

На правах рукописи

**ЧЕЛЬДИЕВ**

**Батрадз Заурбекович**

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

14.01.18 – нейрохирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Кушель Юрий Вадимович,  
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 2  
нейрохирургическое отделение (детская нейрохирургия), ведущий научный  
сотрудник

Официальные оппоненты:

Рзаев Джамиль Афетович

доктор медицинских наук, ФГБУ  
«Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г.Новосибирск),  
главный врач

Гуляев Дмитрий Александрович

доктор медицинских наук, ФГБУ  
«Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России, отделение опухолей головного и спинного мозга №2,  
руководитель отделения

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение дополнительного профессионального образования  
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального  
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_ час на заседании  
диссертационного совета Д 001.025.01 при ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им.  
ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская,  
д.16).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАУ «НМИЦ  
нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте  
<http://www.nsi.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.025.01

доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Опухоли центральной нервной системы являются вторыми по частоте среди онкологических заболеваний в группе пациентов детского возраста и первыми – среди солидных опухолей у детей. Частота развития новообразований ЦНС в детской возрастной группе (от 0 до 19 лет) составляет 3,5–4,0 на 100 тыс. детского населения (Kaatsch P., 2000; Lafay-Cousin L., 2009; Nejat F., 2008). Ежегодно в России регистрируют около 1000–1200 новых случаев опухолей головного мозга (ОГМ) у детей (Желудкова О.Г., 2011). При этом в 60–70% случаев опухоли ЦНС в детской возрастной группе располагаются инфратенториально (Pollack I.F., 1999; Желудкова О.Г., 2011).

Наиболее часто встречающейся опухолью головного мозга у детей является медуллобластома, которая, согласно статистическим данным (Ostrom Q.T., 2014), составляет 11,8% от всех опухолей нервной системы в возрасте 0–19 лет и около 40% опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ). На втором месте среди опухолей ЗЧЯ детского возраста – пилоидная астроцитома (20–35%). Эпендимома является третьей по распространенности опухолью головного мозга у детей и составляет 6,4% среди первичных опухолей в возрасте 0–14 лет, а в возрасте до 3 лет на ее долю приходится до 30% первичных опухолей головного мозга (Godfraind C., 2009). Различают три уровня локализации эпендимом: супратенториальная, субтенториальная, спинномозговая. У детей 90% случаев эпендимомы являются внутричерепными, из них в 70% случаев опухоль располагается инфратенториально.

Несмотря на значительные положительные результаты в лечении первичных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки, названные опухоли склонны к рецидивированию. Так, для эпендимом (Grade II и III) среднее время до возникновения рецидива составляет от 13 до 25 месяцев [Albright A.L., 2015; Ellison D.W., 2011; Huang B., 2003]. Для них характерны локальные рецидивы, и лишь в 20% случаев имеются метастазы (Albright A.L.,

2015). Наличие лептоменингеальных метастазов при первичной диагностике эпендимом встречается значительно реже, чем у медуллобластом, и составляет около 5% от общего количества пациентов (Perilongo G., 1997). Медуллобластомы также склонны к рецидивированию. Большинство рецидивов возникают в первые 2 года после начала лечения (Özek M.M., 2015). Чаще всего рецидивы возникают в зоне первичной операции. Лептоменингеальное метастазирование является характерным феноменом прогрессии заболевания.

В исследовании HIT-SIOP PNET 4 было сообщено о 66 детях с диагностированным рецидивом медуллобластомы. В 82% случаев рецидивы были за пределами задней черепной ямки либо отмечалось сочетание локального рецидива с наличием дистантных метастазов (Lannering B., 2012).

Packer R.J. с соавторами (2006) опубликовал следующие данные: из всех проанализированных пациентов с рецидивом медуллобластомы локальные рецидивы отмечались только в 32% случаев, у 40% детей имелись только отдаленные метастазы, а в оставшихся 28% случаев имелся как локальный рецидив в ЗЧЯ, так и наличие отдаленных метастазов.

Учитывая влияние хирургического лечения первичных злокачественных опухолей ЗЧЯ на долгосрочный прогноз, логично предположить, что хирургическое лечение рецидивов/продолженного роста данных опухолей также является важным этапом в рамках эффективной противорецидивной терапии. Согласно протоколу лечения детей с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей HIT-REZ-2005, рекомендациям HIT-MED группы (Juhnke B.O., 2017), клиническим рекомендациям Ассоциации нейрохирургов России по детской нейрохирургии (Горельшев С.К., 2016), а также рекомендациям Национального института рака (National Cancer Institute) (США) хирургическое лечение показано всем пациентам с рецидивами как эпендимом, так и медуллобластом.

Степень разработанности темы исследования

Существует всего несколько работ, так или иначе изучающих проблему хирургического лечения рецидивов злокачественных опухолей задней черепной

ямки. В работе Massimino M. с соавторами (2011) проанализировано достаточно большое количество пациентов, которым выполнялись повторные операции в рамках «second-look surgery». Из общего количества повторно оперированных детей у 24 из них опухоль располагалась в задней черепной ямке. Авторами было показано, что достижение радикальной резекции при помощи повторной операции значительно улучшает прогноз выживаемости этих детей и выводит его на тот же уровень, что и у детей с радикально удаленной опухолью в рамках первичной операции.

В другой работе Khan R.V. с соавторами (2001) описывают результаты повторного хирургического вмешательства у 47 детей с остаточными опухолями. У 16 из 47 детей опухоль располагалась в ЗЧЯ без вовлечения структур ствола головного мозга. Авторы оценивали возникшие хирургические осложнения и функциональный статус на 4-й и 24-й неделях. Конкретных данных о возникших осложнениях при повторных операциях у пациентов с остаточными опухолями задней черепной ямки нет. Описываются осложнения, возникшие в группе в целом. Однако указывается, что у 7 (44%) из 16 детей функциональный статус, при оценке через 4 и 24 недели, улучшился в сравнении с дооперационным, у 4 (25%) отмечалось снижение уровня функционального статуса, у оставшихся пациентов функциональный статус не изменялся.

Zacharoulis S. с соавторами (2010) проанализировали данные лечения 82 детей с рецидивами эпендимом, из них в 61 случае опухоль располагалась в ЗЧЯ. Оперированы повторно 57 из 82 детей с рецидивами. В 39 случаях удалось достичь радикального удаления опухоли. Статистический анализ показал, что с помощью повторных операций можно значительно увеличить показатели общей и безрецидивной выживаемости.

В статье Messahel V. с соавторами (2009) анализу подверглись 108 детей с рецидивами внутрочерепных эпендимом. В 78% случаев первичная опухоль располагалась в 4-м желудочке. Повторной операции подверглись 55% детей. Выводом работы является то, что хирургическая резекция и лучевая терапия

являются независимыми факторами, улучшающими выживаемость пациентов. Химиотерапия не способствует улучшению прогноза общей выживаемости.

Antony R. с соавторами (2014) был проведен ретроспективный анализ лечения 22 пациентов с рецидивами внутричерепных эпендимом, у 18 из них - опухоль первично располагалась в ЗЧЯ. Авторами было показано, что с помощью многократного удаления рецидивов опухоли можно значительно продлить сроки общей выживаемости с сохранением высокого уровня функционального статуса.

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

#### Цель исследования

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

#### Задачи исследования:

1. Изучить хирургические особенности операций у детей с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки.

2. Провести сравнительный анализ радикальности первичных и повторных операций.

3. Сравнить течение раннего послеоперационного периода и развившиеся послеоперационные осложнения в группах пациентов, оперированных по поводу первично выявленных злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки и по поводу их локальных рецидивов.

4. Выявить факторы риска, влияющие на ухудшение послеоперационного статуса пациента при повторных операциях.

#### Научная новизна

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

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

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

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

#### Практическая значимость

Выделены критерии отбора пациентов на повторное хирургическое лечение. Определена стратегия лечения детей с локальными рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки.

Определены и акцентированы особенности хирургической тактики. Сделан акцент на деталях хирургической техники, ходе операции, возникающих трудностях и их решении. Оптимизирована хирургическая помощь этой группе детей и повышена ее эффективность.

#### Методология и методы исследования

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

Методология исследования соответствует современным нейрохирургическим и нейроонкологическим принципам и подходам к лечению злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ у пациентов детского возраста.

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

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

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



### Основные положения, выносимые на защиту

1. Хирургическое лечение детей с локальными рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей в большинстве случаев может быть выполнено относительно безопасно и с высокой степенью радикальности.
2. Риск развития послеоперационных осложнений сопоставим с таковым при первичных операциях по поводу злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки.
3. Длительность госпитализации детей, оперированных по поводу рецидива злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки, статистически значимо не отличается от подобных показателей для детей с первичными опухолями.
4. Раннее выполнение операции после выявления прогрессии опухоли (до развития грубых неврологических осложнений) снижает риск послеоперационных осложнений.

### Степень достоверности

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

### Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы представлены на VII Всероссийском съезде нейрохирургов (Казань, 2015); IV Всероссийской конференции по детской нейрохирургии (Санкт-Петербург, 2015); 164-м заседании Московского общества нейрохирургов (Москва, 2015); 171-м заседании Московского общества нейрохирургов (Москва, 2016); заседании проблемной комиссии «Детская нейрохирургия» ФГАУ «НМИЦ

нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 13 ноября 2018 г. (протокол № 5/18).

#### Внедрение в практику

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

#### Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в сборе материала, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов, в непосредственном участии во всех этапах исследования: определении цели и задач исследования, участии в лечении пациентов, в том числе в нейрохирургических операциях в качестве ассистента, в формулировке выводов, подготовке публикации результатов исследования, написании текста диссертации и автореферата.

#### Публикации

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

#### Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав исследовательского материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Текст изложен на 155 страницах, сопровождается 48 рисунками, 7

таблицами. Список литературы содержит 109 источников, из них 5 отечественных и 104 зарубежных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

В исследовании проведен анализ данных лечения 75 детей с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки, находившихся на лечении во 2-м нейрохирургическом отделении (детская нейрохирургия) НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с января 2002 по июль 2017 года. Средний возраст 3,2 года (1,0–14,2). Мальчиков в группе было 42, девочек – 33. С анапластической эпендимомой было 54 ребенка, с медуллобластомой – 21 ребенок.

Из 75 детей с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ имелись дети, которым за время исследования выполнено более одной повторной операции, всего этим детям выполнено 88 операций. Каждая госпитализация и операция расценивалась как отдельный клинический случай, так как операция несла в себе те же риски, что и ранее.

Для сравнения полученных данных выделена вторая (контрольная) группа детей, в которую вошли дети (N=61), оперированные в условиях НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко по поводу первично выявленных злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ за период с 2014 по 2016 год. Средний возраст 6 лет (0,3–17,5). В группу вошли 33 мальчика и 28 девочек. Пациентов с медуллобластомой было 44, с анапластической эпендимомой – 17.

Критерии отбора для включения пациентов в основную группу:

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

2) необходимость хирургической резекции рецидива/прогрессии злокачественной нейроэпителиальной опухоли ЗЧЯ, которая определялась совместно с лечащим онкологом и соответствовала протоколу адъювантной терапии;

3) относительно сохраненный функциональный статус детей, не ниже 60 баллов по шкале Karnofsky (самообслуживание возможно, иногда требуется посторонняя помощь);

4) отсутствие признаков повреждения опухолью жизненно важных структур ЗЧЯ по данным МРТ. Согласно представленным МРТ исследованиям отсутствуют данные, свидетельствующие о диффузном росте опухоли, граница ствол мозга/опухоль четкая, при этом деформация ствола мозга могла быть значительной. Вентральное расположение опухоли между крупными артериальными сосудами (ПА, БА) и стволом мозга, что предполагает включение в опухоль перфорантных сосудов и являлось причиной отказа в повторной операции. Такие критерии, как размер опухолевого узла, его форма, интенсивность накопления контрастного вещества, не учитывались при принятии решения о выполнении повторного хирургического вмешательства;

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

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

Критерии отбора для включения пациентов в контрольную группу (группа сравнения):

1) пациенты с первично выявленной опухолью ЗЧЯ;

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

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

4) операция выполнена тем же хирургом, что и в основной группе;

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

Сбор данных включал в себя:

1. Сведения о заболевании и его лечении до операции. Подробное изучение медицинской документации. Изучение клинической картины заболевания, выполненных операций, пройденного адъювантного лечения, данных МРТ.

2. Оценка состояния пациента на момент госпитализации. Оценка общего состояния и проявлений неврологических нарушений.

3. Сведения об операции. Основным источником информации о ходе операции и ее радикальности (по мнению хирурга) являлись хирургические протоколы операций. Также дополнительно изучались видеозаписи операций при их наличии (видеозаписи операций имелись в 40% случаев).

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

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

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

7. Сведения об исходе госпитализации. Исход включал в себя оценку состояния пациента на момент выписки и, в зависимости от того, как изменилось его состояние, включался в ту или иную группу исхода. Было выделено четыре варианта исхода и, соответственно, 4 группы пациентов: группа 1 – пациенты с улучшением общего статуса или статус после операции не изменился, группа 2 – пациенты с ухудшениями общего и неврологического статуса, но не требующие дополнительного ухода, группа 3 – пациенты с выраженным ухудшением состояния, требующие дополнительного ухода (санация верхних дыхательных путей, питание с помощью назогастрального зонда, неспособность самостоятельно передвигаться), группа 4 – пациенты, умершие в период госпитализации.

### **Анализ данных дооперационных МРТ в двух группах**

Произведен сравнительный анализ дооперационных данных МРТ у детей из группы повторных операций и детей с первично выявленными злокачественными нейроэпителиальными опухолями. Исследовались следующие факторы: максимальный диаметр опухолевого узла, объем опухолевого узла по формуле объема эллипса (формула 1), особенности локализации опухолевого процесса.

Формула объема эллипса:

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

где  $V$  – объем эллипса;

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

Данные расчетов по максимальному диаметру опухолевого узла и его объему приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительные данные в группе 1 и группе 2 по максимальному диаметру опухоли и ее объему

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

После анализа результатов локализации опухолевого узла у детей с локальными рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ и первично выявленными опухолями было отмечено, что в случае рецидивов опухолей места локализации опухоли более труднодоступны и расположены в непосредственной близости от важных анатомических структур (черепно-мозговые нервы, сосуды, ствол мозга). Местами наиболее частой локализации рецидивов анапластической эпендимомы являются: парастволовая локализация

в мосто-мозжечковый угол справа/слева – 54,8% в сумме, нижняя половина ромбовидной ямки – 25,8%, верхняя половина ромбовидной ямки – 9,7%. Рецидивные медуллобластомы чаще всего встречаются в области верхнего мозгового паруса – 26,3%, парастволовая локализация справа и слева – в сумме 36,8%, в области червя мозжечка – 21%, в гемисфере мозжечка – 15,8%. Говоря о рецидивах злокачественных нейроэпителиальных опухолей, можно отметить, что они чаще всего занимают одну анатомическую область, первичные же опухоли чаще всего локализуются в полости 4-го желудочка и могут распространяться в другие анатомические структуры.

Первичные анапластические эпендимомы занимали полость 4-го желудочка в 53% наблюдений. Опухоль характеризовалась распространением в парастволовые пространства через отверстия Люшка влево у 41,1% детей, вправо – у 47%, каудальное распространение через отверстие Мажанди отмечалось у 35%. В области четверохолмной цистерны опухоль локализовалась в 11,8% случаев.

Первично выявленные медуллобластомы имели следующие характеристики расположения: в полости 4-го желудочка опухоль встречалась в 74,3% случаев, в гемисферах мозжечка – в 11,5%, в черве мозжечка – в 14,3%.

### **Неврологический статус детей до оперативного вмешательства**

Основными неврологическими нарушениями у детей с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ являлись: мозжечковый синдром (67%), бульбарный синдром (40,9%), парез лицевого нерва (37,5%), парез глазодвигательных нервов (26,14%). В группе детей с первично выявленными злокачественными опухолями ЗЧЯ основными неврологическими нарушениями были: гипертензионная симптоматика (65,6%), мозжечковый синдром (72,1%), страбизм (19,6%) и нистагм (29,5%).

Признаки внутричерепной гипертензии в группе детей с рецидивами встречались гораздо реже, чем в контрольной группе, и выявлялись в 17% случаев. Все эти дети имели выраженную прогрессию опухолевого процесса,



что и приводило к развитию внутричерепной гипертензии и ухудшению состояния пациентов. В основном причиной такого позднего обращения к нейрохирургам являлось нарушение протокола динамического наблюдения после завершения адъювантного лечения.

Реже причиной являлись отказы в повторной операции нейрохирургами по месту жительства, после чего дети направлялись обратно на консервативную терапию к онкологам. Данные клинических проявлений заболевания в двух группах детей на момент госпитализации представлены на рисунке 1.

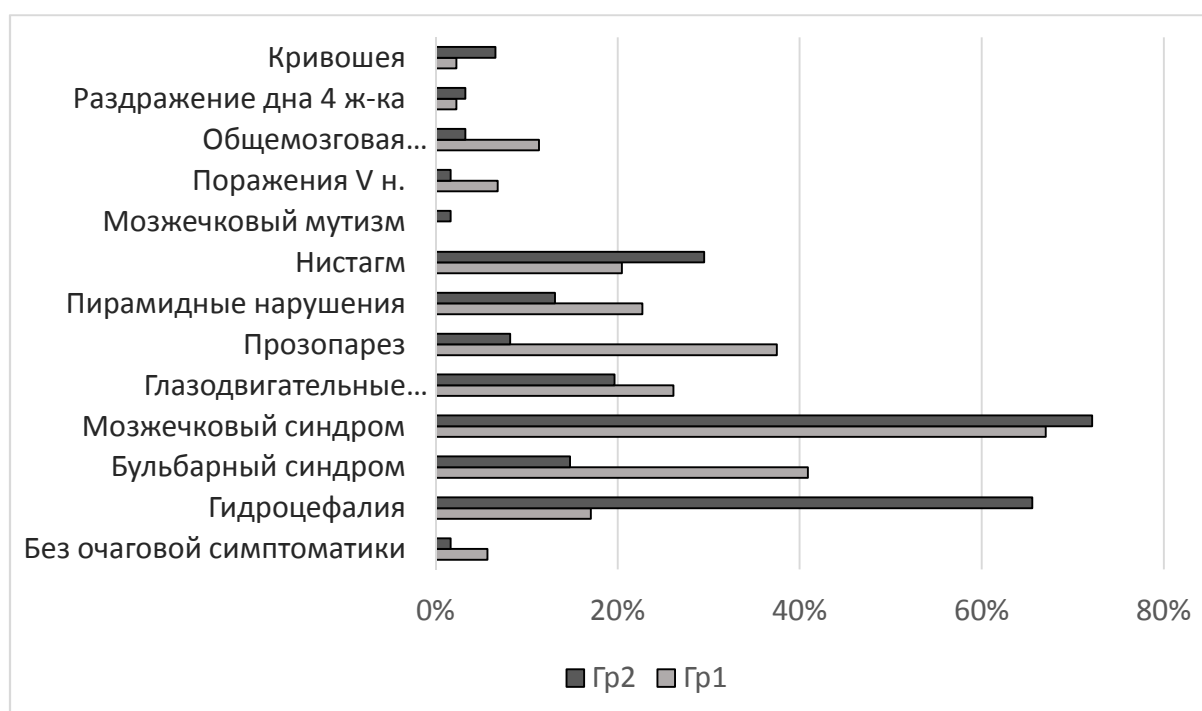


Рисунок 1 – Клинические проявления на момент госпитализации в группе 1 (пациенты с рецидивом злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ) и группе 2 (дети с первичными злокачественными нейроэпителиальными опухолями ЗЧЯ)

### **Особенности повторных хирургических вмешательств**

В большинстве случаев дети с рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей не требовали экстренной хирургической помощи, так что подготовка к операции проходила в плановом порядке.

Основным положением на операционном столе являлось положение сидя (85,5%), также в ряде случаев использовалось положение лежа на животе (14,5%). Повторная срединная субокципитальная краниотомия являлась основной разновидностью хирургического доступа у детей с рецидивами опухолей в области ЗЧЯ и использовалась в 85% случаев. Также использовались ретросигмовидный и парамедианный доступы, в ряде случаев опухоль удалялась из «bug-hole» доступа. Основными трудностями повторного оперативного лечения являлись: диссекция рубцово-измененных тканей, анатомическая ориентировка и непосредственное обнаружение опухолевого узла.

Все эти особенности повторных операций требуют от хирурга большей концентрации и опыта для успешного достижения конечной цели операции – радикальной резекции опухоли без повреждения важных анатомических структур – ствола мозга, черепно-мозговых нервов, сосудов.

### **Радикальность удаления опухоли**

В исследовании нам удалось достичь достаточно высоких результатов радикальности удаления опухоли. При оценке протоколов операций радикальная резекция была достигнута в 92,1% случаев, почти радикальное удаление отмечалось в 3,4%, субтотальная резекция выполнена в 4,5% случаев.

Такие высокие результаты радикальности удаления рецидивов опухолей, как и для первичных операций, требовали подтверждения путем выполнения МРТ головного мозга с контрастным усилением в первый месяц после хирургического вмешательства, предпочтительно в первые 24–48 часов.

При изучении протоколов контрольных МРТ головного мозга, выполненных в кратчайшие сроки после операции, получены следующие результаты: РР достигнута в 79,6%, ПРР – в 12,5%, СТР – в 8% случаев. В контрольной группе (первичные операции), согласно протоколам МРТ, получены следующие данные о степени радикальности удаления опухолей: РР

достигнута в 68,8%, ПРР – в 22,9%, СТР – в 8,2% случаев. Названные степени радикальности резекции в группах приведены в таблице 2.

Учитывая тот факт, что ПРР не влияет на ухудшение исхода и считается эффективной, мы объединили группы детей с РР и ПРР в одну как детей, прооперированных с высокой степенью радикальности. Таким образом, РР+ПРР составила 92,1% и 91,7% для групп 1 и 2. Статистических различий радикальности удаления между группами пациентов с повторными и первичными операциями согласно протоколам МРТ нет,  $p=0,19310$  (Pearson Chi-square test).

Таблица 2 – Степень радикальности резекции в двух группах согласно протоколам операции и данным МРТ

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

### **Послеоперационный статус**

Оценка послеоперационного статуса пациентов осуществлялась на основании анализа данных о состоянии пациента на момент выписки.

Отсутствие ухудшения неврологического статуса у пациентов, оперированных повторно по поводу локального рецидива злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ, наблюдалось в 60% случаев. В остальных случаях наблюдалось: нарастание/развитие бульбарного синдрома (31,8%); нарастание/развитие прозопареза (6,8%); глазодвигательные нарушения (6,8%), усиление атаксии (3,4%); пирамидная недостаточность (3,4%). Мозжечковый мутизм в группе детей с повторными операциями зафиксирован не был.

У детей, оперированных первично, регресс неврологических симптомов и улучшение неврологического статуса после операции отмечались в 47,6% случаев. Среди развившихся после операции неврологических осложнений основным был бульбарный синдром: его нарастание/развитие отмечалось в 29,5% случаев, пирамидные нарушения – в 24,6%, парез лицевого нерва – в 19,7%, глазодвигательные нарушения – в 18%, мозжечковая атаксия – в 13,1% случаев. В отличие от группы детей, оперированных повторно, у детей с первичными хирургическими вмешательствами мозжечковый мутизм развился в 16,4% случаев. Изменения неврологического статуса после операции в двух группах приведены на рисунке 2.

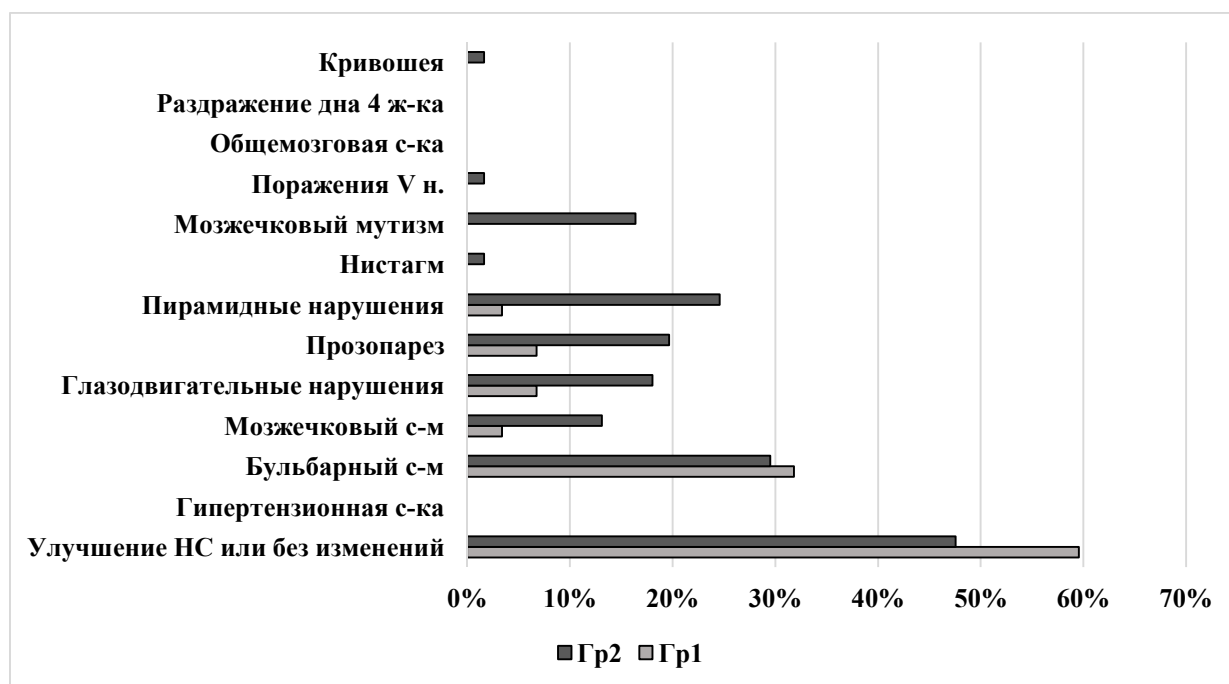


Рисунок 2 – Изменения общего и неврологического статусов после операции.

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

Наиболее опасным неврологическим расстройством после оперативного вмешательства у детей с повторными и первичными операциями в области ЗЧЯ

являлся бульбарный синдром, который возникал или усугублялся в 31,8% и 29,5% случаев соответственно. По степени бульбарных нарушений пациенты разделены на три группы: первая – легкий бульбарный синдром, пациенты не требовали коррекции, нарушения выявляются при неврологическом осмотре и осмотре оториноларинголога; вторая – бульбарный синдром средней степени выраженности, пациент может самостоятельно дышать через верхние дыхательные пути, но при этом значительно нарушена функция глотания, что требует длительного зондового кормления; третья – выраженный бульбарный синдром, требующий протекции дыхательных путей в виде наложения трахеостомы и зондового кормления.

Пациентов с легкой степенью бульбарных нарушений в группе повторно оперированных – 7 (8%), а среди первично оперированных пациентов – 4 (6,6%). Статистически значимой разницы между группами не получено,  $p=0,7484$  (Chi-square (df=1)).

Пациентов со средней степенью бульбарных нарушений в группе 1 было 8 (9,1%), в группе 2 – 9 (14,8%). Статистически значимой разницы также не получено,  $p=0,2850$  (Chi-square (df=1)).

Тяжелые бульбарные расстройства (III степень бульбарных нарушений) выявлена у 13 (14,8%) пациентов из первой группы и у 5 (8,2%) – из второй группы. В группах также не отмечается статистически значимой разницы,  $p=0,2259$  (Chi-square (df=1)).

Зондового питания потребовали 18 (20,4%) детей, оперированных повторно, смешанный тип питания (самостоятельно + зонд) был у 5 (5,7%) детей. В группе детей с первичными операциями было 13 (21,7%) детей, требовавших зондового питания; питавшихся смешанным типом не было. Статистический анализ в отношении возникновения потребности в зондовом питании в группах 1 и 2 также не выявил значимых различий,  $p=0,17133$  (Pearson Chi-square test). Распределение пациентов по степени бульбарных нарушений представлено на рисунке 3.

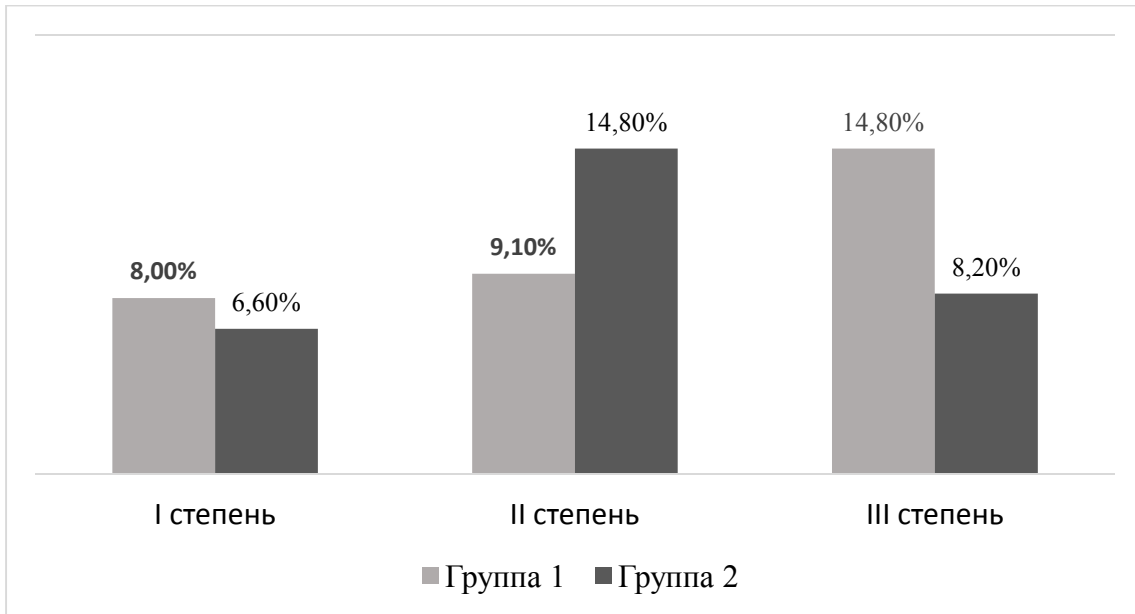


Рисунок 3 – Разделение пациентов по степеням бульбарных нарушений в группах 1 и 2. Группа 1 (пациенты с рецидивом злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ); Группа 2 (дети с первичными злокачественными нейроэпителиальными опухолями ЗЧЯ)

### Другие осложнения

Признаки прогрессирующей гидроцефалии после операции в группе детей с рецидивами опухоли развились в 11 случаях (12,5%), что потребовало имплантации вентрикулоперитонеального шунта. Шунт до операции в этой группе имелся в 12 (13,6%) у детей.

В группе детей с первичными операциями необходимость в имплантации шунтирующей системы возникла в 9 (14,8%) наблюдений, шунт до операции имелся у 4 (6,6%) пациентов. Статистических различий по этому фактору между группами не было,  $p=0,37172$  (Pearson Chi-square test). Данные приведены в таблице 3.

Раневая ликворея в 1-й группе пациентов встречалась в 3 (3,4%) наблюдениях, в одном из них потребовалась ревизия послеоперационной раны. При этом раневая ликворея не являлась следствием погрешностей при зашивании операционной раны, а являлась следствием развившейся после

операции гидроцефалии. После установки ВПШ ликворея прекращалась во всех трех наблюдениях.

Во 2-й группе раневая ликворея возникла лишь у 1 (1,6%) ребенка, которому впоследствии был имплантирован шунт.

Менингит возник у 3 (3,4%) детей с повторными операциями, при этом только у 1 из них он был ассоциирован с раневой ликвореей. В группе пациентов с первичными операциями менингит возник у 1 (1,6%) ребенка и не был связан с раневой ликвореей. Статистических отличий между группами пациентов по развитию раневой ликвореи и менингита не получено ( $p=0,51105$ ; Pearson Chi-square test). Частота и структура послеоперационных осложнений приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Послеоперационные осложнения, развившиеся в двух группах, и статистическая разница

Осложнения	Группа 1	Группа 2	Статистическая разница
Нарушения, требующие наложения трахеостомы	13 (14,8%)	5 (8,2%)	$p=0,30443$
Питание (зонд/ из них зонд + самостоятельное)	18 (20,5%)/ 5 (5,7%)	13 (21,3%)/0	$p=0,17133$
Нарушения, требующие выполнения ликворосшунтирующих операций	11 (12,5%)	9 (14,8%)	$p=0,37172$
Раневая ликворея	3 (3,4%)	1 (1,6%)	$p=0,51105$
Менингит	3 (3,4%)	1 (1,6%)	$p=0,51105$

### Течение госпитализации и ее сроки

В группе пациентов с рецидивами средний общий КД составил  $14,4 \pm 10,15$ ; средний послеоперационный КД –  $11 \pm 9,36$ ; средний реанимационный КД –  $3,9 \pm 5,16$ . В группе детей, оперированных первично, средний общий КД составил  $12,8 \pm 7,1$ ; средний послеоперационный КД –  $11,1 \pm 6,87$ ; средний реанимационный КД –  $1,8 \pm 2,29$ . Статистических различий

между двумя группами в отношении общего количества КД не получено,  $p=0,311598$  (Fisher exact test), в отношении количества послеоперационных КД различий также не получено,  $p=0,925991$  (Fisher exact test), также нет статистических различий в отношении количества КД, проведенных в реанимации,  $p=0,069764$  (Fisher exact test). На основании полученных данных можно сделать вывод, что длительность госпитализации пациентов с повторными операциями при рецидивах злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ не является большей, чем длительность госпитализации пациентов при первичных операциях с данной патологией. Показатели количества койко-дней для двух групп приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели количества койко-дней (КД) для групп 1 и 2

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

### Оценка функционального статуса

В проспективно собранной группе пациентов, оперированных повторно по поводу локального рецидива злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ, был оценен функциональный статус пациентов до операции и на момент их выписки из стационара. Функциональный статус оценен у 29 детей с помощью стандартной шкалы Лански (Lansky). Одному из родителей ребенка



предлагалось дважды заполнить эту шкалу, первый раз непосредственно до оперативного вмешательства, второй раз – перед выпиской. Среднее значение функционального статуса перед операцией равнялось  $85,1 \pm 10,6$  балла (от 60 до 100 баллов). Средняя оценка функционального статуса после операции составила  $74,4 \pm 21,9$  балла (от 40 до 100 баллов). Минимальная оценка после операции в 40 баллов соответствовала преимущественному нахождению ребенка в кровати и редкому участию в играх.

Функциональный статус детей после операции по поводу локального рецидива злокачественной нейроэпителиальной опухоли ЗЧЯ статистически значимо снижался,  $p=0,000433$  (T-test for Dependent Samples). Различия средних значений функционального статуса до и после операции представлены на рисунке 4.

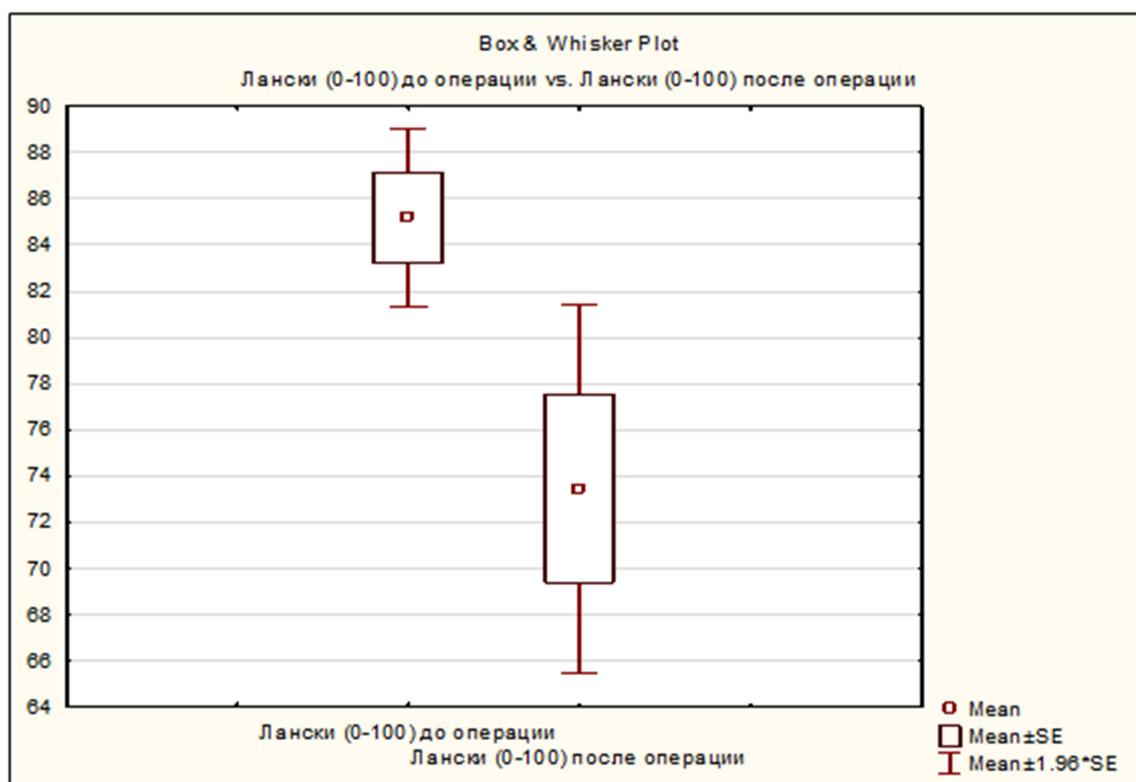


Рисунок 4 – Различия средних значений функционального статуса, оцененного по шкале Лански до операции и на момент выписки пациентов из стационара

## Исходы хирургического лечения

На основании анализа неврологического и функционального статусов были выделены 4 исхода госпитализации: первый – высокий функциональный статус, с минимальными/отсутствующими проявлениями заболевания; второй – ухудшение в неврологическом статусе, в незначительной мере снижающее функциональный статус; третий – значительное ухудшение неврологического и функционального статусов; четвертый – летальный в раннем послеоперационном периоде (в период госпитализации).

Первому исходу соответствовали 59 (67,05%) детей, оперированных повторно по поводу рецидива и / или прогрессии злокачественных нейроэпителиальных опухолей ЗЧЯ, и 29 (47,54%) детей, оперированных первично; второму исходу – 8 (9,09%) детей, оперированных повторно, и 16 (26,23%) детей, оперированных первично. В группу с третьим исходом вошли 18 (20,45%) детей из первой группы и 16 (26,23%) детей из второй группы. С четвертым исходом было 3 (3,41%) детей в группе с повторными операциями. В группе детей с первичными операциями летальных исходов не было. Соотношение исходов в группах представлено на рисунке 5.

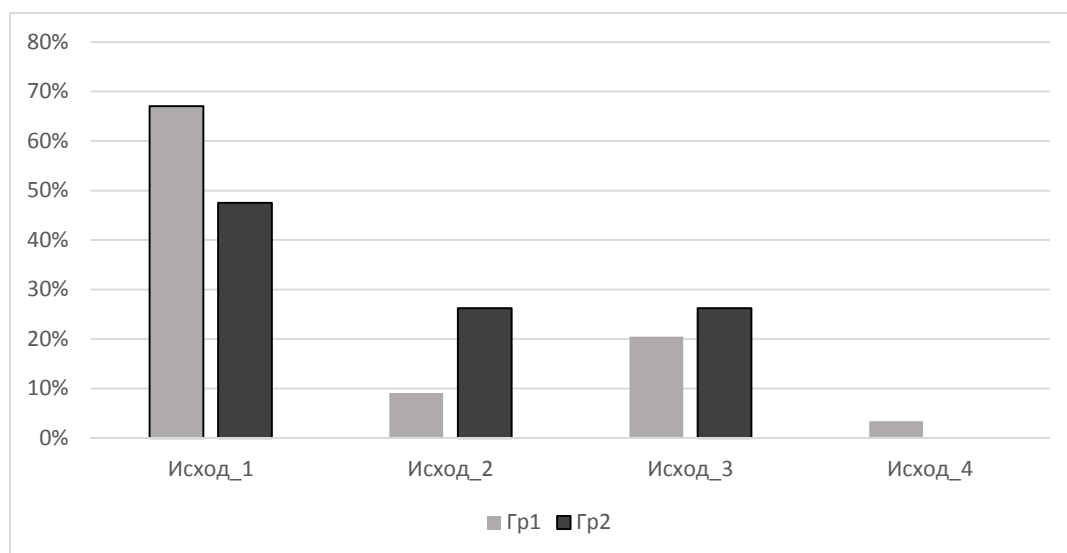


Рисунок 5 – Соотношение исходов между группами детей с первичными и повторными операциями в области ЗЧЯ. Группа 1 – пациенты с повторными операциями; группа 2 – пациенты с первичными операциями

Пациентов из первой и второй групп исходов, учитывая их высокий функциональный статус, отсутствие необходимости в дополнительных манипуляциях и осуществления ухода за пациентами, мы объединили в одну группу как пациентов с хорошим исходом госпитализации.

Пациентов из третьей и четвертой групп на основании их относительно тяжелого состояния, низкого функционального статуса и необходимости осуществления постоянного ухода за детьми, либо летального исхода, мы объединили в одну группу как пациентов с плохим исходом.

Таким образом, среди детей, оперированных повторно, хорошему (первый – второй) исходу соответствовали 67 (76,1%) пациентов, плохому (третий – четвертый) исходу – 21 (23,9%); среди первично оперированных детей хорошему исходу соответствовали 45 (73,8%), плохому – 16 (26,2%). Статистической разницы в исходах между повторно и первично оперированными детьми не получено,  $p=0,7424$  (Chi-square test).

### **Данные катамнеза**

На основании медицинской документации и данных осмотра онколога достоверный длительный катамнез удалось собрать у 57 детей из первой группы. В 31 случае из 57 был подтвержден рецидив заболевания, в 26 – рецидива не было.

Получены следующие результаты: для детей с анапластическими эпендимомы медиана времени до развития повторного рецидива составила 20,8 месяцев (IQR=8,8–33,1). Для детей с медуллобластомами медиана времени до развития повторного рецидива составила 10,8 месяцев (IQR=4,9–18,2). На основании этих данных были построены шкалы событийности Kaplan – Meier для детей с анапластическими эпендимомы и медуллобластомами, которые представлены на рисунках 6 и 7.

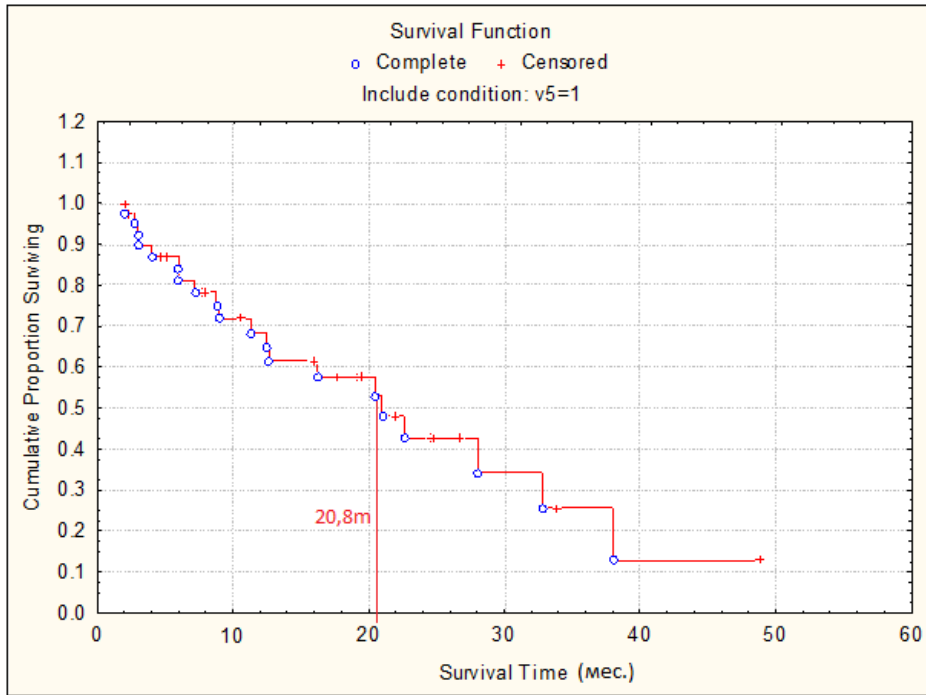


Рисунок 6 – Кривая прогрессии/рецидивирования Kaplan – Meier для пациентов, оперированных повторно по поводу рецидива анапластических эпендимом. Кружками отмечен факт прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) составила 20,8 месяцев (IQR = 8,8–33,1)

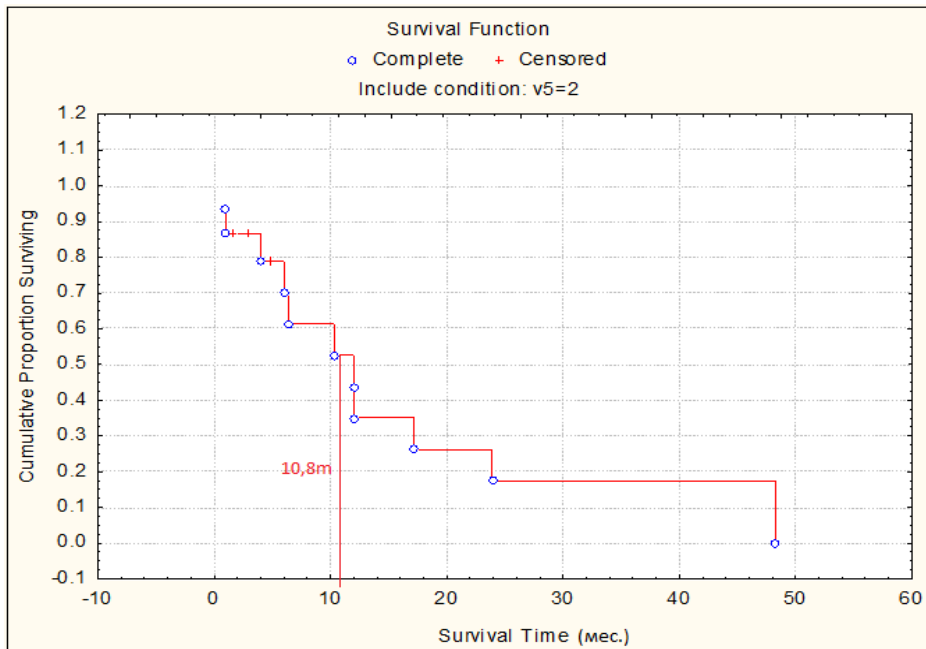


Рисунок 7 – Кривая прогрессии/рецидивирования Kaplan – Meier для пациентов, оперированных повторно по поводу рецидива медуллобластомы. Кружками отмечен факт прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) составила 10,8 месяцев (IQR = 4,9–18,2)

\* \* \*

Проведенный в исследовании анализ результатов хирургического лечения детей с локальными рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки позволил уточнить риски операции и особенности послеоперационного течения. При сравнительном анализе с первично оперированными детьми сопоставимыми оказались длительность госпитализации, сроки нахождения в реанимации, развившиеся послеоперационные осложнения, неврологические нарушения, и исходы госпитализации. В результате выполненной работы также сформулированы критерии отбора пациентов на повторные хирургические вмешательства.

Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике при лечении детей с локальными рецидивами злокачественных нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки.

## **ВЫВОДЫ**

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

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

3. Риск развития послеоперационных осложнений, общая продолжительность госпитализации и сроки нахождения в отделении

реанимации в группе повторно оперированных детей не отличаются от таковых в группе первично оперированных пациентов.

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

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

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

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

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

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

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Кушель Ю.В. Хирургия опухолей задней черепной ямки у детей в положении «лежа на животе». Особенности хирургической техники / Сорокин В.С., **Чельдиев Б.З.**, Текоев А.Р. // **Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.** – 2018. – Т. 82. – №3. – С. 36-41. DOI:10.17116/neiro201882336.
2. **Чельдиев Б.З.** Необходимость имплантации ВПШ в раннем послеоперационном периоде после удаления опухолей задней черепной ямки у детей / Кушель Ю.В., Демин М.О. // **Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.** – 2018. – Т. 82. – №4. – С. 81-86. DOI: 10.17116/neiro201882481.
3. Кушель Ю.В. Ликворея после удаления опухолей IV желудочка у детей. Ретроспективный анализ последовательной серии 211 первичных операций / Данилов Г.В., Текоев А.Р., **Чельдиев Б.З.**, Струнина Ю.В. // **Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.** – 2018. – Т. 82. – №5. – С. 39-47. DOI: 10.17116/neiro20188205139.
4. **Чельдиев Б.З.** Радикальность и осложнения повторных хирургических вмешательств при злокачественных нейроэпителиальных опухолях задней черепной ямки у детей / Кушель Ю.В., Демин М.О. // **Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.** – 2018. – Т. 82. – №5. – С. 104-110. DOI: 10.17116/neiro201882051104.
5. Kushel Y.V. A single-center retrospective descriptive cohort study of 211 pediatric patients: Cerebrospinal fluid leakage after fourth ventricle tumor resection / Danilov G.V., Tekoev A.R., **Cheldiev B.Z.**, Strunina Y. V. // *World Neurosurgery.* – 2019. – Vol. 129 – P. e171-e176. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.05.091.
6. **Чельдиев Б.З.** Радикальность и осложнения повторных хирургических операций при удалении злокачественных нейроэктодермальных опухолей ЗЧЯ у детей / Б.З. Чельдиев, Ю.В. Кушель // VII Всероссийский съезд нейрохирургов. Сборник тезисов. – Казань, 2015. – С. 81.
7. **Чельдиев Б.З.** Необходимость имплантации ВПШ в раннем послеоперационном периоде у детей с опухолями задней черепной ямки / Б.З.

Чельдиев, Ю.В. Кушель // IV Всероссийская конференция по детской нейрохирургии. Материалы конференции. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 72.

8. Чельдиев Б.З., Глаголев Н.В., Кушель Ю.В., Козлитина Т.Н. Способ герметизации швов твердой мозговой оболочки // Патент России № 2646567, 05.03.2018.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВПШ – вентрикуло-перитонеальный шунт

ЗЧЯ – задняя черепная ямка

КД – койко-день

МРТ – магнитно-резонансная томография

ЦНС – центральная нервная система

ППР – почти радикальная резекция

РР – радикальная резекция

СР – субтотальное удаление

IQR – interquartile range

PFS – progression-free survival