

DOI: 10.15690/onco.v2i2.1349

А.Е. Соловьёв¹, В.В. Моргун², И.А. Маловичко¹, А.П. Пахольчук¹¹ Запорожский государственный медицинский университет, Украина² Запорожская областная детская клиническая больница, Украина

Медуллобластомы у детей

С 2007 по 2015 г. авторы наблюдали 16 детей с медуллобластомой. У 13 детей имелся классический тип. Из 16 детей за 5 лет умерло 10 человек. Отсутствие специфической симптоматики на ранних этапах, низкая онкологическая настороженность родителей и врачей разных специальностей, отсутствие четкой преемственности и единства подходов к комбинированному лечению являются теми обстоятельствами, из-за которых дети с медуллобластомой поступают в клинику на поздних стадиях заболевания. Выживаемость таких пациентов остается на низком уровне.

Ключевые слова: медуллобластома, классический тип, лучевая и химиотерапия, дети.

(Для цитирования: Соловьёв А.Е., Моргун В.В., Пахольчук А.П. Медуллобластомы у детей. Онкопедиатрия. 2015; 2 (2): 158–161. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1349)

ВВЕДЕНИЕ

Медуллобластома — одна из самых часто встречаемых злокачественных опухолей головного мозга у детей, поражающих мозжечок [1–4]. По данным Всемирной организации здравоохранения, выделяют 5 типов медуллобластомы: классическую, десмопластическую, узловую, крупноклеточную и анапластическую [5–7]. Десмопластическая и узловая формы имеют благоприятный прогноз в лечении. Классическая медуллобластома встречается чаще других (7,3% всех опухолей головного мозга у детей) и, как остальные формы, имеет худший прогноз [3, 5, 8]. Заболеваемости наиболее подвержена возрастная категория 4–7 лет. Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек [5, 6, 8].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Под наблюдением с 2007 по 2015 г. находились 16 детей с диагнозом «Медуллобластома», у 13 из них был классический тип заболевания. Мальчиков

было 5, девочек — 11. В возрасте до 3 лет было 4 детей, от 4 до 10 лет — 6, от 11 до 18 лет — 6.

Симптоматика

Первыми клиническими проявлениями (табл. 1) при медуллобластомах у детей были тошнота и похудание (у 13), которые длительное время оставались без внимания родителей. С ростом опухоли и увеличением внутричерепного давления появлялись головная боль и рвота. Ранними признаками опухоли у некоторых детей были возбуждение (у 3), вялость (у 6), гипотонус (у 8); на поздних стадиях — шаткость походки, нистагм. У 3 детей в возрасте до 3 лет появилась макроцефалия и напряжение родничков; признаки повышенного внутричерепного давления на глазном дне обнаружены у 7.

Исследования

Кроме общего клинического обследования нами изучены данные стеральной пункции (у 7), спинномозговой жидкости (у 16), онкомаркеры (у 6). При стеральной пункции метастазы не обнару-

A.E. Solovev¹, V.V. Morgun², I.A. Malovichko¹, A.P. Pakholchuk¹

¹ Zaporozhye State Medical University, Ukraine

² Zaporizhia Regional Children Hospital, Ukraine

Medulloblastomas in Children

We observed 16 children with medulloblastoma from 2007 to 2015. Over the period of 5 years 10 patients out of 16 children died. The lack of specific symptoms in the early stages, low oncological alarm of parents and doctors of different specialties, the lack of a distinct continuity and unity of approaches to combined treatment are the reasons for children with medulloblastoma come to a clinic in the later stages of the disease. The survival rate of these patients remains low.

Key words: medulloblastoma, classic type, radiation and chemotherapy, children.

(For citation: Solovev A.E., Morgun V.V., Malovichko I.A., Pakholchuk A.P. Features of Neuroblastomas in Children. *Onkopediatria*. 2015; 2 (2): 158–161. Doi: 10.15690/onco.v2i2.1349)

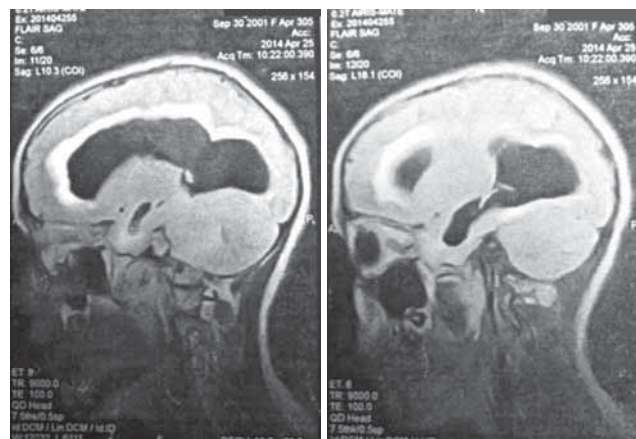
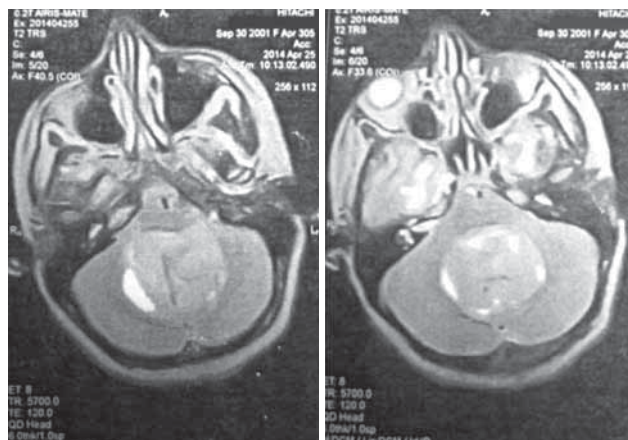
Таблица 1. Клинические симптомы у детей с медуллобластомой (n = 16)

Симптомы	Кол-во детей
Тошнота	13
Похудание	12
Рвота	12
Головная боль	7
Вялость	6
Возбуждение	3
Косоглазие	2
Гипотонус	7
Шаткая походка	5
Нистагм	3
Макроцефалия	4

жены ни в одном случае; у 2 детей — метастазы в ликворе. Онкомаркеры повышены у 6.

Нейросонография (УЗИ) проведена 4 детям. При этом опухоль выглядела как эхогетерогенный очаг в проекции задней черепной ямки. Отмечалось повышение эхогенности пораженного участка без четких границ.

На снимках компьютерной томографии (КТ) медуллобластомы выглядели как гиперденсивные (по отношению к нормальной мозговой ткани) объемные образования различных размеров и плотности. Оценка КТ с контрастированием выявила повышенную плотность опухоли. Исследование позволяло поставить диагноз, определить распространение опухоли на другие, рядом лежащие структуры, определить сдавление ликворных путей и окклюзионную гидроцефалию. Обнаружение опухолевых узлов в супратенториальных отделах головного мозга свидетельствовало о метастазировании медуллобластомы.

**Рис. 1 А, Б.** Пациент П., 13 лет. МРТ: медуллобластома мозжечка, тампонирующая IV желудочек (профиль)**Рис. 2 А, Б.** Пациент П., 13 лет. МРТ: медуллобластома червя мозжечка

Магнитно-резонансная томография (МРТ) проведена всем 16 детям. Медуллобластома на снимках выглядела как гомогенное и гетерогенное по конституции образование. Исследование имеет ряд преимуществ перед компьютерным методом в выявлении локализации опухоли и обнаружении метастазирования в головной и спинной мозг. Изображение усиливалось после введения контраста (рис. 1, 2).

Локализация опухоли мозжечка определялась на основании УЗИ, КТ, МРТ, а также данных, полученных во время операции. Наиболее часто опухоль располагалась в области червя мозжечка (у 11), у 5 детей опухоль одновременно находилась в гемисфере мозжечка, а в 4 случаях медуллобластома прорастала в дно IV желудочка.

Система определения стадии заболевания по Чангу была разработана в 1969 г. В основу положены интраоперационные находки и данные предоперационного исследования. Эта система используется до настоящего времени и позволяет разделить детей по группам риска. Из табл. 2 видно, что наиболее часто у наблюдаемых детей отмечались T3b и T4 стадии.

Лечение

Лечение детей с медуллобластомой включало хирургическое удаление опухоли, лучевую и химиотерапию. Цель операции — уменьшение объема опухоли (тотальное или субтотальное удаление), а также восстановление ликворооттока. При тяжелом состоянии в качестве 1-го этапа проводилась ликворошунтирующая операция или наружная вентрикулостомия (у 3). У 4 детей ликворошунтирующая операция выполнена после основного этапа.

Объем удаления опухоли во многом зависел от вставания опухоли в дно IV желудочка или боковой выворот. Основная группа детей с медуллобластомой (n = 10) оперирована в НИИ нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины. При этом не во всех случаях удалось произвести тотальное и субтотальное удаление.

Таблица 2. Стадии заболевания и исходы лечения детей с медуллобластомой (n = 16)

№	Наблюдение	Возраст, лет	Пол	Стадия	Лечение	5-летняя выживаемость
1	К-а	9	Д	T1M0	О+Л+Х	Жива
2	Ш-а	14	Д	T3M3	О+Х+Ш	Умерла
3	З-в	11	М	T2M0	О+Л+Х	Жив
4	М-а	16	Д	T3M2	О+Л+Х	Жива
5	Ш-а	12	Д	T4	О+Л+Х	Умерла
6	А-а	5	Д	T3bM2	О+Л+Х+Ш	Умерла
7	Ш-а	5	м	T3bM3	О+Л+Х+Ш	Умер
8	П-а	2	М	T3bM3	О+Х+Ш	Умер
9	Л-а	1	Д	T3bM3	О+Х+Ш	Умер
10	С-в	14	М	T4	О+Х	Умер
11	П-ч	13	Д	T3bM3	О+Х+Ш	Умерла
12	К-в	1	М	T3bM3	О+Х+Ш	Умер
13	Б-к	4	Д	T3bM3	О+Х+Ш	Умерла
14	К-р	10 мес	Д	T1M0	О+Х+Ш	Жива
15	Ш-о	17	Д	T3aM2	О+Л+Х	Жива
16	Б-а	5	Д	T3aM0	О+Л+Х	Жива

Примечание. О — операция, Л — лучевая терапия, Х — химиотерапия, Ш — шунт.

По данным НИИ нейрохирургии им. А.П. Ромоданова, результаты лечения медуллобластом значительно улучшились после внедрения комбинированного метода лечения, включая хирургическое удаление опухоли, лучевую и химиотерапию [1, 5]. Однако результаты зависели от многих факторов: размера опухоли, врастания ее в ствол мозга, наличия опухолевых клеток в ликворе и метастазов, объема оперативного вмешательства. Выживаемость и летальность в разных группах риска отличались. Так, по нашим данным, из 16 детей с медуллобластомой через 5 лет выжили 6 детей: 2 — со стадией T1M0, 1 — со стадией T2M0, 3 — со стадией T3M2. Остальные дети с медуллобластомой умерли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, отсутствие специфической симптоматики на ранних этапах, низкая настороженность родителей и врачей разных специальностей относительно онкологического заболевания являются теми обстоятельствами, из-за которых дети с медуллобластомой поступают в клинику на поздних стадиях заболевания. Отсутствие четкой преемственности и единства подходов к комбинированному лечению приводят к низкому уровню 5-летней выживаемости пациентов с этой сложной патологией.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Орлов Ю.А. Особенности супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей головного мозга у детей младшего возраста. *Украинский нейрохирургический журнал*. 2012; 4: 46–49.
- Kaderali Z., Lamberti-Pasculli M., Rutka J.T. et al. The changing epidemiology of paediatric brain tumors: a review from the Hospital for Sick Children. *Child Nerv Syst*. 2009; 25: 787–793.
- Packer R.J. Progress and challenges in childhood brain tumors. *J Neuro-Oncol*. 2005; 75: 239–242.
- Sakar C., Deb P., Sharma M.C. Recent advances in embryonal tumors of the central nervous system. *Child Nerv Syst*. 2005; 21: 227–293.
- Орлов Ю.А., Шаверский А.В., Зябченко В.Т., Малышева Т.А., Черненко О.Г. Эффективность хирургического и комбинированного лечения

- супратенторных примитивных нейроэктодермальных опухолей у детей. *Украинский нейрохирургический журнал*. 2014; 3: 19–23.
6. Louis D., Cavenee W., Ohgaki H. World health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Lyon: Intern Agence Res Cancer*. 2007. P. 8–11, 132–149.
 7. Patel S., Bhatnagar A., Wear C., Osiro S., Gabriel A., Kimball D., John A., Fields P.J., Tubbs R.S., Loukas M. Are pediatric brain tumors on the rise in the USA? Significant incidence and survival findings from the SEER database analysis. *Child Nerv Syst*. 2014; 30 (1): 147–154.
 8. Raffel C., Rutka J.T. Central nervous system primitive neuroectodermal tumors: still a useful classification. *Neurosurg Focus*. 2011; 30 (1).

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Соловьёв Анатолий Егорович, профессор кафедры детской хирургии и анестезиологии Запорожского государственного медицинского университета

Адрес: 69035, Украина, Запорожье, проспект Маяковского, д. 26, **тел.:** +380 (612) 63-78-14

Моргун Виктор Владимирович, детский онколог отделения общей хирургии Запорожской областной детской клинической больницы

Адрес: 69063, Украина, Запорожье, проспект Ленина, д. 70, **тел.:** +380 (066) 752-97-09, **e-mail:** doctor-morgun@rambler.ru

Маловичко Игорь Алимович, ассистент кафедры детской хирургии и анестезиологии Запорожского государственного медицинского университета, детский нейрохирург

Адрес: 69035, Украина, Запорожье, проспект Маяковского, д. 26

Пахольчук Алексей Петрович, ассистент кафедры детской хирургии и анестезиологии Запорожского государственного медицинского университета

Адрес: 69035, Украина, Запорожье, проспект Маяковского, д. 26, **тел.:** +380 (066) 710-95-27, **e-mail:** paholchukap@rambler.ru

161

ПО СТРАНИЦАМ ЗАРУБЕЖНЫХ ЖУРНАЛОВ

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОНКОГЕНЕЗА И РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛИ

(по материалам: Xia B., Tian Ch., Guo Sh. et al. c-Myc Plays Part in Drug Resistance Mediated by Bone Marrow Stromal Cells In Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia Research*. 2015; 39: 92–99).

В настоящее время активно изучаются молекулярно-генетические механизмы онкогенеза и развития резистентности опухоли к проводимому лечению. В исследовании показано, что взаимодействие клеток острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) с микроокружением костного мозга играет важную роль в ответе этого заболевания на химиотерапию. Установлено, что мезенхимальные стромальные клетки являются важным компонентом микроокружения костного мозга и влияют на жизнеспособность клеток ОМЛ.

Авторы исследовали механизмы лекарственной устойчивости клеток ОМЛ, обусловленные мезенхи-

мальными стромальными клетками костного мозга. Обнаружено, что последние подавляют лекарственно-индуцированный цитотоксический апоптоз лейкозных клеток. Также показано, что при совместном культивировании лейкозных и стромальных клеток происходит гиперактивация гена *с-Мус*. Полученный факт стал важным открытием, поскольку позволил синтезировать препарат 10058-F4, относящийся к группе малых молекул, ингибирующий *с-Мус* и запускающий апоптоз в лейкозных клетках. Вестерн-блоттинг-анализ также показал, что подавление *с-Мус* способствует снижению экспрессии Bcl-2, Bcl-XL и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Таким образом, авторы пришли к заключению, что мезенхимальные стромальные клетки защищают лейкозные клетки от апоптоза через *с-Мус*-зависимые механизмы, а *с-Мус* способствует лекарственной резистентности ОМЛ, опосредованной микроокружением. Кроме того, *с-Мус* является потенциальной терапевтической мишенью для преодоления лекарственной устойчивости при ОМЛ.

Подготовлено Ф.А. Махачевой, Т.Т. Валиевым