.09.2009 “Про затвердження клінічних протоколів лікування дітей із солідними новоутвореннями” [Інтернет]. Доступно на: [www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20040827\\_429.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040827_429.html).
23. Johnston DL, Keene D, Bartels U, Carret AS, Crooks B, Eisenstat DD, et al. Medulloblastoma in children under the age of three years a retrospective Canaian review *J Neurooncol*. 2009 Aug;94(1):51-6. doi: 10.1007/s11060-009-9799-2.

24. Story E, Johnston DL, Bartels U, Carret AS, Crooks B, Eisenstat DD, et al. Embryonal tumors in Canadian children less than 36 months of age: results from the Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium (CPBTC). *J Neurooncol*. 2017 May 16. doi: 10.1007/s11060-017-2468-y. [Epub ahead of print] PMID: 28508928.
25. Gottardo NG, Hansford JR, McGlade JP, Alvaro F, Ashley DM, Bailey S, et al. Medulloblastoma Down Under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group. *Acta Neuropathol*. 2014 Feb;127(2):189-201. doi: 10.1007/s00401-013-1213-7. PMCID:PMC3895219. PMID:24264598.
26. Northcott PA, Jones DT, Kool M, Robinson GW, Gilbertson RJ, Cho YJ, et al. Medulloblastomics: the end of the beginning. *Nat Rev Cancer*. 2012 Dec;12(12):818-34. doi: 10.1038/nrc3410.
27. Massimino M, Biassoni V, Gandola L, Garrè ML, Gatta G, Giangaspero F, et al. Childhood medulloblastoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Sep;105:35-51. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.05.012.
28. Медведева ОА, Горельшев СК, Мазеркина НА. Комплексное лечение медуллобластом у детей. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2016;1(47):45-56.
29. Орлов ЮА, Шаверський АВ. Медуллобластомы мозжечка у детей: результаты лечения и прогностические факторы. В: Матеріали IV з'їзду нейрохірургів України; Дніпропетровськ, 2008 трав. 27–30. Дніпропетровськ: ЕНЕМ; 2008. с. 135.
30. Матуев КБ, Хухлаева ЕА, Мазеркина НА. Клинические особенности опухолей головного мозга у детей грудного возраста. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2013;3:63-72.
31. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med*. 2005;352(10):978-86. doi:10.1056/NEJMoa042176.

32. Bass JK, Knight KR, Yock TI, Chang KW, Cipkala D, Grewal SS. Evaluation and Management of Hearing Loss in Survivors of Childhood and Adolescent Cancers: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Jul;63(7):1152-62. doi: 10.1002/pbc.25951. PMID:26928933. PMCID:PMC5520626.
33. Jiang T, Zhang Y, Wang J, Du J, Raynald, Qiu X, et al. A Retrospective Study of Progression-Free and Overall Survival in Pediatric Medulloblastoma Based on Molecular Subgroup Classification: A Single-Institution Experience. *Front Neurol*. 2017 May;8:198. PMID:28553259. PMCID:PMC5427081. doi: 10.3389/fneur.2017.00198. eCollection 2017.
34. Орлов ЮА. Эпидемиология и результаты лечения опухолей головного мозга у детей (обзор литературы). *Укр. нейрохірург. журн*. 2000;2:5-14.
35. Ярмолюк ОВ. Значення отоневрологічних методів дослідження у діагностиці пухлин мосто-мозочкового кута [автореферат дисертації]. Київ: Укр. інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України; 1995. 25 с.
36. Bass JK, Huang J, Onar-Thomas A, Chang KW, Bhagat SP, Chintagumpala M, et al. Concordance between the Chang and the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) ototoxicity grading scales in patients treated with cisplatin for medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Apr; 61(4): 601-5. doi: 10.1002/pbc.24830. PMCID: PMC4371725.
37. Berg T, Jonsson L, Engström M. Agreement between the Sunnybrook, House-Brackmann, and Yanagihara Facial Nerve Grading Systems in Bell's Palsy. *Otology & Neurotology*. 2004; 6(25):1020-6. doi: 10.1097/00129492-200411000-00027.
38. Brock PR, Knight KR, Freyer DR, Campbell KC, Steyger PS, Blakley BW, et al. Platinum-Induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including, a new International Society



of Pediatric Oncology Boston Ototoxicity Scale. *J Clin Oncol.* 2012 Jul;30(19):2408-17. PMID: PMC3675696. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.1110.

39. Gurney JG, Bass JK. New International Society of Pediatric Oncology Boston Ototoxicity Grading Scale for Pediatric Oncology: Still Room for Improvement. *J Clin Oncology.* 2012 Jul;30(19):601-5. PMID:22547588. DOI:10.1200/JCO.2011.41.3187.

40. How J, Blattner M, Fowler S, Wang-Gillam A, Schindler SE. Chemotherapy-associated Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Neurologist.* 2016 Nov;21(6):112-7. Review. DOI: 10.1097/NRL.000000000000105.

41. Медведева ОА, Горелышев СК, Мазеркина НА. Диагностика и хирургическое лечение медуллобластом у детей (обзор литературы). *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* 2015;4:50-70.

42. Walker DA, Perilongo J, Punt JAG, Taylo RE. Brain and spinal tumors of childhood. London: Arnold; 2004. 324 p.

43. Vigneron C, Entz-Werlé N, Lutz P, Spiegel A, Jannier S, Helfre S, et al. Evolution of the management of pediatric and adult medulloblastoma. *Cancer Radiother.* 2015 Aug;19(5):347-57; quiz 358-9, 362. doi: 10.1016/j.canrad.2015.03.010. PMID:26141663.

44. Coluccia D, Figueredo C, Isik S, Smith C, Rutka JT . Medulloblastoma: Tumor biology and relevance to treatment and prognosis paradigm. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016 May;16(5):43. DOI:10.1007/s11910-016-0644-7. PMID: 27021772.

45. von Bueren AO, Kortmann RD, von Hoff K, Friedrich C, Mynarek M, Müller K, et al. Treatment of Children and Adolescents With Metastatic Medulloblastoma and Prognostic Relevance of Clinical and Biologic Parameters. *J Clin Oncol.* 2016 Dec;34(34):4151-60. doi: 10.1200/JCO.2016.67.2428. PMID: 27863192.

46. Желудкова ОГ, Бородина ИД, Русанова МГ. Результаты комплексного лечения медуллобластом у детей старше 3-х лет высокой

группы риска по протоколу М–2000. В: Материалы 1-ой Всерос. конф. по детской нейрохирургии; 2003 Июнь 18-20; Москва. М.; 2003, с.37.

47. Polkinghorn W, Tarbcll N. Medulloblastoma: tumorigenesis, current clinical paradigm, and efforts to improve risk stratification. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007 May;4(5):295-304. PMID:17464337. DOI:10.1038/ncponc0794.

48. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012 Apr;123(4):465-72. doi: 10.1007/s00401-011-0922-z.

49. Taran SJ, Taran R, Malipatil N, Haridas K. Paediatric Medulloblastoma: An Updated Review. *West Indian Med J.* 2016 Mar;65(2):363-368. doi: 10.7727/wimj.2015.294. PMID: 28358445

50. Roussel MF, Stripay JL. Epigenetic Drivers in Pediatric Medulloblastoma. *Cerebellum.* 2018 Feb;17(1):28-36. doi: 10.1007/s12311-017-0899-9.

51. Wang X, Dubuc AM, Ramaswamy V, Mack S, Gendoo DM, Remke M, et al. Medulloblastoma subgroups remain stable across primary and metastatic compartments. *Acta Neuropathol.* 2015 Mar;129(3):449-57. doi: 10.1007/s00401-015-1389-0. PMID:25689980.

52. Liu H, Sun Q, Yu C, Gu C, Zhang H. 228 Interaction Between MELK and EZH2 Regulates Medulloblastoma Cancer Stem-like Cells Proliferation. *Neurosurgery.* 2017 Sept;64(1):262-3, doi.org/10.1093/neuros/nyx417.228.

53. Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, Remke M, Luu B, Gururangan S. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol.* 2016 Apr;17(4):484-95. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00581-1.

54. Łastowska M, Trubicka J, Niemira M, Paczkowska-Abdulsalam M, Karkucińska-Więckowska A, Kaleta M, et al. Medulloblastoma with transitional features between Group 3 and Group 4 is associated with good prognosis. *J Neurooncol.* 2018 Feb 9. doi: 10.1007/s11060-018-2797-5. [Epub ahead of print]

55. Bailey P, Cushing H. Medulloblastoma cerebelli: a common type of midcerebellar glioma of childhood. *Arch Neurol Psychiat.* 1925 Aug;14:192-223.
56. Penfield W. The classification of gliomas and neuroglia cell types. *Arch Neurol Psychiat.* 1931;26(4):745-53. doi:10.1001/archneurpsyc.1931.02230100063006.
57. Roussy G, Oberling C. Histologic classification of tumors of central nervous system. *Arch Neurol Psychiat.* 1932;27(6):1281-9. doi:10.1001/archneurpsyc.1932.02230180010002.
58. Арендт АА, Нерсисянц, редакторы. Основы нейрохирургии детского возраста. Москва: Медицина; 1968. Глава XI, Опухоли головного мозга; с. 385-450.
59. Вирозуб ИД. К вопросу об особенностях медуллобластом мозжечка *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1960;60(4):434-9.
60. Хоминский БС. Гистологическая диагностика опухолей центральной нервной системы (с 187 микрофотограммами). Москва: Медицина; 1969. 239 с.
61. Мельников БФ. Опухоли головного мозга у детей раннего возраста [автореферат диссертации]. Київ: Киевский науч.-исслед. ин-т нейрохирургии; 1976. 19 с.
62. Raimondi AJ, Tomita T. Medulloblastoma in Childhood. *Acta Neurochirurgica.* 1979 Mar;50(1-2):127-38.
63. Артарян АА. Опухоли мозжечка у детей. Москва: Медицина; 1979. 175 с.
64. Бродская ИА, Орлов ЮА. Клеточная дифференцировка медуллобластом мозжечка у детей. Актуальные вопросы нейрохирургии детского возраста: Респ. сб. науч. тр. Ленинград; 1990. с. 67-70.
65. Бродский ЮС, Орлов ЮА, Бродская ИА. Комбинированное лечение детей при медуллобластомах мозжечка. *Клин. онкология: Респ. межвед. сб. Киев: Здоровья; 1991;11:56-60.*

66. Stevenson L, Echlin F. Nature and origin of some tumors of cerebellum Arch. Neurol. Psychiat. 1934 Jan; 31:93-109. doi:10.1001/archneurpsyc.1934.02250010105005.
67. Мацко ДЕ, Коршунов АГ. Атлас опухолей центральной нервной системы (гистологическое строение). Санкт-Петербург: Изд-во РНХИ им. А.Л. Поленова; 1998. 197 с.
68. Kunschner LJ. Harvey Cushing and medulloblastoma. Arch Neurol. 2002 Apr;59(4):642-5. PMID:1939903.
69. Озеров СС. Клиническая и гистологическая характеристика медуллобластом [автореферат диссертации]. Москва: Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко; 2000. 28 с.
70. Ellison DW, Clifford SC, Gajjar A, Gilbertson RJ. What's new in neurooncology? Recent advances in medulloblastoma. Eur J Paediatr Neurol. 2003;7(2):53-66. Review. PMID: 12697428.
71. Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, Kun LE, Duffner PK, Friedman HS. Histopathologic grading of medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group study. Cancer. 2002 Jan;94(2):552-60. doi: 10.1002/cncr.10189.
72. Eberhart CG, Burger PC. Anaplasia and grading in medulloblastomas. Brain Pathol. 2003 Jul;13(3):376-85. PMID:12946027.
73. Lamont JM, McManamy CS, Pearson AD, Clifford SC, Ellison DW. Combined histopathological and molecular cytogenetic stratification of medulloblastoma patients. Clin Cancer Res. 2004 Aug;10(16):5482-93. PMID: 15328187.
74. Черченко ОГ. Морфологічні особливості медуллобластом мозочка. [автореферат дисертації]. Київ: Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України; 2008. 19 с.
75. Roussel MF. New concepts in organ site research on medulloblastoma: genetics and genomics. Future Oncol. 2010 Aug;6(8):1229-31. doi: 10.2217/fon.10.86.

76. Малишева ТА. Інвазивні властивості нейроектодермальних пухлин головного мозку та її прогностичне значення [автореферат дисертації]. Київ: ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України»; 2012. 40 с.

77. Gorlin R, Goltz R. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med.* 1960;262(18):908–12. doi:10.1056/NEJM196005052621803. PMID 13851319

78. Turcot J, Despres JP, St Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Diseases of the colon and rectum.* 1959; 2:465-8. PMID 13839882.

79. Sredni ST, Bailey AW, Suri A, Hashizume R, He X, Louis N, et al. Inhibition of polo-like kinase 4 (PLK4): a new therapeutic option for rhabdoid tumors and pediatric medulloblastoma. *Oncotarget.* 2017 Nov;8(67):111190-212. doi: 10.18632/oncotarget.22704. eCollection 2017 Dec 19.

80. Swartling FJ, Grimmer MR, Hackett CS, Northcott PA, Fan QW, Goldenberg DD, et al. Pleiotropic role for MYCN in medulloblastoma. *Genes Dev.* 2010 May;24(10):1059-72. doi: 10.1101/gad.1907510. PMID: 29427151.

81. Leary SE, Olson JM. The molecular classification of medulloblastoma: driving the next generation clinical trials. *Curr Opin Pediatr.* 2012 Feb;24(1):33-9. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834ec106. Review.

82. Łastowska M, Jurkiewicz E, Trubicka J, Daszkiewicz P, Drogosiewicz M, Malczyk K, et al. Contrast enhancement pattern predicts poor survival for patients with non-WNT/SHH medulloblastoma tumours. *J Neurooncol.* 2015;123(1):65-73. doi: 10.1007/s11060-015-1779-0.

83. Korshunov A, Remke M, Kool M, Hielscher T, Northcott PA, Williamson D, et al. Biological and clinical heterogeneity of MYCN-amplified medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2012 Apr;123(4):515-27. doi: 10.1007/s00401-011-0918-8. PMID: 22160402.

84. Brown HG, Kepner JL, Perlman EJ, Friedman HS, Strother DR, Duffner PK, et al. "Large cell/anaplastic" medulloblastomas: a Pediatric Oncology

Group Study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000 Oct;59(10):857-65. PMID: 11079775.

85. Liu Y, Yuelling LW, Wang Y, Du F, Gordon RE, O'Brien JA, et al. Astrocytes Promote Medulloblastoma Progression through Hedgehog Secretion. *Cancer Res.* 2017 Dec;77(23):6692-703. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1463.

86. AbdelBaki MS, Boué DR, Finlay JL, Kieran MW. Desmoplastic Nodular Medulloblastoma in Young Children: A Management Dilemma. *NeuroOncol.* 2017 Nov 15. doi: 10.1093/neuonc/nox222. [Epub ahead of print] PMID:29156007.

87. Eberhart CG. In search of the medulloblast: neural stem cells and embryonal brain tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2007 Jan;18(1):59-69. PMID:17244554. DOI:10.1016/j.nec.2006.10.005.

88. Banan R, Hartmann C. The new WHO 2016 classification of brain tumors-what neurosurgeons need to know. *Acta Neurochir (Wien).* 2017 Mar;159(3):403-18. doi: 10.1007/s00701-016-3062-3. PMID: 28093610.

89. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114 (2):97-109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4. PMID: 17618441.

90. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol.* 2011 Apr;29(11):1408-14. DOI:10.1200/JCO.2009.27.4324. PMID:20823417. PMCID:PMC4874239.

91. Dang M, Phillips PC. Pediatric Brain Tumors. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2017 Dec;23(6, Neuro-oncology):1727-57. doi: 10.1212/CON.0000000000000545. PMID:29200119.

92. Deibert CP, Zussman BM, Engh JA. A Novel Mechanism of Oncogenesis in Type 3 and 4 Medulloblastomas. *Neurosurgery.* 2014 Dec;75(1):16-7. doi.org/10.1227/01.neu.0000457196.94533.21.

93. Dubuc AM, Morrissy AS, Kloosterhof NK, Northcott PA, Yu EP, Shih D, et al. Subgroup-specific alternative splicing in medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2012 Apr;123(4):485-99. doi: 10.1007/s00401-012-0959-7. PMID: 22358458.
94. Ellison DW. Childhood medulloblastoma: novel approaches to the classification of a heterogeneous disease. *Acta Neuropathol.* 2010;120(3):305-16. doi: 10.1007/s00401-010-0726-6.
95. Ellison DW. Classifying the medulloblastoma: insights from morphology and molecular genetics. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2002 Aug;28(4):257-82. PMID:12175339.
96. McManamy CS, Lamont JM, Taylor RE, Cole M, Pearson ADJ, Clifford SC. Morphophenotypic variation predicts clinical behavior in childhood non-desmoplastic medulloblastomas. *J Neuropathol Experim Neurol.* 2003;62(6):627-32. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnen/62.6.627>.
97. Remke M, Ramaswamy V, Taylor MD. Medulloblastoma molecular dissection: the way toward targeted therapy. *Curr Opin Oncol.* 2013 Nov;25(6):674-81. doi: 10.1097/CCO.0000000000000008.
98. Samkari A, White JC, Packer RJ. Medulloblastoma: toward biologically based management. *Semin Pediatr Neurol.* 2015 Mar;22(1):6-13. doi: 10.1016/j.spen.2014.12.010. PMID: 25976255.
99. McManamy CS, Pears J, Weston CL, Hanzely Z, Ironside JW, Taylor RE, et al. Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas-defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. *Brain Pathol.* 2007 Apr;17(2):151-64. PMID:17388946. DOI:10.1111/j.1750-3639.2007.00058.x.
100. Rieken S, Gaiser T, Mohr A, Welzel T, Witt O, Kulozik AE, et al. Outcome and prognostic factors of desmoplastic medulloblastoma treated within a multidisciplinary treatment concept. *BMC Cancer.* 2010 Aug 23;10:450. doi: 10.1186/1471-2407-10-450.

101. Gu C, Yokota N, Gao Y, Yamamoto J, Tokuyama T, Namba H. Gene expression of growth signaling pathways is up-regulated in CD133-positive medulloblastoma cells. *Oncol Lett.* 2011;2(2):357-61.
102. Gupta T, Shirsat N, Jalali R. Molecular Subgrouping of Medulloblastoma: Impact Upon Research and Clinical Practice. *Curr Pediatr Rev.* 2015;11(2):106-19. Review. PMID: 26133181.
103. Johnson DR, Guerin JB, Giannini C, Morris JM, Eckel LJ, Kaufmann TJ. 2016 Updates to the WHO Brain Tumor Classification System: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics.* 2017 Nov-Dec;37(7):2164-80. doi: 10.1148/rg.2017170037.
104. Wong TT, Liu YL, Ho DM, Chang KP, Liang ML, Chen HH, et al. Factors affecting survival of medulloblastoma in children: the changing concept of management. *Childs Nerv Syst.* 2015 Oct;31(10):1687-98. doi: 10.1007/s00381-015-2884-2. PMID:26351222.
105. Gupta K, Jugunoori S, Satapathy A, Salunke P, Kumar N, Radotra BD, et al. Medulloblastoma with myogenic and/or melanotic differentiation does not align immunohistochemically with the genetically defined molecular subgroups. *Hum Pathol.* 2018 Feb 2. pii: S0046-8177(18)30027-3. PMID: 29412177. doi: 10.1016/j.humpath.2018.01.014.
106. Huang PI, Lin SC, Lee YY, Ho DM, Guo WY, Chang KP, et al. Large cell/anaplastic medulloblastoma is associated with poor prognosis-a retrospective analysis at a single institute. *Childs Nerv Syst.* 2017 Aug;33(8):1285-94. doi: 10.1007/s00381-017-3435-9. PMID: 28488086.
107. Ray A, Ho M, Ma J, Parkes RK, Mainprize TG, Ueda S, et al. A clinicobiological model predicting survival in medulloblastoma. *Clin Cancer Res.* 2004 Nov 15;10(22):7613-20. PMID:15569993. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-04-0499.
108. Rutkowski S, Cohen B, Finlay J, Luksch R, Ridola V, Valteau-Couanet D, et al. Medulloblastoma in young children. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Apr; 54(4):635-7. doi: 10.1002/pbc.22372. PMID: 20146217.



109. Vermeulen JF, Van Hecke W, Adriaansen EJM, Jansen MK, Bouma RG, Villacorta Hidalgo J, et al. Prognostic relevance of tumor-infiltrating lymphocytes and immune checkpoints in pediatric medulloblastoma. *Oncoimmunology*. 2017 Nov;7(3):e1398877. doi: 10.1080/2162402X.2017.1398877. eCollection 2018. PMID: 29399402.
110. Kumar V, McGuire T, Coulter DW, Sharp JG, Mahato RI. Challenges and Recent Advances in Medulloblastoma Therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2017 Dec;38(12):1061-84. doi: 10.1016/j.tips.2017.09.002.
111. Weil AG, Wang AC, Westwick HJ, Ibrahim GM, Ariani RT, Crevier L, et al. Survival in pediatric medulloblastoma: a population-based observational study to improve prognostication. *J Neurooncol*. 2017 Mar;132(1):99-107. doi: 10.1007/s11060-016-2341-4. PMID:27981412.
112. Padovani L, André N, Gentet JC, Muracciole X. Medulloblastoma. *Eur J Cancer*. 2011 Sep;47 Suppl 3:S338. doi: 10.1016/S0959-8049(11)70194-0.
113. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Central Nervous System Embryonal Tumors Treatment (PDQ®): Patient Version. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-2018 Jan 29. PMID: 26389401.
114. Вовк ЮО. Краниометрические особенности формирования и строения черепа у детей раннего возраста. *Перспективи медицини і біології*. 2011;III(1):77-9.
115. Шашков К.В. Послеоперационная оценка радикальности хирургического удаления астроцитарных глиом головного мозга (КТ и МРТ диагностика) [автореферат диссертации]. Москва: ФГАУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко»; 2011. 25 с.
116. Порсаев А.И. Комплексная оценка степени радикальности удаления глиальных супратенториальных опухолей головного мозга в раннем послеоперационном периоде [автореферат диссертации]. Санкт-Петербург: ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л.Поленова»; 2014. 21 с.

117. Gorelyshev S, Matuev K, Lubnin A, Laskov M, Lemeneva N, Mazerkina N, Khuhlaeva E. Brain tumors in infants: a report on 102 cases. *J Neuro-Oncology*, Toronto, Ontario, Canada, June 24 - 27, 2012: p 45.

118. Соловьев АЕ, Моргун ВВ, Маловичко ИА, Пахольчук АП. Медуллобластомы у детей. *Онкопедиатрия*. 2015;2(2):158-62.

119. Зентані С. Ликворощунтучі операції при пухлинах задньої черепної ями у дітей [автореферат дисертації]. Київ: Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України; 2000. 24 с.

120. Данчин АО. Результати хірургічного лікування хворих з вторинною оклюзійною гідроцефалією пухлинного генезу – порівняний аналіз ефективності ендоскопічної вентрикулоцистерностомії та інших хірургічних методів. *Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії*. 2013; 2(17):5-24. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujmekh\\_2013\\_17\\_2\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujmekh_2013_17_2_3).

121. Данчин ОГ, Данчин АА, Данчин ГА. Хирургическое лечение опухолей каудальных отделов пинеальной области и червя мозжечка, осложненных окклюзионной гидроцефалией. *Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії*. 2013; 2(16): 5-10.

122. Paulino AC, Jaboin JJ. Radiotherapy Deferral in Medulloblastoma. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1582. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2546.

123. Leonard JR, Cai DX, Rivet DJ, Kaufman BA, Park TS, Levy BK, et al. Large anaplastic medulloblastomas and medullomyoblastomas; clinicopathological and genetic features *J Neurosurg*. 2001 Jul;95(1):82-8. PMID:11453402. doi: 10.3171/jns.2001.95.1.0082.

124. Задоянный ЛВ. Нейроофтальмологическая симптоматика и состояние зрительного углубления, recessus opticus, при окклюдующих процессах в задней черепной ямке [автореферат диссертации]. Киев: Киевский науч.-исслед. ин-т нейрохирургии; 1985. 21 с.

125. Chua FHZ, Thien A, Ng LP, Seow WT, Low DCY, Chang KTE, et al. Post-operative diffusion weighted imaging as a predictor of posterior fossa

syndrome permanence in paediatric medulloblastoma. *Childs Nerv Syst.* 2017 Mar;33(3):457-65. DOI: 10.1007/s00381-017-3356-7.

126. Хачатрян ВА, Улитин АЮ, Кумирова ЭВ, Желудкова ОГ, Румянцев АГ, Ким АВ, и др. Медуллобластома (обзор литературы). Часть II. Комплексное лечение. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2014;2:68-80.

127. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's cancer Group. *Neurosurgery.* 1996 Feb;38(2):265-71. PMID: 8869053.

128. Jiang T, Zhang Y, Wang J, Du J, Ma Z, Li C, et al. Impact of tumor location and fourth ventricle infiltration in medulloblastoma. *Acta Neurochir (Wien).* 2016 Jun;158(6):1187-95. doi: 10.1007/s00701-016-2779-3.

129. Winn HR, editor. *Youmans Neurological surgery.* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: PA, Saunders Elsevier; 2004;1, Kunschner LJ, Lang FF. Medulloblastoma; p. 1031-42.

130. Zapotocky M, Mata-Mbemba D, Sumerauer D, Liby P, Lassaletta A, Zamecnik J, et al. Differential patterns of metastatic dissemination across medulloblastoma subgroups. *J Neurosurg Pediatr.* 2018 Feb;21(2):145-52. doi: 10.3171/2017.8.PEDS17264.

131. Chang CH, Hausepian EM, Herbert C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastoma. *Radiology.* 1969;93(6):1351-9. DOI: 10.1148/936.1351.

132. Kunschner LJ, Lang FF. Medulloblastoma. *Youmans Neurological Surgery.* Winn HR, editor. 5th edition. Philadelphia: PA: SAUNDERS; 2004;1:1031-42.

133. Mobark NA, Al-Harbi M, Mosleh O, Santagata S, Snuderl M, Abedalthagafi M. A case of molecularly profiled extraneural medulloblastoma metastases in a child. *BMC Med Genet.* 2018 Jan;19(1):10. PMID: 29343221. doi: 10.1186/s12881-018-0526-8.

134. Коновалов АН, редактор. Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии. Москва; 2012. Т. 2, Горельшев СК, Хухлаева ЕА, Мазеркина НА. Особенности лечения опухолей головного мозга у детей; с. 289-311.
135. Кушель ЮВ, Семин ВЕ. Краниотомия. Москва; 1998. 77 с.
136. Mussi AC, Rhoton AL. Telovelar approach to the fourth ventricle: microsurgical anatomy. *J Neurosurg.* 2000;92:812-23 PMID:10794296. DOI: 10.3171/jns.2000.92.5.0812.
137. González Quarante LH, Mena-Bernal JH, Martín BP, Ramírez Carrasco M, Muñoz Casado MJ, Martínez de Aragón A, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): a rare condition after resection of posterior fossa tumors: two new cases and review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2016 May;32(5):857-63. doi: 10.1007/s00381-015-2954-5.
138. Шиманский ВН, Карнаухов ВВ, Тяняшин СВ, Пошатаев ВК, Шевченко КВ, Одаманов ДА, и др. Применение хирургических доступов к задней черепной ямке в положении лежа. *Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н.Бурденко.* 2016;6(80):99-106.
139. Матуев КБ, Горельшев СК., Лубнин АЮ, Хухлаева ЕА, Холодов БВ, Шишкина ЛВ, и др. Кровопотеря в хирургии опухолей головного мозга у детей грудного возраста. *Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко.* 2013;77(4):3-15.
140. Gentile MS, Yeap BY, Paganetti H, Goebel CP, Gaudet DE, Gallotto SL, et al. Brainstem Injury in Pediatric Patients With Posterior Fossa Tumors Treated With Proton Beam Therapy and Associated Dosimetric Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Mar;100(3):719-29. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.026. PMID: 29413284
141. Ross SG, Northman L, Morris M, Green AL, Ullrich NJ. Cerebellar mutism after posterior fossa tumor resection: case discussion and recommendations for psychoeducational intervention. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2014 Mar-Apr;31(2):78-83. doi: 10.1177/1043454213518975.

142. Segreant A, Kameda-Smith MM, Manoranjan B, Karmur B, Duckworth J, Petrelli T, et al. Analysis of surgical and MRI factors associated with cerebellar mutism. *J Neurooncol.* 2017 Jul;133(3):539-52. doi: 10.1007/s11060-017-2462-4. PMID:28527006.

143. Pols SY, van Veelen ML, Aarsen FK, Candel AG, Catsman-Berrevoets CE. Risk factors for development of postoperative cerebellar mutism syndrome in children after medulloblastoma surgery. *J Neurosurg.: Pediatrics.* 2017 Jul;20(1):35-41. DOI: 10.3171/2017.2.PEDS16605.

144. Tamburrini G, Frassanito P, Chieffo D, Massimi L, Caldarelli M, Di Rocco C. Cerebellar mutism. *Childs Nerv Syst.* 2015 Oct;31(10):1841-51. PMID: 24073751. DOI: 10.3171/2013.8.PEDS13168 van Baarsen KM, Grotenhuis JA. The anatomical substrate of cerebellar mutism. *Med Hypotheses.* 2014 Jun;82(6):774-80. PMID:24073751 DOI: 10.3171/2013.8.PEDS13168.

145. Tomasello F, Conti A, Angileri FF, Cardali S. Telovelar approach to fourth-ventricle tumours: how I do it. *Acta Neurochir (Wien).* 2015 Apr;157(4):607-10. doi: 10.1007/s00701-015-2358-z.

146. Tomasello F, Conti A, Cardali S, La Torre D, Angileri FF. Telovelar approach to fourth ventricle tumors: highlights and limitations. *World Neurosurg.* 2015;83(6):1141-7. doi: 10.1016/j.wneu.2015.01.039.

147. Roth J, Constantini S. 5ALA in pediatric brain tumors is not routinely beneficial. *Childs Nerv Syst.* 2017 May;33(5):787-792. doi: 10.1007/s00381-017-3371-8.

148. Curran EK, Le GM, Sainani KL, Propp JM, Fisher PG. Do children and adults differ in survival from medulloblastoma? A study from the SEER registry. *J Neurooncol.* 2009 Oct;95(1):81-5. PMID:19396401. DOI:10.1007/s11060-009-9894-4.

149. Dressler EV, Dolecek TA, Liu M, Villano JL. Demographics, patterns of care, and survival in pediatric medulloblastoma. *J Neurooncol.* 2017 May;132(3):497-506. PMID:28290003. PMCID:PMC5481479. [Available on 2018-05-01] DOI:10.1007/s11060-017-2400-5.

150. Wang X, Ramaswamy V, Remke M, Mack St, Dubuc A, Northcott P. Intertumoral and intratumoral heterogeneity as a barrier for effective treatment of medulloblastoma. *Taylor Michael. Neurosurgery*. 2013 Aug; 2013;60:57-63 doi: 10.1227/01.neu.0000430318.01821.6f.

151. von Hoff K, Hinkes B, Gerber NU, Deinlein F, Mittler U, Urban C, et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91. *Eur J Cancer*. 2009 May;45(7):1209-17. doi: 10.1016/j.ejca.2009.01.015.

152. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30(26):3187-93. doi: 10.1200/jco.2011.39.8719.

153. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LA, Melbert DL, O'Leary M, et al. Outcomes for Children and Adolescents With Cancer: Challenges for the Twenty-First Century. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2625-34. doi:10.1200/JCO.2009.27.0421.

154. Mac Donald TJ, Aguilera D, Castellino RC. The rationale for targeted therapies in medulloblastoma. *NeuroOncol*. 2014 Jan;16(1):9-20. doi: 10.1093/neuonc/not147.

155. Целовальникова ТЮ, Павлова МГ, Зилов АВ, Юдина АБ, Мазеркина НА, Желудкова ОГ, и др. Недостаточность гормона роста и метаболические нарушения у пациентов после лучевой и полихимиотерапии злокачественных опухолей задней черепной ямки. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(2):12-24.

156. Schreiber JE, Gurney JG, Palmer SL, Bass JK, Wang M, Chen S, et al. Examination of risk factors for intellectual and academic outcomes following treatment for pediatric medulloblastoma. *Neuro Oncol*. 2014 Aug;16(8):1129-36. doi: 10.1093/neuonc/nou006.

157. Schreiber JE, Palmer SL, Conklin HM, Mabbott DJ, Swain MA, Bonner MJ, et al. Posterior fossa syndrome and long-term neuropsychological outcomes among children treated for medulloblastoma on a multi-institutional, prospective study. *Neuro Oncol.* 2017 Nov;19(12):1673-82. doi: 10.1093/neuonc/nox135.

158. Cooney T, Fisher PG, Tao L, Clarke CA, Partap S. Pediatric neurooncology survival disparities in California. *J Neurooncol.* 2018 Feb 7. doi: 10.1007/s11060-018-2773-0. [Epub ahead of print] PMID: 29417400.

159. Pietsch T, Schmidt R, Remke M, Korshunov A, Hovestadt V, Jones DT, et al. Prognostic significance of clinical, histopathological, and molecular characteristics of medulloblastomas in the prospective HIT2000 multicenter clinical trial cohort. *Acta Neuropathol.* 2014 Jul;128(1):137-49. doi:10.1007/s00401-014-1276-0. PMID:24791927. PMCID:PMC4059991.

160. Stensvold E, Krossnes BK, Lundar T, Due-Tønnessen BJ, Frič R, Due-Tønnessen P, et al. Outcome for children treated for medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumor (CNS-PNET) – a retrospective analysis spanning 40 years of treatment. *Acta Oncol.* 2017 May;56(5):698-705. doi: 10.1080/0284186X.2017.1301679.

161. Raso A, Mascelli S, Biassoni R, Nozza P, Kool M, Pistorio A, et al. High levels of PROM1 (CD133) transcript are a potential predictor of poor prognosis in medulloblastoma *Neuro Oncol.* 2011 May;13(5):500-8. doi: 10.1093/neuonc/nor022.

162. van As JW, van den Berg H, van Dalen EC. Platinum-induced hearing loss after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug;(8):CD010181. doi: 10.1002/14651858.CD010181.pub2.

163. Paulino AC. Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Jul; 53(3):543-7. PMID: 12062595.

164. Kronenbuerger M, Olivi A, Zee DS. Pearls & Oysters: Positional vertigo and vertical nystagmus in medulloblastoma: A picture is worth a

thousand words. *Neurology*. 2018 Jan;90(4):e352-4. doi: 10.1212/WNL.0000000000004866. PMID: 29358519.

165. Paulino AC, Mahajan A, Ye R, Grosshans DR, Fatih Okcu M, Su J, et al. Ototoxicity and cochlear sparing in children with medulloblastoma: Proton vs. photon radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2018 Jan; pii: S0167-8140(18)30017-3. doi: 10.1016/j.radonc.2018.01.002. PMID: 29373195.

166. Tabori U, Baskin B, Shago M, Alon N, Taylor MD, Ray PN, et al. Universal poor survival in children with medulloblastoma harboring somatic TP53 mutations. *J Clin Oncol*. 2010 Mar;28(8):1345-50. doi: 10.1200/JCO.2009.23.5952.

167. Kann BH, Park HS, Lester-Coll NH, Yeboa DN, Benitez V, Khan AJ, et al. Postoperative Radiotherapy Patterns of Care and Survival Implications for Medulloblastoma in Young Children. *JAMA Oncol*. 2016 Dec 1;2(12):1574-81. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2547.

168. Von Bueren AO, von Hoff K, Pietsch T, Gerber NU, Warmuth-Metz M, Deinlein F, et al. Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: Results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology. *Neuro-Oncology*. 2011;13(6):669-79. doi:10.1093/neuonc/nor025.

169. Григор'єв ЄО. Доопераційна антибластична терапія гліом головного мозку [автореферат дисертації]. Київ: Укр. інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України; 1994. 25 с.

170. Michiels EM, Schouten-Van Meeteren AY, Doz F, Janssens GO, van Dalen EC. Chemotherapy for children with medulloblastoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan;1:CD006678. DOI: 10.1002/14651858.CD006678.pub2. PMID:25879092.

171. Rickert CH. Abdominal metastases of pediatric brain tumors via ventriculo-peritoneal shunts *Childs Nerv Syst*. 1998 Jan-Feb;14(1-2):10-4. PMID: 9548333.



172. Kuzan-Fischer CM, Stucklin AS, Taylor MD. Advances in Genomics Explain Medulloblastoma Behavior at the Bedside. *Neurosurgery*. 2017 Sep;64(CN\_suppl\_1):21-6. doi: 10.1093/neuros/nyx248. PMID:28899050.

173. Korshunov A, Sadovnikova M, Ozerov. Immunohistochemical markers for prognosis of average-risk pediatric medulloblastomas. *J Neurooncol*. 2002; 58(3):271-9. PMID: 12187960.

174. Сірко АГ, Романуха ДМ. Прогностичні фактори виживання пацієнтів з гліобlastомами півкуль великого мозку. *Український нейрохірургічний журнал*. 2017; 4:31-37.

175. Сірко АГ, Дзяк ЛА, Балашова ОІ, Бердова ТЛ, Донченко ГМ, Скляр НВ, Шестакова НМ, Романуха ДМ. Прогнозування результатів лікування низькодиференційованих гліом півкуль великого мозку. *Медичні перспективи*. - 2017, 22(3):9-13.

176. Aliani S, Brunner J, Graf N, Altmeyer K, Niedermayer I, Strowitzki M. Medulloblastoma with extensive nodularity in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Med Pediatr Oncol*. 2003 Apr;40(4):266-7. PMID: 12555262.

177. Bai R, Staedtke V, Rudin CM, Bunz F, Riggins GJ. Effective treatment of diverse medulloblastoma models with mebendazole and its impact on tumor angiogenesis. *Neuro Oncol*. 2014 Sep;17(4):545-54. doi: 10.1093/neuonc/nou234.

178. Bar EE, Chaudhry A, Farah MH, Eberhart CG. Hedgehog signaling promotes medulloblastoma survival via Bc/II. *Am J Pathol*. 2007 Jan;170(1):347-55. doi: 10.2353/ajpath.2007.060066.

179. Ehrhardt M, Craveiro RB, Velz J, Olschewski M, Casati A, Schönberger S, et al. The FDA approved PI3K inhibitor GDC-0941 enhances in vitro the anti-neoplastic efficacy of Axitinib against c-myc-amplified high-risk medulloblastoma. *J Cell Mol Med*. 2018 Jan 29. doi: 10.1111/jcmm.13489. PMID:29377550.

180. Mazloom A, Zangeneh AH, Paulino AC. Prognostic factors after extraneural metastasis of medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Sep;78(1):72-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1729. PMID:20133080.

181. Сергеева КМ. Педиатрия: Учебник. Санкт-Петербург: Питер; 2007. 544 с.

182. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The Use of the Nitrogen Mustards in the Palliative Treatment of Carcinoma. With Particular Reference to Bronchogenic Carcinoma. *Cancer*. 1948 Nov;1(4):634-56. doi: 10.1002/1097-0142(194811)1:4<634::aid-cncr2820010410>3.0.co;2-1

183. Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer*. 1987 Oct;60(7):1651-6. doi:10.1002/1097-0142(19871001)60:7<1651:AID-CNCR 2820600738> 3.0.CO;2-J. PMID:3621134.

184. Орлов ЮА. Оценка качества жизни пациентов с поражениями ЦНС. *Укр. нейрохірург. журн*. 2001;1(13):89-94.

185. Орлов ЮА, Шаверский АВ, Моргун ВВ, Марущенко ЛЛ. Медуллобластомы мозжечка у детей (возрастной аспект). *Укр. нейрохірург. журнал*. 2015;3:50-3.

186. Моргун В, Вербова Л, Малышева Т, Марущенко М, Черненко О. Книничко-морфологические характеристики медуллобластом у детей разного возраста. В: I Съезд Евразийского сообщества детских нейрохирургов: тезисы докл.; 2017 нояб. 29–дек. 1; Минск, Беларусь. Минск; 2017. с.119-20.

187. Моргун ВВ, Черненко ОГ, Маловичко ИА, Руденко СА, Малышева ТА, Сильченко ВП, Вербова ЛН. Медуллобластомы у детей: клиничко-морфологические сопоставления. *Патологія*. 2017;14(1(39)):31-7.

188. Моргун В, Вербова Л, Марущенко Л, Проценко И, Плавский П, Михалюк В, Свист А, Гавриш Р. Особенности комбинированного лечения медуллобластом мозжечка у детей младшего возраста. В: I Съезд Евразийского сообщества детских нейрохирургов: тезисы докл.; 2017 нояб. 29–дек 1; Минск, Беларусь. Минск; 2017. с. 118-9.

189. Моргун В, Вербова Л, Шаверський А. Оцінка результатів комбінованого лікування медулобластом мозочка з урахуванням вікових особливостей. В: VI з'їзд нейрохірургів України: тези доп.; 2017 черв. 14–16; Київ. Київ; 2017. с. 138.

190. Моргун ВВ, Вербова ЛМ, Марущенко ЛЛ, Шаверський АВ, Марущенко МО. Якість життя у дітей із медулобластомами мозочка після комбінованого лікування. Укр. неврол. журнал. 2017;2(43):50-5.

191. Моргун ВВ, Вербова ЛН., Малышева ТА. Марущенко ЛЛ. Ближайшие и отдаленные результаты лечения медуллобластом мозжечка у детей различных возрастных групп. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2017;7(4):755-65.

192. Моргун ВВ, Шаверський АВ, Марущенко ЛЛ., Проценко ІП. Результати хірургічного лікування медулобластом мозочка у дітей різних вікових груп. В: Конференція нейрохірургів України «Травматичні ушкодження центральної та периферичної нервової системи»: тези доп.; 2016 верес. 15–16; Кам'янець-Подільський. Київ: Українська Асоціація Нейрохірургів; 2016. с. 127.

193. Моргун ВВ. Віддалені результати комбінованого лікування медулобластом мозочка у дітей різних вікових груп. Ендоваскулярна нейрорентгенхірургія. 2017;2(20):49-55.

194. Марущенко Л, Моргун В, Вербова Л, Марущенко М. Результати лікування дітей різних вікових груп із медулобластомами мозочка. В: XVI З'їзд Всеукраїнського лікарського товариства: тези доп.; 2017 верес. 28–жовт. 1; Кам'янець-Подільський. Київ: ВУЛТ; 2017. с. 173.

195. Marushchenko L, Morgun V, Verbova L, Malysheva T, Protsenko I, Gavrish R. Age-related outcomes of treatment of medulloblastoma in children. In: Proram Book of the XVI World Congress of Neurosurgery; 2017 Aug 20–25; Istanbul, Turkey. Istanbul: World Federation of Neurosurgical Societies; 2017, EP-0195.

196. Моргун ВВ. Особливості хірургічного та комбінованого лікування медулобластом мозочка у дітей молодшого віку. Клінічна хірургія. 2017;10:36-38.

197. Shaversky A, Morgun V, Marushchenko L, Protsenko I, Verbova L, Gavrish R. Results of treatment of cerebellar medulloblastoma in children. In: Program Book of 25<sup>th</sup> Congress of the European Society for Pediatric Neurosurgery; 2016 May 8–11; Paris, France. PP43. Child Nerv Syst. 2016;32:993-4.

198. Шаверский А, Вербова Л, Моргун В, Марущенко Л, Проценко И, Плавский П., Плавский Н, Гавриш Р. Результаты хирургического лечения медуллобластом у детей. В: Материалы XV Всероссийской научно-практической конференции "Поленовские чтения"; 2016 апр. 13–15; Санкт-Петербург. Санкт-Петербург; 2016. с. 207.

199. Шаверський А, Орлов Ю, Моргун В, Вербова Л, Малишева Т, Черненко О, Марущенко Л, Проценко І, Михалюк В, Вишневська Л. Результати лікування медулобластом мозочка у дітей різних вікових груп. Матеріали XIII з'їзду онкологів та радіологів; 2016 трав. 26–28; Київ. Укр. радіол. журн. 2016;1:152.

## ДОДАТОК А

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1.

1. Орлов ЮА, Шаверский АВ, Моргун ВВ, Марущенко ЛЛ. Медуллобластомы мозжечка у детей (возрастной аспект). Укр. нейрохірург, журнал. 2015;3:50-3.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку)*

2. Соловьев АЕ, Моргун ВВ, Маловичко ИА, Пахольчук АП. Медуллобластомы у детей. Онкопедиатрия. 2015;2(2):158-61 doi:10.15690/onco.v2i2.1349

*(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, узагальненні отриманих результатів, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку)*

3. Моргун ВВ, Черненко ОГ, Маловичко ИА, Руденко СА, Малышева ТА, Сильченко ВП, Вербова ЛН. Медуллобластомы мозжечка у детей: клинико-морфологические сопоставления. Патология. 2017; 14(1(39)):31-7 doi:10.14739/2310-1237.2017.1.97171.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, узагальненні результатів та написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку)*

4. Моргун ВВ, Вербова ЛМ, Марущенко ЛЛ, Шаверський АВ, Марущенко МО. Якість життя у дітей з медуллобластомами мозочка після комбінованого лікування. Укр. неврол. журнал. 2017;2(43):50-5.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, статистичній обробці даних, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку)*

5. Моргун ВВ. Віддалені результати комбінованого лікування

медулобластом мозочка у дітей різних вікових груп. Ендоваскулярна нейрорентгенхірургія. 2017;2(20):49-56.

6. Моргун ВВ, Вербова ЛН., Малышева ТА. Марущенко ЛЛ. Ближайшие и отдаленные результаты лечения медуллобластом мозжечка у детей различных возрастных групп. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2017;7(4):755-65.

*(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, узагальненні отриманих результатів, підборі ілюстративного матеріалу, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).*

7. Моргун ВВ. Особливості хірургічного та комбінованого лікування медулобластом мозочка у дітей молодшого віку. Клінічна хірургія. 2017;10:33-8 doi: 10.26779/2522-1396.2017.10.36

8. Орлов ЮА, Шаверский АВ, Моргун ВВ. Раннее метастазирование медуллобластом мозжечка у детей. В: Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес медицини майбутнього»; 2015 квіт 3-4, Київ; 2015. с 82-5.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні даних літератури, написанні основної частини тексту, підготовці тез до друку)*

9. Shaversky A, Morgun V, Marushchenko L, Protsenko I, Verbova L, Gavrish R. Results of treatment of cerebellar medulloblastoma in children. In Program Book of 25<sup>th</sup> Congress of the European Society for Pediatric Neurosurgery; 2016 May 8-11; Paris, France. PP43. Child Nerv Syst. 2016;32:993-4.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, узагальненні результатів та підготовці тез до друку)*

10. Моргун ВВ, Вербова ЛМ, Шаверський АВ. Оцінка результатів комбінованого лікування медулобластом мозочка у дітей з урахуванням

вікових особливостей. В: VI З'їзд нейрохірургів України: тези доп.; 2017 черв 14-16; Київ. Київ; 2017. с 138.

*(Особистий внесок здобувача полягає в участі в операціях тематичних хворих, статистичній обробці даних, підготовці тез до друку).*

11. Marushchenko L, Morgun V, Verbova L, Malysheva T, Protsenko I, Gavrish R. Age-related outcomes of treatment of medulloblastoma in children. In Proram Book of the XVI World Congress of Neurosurgery; 2017 Aug 20-25; Istanbul, Turkey. Istanbul : World Federation of Neurosurgical Societies; 2017, EP-0195, p. 283.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні основної частини тексту, підготовці тез до друку)*

12. Марущенко ЛЛ, Моргун ВВ, Вербова ЛМ, Марущенко МО. Результати лікування дітей різних вікових груп із медулобластомами мозочка. В: XVI З'їзд Всеукраїнського лікарського товариства: тези доп.; 2017 верес 28 жов 1; Кам'янець-Подільський. Київ: ВУЛТ; 2017. с 173.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, узагальненні результатів, підготовці тез до друку)*

13. Моргун ВВ, Вербова ЛН, Малышева ТА, Марущенко МО, Черненко ОГ. Клинико-морфологические характеристики медуллобластом у детей разного возраста. В: I Съезд Евразийского сообщества детских нейрохирургов: тезисы докл.; 2017 нояб 29- дек 1; Минск, Беларусь. Минск; 2017. с. 119-20.

*(Особистий внесок здобувача полягає в узагальненні матеріалу дослідження, написанні основної частини, підготовці тез до друку)*

## ДОДАТОК Б

**Модифікована класифікація МБМ за С.Н.Chang (2002) [131, 132]**

**T1** — діаметр пухлини  $< 3$  см, її локалізації обмежена черв'яком мозочка, дахом IV шлуночка головного мозку чи півкулями мозочку;

**T2** — діаметр пухлини  $\geq 3$  см, вона проростає у навколишні структури (напр., ніжки мозку) або частково виповнює IV шлуночок;

**T3a** — пухлина проростає у сусідні структури чи заповнює IV шлуночок повністю, поширюючись у водопровід середнього мозку або в латеральні та серединні отвори IV шлуночка, що зумовлює розвиток гідроцефалії;

**T3b** — пухлина заповнює IV шлуночок повністю та інфільтрує стовбур головного мозку та/чи ніжки мозку;

**T4** — пухлина поширюється по водопроводу середнього мозку до структур середнього мозку, зокрема III шлуночка, чи до верхніх відділів спинного мозку.

**M0** — метастази не виявлені;

**M1** — за даними мікроскопічного дослідження у лікворі виявляються клітини пухлини;

**M2** — макроскопічні ознаки метастазування медулобластоми мозочку у субарахноїдальний простір, III та IV шлуночок;

**M3** — макроскопічні ознаки метастазування медулобластоми мозочку у субарахноїдальний простір спинного мозку;

**M4** — метастази за межами ЦНС.



## ДОДАТОК В

**ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ІЗ МЕДУЛОБЛАСТОМАМИ  
МОЗОЧКУ З УРАХУВАННЯМ ОБ'ЄМУ КОМБІНОВАНОГО  
ЛІКУВАННЯ ТА МБВ**

№	П.І.П.	Стать	Рік первинного поступлення	Віков а група	№ історії хвороби	Дані щодо комбінованого лікування (Х-хірургічне лікування, ПТ- променева терапія)	МБВ (медіана безрецидивного виживання), міс.
1	Ш-ко І.В.	ч	1991	0-3	№5727	exitus letalis*	
2	С-ан А.А.	ч	1991	7-12	№3226	Х	8
3	К-ов А.А.	ч	1991	7-12	№4452	Х+ПТ	48
4	М-ук А.Г.	ч	1991	7-12	№2007	Х+ПТ	24
5	В-ко Н.С.	ж	1991	12-18	№3453	Х+ПТ+НІТ-91	48
6	Д-ун С.В.	ч	1991	3-7	№1911	Х+ПТ	24
7	І-ка Н.Н.	ж	1991	7-12	№2395	Х+ПТ	36
8	Ф-на С.С.	ж	1991	3-7	№10	exitus letalis	
9	С-ук І.В.	ж	1991	3-7	№2510	Х	12
10	Р-ва О.Л.	ж	1991	7-12	№2598	Х+ПТ	48
11	Л-ак Д.В.	ч	1992	3-7	№5569	exitus letalis	
12	Н-ко Я.С.	ж	1992	7-12	№1794	exitus letalis	
13	О-ач Т.Б.	ж	1992	3-7	№4054	exitus letalis	
14	З-ець Е.В.	ч	1992	3-7	№1625	Х+ПТ	18
15	Д-ко А.А.	ч	1992	3-7	№3417	Х+ПТ	24
16	Б-ко А.Н.	ч	1992	7-12	№4464	Х	24
17	К-ал В.В.	ч	1992	7-12	№518	Х+ПТ	48
18	Г-ий В.С.	ч	1992	3-7	№360	Х	12
19	К-ов А.В.	ч	1992	3-7	№4644	Х	12
20	Б-ко Т.В.	ч	1992	12-18	№3743	Х+ПТ+НІТ-91	72
21	В-ад О.В.	ч	1992	7-12	№4802	Х+ПТ+НІТ-91	48
22	Т-на Л.Н.	ж	1992	7-12	№56	Х	11
23	С-ець І.В.	ж	1992	3-7	№1555	Х	1
24	С-ий Е.П.	ч	1992	3-7	№1770	Х+ПТ+НІТ-91	12
25	С-ик С.В.	ч	1992	3-7	№20	Х+ПТ	6
26	Т-ко А.А.	ч	1991	7-12	№4799	Х	4
27	Б-ий А.А.	ч	1992	12-18	№3908	Х+ПТ	12
28	П-ва А.А.	ж	1993	3-7	№603	Х+ПТ	24
29	Г-аш Т.Ю.	ж	1993	3-7	№2375	Х	4
30	Х-ов А.Ю.	ч	1993	3-7	№4845	Х+ПТ	24
31	В-єв В.В.	ч	1993	7-12	№5874	exitus letalis	

32	О-юк А.В.	ч	1993	7-12	№6035	X	9
33	Ж-ук Н.О.	ч	1993	3-7	№7983	X+ПТ	12
34	Т-юк А.Н.	ч	1993	7-12	№698	X	2
35	Л-ка Н.И.	ж	1993	3-7	№821	exitus letalis	
36	О-ий А.И.	ч	1993	7-12	№1811	exitus letalis	
37	Р-ас Р.В.	ч	1993	0-3	№3101	X	12
38	П-ук I.B.	ж	1994	7-12	№3709	X+ПТ	48
39	У-ев О.В.	ч	1994	12-18	№5717	X+ПТ+НИТ-91	48
40	Х-на С.А.	ж	1994	12-18	№4789	X	14
41	Н-ов И.Л.	ч	1994	12-18	№5219	X	12
42	Х-ин А.В.	ч	1994	3-7	№4644	X+ПТ	24
43	Б-ий А.С.	ч	1994	3-7	№4858	X	4
44	Ш-ро В.С.	ч	1994	7-12	№9243	X+ПТ	24
45	С-ак И.Л.	ж	1994	3-7	№948	exitus letalis	
46	Ч-ий П.Б.	ч	1994	7-12	№433	X	8
47	С-ва Ю.С.	ж	1994	7-12	№9242	exitus letalis	
48	Н-ець А.А.	ч	1994	3-7	№9249	X+ПТ	9
49	П-ко К.А.	ч	1994	3-7	№585	X	11
50	П-ий В.П.	ч	1995	7-12	№5490	X+ПТ+НИТ- SKK'92	24
51	К-ва О.А.	ж	1995	3-7	№4235	X	4
52	М-ок Н.В.	ж	1995	7-12	№3253	X+ПТ+НИТ- SKK'92	36
53	В-ин Р.Е.	ч	1995	0-3	№5322	exitus letalis	
54	Д-ан М.В.	ч	1995	0-3	№3953	exitus letalis	
55	Я-ва А.А.	ж	1996	3-7	№5731	exitus letalis	
56	Г-ей В.В.	ч	1995	7-12	№3830	X+ПТ	24
57	Т-ко В.Н.	ж	1995	7-12	№4277	X+ПТ+НИТ- SKK'92	60
58	Р-ук С.Н.	ч	1996	7-12	№3738	X+ПТ	36
59	М-ер В.Н.	ч	1996	7-12	№5722	X+ПТ	84
60	Л-ко М.О.	ж	1996	3-7	№597	exitus letalis	
61	Л-ич К.В.	ч	1996	0-3	№5627	exitus letalis	
62	В-ра Я.А.	ч	1996	12-18	№1405	X	12
63	Я-ин И.А.	ч	1996	0-3	№2661	X	12
64	Ж-ук Р.И.	ж	1996	12-18	№4141	X	10
65	З-их К.И.	ч	1996	3-7	№5944	X+ПТ+НИТ- SKK'92	48
66	В-ин А.П.	ч	1996	7-12	№1716	X	14
67	К-ит Н.В.	ч	1996	3-7	№533	X	12
68	Ж-ий Д.И.	ч	1997	3-7	№6083	X	6
69	К-ий В.И.	ч	1997	3-7	№1264	X+ПТ	14
70	С-ей I.A.	ч	1997	12-18	№732	X	12

71	Ж-ка Е.М.	ж	1998	7-12	№4652	X	14
72	О-ко Н.И.	ж	1997	7-12	№1894	exitus letalis	
73	М-ка О.В.	ж	1997	3-7	№312	exitus letalis	
74	В-ук А.А.	ч	1997	7-12	№868	X+ПТ	12
75	В-ий Е.В.	ч	1997	7-12	№1769	X+ПТ	24
76	Г-ко Е.В.	ч	1998	3-7	№5252	X+ПТ	36
77	Б-ий Г.А.	ч	1997	3-7	№4974	X+ПТ	36
78	І-ко У.Б.	ж	1997	12-18	№3396	X+ПТ	24
79	К-ій Е.В.	ж	1997	7-12	№4267	X+ПТ	36
80	Г-ець С.В.	ч	1997	12-18	№3661	X+ПТ+НІТ- SKK'92	24
81	М-ва Е.К.	ж	1997	3-7	№2992	X+ПТ	24
82	Л-ів Р.В.	ч	1997	12-18	№6142	X+ПТ	36
83	П-па М.Н.	ж	1997	3-7	№3833	X	14
84	К-ва Є.В.	ж	1997	7-12	№983	X	6
85	С-ко М.И.	ч	1998	7-12	№1918	X+ПТ	24
86	Г-ук Р.А.	ч	1998	3-7	№3126	X+ПТ+НІТ-91	56
87	С-юк С.С.	ж	1998	7-12	№4717	X+ПТ	72
88	К-як В.Я.	ч	1998	7-12	№86	X+ПТ	48
89	Н-ко А.Ю.	ч	1998	7-12	№3413	X+ПТ	7
90	Ж-ак И.С.	ж	1998	12-18	№3889	X+ПТ+НІТ-91	24
91	Н-ва М.И.	ж	1998	7-12	№4335	X	6
92	Г-єв Р.А.	ч	1998	7-12	№1148	X	12
93	С-ов Р.А.	ч	1998	12-18	№4029	X+ПТ+НІТ-91	12
94	П-ва О.В.	ж	1998	12-18	№3518	X+ПТ+НІТ-91	36
95	С-ва И.Р.	ж	1999	0-3	№855	X+ПТ	24
96	С-ов А.В.	ч	1999	12-18	№2556	X+ПТ	18
97	Д-ко В.І.	ч	2000	7-12	№6460	X+ПТ	18
98	В-ин Л.О.	ч	1999	7-12	№2095	X+ПТ	19
99	Т-ак М.В.	ж	1999	3-7	№2873	X+ПТ	24
100	К-ко С.А.	ч	1999	7-12	№4564	X+ПТ	24
101	К-ко Т.Ю.	ж	1999	12-18	№2051	X+ПТ	24
102	Б-юк А.С.	ж	2000	12-18	№6302	X+ПТ+НІТ- SKK'92	60
103	П-ко Л.Ю.	ж	1999	7-12	№1492	X+ПТ	24
104	Ч-на Е.А.	ж	1999	7-12	№1068	X	12
105	О-ий Н.А.	ч	1999	0-3	№6018	exitus letalis	
106	С-ін В.І.	ч	1999	3-7	№3770	X+ПТ	36
107	О-ко Л.В.	ж	2000	3-7	№6480	exitus letalis	
108	Б-ик Н.А.	ч	1999	12-18	№5016	X+ПТ	12
109	М-юк И.А.	ж	1999	3-7	№5779	X	12
110	О-ма И.Н.	ч	1999	7-12	№382	X+ПТ	24
111	К-ов А.А.	ч	2000	7-12	№4736	X+ПТ	21

112	М-ко Е.В.	ж	2000	3-7	№2396	Х+ПТ	14
113	Р-ко С.А.	ч	2000	12-18	№4702	Х+ПТ	24
114	Ф-ин А.С.	ч	2000	7-12	№908	Х	8
115	Є-ов Е.А.	ч	2000	3-7	№4682	Х+ПТ+НИТ-91	48
116	Г-ва Е.П.	ж	2000	0-3	№1645	Х+ПТ+SKK'9 2-00	36
117	Ч-ик А.В.	ж	2000	0-3	№1244	exitus letalis	
118	Б-ук І.А.	ж	2000	7-12	№2814	Х	12
119	Г-ук Н.Л.	ж	2000	12-18	№6093	Х	8
120	Д-ень І.О.	ч	2001	7-12	№982	Х+ПТ	24
121	Ж-ко І.М.	ч	2001	7-12	№5489	Х	18
122	За-юк М.П.	ж	2001	0-3	№3121	Х+ПТ	18
123	Со-ук Р.В.	ч	2001	3-7	№882	Х	12
124	М-ець Д. Є.	ч	2001	3-7	№1290, №2045	Х	2
125	М-ко О.С.	ж	2001	3-7	№4695	Х+ПТ	28
126	С-ко А.Е.	ч	2001	7-12	№440	Х+ПТ	15
127	П-ук А.Н.	ч	2001	12-18	№5468	Х+ПТ	36
128	А-ов М.Н.	ч	2001	7-12	№6703	Х+ПТ	18
129	М-ич Я.Л.	ч	2001	7-12	№6054	Х+ПТ	20
130	Т-ий О.В.	ж	2001	7-12	№2459	Х+ПТ	36
131	К-ка Є.С.	ж	2002	3-7	№1287	Х+ПТ	1,5
132	Т-аз Т.Я.	ж	2002	12-18	№2467	Х+ПТ	18
133	П-ба В.В.	ч	2002	3-7	№101 №3464	Х+ПТ	24
134	М-ва М.В.	ж	2002	7-12	№2459	Х+ПТ	14
135	С-ов А.І.	ч	2002	7-12	№12	Х	6
136	У-лю А.С.	ч	2002	12-18	№324	Х	14
137	О-ич С.А.	ч	2002	12-18	№5506	Х+ПТ	48
138	С-юк М.А.	ч	2002		№2060	exitus letalis	
139	Р-ко Н.Ю.	ж	2002	7-12	№4082	Х+SKK'92-00	24
140	Б-ар А.В.	ч	2002	12-18	№1075	Х+SKK'92-00	18
141	Д-юк Е.Ю.	ч	2002	7-12	№3345	exitus letalis	
142	С-ий А.Л.	ч	2002 2003	7-12	№1103 №4988	Х+ПТ	12
143	І-ко І.В.	ж	2002	7-12	№476	Х+ПТ+НИТ- 2000	120
144	І-ець В.С.	ж	2002	7-12	№2825	Х+ПТ	72
145	Б-ук В.Н.	ч	2002	7-12	№5171	Х+ПТ+ НИТ- SKK'2000	12
146	В-ко Н.Ю.	ч	2002 2003	3-7	№6217 №1503	Х+НИТ-2000	48
147	Р-ко Л.Г.	ж	2003	3-7	№4818	Х+ПТ+ НИТ- SKK'2000	36

148	К-ок Ю.Е.	ж	2003 2006 2008	3-7	№122 №4904 №6953	X+ПТ+ HIT-2000	36
149	У-ко А.Г.	ч	2001 2003 2004	12-18	№1871 №6514 №1641	X+ПТ+ HIT-2000	5
150	К-ка С.Н.	ч	2003	7-12	№6885	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	7
151	П-ко П.Ю.	ч	2003	7-12	№6274	X+ПТ+ P-HIT-2000 BIS4	24
152	Б-ош В.А.	ч	2003	3-7	№4420	X+ПТ+ P-HIT-2000 BIS4	6
153	Г-ов Д.А.	ч	2003	0-3	№3036	X+ MET-HIT-2000 BIS4	24
154	К-кий П.С.	ч	2003	7-12	№4019	X+ПТ+ HIT-2000	60
155	З-ов В.А.	ч	2003	3-7	№5967	X+ПТ+ PB/02-04	24
156	М-ук А.Я.	ч	2003	7-12	№7157	X+ПТ+ HIT-2000	48
157	К-іш М.А.	ж	2003	12-18	№1591	X+ПТ+ HIT-2000	36
158	К-на Ю.А.	ж	2003	7-12	№2897	X+ПТ	24
159	К-ок В.М.	ч	2003 2004	12-18	№254 №2787 №3024	X+ПТ+ HIT-2000	3
160	Щ-ин Е.С.	ч	2003	12-18	№1052	X+ПТ+ HIT-2000	24
161	О-ов В.А.	ч	2003	3-7	№930	X+ПТ+ P-HIT-2000 BIS4	8
162	К-ко С.П.	ч	2003	7-12	№6770	X+ПТ+ HIT-2000	48
163	О-ук Р.Ю.	ч	2003	7-12	№6841	X	14
164	З-ев П.Б.	ч	2003	7-12	№3675 №4680	X+ПТ+ HIT-2000	24
165	К-іль В.В.	ж	2003	7-12	№4130	X+ПТ	24
166	С-од Р.А.	ч	2003	12-18	№4130	X+ПТ	36
167	С-ев Б.И.	ч	2003	7-12	№4091	X+ПТ	12
168	Л-юк В.Н.	ж	2004	12-18	№6480	X	12
169	Б-ов Ю.А.	ч	2004	7-12	№2946	X+ПТ	18
170	Г-ик Ю.И.	ж	2004 2008	3-7	№5951 №1720	X+ПТ+ HIT-2000	48
171	Н-ий Д.А.	ч	2004 2006	7-12	№1370 №2748	X+ПТ	24

172	Л-юк В.О.	ч	2004 2006	3-7	№1057 №229 №5159	X+ПТ+ P-HIT- 2000 BIS4	24
173	Д-ва Я.А.	ж	2004	0-3	№901	exitus letalis	
174	Б-ева А.В.	ж	2004	7-12	№3572	X+HIT- 2000	24
175	К-ко В.В.	ч	2004	7-12	№4514	X+ПТ	24
176	Х-ий О.Н.	ч	2004	7-12	№3228	X	12
177	З-ий А.Д.	ч	2004 2006 2007	12-18	№7419 №1055 №3853	X+ПТ	24
178	К-ко Д.А.	ч	2004	7-12	№1075	X	12
179	А-ко В.С.	ч	2004	3-7	№2676	X+ПТ	12
180	А-ев В.К.	ч	2004	12-18	№7513	X+ПТ	12
181	К-ов А.Ю.	ч	2006	3-7	№498 №1493	X+ПТ+ P-HIT- 2000 BIS4	14
182	Б-ук А.П.	ч	2005	7-12	№7711	X	7
183	М-ик В.Я.	ч	2005	0-3	№3796	X+ MET-HIT- 2000 BIS4	18
184	Л-едь А.А.	ч	2005	12-18	№4050	exitus letalis	36
185	Л-ов Н.К.	ч	2005	7-12	№76 №5696	X+ПТ	12
186	Х-як Е.В.	ж	2005	7-12	№7413	X+ПТ+ HIT- 2000	30
187	О-юк С.И.	ч	2005	7-12	№731	X+ПТ	36
188	Ц-ап I.Є.	ж	2005	3-7	№1303	X+ПТ	24
189	К-ка Р.В.	ж	2005	7-12	№5233	X+ПТ+ HIT- SKK'2000	36
190	К-ін I.Г.	ч	2005	12-18	№5349	X+ПТ	60
191	П-ко Т.С.	ж	2005	12-18	№5749	X+ПТ+ P-HIT- 2000 BIS4	60
192	Ч-ко А.В.	ч	2005	0-3	№7476	X+ MET-HIT- 2000 BIS4	12
193	Л-аш Я.А.	ж	2005	3-7	№6759	X+ПТ	24
194	Ш-ва Н.М.	ж	2006	12-18	№4551	X+ПТ+ HIT- SKK'2000	48
195	В-ин Б.С.	ч	2006	7-12	№3406	X+ПТ+ HIT- SKK'2000	48
196	Б-ир К.Т.	ч	2006	7-12	№4120	X+ПТ	24
197	К-ук А.А.	ч	2006	7-12	№5865	X+ПТ+ HIT- SKK'2000	60
198	К-ук А.С.	ч	2006	3-7	№4681	X+ПТ+ HIT- SKK'2000	12
199	Г-ут А.В.	ч	2006	0-3	№3292	X+ПТ	48

200	Б-ець А.С.	ч	2006	0-3	№4696 №5640 №6368 №6687	X+ MET-HIT- 2000 BIS4	36
201	Г-ко А.А.	ч	2006	3-7	№427	X+ P-HIT- 2000 BIS4	36
202	І-ка І.О.	ч	2006	7-12	№8071	X+ПТ	12
203	Д-ев А.А.	ч	2006	0-3	№7517	X+ПТ	48
204	Б-ко А.Н.	ж	2006	12-18	№2483	X+ПТ	48
205	Н-ай Я.А.	ч	2006	0-3	№8153	X+ ПТ+MET- HIT- 2000 BIS4	24
206	С-ко Р.Н.	ч	2007	7-12	№4534	X+ПТ+ HIT- SKK'2000	24
207	М-ий І.Ю.	ч	2007	0-3	№2787	X+ПТ+ MET- HIT- 2000 BIS4	48
208	Л-як Є.Н.	ч	2007	12-18	№2674 №2918	X+ПТ	48
209	Ф-юк В.О.	ч	2007 2010	3-7	№2893 №1689	X+ПТ+ HIT- SKK'2000	36
210	Х-ий І.В.	ч	2007	12-18	№5728 №6637	X+ПТ+ P-HIT- 2000 BIS4	24
211	Д-от Г.В.	ч	2007	12-18	№6870	X+ПТ+ P-HIT- 2000 BIS4	12
212	Г-ун Н.В.	ч	2007	12-18	№4951	X+ПТ+HIT- 2000	12
213	С-юк Н.Я.	ч	2007	3-7	№5462 №6901	X+ПТ+ HIT- SKK'2000	36
214	Д-ба Є.І.	ж	2007	12-18	№4677	X+ПТ+ P-HIT- 2000 BIS4	60
215	К-ко Е.Б.	ч	2007	7-12	№2353	X+ПТ+ HIT- SKK'2000	24
216	У-ян А.А.	ж	2007	7-12	№4750	X+ПТ	14
217	Р-на Д.Н.	ж	2007	3-7	№4983	X+ПТ+ HIT- SKK'2000	7
218	М-ий Н.І.	ч	2007	3-7	№4098	X+ПТ+ HIT- 2000	24
219	Ю-ин О.А.	ч	2007	7-12	№2638	X+ПТ	18
220	С-ов Е.А.	ч	2007	3-7	№2091	X+ПТ+ HIT- SKK'2000	36
221	Ш-як Н.І.	ч	2007 2010	3-7	№570 №3462 №5635	X+ПТ	36

222	П-ий Н.Д.	ч	2007	7-12	№3884	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	36
223	Г-иш А.Р.	ж	2008	7-12	№4369	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	36
224	Л-ко Є.І.	ч	2008	0-3	№3283	X+ ПТ+MET-HIT- 2000 BIS4	36
225	Г-ук А.В.	ч	2008	0-3	№2889	X+ MET-HIT-2000 BIS4	24
226	У-ва С.Д.	ж	2008	0-3	№5440	X+ MET-HIT-2000 BIS4	24
227	Д-ов Б.С.	ч	2008	3-7	№2239	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	24
228	П-юк І.Т.	ч	2008	3-7	№1671	X+ПТ+ HIT-2000	26
229	Д-ук О.О.	ж	2008 2009	3-7	№2787 №283	X+ПТ+ P-HIT-2000 BIS4	3
230	Ш-ка А.С.	ж	2008 2010	7-12	№2711 №3213	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	36
231	С-ин О.И.	ч	2008	0-3	№2893	X	5
232	Г-ук О.Е.	ч	2008	7-12	№3234	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	24
233	В-на В.Г.	ж	2008	7-12	№3512	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	36
234	Ч-ов І.М.	ч	2008	7-12	№4216	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	96
235	С-ак Д.В.	ч	2008	3-7	№4947 №5960 №5961	X+ПТ+ P-HIT-2000 BIS4	18
236	Б-ук Д.В.	ч	2009	3-7	№5199	X+ПТ+ HIT-2000	12
237	К-як М.Д.	ч	2009	0-3	№1808	X+ MET-HIT-2000 BIS4	12
238	Г-юк І.А.	ж	2009	7-12	№3445	exitus letalis	
239	К-ин П.М.	ч	2009	7-12	№1204	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	38
240	М-ець І.А.	ч	2009	7-12	№1657	X+HIT-2000	18
241	Б-ан Н.О.	ч	2009 2010	3-7	№6838 №2249	X+ПТ+ HIT-2000	24
242	Є-ин Н.І.	ч	2010	3-7	№4371	X+ПТ+ HIT-2000	4
243	М-ко І.І.	ж	2010	3-7	№4451	X+ПТ+ HIT-2000	24
244	П-ук Ю.Д.	ж	2010	3-7	№3214	X+ПТ+ P-HIT-	12



						2000 BIS4	
245	К-ко К.А.	ж	2010	7-12	№939	X+HIT-2000	24
246	П-ко Д.А.	ч	2010	3-7	№3550	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	24
247	К-ут А.Р.	ч	2010	12-18	№234	X+ПТ	18
248	І-ко Є.В.	ч	2010	3-7	№5798	exitus letalis	
249	Д-от Я.В.	ч	2010	3-7	№6076 №4277	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	24
250	М-ко А.А.	ж	2010	7-12	№4719	X+ HIT-SKK'2000	24
251	Т-ач А.Р.	ч	2011	7-12	№112052	X+HIT-SKK'2000	6
252	К-ий Р.Ю.	ч	2011	7-12	№113067	X+ПТ+ P-HIT-2000 BIS4	24
253	І-юк А.А.	ч	2011	3-7	№1860	exitus letalis	
254	К-ка А.І.	ж	2011	0-3	№113619 №114263 №115249	X+ MET-HIT-2000 BIS4	2
255	Ю-ук Ю.І.	ж	2011	3-12	№114374	X+ПТ	24
256	Д-ко К.М.	ж	2011	3-7	№114446	X+ПТ+ P-HIT-2000 BIS4	24
257	Ф-єв Е.І.	ч	2011	7-12	№115057	X+ПТ+ P-HIT-2000 BIS4	24
258	Ш-ий Д.А.	ч	2011 2013	0-3	№114800 №130322	X+ ПТ+MET-HIT- 2000 BIS4	12
259	С-ян О.П.	ж	2012	7-12	№123190	X+ПТ	18
260	Г-юк С.С.	ж	2012 2013	3-7	№122545 №133209	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	36
261	С-ва О.В.	ж	2012	7-12	№126809	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	14
262	К-ук Р.В.	ч	2012	7-12	№126401	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	36
263	Я-ан М.В.	ч	2012	12-18	№126312	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	30
264	С-ин Д.В.	ч	2012	3-7	№121111	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	10
265	С-ка Є.Є.	ж	2012 2014	7-12	№122719 №143746	X+XT++ HIT-SKK'2000	24
266	П-ук Я.М.	ч	2012	3-7	№124055	exitus letalis	
267	Г-ко Н.Я.	ч	2012	3-7	№126399	X+ПТ+ P-HIT-2000 BIS4	36
268	С-ко Б.О.	ч	2012	3-7	№122114	X+ПТ+ P-HIT-	36

						2000 BIS4	
269	С-ко А.О.	ж	2012	3-7	№122436	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	12
270	Ш-ак А.А.	ж	2013	3-7	№131350	X+ПТ+ HIT-2000	24
271	П-усь Я.О.	ж	2013	7-12	№134142	X+ПТ+ HIT-2000	36
272	С-ин В.К.	ч	2013	7-12	№131917	X+ HIT-SKK'2000	5
273	Я-ук П.Д.	ж	2013	3-7	№134642	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	24
274	Д-ко Д.Р.	ж	2013	3-7	№132192 №133307	X+ПТ	6
275	Ф-як А.В.	ж	2013	3-7	№135706	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	24
276	Ф-ик А.І.	ж	2013	7-12	№133924	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	18
277	С-ець О.О.	ч	2013	3-7	№134840	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	36
278	Р-аль А.Д.	ч	2013	7-12	№134551	X+ПТ+ P-HIT-2000 BIS4	36
279	К-ко Я.О.	ч	2013	7-12	№132733	X+ПТ+ P-HIT-2000 BIS4	12
280	Т-ук А.В.	ч	2014	0-3	№145257	X+ MET-HIT-2000 BIS4	36
281	С-ан Н.М.	ч	2014 2015	3-7	№144858 №151236 №151994 №153594	X+ПТ+ P-HIT-2000 BIS4	36
282	Х-ев Д.Д.	ч	2014	3-7	№145173 №146285	X+ P-HIT-2000 BIS4	24
283	Н-ук П.Р.	ж	2014	3-7	№140427	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	30
284	П-ук Д.С.	ч	2014	0-3	№142599	X+ MET-HIT-2000 BIS4	24
285	М-ик В.Я.	ч	2014	3-7	№146498	X+ПТ+ P-HIT-2000 BIS4	24
286	О-ко Д.А.	ч	2014	7-12	№144886	X+ПТ+ P-HIT-2000 BIS4	38
287	Г-юк В.И.	ж	2014	7-12	№144487	X+ПТ+ HIT-SKK'2000	24
288	Х-ко П.Ю.	ч	2014	7-12	№140240	X+ HIT-SKK'2000	24
289	М-ко Д.С.	ж	2014	3-7	№140673	X+ПТ	28

290	С-ва М.І.	ч	2014	3-7	№140616	X+ПТ+ P-НІТ-2000 BIS4	12
291	Ч-иш Д.В.	ч	1993	3-7	№8267	exitus letalis	
292	Ш-ет І.І.	ч	1993	0-3	№5150	X+ МЕТ-НІТ-2000 BIS4	24
293	П-на Ю.Н.	ж	1993	0-3	№2066	X	12
294	П-ець А.Н.	ч	1997	0-3	№5313	exitus letalis	
295	Ш-ак О.О.	ж	1997	0-3	№4311	X+ ПТ+МЕТ-НІТ- 2000 BIS4	6
296	Б-ар Д.Н.	ч	2000	0-3	№1817	X+ МЕТ-НІТ-2000 BIS4	6
297	Л-ка Я.І.	ж	2001	3-7	№3631	exitus letalis	

\*exitus letalis – позначені летальні випадки впродовж 30 днів після видалення пухлини.

## ДОДАТОК Г

**Стратегія комбінованого лікування МБМ у дітей різних вікових груп із  
урахуванням рекомендацій протоколу НІТ-2000 [16, 22]**

**Медулобластома (4-18років)**

	<b>ОП</b>		<b>Променева терапія</b>		<b>Підтримуюча хіміотерапія 8 блоків з інтервалом 6 тижнів</b>	
			<b>вінкристин</b>			
<b>МРТ</b>		<b>МРТ 2 ОП*</b>		<b>МРТ 2 ОП</b>	<b>МРТ</b>	<b>МРТ</b>
Тривалість лікування близько 1 року						

**ОП–операція****Медулобластома (0-4років)**

Після операції пацієнти отримують 3 цикли базової ХТ

<b>ОП</b>	<b>→</b>	<b>А–Б–Б–В +метотрексат і.в.</b>	<b>→</b>	<b>А–Б–Б–В +метотрексат і.в.</b>	<b>→</b>	<b>А–Б–Б–В +метотрексат і.в.</b>	<b>→</b>
	<b>МРТ 2 ОП</b>		<b>МРТ</b>		<b>МРТ</b>		<b>МРТ 2 ОП</b>

*Пацієнти без пухлинного залишку, метастазів та рецидиву після 3 циклів СКК додатково отримують 2 модифікованих циклабазової ХТ:*

<b>А-В</b>	<b>→</b>	<b>А-В</b>	<b>→</b>	<b>Завершення лікування</b>
			<b>МРТ</b>	

У пацієнтів з пухлинним залишком після 3 циклів вирішується питання про 2 операцію (бажана резекція чи біопсія) і, якщо вони старші 18 місяців, проводиться курс ПТ та наступна підтримуюча терапія 4 блоки.

<b>Залишкова пухлина (вік&gt;18міс)</b>	<b>→</b>	<b>Променева терапія 24,0 Gy на краніоспінальну вісь 54,6 Gy на задню черепну ямку</b>	<b>→</b>	<b>Підтримуюча хіміотерапія 4 блоки з інтервалом 6 тижнів</b>	
		<b>Вінкрисин щотижня</b>	<b>МРТ 2 ОП</b>	<b>МРТ</b>	<b>МРТ</b>

Пацієнти з пухлинним залишком після 3 циклів, молодші 18 місяців отримують підтримуючу ХТ до ПТ.

<b>Залишкова пухлина (вік&lt;18міс)</b>	<b>→</b>	<b>Підтримуюча хіміотерапія (до віку 18 міс.)</b>	<b>→</b>	<b>Променева терапія 24,0 Gy на краніоспін.вісь 54,6 Gy на задню черепну ямку</b>	
			<b>МРТ</b>	<b>МРТ</b>	<b>МРТ</b>

**Метастатична медулобластома (4-18років)**

Після операції пацієнти отримують 2 цикли базової хіміотерапії, повний курс ПТ та 4 блоки підтримуючої ХТ.

ОП	➔	А-Б-Б-В + Метотрекса т і.в.	➔	А-Б-Б-В + Метотрекса т і.в.	➔	Променева терапія (35,2Гр та 55Гр) і вінкристин	➔	Підтриму юча хіміотера пія 4 блоки	
	МРТ С/м лікв		МРТ		МРТ 2ОП		МРТ	МРТ	МРТ

Якщо після 1 циклу зафіксовано рецидив чи метастазування, рекомендовано резекцію вогнищ (якщо це можливо) та початок променевої терапії.

**Метастатична медулобластома (0-4років)**

Після операції пацієнти отримують 2 блоки високодозової ХТ і, при збереженні гарного ефекту, ще 1 блок та мегадозову ХТ з трансплантацією ПСК.

ОП	➔	2 блоки Карбоплатини /Етопозид 96- год інфузія. +метотрексат і.в	➔	1 блок Карбоплатини/ Етопозид 96-год інфузія. +метотрексат і.в	➔	Мегадозова ХТ	➔	
МРТ	МРТ С/м лікв.		МРТ 2ОП		МРТ		МРТ	

Пацієнти даної групи розцінюються, як перспективні через високу хіміочутливість медулобластоми удітей такого віку. Якщо протягом всього курсу лікування спостерігається регресія пухлинних залишків чи їх відсутність після первинної радикальної операції, проводиться мегадозова ХТ із трансплантацією ПСК. При відсутності повної тривалої ремісії (зберігаються пухлинні залишки, прогресування), призначається ПТ.

**Підтримуюча хіміотерапія**

Через 6 тижнів після завершення ПТ починається підтримуюча хіміотерапія цисплатиною, CCNU і вінкристином.

<b>Цисплатин</b> 70мг/м <sup>2</sup> 6-и годинна в/в інфузія				
<b>CCNU</b> 75мг/м <sup>2</sup> перорально				
<b>Вінкристин</b> 1,5мг/м <sup>2</sup> в/в болюсно (макс.2 мг)	<b>Вінкристин</b> 1,5мг/м <sup>2</sup> в/в болюсно (макс.2 мг)	<b>Вінкристин</b> 1,5мг/м <sup>2</sup> в/в болюсно (макс.2 мг)		
День 1	День 8	День 15	День 42=1	

**Базова хіміотерапія:**

Блок А	Блок Б	Блок Б	Блок В
<b>Метотрексат</b> 2 мг інтравентрикулярно День 1,2,3,4 Тільки цикл 1–3	<b>Метотрексат</b> 2 мг інтравентрикулярно День 1,2 Тільки цикл 1–3	<b>Метотрексат</b> 2 мг інтравентрикулярно День 1,2 Тільки цикл 1–3	<b>Метотрексат</b> 2 мг інтравентрикулярно День 1,2,3,4 Тільки цикл 1–3
<b>Циклофосфамід</b> 800 мг/м <sup>2</sup> в день 1-годинна інфузія День 1,2,3	<b>Метотрексат</b> 5 г/м <sup>2</sup> в день 24-годинна інфузія	<b>Метотрексат</b> 5 г/м <sup>2</sup> в день 24-годинна інфузія	<b>Карбоплатин</b> 200 мг/м <sup>2</sup> в день 1-годинна інфузія День 1,2,3
<b>Месна</b> 750 мг/м <sup>2</sup> в день 24-годинна інфузія День 1-4	<b>Кальцію фолінат</b> 15 мг/м <sup>2</sup> в/в болюсно 6 раз з інтервалом 6 годин початок на 42-й год	<b>Кальцію фолінат</b> 15 мг/м <sup>2</sup> в/в болюсно 6 раз з інтервалом 6 годин початок на 42-й год	
<b>Вінкристин</b> 1,5 мг/м <sup>2</sup> в/в болюсно (макс. 2 мг) День 1	<b>Вінкристин</b> 1,5 мг/м <sup>2</sup> в/в болюсно (макс. 2 мг) День 1	<b>Вінкристин</b> 1,5 мг/м <sup>2</sup> в/в болюсно (макс.2 мг) День 1	<b>Етопозид(фосфат)</b> 150 мг/м <sup>2</sup> в день 30-хв. інфузія День 1,2,3
Післяопераційні тижні			
<b>3</b> <b>12</b> <b>21</b> <b>30</b> <b>36</b>	<b>5</b> <b>14</b> <b>23</b> _____ _____	<b>7</b> <b>16</b> <b>25</b> _____ _____	<b>9</b> <b>18</b> <b>27</b> <b>33</b> <b>39</b>

**Схема високодозової хіміотерапії з підтримкою ПСК****4 курси**

День 4: Цисплатина  $75\text{мг}/\text{м}^2$ , вінкрисин —  $1\text{мг}/\text{м}^2$  (max 2мг)

День 3: Циклофосфан  $2\text{г}/\text{м}^2$ , месна — 24г одинна інфузія

День 2: Циклофосфан  $2\text{г}/\text{м}^2$ , месна — 24 годинна інфузія

День 1: Гідратація після закінчення ПХТ

День 0: Інфузія аутоПСК

День+2: G-CSF  $5\text{мкг}/\text{кг}$  підшкірно щодня до ANC > 2000

День+6: Вінкрисин  $1\text{мг}/\text{м}^2$  (max 2мг)  $1\text{мг}/\text{м}^2$  (max 2мг)

## ДОДАТОК Д

**КРИТЕРІЇ ОЦІНЮВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ХВОРИХ ІЗ  
МБМ ЗА ШКАЛОЮ КАРНОВСЬКОГО/ЛАНСЬКОГО\***

<b>Шкала Карновського (пацієнти≥16років)</b>		<b>Шкала Ланського (пацієнти&lt;16років)</b>	
<i>Звична активність; спеціальної допомоги не потребує</i>		<i>Звична активність; спеціальної допомоги не потребує</i>	
<b>Бали</b>	<b>Характеристика стану хворого</b>	<b>Бали</b>	<b>Характеристика стану пацієнта</b>
<b>100</b>	Нормальна активність, скарг немає, симптомів захворювання немає	<b>100</b>	Повністю активний
<b>90</b>	Здатний до нормальної активності	<b>90</b>	Незначне зниження активності при ігровій діяльності
<b>80</b>	Нормальна активність з певними зусиллями	<b>80</b>	Зниження активності при ігровій діяльності, швидка втомлюваність, активність збережена
<i>Невзможі працювати, може перебувати вдома та задовольняти базові потреби, потребує різноманітної допомоги.</i>		<i>Помірне та виражене зниження активності</i>	
<b>70</b>	Піклується про себе, нездатний до нормальної активності чи активної роботи	<b>70</b>	Відзначається зниження як загальної активності, так і часу на активну гру
<b>60</b>	Необхідна постійна допомога, але здатний задовольняти більшість потреб	<b>60</b>	Допомога до 50% часу, обмежена активна гра з допомогою/наглядом
<b>50</b>	Необхідна значна допомога та часта медична допомога	<b>50</b>	Значна допомога, необхідна для будь-якої активної гри, повністю здатний займатися спокійною грою
<i>Невзможі піклуватися про себе, вимагає постійної допомоги вдома або стаціонарної допомоги, захворювання може швидко прогресувати</i>		<i>Виражене зниження або повна втрата активності</i>	
<b>40</b>	Непрацездатний, потребує спеціального догляду та допомоги	<b>40</b>	Може здійснювати спокійну діяльність
<b>30</b>	Показана госпіталізація, хоча загрози для життя немає	<b>30</b>	Потребує значної допомоги для спокійної діяльності
<b>20</b>	Дуже слабкий, необхідна госпіталізація	<b>20</b>	Дуже активна пасивна активність, ініційована іншими (напр., перегляд телевізору)
<b>10</b>	Помирає, швидко прогресуючий фатальний процес	<b>10</b>	Повністю непрацездатний, нездатний навіть до пасивної гри

\*Функціональний стан дітей із МБМ у до- та післяопераційному періодах оцінювався із застосуванням шкал якості життя для онкологічних хворих старше 16 років за Шкалою Карновського (Karnofsky D.A., 1948) та від 1 року до 16 років за Шкалою Ланського (Lansky S.B., 1987) із використанням індексів: індекс Карновського/Ланського–ІК/ІЛ (KPI/LPI (Karnofsky Performance Index/Lansky Performance Index)) [182, 183].