

Текущий раздел: **Обзоры**

Медуллобластома у детей. Клиника, диагностика, лечение, нерешенные проблемы.

Шонус Д.Х., Щербенко О. И.

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, г.Москва.

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/shonus_v13.htm

Статья опубликована 30 октября 2013 года.

Контактная информация:

Рабочий адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ

Щербенко Олег Ильич – д.м.н., профессор, отделение детской рентгенорадиологии ФГБУ «РНЦРР», тел. раб.+7(499)128-0501, Sherbenko@mail.ru

Контактная информация:

Шонус Дарья Харлампиевна – очный аспирант ФГБУ «РНЦРР», тел. +74953337509, e-mail: shonus-daria@mail.ru

Щербенко Олег Ильич – д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории детской рентгенорадиологии ФГБУ «РНЦРР», тел. +74991280501

Контактное лицо: Шонус Дарья Харлампиевна, тел. +7(495)333-7509, e-mail: shonus-daria@mail.ru

Резюме

В настоящем обзоре мы рассматриваем эпидемиологию, клинические проявления, диагностику и лечение медуллобластомы у детей. Особое внимание уделяется послеоперационной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией, а также лечению медуллобластом у детей младшего возраста. Рассмотрены осложнения, возникающие при проведении химио-лучевого лечения медуллобластом у детей. Полученные данные при анализе литературы свидетельствуют о достаточно высокой вероятности достижения стойкой ремиссии у пациентов с локализованным процессом, но при распространенном процессе результаты лечения хуже. Таким образом, при лечении пациентов, входящих в высокую группу риска по возникновению метастазов медуллобластомы, требуется совершенствование методик лучевой и химиотерапии с возможным пересмотром используемых в настоящее время подходов в плане интенсификации воздействия на зоны риска рецидивирования опухоли. Совершенствование методов лечения должно базироваться на детальном анализе причин неудач и последствий используемых методов терапии.

Ключевые слова: медуллобластома, диагностика, лучевая терапия, химиотерапия, осложнения

Medulloblastoma in children. Clinical manifestations, diagnostics, treatment, the unsolved problems.

Shonus D. H., Shcherbenko O. I.

Federal State Budget Establishment Russian Scientific Centre of Roentgen-radiology (RSCRR) of Ministry of Health of Russia Federation, Moscow

Russia, Moscow, Profsoyuznaya Str, 86, 117837

Summary:

In the present literature review we consider epidemiology, clinical manifestations, diagnostics and treatment of medulloblastoma in children. The special attention in this review is paid to postoperative radiation therapy in a combination with chemotherapy and also to treatment of medulloblastoma in children of early age. The complications of chemotherapy and radiation therapy of medulloblastoma are considered. The data of the literature demonstrate rather high probability of achievement of permanent remission in patients with the localized tumor, but in metastatic disease the results of treatment are worse. Thus, in the high risk group the improvement of radio- and chemotherapy techniques is necessary with possible revision of treatment approaches to the possible zones of relapses. Improvement of methods of treatment should be based on the detailed analysis of treatment failures and late effects of the methods of therapy.

Key words: medulloblastoma, diagnostics, radiation therapy, chemotherapy, complications.

Оглавление:

Введение

Эпидемиология

Морфологическая диагностика

Клиническая картина и диагностика медуллобластомы

Стадирование

Хирургическое лечение

Лучевая терапия

Химиотерапия

Лечение медуллобластомы у детей младшего возраста

Выводы

Список литературы

Введение

Первичные новообразования центральной нервной системы (ЦНС) составляют 16-20% от всех злокачественных заболеваний у детей в возрасте до 14 лет, уступая по частоте только гемобластомам, и являются наиболее распространенными солидными опухолями у детей; 95% их представ-

лены опухолями головного мозга (ОГМ). Заболеваемость ОГМ в России ежегодно составляет 2.4 случаев на 100000 детского населения (Желудкова, 2003)(Рис.1).



Рисунок 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей.

Опухоли головного мозга у детей имеют ряд особенностей по сравнению со взрослыми. В детском возрасте отмечена большая частота интратенториально расположенных новообразований, которые составляют 70% опухолей ЦНС у детей, с преимущественным поражением структур задней черепной ямки (до 65%). При этом среди нозологических форм большой удельный вес имеют эмбриональные опухоли, эпендимомы, глиомы ствола головного мозга и астроцитомы различной степени дифференцировки (Гальперин и др., 1999; Голдобенко и др., 2003; Желудкова, 2004) (Табл. 1, рис. 2).

Таблица 1. Относительная частота опухолей головного мозга у детей

Вид неоплазмы	Относительная частота, %	Возрастной пик заболеваемости
Астроцитома	35	
Супратенториальная	22	До 6 лет
Инфратенториальная	13	2-10 лет
Злокачественная глиома (анapластическая астроцитома, мультиформная глиобластома)	8	До 1 года и старше 6 лет
Глиома ствола головного мозга	8	От 3 до 9 лет
Олигодендроглиома	2	Старше 6 лет
Медуллобластома	20	От 3-х до 4-х и от

		8-и до 9-и лет
Эпендимома	8	
Супратенториальная	5	Старше 6 лет
Инфратенториальная	3	От 1 до 5 лет
Герминативно клеточные опухоли пинеальной области	4	До 2 лет и старше 6 лет
Опухоли хориоидального сплетения	2	До 1 года
Краниофарингеома	7	От 8 до 14 лет
Другие: ганглиома, менингиома, нейробластома, примитивная нейроэктодермальная опухоль	< 2 каждая	

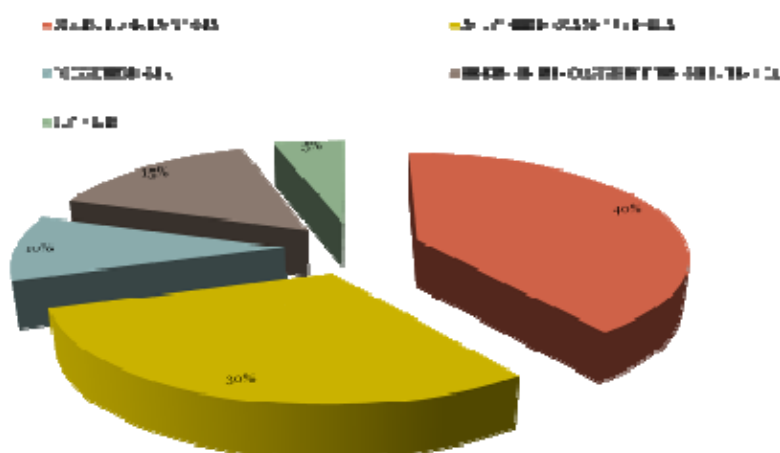


Рисунок 2. Опухоли задней черепной ямки у детей.

В детском возрасте метастазирующие опухоли центральной нервной системы представляют собой большую гетерогенную группу новообразований с различным гистогенезом и биологическим поведением.

Можно выделить несколько гистологических групп ОГМ, которые имеют склонность к метастазированию по ЦНС. Эта высоко злокачественные новообразования, составляющие примерно 25% от всех ОГМ у детей (Blaney, Poplack, 1999; Kuhl et al., 2004) К ОГМ относятся следующие опухоли: медуллобластома (МБ), примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО), эпендимобластома (ЭБЛ), атипичная тератоид-рабдоидная опухоль (АТРО) и медуллоэпителиома (МЭП) (Мацко, Коршунов, 1998; Гальперин и др., 1999; Norris et al., 2005; Packer, 2005; Timmermann et al., 2006; Hinkes et al., 2007; Johnston, 2007) (Табл. 2).

Таблица. 2 Опухоли головного мозга, наиболее часто метастазирующие по центральной нервной системе

Морфологический вариант	Код (ICD-O code)	Степень злокачественности (Grade)
Медуллобластома	9470/3	4
• Десмопластическая/узловая МБ	9471/3	3
• МБ с распространенной узловатостью (классическая)	9471/3	3
• Анапластическая МБ	9474/3	4
• Крупноклеточная МБ	94704/3	4
ЦНС примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО)	9473/3	4
ЦНС нейробластома	9500/3	4
ЦНС ганглионейробластома	9490/3	4
Медуллоэпителиома	9501/3	4
Эпендимобластома	9392/3	4
Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль	9508/3	4
Пинеобластома	9362/3	4

Высокая склонность метастазирующих опухолей ЦНС к лептоменингеальному распространению требует у большинства больных использования трехкомпонентного противоопухолевого лечения: операции в виде тотального или (чаще) субтотального удаления основного очага, лучевой терапии и химиотерапии.

В настоящем обзоре мы остановимся на вопросах классификации, гистогенеза, морфологической диагностики, рассмотрим клинические проявления, диагностику и методы лечения одной из часто встречающихся метастазирующих ОГМ у детей – медуллобластомы.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Эпидемиология

Медуллобластома (МБ) составляет около 20% всех опухолей ЦНС в детском возрасте и имеет частоту встречаемости 0,5-0,7 случаев на 100 000 детского населения до 15 летнего возраста (CBTRUS 2004-2005). Пик заболеваемости приходится на возраст 5-7 лет. По заболеваемости соотношение девочек и мальчиков составляет 1,1:1,7. У взрослых медуллобластомы встречаются в возрасте от 21 до 40 лет и чаще всего представлены десмопластическим вариантом (CBTRUS 2004-2005). К концу 20 века 10-летняя выживаемость детей с МБ была на уровне 35% (Evans et al., 1990; Strother et al., 2001; Johnston et al., 2007). С введением современной нейрохирургической техники и методов лучевой терапии выживаемость без прогрессирования больных МБ улучши-

лась до 50-60% (Гальперин и др., 1999; Желудкова и др., 2003). Добавление трехкомпонентной адьювантной химиотерапии привело к повышению уровня выживаемости у больных без метастазов до 80% (Холодов и др., 1995; Paulino et al., 2003; Michalski et al., 2004; Packer et al., 2004).

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Морфологическая диагностика

Впервые термин «медуллобластома» использовали Бейли и Кушинг в 1925 году, когда описали плюрипотентную эмбриональную опухоль мозжечка (Мацко, Коршунов, 1998; Gold, 1999). Термин «примитивная нейроэктодермальная опухоль» был впервые введен в 1973 году Hart и Earle для описания мелких круглоклеточных опухолей полушарий головного мозга (Hart, Early, 1973). Гистологическая картина МБ представлена скоплением мелких круглых низкодифференцированных пролиферирующих эмбриональных клеток с тонкой цитоплазмой и гиперхромным ядром. Эти клетки способны в последующем дифференцироваться в спонгиобласты и нейробласты (Мацко, Коршунов, 1998; Rickert, 1998; Golomb et al., 1999) (Рис. 3-5).

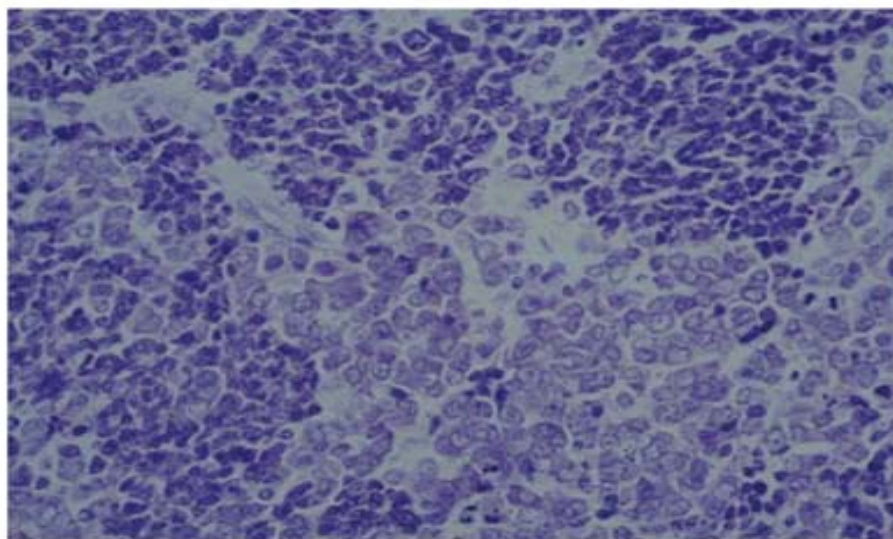


Рисунок 3. Узловатая медуллобластома.

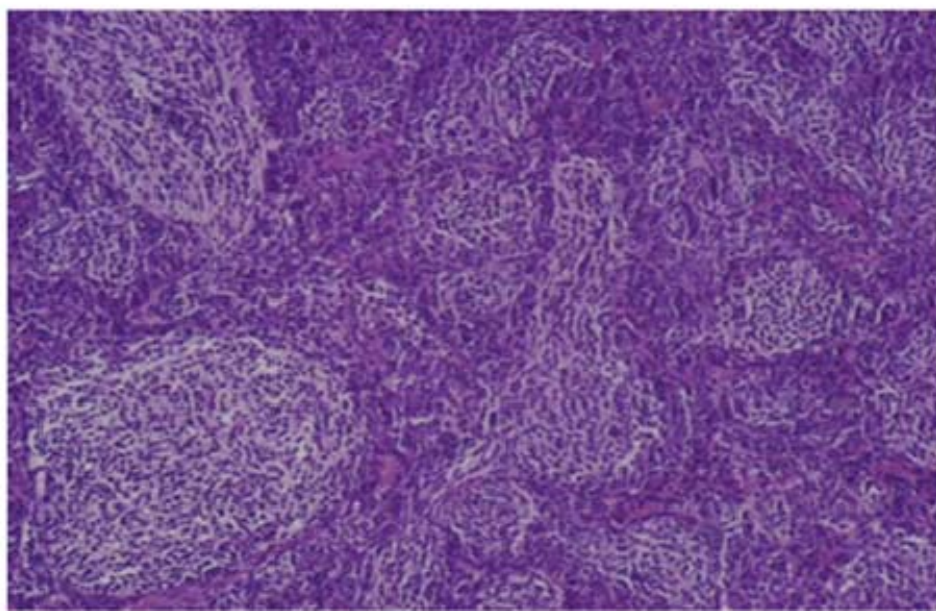


Рисунок 4. Десмопластическая медуллобластома.

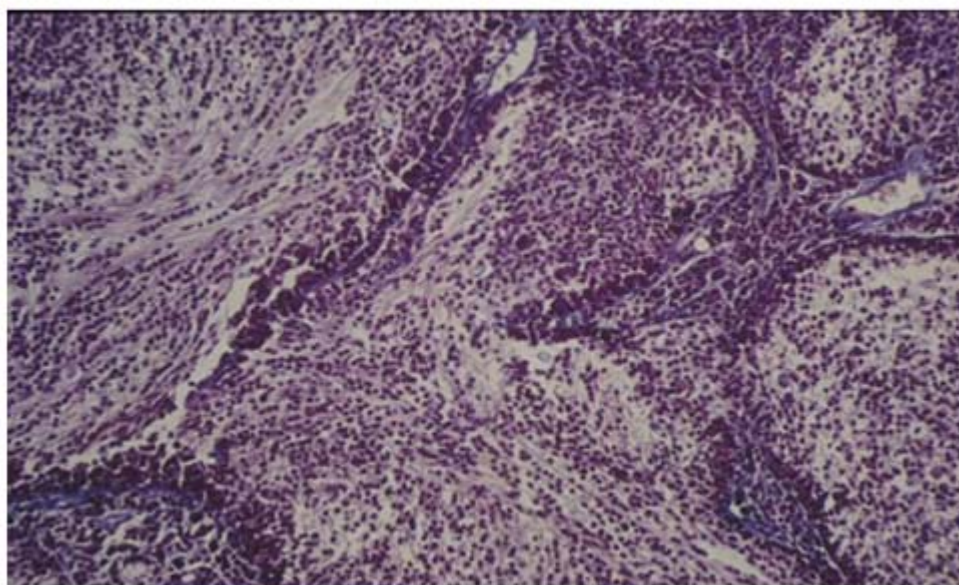


Рисунок 5. Крупноклеточная медуллобластома.

Взгляды на гистогенез МБ за последние 75 лет значительно изменились. На сегодня существуют две основные гипотезы. В соответствии с первой, МБ происходит из клеток наружного гранулярного слоя мозжечка, развивающихся во время эмбриогенеза из недифференцированных клеток крыши четвертого желудочка путем миграции на поверхность мозжечка, формируя позднее внутренние гранулярные нейроны. Другая гипотеза базируется на так называемой «ПНЭО концепции», в соответствии с которой МБ происходит из клеток субэпендимарного матрикса централь-

ной нервной системы эмбриона. Согласно этой гипотезе ПНЭО и МБ происходят из общей клетки-предшественницы (Hart, Early, 1973; Cohen et al., 1996).

МБ по гистологической структуре разнородны. В соответствии с классификацией ВОЗ 2007 года выделяют 4 варианта МБ (табл. 3). Нодулярную и десмопластическую МБ относят к прогностически благоприятным вариантам, хотя в других исследованиях этот факт не доказан. Крупноклеточная/анапластическая МБ - это крайне агрессивный вариант опухоли, ассоциирующийся с высоким риском метастазирования.

Таблица 3. Гистопатологические варианты медуллобластомы в соответствии с ВОЗ классификацией опухолей ЦНС

Варианты МБ	Гистологические особенности	ИГХ*
Анапластическая	Высокая плотность клеток, множество митозов, гиперхроматичные ядра, скудная цитоплазма	Vm, Sn
Узловатая с нейрональной дифференцировкой «мозжечковая нейробластома»	Узлы с одинаковыми ядрами клетки, напоминающие нейроцитому; редкий вариант	NSE, Sn, Nf
Десмопластическая	Узлы, свободные от ретикулина, («бледные острова») с одинаковыми клетками с низким митотическим уровнем, окруженные ретикулином и митотически активными гиперхроматичными необычными клетками	NSE, Sn, Nf
Крупноклеточная	Участки круглых клеток с плеоморфными ядрами, проминирующими нуклеолами, обильной цитоплазмой, большим количеством митозов, апоптозом, некрозом; может наблюдаться анаплазия	Vm, Sn

ИГХ - иммуногистохимическая характеристика, Vm - виментин, Sn - синаптофизин, NSE – нейронспецифическая энолаза, Nf- нейрофиламенты

Для точной морфологической диагностики важным является тот факт, что клетки МБ диффузно иммунореактивны на нейронспецифическую энолазу, синаптофизин, р-тубулин III класса, локально на виментин, глиально-кислый протеин и нестин, при отрицательной экспрессии ЕМА, актина, цитокератина и ядерного INI1 (Baf 47) (Коршунов и др., 1998).

Использование методов молекулярной биологии позволило выявить молекулярные аномалии, характерные для МБ (табл.4).

Таблица 4. Наиболее частые молекулярные аномалии у больных МБ

Параметр	Частота	Клиническая ассоциация
trkC	48% случаев МБ	Низкая экспрессия - неблагоприятный прогноз
ERBB-2/HER2	84% случаев МБ	Высокая экспрессия - неблагоприятный прогноз
Амплификация MYCC, MYCN	10-42% случаев МБ/ПНЭО	Высокая экспрессия - неблагоприятный прогноз
PTCH	8-10% случаев МБ	Мутация -t развитие спорадической и неспорадической десмопластической МБ
17p	35-50% случаев МБ	Делеция - плохой прогноз
Аккумуляция р-катенина	-	Хороший прогноз
Экспрессия HDAC5/9	-	Плохой прогноз

Первым молекулярным маркером, влияющим на прогноз заболевания, обнаруженным в ткани МБ, была экспрессия нейротрофина-3 рецептора trkC. Нейротрофиновые рецепторы регулируют клеточную дифференцировку, рост и апоптоз клеток мозжечка. Активация trkC в клетках МБ вызывает апоптоз (Kim et al., 1999). Экспрессия trkC выявляется в 48% случаев МБ. Высокая экс-

прессия *trkC* один из наиболее убедительных факторов благоприятного исхода заболевания, а 5-летняя выживаемость у пациентов, имеющих этот маркер, составляет более 89%, по сравнению с 46% для пациентов с низким уровнем экспрессии *trkC* (Segal et al., 1994; Grotzer et al., 2007).

Высокая экспрессия *ERBB-2* продуктов онкогена *HER2* из семейства рецепторов эпидермального фактора роста определяет плохой прогноз у пациентов с МБ. *HER2* экспрессия обнаруживается в 40-84% случаев МБ, причем чаще в случаях крупноклеточных анапластических МБ ($p < 0,01$). У пациентов с более чем 50% *HER2*-позитивных клеток 10-летняя выживаемость составляет 10% (Gilbertson et al., 1995; Fouladi et al., 2004; Gajjar et al., 2004; Michalski et al., 2004). Пациенты *ERBB-2*-негативные со стандартным риском МБ живут без прогрессирования заболевания с медианой 5,6 лет. А пациенты стандартного риска *ERBB-2*-позитивные имеют общую выживаемость только 54%. Пациенты с экспрессией *ERBB-2* и коэкспрессией *ERBB-4*, как правило, имеют высокий пролиферативный индекс, и чаще метастазы (Gilbertson et al., 1998; Gilbertson et al., 2001). Низкий уровень экспрессии *MYCC* (*C-myc*) онкогена является фактором лучшей выживаемости у пациентов с МБ (Gilbertson, 2002; Grotzer et al., 2001; Ellison, 2002; Желудкова и др., 2003; Ellison et al., 2003). Экспрессия *MYCC* и *MYCN* онкогена определяется в 10-42% случаев МБ, причем в основном при крупноклеточном варианте МБ (Brown et al., 2002; Eberhart et al., 2002). Недавние исследования показали, что *MYCC* амплификация встречается только в 5% случаев МБ. Пациенты с *MYCC* амплификацией погибают от прогрессирования заболевания в течение 7 месяцев с момента постановки диагноза (Albright et al., 1996; Scheurlen et al., 1997; Herms et al., 2000; Grotzer et al., 2001; Черствый и др., 2002; Ellison, 2002; Gilbertson, 2002; Желудкова и др., 2003; Ellison et al., 2003). Однако другие исследователи не подтверждают эти данные (Gajjar et al., 2004) и связывают это с тем, что онкогены изучались не в замороженном материале, а в свежей опухолевой ткани. Это еще раз свидетельствует о необходимости и важности референс - оценки гистологических материалов опухолевых тканей в центральной экспертной лаборатории и стандартизации молекулярно-биологических исследований. *PTCH* мутации встречаются в 10% sporadических случаев МБ, особенно при десмопластическом варианте (Raffel et al., 1997). Результатом мутации *PTCH* гена в 9q22.3 хромосоме является аутосомно-доминантно наследуемое заболевание - невоидная базально-клеточная карцинома (синдром Горлина). Мутация приводит к развитию МБ в 4% случаев. Потеря *p53* вызывает развитие МБ у мышей, гетерозиготных по *PTCH* (Watterson et al, 1993; Yang, et al, 2008). Т.о., *PTCH* ген действует как ген-супрессор опухоли. SHH главный лиганд для *PTCH* рецептора рассматривается как предполагаемый онкоген.

Потеря генетического материала короткого плеча 17p хромосомы - наиболее частая цитогенетическая поломка, встречающаяся при МБ (35-50% случаев) (Biegel et al., 1997; Becker et al., 2000; Желудкова и др., 2003). Среди генов, локализующихся на 17p13.3 хромосоме, описан *HIC-1* супрессорный ген, инактивируемый 17p делецией. *HIC-1* кодирует белок, относящийся к семейству транскрипционных факторов с последовательностью цинкового пальца. Его экспрессия регулиру-

ется p53 геном и угнетается гиперметилованием. Гиперметилование *HIC-1* гена часто встречается в ткани МБ и считается плохим прогностическим фактором (Rocco et al., 1997). Другими цитогенетическими поломками при МБ являются: делеция региона 10q и 11 хромосомы, а также перестройки 3, 6, 10, 13, 14, 18 и 22 хромосом (Biegel, 1999; Bayani et al., 2000).

Значимость для прогноза пролиферативного индекса и апоптоза при МБ остается дискуссионной. Определение Ki-67/MIB-1 в качестве прогностического фактора на сегодня не используется. Обсуждается вероятность благоприятного прогноза у пациентов с «локальным» апоптозом в опухоли (Giangaspero et al., 1991).

В последнее время изучается роль гистон диацетилазы (human histone deacetylase - HDAC) с помощью ПЦР методики. В исследованиях 2008 года было показано, что больные с крупноклеточной/ анапластической МБ имели высокую экспрессию HDAC 5 и 9, а их выживаемость оказалась крайне низкой ($p < 0,005$) (Milde et al., 2008). Предлагается использовать низкомолекулярные ингибиторы в качестве таргетных средств против HDAC.

Используя аналогичную методологию, в другом исследовании сравнили профили экспрессии онкогенов метастатической и неметастатической МБ. Был проведен анализ рецептора альфа ростового фактора тромбоцитов (platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFR)) и киназы белка Ras/митоген (Ras/mitogen protein (MAP) kinase) (MacDonald et al., 2001; Желудкова и др., 2003). Было показано, что PDGFR и MAP могут быть терапевтическими мишенями у больных метастатической медуллобластомой.

Таким образом, современные возможности молекулярной генетики позволяют клиницистам принимать решения при выборе тактики ведения больного с медуллобластомой (Желудкова и др., 2003). В некоторых случаях даже предлагается индивидуально прогнозировать исход заболевания у конкретного пациента с МБ с помощью составления профиля экспрессии онкогенов (Tompson et al., 2006).

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Клиническая картина и диагностика медуллобластомы

Медуллобластома в 80% случаев возникает в черве мозжечка, 20% - в его гемисферах (Артарян, 1977; Packer, 1999). Медуллобластома нередко распространяется в четвертый желудочек и через Сильвиев водопровод супратенториально. В процесс могут вовлекаться дно четвертого желудочка, реже ствол мозга, ножки мозга и мостомозжечковый угол.

Локализация медуллобластомы определяет манифестацию клинической картины, прежде всего, симптомами внутричерепной гипертензии, которые, в связи с особенностями строения черепа у детей раннего возраста (увеличение размеров черепа, пластичность мозга, эластичность сосудов), могут длительное время оставаться компенсированными. Это затрудняет своевременную постановку диагноза (Yamada et al., 1993; Gold et al., 1999). Примерно у 50% детей диагноз медуллоб-

ластомы устанавливается более чем через 4 недели с момента клинической симптоматики, по сравнению с 80% детей с острым лимфобластным лейкозом или нефробластомой (Flores et al, 1986). Поэтому на момент выявления, опухоли нередко постигают значительных размеров, занимая червь, полушарие мозжечка и IV желудочек, инфильтрируя стволые отделы головного мозга, становясь труднодоступными тотальному хирургическому удалению. Диагноз устанавливается примерно через 1-2 месяца от начала развития болезни, иногда и на более поздних этапах, когда больной поступает в стационар в коме. У большинства пациентов дебют заболевания проявляется снижением показателей в школе или изменением личностных особенностей.

В неврологическом статусе общемозговые симптомы длительно доминируют над очаговыми и проявляются: утренней головной болью, рвотой (Артарян, 1979). В основе этих нарушений лежит гидроцефалия, которая развивается в результате блокады ликворных путей опухолью. У детей школьного возраста в клинической картине отмечаются снижение интеллектуальных возможностей, усталость, раздражительность. Расстройства мозжечковых функций могут быть разными по интенсивности и проявляться нарушением координации, статики, походки. В результате расширения Сильвиева водопровода, смещения в тенториальное отверстие образований мозжечка со сдавлением среднего мозга и возникновением отека вследствие нарушения ликвороциркуляции и кровообращения, или инфильтрации опухолью ствола мозга развиваются стволые симптомы (спонтанный нистагм, снижение корнеальных рефлексов, парезы взора, нарушение конвергенции, снижение глоточного рефлекса). Очаговая симптоматика при локализации опухоли в заднечерепной ямке может проявляться дизартрией, дисфонией, дисфагией. При опухолевой инфильтрации менингеальных оболочек или прорастании опухоли в большую цистерну мозга могут быть менингеальные симптомы (Артарян, 1979; Walker et al., 2004). Нарушения зрения в виде вторичной атрофии зрительных нервов развиваются в результате застоя на глазном дне и кровоизлияний в сетчатку.

Общая клиническая симптоматика, характерная для любого опухолевого процесса, может также дополнять неврологическую картину и характеризоваться повышением температуры вплоть до фебрильных цифр, анорексией, истощением больных, атрофией и сухостью кожи (Yang et al, 2008). При метастазировании в костную систему появляются боли, реже - «плюс ткань» в области поражения.

У детей младшего возраста отмечаются отставание в физическом развитии или потеря уже приобретенных навыков, опережение роста размеров окружности головы, симптом «заходящего солнца».

Диагностика МБ базируется на клинических данных, дополняемых современными методами нейровизуализации – компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографией.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Нейрорадиографические характеристики

При МРТ ЦНС в T1 режиме солидный компонент опухоли обычно имеет низкий сигнал, который усиливается при контрастировании. В T2 режиме солидный компонент выглядит как промежуточный сигнал между серым и белым веществом. На FLAIR снимках (в сосудистом режиме) сигнал бывает изоинтенсивным серому веществу. В противоположность этому при большинстве опухолей ЦНС в T2 и FLAIR-режимах сигнал бывает ярче серого вещества (Packer et al., 1999). Типичным для МБ является максимальный размер опухоли 3-5 см. У старших детей и подростков МБ чаще диагностируется в полушариях мозжечка или в цистерне мостомозжечкового угла (Packer et al., 1999). Нехарактерны для МБ кисты или большие участки некроза/кровоизлияний в опухоль. На КТ томограммах МБ имеет гиперденсивный сигнал сравнимый с сигналом ткани мозжечка. В 10% случаев могут обнаруживаться кальцинаты (Kumar et al., 2001) (Рис. 6).

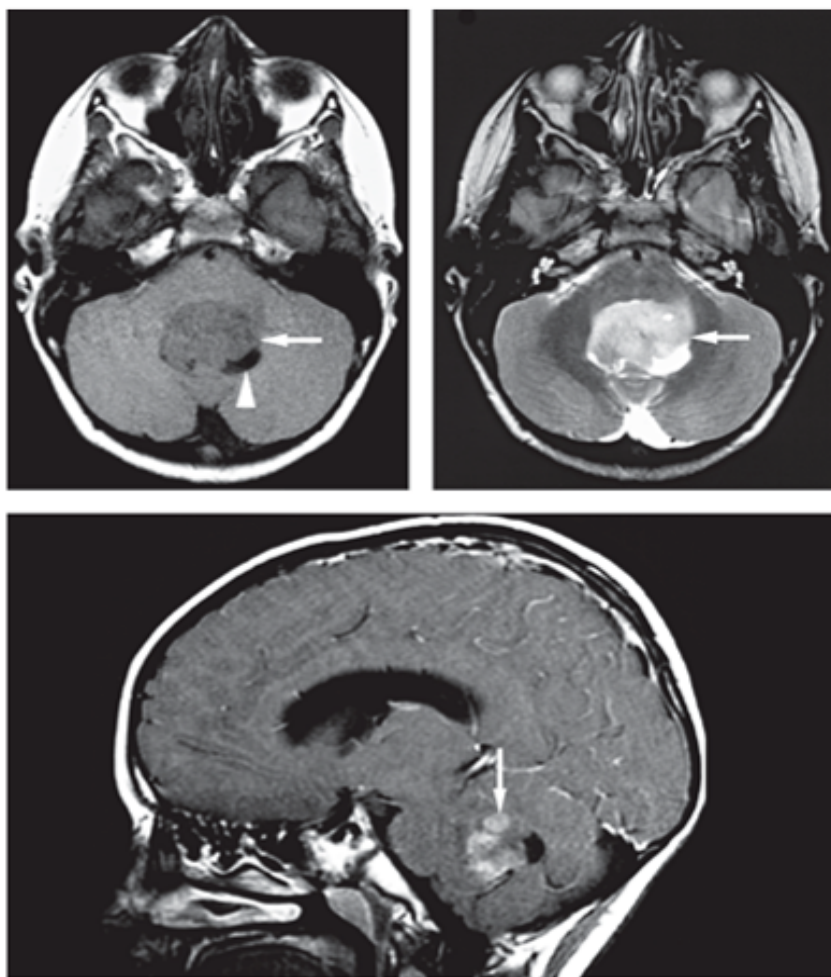


Рисунок 6. Сплошная медуллобластома с кровоизлиянием в опухоль.

Как правило, на МРТ или КТ при МБ выявляется тривентрикулярная гидроцефалия различной степени выраженности. Что касается метастазов МБ, то обычно их выявляют в режиме T1 при

контрастировании в виде единичных или множественных узлов или стелющихся по оболочкам спинного и головного мозга накоплений контрастного средства. Метастазы могут обнаруживаться и без контрастного усиления, особенно, если сама опухоль видна без контрастирования. Метастазы могут быть выявлены и в T2 режиме в виде деформации субарахноидального пространства (Рис. 7).

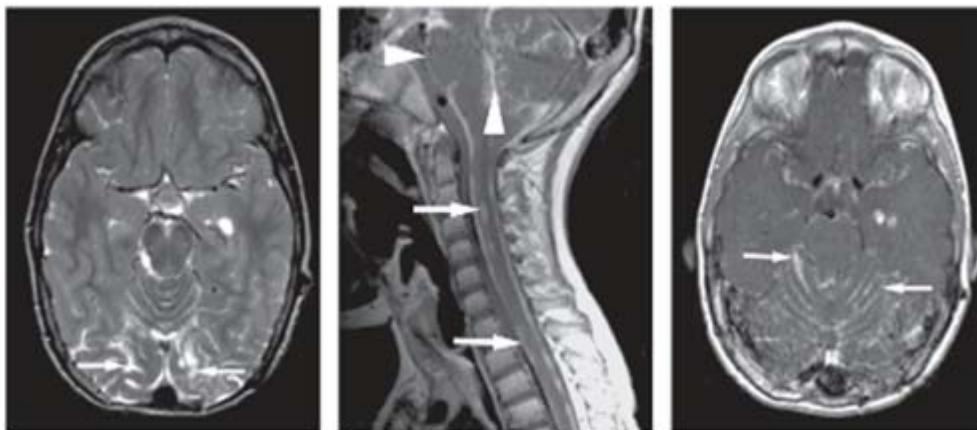


Рисунок 7. Метастазы медуллобластомы по ЦНС.

Менингеальная и ликворная диссеминация очень характерна для медуллобластомы (Холодов и др., 1995; Gajjar et al., 1999). Локальное менингеальное распространение наблюдается в пределах заднечерепной ямки, а диссеминация по ликворным путям - при вовлечении дна четвертого желудочка. Наиболее часто метастазы выявляются в субарахноидальном пространстве, спинномозговом канале или супратенториально. Метастазы в вещество головного и спинного мозга также возможны (Желудкова и др., 2003). Метастазы вне ЦНС и гематогенные метастазы крайне редко встречаются на момент первичной диагностики. Описаны случаи метастазирования МБЛ по ходу вентрикулоперитонеального шунта (Rickert, 1998).

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является еще одним потенциально полезным методом диагностики опухолей головного мозга. ПЭТ проводят с использованием различных веществ, отражающих метаболизм в ткани мозга. ПЭТ позволяет отличить опухолевую ткань (рецидивную или остаточную) от радиационного некроза, а также определить степень злокачественности опухоли с помощью оценки ее общей метаболической активности. Для определения метаболизма белка используется 11-С-метионин (Cohen, 1994; Borgwardt et al., 2005; Kalifa, Grill, 2005). Высокая степень поглощения 11-С-метионина достоверно указывает на высокую степень злокачественности опухоли (Переводчикова, 2003; Borgwardt et al., 2005).

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Стадирование

Корректное стадирование очень важно для выработки правильной терапевтической тактики. Оценка результатов послеоперационного сканирования ложа опухоли всегда спорна, вследствие постхирургических изменений в зоне операции. Идеальным считается ранняя послеоперационная магнитно-резонансная томография (МРТ), хотя компьютерная томография (КТ) тоже дает адекватную информацию. Для уточнения наличия остаточной опухоли или послеоперационных изменений важно также иметь результаты сканирования с контрастным усилением и без него. Наличие остаточной опухоли выявляется при сравнении до и послеоперационных МРТ-снимков. Наиболее информативными считаются снимки, выполненные в первые 24-72 часа после операции, при более поздних исследованиях послеоперационные изменения очень сложно дифференцировать с остаточной опухолью (Kuhl et al., 2004).

В ряде исследований было показано, что для локализованной медуллобластомы прогностически важным является тотальное или субтотальное удаление опухоли. (Jenkin et al., 1991; Aldosari et al., 2002). В исследовании Североамериканской онкологической группы (North American Children's Cancer Group CCG-921 study) отмечено преимущество в выживаемости пациентов с объемом остаточной опухоли менее $1,5 \text{ см}^3$, в отличие от пациентов с объемом $>1,5 \text{ см}^3$ (Young SW et al., 1996; Packer et al., 1999). В связи с этим в настоящее время Детская онкологическая группа (Children's Oncology Group - COG) к стандартному риску относит пациентов с локализованной медуллобластомой и объемом остаточной опухоли менее $1,5 \text{ см}^3$ после операции. Однако четкого определения прогностически значимого объема остаточной опухоли на сегодня в литературе нет. Разные авторы указывают на разный объем опухоли, который может быть прогностически значимым: $1,5 \text{ см}^3$ (Young et al., 1996), более $1,5 \text{ см}^3$ (Deutch et al., 1996; Thomas et al., 2000), более 50% удаленной опухоли (Bailey et al., 1995), или полное отсутствие остаточной опухоли на ранних послеоперационных снимках (Gnekow, 1995).

Для определения стадии заболевания Chang C.H. в 1969 г. была создана классификация стадирования (Табл. 5), в которой учитываются данные предоперационного изображения и данные, полученные во время операции (Chang et al., 1969). Данная классификация используется и в настоящее время, поскольку позволяет выделить группу пациентов высокого риска, имеющих метастазы на момент установления диагноза.

Таблица 5. Классификация медуллобластом (ПНЭО) по Chang (Laurent et al, 1985)

Стадия	Описание
М0	Признаков субарахноидальных и гематогенных метастазов нет
М1	Опухолевые клетки обнаруживаются в ликворе
М2	Узел в мозжечке или в субарахноидальном пространстве, или в III и боковых желудочках
М3	Опухолевые узлы в спинальном субарахноидальном пространстве

M4	Экстраневральные метастазы
----	----------------------------

Предпочтительнее выполнять предоперационную МРТ спинного мозга. Это позволяет избежать влияния послеоперационных артефактов в цервикальной области на диагностику метастазов, что очень важно для определения группы риска.

Прогностическое значение M1 стадии по Chang, при которой обнаруживаются опухолевые клетки в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) и отсутствуют радиологические подтверждения МТС супратенториально или в спинальном субарахноидальном пространстве, на сегодня пока дискутируется (Kortmann et al., 2000). Хотя несколько исследований показали, что пациенты с M1 стадией заболевания имеют худший прогноз, чем с M0 (Young et al., 1996; Kun, 1999; Mirabell et al., 1999; Fouladi et al., 2004).

Наличие M2 или M3 стадии к моменту первичной диагностики свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания (Chang et al., 1969).

Поскольку метастазы экстракраниальной локализации, в том числе костные и костномозговые редко встречаются при первичной диагностике, обычно не возникает систематической необходимости в проведении дополнительных исследований, таких как сканирование других областей, костномозговая пункция или скенирование скелета.

На основании размеров остаточной опухоли после ее удаления или поражения спинного мозга на момент первичной диагностики пациенты распределяются на группы стандартного и высокого риска (Evans et al., 1990; Packer, 1999; Kuhl et al., 2004).

Что касается возраста пациента, то этот фактор прогноза выделяется не всеми исследовательскими группами (Kuhl et al., 2004). Одно из объяснений этому - пациенты младшего возраста чаще госпитализируются уже с метастазами (Deutsch, 1999), они реже подвергаются лечению стандартными дозами лучевой терапии (Saran, 1998), и у них чаще возможно только частичное удаление опухоли (Duffner et al., 1993).

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Хирургическое лечение

До конца 70-х годов прошлого века ведущим методом в лечении всех ОГМ и, в частности, МБ у детей являлся хирургический метод в сочетании с лучевой терапией.

В последние 30 лет хирургический метод становится все более безопасным для детей с МБ. Однако в ряде случаев имеют место различные осложнения: инфекционные, геморрагические, двое из десяти больных имеют «синдром мутизма после хирургического вмешательства на ЗЧЯ» (Артарян, 1979; Evans et al., 1990; Pollack et al., 1995; Dunkel et al., 1998; Gold et al., 1999).

Развитие современной нейрохирургии и стремление к радикальному удалению опухоли требует более точных определений локализации опухоли, ее распространения, отношения к соседним структурам. Это достигается совершенствованием до- и интраоперационной диагностики с использованием ангиографии, УЗИ, КТ, МР-томографии, электроэнцефалографии, внедрением навигационных систем, микроскопов, избирательным окрашиванием ткани опухоли специальными флюоресцирующими веществами для лучшей визуализации опухоли во время операции, использованием электронейромиографии мышц лица, языка, глотки во время резекции опухоли для предотвращения возможного возникновения параличей (Wetmore et al., 2001; Eberhart et al., 2004).

Учитывая локализацию МБ и частую гидроцефалию, у ряда больных на первом этапе выполняется вентрикулостомия под местной анестезией. Во время этого, как правило, проводится забор ликвора на цитологическое исследование. Если симптоматика гидроцефалии уменьшается при внутривенном введении кортикостероидов, трепанационное отверстие можно сделать и в день резекции опухоли в зоне затылочной кости с установкой наружного дренажа (Lee et al., 1994).

Больной чаще всего оперируется в позиции prone: с предпочтительной краниоэктомией в связи с возможным развитием послеоперационного отека в заднечерепной ямке. Иногда, требуется удаление задней дужки первого шейного позвонка для получения доступа к миндаликам мозжечка.

Используя операционный микроскоп, миндалики мозжечка осторожно отделяются после вскрытия мозговой оболочки. Определяется дно четвертого желудочка и защищается хлопковым тампоном. Большинство МБ происходит из этого региона и можно уточнить их прикрепление. Затем массу опухоли резецируют, расщепляя червь и втягивая полушария мозжечка. Можно использовать ультразвуковой аспиратор. При освобождении от обструкции нижних отделов третьего желудочка необходимо соблюдать осторожность, т.к. возможно чрезмерное рассечение крыши третьего желудочка и развитие пареза глазодвигательных нервов. Рассечение области соединения ножек мозжечка и ствола головного мозга может вызвать появление феномена послеоперационного мутизма (Pollack et al., 1995). Радикальное удаление опухоли единым блоком не всегда возможно, особенно при разветвленной сети нижней мозжечковой артерии или обширном вовлечении ствола головного мозга (Cochrane et al., 1994). Если первично имеется лептоменингеальное распространение опухолевого процесса, нет необходимости стремиться к удалению всей опухолевой массы. Среди послеоперационных дефицитов наиболее часто, кроме мутизма, отмечают развитие атаксии, гемипарезов, парезов шестой пары черепно-мозговых нервов, которые обычно разрешаются с течением времени (Catsman-Berrevvoets et al., 1999).

60-75% пациентов с тотальным или субтотальным удалением опухоли не нуждаются в постоянном шунтировании. В остальных случаях обычно возникает необходимость оставлять наружный дренаж на 5-7 дней после операции до санации ликвора от крови.

МБ, располагающиеся в мостомозжечковом угле (как правило, десмопластический вариант), удаляются латеральным доступом с проведением краниоэктомии. Эти опухоли обычно тотально удалимы, поскольку они не распространяются в четвертый желудочек.

При условии отсутствия лептоменингеального распространения заболевания необходимо пытаться удалить весь объем опухоли. Интраоперационная нейронавигация позволяет оперировать опухоли данной локализации максимально радикально.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Лучевая терапия

Лучевая терапия у больных МБ используется с 50-х годов прошлого века. С 1969 года внедрена методика краниоспинального облучения с профилактической целью. Облучение головного и спинного мозга с локальным воздействием на первичный очаг увеличило выживаемость больных с 20% до 50% (Ferencz, Csaki, 1997; Желудкова и др., 2003). Учитывая возможность диссеминации злокачественных эмбриональных опухолей в пределах ЦНС, ЛТ проводится по так называемой «радикальной» программе с усиленным воздействием на первичный очаг и профилактическим облучением всех отделов ЦНС в случае отсутствия определяемых метастазов (Gajjar et al., 1999). Чаще всего используются стандартные дозы для детей старше 3 лет (30-35 Гр краниоспинально и до 55 Гр на первичный очаг, длительность облучения составляет 6-8 недель). В настоящее время предпринимаются попытки отложить и по возможности даже исключить применение лучевой терапии у детей младше 3-х лет.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Методики проведения лучевой терапии

В настоящее время широко используется методика, при которой пациент лежит на животе, с вытянутым вперед подбородком, чтобы исключить риск выхода верхнего спинального поля через рот (Гальперин и др., 1999). Нижняя граница спинального поля находится по нижнему краю S2 или на нижнем уровне оболочечного мешка, определяемого по данным МР-томографии. Верхняя граница спинального поля располагается на уровне C5-C7. У маленьких детей чаще используется одно спинальное поле. При использовании 2-х и более спинальных полей, необходимо выполнять боковые рентгенограммы с центрацией на изоцентр каждого из полей для определения глубины расположения спинного мозга и точного расчета дозы в зазоре между полями (Гальперин и др., 1999). В настоящее время для проведения физико-дозиметрических расчетов чаще используются данные трехмерной КТ-топометрии и трехмерное планирование лучевой терапии. По методике, используемой в Центре Дьюк, нижняя граница спинального поля устанавливается на 1,5-2 см ниже S3-S4, и используется выравнивающий блок по нижнему краю поля. Эта методика позволяет использовать подвижную зону стыка полей, уменьшая размеры нижнего поля и увеличивая раз-

меры верхнего. Нижнее спинальное поле должно быть достаточно широким, чтобы охватывать места выхода корешков крестцовых нервов. В верхних отделах нижнее спинальное поле суживается за счет установки защитных блоков. Перед блокированием ширина нижнего поля составляет 6-8 см (Гальперин и др., 1999).

Голова и верхний отдел спинного мозга облучаются с двух параллельных боковых полей. Краниальное поле должно быть достаточно велико, чтобы сместить зоны стыка без изменения изоцентра. Краниальное и спинальное поля могут соприкасаться. При правильной методике прилегающие края полей соприкасаются по линии разметки в средней сагиттальной плоскости, и доза незначительно колеблется на уровне стыка. Некоторые врачи, однако, оставляют зазор между краниальным и спинальным полями в 0,5-1 см (Желудкова и др., 1999). Необходимо проводить измерения дозы на боковом поле на уровне головы и на уровне шеи. Поскольку объем шеи меньше чем объем головы, то изодоза на спинной мозг будет выше, чем изодоза на центр краниального поля (Гальперин и др., 1999).

Для устранения возможной негомогенности используется методика смещающихся границ полей. При данной методике проведения КСО границы соседних полей несколько раз за курс смещаются книзу или кверху (Гальперин и др., 1999).

Дополнительное прицельное облучение ЗЧЯ проводится с двух встречных боковых полей, расположение которых, корректируется с помощью боковых рентгенограмм, центрированных на зону ската. Верхняя граница мозжечкового намета располагается на расстоянии половины и 2/3 высоты черепа. Чтобы включить нижнюю и заднюю границы, края полей располагаются за скатом (Гальперин и др., 1999).

При формировании поля для тотального облучения головного мозга особое внимание следует уделить включению в зону облучения решетчатой пластинки, представляющей зону риска рецидива. Установлено, что в этой анатомической области риск оседания клеток опухоли особенно велик в силу законов гравитации, так как операция выполняется в положении на животе (Гальперин и др., 1999).

Некоторые врачи используют специальное переднее поле для облучения электронами или фотонами в качестве дополнения облучения в зоне решетчатой пластинки. Поле должно располагаться между глазами и не должно приводить к дополнительному облучению хрусталиков. Такое переднее поле часто создает проблему гомогенности облучения в сочетании с боковыми полями (Гальперин и др., 1999).

Кроме методики спинального облучения, при которой ребенок лежит на животе, широко применяется методика в положении пациента на спине.

Pavel Slampa с соавторами (Slampa et al., 2006) в своем исследовании применили методику с фиксацией пациента в позиции «лежа на спине» в вакуумном матрасе с применением термопла-

стичной маски. Преимуществами данной методики являются: 1) комфортное положение пациента; 2) минимизация осложнений связанных с проведением ЛТ под наркозом.

Соблюдение технической точности и продолжительности терапии при проведении КСО очень важно, т.к. это может влиять на выживаемость больных. По данным северо-американских и французских кооперированных групп по лечению эмбриональных опухолей ЦНС у детей отклонения от протокола при проведении ЛТ составляет до 30%. В этом случае возрастает риск неудач (Cargie et al. 1999; Paulino et al., 2003). Кроме того, удлинение сроков проведения ЛТ более 50 дней в сравнении с планируемыми 45-47 днями облучения также значительно ухудшает прогноз заболевания, что было доказано в исследованиях SIOP PNET-3 (Taylor et al., 2003).

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Осложнения лучевого лечения

К ранним осложнениям относится ухудшение неврологического статуса в виде отека головного мозга, который может развиваться в течение первой недели лечения. Легкая эритема кожи может отмечаться в течение первой недели облучения. Более тяжелые реакции, возникающие после 4-й недели, обычно ограничены умеренной эритемой и сухим шелушением. Однако может отмечаться влажная десквамация за ушами. Преходящая миелосупрессия может наблюдаться на фоне проведения КСО.

Преходящие симптомы, связанные с временной демиелинизацией, могут наблюдаться от 6 до 8 недель после облучения в объеме КСО и относятся к ранним отсроченным осложнениям. «Сомнолентный синдром» характеризуется летаргией, анорексией и головной болью, которые обычно длятся около 2-х недель. Сюда же можно отнести симптом Лермитта: чувство электрического разряда по позвоночнику и конечностям при сгибании шеи (обычно проявляется на 8-й неделе после завершения ЛТ и может сохраняться до 3-х месяцев).

К поздним осложнениям КСО относятся нарушения ЦНС, связанные с повреждением глиальных клеток, в особенности олигодендроглии, и нарушениями васкуляризации. Клеточные повреждения доминируют в течение первых месяцев и лет после лечения, в то время как сосудистые повреждения проявляются позднее в послелечебном периоде. Риск подобных изменений зависит от дозы облучения, а также от ежедневного фракционирования ЛТ и комбинации ХЛТ. Симптомы проявления нарушений различны: от слабых интеллектуальных расстройств до головной боли, прогрессирующей деменции, судорог. Аналогичные процессы могут наблюдаться в спинном мозге, радиационные миелопатии встречаются при превышении обычных доз облучения. Классически этот синдром характеризуется прогрессирующими изменениями чувствительности в нижних конечностях, за которыми следует двигательная слабость, дисфункция толстого кишечника и мочевого пузыря.

Помимо нарушений связанных с ЦНС, при КСО отмечаются также осложнения:

- 1) связанные с эндокринной системой (дефицит гормона роста; преждевременное половое созревание; нарушение функции щитовидной железы; дефицит кортизола; аменорея (низкий уровень ЛГ и эстрадиола));
- 2) связанные с желудочно-кишечным трактом (энтеропатия; эзофагит);
- 3) со стороны костей отмечается уменьшение роста, сколиоз, кифоз;
- 4) возможно нарушение функции половых желез (повреждение яичников) (Гальперин и др., 1999; Голдобенко и др., 2003; Желудкова, 2004).

Применение полных доз лучевой терапии у маленьких детей может вызывать развитие эндокринопатии (Glauser Tracy, Packer, 1991; Deutch et al., 1996; Dieckmann. et al., 1999; Gold et al., 1999), отставание в росте (Bilsky, Lis, 1999; Prityko et al., 1999), интеллектуальный дефицит, проблемы при обучении (Glauser, Packer, 1991; Deutch et al., 1996; Ferencz, Csaki, 1997; Scheurlen et al., 1997; Uysal et al., 1997; Bergman et al., 1998; Щербенко, Говорина, 2003).

Подходы, связанные с редукцией доз лучевой терапии, которые изучаются в ряде мультицентровых исследований, могут уменьшить риск отделенных последствий, без снижения противоопухолевого эффекта.

В то же время снижение дозы лучевой терапии может вызвать снижение эффективности воздействия на опухоль (Kuhl et al., 1991; Хухлаева и др., 1993; Bouffet et al., 1993; Гальперин и др., 1999; Gold et al., 1999). Результаты лечения в 12-ти исследованиях с использованием редуцированных доз лучевой терапии при МБ достаточно противоречивы. В среднем 5-летняя выживаемость у пациентов с редукцией дозы ЛТ менее 50 Гр на ЗЧЯ составила 35% в отличие от группы больных, получивших на ЗЧЯ более 50 Гр (66%). При снижении дозы ЛТ на краниоспинальный отдел менее 30 Гр выживаемость больных составляла 35%, в отличие от 56% у больных, получивших суммарно более 30 Гр. Группой CCG (Deutsch, 1999) было начато исследование для больных со стандартным риском (МО, субтотальная резекция, без вовлечения ствола мозга). Всем пациентам проводилась ЛТ на ЗЧЯ в дозе 54 Гр. Часть пациентов получила стандартные дозы КСО, другие - редуцированную до 23,4 Гр краниоспинальную дозу. Через 16 месяцев у больных, получивших редуцированные дозы ЛТ, зафиксирован рецидив в 31% случаев в отличие от 15% без редукции. В связи с этим данное исследование было прекращено. Протокол Bailey с соавторами (Bailey et al., 1995) для больных стандартного риска так же доказал неправомерность использования редуцированных доз ЛТ (при стандартной ЛТ выживаемость была 75%, с редукцией дозы - 41%). Однако некоторые исследователи не нашли существенных различий в выживаемости при использовании краниоспинальных редуцированных и стандартных доз ЛТ (Гальперин и др., 1999; Gold et al., 1999). В последних двух исследованиях при оценке эффективности лечения у больных стандартной группы риска применили адьювантную химиотерапию (винкристин,

CCNU, цисплатин) после ЛТ. 3-летняя бессобытийная выживаемость у 65 включенных в исследование больных составила 86%, а 5-летняя - 79%. С 2004 года исследовательская группа COG проводит протокол ACNS0331, в котором редуцированы краниоспинальные дозы, а вместо всей ЗЧЯ облучается только ложе опухоли (Michalski et al, 2004). Эти исследования предполагают, что использование адъювантной ПХТ после ЛТ с редуцированными дозами позволит сохранить высокие показатели выживаемости у больных МБ стандартной группы риска и уменьшить количество случаев развития отдаленных осложнений, связанных с использованием стандартных доз ЛТ.

Несмотря на снижение доз ЛТ, показано, что IQ пациентов, прошедших интеллектуальные тесты, снижается от уровня базового на 4,2 (вербальный IQ) в год и на 4,0 (невербальный IQ) в год ($p < 0,001$) (Roman, Sperduto, 1995).

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Дозы КСО

В последнее время широко разрабатывается и внедряется «гиперфракционированная» методика облучения с целью снижения частоты ранних и поздних осложнений лучевой терапии (Ilveskoski et al., 1997; Ricardi et al., 1997; Gold et al., 1999; Bannering et al., 2008). При локальном облучении применяют 1-1,2 Гр 2 раза в день до суммарной дозы 72-78 Гр. Этот метод позволяет также повышать общую лучевую дозу на опухоль без увеличения токсичности. Опубликованы результаты нескольких протоколов, в которых использовалась гиперфракционированная ЛТ:

Allen et al (1989-1995): 15 больных МБ стандартной и 8 - высокой группы риска получали гиперфракционированную ЛТ (36 Гр на КСО по 1 Гр 2 раза в день и 72 Гр на ЗЧЯ за 72 фракции) с последующей адъювантной ПХТ в течение 9 месяцев. 6,5-летняя выживаемость составила 95% у больных стандартной группы риска, из 7 пациентов высокой группы риска - 5 погибли от рецидива (Allen, 1991-92).

Marymont et al (1986-1991): 13 пациентам высокой группы риска (11 с медуллобластомой, 2 с супратенториальной ПНЭО) проводилась гиперфракционированная ЛТ с ПХТ. Это исследование показало возможность использования гиперфракционированной ЛТ при КСО (Marymont et al., 1996).

Ricardi et al (AIEOP SNC91, Италия): 23 больным проведено гиперфракционированное КСО в дозе 30 Гр и 66 Гр на ЗЧЯ. Было показано, что доза в 30 Гр не предотвращает развития лептоменингеального рецидива, даже если применяется ПХТ (Ricardi et al., 1997).

Prados et al (1999): у 25 больных с МБ, 5 больных с ПБЛ, 5 с супратенториальной ПНЭО, 1 - с ПНЭО спинного мозга использовалась доза 72 Гр на ЗЧЯ, краниоспинально - 30 Гр. ПХТ не проводилась больным со стандартным риском, пациенты с высоким риском получили адъювантную ПХТ (винрестин, ломустин, цисплатин). 3-летняя выживаемость 16 больных со стандартным риском составила 63%, 9 больных высокого риска - 56% (Prados et al., 1999). Кроме того, было пока-

зано, что КСО в дозе 30 Гр без адъювантной химиотерапии не позволяет контролировать распространение заболевания лептоменингеально.

Bannering et al (HIT-SIOP PNET, 2008): за период с 2001 по 2006 гг. в исследование включены 339 больных из 10 стран Европы, 3-21 лет, 85% -пациентов были с классической МБ, 168 больных получили гиперфракционированную ЛТ (36/60/36 Гр=головной мозг/3ЧЯ/спинной мозг) и 171 больных - стандартную ЛТ (23,4/54/23,4 Гр) с последующей поддерживающей ПХТ (VCR/CCNU/Cisplatin) - 8 циклов. 2-х летняя бессобытийная выживаемость составила $0,87 \pm 0,02$ (Bannering et al., 2008).

Таким образом, результаты лечения с использованием гиперфракционированных режимов ЛТ требуют дальнейших исследований.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Разновидности лучевой терапии

У больных с остаточной опухолью или рецидивом МБ был применен метод стереотаксической радиохирургии, в том числе и фракционированным способом (Hyder et al., 1999; Giller et al., 2005). Это улучшило выживаемость у некоторых пациентов, особенно у тех, которые получали этот вид терапии как один из составляющих при начальном лечении (Rickert, 1998; Pietsch, 1999). Однако больших рандомизированных исследований с использованием стереотаксической радиохирургии не проводилось.

Кроме того, в комплексном лечении медуллобластом может быть применено протонное облучение с целью уменьшения нейротоксического и ототоксического эффектов (Christensen et al., 2005). В исследованиях Hower (Howell et al., 2012) указано, что при проведении КСО протонами изодоза в облучаемом объеме распределяется более гомогенно, чем при облучении фотонами, и патогенное воздействие на такие органы как пищевод, сердце, легкие, щитовидную железу, печень и почки значительно ниже. Также в данном исследовании отмечено, что риск развития отдаленных осложнений лучевой терапии при облучении протонами значительно ниже. В то же время, в исследованиях Jones (Jones et al., 2012) указано, что редуцированные дозы ЛТ для пациентов со стадией заболевания M0, которые применяются при проведении КСО фотонами, при лучевой терапии протонами могут привести к «недооблучению» очагов и к более частому рецидивированию. Из этого следует вывод, что дозы КСО при облучении протонами нуждаются в настоящее время в доработке.

По данным Luther (Carlos, Luther, 1992) специальная методика предусматривает для проведения КСО применение электронного пучка с заднего поля. Преимуществом данной методики является минимизация выходной дозы и, за счет этого, уменьшение токсичности терапии. При использовании электронного пучка необходимо вносить поправки на поглощение электронов костями позвоночника. По данным Luther (Carlos, Luther, 1992) разницы в поздних осложнениях у больных, ко-

торые облучались электронами по сравнению с пациентами, которые проходили ЛТ фотонами, не выявлено.

Несмотря на значительный срок, прошедший с момента первых попыток использования лучевой терапии при МБ, вопросы рациональной и индивидуализированной методики облучения, фракционирования дозы, величины разовых и суммарных доз в зависимости от возраста, распространенности опухоли и ее степени злокачественности остаются недостаточно решенными. Их решение должно не только увеличить показатели бессобытийного течения процесса и безрецидивной выживаемости, но и сопровождаться меньшим числом отдаленных последствий и, следовательно, улучшением качества жизни больных.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Химиотерапия

Дополнение ХТ к операции и ЛТ предполагало улучшение результатов лечения МБ. Благодаря использованию химиотерапии при МБ увеличилась выживаемость в группе больных высокого риска: с остаточной опухолью после операции или с метастазированием в другие отделы нервной системы, а также у детей в возрасте до 3 лет (Geyer et al., 1998; Golomb et al., 1998; Cefalo et al., 1999; Желудкова и др., 2003). Включение химиотерапевтического метода в комплексное лечение медуллобластом позволило увеличить 5-летнюю выживаемость до 56-74%. Непосредственная эффективность полихимиотерапии после нерадикальных операций, при рецидивах и метастазах опухолей головного мозга в большинстве случаев превышает 80% (Gajjar, 1999).

В последние годы активно обсуждается вопрос о последовательности применения ПХТ и лучевой терапии в комплексном лечении опухолей ЦНС у детей (Kuhl et al., 1991; Хухлаева и др., 1993; Gold et al., 1999; Jenkin et al., 1999; Aldosari et al., 2002). Мнения по этому поводу существенно различаются. Ряд авторов указывает на улучшение результатов лечения при проведении ПХТ непосредственно после хирургического лечения (Allen et al., 1996; Fruhwald et al., 2001), перед облучением, при этом есть указания на повышение риска диссеминации или локального рецидивирования опухоли по мере увеличения длительности предлучевой химиотерапии (Gentet et al., 1995; Gold et al., 1999).

В последнее время роль химиотерапии значительно возросла за счет следующих позиций:

- непосредственный ответ, зафиксированный во второй фазе большинства клинических исследований;
- преимущество ПХТ при метастатических опухолях;
- уменьшение числа и тяжести поздних осложнений ЛТ при снижении дозы облучения у пациентов стандартного риска;
- необходимость отложить или полностью исключить использование ЛТ у пациентов младшего возраста.

Протоколы II фазы исследований имели ряд недостатков: небольшое количество пациентов, исследовалась комбинация препаратов вместо одного. При этом были отмечены и преимущества: показано, что МБ является химиочувствительной опухолью и идентифицированы необходимые препараты.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Фундаментальные рандомизированные проспективные исследования 70-х годов (адьювантная ПХТ)

Известно о трех крупных рандомизированных исследованиях, в которых изучалась роль адьювантной ХТ после стандартной ЛТ у пациентов с МБ. Было проведено совместное исследование SIOP и CCG группами, в котором оценена эффективность комбинации винкристина с ломустинном после ЛТ в сравнении с изолированной ЛТ (Evans et al., 1990). В SIOP-I было показано, что пациенты, получившие ХТ, имели лучший прогноз. Однако при долгосрочной оценке это преимущество не было показано.

В исследовании Pediatric Oncology Group (POG) сравнили адьювантную предлучевую ХТ (схему MOPP: метохлорозтамин, винкристин, прокарбазин и преднизолон) с изолированной ЛТ (Krischer et al., 1991). Пациенты, получившие ЛТ с ХТ, имели достоверно лучшие результаты 5-летней выживаемости (74%) в отличие от больных, получивших только ЛТ - 56%.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Рандомизированные проспективные исследования 80-х годов (неоадьювантная ПХТ)

В этих исследованиях была проведена оценка места ХТ в комплексном лечении больных, т.е., когда лучше применять ХТ после операции или после операции и ЛТ. Существует теоретическое обоснование того, что цитостатики лучше проникают в опухолевый очаг, если ХТ используется до ЛТ. Интервал между операцией и ЛТ это период, когда область опухолевого очага максимально кровоснабжается в связи с повреждением ГЭБ во время операции. Кроме того, применение цитостатиков после ЛТ может быть осложнено миелосупрессией, нейротоксичностью и ототоксичностью использованных препаратов.

Европейское исследование (SIOP II, 1984-1989) предполагало исследование предлучевой ПХТ с целью улучшения безрецидивной выживаемости. «Sandwich»-схема ПХТ состояла из прокарбазина, винкристина и метотрексата (2 г/м² /за 6 часов). В данном исследовании не было выявлено преимуществ «Sandwich»-схемы ХТ. 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов составила 57,9%, а не получивших «Sandwich»-схему - 59,8% . Неудовлетворительные результаты лечения, возможно, были связаны с использованием субоптимальной дозы метотрексата.

С 1992 по 2000 годы SIOP группа провела следующий этап исследований (PNET-3). Все пациенты (за исключением пациентов с метастазами) получали рандомизированно стандартную лучевую

терапию (краниоспинальное облучение в дозе 35 Гр с бустом на область заднечерепной ямки в дозе 55 Гр) или предлучевую ХТ (карбоплатин, циклофосфан, этопозид, винкристин). Бессобытийная выживаемость оказалась лучше у пациентов, получивших предлучевую ХТ, по сравнению с пациентами, получившими только ЛТ (3-х летняя выживаемость составила 78,7% против 64,2%; 5-летняя 73,4% против 60%; $p=0,0419$).

В 1986-1992 годах группа CCG начала осуществлять протокол (CCG-921), в котором была применена неоадьювантная ПХТ, где было использовано 8 препаратов в 1 день («8-in-1») и стандартная ЛТ у пациентов высокой группы риска. Целью этого исследования была оценка эффективности неоадьювантной ХТ «8-in-1» (2 цикла до и 8 циклов после ЛТ), по сравнению с адьювантной постлучевой ХТ, использованной в протоколе CCG-942. Суть ее состоит во введении 8 цитостатических агентов (винкристин, CCNU, прокарбазин, гидроксимочевина, цисплатин, цитозар, циклофосфан, метилпреднизолон) в 1 день в течение 12 часов на фоне гидратации с целью максимального использования имеющегося арсенала цитостатиков. Интервал между блоками составляет 6 недель. Непосредственная эффективность приведенной комбинации оказалась достаточно высокой, однако существенной была гематологическая и органная токсичность. В некоторых случаях схема «8 в 1» использовалась в качестве одного из чередующихся циклов программной полихимиотерапии (French Cooperative Study): предлучевая химиотерапия включающая режим «8 в 1» и высокие дозы метотрексата с последующей лучевой терапией. 5-летняя безрецидивная выживаемость у 68 больных составила от 57% до 74% в зависимости от группы риска.

В 1994 году в США Packer с коллегами (Packer et al., 1994) опубликовали данные о проведении ПХТ для пациентов стандартной группы риска (63 ребенка). Использовалась следующая схема лечения: операция с последующей лучевой терапией и 8-ю циклами химиотерапии (винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ 1 день 1, 2, 3 недели, цисплатин по 75 мг/м^2 1 день, CCNU 68 мг/м^2 1 день). 5-летняя PFS в стандартной группе составила 85%. В последующем данный протокол был назван Филадельфийским и теперь используется во многих исследованиях в качестве протокола сравнения.

С 1988 года Западногерманское общество детских онкологов (GPOH) проводит исследование под названием HIT '88/'89 (Allen, 1991-92; Smith et al., 1998; Stavrou et al., 1998; Kuhl et al., 1998; Clerico. et al., 1999; Gajjar, 1999; Kalapurakal et al., 1999; Kuhl et al., 1999; Schmiegelow et al., 1999). Данная программа также широко использовалась в нашей стране в конце 90-х годов и предусматривала последовательное цикловое применение прокарбазина (HIT-88/89), вепезида 150 мг/м^2 4-6 дни, ифосфамида 3 г/м^2 1-3 дни, высоких доз метотрексата 5 г/м^2 , цитозара 400 мг/м^2 и цисплатина 40 мг/м^2 1-3 дни с повторением этого цикла через 2 недели, с последующим консолидирующим облучением ЦНС (краниоспинальное облучение с дополнительным воздействием на очаг), и поддерживающей ПХТ при наличии остаточной опухоли. Основными отличиями программы HIT 88/89 от программы HIT 91 являлись: 1) использование прокарбазина в HIT 88/89 сразу после операции, до элемента II, с целью предотвращения возникновения послеоперацион-

ных метастазов; 2) иная схема поддерживающей терапии у больных с плохим прогнозом медуллобластомы (в НТТ-88/89 поддерживающая терапия включала в себя ломустин 100 мг/м^2 в 1-ый день, прокарбазин 100 мг/м^2 с 8 по 17 дни, такие циклы повторялись каждые 6 недель, всего 6 курсов); 3) наличие двух ветвей рандомизации в протоколе НТТ-91 (Sandwich-схема и поддерживающая схема (Филадельфийский протокол) с использованием цисплатина, винкристина, иломустина); 4) для пациентов, у которых наблюдается прогрессирование заболевания в период проведения интенсивной химиотерапии был предусмотрен переход на другую ветвь: ДГТ с параллельным введением винкристина и далее 8 циклов, включающих ломустин 75 мг/м^2 в 1-ый день, цисплатин 70 мг/м^2 в 1-ый день и винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ в 1,8, 15 день цикла. 5-летняя общая выживаемость по протоколу НТТ-88/89 (количество больных 84) составила 57%, 5-летняя бессобытийная выживаемость для пациентов стандартной группы риска - 61%. По результатам протокола НТТ-91 (количество больных 184) не было выявлено разницы в показателях 3-х летней бессобытийной выживаемости больных, получивших как Филадельфийскую схему ХТ, так и Sandwich-ХТ, что составило 68% и 64% соответственно. 3-летняя бессобытийная выживаемость у пациентов стандартного риска - 78% при проведении адьювантной ХТ. Таким образом, было показано отсутствие преимущества использования интенсивной ХТ с применением высоких доз метотрексата перед ЛТ. При оценке токсичности лейкопения была зафиксирована у 40%, тромбоцитопения и рвота у 16%, инфекции и мукозит у 2 %.

В последнее время в РФ применяется новая версия протокола НТТ-91 -НТТ-2000 и модификация 2005-2008 года для лечения медуллобластомы, ПНЭО у детей до 3-х лет. Пациенты с МО стадией (n=43) по результатам лечения по программе НТТ-2000 и получившие поддерживающую схему ПХТ достигли 88% 7-летней бессобытийной выживаемости, а больные, получившие Sandwich-схему (n=68) - 59% (p=0,002) (Rutkowski et al, SIOP 2008).

Таким образом, в результате проведенных исследований не было выявлено существенных различий в эффективности адьювантной (постлучевой) и неоадьювантной (предлучевой) ХТ.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Роль химиотерапии у пациентов высокой группы риска

Наиболее важным результатом трех фундаментальных исследований 70-х годов прошлого века в Европе и США было определение значимости адьювантной ПХТ у пациентов высокого риска. Преимущество ПХТ у пациентов с инвазией ствола мозга, с ТЗ-4 стадией и частичной или субтотальной резекцией было доказано в исследовании SIOP I даже по прошествии 10 лет (выживаемость без прогрессирования составила 52%). На небольшой группе пациентов (30 больных) с продвинутыми стадиями заболевания (ТЗ-4 и М1-3) при оценке результатов лечения в исследовании группы CCG-942 был показан лучший эффект при использовании ПХТ: 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 46% в отличие от 0% (p=0,006) (Evans et al., 1990).

В исследовании группы POG также было показано, что больные, получившие MOPP режим ХТ и лучевую терапию, имели лучший прогноз, чем те, которые получили только ЛТ (Krischer et al., 1991). 5 - летняя общая выживаемость была значительно лучше у мальчиков и пациентов старше 5 лет и составила 82% в отличие от 50,1%.

Результаты исследования группы SIOP II подтвердили преимущества ЛТ и адьювантной ПХТ у пациентов высокой группы риска (с неполной резекцией, вовлечением ствола, метастазами) (Bailey et al., 1995). 5-летняя бессобытийная выживаемость пациентов высокой группы риска, получавших дополнительно ломустин и винкристин была не хуже, чем у больных группы стандартного риска. Пациенты с метастазами имели худший прогноз.

Важным фактором неудовлетворительного прогноза у больных, получивших только ЛТ, было наличие остаточной опухоли на ранних послеоперационных КТ/МРТ снимках (Bourne et al., 1992; Jakacki. et al., 1995). Выживаемость без прогрессирования больных, получивших адьювантную ПХТ тремя препаратами (ломустин, винкристин и цисплатин), значительно не менялась при субтотальной резекции, вовлечении ствола и младшем возрасте (Packer et al., 1994). По результатам лечения по протоколу ННТ-91 выживаемость без прогрессирования у пациентов с остаточной опухолью после операции и без метастазов составила 68% в течение 3 лет в сравнении с 72% для пациентов без остаточной опухоли на ранних послеоперационных снимках (Kortmann et al., 2000). Адьювантная ПХТ тремя препаратами значительно увеличивала выживаемость.

В исследовании Packer (5-летняя выживаемость больных с метастазами составила 67% по сравнению с 90% для пациентов из высокой группы риска и локализованным заболеванием. (Packer et al., 1999) Результаты, достигнутые в этом исследовании, остаются лучшими в мире в сравнении с результатами других мультицентровых исследований, при которых выживаемость составляет менее 50% (Kortmann et al., 2000; Howell et al., 2012).

Значимым остается интерес в отношении исследований, занимающихся изучением эффективности неоадьювантной или предлучевой химиотерапии у больных с остаточной опухолью. Исследования с одной ветвью предлучевой ХТ у больных с высокой группой риска показали свою эффективность (Kuhl. et al., 1998).

Пациенты, получившие 7-недельную ПХТ (из 6 препаратов) по протоколу ННТ '88/'89, достигли 57% 5-летней выживаемости, что почти эквивалентно 61% у пациентов стандартной группы риска (Kuhl et al., 1998). Эти результаты поддерживают гипотезу о высокой эффективности ЛТ после проведенной предлучевой ПХТ, но эти результаты не были подтверждены другими мультицентровыми исследованиями (Mosijczuk et al., 1993).

Французский протокол М7, в котором предусматривалась предлучевая ХТ (2 цикла «8 в 1» и 2 курса метотрексата 12 г/м²) ЛТ и постлучевая ХТ (4 цикла «8 в 1»), включил 37 больных до 3 лет и старше с метастазами. 7-летняя безрецидивная выживаемость составила 57% для всех больных высокой группы риска и 45% для больных с метастазами (Gentet et al., 1995).

В протокол CCG-921 были включены пациенты высокой группы риска M1-4, T3B-T4c остаточной опухолью по данным КТ/МРТ $<1,5\text{см}^2$ и возрастом старше 1,5 лет. При оценке эффективности sandwich схемы или адьювантной ХТ с ЛТ бессобытийная выживаемость пациентов с метастазами (M2-3) была хуже (40%), чем у пациентов без метастазов, но с остаточной опухолью (54%). Результаты, полученные при проведении схемы «8 в 1» и схемы «ломустин с винкристином» с 5-летней выживаемостью 45 и 63% соответственно, не смогли воспроизвести блестящие результаты, достигнутые у пациентов высокой группы риска, получивших ломустин, винкристин и цисплатин (Packer et al., 1994).

Таким образом, предлучевая ХТ не улучшает результаты бессобытийной выживаемости пациентов высокой группы риска, как ожидалось, несмотря на хороший объективный ответ. Даже при очень высоком уровне ответа, большинство исследований отмечают, что 20-30% пациентов имеют прогрессию заболевания в течение 3-4 месяцев предлучевой ХТ (Mosijczuk et al., 1993; Kuhl et al., 1998).

В связи с этим, был поднят вопрос о продолжительности неоадьювантной ХТ, проводимой перед ЛТ.

На сегодня сложно сделать вывод, действительно ли отсрочка ЛТ на более долгий срок приводит к разочаровывающим результатам или пока еще не отработана схема предлучевой ХТ. Тем не менее, для пациентов с МБ высокого риска - необходимы пилотные исследования с одной ветвью для изучения эффективности и токсичности новых цитотоксических агентов и их комбинаций. Рассматриваются пациенты, которым неоадьювантная ХТ (больные младше 3-4 летнего возраста) и отсрочка или полный отказ от ЛТ просто необходимы. Кроме того, пациенты с метастазами тоже, скорее всего, будут иметь определенные преимущества при проведении высокодозной ХТ (Walker et al., 1986).

Другим подходом в лечении пациентов с МБ высокой группой риска было применение интенсивной мультимодальной гиперфракционированной ЛТ и адьювантной ХТ, состоящей из циклофосфана /винкристина, цисплатина/этопозиды и карбоплатина/винкристина (Allen, 1991-92). Результаты оказались разочаровывающими, особенно у пациентов с метастазами.

Одним из направлений в лечении пациентов МБ высокой группы риска является использование интратекальной или интравентрикулярной ХТ (метотрексата, этопозиды и топотекана) (Rutka, Hoffman, 1996; Blaney, Poplack, 1998; Balis, 2008). Например, у детей в возрасте до 3 лет используется программа HIT-SKK'92 с введением метотрексата интравентрикулярно через резервуар Омайо. Этот протокол исключает проведение краниоспинального облучения при М0 стадии и полном ответе, а с 18 месяцев при прогрессировании болезни или стабилизации болезни - применение КСО (Rutka, Hoffman, 1996; Balis, 2008). Однако известно, что при длительной интравентрикулярной инфузии метотрексата в опытах на приматах только 20-25% от его интравентрикулярной концентрации обнаруживается в люмбальном ликворе (Balis, 2008). Пенетрация МТХ из

ликвора в паренхиме головного мозга при интратекальном его введении также лимитирована, что может быть преодолено повышением концентрации МТХ. Т.о., роль метотрексата (высокодозного внутривенного (Kortmann, et al., 2000), интратекального или интравентрикулярного) остается дискуссионной. Его ценность при лептоменингеальном распространении не уточнена, но неврологическая токсичность хорошо известна (Gentet et al., 1995).

Разрабатываются подходы интравентрикулярного введения других цитостатиков (этопозид, мафосфамид, 4-гидрокси-циклофосфамид и топотекан) (Albright et al., 1996; Kuhl et al., 1999). Обнадёживающие результаты были показаны у пациентов с диссеминированными стадиями или с рецидивом при использовании мафосфамида - метаболита циклофосфана, который используется в режимах кондиционирования при ТКМ (Slave et al., 1998).

Пациенты высокого риска нуждаются в более агрессивной лучевой терапии и химиотерапии. У пациентов с рецидивами МБ используется аутотрансплантация костного мозга или периферических стволовых клеток в сочетании с ростовыми факторами. 3-летняя бессобытийная выживаемость у данной категории больных составляет 34-50% (Bailey et al., 1995; Mulherm et al., 1997; Schmiegelow et al., 1999). Для высокодозной ПХТ чаще всего используется метотрексат (до 12 г/м²), ифосфамид (до 9 г/м²), бусульфан (600 мг/м² - 4 дня), тиотепа (900 мг/м² - 3 дня), реже карбоплатин в дозах 560-1000 мг/м². Указанные цитостатики нередко вводятся в блоке с другими препаратами (ломустин, вепезид, винкристин), применяемыми в среднетерапевтических дозах. Непосредственная эффективность такой ХТ оказывается довольно высокой, однако, отдаленные результаты не очень существенно отличаются от таковых для среднедозовой терапии, при этом гемато- и органотоксичность, а также нейротоксичность существенно повышаются. Bouffet и соавторы даже указывают на возможность токсических летальных исходов в 10% случаев (Bouffet et al., 1993). В исследовании 23 рецидивировавших пациентов с МБ, получивших высокодозную химиотерапию, состоящую из карбоплатина, тиотепа, этопозид с поддержкой периферическими стволовыми клетками, 3-х летняя бессобытийная выживаемость и общая выживаемость составила 34% и 46% соответственно (Dunkel et al., 1998). В настоящее время ведутся исследования по лечению пациентов младше 3 лет с МБ и ПНЕО с использованием высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга (ВДХТ с ТКМ) с последующим КСО для старших пациентов высокой группы риска (Dupus-Girod et al., 1996).

Кроме того, используется монотерапия ежедневными низкодозными оральными цитостатиками (например, этопозид, винбластин), так называемая, метрономик-терапия. Однако в основном результаты лечения больных высокой группы риска МБ и остаются неудовлетворительными. Новые подходы, включающие использование иных комбинаций препаратов, иммунотерапия, генная терапия пока еще находятся в стадии научных исследований, но могут в дальнейшем определить пути решения проблемы лечения больных МБ.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Токсичность применяемой химиотерапии и лучевой терапии

Токсичность применяемой ХТ и ЛТ продолжает изучаться. Побочными эффектами и осложнениями являются тошнота и рвота, алоpecia, миелосупрессия, гастроинтестинальная, нефро- и ототоксичность, а также нейротоксические эффекты (судорожный синдром, лейкоэнцефалопатия) (Robinson, 2008) или транзиторная церебральная дисфункция (при применении высоких доз МТХ) (Wada et al., 1996), миелопатия, периферическая нейропатия, снижение интеллекта (Khong et al., 2006), неврологические и нейросенсорные дефициты, эндокринная патология (Kieffer-Renaux et al., 2005; Khong et al., 2006; Meyers, Brown, 2006). Описаны случаи отсроченного развития вторичных злокачественных процессов: миелодиспластического синдрома с исходом в острый миелобластный лейкоз (Heideman et al., 1987; Albright et al., 1996; Duffner et al., 1998) , а также необратимого некроза ствола головного мозга и тромбоза верхнего сагиттального синуса (Walker et al., 2004; Xu et al., 2004) при проведении ПХТ на фоне несахарного диабета, рестриктивной патологии легких (Jakacki et al., 1995).

В исследовании Gajjar (Gajjar et al., 2006) с ТГСК, у двоих больных развилась нейротоксичность в виде асептического менингита и судорог, а у одного больного в виде так называемого синдрома задней обратимой энцефалопатии (Posterior Reversible encephalopathy syndrome). Синдром задней обратимой энцефалопатии характеризуется вазогенным отеком преимущественно белого вещества головного мозга, локализуется симметрично в теменно-затылочных долях больших полушарий. Надо отметить, что данный синдром больше характерен для артериальной гипертензии с крайне высокими цифрами АД, ведущими к расстройству сосудистой авторегуляции головного мозга.

Нарушение функции печени - системное побочное действие многих противоопухолевых препаратов. С появлением в практике новых высокоэффективных цитостатиков, а также вследствие повышения агрессивности химиотерапии, приходится говорить об увеличении роли данного вида токсических реакций, влияющих на течение и прогноз злокачественных новообразований (Walker et al., 1986).

При проведении ПХТ, включающей препараты платины, наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота и рвота, которые могут быть настолько выраженными, что приводят к нарушениям водно-электролитного обмена. Применение противорвотных препаратов, таких как метоклопрамид, дифенгидрамин и др., помогает купировать эти проявления, однако, при их применении могут развиваться осложнения, связанные с этими препаратами, такие как сонливость, экстрапирамидные нарушения и др. Внедрение в практику современных противорвотных препаратов - ондансетронов — позволяет уменьшить эти осложнения (Личиницер, Кирсанов, 1996) . Однако у больных с ОГМ само заболевание может сопровождаться рвотой и тошнотой, и на фоне ПХТ эти побочные явления могут быть более выраженными. Применение гормональной терапии, а именно

дексаметазона, позволяет уменьшить рвоту и тошноту, обусловленную самим заболеванием, а сочетания дексаметазона с антиэметическими препаратами может увеличить эффективность каждого из них в купировании этих осложнений (Chang et al., 1969; Chan et al., 1990; Prityko et al., 1999). Среди побочных эффектов и осложнений, индуцированных препаратами платины, ифосфамида, особое место занимает нефротоксичность (Schwartz et al., 1996; Skinner et al., 1997), которая диагностируется на основании исследований уровня креатинина в сыворотке крови и клиренса эндогенного креатинина, что выявляет нарушения гломерулярной и канальцевой функции почек. Как показали исследования, проведенные в Институте здоровья (Великобритания), ифосфамид индуцирует нефротоксичность с канальцевыми повреждениями (гипофосфатный рахит, почечный канальцевый ацидоз) в 26,7 % случаев. Цисплатин чаще всего вызывает гломерулярные повреждения - 58,7 % и гипомагниезмию у 26,7%, карбоплатин приводит к гипомагниезмии у 30,7 % больных. В течение 1-2 лет наблюдения после отмены цисплатина может отмечаться частичное восстановление гломерулярных повреждений. Наибольшая токсичность наблюдалась при суммарных дозах накопления ифосфамида $>100 \text{ г/м}^2$ (Duffner, Cohen, 1991; Albright et al., 1996). Около 30 % больных, получивших цисплатин, имеют проявления ототоксичности, характеризующиеся нарушением слуха от умеренного снижения до глубокой его потери. Эти данные были получены при исследовании аудиограммы у 23 больных, в лечении которых использовались цисплатин, а также лучевая терапия. Кроме того, авторами было показано, что применение лучевой терапии у таких больных увеличивает явления ототоксичности (Duffner, Cohen, 1991; Walker et al., 2004). Для уменьшения токсичности препаратов платины у больных с опухолями ЦНС используется метод форсированного диуреза на фоне объема инфузионной терапии до 3-4,5 л/м², а при возникновении признаков токсичности - редукция дозы на 25% вплоть до полной отмены препарата.

Контроль эндокринного статуса больных с опухолями ЦНС, получивших комплексное лечение, это постоянная забота онколога и эндокринолога (Wisoff, Epstein, 1984). Известно о различных эндокринологических расстройствах, которые развиваются как в результате самой опухоли и ее локализации, так и после проведения лечения (операции, ХТ и ЛТ): отставание в росте, ранний пубертат, остеопороз, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, гипогонадизм. На сегодня показано, что снижение доз ЛТ (например, краниоспинального облучения до 18 Гр) уменьшает токсические эндокринные эффекты в сравнении с применением стандартных доз ЛТ (Wisoff, Epstein, 1984). Дефицит гормона роста развивается часто после проведения ЛТ и ХТ (Wisoff, Epstein, 1984; Packer et al., 2001; Rutkowski, 2008). Коррекцию гормоном роста, особенно важно проводить у детей младшего возраста. Доза гормона роста составляет 0,3 мг/кг/неделю. На сегодня доказано, что лечение гормоном роста не повышает риск рецидива основного заболевания (Wisoff, Epstein, 1984; Kuhl et al., 2004). После проведения краниального облучения или КСО возможно также развитие первичного

гипотиреоза (Rutkowski, 2008). Исследование гормонов щитовидной железы необходимо для проведения коррекции выявленных изменений. Лечение компенсированного гипотиреоза также необходимо для профилактики развития онкологических процессов в облученной щитовидной железе. Развитие раннего пубертата напрямую связано с возрастом пациента на момент проведения ЛТ (Ogilvy-Stuart et al., 1994). Остеопороз является также одной из проблем, с которыми приходится сталкиваться клиницистам. Облучение (Probert et al., 1973), кортикостероиды и некоторые антинеопластические агенты напрямую или опосредованно являются причиной развития остеопороза в связи с развитием вторичных тубулопатий (Crofton et al., 1998; Reddy et al., 2000).

В последних исследованиях предлагается минимизировать токсический эффект ЛТ и ХТ, редуцируя дозы, там, где это возможно. Пациенты стандартного риска могут получать редуцированные дозы ЛТ в комбинации с адъювантной ХТ. В США закончено исследование, в котором применялись редуцированные дозы КСО (23,4 Гр и до 18 Гр) у пациентов со стандартным риском и, после рандомизации, 3-х компонентная ХТ с ломустином или циклофосфаном. Предполагается, что экспериментальная ветвь может быть менее миелотоксичной и менее онкогенной (Roman, Sperduto, 1995; Thomas et al., 2000; Meyers, Brown, 2006).

В Европе вопрос, касающийся ЛТ у пациентов стандартного риска, был изучен в немецком протоколе HIT-2000. Исследования SIOP PNET-4 предполагали исследовать вопрос о влиянии гиперфракционированного режима ЛТ на выживаемость и токсичность в сравнении с обычным режимом ЛТ с редуцированными дозами КСО (Norris et al., 2005). У пациентов высокой группы риска изучается вопрос об использовании гиперфракционированных режимов ЛТ, высокодозной ХТ и интракардинальной ХТ.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Лечение медуллобластомы у детей младшего возраста

Исторически прогноз у больных этой возрастной группы был плохим. Кроме того, при использовании ЛТ в этой группе увеличивается количество осложнений. Поэтому большинство исследователей применяют ПХТ и стараются отложить или полностью исключить ЛТ.

В первом исследовании ROG больные младше 2 лет получали в течение 2-х лет альтернирующие циклы ХТ (винкристин/циклофосфан и цисплатин/этопозид) с последующей ЛТ. Больные в возрасте 2-3 лет получали ХТ в течение одного года с последующей ЛТ. Всего было пролечено 62 пациента. 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 31,5%, а общая 39,7%. 62% больных были после неполной резекции. 48% достигли полного или частичного ответа после первых 2 циклов ХТ винкристина и циклофосфана. Общая выживаемость была лучше у 20 пациентов с тотальной резекцией и составила 60%. 13 больных с МО стадией, тотальной резекцией получили редуцированные дозы ЛТ или не получили ее совсем. Общая 5-летняя выживаемость составила 69% (Duffner et al., 1993; Duffner et al., 1999).

В исследовании CCG, где применялась схема ХТ «8 в 1 день», большинство больных не получили ЛТ, 3-летняя бессобытийная выживаемость составила 22 %. В этом исследовании пациенты с МО стадией, тотальной резекцией имели безрецидивную выживаемость 30% с медианой наблюдения 6 лет (Geyer et al., 1994).

Предполагается, что интенсификация ХТ даст лучшие результаты выживаемости.

Второе исследование POG (Baby POG) протестировало роль более интенсивной ХТ. ЛТ была использована только у пациентов с остаточной опухолью или с прогрессированием заболевания. Бессобытийная выживаемость составила 77% у больных при отсутствии остаточной опухоли (без использования ЛТ), 42% у больных с остаточной опухолью и 27% у больных с метастазами (Kuhl et al., 1999). Однако, в группе больных с остаточной опухолью, которые имели удовлетворительные результаты выживаемости, было отмечено и повышение количества нейропсихологических осложнений и лейкоэнцефалопатии, как результат использования интравентрикулярного метода введения метотрексата.

В протоколе Head Start (США) было использовано 5 циклов индукционной ПХТ с применением винкристина, циклофосфапа, этопозиды и цисплатины и одного цикла консолидирующей ВДХТ (тиотепа, карбоплатины, этопозид) с аутоПСК. Бессобытийная 5-летняя выживаемость 21 больного с МО стадией составила 52%. Больные с десмопластическим вариантом МБ и с тотальной резекцией имели лучшие показатели выживаемости. В протоколе Head Start 2 были дополнительно исследованы высокие дозы метотрексата во время индукции у больных высокой группы риска (Chi et al., 2004). 3-х летняя бессобытийная выживаемость составила 49%, однако токсичность также была значительной.

В немецких и американских исследованиях было показано, что остаточная опухоль является основным неблагоприятным прогностическим признаком, влияющим на исход при отсутствии применения ЛТ. В настоящее время доказано, что распространенность опухолевого процесса это важный прогностический фактор, особенно при принятии решения о редукции или отмене ЛТ.

На сегодня известно, что ЛТ можно исключить у пациентов с тотальной резекцией и без метастазов. В исследовании, проведенном во Франции, после ВДХТ (бусульфана+тиотепа) с ППСК применяли облучение 3ЧЯ. При оценке результатов пациенты с тотальной резекцией имели 5-летнюю бессобытийную выживаемость 41%, общую выживаемость 79%.

За исключением только одного немецкого HIT-SKK'92 все исследования по лечению детей младшего возраста с МБ продемонстрировали высокий уровень рецидива после проведения одной только ХТ (Rutka, Hoffman, 1996). Кроме того, в немецком исследовании было достоверно показано, что гистологический вариант МБ влияет на прогноз заболевания.

Больные с десмопластическим вариантом МБ, МО стадией и возрастом 2-3 года имели 84% выживаемость без прогрессирования, больные с классической МБ лишь 34%. В отношении паци-

ентов с ПНЭО по данным исследователей HIT-SKK'87 и HIT-SKK'92 выживаемость остается крайне неудовлетворительной при отсутствии в схеме лечения ЛТ (Timmermann et al., 2006).

Частота рецидивов у детей младшего возраста с МБ без метастазов, получивших первично ПХТ, составляет $64,5 \pm 8,9\%$ по сравнению с М+ $71,4 \pm 13,4\%$ (Hong et al., 2005). Рецидивы развиваются в течение 2-х лет от момента постановки диагноза. Пациенты с МБ и МО стадией, первично локализованной в ЗЧЯ, чаще рецидивируют в этой же зоне. Т.о., пациенты младшего возраста имеют более высокий риск рецидивирования, в отличие от старших пациентов.

Приоритеты в исследованиях кооперированных групп будут направлены на стратификацию больных в зависимости от гистологического варианта МБ и группы риска, а также на интенсификацию ХТ с поддержкой периферическими стволовыми клетками и использованием редуцированных доз ЛТ КСО до 18-24 Гр или только локального облучения ЗЧЯ (Dupus-Girod et al., 1996; Rorke et al., 1996; Strother et al., 2001; Chi et al., 2004; Timmermann et al., 2006).

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Выводы

1. На сегодняшний день лечение медуллобластомы у детей требует использования трех методов - операции, лучевой и химиотерапии.
2. Комбинация этих методов и объем их использования зависит от конкретной клинической ситуации.
3. При достаточной высокой вероятности достижения стойкого излечения опухоли у больных с локализованным процессом первоочередной задачей является минимизация непосредственных и отдаленных последствий противоопухолевой терапии за счет дифференцированного выбора метода и методик послеоперационного лечения.
4. При распространенном процессе требуется совершенствование методик лучевой и химиотерапии с возможным пересмотром используемых в настоящее время подходов в плане интенсификации воздействия на зоны риска рецидивирования опухоли.
5. Совершенствование методов лечения должно базироваться на детальном анализе причин неудач и последствий используемых методов терапии.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Список литературы:

1. Артарян А.А. Опухоли мозжечка у детей. // Москва, Медицина, 1979, с. 175.
2. Гальперин Э.К, Констайн Л.С, Тарбел Н.Д и др. Лучевая терапия в детской онкологии. // Москва. Медицина, 1999, с. 748.
3. Голдобенко Г.В., Дурнов Л.А., Шароев Т.А. Руководство по детской онкологии. // Моск-

ва. Миклош, 2003, с. 504.

4. Желудкова О.Г., Бородина И.Д., Русанова М.Г., и др. Результаты комплексного лечения медуллобластом у детей старше 3-х лет высокой группы риска по протоколу М-2000. Тезисы/доклад, Материалы Первой Всероссийской Конференции по детской нейрохирургии, Москва, 18-20 июня 2003 г., с.37.
5. Желудкова О.Г., Бухны А.Ф., Ливиниц М.И. Результаты комплексного лечения медуллобластом у детей с использованием ПХТ и лучевой терапии. Ступино, 7-9 декабря 1999 года, Материалы Российского конгресса "Новые технологии в неврологии и нейрохирургии на рубеже тысячелетий", с. 65.
6. Желудкова О.Г., Коришунов А.Г., Горбатов СВ. и др. Злокачественные тератоид-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2003. т 2, № 4, с.32-39.
7. Желудкова О.Г.. Практическое руководство по детским болезням. Гематология / онкология детского возраста под редакцией Румянцева А.Г., Самочатовой Е.В. МЕДПРАКТИКА-М, Москва 2004, т 4., с.653-657.
8. Коришунов А.Г., Сычева А.В., Голанов А.В. Иммуногистохимическое изучение экспрессии онкоассоциированных белков в медуллобластомах мозжечка. // Вопросы нейрохирургии. 1998. № 4. с. 8-13.
9. Личиницер М., Кирсанов А. Применение противорвотных препаратов при химиотерапии злокачественных опухолей. // Москва. 1996. Европейская школа по онкологии. Сб. «Поддерживающая терапия у онкологических больных».
10. Мацко Д.Е., Коришунов А.Г. Атлас опухолей центральной нервной системы. // СпБ. 1998. с. 76-80.
11. Переводчикова Н.И. Противоопухолевая химиотерапия. Справочник. // Москва. 2003. с. 221.
12. Холодов Б.В., Бухны А.Ф., Желудкова О.Г. и др. Роль химиотерапии в комплексном лечении опухолей головного мозга у детей. // Педиатрия. 1995. № 2. с. 91.
13. Хухлаева Е.А., Раевская С.А., Комаров В.И. и др. Злокачественные опухоли головы и шеи. // Медицина, Москва, 1993, с.45.
14. Черствый Е.Д., Кравцова Г.И., Фурманчук А.В. Опухоли и опухолеподобные процессы у детей. // «Асар», Минск, 2002, с. 81-125.
15. Щербенко О.И., Говорина Е.В. Радиационные повреждения головного мозга после лучевой терапии опухолей ЦНС. //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2003, т.2, №3, с.40-43
16. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM et al. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's cancer Group. // Neurosurgery. 1996. V. 38. P. 265-271.

17. *Aldosari N, Bigner SH, Burger PC et al.* MYCC and MYCN oncogene amplification in medulloblastoma. A fluorescence in situ hybridization study on paraffin sections from the Children's Oncology Group. // Arch Pathol Lab Med. 2002. V. 126. P. 540-544.
18. *Allen JC* Complications of chemotherapy in patients with brain and spinal cord tumors. *Pediatr-Neurosurg.* 1991-92, V.17. N 4. P.218-224.
19. *Allen JC, Donahue B, Da Rosso R, Nierenberg A.* Hypofractionated craniospinal radiotherapy and adjuvant chemotherapy for children with primitive neuroectodermal tumors. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996. V. 30. P.1155-61.
20. *Bailey C, Gnekow A, Wellek S.* Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma: SIOP and GPO-SIOPII. // Med Pediatr Oncol. 1995. V. 25. P. 166-178.
21. *Balis F.* Concepts and physiological underpinnings of intrathecal chemotherapy. SIOP Abstract Book, 40 th Congress of the SIOP, Berlin, Germany, October 2-6. 2008. S.063. P.13.
22. *Bannering B, Rutkowski S, Gustafsson G et al.* HIT-SIOP PNET 4 multicentre study of hyperfractionated versus conventional RT in standard risk medulloblastoma.// SIOP Abstract Book, 40 th Congress of the SIOP, Berlin, Germany. October 2-6. 2008. O.098. P.45-46.
23. *Bayani J, Zielenska M, Marrano P et al.* Molecular cytogenetic analysis of medulloblastomas and supratentorial primitive neuroectodermal tumors by using conventional banding, comparative genomic hybridization, and spectral karyotyping.// J Neurosurg. 2000. V. 93. P.437-448.
24. *Becker LE, Giangaspero F, Rorke LB et al.* Embryonal tumours. In: Kleihues P, Cavenee WK, eds. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon, France: IARC Press, 2000. P.123-148.
25. *Bergman M, Pietsch T, Herms J.* Medulloblastoma: a histological, immunohistochemical, ultrastructural and molecular genetic study. // Acta Neuropathologica, 1998, Abstract V. 95 Issue 2, P. 205-212.
26. *Biegel JA, Janss AJ, Raffel C et al.* Prognostic significance of chromosome 17p deletions in childhood primitive neuroectodermal tumors (medulloblastomas) of the central nervous system.// Clin Cancer Res 1997. V 3.P 473-478.
27. *Biegel JA.* Cytogenetics and molecular genetics of childhood brain tumors. // Neuro-oncol .1999. V1. P.139-151.
28. *Bilsky MH, Lis E.* The diagnosis and treatment of metastatic spinal tumor. // The Oncologist. 1999. V 4. P.456-469.
29. *Blaney SM., Poplack DG.* New cytotoxic drugs for intrathecal administration. // J Neuro-Oncol. 1998. V 38. P. 219-23.
30. *Borgwardt L, Hojgaard L, Carstensen H et al.* Increased fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose (FDG) uptake in childhood CNS tumors is correlated with malignancy grade: a study with FDG

positron emission tomography/magnetic resonance imaging coregistration and image fusion. // J Clin Oncol. 2005. V 23. P. 3030-3037.

31. *Bouffet E, Gentet JC, Chastagner P et al.* High dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in childhood brain gliomas and ependimomas: an EBMT report. SIOP XXV Meeting. 1993. P. 563.
32. *Bourne JP, Geyer R, Berger M, et al.* The prognostic significance of postoperative residual enhancement on CT scan in pediatric patients with medulloblastoma.// J Neuro-Oncol. 1992. V 14. P. 263-70.
33. *Brown HG, Kepner JL, Perlman EJ et al:* "Large cell/anaplastic" medulloblastomas: A Pediatric Oncology Group Study.// J Neuropathol Exp Neurol. 2000. V. 59. P. 857-865.
34. *Carlos A, Luther W.* "Principles and practice of radiation oncology". J.B. Lippincott, Philadelphia. 1992. P.1544.
35. *Carrie C, Alapetite C, Mere P et al.* Quality control of radiotherapeutic treatment of medulloblastoma in a multicentric study: the contribution of radiotherapy technique to tumor relapse. The French Medulloblastoma Group. // Radiother Oncol. 1992. V 24. P. 77-81.
36. *Carrie C, Hoffstetter S, Gomes F et al.* Impact of targeting deviations on outcome in medulloblastoma: study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999. V. 45. P.435-9.
37. *Catsman-Berrevoets CE, Van Donegan HR, Mulder PG et al.* Tumour type and size are high risk factors for the syndrome of "cerebellar" mutism and subsequent dysarthria.// J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999. V 67. P.755-757.
38. *Cefalo G, Gandola L, Luksch R.* Adjuvant high-dose sequential chemotherapy plus hyperfractionated radiotherapy in childhood medulloblastoma. SIOP-ASPH/O MEETING, Canada, Montreal, 13-18 Sept, 1999, Abst., P.31, 204.
39. *Central Brain Tumors Registry of the United States (CBTRUS)* Statistical report 2004-2005, www.cbtrus.org
40. *Chan KW, Fryer CJ, Steinbok P.* Modification of the 8 drugs in 1 day regimen. // J Neurooncol. 1990. Oct; V9; N2: P.153-7.
41. *Chang CH, Housepian EM, Herbert C.* An operative system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastomas. // Radiology. 1969. V. 93. P.1351-9.
42. *Chi SN, Gardner SL, Levy AS et al.* Feasibility and Response to Induction Chemotherapy Intensified With High-Dose Methotrexate for Young Children With Newly Diagnosed High-Risk Disseminated Medulloblastoma. // J Clin Oncol. 2004. V. 22. P. 4881-4887
43. *Christensen V, McDonough J, Tochner Z.* Proton beam irradiation in pediatric oncology an overview.// J Ped Hematol Oncol. 2005. V27; N8: P. 444-448.
44. *Clerico A, Cappelli C Schiavetti A.* Adjuvant chemotherapy in medulloblastoma patients: sin-

- gle institution experience. SIOP-ASPH/O MEETING, Canada, Monreal, 13-18 Sept, 1999, Abs., P. 32, 204.
45. *Cochrane DD, Gustavsson B, Poskitt KP et al.* The surgical and natural morbidity of aggressive resection for posterior fossa tumors in childhood.// *Pediatr Neurosurg* 1994; V. 20. P. 19-29
 46. *Cohen MS, Duffner P.* "Brain tumors in children. Principles of diagnosis and treatment" Raven Press New York, 1994.
 47. *Cohen B, Zeltzer P, Boyett J et al.* Prognostic factors and treatment results for primitive neuroectodermal tumors in children using radiation and chemotherapy: a Children's Cancer Group Randomized Trial.// *J Clin Oncol* 1996. V.13. P. 1687-96.
 48. *Crofton P, Ahmed S, Wade J et al.* Effects of intensive chemotherapy on bone and collagen turnover and the growth hormone axis in children with acute lymphoblastic leukemia.// *J Clin Endocrinol Metab.* 1998. V. 83. P.3121-9.
 49. *Deutch M, Thomas PRM, Krischer J.* Results of a prospective randomized trial comparing standart dose neuraxis irradiation (3,600 cGy/20) with redused neuraxis irradiation (2,340 cGy/13) in patients with low-stage medulloblastoma. A combined Childrens Cancer Group-Pediatric Oncology Group Study. // *Pediatr Neurosurg.* 1996. V. 24. P.167-177.
 50. *Deutsch M.* Medulloblastoma: staging and treatment outcome. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;14:1103-1107.
 51. *Fouladi M, Heideman R, Langston JW et al.* Infectious meningitis mimicking recurrent medulloblastoma on magnetic resonance imaging. // *J Neurosurg.* 1999. V. 91. P. 499-502.
 52. *Dieckmann K, Kren G, Schuller E et al.* Fractionated Stereotactic radiotherapy of residual or recurrent brain tumors in children after conventional radiotherapy. SIOP-ASPH/O MEETING, Canada, Montreal, 13-18 Sept, 1999, Abstract, SL-54,P. 188.
 53. *Duffner PK, Cohen ME.* Long-term consequences of CNS treatment for childhood cancer, Part II: Clinical Consequences. // *Pediatr-Neurol.* 1991. V.7. N. 4. P.237-42.
 54. *Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP et al.* Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. // *N Engl J Med.* 1993. V. 328. P.1725-1731.
 55. *Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP et al.* The treatment of malignant brain tumors in infants and very young children: an update of the Pediatric Oncology Group experience. // *J Neuro-Oncol.* 1999. V. 1. P.152-61.
 56. *Duffner PK, Krischer JP., Horowitz ME, et al.* Second malignancies in young children with primary brain tumors following treatment with prolonged postoperative chemotherapy and delayed irradiation: a Pediatric Oncology Group Study. // *Ann Neurol.* 1998. V. 44. P. 313-316.
 57. *Dunkel IJ, Boyett JM, Yates A et al.* High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. Children's Cancer Group. // *J*

Clin Oncol. 1998. V. 16. P. 222-228.

58. *Dupus-Girod S, Hartman O, Benhamon E et al.* Will high-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation supplant craniospinal irradiation in young children treated for medulloblastoma. // J Neurooncol. 1996. V. 27. P. 87-98.
59. *Eberhart CG, Kratz JE, Schuster A et al.* Comparative genomic hybridization detects an increased number of chromosomal alterations in large cell/anaplastic medulloblastomas. // Brain Pathol. 2002. V.12. P. 36-44.
60. *Ellison D.* Classifying the medulloblastoma: Insights from morphology and molecular genetics. // Neuropathol Appl Neurobiol. 2002. V. 28. P. 257-282.
61. *Ellison DW, Clifford SC, Gajjar A, et al.* What's new in neuro-oncology? Recent advances in medulloblastoma. // Eur J Paediatr Neurol. 2003. V. 7. P. 53-66.
62. *Evans AE, Jenkin RDT., Sposto R et al.* The treatment of medulloblastoma: results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine and prednisone. // J Neurosurg. 1990. V. 72. P. 572-82.
63. *Ferencz T, Csaki Cs.* Combined adjuvant chemotherapy in malignant pediatric brain tumors - preliminary results. // Medical and Pediatric Oncology. November 1997. V. 29. N5, Abstr. P. 113, 416.
64. *Flores LE, Williams DL, Bell AB et al.* Delay in the diagnosis of pediatric brain tumors. // Am J Child. 1986. V. 140. P. 684-686.
65. *Fouladi M et al.* A Phase I, molecular biology and phase II study lapatinib (GW572016) in pediatric patients with recurrent or refractory medulloblastoma, malignant glioma or ependymoma. PBTC-016, 10/11/2004.
66. *Fruhwald MC, O'Dorisio MS, Dai Z et al.* Aberrant hypermethylation of the major breakpoint cluster region in 17p 11.2 in medulloblastomas but not supratentorial PNETs. // Genes Chromosomes Cancer. 2001. V. 30. P. 38-47.
67. *Gajjar A, Fouladi M, Walter A.* Comparison of lumbar and shunt CFS for cytologic detection of leptomeningeal disease in pediatric patients with brain tumors. // J Clin Oncol. 1999. V. 17. N6. P. 1825-1828.
68. *Gajjar A.* Recent advances in therapy for medulloblastoma. U.S.A., ASCO // J Clin Oncol. 1999. P. 579-586.
69. *Gajjar A, Hernan R, Kocak M* Clinical, Histopathologic, and Molecular Markers of Prognosis: Toward a New Disease Risk Stratification System for Medulloblastoma. // J Clin Oncol. 2004. V. 22. P. 984-993.
70. *Gentet JC, Bouffet E, Doz F et al.* Preirradiation chemotherapy including "eight drugs in one day" regimen and high-dose metotrexate in childhood medulloblastoma: results of the M7 French Cooperative Study. // J Neurosurg. 1995. V. 82. P. 608-614.
71. *Geyer JR, Zeltzer PM, Boyett JM et al.* Survival of infants with primitive Neuroectodermal

- tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day: a report from the Children's Cancer Group. // J Clin Oncol. 1994. V. 12. P.1607-15.
72. *Geyer R, Jennings M, Boyett J et al.* Chemotherapy in infants with malignant brain tumors. ASCO. 1998. Abstr. P. 2019
 73. *Giangaspero F, Chieco P, Ceccarelli C et al.* "Desmoplastic" versus "classic" medulloblastoma: comparison of DNA content, histopathology and differentiation. // Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1991. V. 418. P. 207-214.
 74. *Gilbertson R.* Paediatric embryonic brain tumours: Biological and clinical relevance of molecular genetic abnormalities. // Eur J Cancer. 2002. V. 38. P. 675-685.
 75. *Gilbertson RJ, Clifford SC, MacMeekin W et al.* Expression of the ErbB-neuregulin signaling network during human cerebellar development: implications for the biology of medulloblastoma. // Cancer Res. 1998. V. 58. P. 3932-41.
 76. *Gilbertson RJ, Pearson AD, Perry RH et al.* Prognostic significance of the c-erbB-2 oncogene product in childhood medulloblastoma. // Br J Cancer. 1995. V.71. P. 473-477.
 77. *Gilbertson RJ, Wickramasinghe C, Herman R et al.* Clinical and molecular stratification of disease risk in medulloblastoma. // Br J Cancer. 2001. V. 85. P. 705-712.
 78. *Giller C, Berger B, Pistenmaa D et al.* Robotically guided radiosurgery for children. // Ped Blood Cancer. 2005. V. 45. P. 304-310.
 79. *Glauser TA, Packer RJ.* Cognitive deficits in long term survivors of childhood brain tumors. U.S.A.// Child's Nervous System. 1991. V.7. P. 2-12.
 80. *Gnekow A.* Recommendations of the Brain Tumor Subcommittee for the reporting of the trials. SIOP Brain Tumor Subcommittee. International Society of Pediatric Oncology. // Med Pediatr Oncol. 1995. V. 24. P. 104-108.
 81. *Gold DR, Packer RJ, Cohen BH et al.* Treatment strategies for medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors. // Neurosurg Focus, 1999, V7(2): e1.
 82. *Golomb L, Johnson J, Dunkel I, Halpern S.* Chemotherapy only for young children with newly diagnosed malignant brain tumors: an update on the "Head Start" regimen. SIOP-ASPH/O MEETING, Canada, Montreal, 13-18 Sept, 1999. Abstract. P. 18, 201.
 83. *Grotzer MA, Hogarty MD, Janss AJ et al.* MYC messenger RNA expression predicts survival outcome in childhood primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. // Clin Cancer Res. 2001. V. 7. P. 2425-2433.
 84. *Grotzer MA, Janss AJ, Fung K et al.* TrkC expression Hinkes B.G., von Hoff K., Deinlein F., Warmuth-Metz M, et al. Childhood pineoblastoma: experiences from the prospective multicenter trials HIT-SKK87, HIT-SKK92 and HIT91. // J Neurooncol. 2007. V. 81. P. 217-223
 85. *Hart MN, Early KM.* Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. // Cancer 1973. V. 32. P. 890-897.

86. *Heideman RL, Packer RJ, Albright LA et al.* Tumors of the Central Nervous System. U.S.A.. 1987. P. 505-547.
87. *Herms J, Neidt I, Luscher B et al:* C-MYC expression in medulloblastoma and its prognostic value. // *Int J Cancer* 2000 .V. 89. P. 395-402.
88. *Hinkes BG, von Hoff K, Deinlein F, Warmuth-Metz M et al.* Childhood pineoblastoma: experiences from the prospective multicenter trials HIT-SKK87, HIT-SKK92 and HIT91. // *J Neurooncol.* 2007. V. 81. P. 217-223.
89. *Hong TS, Mehta MP, Boyett JM et al.* Patterns of treatment failure in infants with primitive neuroectodermal tumors who were treated on CCG-921: a phase III combined modality study. // *Ped Boold Cancer.* 2005. V. 45. P. 676-682.
90. *Howell RM, Giebel A, Koontz-Raisig W et all* Comparison of therapeutic dosimetric data from passivly scattered proton and photon craniospinal irradiation for medulloblastoma. // *Radiat oncol.* 2012. V. 24. N.7. P. 116.
91. *Hyder DJ, Butturini AM, Anderson CP* High dose chemotherapy and autologous stem cell transplant for pediatric malignant brain tumors. SIOP-ASPH/O MEETING, Canada, Montreal, 13-18 Sept, 1999, Abstract, P.19, 201.
92. *Ilveskoski I, Saarinen UM, Wiklund T.* Growth impairment and growth hormone therapy in children treated for malignant brain tumors. // *European Journal of Pediatrics,* 1997. Abstract. V. 156 I10, P. 764-769.
93. *Jakacki R, Schramm C, Donahue B et al.* Restrictive lung disease following treatment for malignant brain tumors: a potential late effect of craniospinal irradiation. // *J Clin Oncol.* 1995. V. 13. P. 1478-1485.
94. *Jakacki R, Zeltzer P, Boyett J, Albright L et al.* Survival and prognostic factors following radiation and/or chemotherapy for primitive neuroectodermal tumors of the pineal region in infants and children: a report of the Children's Cancer Group. // *J Clin Oncol.* 1995. V. 13. P. 1377-83.
95. *Jenkin D, Shabanah M. Al, Shail E. Al, et al.* Medulloblastoma. Prognostic factors. SIOP-ASPH/O MEETING, Canada, Monreal, 13-18 Sept, 1999, Abstract, V. 27. P. 279.
96. *Jenkin DK, Goddard D, Armstrong L et al.* Posterior fossa medulloblastoma in childhood: treatment results and a proposal for a new staging system. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990. V. 19. P. 265-74.
97. *Johnston D, Daniel L, Keene L, Lafay-Cousin L.* Supratentorial primitive neuroectodermal tumors: a Canadian pediatric brain tumor consortium report.// *J Neurooncol.* 2007. DOI 10.1007/sl 1060-007-9440-1.
98. *Jones B, Wilson P, Nagano A et all.* Dilemmas concerning dose distribution and the influence of relative biological effect in proton beam therapy of medulloblastoma. // *Br J Radiol.* 2012 Oct: 85 (1018): t 912-8.
99. *Kalaparakal JA, Goldman S, Hsieh YC.* Long term results of hyper fractionated craniospinal

- radiation in medulloblastoma. // SIOP-ASPH/O MEETING, Canada, Monreal, 13-18 Sept, 1999, Abstract, P. 52, 208.
100. *Kalifa C, Grill J.* The therapy of infantile malignant brain tumors: current status. // J Neuro-Oncol. 2005. V. 75. P. 279-285.
 101. *Khong P, Leung L, Fung A et al.* White matter anisotropy in post-treatment childhood cancer survivors: preliminary evidence of association with neurocognitive function.// J Clin Oncol. 2006. V. 24. P. 884-890.
 102. *Kieffer-Renaux V, Viguier D, Raqune MA et al.* Therapeutic schedules influence the pattern of intellectual decline after irradiation of posterior fossa tumors. // Ped Blood Cancer. 2005. V. 45. P. 814-819.
 103. *Kim JY, Sutton ME, Lu DJ et al.* Activation of neurotrophin-3 receptor TrkC induces apoptosis in medulloblastomas. // Cancer Res. 1999. V. 59. P. 711-719.
 104. *Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B et al.* Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91.// Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000. V. 46. P. 269-279
 105. *Krischer JP, Ragab A, Kun L et al.* Nitrogen mustard, vincristine, procarbazine and prednisone as adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. // J Neurosurg. 1991. N. 74. P. 905-9.
 106. *Kuhl J, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H.* Cure of infants with medulloblastoma (MO/MI-stage) by postoperative chemotherapy only. // SIOP-ASPH/O MEETING, Canada, Monreal, 13-18 Sept, 1999, Abstract, P107, 169.
 107. *Kuhl J, Doz F, Taylor R.* Embryonic tumors. Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE, eds. Brain and spinal Tumors of childhood. // Arnold, New York. 2004: P. 314-330,436.
 108. *Kuhl J, Muller HL, Berthold F et al.* Preradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: results of the German Pilot trial HIT'88/89. // Klin Padiatr. 1998. Jul-Aug. V. 210. N.4. P. 227-33.
 109. *Kuhl J, Gnekow A, Havers W et al.* Primary chemotherapy after surgery and delayed irradiation in children under three years of age with medulloblastoma - pilot trial of the German Pediatric Brain Tumor Study Group. Protocol HIT-91, 1991.
 110. *Kumar R, Achari G, Banerjee D et al.* Uncommon presentation of medulloblastoma. // Childs Nerv Syst. 2001; N. 17: P. 538-542; discussion 543
 111. *Kun L.E.* Brain tumors in infants and young children. U.S.A., ASCO. // J Clin Oncol. 1999. P. 574-578.
 112. *Laurent JP, Chang CH, Cohen ME.* A classification system for primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma) of the posterior fossa. // Cancer. 1985. V. 56 (7 Suppl). P. 1807-1809.

113. *Lee M, Wisoff JH, Abbott R et al.* Management of hydrocephalus in children with medulloblastoma: prognostic factors for shunting. // *Pediatr Neurosurg.* 1994. V. 2: P. 240-247.
114. *Louis D, Cavenee W, Ohgaki H.* World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. 4th Edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2007. P. 8-11, 132-149.
115. *MacDonald TJ, Brown KM, LaFleur B et al.* Expression profiling of medulloblastoma: PDGFRA and the RAS/MAPK pathway as therapeutic targets for metastatic disease. // *Nat Genet.* 2001. V. 29: P. 143-152
116. *Marymont MR, Geohas J, Tomita T et al.* Hyperfractionated craniospinal radiation in medulloblastoma. // *Pediatr Neurosurg.* 1996; V. 24: P. 178-84.
117. *Meyers CA, Brown P.* Role and relevance of neurocognitive assessment in clinical trials of patients with CNS tumors. // *J of Clin Oncol.* 2006. V. 24. N8. P. 1305-9.
118. *Michalski J et al.* A Study evaluating limited target volume boost irradiation and reduced dose craniospinal radiotherapy (18,0 Gy) and chemotherapy in children with newly diagnosed standard risk medulloblastoma: a Phase III double randomized trial. 09/10/04, P.1-92.
119. *Milde T, Oehme I, Pfiser S et al.* Histone deacetylases 5 and 9 are novel markers for medulloblastoma risk stratification and potential drug targets for therapy. SIOP Abstract Book, 40 th Congress of the SIOP, Berlin, Germany. October 2-6. 2008. O.096. P. 45.
120. *Mirabell R, Bieri S.* Medulloblastoma staging: is the cerebrospinal fluid cytology a reliable prognostic factor. // *Medical and Pediatric Oncology.* November 1997. V. 29. N. 5. Abstr. P. 61, 401.
121. *Mirabell R, Bieri S, Huguenin P et al.* Prognostic value of cerebrospinal fluid cytology in pediatric medulloblastoma. Swiss Pediatric Oncology Group. // *Ann Oncol.* 1999. V. 10. P. 239-41.
122. *Mosijczuk AD, Nigra MA, Thomas PRM et al.* Pre-irradiation chemotherapy in advanced medulloblastoma. A Pediatric Oncology Group Pilot Study. // *Cancer.* 1993. V. 72. P. 2755-62.
123. *Mulherm RK, Reddick WE, Elkin TD.* Neurocognitive deficits in medulloblastoma survivors are associated with white matter loss. // *Medical and Pediatric Oncology.* November 1997. V. 29. N. 5. Abstr. P. 173, 365.
124. *Norris LS, Snodgrass S, Miller DC et al.* Recurrent central nervous system medulloepithelioma: response and outcome following marrow-ablative chemotherapy with stem cell rescue. // *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005. V. 27. P. 264-266.
125. *Ogilvy-Stuart A, Clayton P, Shalet S.* Cranial irradiation and early puberty. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1994. V. 78. P. 1282-6.
126. *Oyharcabal-Bourden V, Kalifa C, Gentet JC et al.* Standard risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French society of pediatric oncology study. // *J Clin Oncol.* 2005. V. 23. P. 4726-34.
127. *Packer R.* Brain tumors in children. // *Arch Neurol.* 1999.V. 56. P. 421-425.

128. *Packer R, Boyett J, Janns A et al.* Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumor control. // J Clin Oncol. 2001. V. 19. P. 480-7.
129. *Packer RJ.* Progress and challenges in childhood brain tumors. // J of Neuro-Oncol. 2005. V. 75. P. 239-42.
130. *Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS et al.* Treatment of children with medulloblastoma with reduced dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: a Children's Cancer Group study. // J Clin Oncol. 1999. V. 17. P. 2127-36.
131. *Packer RJ, Sutton LN, Elterman R et al.* Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. // J Neurosurg. 1994. V. 81. P. 690-698.
132. *Packer RJ, Cogen P, Vezina G et al.* Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. // Neuro-oncol. 1999. V. 1. P. 232-250.
133. *Paulino AC, Wen BC, Mayr NA et al.* Protracted radiotherapy treatment duration in medulloblastoma. // Am J Clin Oncol. (CCT) 2003. V. 26. N. 1. P. 55-59.
134. *Pietsch T.* Molecular pathogenesis of embryonal tumors: loss of developmental control. SIOP-ASPH/O MEETING, Canada, Montreal, 13-18 Sept, 1999, Abstract, SL-56, 188.
135. *Pollack IF, Polinko P, Albright AL et al.* Mutism and pseudobulbar symptoms after resection of posterior fossa tumors in children: incidence and pathophysiology. // Neurosurgery. 1995. V. 37. P. 885-893.
136. *Prados MD, Edwards MS, Chang SM et al.* Hyperfractionated craniospinal radiation therapy for primitive neuroectodermal tumors: results of a phase II study. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999. V. 43. P. 279-85.
137. *Prityko A, Kholodov B, Geludkova O.* Hematological toxicity of chemotherapy in children with medulloblastoma. SIOP-ASPH/O MEETING, Canada, Montreal, 13-18 Sept, 1999, Abstract, P. 85, 294.
138. *Probert J, Packer B, Kaplan H.* Growth retardation in children after megavoltage irradiation of the spine. // Cancer. 1973. V. 32. P. 634-9.
139. *Raffel C, Jenkins RB, Frederick L et al.* Sporadic medulloblastomas contain PTCH mutations. // Cancer Res. 1997. V. 57. P. 842-845.
140. *Reddy AT, Janss AJ, Phillips PC et al.* Outcome for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with surgery, radiation and chemotherapy. // Cancer. 2000. V. 88. P. 2189-2193.
141. *Reddy AT, Janss AJ, Phillips PC et al.* Outcome for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with surgery, radiation and chemotherapy. // Cancer. 2000. V. 88. P. 2189-2193.
142. *Ricardi U, Besenon L, Cordero di Montezemolo L et al.* Low dose hyperfractionated cranio-

- spinal radiation therapy for childhood cerebellar medulloblastoma: Early results of phase I-II study. // European Journal of Cancer, 1997. Abstr. P. 911.
143. *Rickert CH*. Abdominal metastases of pediatric brain tumors via ventriculo-peritoneal shunts. // Childs Nervous System. 1998. Abstract V. 14 I.1/2. P. 10-14.
 144. *Robinson G*. Acute Neurologic dysfunction in Brain Tumor Patients undergoing autologous BMT. www.cure4kids.org 2008.
 145. *Rocco CDi, Iarmelli A, Papacci F et al*. Prognosis of medulloblastoma in infants. Child's Nervous System. 1997. Abstract V. 13 I. 7. P. 388-396.
 146. *Roman DD, Sperduto PW*. Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995. V.31. P. 983-98.
 147. *Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA*. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. // J Neurosurg. 1996. V. 85. P. 56-65.
 148. *Rutka JT, Hoffman HJ*. Medulloblastoma: a historical perspective and overview. // J Neuro-Oncol. 1996. V. 29. P. 1-7.
 149. *Rutkowski S*. Chemotherapeutic strategies for young children with brain tumors. SIOP Abstract Book, 40 th Congress of the SIOP, Berlin, Germany, October 2-6, 2008. S.026. P.7.
 150. *Saran FH, Driever PH, Thilmann C et al*. Survival of very young children with medulloblastoma (primitive neuroectodermal tumor of the posterior fossa) treated with craniospinal irradiation. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998. V. 42. P. 959-967.
 151. *Scheurlen W, Schwabe G, Kuhl J*. Molecular markers predicting poor outcome in medulloblastoma and supratentorial PNET. // Medical and Pediatric Oncology. November 1997. V. 29. N.5. Abstr. 0-4, 316.
 152. *Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS*. Long lasting growth hormone deficiency (GHD) following radiotherapy of a brain tumor in childhood abrogates the response to growth hormone releasing hormone. SIOP-ASPH/O MEETING. Canada, Monreal. 13-18 Sept. 1999. Abstract. 0-75, 162.
 153. *Segal RA, Goumnerova LC, Kwon YK et al*. Expression of the neurotrophin receptor TrkC is linked to a favorable outcome in medulloblastoma. // Proc Natl Acad Sci USA. 1994. V. 91. P. 12867-12871
 154. *Slampa P, Zitterbart K, Dusek L et al*. Craniospinal irradiation of medulloblastoma in the supine position. // Rep Pract Oncol Radiother. 2006. V. 11. N. 6. P. 265-272
 155. *Slave I, Schuller E, Czech T et al*. Intrathecal mafosfamide therapy for pediatric brain tumors with meningeal dissemination. // J Neurooncol. 1998. V. 38. P. 213-218.
 156. *Smith MA, Freidlin B, Ries LA et al*. Trends in reported incidence of primary tumors in children in the United States. U.S.A. // J Nati Cancer Inst. 1998. V. 90. P. 1269-1277.
 157. *Stavrou T, Nicholson HS, Byrne J et al*. Genetic predisposition and second cancer in childhood medulloblastoma. ASCO. 1998. Abstr. 2166.

158. *Strother D, Ashley D, Kellie SJ et al.* Feasibility of four consecutive high-dose chemotherapy cycles with stem cell rescue for patients with newly diagnosed medulloblastoma or supratentorial PNET after craniospinal radiotherapy: results of a collaborative study. // J Clin Oncol. 2001. V. 19. N.10. P. 2696-2704.
159. *Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJG, Lemerie J.* Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multi-centre control trial of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP I), // Eur J Cancer. 1990. V. 26. P. 464-469.
160. *Taylor RE, Bailey CC, Robinson K et al.* Results of randomized study of the pre-radiotherapy chemotherapy vs radiotherapy alone for non-metastatic (M0-1) medulloblastoma. The SIOP/UKCCSG PNET-3 study. // J Clin Oncol. 2003. V.21. P. 1581-1591.
161. *Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL et al.* Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuroaxis irradiation. // J Clin Oncol. 2000.V.18. P. 3004-3011.
162. *Timmermann B, Kortmann RD, Kuhl J et al.* Role of radiotherapy in supratentorial primitive neuroectodermal tumor in young children: results of the German HIT-SKK'87 and HIT-SKK'92 trials. // J Clin oncol. 2006. V. 24. P. 1554-1560.
163. *Tompson M, Fuller C, Hogg T et al.* Genomic identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. // J Clin Oncol. 2006.V. 24. P. 1924-1931.
164. *Uysal KM, Sanalioglu F, Olgun N.* Hemolytic anemia and capillary-leak syndrom in a patient with medulloblastoma who received carbo-platinum-based chemotherapy (SIOP/PNET III regimen). // Medical and Pediatric Oncology. November 1997. V. 29. N. 5. Abstr. 129, 490.
165. *Wada C, Kurata A, Hirose R et al.* Primary leptomeningeal ependymblastoma. Case report. // J Neurosurg. 1986. V. 64. P. 968-973.
166. *Walker DA, Perilongo G, Punt JAG, Taylor RE.* Brain and spinal Tumors of childhood. Arnold. New York. 2004. P. 324.
167. *Walker R, Allen J, Rosen G et al.* Transient cerebral dysfunction secondary to high-dose methotrexate. // J Clin Oncol. 1986. V. 4. P. 1845-1850.
168. *Watterson J, Simonton SC, Rorke LB et al.* Fatal brain stem necrosis after standard posterior fossa radiation and aggressive chemotherapy for metastatic medulloblastoma. // Cancer. 1993. V. 71. N. 12. P. 4111-4117.
169. *Wetmore C, Eberhart DE, Curran T.* Loss of p53 but not ARF accelerates medulloblastoma in mice heterozygous for patched. // Cancer Res. 2001. V. 61. P. 513-516.
170. *Wisoff JH, Epstein FJ.* Pseudobulbar palsy after posterior fossa operation in children. U.S.A. // Neurosurgery. 1984. V.15. P. 707-709.
171. *Xu W, Janss A, Packer R, Phillips P et al.* Endocrine outcome in children with medulloblastoma treated with 18 Gy of craniospinal radiation therapy. // Neuro-Oncol. 2004. V. 6. P. 113-118.

172. Yamada K, Yamashiro S, Itoyama Y *et al.* Sinus thrombosis during CDDP and VP-16 (PE) therapy for suprasellar germ-cell tumor: case report. // No-Shinkei-Geka. 1993. V. 21. N.11. P. 1025-9.
173. Yang ZJ *et al.* Medulloblastoma can be initiated by deletion of Patched in lineage-restricted progenitors or stem cells. // Cancer Cell. 2008. V.14. P. 135-145.
174. Young SW, Qing F, Harriman A *et al.* Gadolinium(III) texaphyrin: a tumor selective radiation sensitizer that is detectable by MRJ. // Proc Natl Acad Sci USA. 1996. V. 93. P. 6610-6615.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦПР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)