

УДК 616.97 (075)

*М.В. ТАЛАБАЕВ, А.Ю. СОЛОВЬЕВА, С.Л. КУЛИКОВА, Ю.Г. ШАНЬКО,
К.Ф. ВЕНЕГАС*

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ УДАЛЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ, РАСПОЛОЖЕННЫХ В ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ОТДЕЛАХ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск,
Республика Беларусь*

Проанализированы функциональные результаты удаления новообразований, локализующихся в функционально значимых областях коры больших полушарий головного мозга. Полученные результаты демонстрируют, что радикальное удаление, удалось выполнить у 73% пациентов и бессобытийная выживаемость пациентов с низкоккачественными глиомами составила 100%, а при высококкачественных $67\pm 16\%$. Судороги до оперативного лечения встречались у 65,4% пациентов, из них послеоперационный результат, соответствующий Engel I, был получен у 73,8%. У 92,2% пациентов, развившиеся после удаления новые неврологические нарушения полностью регрессировали в течение нескольких месяцев. Проведенное оперативное лечение не привело к ухудшению функционального статуса у 85,9% детей.

Ключевые слова: функционально значимые области, опухоль, детская нейрохирургия, выживаемость, эпилепсия.

Введение. Большинство исследований последних десятилетий показывают связь между радикальностью удаления глиальной опухоли головного мозга и показателями общей и безрецидивной выживаемости [1]. Этот вывод справедлив, как для низкоккачественных (НЗГ), так и высококкачественных (ВЗГ) глиальных и смешанных нейронально-глиальных опухолей. Кроме улучшения выживаемости, более радикальное удаление более эффективно и в отношении судорог, связанных с опухолью. Однако, повреждение функционально значимых отделов (ФЗО) головного мозга (ГМ) нередко приводит к стойкому неврологическому дефициту, снижению качества жизни, что может быть поводом для более позднего назначения адьювантного лечения и, как итог, сокращение показателей выживаемости. Таким образом, сегодня становится весьма актуальным соблюдение онко-функционального баланса. Это не обязательно выбор между тем, что лучше, жить дольше или жить лучше, хирургическое вмешательство может служить обеим целям. Оценка функционального состояния пациентов детского возраста проводится с использованием шкалы игровых показателей Ланского [4]. Шкала была разработана для оценки общего состояния и реакции ребенка на проводимое лечение у детей с онкологическими заболеваниями.

Цель исследования. Оценить функциональные результаты нейрохирургического лечения пациентов с первичными опухолями ГМ, расположенными в ФЗО супратенториальной локализации.

Материалы и методы. Представлены результаты обследования и нейрохирургического лечения 64 пациентов детского возраста с новообразованиями, расположенными в ФЗО больших полушарий. Обязательным условием включения в исследование было вовлечение в процесс коры головного мозга. Возраст пациентов составил от 0,68 до 18,2 лет. Средний возраст 11 лет, медиана возраста 11,58 лет, из них 28 (43,75%) мальчиков, 36 (56,25%) девочек. Медиана наблюдения 2,85 года (минимум 0,51 года, максимум 8,2 года). Все пациенты были оперированы на базе РНЦ неврологии и нейрохирургии. Функциональная активность пациентов до и после нейрохирургического вмешательства были оценены по шкале Ланского (табл. 1).

Табл. 1. Шкала Ланского

100	нормальная активность, нет симптомов заболевания
90	небольшое ограничение физической активности, требующей усилий
80	активный, но быстро утомляется
70	Значительное ограничение физической активности, уменьшение времени активных игр
60	участие в активных играх минимальное, продолжает заниматься спокойными играми
50	участвует только в спокойных играх
40	в основном лежит в кровати, иногда участвует в спокойных играх
30	находится только в кровати, необходима помощь даже в спокойных играх
20	часто спит, игры ограничены пассивным участием
10	не играет, не встаёт с постели
0	не реагирует на внешние раздражители

Для оценки выраженности гемипареза, использовалась стандартная оценка мышечной силы, в которой нормальной силе и полному объему движений соответствует 5 баллов, а отсутствию произвольных движений, параличу – соответствует ноль баллов.

Динамика течения эпилепсии, связанной с опухолью, оценивалась по шкале Engel (табл. 2).

Табл. 2. Шкала исходов хирургического лечения эпилепсии по J. Engel

I класс	Отсутствие приступов, отрицательно влияющих на качество жизни
I A	Полное отсутствие приступов
I B	Наличие только аур
I C	Наличие приступов, нарушающих качество жизни после операции, но отсутствие таковых в течение последних 2 лет.
I D	Генерализованные приступы только при отмене антиконвульсантов
II класс	Редкие приступы, нарушающие качество жизни
II A	Полное отсутствие приступов, нарушающих качество жизни после операции, но наличие редких приступов на момент оценки
II B	Редкие приступы, нарушающие качество жизни
II C	Частые приступы после операции, но редкие на момент обследования
II D	Приступы, проявляющиеся только во время сна
III класс	Существенное улучшение
III A	Существенное снижение частоты приступов
III B	Отсутствие приступов, влияющих на качество жизни в течение не менее 2 лет после операции, но их рецидив на момент обследования
IV класс	Несущественное улучшение
IV A	Снижение частоты без улучшения качества жизни
IV B	Отсутствие динамики
IV C	Учащение приступов

В работе использованы стандартные методы вариационной статистики. Оценка выживаемости включала расчеты по методу Kaplan – Meier. Сравнение данных в различных группах осуществлялось с использованием критерия χ^2 и W-критерия Вилкоксона. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Локализация. У 39 (60,9%) пациентов процесс располагался в проекции первичной и дополнительной двигательной коры; у 16 (25%) в проекции первичных речевых центров, из них у 9 в задней трети верхней височной извилины, у 7 в задней трети нижней лобной извилины, доминантного для функции речи полушария; у 6 (9,4%) в инсулярной области; у троих (4,7%) в отделах коры соответствующих корковым центрам зрения.

Морфология новообразований. Гистологически новообразования были представлены: НЗГ у 40 (62,5%) пациентов, ВЗГ у 12 (18,75%), не опухолевое поражение, включая каверномы и фокальные кортикальные дисплазии 2 типа (ФКД) у 12 (18,75%) пациентов. Включение в исследование пациентов с ФКД связано не только с признаком общей локализации, но и с тем, что дооперационная дифференциальная диагностика этой патологии методом МРТ нередко весьма затруднительна, и окончательный диагноз устанавливается только после гистологического исследования, а также в связи со сложностью в определении границ резекции, что характерно и для опухолей.

Радикальность удаления. Радикальность операции и показатели выживаемости изучены только для пациентов с первичными опухолями головного мозга, которых в исследование вошло 52. Полнота удаления опухолей оценивалась по результатам МРТ до и после контрастирования,

выполненной в первые 24 часа после операции. Тотальное удаление выполнено 38 (73,0%) пациентам, не радикальное 14 (27,0%).

Выживаемость. Бессобытийная выживаемость ожидаемо зависела от степени злокачественности опухоли. При НЗГ она составила 100%, при ВЗГ $67\pm 16\%$, медиана наблюдения 2,85 года. Все события наступили у пациентов с ВЗГ ($p=0,0003$) (рис. 1).

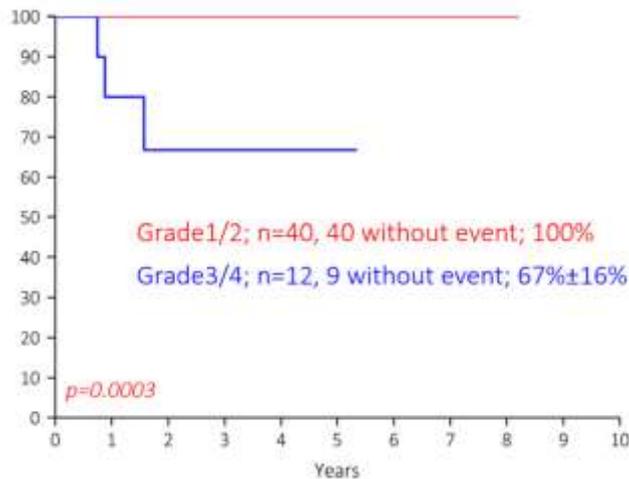


Рис. 1. Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от степени злокачественности опухоли

Не выявлено зависимости бессобытийной выживаемости от радикальности удаления опухоли. При тотальном (радикальном) удалении, выживаемость составила $97\pm 3\%$, при нерадикальном $84\pm 11\%$, медиана наблюдения 2,85 года, что может быть связано с коротким периодом наблюдения. События регистрировались только у пациентов с ВЗГ (рис. 2).

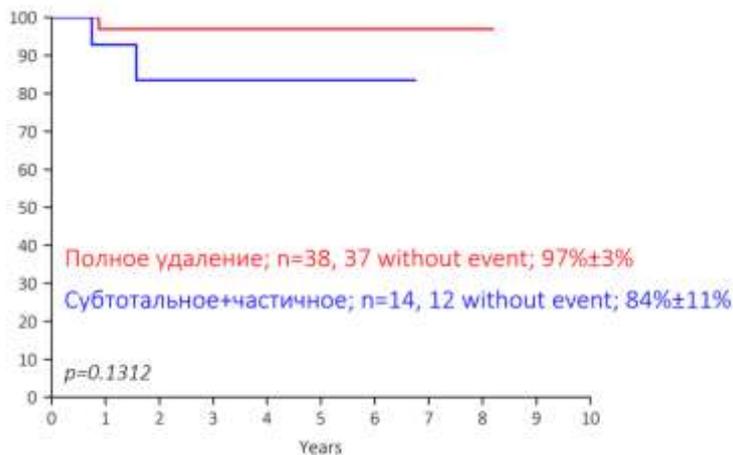


Рис. 2. Зависимость бессобытийной выживаемости от радикальности удаления опухоли

Неврологический дефицит. Из 64 пациентов неврологические нарушения до операции диагностированы у 11 (17,2%), у всех в виде парезов в конечностях. Из них 6 с ВЗГ, 4 с каверномами и 1 с НЗГ. При ВЗГ очаговый неврологический дефицит (парезы) встречались статистически значимо чаще ($p<0,05$). У 4 (36,4%) после операции парез регрессировал до 5 баллов. Из 7 без улучшения, нарастание пареза у 1 и у 6 частичное улучшение или на дооперационном уровне.

Из 53 пациентов без неврологических нарушений, после операции в раннем послеоперационном периоде развился очаговый неврологический дефицит у 13 (24,5%). Парезы в конечностях у 11, нарушение речи у 1 и зрения у 1. Полное восстановление функции в течение одного – трёх месяцев после операции наступило у 12 (92,2%), не восстановилось только выпадения полей зрения у пациента с опухолью в проекции коркового представительства функции.

Оценка функционального состояния. Изучение функционального состояния пациентов до и после нейрохирургического вмешательства проводилась по шкале Ланского. Оценка выполнялась до операции и через 3-4 недели после операции, т.е. до начала онкологического лечения, которое стандартно проводится пациентам с ВЗГ. Полное сохранение нормальной активности, соответствующее 100 баллам и легкое ограничение активности ребенка (90 баллов) до операции

имело место у 53 (82,9%), а после нейрохирургического этапа лечения у 55 (85,9%), т.е. ухудшения общего функционального состояния пациентов для всей группы не наступило. Количество детей, соответствующих 100 баллам уменьшилось на 2, они стали соответствовать 90, одновременно ещё двое улучшили свой статус, перейдя в группу, соответствующую 90 баллам (табл.3). Статистически значимых различий у пациентов до и после операции не установлено ($p=0,9870$).

Табл. 3. Распределение пациентов по шкале Ланского до и после нейрохирургического этапа лечения

Lansky Scale	До операции n=64	После операции n=64	P (χ^2)	W-критерий Вилкоксона
70	1 (1,6%)	1 (1,6%)	-	0,9870
80	10 (15,6%)	8 (12,5%)	0,6111	
90	1 (1,6%)	5 (7,8%)	0,0943	
100	52 (81,3%)	50 (78,1%)	0,6603	

Течение эпилепсии. Особенности течения эпилепсии при опухолях, расположенных в ФЗО описаны в нашей предыдущей работе [5]. 42 (65,4%) пациента на момент первичной диагностики имели в анамнезе эпилепсию. У 31 (73,8%) из них результат операции соответствует Engel I, и Engel II-IV у 11 (26,2%). Всего после операции судороги зарегистрированы у 13 (20,3%). Из 22 пациентов у которых не было судорог до операции, они развились после удаления у двоих (9,1%).

Обсуждение. Первичные опухоли головного мозга составляют до 20% в структуре детского рака [6,7,9]. Все используемые в нейроонкологии методы лечения, такие как операция, химио- и лучевая терапия достаточно агрессивны для развивающегося мозга и каждый из них может приводить к нарушению поведенческих, когнитивных, сексуальных функций, вызывать серьезные ограничения в повседневной жизни, учебе и социализации. Химиотерапия и облучение центральной нервной системы являются хорошо известными факторами, нарушающими функциональную активность и, практически, все составляющие качества жизни, именно им принадлежит основной вклад в снижении интеллекта и нарушении когнитивных функций [7].

Большинство исследований последних десятилетий показывают связь между радикальностью удаления глиальной опухоли головного мозга и показателями выживаемости [1]. Этот вывод справедлив, как для НЗГ, так и ВЗГ. Кроме улучшения выживаемости, более радикальное удаление эффективно и в отношении купирования судорог, связанных с неоплатическим процессом [12,13]. Однако, операция в проекции ФЗО коры ГМ грозит развитием стойкого неврологического дефицита, что может стать поводом для более позднего назначения адьювантного лечения и как итог, сокращению показателей выживаемости [1,2,3]. Достижения в области лечения привели к улучшению выживаемости, в результате чего до 80% детей, с диагнозом опухоль головного мозга, выживают, по крайней мере пять лет [9]. Многочисленные исследования показывают, что выживаемостью пациентов с НЗГ на протяжении 10 лет составляет 60% и более, что делает актуальным сохранить эти годы с достойным качеством жизни [7]. Таким образом, сегодня становится весьма актуальным соблюдение онко-функционального баланса.

J. Roth и соавторы (2020) в своей работе, обобщая результаты хирургии 52 пациентов детского возраста показал, что, используя все современные технологии, позволяющие сохранить качество жизни, удалось тотально удалить опухоль у 63,5% [10]. Наилучший функциональный результат при удалении опухолей, расположенных в двигательной коре у 51 взрослого пациента, описал M. Rossi и соавторы (2019), выполнив тотальное удаление у 85,3% пациентов и получив стойкий неврологический дефицит в 2% наблюдений [11]. В изучаемой группе пациентов с опухолями, расположенными в ФЗО, радикальное удаление, подтвержденное результатом МРТ исследования, удалось выполнить у 73% пациентов. В нашей группе бессобытийная выживаемость пациентов с НЗГ составила 100%, а при ВЗГ $67\pm 16\%$, что очевидно является хорошим результатом.

Судороги являются частым проявлением опухолей ГМ, наблюдаясь как при новообразованиях низкой, так и высокой степени злокачественности, встречаясь у 40% детей, а частота их увеличивается с течением времени [12,13,14]. При глиомах низкой злокачественности судороги являются одним из самых частых симптомов, приводя к значительному снижению качества жизни пациента и его семьи [12,13,15]. В нашей группе пациентов судороги случались у 65,4%, из них результат операции соответствует Engel I у 73,8%.

Ph. C. De Witt Hamer опубликовал (2020) системный обзор, посвященный изучению функционального результата операций по удалению ОГМ. В изученных публикациях чаще всего сообщается о неврологическом исходе (58%), реже изучается способность выполнения действий

повседневной жизни (25%), оценка результата течения эпилептических припадков (13%), оценка когнитивных функций (8%) и качества жизни, связанного со здоровьем (6%). В 27% исследований не было рассмотрено ни одного функционального результата [1]. Проведенные ранее исследования по изучению различных аспектов, отражающих качество жизни, показали, что у детей с опухолями ЦНС оно хуже по сравнению со здоровыми, что достаточно очевидно, но ещё и то, что у детей с первичными опухолями ЦНС, эти показатели хуже, чем у детей с раком других локализаций [6].

В исследуемой группе пациентов дооперационный неврологический дефицит статистически значимо чаще встречался у пациентов с ВЗГ. Это может быть объяснено медленным и экспансивным характером роста НЗГ и феноменом нейропластичности. Операции с использованием современных методов интраоперационного контроля за сохранностью функций, тщательное планирование удаления патологического процесса и применение концепции удаления в пределах функциональных границ позволяют не проводить достаточно полное удаление с низким риском развития стойкого неврологического дефицита. У 92,2% пациентов, развившиеся после удаления новые неврологические нарушения полностью регрессировали в течение нескольких месяцев после операции.

Заключение. Функциональное состояние, которое для детей в первую очередь определяется способностью играть и быть физически активным, и течение эпилепсии являются прямыми показателями, отражающими качество жизни ребенка и, несомненно, его родителей [1,6]. Оценка функционального состояния пациентов детского возраста проводится с использованием шкалы Ланского, которая была разработана для оценки общего состояния, и реакции на проводимое лечение у детей с онкологическими заболеваниями [4,8]. Выполненная операция не привела к ухудшению функционального статуса детей, 90-100 баллом соответствовало 85,9%.

Литература:

- [1]. *De Witt Hamer P. C., Klein M., Hervey-Jumper S.L., Wefel J.S., Berger M.S.* Functional Outcomes and Health-Related Quality of Life Following Glioma Surgery // *Neurosurgery*. 2021. Vol. 88(4). P. 720–732. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa365>
- [2]. *Gorlia T., Wu W., Wang M., Baumert B.G., Mehta M., Buckner J.C., Shaw E., Brown P., Stupp R., Galanis E., Lacombe D., van den Bent M.J.* New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials // *Neuro Oncol*. 2013. Vol. 15(11). P. 1568–1579. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not117>
- [3]. *Rahman M., Abbatematteo J., De Leo E.K., Kubilis P.S., Vaziri S., Bova F., Sayour E., Mitchell D., Quinones-Hinojosa A.* The effects of new or worsened postoperative neurological deficits on survival of patients with glioblastoma // *J Neurosurg*. 2017. Vol. 127(1). P. 123–131. <https://doi.org/10.3171/2016.7.JNS16396>
- [4]. *Lansky S.B., List M.A., Lansky L.L., Ritter-Sterr C., Miller D.R.* The measurement of performance in childhood cancer patients // *Cancer*. 1987. Vol. 60(7). P. 1651–1656. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19871001\)60:7<1651::aid-cncr2820600738>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19871001)60:7<1651::aid-cncr2820600738>3.0.co;2-j)
- [5]. *Талабаев М.В., Куликова С.Л., Соловьева А.Ю., Венегас К.Ф.* Особенности клинической манифестации новообразований функционально значимых отделов коры головного мозга у детей // *Неврология и нейрохирургия, восточная Европа*. 2021, № 3, С. 306–314. <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.043>
- [6]. *Macartney G., Harrison M.B., VanDenKerkhof E., Stacey D. Patricia McCarthy.* Quality of Life and Symptoms in Pediatric Brain Tumor Survivors: A Systematic Review // *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2014. Vol. 31(2). P. 65–77. <https://doi.org/10.1177/1043454213520191>
- [7]. *Gupta P., Jalali R.* Long-term Survivors of Childhood Brain Tumors: Impact on General Health and Quality of Life // *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017. Vol. 17(12). P. 99. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0808-0>
- [8]. *Zattra M.C., Broggi M et al.* Surgical outcome and indicators of postoperative worsening in intra-axial thalamic and posterior fossa pediatric tumors: Preliminary results from a single tertiary referral center cohort // *Interdisciplinary Neurosurgery: Advanced Techniques and Case Management*. 2021. Vol. 24. P. 101054. <https://doi.org/10.1016/j.inat.2020.101054>
- [9]. *Bell H., Ownsworth T., Lloyd O., Sheeran N., Chambers S.* A systematic review of factors related to children's quality of life and mental health after brain tumor // *Psychooncology*. 2018. Vol.27(10). P. 2317–2326. <https://doi.org/10.1002/pon.4850>
- [10]. *Roth J., Korn A., Sala F., Benvenisti H., Jubran M., Bitan-Talmor Y., Ekstein M., Constantini S.* Intraoperative neurophysiology in pediatric supratentorial surgery: experience with 57 cases // *Childs Nerv Syst*. 2020. Vol.36(2). P. 315–324. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04356-0>
- [11]. *Rossi M., Conti Nibali M., Viganò L., Puglisi G., Howells H., Gay L., Sciortino T., Leonetti A., Riva M., Forna L., Cerri G., Bello L.* Resection of tumors within the primary motor cortex using high-frequency stimulation: oncological and functional efficiency of this versatile approach based on clinical conditions // *J Neurosurg*. 2019. Vol.9. P. 1–13. <https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2019.5.JNS19453>

- [12]. Roth J., Bercovich O., Roach A., Mangano F.T., Mohan A.C., Aldave G., Weiner H.L., Thomale U.W., Schaumann A., Uliel-Sibony S., Constantini S. Seizures following surgery for supratentorial extratemporal low-grade tumors in children: a multicenter retrospective study // *J Neurosurg Pediatr.* 2020. Vol. 26(1). P. 27–33. <https://doi.org/10.3171/2020.2.PEDS19673>.
- [13]. Fattal-Valevski A., Nissan N., Kramer U., Constantini S. Seizures as the clinical presenting symptom in children with brain tumors // *J Child Neurol.* 2013. Vol. 28(3). P. 292–296.
- [14]. Ullrich N.J., Pomeroy S.L., Kapur K., et al. Incidence, risk factors, and longitudinal outcome of seizures in long-term survivors of pediatric brain tumors // *Epilepsia.* 2015. Vol. 56(10). P. 1599–1604.
- [15]. Englot D.J., Berger M.S., Barbaro N.M., Chang E.F. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. A review // *J Neurosurg.* 2011. Vol. 115(2). P. 240–244.

M.V. TALABAEV, H.Y. SALAUYEVA, S.L. KULIKOVA, Y.G. SHENKO, K.F. VENEGAS

FUNCTIONAL RESULTS AFTER REMOVAL OF ELOQUENT BRAIN AREA TUMORS

Republican Research and Clinical Center for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus

Summary

The functional results of the removal of eloquent brain area tumors were analysed. The results obtained demonstrate, that gross total resection was performed in 73% of patients and the event-free survival of patients with low-grade gliomas was 100%, and high-grade gliomas 67 ±16%. Seizures before operation occurred in 65,4% of patients, a postoperative result Engel I was obtained in 73,8% of patients. In 92,2% of patients with new neurological deficit after the treatment completely regressed for several months. The performed neurosurgical treatment did not lead to deterioration of the performance status in 85,9% of patients.

Keywords: eloquent brain area, tumor, pediatric neurosurgery, event-free survival, epilepsy.