

Ассоциация нейрохирургов России

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ЛЕЧЕНИЕ МЕДУЛЛОБЛАСТОМ У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 4 ЛЕТ**

**Клинические рекомендации утверждены
на Пленуме Правления Ассоциации
нейрохирургов России
Казань 27.11.2014**

Москва 2014

Авторский коллектив

Горелышев Сергей Кириллович	доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко,
Менткевич Георгий Людомирович	доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной части Института детской онкологии РОНЦ им. Н.Н.Блохина
Мазеркина Надежда Александровна	доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Трунин Юрий Юрьевич	Кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения радиологии и радиохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Холодов Борис Владимирович	Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Хухлаева Елена Анатольевна	Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Рыжова Марина Владимировна	Кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патоморфологии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Медведева Ольга Александровна	Аспирант отделения детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Список сокращений:

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

Гр – Грэй (Си)

ЗЧЯ – задняя черепная ямка

КТ - компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость

ПСКК – периферические стволовые клетки крови

ЦНС – центральная нервная система

CCNU – ломустин

IQ – коэффициент интеллекта

VCR – винкристин

Стандарты – общепризнанные принципы диагностики и лечения, которые подтверждены мультицентровыми проспективными рандомизированными исследованиями или результатами независимых крупных нерандомизированных проспективных и ретроспективных исследований.

Рекомендации – лечебные и диагностические мероприятия, рекомендованные к использованию большинством экспертов, которые рассматриваются как варианты выбора лечения в конкретных клинических ситуациях. Данные подтверждены в нерандомизированных проспективных или ретроспективных исследованиях.

Опции – мнение отдельных авторитетных экспертов.

При создании данных рекомендаций был учтен опыт международных и российских исследований.

Общая информация.

Медуллобластома – злокачественная опухоль задней черепной ямки (Grade IV), преимущественно проявляющаяся у детей, с высокой частотой метастазирования по ликворным путям. [1] Медуллобластома возникает в задней черепной ямке, как правило, из червя мозжечка и в крыше четвертого желудочка. Медуллобластомы имеют склонность к метастазированию по ликворным путям, что выявляется в 35% случаев на момент постановки диагноза. Медуллобластомы являются наиболее распространенными злокачественными новообразованиями головного мозга в детском возрасте, и составляют от 15% до 25% от всех первичных опухолей ЦНС у детей, и около 70% всех случаев диагностируется у детей младше 15 лет. Возрастной пик постановки диагноза приходится на 3-6 лет, и только 25% составляют пациенты в возрасте между 15 и 44 годами. [2]

Последняя (2007 г.) классификация ВОЗ опухолей ЦНС выделяет следующие варианты медуллобластомы: классическая (до 80% от медуллобластом), десмопластическая (15% у детей по сравнению с 30-40% у взрослых), анапластическая (около 10 - 22%), крупноклеточная медуллобластома (около 2-4%) и медуллобластома с повышенной нодулярностью (около 3%) [3].

Вероятность выживания у детей с медуллобластомой существенно увеличилась в течение последних десятилетий. Этому способствовали следующие факторы: ранняя диагностика, развитие нейрохирургии, повышение качества облучения и применение химиотерапии. Современные протоколы лечения медуллобластом включают хирургическое лечение, лучевую терапию и полихимиотерапию. Совокупность этих методов лечения способствует увеличению общей и безрецидивной выживаемости до 70% и более.

Клиническая картина медуллобластом.

Преобладающими клиническими симптомами при медуллобластомах четвертого желудочка и червя мозжечка являются увеличение внутричерепного давления, вследствие возникновения прижатия ликворотоку, в результате чего выявляется гидроцефалия, отмечается тошнота и рвота, нарастает атаксия. Наличие пареза черепных нервов указывает на инфильтрацию дна четвертого желудочка. Часто встречается нистагм и ограничение движений глазных яблок. Диплопия обычно выявляется при нарушении IV или VI черепных нервов. Метастазы медуллобластомы могут вызывать неврологические дефициты, связанные с локализацией поражения. Другие очаговые неврологические нарушения, такие как гемипарез, потеря слуха, и паралич лицевого нерва возникают реже.

Диагностика

СТАНДАРТЫ:

1. Полное клиническое обследование, включающее неврологический, офтальмологический и отоневрологический осмотр до операции и на 8 сутки после операции
2. Проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением до операции.
3. Проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением после операции в первые 24-72 часа.
4. Проведение МРТ спинного мозга с контрастным усилением после операции в первые 24-72 часа, или непосредственно перед проведением лучевой терапии, но не ранее, чем через 2 недели после операции.
5. Проведение гистологического исследования опухоли

РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Эндокринологическое исследование до операции и каждые 6 месяцев после операции.
2. Определение наличия опухолевых клеток в ликворе на 10-14 сутки после операции.

ОПЦИИ:

1. При отсутствии доступа к МРТ возможно проведение КТ головного мозга с контрастным усилением до и после операции.
2. Проведение молекулярно-генетического исследования опухолевой ткани или определение иммуногистохимических маркеров.

Стадирование

СТАНДАРТЫ:

1. Проведение стадирования, основанное на распространенности опухоли и наличии метастазов – по системе Chang.

Стадирование проводится для разделения пациентов по группам риска - со стандартным и высоким риском, чтобы лечение было максимально индивидуализированным, а также учитывающим современные концепции лечения, основанные на прогнозах этих различных групп пациентов. Стадирование первоначально включает анализ изображения МРТ головного мозга с контрастным усилением, которое должно быть выполнено перед операцией для того, чтобы определить локализацию опухоли, ее характеристики, отношение к окружающим структурам. Несомненно важным является наличие по данным МРТ метастазов на диагностической стадии - прогноз у таких больных хуже.

Хирургические данные и данные МРТ позволяют стадировать по системе Чанг (см табл.1), которая принята и применяется во всем мире [4], хотя прогностическое значение стадий T1-T4, определяемых интраоперационно, не является абсолютным .

Таблица 1. Модифицированная классификация медуллобластом (по Chang).

	Размер и распространённость опухоли
T1	Диаметр опухоли <3 см, опухоль ограничена мозжечком, крышей IV желудочка или полушариями мозжечка.
T2	Диаметр опухоли ≥ 3 см, опухоль проникает в соседние структуры (например, в ножки мозжечка) или частично заполняет IV желудочек.
T3a	Опухоль прорастает в соседние структуры или заполняет IV желудочек целиком, распространяясь по сильвиеву водопроводу, отверстиям Magendie и Luschka с образованием внутренней гидроцефалии.
T3b	Опухоль заполняет IV желудочек целиком и инфильтрирует ствол мозга и/или ножки IV желудочка.
T4	Распространение по водопроводу вплоть до среднего мозга или III желудочка или распространение вплоть до верхних отделов спинного мозга.
M0	Признаки метастазирования отсутствуют.
M1	Клетки опухоли в ликворе по данным цитопрепарата.
M2	Макроскопические признаки метастазирования мозжечка и/или большого мозга.
M3	Макроскопические признаки метастазирования в субарахноидальном пространстве спинного мозга.
M4	Метастазы вне ЦНС.

Цитология ликвора и МРТ спинного мозга с контрастным усилением необходимы для выявления возможного метастатического распространения. В настоящее время в стадирование включен анализ до-операционных или послеоперационных МРТ всего головного и спинного мозга, проведенная в первые 24-72 часа после операции, а также оценка ликвора на 10-14 сутки. Возможно проведение МРТ спинного мозга непосредственно перед лучевой терапией через 2 недели после операции. Исследование ликвора выявляет цереброспинальную диссеминацию клеток опухоли у четверти детей с медуллобластомой; у трети метастазы в ЦНС обнаруживают при помощи МРТ и КТ. Системные метастазы вне ЦНС – в костях, в костном мозге, лёгких и лимфатических узлах – на фоне проведения системной химиотерапии бывают очень редко.

Операция.

СТАНДАРТЫ:

1. Максимально-возможная безопасная резекция опухоли.

Первичная резекция опухоли имеет очень большое значение, так как состояние детей сильно (вплоть до витальной степени) страдает за счёт нарушения циркуляции ликвора. Медуллобластома обладает локальным инфильтративным ростом – например, опухоль часто прорастает в IV желудочек и инфильтрирует ствол мозга, а также может распространяться по ликворным пространствам. Агрессивная хирургическая тактика исключена, если опухоль инфильтрирует ствол головного мозга, а также если основная масса медуллобластомы лежит в области мосто-мозжечкового угла и её удаление способно обусловить тяжёлый неврологический дефицит – в основном за счёт повреждения IX, X, VII и VIII нервов. Операции в области мосто-мозжечкового угла необходимо проводить только с интраоперационным нейрофизиологическим контролем (рекомендация) для избежания нарастания неврологического дефицита после операции. Наиболее тяжёлыми последствиями операции являются нарушения дыхательных движений и глотания, что связано с ошибочной агрессивной хирургической активностью.

Не более 20% детей после операции нуждаются в вентрикуло-перитонеальном шунтировании - для восстановления оттока ликвора. Учитывая данный факт, мы считаем нецелесообразным установку вентрикулоперитонеального шунта до операции. В случаях выраженной гипертензии, не купирующейся медикаментозно, в отсутствие квалифицированного нейрохирурга, показана установка наружного вентрикулярного дренажа

или проведение тривентрикулостомии с последующим решением вопроса о скорейшем проведении операции.

После операции пациенты с медуллобластомой получают лучевую терапию, за ней следует полихимиотерапия (приложение 1).

Реабилитационные мероприятия проводятся по показаниям в соответствии с общими принципами реабилитации неврологических и нейрохирургических больных

РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Тотальным удалением считается ситуация, когда интраоперационно и по данным послеоперационной МРТ не выявляется остатков опухоли. Субтотальным считается удаление, когда по данным МРТ на одном из срезов максимальная площадь остатка опухоли не превышает 1,5 см². Остальные случаи относятся к группе частичного удаления.

Стратификация по группам риска.

СТАНДАРТЫ:

1. К группе стандартного риска относятся пациенты с тотально и субтотально удаленной опухолью (<1,5 см²), отсутствием опухолевых клеток в ликворе, отсутствием метастазов (M0).

К группе высокого риска относятся пациенты с наличием остаточной опухоли >1,5 см² в максимальном сечении и/или наличием опухолевых клеток в ликворе и/или наличием метастазов в ЦНС и/или метастазов вне ЦНС (M1-M4), пациенты с крупноклеточной или анапластической медуллобластомой, а также дети в возрасте младше 4 лет.

Для оценки радикальности удаления МРТ проводится в первые 24-72 часа после операции. Интервал 24-72 часа после операции ограничен тем, что в послеоперационном периоде происходит накопление гемосидерина в зоне оперативного вмешательства и развитие глиоза мозговой ткани, что значительно затрудняет оценку радикальности. [16].

Также для определения группы риска у пациентов с медуллобластомой учитывается гистологический тип опухоли. Пациенты с анапластической или крупноклеточной медуллобластомой имеют достоверно худшую выживаемость, что позволяет включить их в группу высокого риска. [17]

В настоящее время проводятся многочисленные исследования генетических мутаций опухолевых клеток медуллобластом и выявление их прогностического влияния. В 2010 году в Бостоне на международной конференции было принято решение о выделении на настоящий момент 4х молекулярно-генетических групп медуллобластом, которые отличаются демографическими показателями, генетическими мутациями, их путями активации и клиническими исходами: группы WNT, SHH, 3 и 4. Было выявлено, что группа WNT имеет самый благоприятный исход - пятилетняя ОБ составляет 90-100%, и для которой характерна экспрессия бета-катенина. Наихудший прогноз в группе 3 - пятилетняя общая выживаемость составляет 40-50%, характерна амплификацией гена C-Мус. [15]

Таким образом, в настоящее время стратификация по группам риска для дальнейшего комплексного лечения проводится относительно гистологических данных, возраста пациентов на момент постановки диагноза, радикальности удаления опухоли и метастатической стадии.

Лучевая терапия.

СТАНДАРТЫ:

1. Конвенциональное краниоспинальное облучение и дополнительное облучение задней черепной ямки, начинающееся не позднее 28 дня после операции.

РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Стандартная группа риска - лучевая терапия КСО 23,4 Гр + буст на ЗЧЯ до 54,0 Гр.

Лучевая терапия проводится в дозе 1,8 Гр по 5 раз в неделю - до достижения кумулятивной дозы 23,4 Гр; облучение задней черепной ямки в дозе 1,8 Гр проводится по 5 раз в неделю до достижения кумулятивной дозы 54,0-56,0 Гр.

2. Высокая группа риска - лучевая терапия КСО 36,0 Гр + буст на ЗЧЯ до 54,0 Гр.

Пациенты высокой группы риска получают более высокие дозы краниоспинального облучения и дополнительно облучение на область метастазов. Лучевая терапия проводится в дозе 1,8 Гр по 5 раз в неделю - до достижения кумулятивной дозы 36,0 Гр; облучение задней черепной ямки в дозе 1,8 Гр проводится по 5 раз в неделю до достижения кумулятивной дозы 54,0-56,0 Гр.

Цель лучевой терапии – усиление локального и системного контроля опухоли в пределах ЦНС, что позволит увеличить вероятность выживаемости. Как показывает клинический опыт, у пациентов без инициальных метастазов рецидив чаще всего бывает локальным. Результаты исследований по протоколам NIT '88/'89 2 и SIOP I и II показали, что локализация опухоли в рецидиве у 60% пациентов совпадала с первичной.

При радиочувствительных опухолях увеличение дозы представляется средством для улучшения контроля опухоли. Конвенциональное облучение позволяет достичь достаточно высокой вероятности выживания у детей с низким риском рецидива. Несмотря на то, что эффект облучения при медуллобластоме является дозозависимым, из-за возможных нежелательных последствий терапии радиотерапевты не стремятся к увеличению конвенциональной дозы. Это прежде всего касается нейрокогнитивной деятельности, гормональной функции, задержки роста [5]. То есть, чем выше вероятность выживания таких пациентов, тем яснее, что многие из них страдают от неврологических, психологических, интеллектуальных и эндокринологических поздних последствий терапии [14].

Необходимость модификации лучевой терапии для пациентов группы стандартного риска продиктована стремлением уменьшить отдалённые последствия терапии, которые, по данным Mulhern, наиболее часто случаются в 8 – 9-летнем возрасте. Более высокие когнитивные показатели обнаруживаются у детей, получивших редуцированную дозу облучения. У младших детей, которые были облучены в дозе 23,4 Гр, коэффициент IQ на 10 – 15% выше, чем у их ровесников, получивших 36 Гр. Эти данные подтверждают, что повреждающее действие краниоспинального облучения на нейрокогнитивное развитие зависит как от возраста ребёнка, так и от дозы облучения. Редукция дозы на 35% (от конвенциональной 36 Гр до 23,4 Гр редуцированной дозы) у детей от 4 до 9 лет приводит к щадящему в отношении интеллекта эффекту, измеряемому в единицах IQ.

Таким образом, данные рекомендации включают снижение общей дозы, направляемой в пространство ликвора - с 35,2 Гр до 23,4 Гр. Концепция лучевой терапии базируется на опыте американского исследования CCG-9892, проведённого Packer, включавшего детей с медуллобластомой без метастазов, которые получали краниоспинальное облучение в дозе 23,4 Гр, в котором за краниоспинальным облучением следовала поддерживающая химиотерапия согласно Филадельфийскому протоколу (винкристин, ломустин и цисплатин). Вероятность 5-летней БРВ составила 79%, что показало возможность достижения такого результата при снижении дозы облучения до 23,4 Гр при условии дополнительной эффективной адъювантной химиотерапии. В исследование были включены пациенты от 3 до 10 лет, для которых риск поздних осложнений конвенционального облучения особенно велик. Halberg в 1991 году опубликовал данные о 27 пациентов низкого риска, у которых после краниоспинального

облучения в дозе более 30 Гр вероятность 5-летней ОВ составила 78%. Это было сравнимо с вероятностью ОВ 77% у 15 детей, которые получили облучение в дозе менее 30 Gy с дополнительной химиотерапией. Нейропсихологическое исследование отметило, что поздние осложнения были выражены в меньшей степени у детей, получивших редуцированное облучение.

Хорошие результаты исследования НИТ-SKK'92 у детей младше 3 лет со стадиями M0/M1, а также нейрокогнитивные и нейроонкологические проблемы, связанные с облучением у детей младше 6 лет оправдывают попытку повысить на 1 год возрастную границу для проведения лучевой терапии. Эта стратегия основывается на предположении, что медуллобластома у 3 – 3,9 летних детей с биологической точки зрения ведёт себя так же, как у детей младше 3 лет. Поэтому эти дети требуют постоянного тщательного наблюдения.

Сроки проведения лучевого лечения строго определены. Лучевая терапия должна начаться в течение 2-4 недель после операции.

Химиотерапия.

СТАНДАРТЫ:

1. Проведение полихимиотерапии как составной части комбинированного лечения медуллобластом.

РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Химиотерапия во время облучения, включающая введения винкристина.

Введения винкристина в дозе $1,5 \text{ мг/м}^2$ (максимум 2 мг) производятся 1 раз в неделю (см. приложение 2, приложение 3).

2. Поддерживающая полихимиотерапия, включающая ломустин, винкрестин, цисплатин.

Поддерживающая химиотерапия проводится через 4-6 недель после проведения лучевой терапии. Блок поддерживающей химиотерапии состоит из: CCNU (Ломустин) 75 мг/м^2 (per os) в 1-й день; цисплатин 70 мг/м^2 6-часовой инфузией в 1-й день; винкрестин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (максимум 2 мг) в 1-й, 8-й и 15-й дни. Новый блок начинается на 42-й день предыдущего. Всего проводят 8 блоков. В случае появления органной токсичности цисплатин заменяют на карбоплатин (400

мг/м² 6-часовой инфузией в 1-й день). Этот блок проводится в 9-ю неделю после операции, 18-ю, 27-ю, 33-ю и 39-ю.

Режимы химиотерапии и возможные модификации доз препаратов зависят от возраста пациента, степени гематологической и нефротической токсичности, а также состояния слуха.

3. Высокодозная полихимиотерапия, включающая высокие дозы циклофосфида, цисплатин и винкристин с последующей поддержкой периферическими стволовыми клетками крови.

По протоколу высокодозной полихимиотерапии проводятся 4 курса химиотерапии, включающей высокие дозы циклофосфида, а также цисплатин и винкристин с последующей поддержкой ПСКК (см. приложение 4, приложение 5). У пациентов обеих групп до начала лучевой терапии проводится сбор ПСКК или после окончания лучевой терапии. При недостаточном количестве клеток в собранном костном мозге проводят мобилизацию и сбор стволовых клеток после первого или последующих курсов химиотерапии.

Медуллобластома является чувствительной к химиотерапии опухолью. Поэтому химиотерапия играет важную роль в современном лечении детей с медуллобластомой [6]. В первых международных исследованиях III фазы была исследована эффективность комбинированной терапии, состоящей из ломустина и винкристина (SIOP/CCG), а в исследовании POG - мустаргена, винкристина, прокарбазина и преднизолона [7,8]. Вероятность 5-летней выживаемости на фоне химиотерапии была достоверно выше: SIOP 56% vs 42%, CCG 59% vs 50% и POG 68% vs 57%. Наибольшую эффективность химиотерапия продемонстрировала у детей с высоким риском рецидива - то есть с продвинутой стадией опухоли (T3/T4), с инициальными метастазами, после неполной резекции опухоли. Для того, чтобы повысить эффективность комбинации CCNU и VCR, к ней добавили цисплатин. Эта трёхкомпонентная схема позволила увеличить вероятность пяти- и девятилетней выживаемости без прогрессии опухоли до величины выше 80% [9]. Вероятность выживаемости детей из группы стандартного риска, не получавших химиотерапию, была существенно ниже. Одно из исследований группы CCG (9792) показало, что БРВ у детей группы стандартного риска, получавших CCNU, цисплатин и VCR, составила 86% в течение 3 лет и 79% - в течение 5 лет, и это на фоне редукции дозы облучения до 24 Гр. Таким образом, адьювантную химиотерапию с цисплатином, CCNU и VCR после постоперационной лучевой терапии сегодня можно рекомендовать в качестве лечения детей с медуллобластомой [13].

Клинические исследования, в которых применялась только постоперативная лучевая терапия, показали, что у 22% пациентов с рецидивом были экстракраниальные метастазы, и это несмотря на улучшение локального контроля в пределах ЦНС [10]. Результаты исследования в Бостоне, где были обнаружены системные костные метастазы у 6 из 50 пациентов, которые получали лишь послеоперационное облучение, в то время как этого не было ни у одного из получавших химиотерапию 39 детей, также способствовали включению ПХТ в протокол [11]. Без системной химиотерапии вероятность метастазов вне ЦНС выше.

Стадирование в зависимости от наличия метастазов на момент постановки диагноза имеет принципиальное значение, что было доказано в многочисленных исследованиях. Начатое в 70-х годах мультицентровое исследование CCSG-942 показало существенно более высокую вероятность пятилетней БРВ у детей без метастазов (M0) - 59%, что существенно превышало этот показатель у детей с инициальными метастазами -36% [7]. В исследовании НИТ'88/'89 5-летняя БРВ у детей со стадией M2/M3 составила 27%, что достоверно ниже, чем 51% у детей с M0/M1.

В исследовании CCG-921 у пациентов со стадией M2 – M4 вероятность 5-летней выживаемости составляла 40%, в то время как у больных с M1 – около 70% [12]. При этом различия в выживаемости пациентов со стадией M0 и M1 не были достоверными ($p=0,15$), что могло объясняться небольшим числом больных - 31 со стадией M1. В исследовании НИТ'91 исследование ликвора было проведено лишь у 59% пациентов с медуллобластомой; клетки опухоли были обнаружены у 19% больных вне стадии M2/M3 и у 33% больных со стадией M2/M3. Как и в пилотном исследовании НИТ'88/'89, не было получено достоверных различий в вероятности выживаемости у больных с M0 и M1 стадиями.

В исследованиях НИТ'88/'89 и НИТ-SKK'87 среди 124 детей не было ни одного со стадией M4, а в исследовании НИТ'91 был зарегистрирован только 1 ребёнок с M4 из более чем 200 детей. Среди 169 включённых в исследование CCG-921 детей у 2 были обнаружены метастазы в костный мозг во время инициальной диагностики [12]. Так как и во всех остальных исследованиях, посвящённых опухолям мозга у детей стадия M4 встречалась очень редко, прогностическое значение экстракраниальных метастазов до сих пор чётко не определено.

Контроль после проведенного комплексного лечения.

СТАНДАРТЫ:

1. МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением каждые 3 месяца в течение 2х лет, затем каждые 6 месяцев в течение 3х лет, затем каждый год.

2. Консультация онколога с результатами проведенного МРТ исследования каждые 3 месяца в течение 2х лет, затем каждые 6 месяцев в течение 3х лет, затем каждый год.

РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Консультация эндокринолога и невролога каждый год.

2. Консультация ЛОР-врача и проведение аудиограммы каждый год в течение 3 лет.

ОПЦИЯ

1. Проведение реабилитации в специализированном центре.

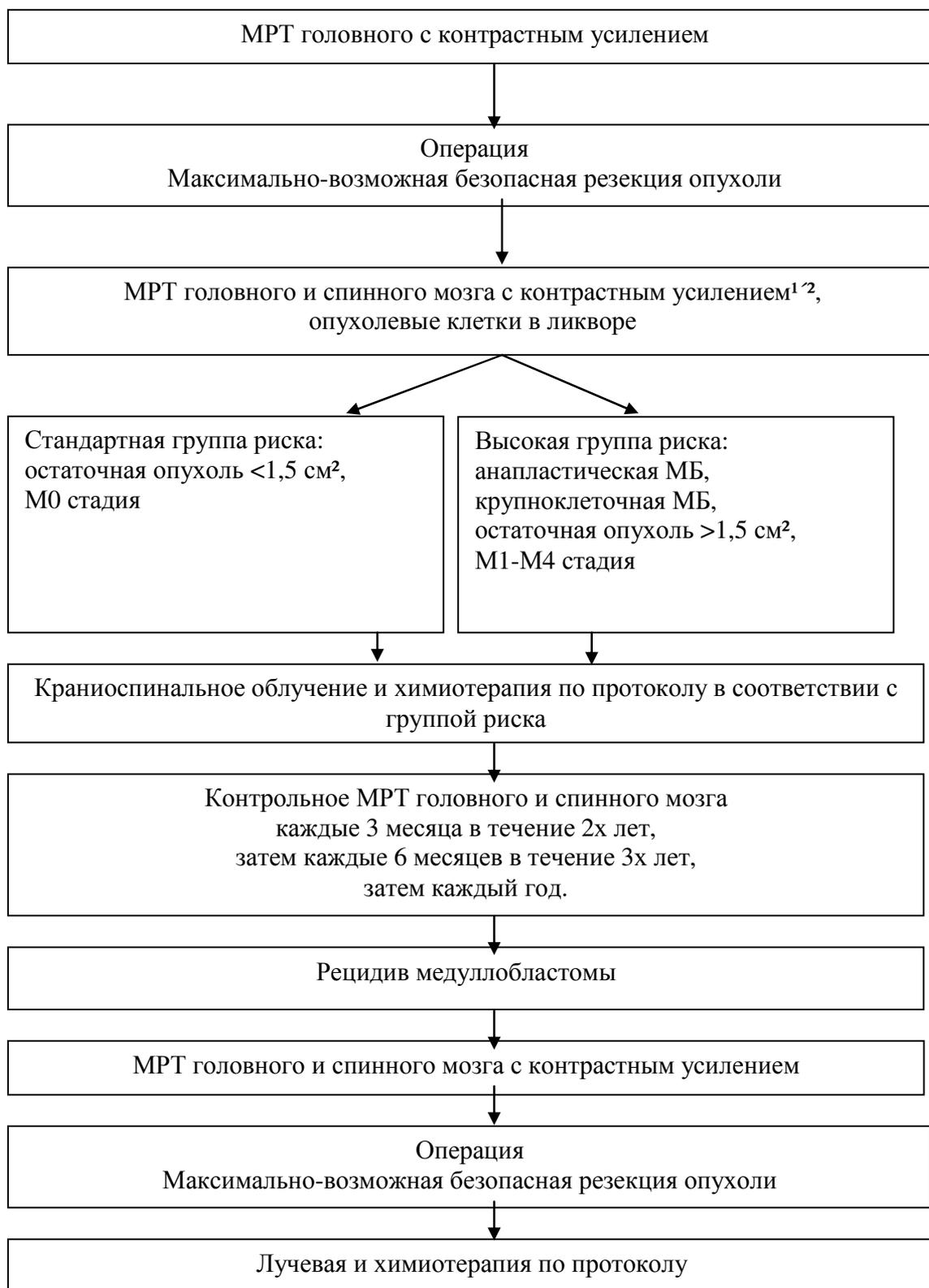
Для контроля роста опухоли и контроля возникновения метастазов необходимо проведение МРТ головного и спинного мозга каждые 3 месяца в течение 2х лет, затем каждые 6 месяцев в течение 3х лет, затем каждый год. После каждого проведенного контрольного МРТ необходима консультация онколога. Консультация эндокринолога для выявления и коррекции эндокринологического дефицита должна проводиться каждый год. Клинико-гормональное обследование включает в себя антропометрию с расчетом SDS роста, индекса массы тела), скорость роста, оценку полового созревания по Таннеру, УЗИ щитовидной железы, малого таза (девочки), органов мошонки (мальчики) исследование уровней ТТГ, свободного Т4 (тироксина), кортизола, пролактина, ЛГ, ФСГ, половых стероидов (эстрадиола, тестостерона, свободного тестостерона), ингибина Б, АМГ, ИРФ-1, для оценки функции гормона роста и надпочечников выполняются стимуляционные тесты (глюкагон, инсулин).

Для выявления снижения слуха необходима консультация ЛОР-врача с обязательным проведение аудиограммы 1 раз в год в течение 5 лет.

Учитывая сложность проводимого лечения и, к сожалению, развитие тяжелых отдаленных последствий, обусловленных токсичностью проводимого лечения, детям необходимо проводить курс реабилитации в специализированных учреждениях.

Приложение 1

Схема лечения детей старше 4 лет с диагнозом медуллобластома.



1- МРТ спинного мозга можно не повторять, если было выполнено до операции

2- МРТ должно быть проведено в первые 24-72 часа.

Приложение 2

Протокол лечения медуллобластомы стандартный риск поддерживающая химиотерапия

<p><u>Операция</u></p>	<p><u>Конвенциональное облучение*</u> 23,4 Gy головной и спинной мозг 54,0 Gy задняя черепная ямка VCR еженедельно</p>	<p><u>Поддерживающая терапия 8</u> блоков: Cisplatin, CCNU, VCR</p>
-------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------



продолжительность лечения \approx 1 год

Приложение 3

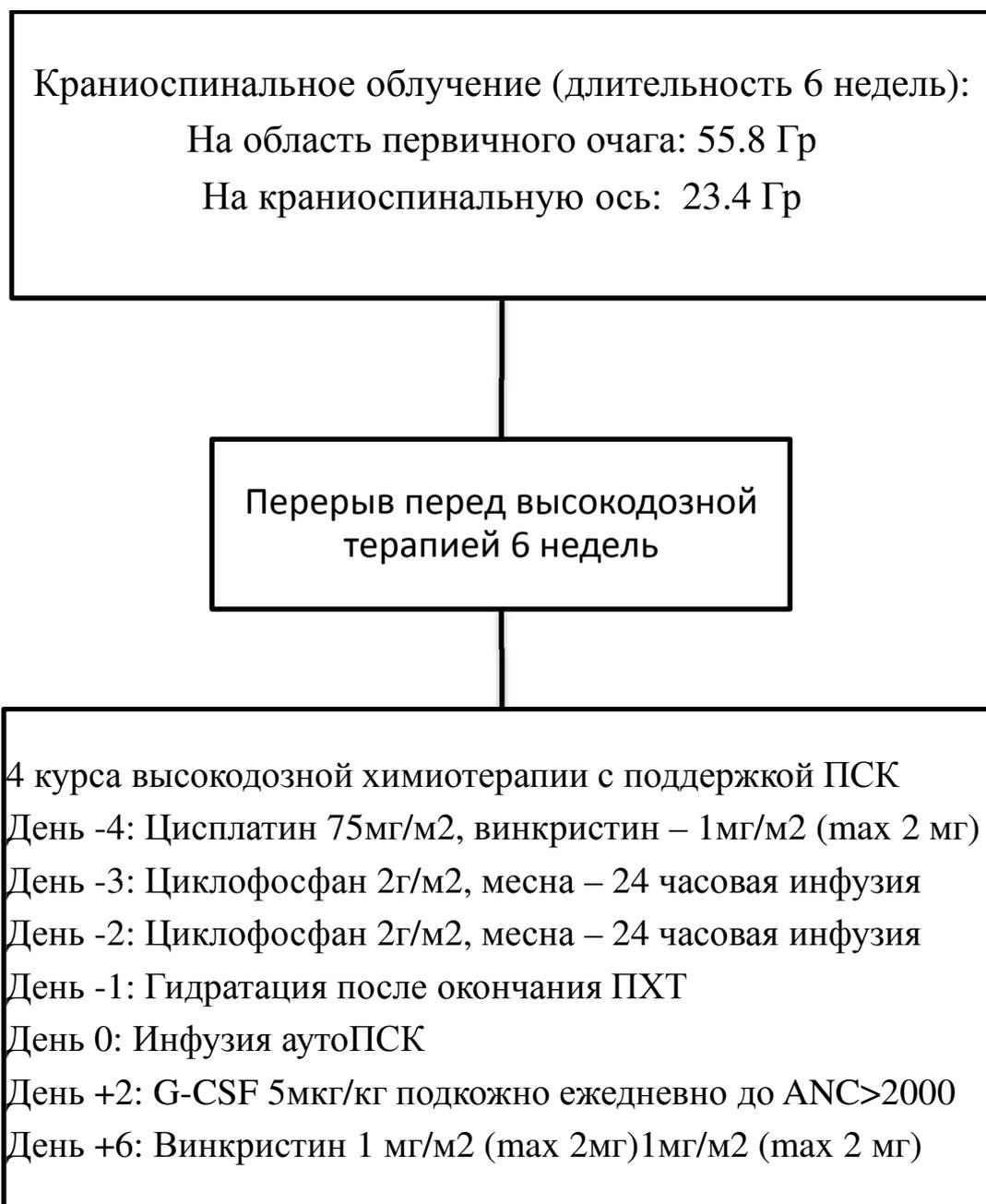
Протокол лечения медуллобластомы высокий риск поддерживающая химиотерапия



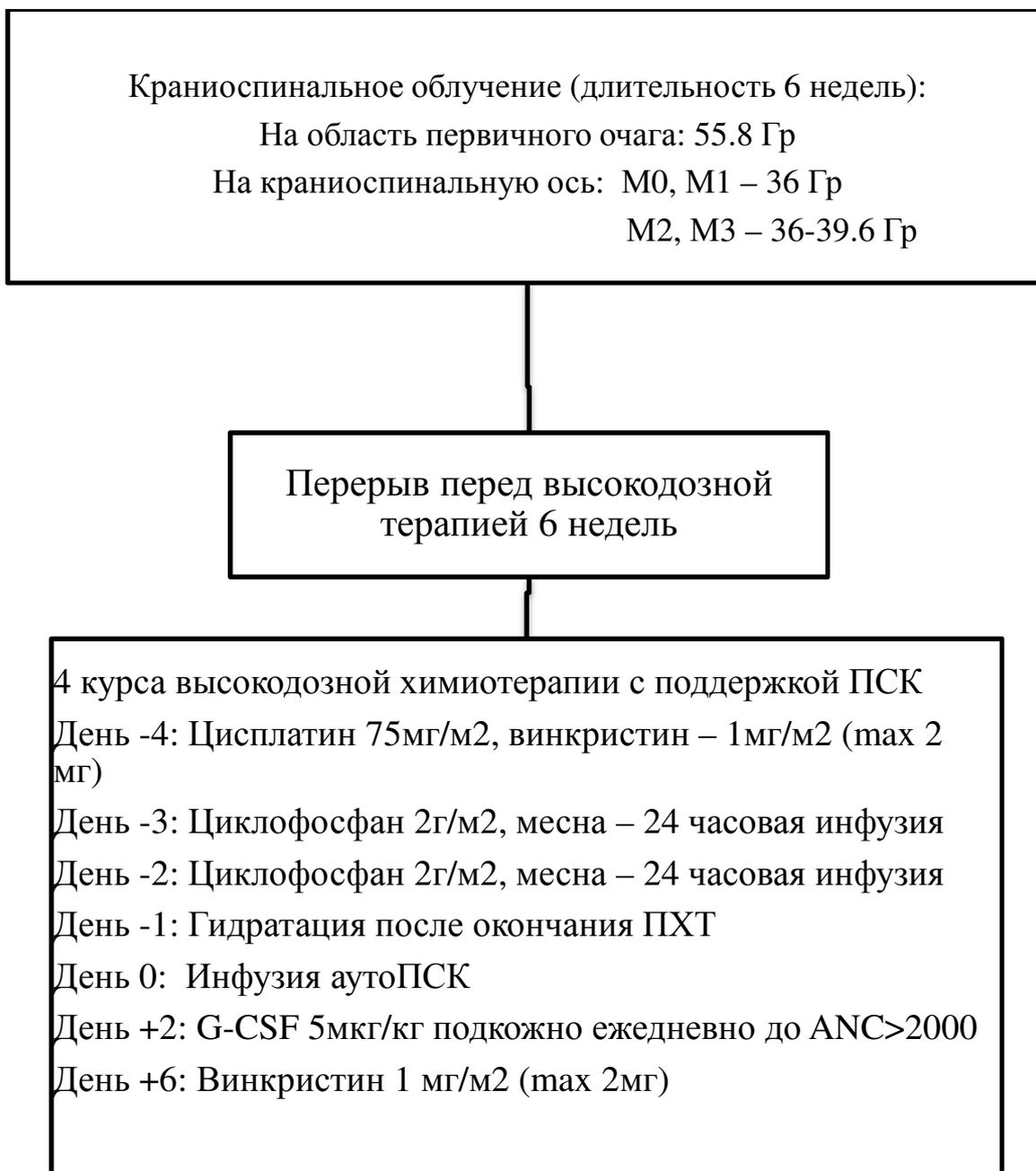
*операция только по витальным показаниям: вклинение, сдавление ствола.

SL (second-look) - резекция остаточной опухоли или солидных метастазов

Приложение 4
Протокол лечения медуллобластомы стандартного риска
Высокодозная химиотерапия



Приложение 5.
Протокол лечения медуллобластомы высокого риска.
Высокодозная химиотерапия.



Список использованной литературы:

- 1 Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D. et al. Who classification of tumours of the central nervous system. 4th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon; 2007
- 2 Peris-Bonet, R., Martinez-Garcia, C., Lacour, B. et al. Childhood central nervous system tumours--incidence and survival in Europe (1978–1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 2064–2080
- 3 Gilbertson, R.J. and Ellison, D.W. The origins of medulloblastoma subtypes. *Annu Rev Pathol*. 2008; 3: 341–365
4. Chang, C.H., Housepian, E.M., and Herbert, C. Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology*. 1969; 93:1351–1359
5. Allen, J.C., Donahue, B., DaRosso, R., and Nirenberg, A. (1996) Hyperfractionated craniospinal radiotherapy and adjuvant chemotherapy for children with newly diagnosed medulloblastoma and other primitive neuroectodermal tumors. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 36, 1155–1161.
6. Kuhl, J., Müller, H.L., Berthold, F., Kortmann, R.-D., Deinlein, F., Maab, E., Graf, N., Gnekow, A., Scheurlen, W., Göbel, U., Wolff, J.E.A., Bamberg, M., Kaatsch, P., Kleihues, P., Rating, D., Sörensen, N., and Wiestler, O.D. (1998) Preradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: Results of the German pilot trial HIT '88/'89. *Klin. Padiatr.* 210, 227–233.
7. Evans, A.E., Jenkin, R.D., Sposto, R., Ortega, J.A., Wilson, C.B., Wara, W., Ertel, I.J., Kramer, S., Chang, C.H., Leikin, S.L., and Hammond, G.D. (1990) The treatment of medulloblastoma: Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J. Neurosurg.* 72, 572–582.
8. Tait, D.M., Thornton-Jones, H., Bloom, H.J., Lemerle, J., and Morris-Jones, P. (1990) Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: The first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur. J. Cancer* 26, 464–469.
9. Packer, R.J., Sutton, L.N., Elterman, R., Lange, B., Goldwein, J., Nicholson, H.S., Mulne, L., Boyett, J., D'Angio, G., Wechsler-Jentsch, K., Reaman, G., Cohen, B., Bruce, D.A., Rorke, L.B., Malloy, P., Ryan, J., LaFond, D., Evans, E., and Schut, L. (1994) Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J. Neurosurg.* 81, 690–698.
10. Tomita T, Das L, Radkowski MA. (1990) Bone metastases of medulloblastoma in childhood; correlation with flow cytometric DNA analysis. *J Neurooncol.* 1990 Apr;8(2):113-20.
11. Tarbell NJ, Loeffler JS, Silver B, Lynch E, Lavally BL, Kupsky WJ, Scott RM, Sallan SE. (1991) The change in patterns of relapse in medulloblastoma. *Cancer.* 1991 Oct 1;68(7):1600-4.

12. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, Allen JC, Stevens KR, Stanley P, Li H, Wisoff JH, Geyer JR, McGuire-Cullen P, Stehbens JA, Shurin SB, Packer RJ. (1999) Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 1999 Mar;17(3):832-45.
13. Cohen BH, Packer RJ. (1996) Chemotherapy for medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors. *J Neurooncol.* 1996 Jul;29(1):55-68.
14. Duffner PK, Cohen ME. (1991) The long-term effects of central nervous system therapy on children with brain tumors. *Neurol Clin.* 1991 May;9(2):479-95.
15. Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A. (2012) Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* Apr 2012; 123(4): 465–472.
16. Packer RJ, Rood BR, MacDonald TJ. (2003) Medulloblastoma: present concepts of stratification into risk groups. *Pediatr Neurosurg.* 2003 Jul;39(2):60-7.
17. McManamy CS, Lamont JM, Taylor RE, Cole M, Pearson AD, Clifford SC, Ellison DW; United Kingdom Children's Cancer Study Group (2003) Morphophenotypic variation predicts clinical behavior in childhood non-desmoplastic medulloblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003 Jun;62(6):627-32.