

Отдаленные токсические эффекты химиолучевой терапии у пациентов с медуллобластомой группы стандартного риска

А.Н. Флегонтов¹, А.Е. Друй¹, А.В. Процветкина¹, Д.Р. Гайнуллина^{1,2}, М.А. Евдокимова¹,
Е.Ю. Ильина¹, А.В. Артемов¹, В.В. Горностаев¹, Е.А. Сальникова¹, А.Е. Сысоев¹, А.А. Меришавян¹,
М.М. Колдашева¹, В.А. Дегтярев¹, И.Н. Касич¹, Д.А. Емельянова¹, И.Г. Вилесова¹, Г.А. Новичкова¹,
Н.С. Грачев¹, А.И. Карачунский¹, Л.И. Папуша¹

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ФГБУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Россия, 119234, Москва, Ленинские Горы, 1

Контактные данные: Андрей Николаевич Флегонтов drew_23@mail.ru

Введение. Медуллобластома (МБ) — одна из наиболее частых злокачественных опухолей центральной нервной системы у детей. В группе стандартного риска 5-летняя общая выживаемость достигает 75–85 %, однако высокая эффективность лечения сопровождается высоким риском развития отдаленных токсических эффектов, оказывающих существенное влияние на качество жизни пациентов. К наиболее распространенным осложнениям относятся когнитивные и эндокринные нарушения, нейросенсорная тугоухость и сколиоз. При этом наблюдение за пациентами в отдаленные сроки остается нестандартизированным.

Цель работы: комплексная оценка структуры и частоты отдаленных осложнений химиолучевой терапии у детей с МБ группы стандартного риска и выявление факторов, влияющих на их развитие.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 144 пациентов с МБ группы стандартного риска, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 2013–2023 гг. Все пациенты после операции получили краниоспинальное облучение в дозе 23,4–24,0 Гр или 35,2–36,0 Гр с бустом до 54–55 Гр и поддерживающей химиотерапией (ломустин, цисплатин, винкристин). Для оценки большинства отдаленных эффектов (эндокринные нарушения, нейросенсорная тугоухость, сколиоз, хроническая нутритивная недостаточность, полинейропатия) использованы клиничко-лабораторные данные 55 пациентов, нарушения психической деятельности проанализированы у 30, онкологический катамнез для оценки развития радиоиндуцированных опухолей был доступен у 144 пациентов. Частота осложнений оценивалась по кривым кумулятивной частоты с учетом конкурирующих рисков, сравнение подгрупп — с использованием теста Грея, значения считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Медиана возраста на момент начала лучевой терапии составила 8,2 года, медиана наблюдения — 3,2 года. Наиболее частыми осложнениями были когнитивные (96,7 %) и эндокринные (89,1 %) нарушения. Реже отмечались сколиоз (50,9 %), нейросенсорная тугоухость (47,3 %), нутритивная недостаточность (32,7 %) и полинейропатия (25,5 %), вторичные опухоли зарегистрированы у 4,2 % пациентов. Среди нарушений психической деятельности наиболее часто наблюдались снижение нейродинамических параметров, внимания, памяти, психоэмоциональной устойчивости и трудности обучения. После завершения терапии статистически значимо увеличивалась частота нарушений памяти ($p = 0,01$) и трудностей обучения ($p = 0,027$). Признаки соматотропной недостаточности выявлены у 70,1 % пациентов (медиана времени до манифестации — 1,7 года), у 43 % диагнозов был подтвержден, заместительная терапия гормоном роста инициирована лишь у трети пациентов. Гипотиреоз диагностирован в 69,1 % случаев, вторичный гипокортицизм — в 21,8 %, нарушения гонадной функции — в 16,4 %. Дефицит соматотропного гормона и гипотиреоз развивались значимо раньше у пациентов, получивших краниоспинальное облучение в дозе 35,2 Гр, однако их долгосрочная частота была сопоставимой с группой пациентов, получивших 23,4 Гр. Кумулятивная частота развития радиоиндуцированных опухолей через 6 лет после начала терапии составила 4,7 %, в структуре преобладали диффузные глиомы высокой степени злокачественности ($n = 3$), медиана выживаемости при которых не превышала 1 года.

Заключение. Химиолучевая терапия МБ группы стандартного риска сопровождается развитием отдаленных осложнений, преимущественно когнитивных и эндокринных, однако при своевременном выявлении большинство из них могут хорошо контролироваться. Неоправданная деэскалация лечения без надежных прогностических оснований недопустима ввиду высокого риска фатальных рецидивов. Систематический мониторинг поздних эффектов терапии, применение современных методов снижения токсичности и развитие программ реабилитации позволяют улучшить качество жизни выживших пациентов и должны рассматриваться как неотъемлемая часть ведения пациентов с МБ.

Ключевые слова: медуллобластома, группа стандартного риска, химиолучевая терапия, краниоспинальное облучение, отдаленные токсические эффекты, когнитивные нарушения, эндокринные осложнения, ототоксичность, радиоиндуцированные опухоли

Для цитирования: Флегонтов А.Н., Друй А.Е., Процветкина А.В., Гайнуллина Д.Р., Евдокимова М.А., Ильина Е.Ю., Артемов А.В., Горностаев В.В., Сальникова Е.А., Сысоев А.Е., Меришавян А.А., Колдашева М.М., Дегтярев В.А., Касич И.Н., Емельянова Д.А., Вилесова И.Г., Новичкова Г.А., Грачев Н.С., Карачунский А.И., Папуша Л.И. Отдаленные токсические эффекты химиолучевой терапии у пациентов с медуллобластомой группы стандартного риска. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):37–55.

Информация об авторах

А.Н. Флегонтов: аспирант, врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: drew_23@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8049-1908>, SPIN-код: 3106-7523

А.Е. Друй: д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexander.druy@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>, SPIN-код: 9072-9427

А.В. Процветкина: биостатистик отдела биостатистики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: a.procvetkina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8562-8945>

Д.Р. Гайнуллина: медицинский психолог отделения клинической психологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, аспирант кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: dina.gaynullina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0006-3412-5380>

М.А. Евдокимова: младший научный сотрудник, медицинский психолог отделения клинической психологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: maria.evdokimova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0008-7620-3206>

Е.Ю. Ильина: к.м.н., врач-детский эндокринолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: elena.ilina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9177-5252>

А.В. Артемов: к.м.н., врач-рентгенолог рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: anton.artemov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0628-1726>

В.В. Горностаев: врач-лучевой терапевт отделения лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: vladimir.gornostaev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1261-2963>, SPIN-код: 4097-8185

Е.А. Сальникова: к.м.н., врач-детский онколог, старший научный сотрудник отдела оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы, заведующая отделом клинико-экспертной работы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ekaterina.salnikova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>, SPIN-код: 6205-7410

А.Е. Сысоев: врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: andrey.sysoev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0005-1920-9343>

А.А. Меришавян: врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: artur.merishavyan@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5310-5928>

М.М. Колдашева: врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: marina.koldasheva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2189-8126>

В.А. Дегтярев: врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: vitya.degtyarev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9722-4590>, SPIN-код: 5778-9220

И.Н. Касич: врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: igor.kasich@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0899-5957>, SPIN-код: 7943-2287

Д.А. Емельянова: врач-детский онколог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: diana.emelyanova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0006-3513-8060>

И.Г. Вилесова: врач-детский онколог стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: irina.vilesova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6296-4305>, SPIN-код: 4668-4813

Г.А. Новичкова: д.м.н., профессор, научный руководитель НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России, e-mail: galina.novichkova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>, SPIN-код: 7890-1419

Н.С. Грачев: д.м.н., профессор, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, SPIN-код: 2836-2349

А.И. Карачунский: д.м.н., профессор, директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexander.karachunski@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>

Л.И. Папуша: д.м.н., заведующая отделением нейроонкологии, заведующая отделом оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: lydmila.papusha@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Вклад авторов

А.Н. Флегонтов: определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, администрирование проекта, обеспечение исследования, валидация, визуализация, написание текста статьи

А.Е. Друй: определение концепции, разработка методологии, администрирование проекта, обеспечение исследования, руководство исследованием, валидация, визуализация, пересмотр и редактирование статьи

А.В. Процветкина: работа с данными, анализ данных, разработка методологии, визуализация

Д.Р. Гайнуллина, М.А. Евдокимова: определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, валидация, визуализация, написание текста статьи, пересмотр и редактирование статьи

Е.Ю. Ильина: работа с данными, анализ данных, валидация, пересмотр и редактирование статьи

А.В. Артемов, В.В. Горностаев, Е.А. Сальникова, А.Е. Сысоев, А.А. Меришавян, М.М. Колдашева, В.А. Дегтярев, И.Н. Касич, Д.А. Емельянова, И.Г. Вилесова: работа с данными, анализ данных, проведение исследования, обеспечение исследования

Г.А. Новичкова, Н.С. Грачев, А.И. Карачунский: администрирование проекта, обеспечение исследования, руководство исследованием

Л.И. Папуша: определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, администрирование проекта, обеспечение исследования, руководство исследованием, валидация, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи

Long-term toxicities of chemoradiotherapy in children with standard-risk medulloblastoma

A.N. Flegontov¹, A.E. Druy¹, A.V. Protsvetkina¹, D.R. Gaynullina^{1, 2}, M.A. Evdokimova¹, E.Yu. Ilyina¹, A.V. Artyomov¹, V.V. Gornostaev¹, E.A. Salnikova¹, A.E. Sysoev¹, A.A. Merishavyan¹, M.M. Koldasheva¹, V.A. Degtyarev¹, I.N. Kasich¹, D.A. Emelyanova¹, I.G. Vilesova¹, G.A. Novichkova¹, N.S. Grachev¹, A.I. Karachunskiy¹, L.I. Papusha¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow, 119234, Russia

Background. Medulloblastoma (MB) is one of the most common malignant brain tumors in children. In the standard-risk group, 5-year overall survival reaches 75–85 %, however, high treatment efficacy is accompanied by a considerable risk of late toxic effects that substantially impact patients' quality of life. The most prevalent complications include cognitive and endocrine disorders, sensorineural hearing loss, and scoliosis. Long-term follow-up of survivors remains non-standardized.

The aim of this study was to comprehensively assess the spectrum and frequency of late effects after chemoradiotherapy in children with standard-risk MB and to identify factors influencing their development.

Materials and methods. A retrospective analysis was performed in 144 patients with standard-risk MB treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center between 2013 and 2023. All patients received craniospinal irradiation at a dose of 23.4–24.0 Gy or 35.2–36.0 Gy with a posterior fossa boost to 54–55 Gy, followed by maintenance chemotherapy (lomustine, cisplatin, vincristine). To assess late effects (endocrine dysfunction, sensorineural hearing loss, scoliosis, chronic nutritional deficiency, polyneuropathy), detailed clinical and laboratory data were available for 55 patients, neurocognitive outcomes were analyzed in 30, and oncologic follow-up for secondary tumors in all 144. The cumulative incidence of complications was estimated using competing-risks methodology, subgroup comparisons were performed with Gray's test, with $p < 0.05$ considered statistically significant.

Results. The median age at the start of radiotherapy was 8.2 years, median follow-up 3.2 years. The most frequent late effects were cognitive (96.7 %) and endocrine disorders (89.1 %). Less frequent complications included scoliosis (50.9 %), sensorineural hearing loss (47.3 %), nutritional deficiency (32.7 %), and polyneuropathy (25.5 %), secondary neoplasms occurred in 4.2 % of patients. The most common cognitive impairments involved reduced psychomotor speed, attention, memory, emotional stability, and learning ability. Following therapy, a statistically significant increase was observed in the frequency of memory impairment ($p = 0.01$) and learning difficulties ($p = 0.027$). Growth hormone deficiency was detected in 70.1 % of patients (median time to onset – 1.7 years), the diagnosis was confirmed in 43 %, and growth hormones replacement therapy was initiated in only one-third. Hypothyroidism was diagnosed in 69.1 %, secondary adrenal insufficiency in 21.8 %, and gonadal dysfunction in 16.4 %. Growth hormone deficiency and hypothyroidism developed significantly earlier in patients who received craniospinal irradiation 35.2 Gy, although their long-term cumulative incidence was similar to those treated with 23.4 Gy. The 6-year cumulative incidence of secondary neoplasms was 4.7 %; most were high-grade diffuse gliomas ($n = 3$) with a median survival not exceeding one year.

Conclusions. Chemoradiotherapy for standard-risk MB is associated with a wide spectrum of late toxicities, predominantly cognitive and endocrine, most of which can be effectively managed when detected in a timely manner. Unwarranted de-escalation of therapy without reliable prognostic justification is unacceptable due to the high risk of fatal relapse. Systematic long-term monitoring of late effects, application of modern toxicity-reduction approaches, and comprehensive rehabilitation programs are essential components of optimal survivorship care for patients with MB.

Key words: medulloblastoma, standard-risk group, chemo-radiotherapy, craniospinal irradiation, late toxic effects, cognitive impairment, endocrine complications, ototoxicity, radiation-induced tumours

For citation: Flegontov A.N., Druy A.E., Protsvetkina A.V., Gaynullina D.R., Evdokimova M.A., Ilyina E.Yu., Artyomov A.V., Gornostaev V.V., Salnikova E.A., Sysoev A.E., Merishavyan A.A., Koldasheva M.M., Degtyarev V.A., Kasich I.N., Emelyanova D.A., Vilesova I.G., Novichkova G.A., Grachev N.S., Karachunskiy A.I., Papusha L.I. Long-term toxicities of chemoradiotherapy in children with standard-risk medulloblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):37–55.

Information about the authors

A.N. Flegontov: Postgraduate Researcher, Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: drew_23@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8049-1908>, SPIN-code: 3106-7523

A.E. Druy: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexander.druy@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>, SPIN-code: 9072-9427

A.V. Protsvetkina: Biostatistician, Department of Biostatistics, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.protsvetkina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8562-8945>

D.R. Gaynullina: Medical Psychologist, Department of Clinical Psychology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Postgraduate Researcher, Department of Neuro- and Pathopsychology, Faculty of Psychology, Lomonosov Moscow State University, e-mail: dina.gaynullina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0006-3412-5380>

M.A. Evdokimova: Junior Researcher, Medical Psychologist, Department of Clinical Psychology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: maria.evdokimova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0008-7620-3206>

E.Yu. Ilyina: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Endocrinologist, Consultative Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena.ilyina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9177-5252>

A.V. Artyomov: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Department of Radiology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: anton.artemov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0628-1726>

V.V. Gornostaev: Radiation Oncologist, Department of Radiation Therapy, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vladimir.gornostaev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1261-2963>, SPIN-code: 4097-8185

E.A. Salnikova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Senior Researcher, Department of Optimization of Therapy for Central Nervous System Tumors, Head of the Department of Clinical and Expert Work, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ekaterina.salnikova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>, SPIN-code: 6205-7410

A.E. Sysoev: Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: andrey.sysoev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0005-1920-9343>

A.A. Merishavyan: Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: artur.merishavyan@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5310-5928>

M.M. Koldasheva: Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marina.koldasheva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2189-8126>

V.A. Degtyarev: Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vitya.degtyarev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9722-4590>, SPIN-code: 5778-9220

I.N. Kasich: Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: igor.kasich@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0899-5957>, SPIN-code: 7943-2287

D.A. Emelyanova: Pediatric Oncologist, Consultative Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: diana.emelyanova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0006-3513-8060>

I.G. Vilesova: Pediatric Oncologist, Short-Stay Treatment Unit, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: irina.vilesova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6296-4305>, SPIN-code: 4668-4813

G.A. Novichkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Oncologist-Hematologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: galina.novichkova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>, SPIN-code: 7890-1419

N.S. Grachev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, SPIN-code: 2836-2349

A.I. Karachunskiy: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexander.karachunski@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>

L.I. Papusha: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Neuro-Oncology, Head of the Department of Optimization of Therapy for Central Nervous System Tumors, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lydmila.papusha@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Authors' contributions

A.N. Flegontov: conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, validation, visualization, writing original draft

A.E. Druy: conceptualization, methodology, project administration, resources, supervision, validation, visualization, writing review and editing

A.V. Protsvetkina: data curation, formal analysis, methodology, visualization

D.R. Gainullina, M.A. Evdokimova: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Validation, Visualization, Writing original draft, Writing review and editing

E.Yu. Ilyina: data curation, formal analysis, validation, writing review and editing

A.V. Artyomov, V.V. Gornostaev, E.A. Salnikova, A.E. Sysoev, A.A. Merishavyan, M.M. Koldasheva, V.A. Degtyarev, I.N. Kasich, D.A. Emelyanova, I.G. Vilesova: data curation, formal analysis, investigation, resources

G.A. Novichkova, N.S. Grachev, A.I. Karachunsky: project administration, resources, supervision

L.I. Papusha: conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, supervision, validation, visualization, writing review and editing

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was conducted without sponsorship.

Введение

Медуллобластома (МБ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей, составляя до 20 % всех первичных нейроонкологических опухолей в педиатрической популяции [1, 2]. Внедрение комплексного подхода к лечению, включающего хирургическое вмешательство, краниоспинальное облучение (КСО) и системную химиотерапию, позволило значительно улучшить показатели выживаемости. Так, у пациентов группы стандартного риска 5-летнего общая выживаемость достигает 75–85 % [3–5].

Тем не менее достижение высокой эффективности терапии сопряжено с высоким риском развития отдаленных осложнений, оказывающих значительное влияние на качество жизни пациентов. К наиболее частым из них относят когнитивные и эндокринные нарушения, нейросенсорную тугоухость [1, 6, 7]. Кроме того, несмотря на сравнительно невысокую частоту встречаемости, радиоиндуцированные опухоли представляют собой тяжелое осложнение с неблагоприятным прогнозом, что требует длительного диспансерного наблюдения за пациентами.

Несмотря на высокую клиническую значимость данной проблемы, наблюдение за пациентами в отдаленные сроки после окончания лечения часто не является стандартизированным. Оценка состояния когнитивных функций, в том числе в динамике, часто не проводится на регулярной основе, хотя, по данным литературы, нарушения памяти, внимания, скорости обработки информации и других параметров высшей психической деятельности встречаются у значительного числа выживших [2, 8]. Эндокринные осложнения, в том числе дефицит соматотропного гормона (СТГ), гипотиреоз и гипогонадизм, также развиваются у значительной доли пациентов, однако диагноз подтверждается не всегда своевременно, что может отсрочить начало заместительной гормональной терапии и снизить качество жизни пациентов [9, 10].

Соматотропная недостаточность является наиболее частым эндокринным осложнением после проведенного КСО и зависит от дозы лучевой терапии [9]. Однако даже при использовании сниженной дозы КСО (например, 23,4 Гр) частота развития клинически выраженного дефицита СТГ остается высокой [11]. Кроме того, назначение заместительной терапии гормоном роста может быть отсрочено по организационным причинам и из-за недостаточной информированности пациентов [12].

Ототоксичность, преимущественно обусловленная применением цисплатина в рамках поддерживающей терапии, также является значимым осложнением. При этом аудиологическое обследование в ряде случаев проводится нерегулярно, что затрудняет своевременную диагностику нарушений слуха [13].

Таким образом, актуальной остается задача комплексной оценки отдаленных последствий терапии у пациентов с МБ группы стандартного риска, получавших лечение в рамках единого протокола. Особое значение представляет анализ частоты и характера осложнений, уровня их верификации и последующего мониторинга, а также изучение возможного влияния таких факторов, как возраст на момент начала терапии и доза КСО.

Целью настоящего исследования являлось систематизированное описание спектра отдаленных токсических эффектов у пациентов с МБ группы стандартного риска с акцентом на выявление ограничений текущей практики наблюдения и возможные направления ее оптимизации.

Материалы и методы

В период с 2013 по 2023 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проходили лечение и/или наблюдались 144 пациента с МБ группы стандартного риска, соответствовавшие на момент начала терапии следующим критериям: возраст старше 3 лет (5 лет для десмопластического гистологического типа и/или молекулярной подгруппы SHN), объем остаточной опухоли

менее 1,5 см³, отсутствие метастазов, неанапластический гистологический тип, отсутствие амплификации генов *MYC/MYC*.

Всем пациентам после оперативного этапа проводилось КСО в дозе 23,4–24,0 Гр или 35,2–36,0 Гр с последующим бустом на заднюю черепную ямку до суммарной дозы 54–55 Гр, а также поддерживающая химиотерапия, включающая ломустин, цисплатин и винкристин. Кумулятивная доза цисплатина в рамках поддерживающей терапии составляла 560 мг/м².

Был проведен анализ основных видов отдаленных токсических эффектов химиолучевой терапии: нарушения высших психических функций, эндокринная дисфункция, нейросенсорная тугоухость, сколиоз, хроническая нутритивная недостаточность, полинейропатия, развитие вторичных опухолей.

Онкологический катамнез был доступен для всех пациентов, в связи с чем оценка развития вторичных опухолей проводилась во всей когорте ($n = 144$). Для оценки большинства отдаленных эффектов (эндокринопатии, нейросенсорная тугоухость, сколиоз, нутритивная недостаточность, полинейропатия) были проанализированы данные 55 пациентов, для которых были доступны достаточная клиническая информация и результаты лабораторно-инструментальных исследований. Анализ когнитивных и поведенческих нарушений был проведен у 30 пациентов, для которых были доступны заключения специалистов, позволившие оценить параметры психического функционирования до начала лучевой терапии и в ходе последующего наблюдения.

Схема включения пациентов в исследование представлена на рис. 1.

Оценка нарушений высших психических функций

Для изучения влияния химиолучевой терапии на реализацию психической деятельности был проведен ретроспективный анализ, основанный на жалобах пациентов и их родителей, данных обследований и заключений профильных специалистов (медицинских психологов, неврологов, психиатров, логопедов). Оценивались когнитивные функции (речь, память, внимание, мышление, нейродинамические параметры психической деятельности), особенности поведения и эмоционального реагирования (пищевое поведение, детско-родительские отношения, наличие тревожных и депрессивных расстройств), характеристики социального функционирования (социальное взаимодействие, коммуникативные навыки), а также возможности обучения. Каждый параметр оценивался по бинарной шкале (наличие/отсутствие нарушения). Сравнение проводилось между двумя временными точками: до начала лучевой терапии и на момент последнего доступного наблюдения.

Методика оценки имела ограничения, связанные с ретроспективным характером исследования и отсутствием комплексного нейропсихологического обследования пациентов в ряде случаев, в связи с чем категоризация нарушений проводилась на основании доступной клинической документации, жалоб и заключений специалистов. Тем не менее полученные данные позволили охарактеризовать спектр когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений в наблюдаемой когорте.



Рис. 1. Схема включения пациентов с МБ группы стандартного риска в анализ отдаленных эффектов терапии. ВПФ — высшие психические функции

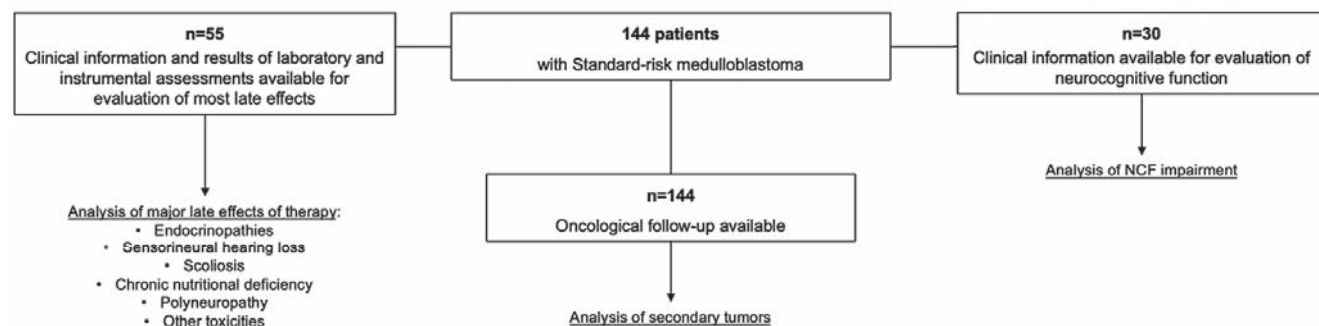


Fig. 1. Flow diagram of the inclusion of standard-risk medulloblastoma patients in the analysis of long-term treatment effects. NCF — neurocognitive functions

Оценка эндокринных нарушений

Анализ эндокринных осложнений включал оценку секреции гормона роста, функции щитовидной железы, надпочечников и гонад. Оценка проводилась на основании клинических данных, результатов лабораторно-инструментальных исследований и заключения врача-эндокринолога.

Для анализа дефицита СТГ учитывались антропометрические (рост и темпы роста), лабораторно-инструментальные (уровень инсулиноподобного фактора роста-1, костный возраст) показатели, данные СТГ-стимуляционных проб (при наличии), а также заключения профильных специалистов. К признакам соматотропной недостаточности относили снижение темпов роста более чем на 2 SDS (standard deviation score, коэффициент стандартного отклонения) в сочетании хотя бы с одним из следующих параметров: показатель инсулиноподобного фактора роста-1 < -2 SDS (у большинства пациентов, $n = 47$; 85,5 %), дефицит роста < -2 SDS или отставание костного возраста от хронологического более чем на 2 года.

В анализ кумулятивной частоты развития признаков дефицита СТГ включались только пациенты, прошедшие первое эндокринологическое обследование в течение 18 мес от начала лучевой терапии, что позволило корректно определить время появления признаков дефицита СТГ.

Подтвержденным дефицит СТГ считался при наличии положительных результатов СТГ-стимуляционных тестов, проведенных в специализированном учреждении. В случаях отсутствия тестирования диагноз также признавался подтвержденным при наличии характерной клинико-лабораторной картины, заключения эндокринолога и документированного назначения заместительной терапии гормоном роста.

Диагностика гипотиреоза проводилась по результатам регулярного лабораторного скрининга (тиреотропный гормон, свободный Т4). Первичный гипотиреоз диагностировался при устойчивом повышении тиреотропного гормона > 10 мМЕ/л в сочетании с пониженным или нормальным свободным Т4. Субклинический гипотиреоз учитывался при умеренном повышении тиреотропного гормона (5–10 мМЕ/л) при нормальном уровне свободного Т4. Вторичный гипотиреоз определялся при снижении уровня свободного Т4 в сочетании с нормальным или пониженным уровнем тиреотропного гормона. Всем пациентам после КСО проводилась ультразвуковая оценка объема щитовидной железы в динамике.

Вторичный гипокортицизм определялся при уровне базального кортизола < 100 нмоль/л и наличии характерной клинической симптоматики, при значениях базального кортизола 100–500 нмоль/л проводились дополнительные подтверждающие тесты, позволяющие верифицировать диагноз. Пациенты с глюкокортикостероид-индуцированным характером вторичной надпочечниковой недостаточности были исключены из анализа.

Оценка гонадной функции проводилась у пациентов, достигших возраста, соответствующего ожидаемому началу или течению полового созревания, а также у детей с подозрением на преждевременное половое развитие. Анализ включал данные физикального осмотра (оценку стадии полового развития по классификации Tanner), показатели гонадотропинов и половых стероидов, а также заключения врача-эндокринолога. Гипергонадотропный гипогонадизм диагностировался при задержке или остановке пубертата на фоне сниженных уровней половых стероидов и повышенных значений лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Гипогонадотропный гипогонадизм определялся при снижении как гонадотропинов, так и половых гормонов в сочетании с отсутствием признаков пубертата или его прогрессирования. Преждевременное половое развитие устанавливалось при появлении признаков пубертата до 8 лет у девочек и до 9 лет у мальчиков, подтверждалось лабораторными показателями и сопровождалось назначением терапии агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона.

Оценка других отдаленных эффектов терапии

Нейросенсорная тугоухость оценивалась на основании заключений оториноларинголога или сурдолога. В данном исследовании зависимость частоты тугоухости от дозы КСО не анализировалась.

Сколиотическая деформация позвоночника оценивалась на основании медицинской документации и заключений специалистов, участвующих в катamnестическом наблюдении (неврологов, реабилитологов). Ни в одном из задокументированных случаев сколиоза диагноз не был подтвержден ортопедом и не сопровождался рентгенологической верификацией или количественной оценкой степени искривления.

Хроническая нутритивная недостаточность и полинейропатия оценивались на момент последнего наблюдения. Диагноз умеренной или тяжелой степени устанавливался при массе тела ниже -2 SDS от возрастной нормы по данным антропометрии. Полинейропатия диагностировалась на основании заключений невролога при наличии характерных жалоб, данных неврологического осмотра и в ряде случаев результатов электромиографии.

Радиоиндуцированные опухоли

Диагноз устанавливался на основании гистологического подтверждения, а при невозможности биопсии — по типичной рентгенологической картине в сочетании с клинико-радиологической динамикой. В 1 случае для окончательной верификации диагноза потребовалось проведение молекулярно-генетического исследования, включавшего анализ метилирования ДНК.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программной среды R. Количествен-

ные переменные описывались с использованием медианы, категориальные переменные — в виде абсолютных значений и долей (%). Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Изменения частоты нарушений высших психических функций между двумя временными точками (до начала лучевой терапии и на момент последнего наблюдения) оценивались с использованием теста Мак-Немара для парных категориальных данных.

Для анализа временных характеристик развития отдаленных осложнений (дефицит СТГ, гипотиреоз, ототоксичность, сколиоз) использовались кривые кумулятивной частоты событий с учетом конкурирующих рисков. Сравнение подгрупп осуществлялось с использованием теста Грея.

В качестве потенциальных факторов риска рассматривались доза КСО (23,4–24,0 Гр против 35,2–36,0 Гр) и возраст пациента на момент начала лучевой терапии (< 7 и ≥ 7 лет), с учетом известных возраст-зависимых различий в чувствительности развивающихся органов и систем к ионизирующему излучению [8, 14–16].

Результаты

Медиана возраста пациентов на момент начала лучевой терапии составила 8,2 года. Большинство пациентов ($n = 41$; 74,5 %) получили КСО в дозе 23,4 Гр, 14 (25,5 %) — в дозе 35,2 Гр. Медиана наблюдения от начала лучевой терапии составила 3,2 года. Общая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов и отдаленных эффектов терапии

Table 1. Baseline characteristics of patients and long-term treatment effects

Параметр Parameter	Значение Value
Соотношение по полу Sex ratio	1:1
Медиана возраста на момент начала лучевой терапии, годы Median age at the start of radiotherapy, years	8,2 (3,3–16,1)
Доза КСО, n (%): Dose of craniospinal irradiation, n (%):	
23,4 Гр/ Gy	41 (74,5)
35,2 Гр/ Gy	14 (25,5)
Медиана длительности наблюдения от начала лучевой терапии, годы Median follow-up duration from the start of radiotherapy, years	3,2 (1,2–10,9)
Отдаленные эффекты химиолучевой терапии, n (%): Late effects of chemoradiotherapy, n (%):	
нарушения психической деятельности cognitive/psychological impairment	29/30 (96,7)
эндокринные нарушения endocrine disorders	49/55 (89,1)
сколиоз scoliosis	28/55 (50,9)
нейросенсорная тугоухость sensorineural hearing loss	26/55 (47,3)
хроническая нутритивная недостаточность умеренной/тяжелой степени chronic moderate/severe nutritional deficiency	18/55 (32,7)
полинейропатия polyneuropathy	14/55 (25,5)
радиоиндуцированные опухоли radiation-induced tumors	6/144 (4,2)
другие проявления other toxicities	2/55 (3,6)

Наиболее частыми поздними осложнениями были когнитивные нарушения (96,7 %) и эндокринная дисфункция (89,1 %). Реже отмечались сколиоз (50,9 %), нейросенсорная тугоухость (47,3 %), хроническая нутритивная недостаточность (32,7 %) и полинейропатия (25,5 %). Радиоиндуцированные опухоли выявлены у 6 пациентов (4,2 % от всей когорты).

Каждый из 55 пациентов имел как минимум 1 из 6 анализируемых осложнений (за исключением радиоиндуцированных опухолей, которые оценивались в более широкой когорте). Распределение числа осложнений на 1 пациента продемонстрировало выраженную кумуляцию поздних эффектов терапии: 6 осложнений зарегистрировано у 1 (1,8 %) пациента, 5 — у 3 (5,5 %), 4 — у 14 (25,5 %), 3 — у 19 (34,5 %), 2 — у 11 (20,0 %) и 1 — у 7 (12,7 %). Таким образом, у большинства детей отмечалось несколько поздних осложнений.

Нарушения психической деятельности

Анализ когнитивных и иных нарушений психической деятельности был проведен до начала лучевой терапии (после операции) и в ходе последующего наблюдения на основании качественной оценки высших психических функций в соответствии с заключениями медицинских и нейропсихологов, доступной для 30 из 55 пациентов. Медиана времени наблюдения по соответствующим нарушениям составила 2,9 (1,6–5,3) года. Оценка проводилась по бинарному принципу (наличие/отсутствие нарушения) по 13 параметрам, что ограничило возможность количественной характеристики, но позволило выявить общее направление динамики психического функционирования после терапии.

У 29/30 (96,7 %) пациентов в процессе наблюдения были зафиксированы нарушения хотя бы по одному из оцениваемых параметров психической деятельности. В этой подгруппе медианное число нарушенных параметров составило 6 (3–12), что подчеркивает множественный характер когнитивных и поведенческих дефицитов.

Наиболее частыми осложнениями, встречающимися более чем у половины пациентов после окончания терапии, были нарушения нейродинамических параметров психической деятельности ($n = 26$; 86,7 %), внимания ($n = 20$; 66,6 %), снижение психоэмоциональной устойчивости ($n = 19$; 63,3 %), трудности обучения ($n = 18$; 60 %) и нарушения памяти ($n = 17$; 56,7 %).

Статистически значимое увеличение частоты встречаемости нарушений в ходе наблюдения по сравнению с постоперационной оценкой было выявлено по 2 параметрам: нарушение памяти ($p = 0,01$) и трудности обучения ($p = 0,027$) (рис. 2). По другим параметрам отмечались разнонаправленные изменения, однако различия не достигали статистической значимости. Анализ зависимости появления осложнений от дозы КСО не проводился в связи с малым числом пациентов, получавших 36 Гр ($n = 4$). Сравнение по возрастным группам (< 7 и ≥ 7 лет) не выявило статистически значимых различий ни по одному из параметров.

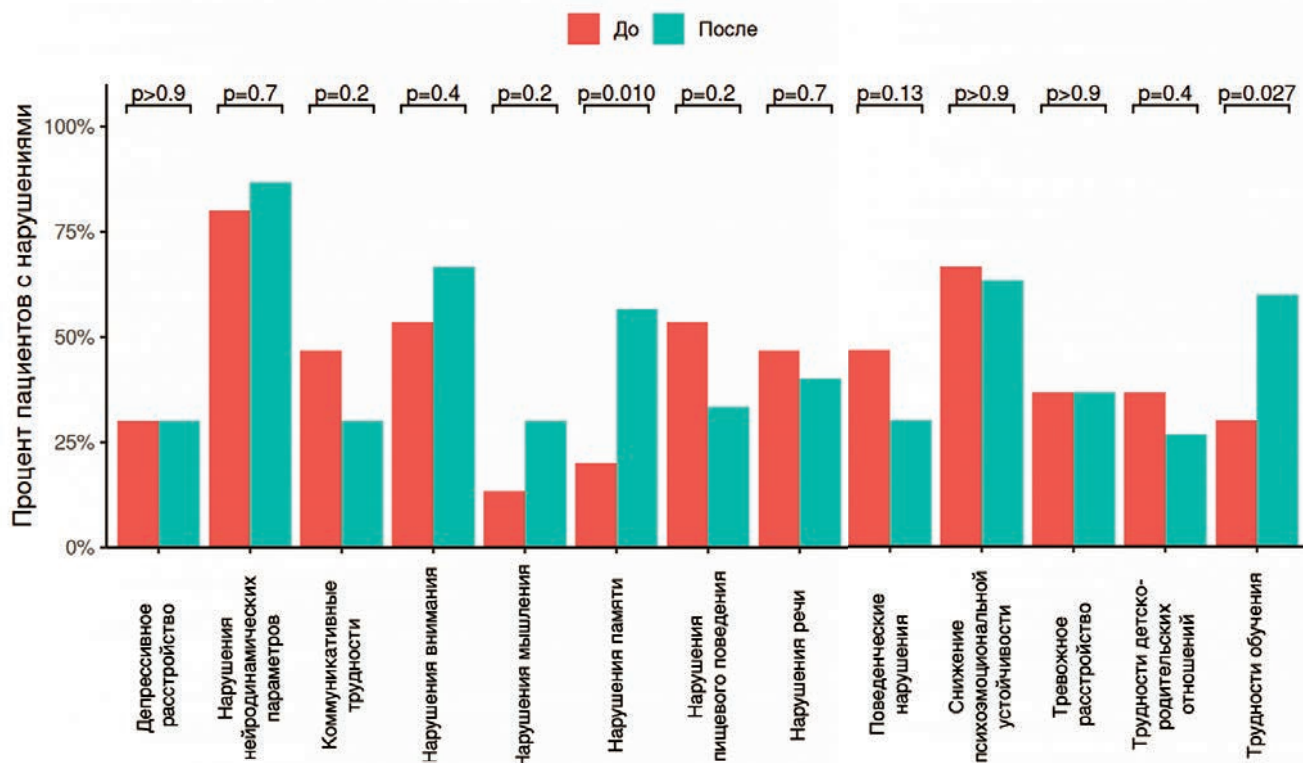


Рис. 2. Частота нарушений параметров высших психических функций у пациентов до начала лучевой терапии и после окончания комбинированного лечения (n = 30). Представлены параметры с указанием доли пациентов с нарушениями и показателем статистической значимости (тест Мак-Немара)

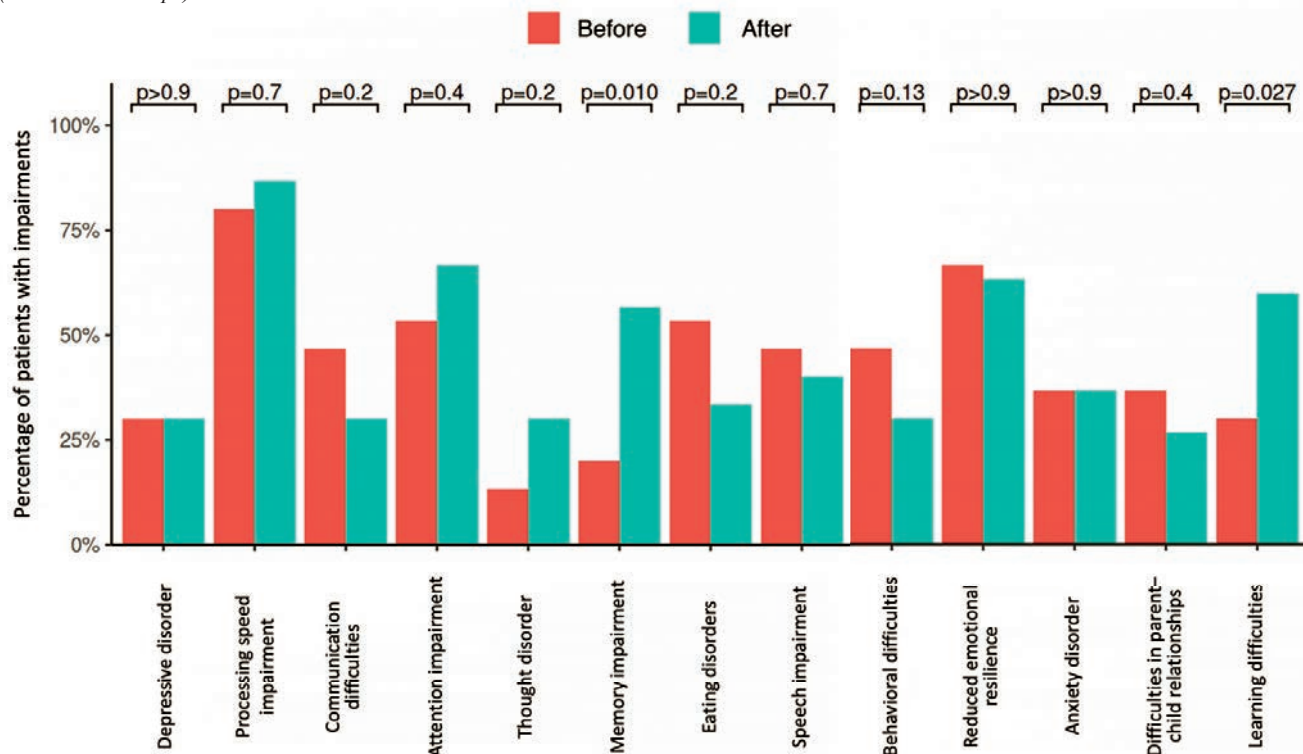


Fig. 2. Frequency of impairments in higher cognitive function parameters in patients before radiotherapy and after completion of combined treatment (n = 30). The figure shows the proportion of patients with abnormalities and the corresponding statistical significance (McNemar test)

Эндокринные нарушения

Эндокринные нарушения являлись одними из наиболее частых отдаленных последствий терапии в исследуемой когорте. Хотя бы 1 нарушение эндокринной функции было выявлено у 49 (89,1 %) пациентов. У большинства пациентов (72,7 %) отмечено 2 эндокринных осложнения и более, у трети пациен-

тов — 3 и более. Все 4 типа исследуемых эндокринопатий были зарегистрированы у 3 (5,5 %) пациентов.

Наиболее часто наблюдались дефицит СТГ и гипотиреоз, зарегистрированные у 70,1 % и 69,1 % пациентов соответственно. Частота вторичного гипокортицизма составила 21,8 %, нарушений гонадной функции — 16,4 %.

Медиана длительности наблюдения по контролю эндокринологических осложнений составила 3,2 (1,1–10,9) года.

Частота и структура выявленных эндокринопатий представлены на рис. 3.

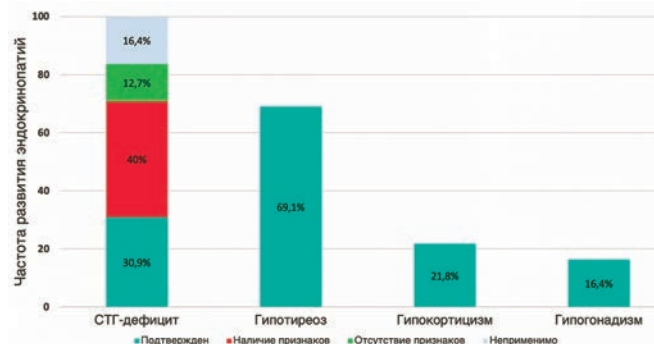


Рис. 3. Частота и структура эндокринной дисфункции у пациентов с МБ группы стандартного риска ($n = 55$)

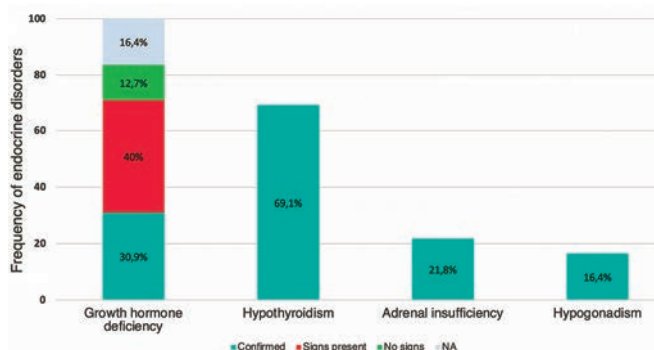


Fig. 3. Frequency and pattern of endocrine dysfunction in patients with standard-risk medulloblastoma ($n = 55$)

Соматотропная недостаточность

У 39 (70,1 %) пациентов были зарегистрированы клиничко-лабораторные признаки дефицита СТГ. Из 16 пациентов, не имевших признаков дефицита СТГ, у 8 (14,5 %) на момент первой оценки завершился пубертатный рост, что исключало возможность клинической оценки этого параметра, в 1 случае оценка была невозможна из-за отсутствия клиничко-лабораторных данных. У оставшихся 7 (12,7 %) пациентов признаки дефицита СТГ не были выявлены при наличии возможности их оценки.

Из 39 пациентов с признаками дефицита СТГ диагноз был подтвержден у 17 (43,6 %), а заместительная терапия гормоном роста была начата у 13 (33,3 %) из них.

Для анализа кумулятивной частоты событий, связанных с дефицитом СТГ, были исключены пациенты с поздним первичным наблюдением (> 18 мес от начала лучевой терапии, $n = 16$; 29,1 %), поскольку в этих случаях было невозможно достоверно определить время появления симптомов. Трехлетняя кумулятивная частота развития признаков дефицита СТГ составила 82 % (95 % доверительный интервал 58–92), медиана времени до их появления – 1,7 года от начала лучевой терапии (рис. 4а).

При анализе кумулятивной частоты развития признаков дефицита СТГ в зависимости от дозы лучевой терапии было показано, что при более высокой дозе (36 Гр) признаки дефицита СТГ возникали статистически значимо раньше ($p = 0,041$), общая частота осложнения была сопоставимой (рис. 4з). Так, медиана времени до развития дефицита СТГ у пациентов, получивших КСО в дозе 24 Гр, составила 2,1 года, а при дозе 36 Гр – 1,6 года. Возраст на момент начала лучевой терапии не оказывал значимого влияния на сроки развития признаков дефицита СТГ (рис. 4д).

Медиана времени от начала лучевой терапии до первого обследования по СТГ-дефициту составила 1,4 (0,4–4,8) года. Для оценки задержки в постановке диагноза использованы данные 26 пациентов из группы раннего наблюдения (< 18 мес от начала лучевой терапии), у которых были выявлены признаки дефицита СТГ. Медиана времени от появления клиничко-лабораторных признаков до подтверждения соматотропной недостаточности составила 1,5 года (рис. 4б), медиана времени от подтверждения диагноза до начала терапии гормоном роста – 1,5 мес (рис. 4в).

Другие эндокринопатии

Гипотиреоз развился у 38 (69,1 %) пациентов: в 24 (43,6 %) случаях диагностирован первичный, в 14 (25,5 %) – центральный гипотиреоз. Медиана времени до развития гипотиреоза составила 2,1 года от начала лучевой терапии (рис. 5а). Отмечалась тенденция к более ранней манифестации гипотиреоза у пациентов, получивших КСО в дозе 36 Гр по сравнению с 24 Гр (медиана – 1,9 и 2,4 года соответственно; $p = 0,057$) (рис. 5з). Во всех случаях гипотиреоз был выявлен при рутинном лабораторном скрининге без выраженной клинической симптоматики. Большинство пациентов ($n = 35$; 92,1 %) начали заместительную терапию левотироксином в течение первого месяца после постановки диагноза.

Вторичный гипокортицизм был зафиксирован у 12 (21,8 %) пациентов. Медиана времени до манифестации не была достигнута в пределах срока наблюдения (рис. 5б). Различий в зависимости от дозы КСО (рис. 5д) и возраста на момент начала терапии (рис. 5з) не отмечено. Во всех случаях своевременно была начата заместительная терапия глюкокортикоидами.

Нарушения гонадной функции выявлены у 9 (16,4 %) пациентов: гипергонадотропный гипогонадизм – у 5 (9,1 %), гипогонадотропный гипогонадизм – у 3 (5,5 %), преждевременное половое развитие – у 1 (1,8 %). При дозе КСО 36 Гр 3-летняя кумулятивная частота этих нарушений составила 44 %, при дозе 24 Гр – 3,1 % ($p = 0,004$) (рис. 5е). Возраст на момент начала лучевой терапии статистически значимо не влиял на риск развития нарушений (рис. 5и). Среди пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом все были женского пола (возраст на момент начала КСО – 6,3–9,0 года) с манифестаци-

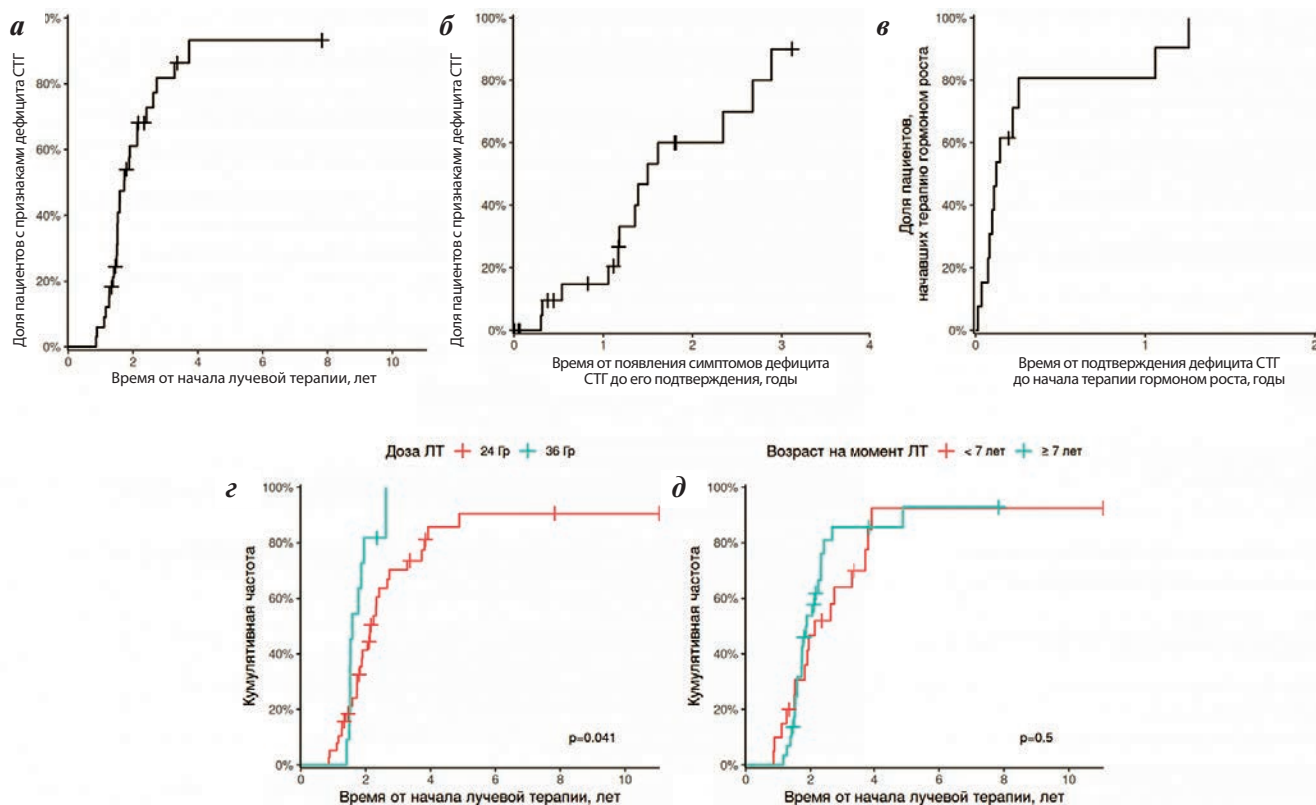


Рис. 4. Кумулятивная частота событий, связанных с дефицитом СТГ (исключены пациенты с поздним первичным наблюдением): а – развития признаков дефицита СТГ ($n = 39$); б – подтвержденного дефицита СТГ среди пациентов с наличием его признаков ($n = 26$); в – начала терапии гормоном роста у пациентов с подтвержденным дефицитом СТГ ($n = 14$); г – развития признаков дефицита СТГ в зависимости от дозы лучевой терапии ($n = 39$); д – развития признаков дефицита СТГ в зависимости от возраста начала лучевой терапии ($n = 39$)

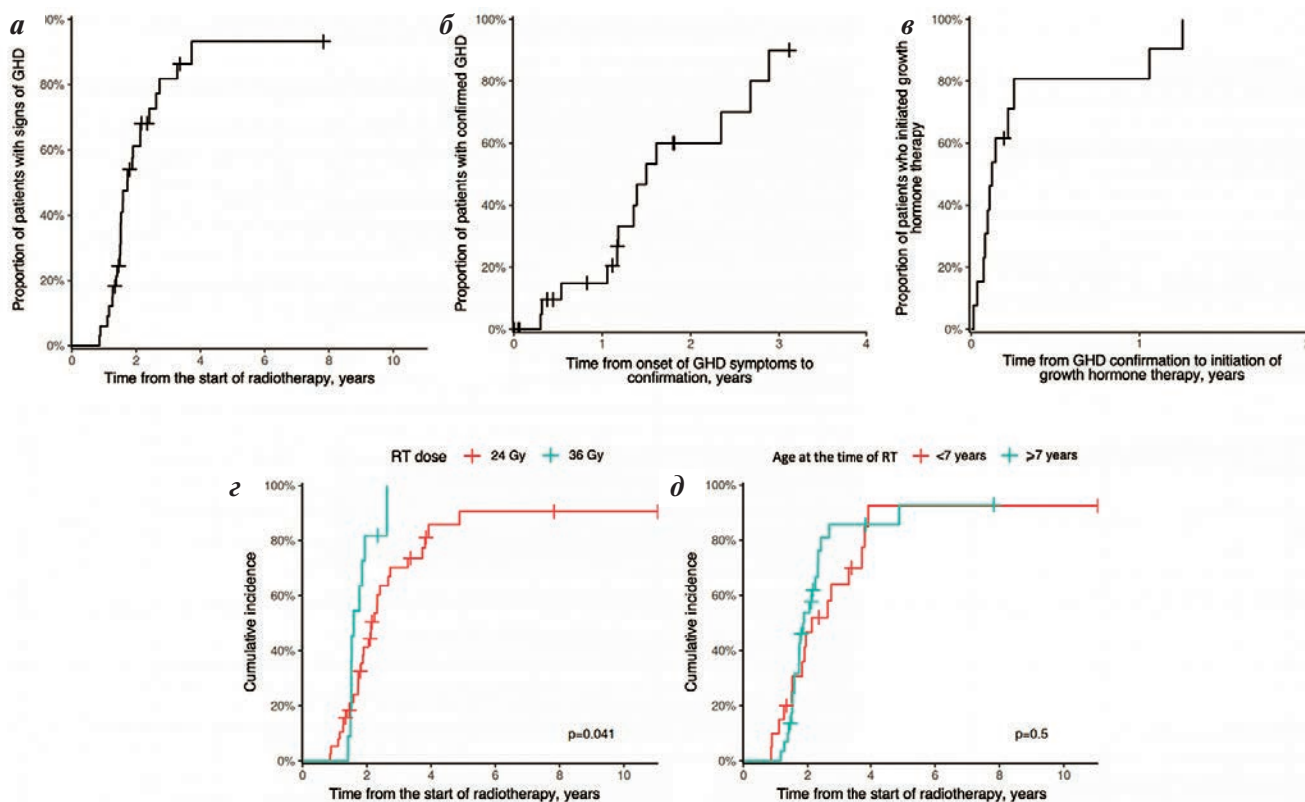


Fig. 4. Cumulative incidence of growth hormone deficiency (GHD)-related events (patients with late initial follow-up excluded): а – of GHD signs ($n = 39$); б – of confirmed GHD among patients presenting with GHD signs ($n = 26$); в – of initiation of growth hormone therapy among patients with confirmed GHD ($n = 14$); г – of GHD signs according to craniospinal irradiation dose ($n = 39$); д – of GHD signs according to age at the start of radiotherapy ($n = 39$)

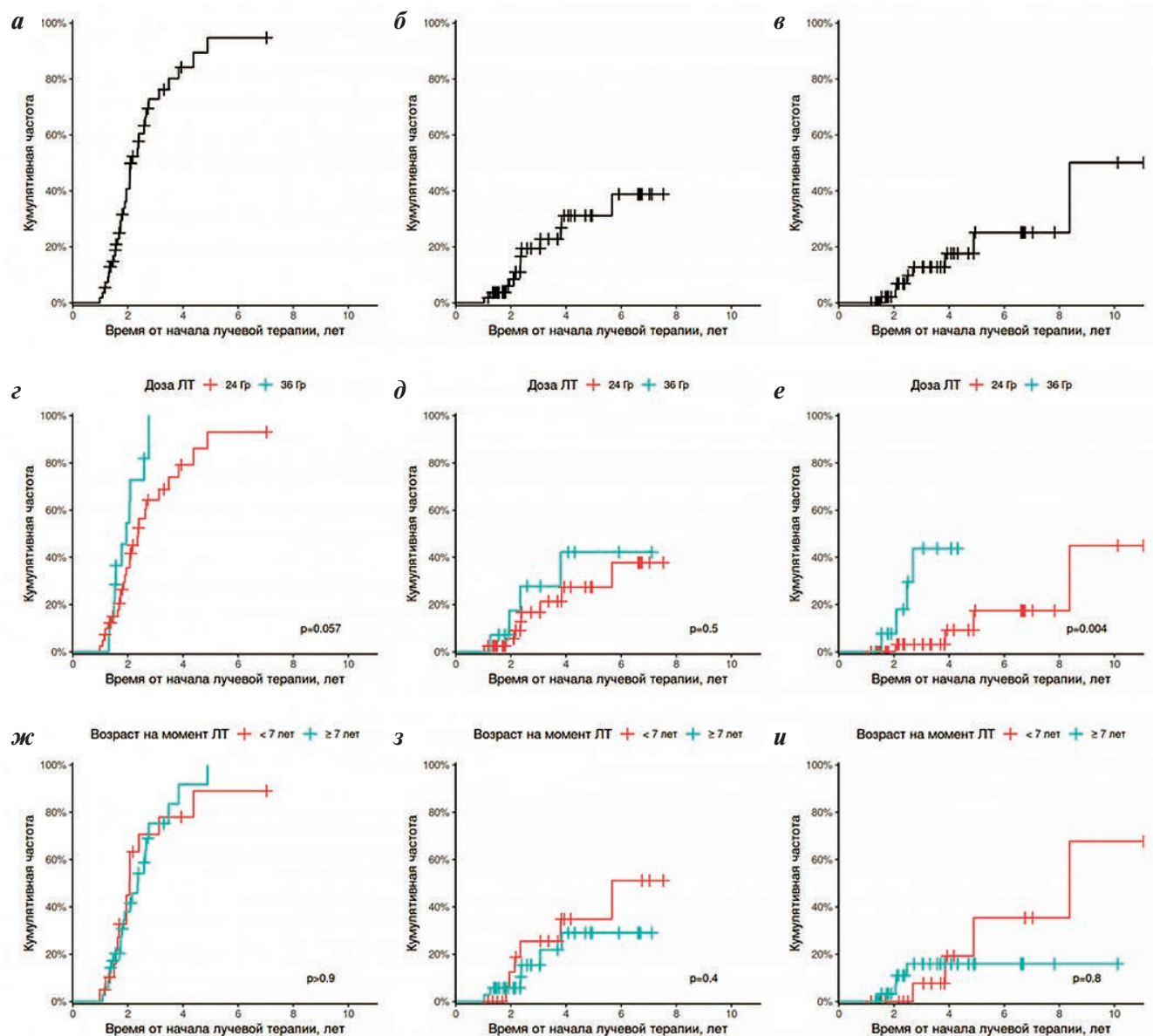


Рис. 5. Кумулятивная частота развития других эндокринопатий: а – гипотиреоза ($n = 55$); б – гипокортицизма ($n = 55$); в – нарушений гонадной функции ($n = 55$); г–е – гипотиреоза (г), гипокортицизма (д) и гонадной функции (е) в зависимости от дозы лучевой терапии; ж–и – гипотиреоза (ж), гипокортицизма (з) и гонадной функции (и) в зависимости от возраста начала лучевой терапии

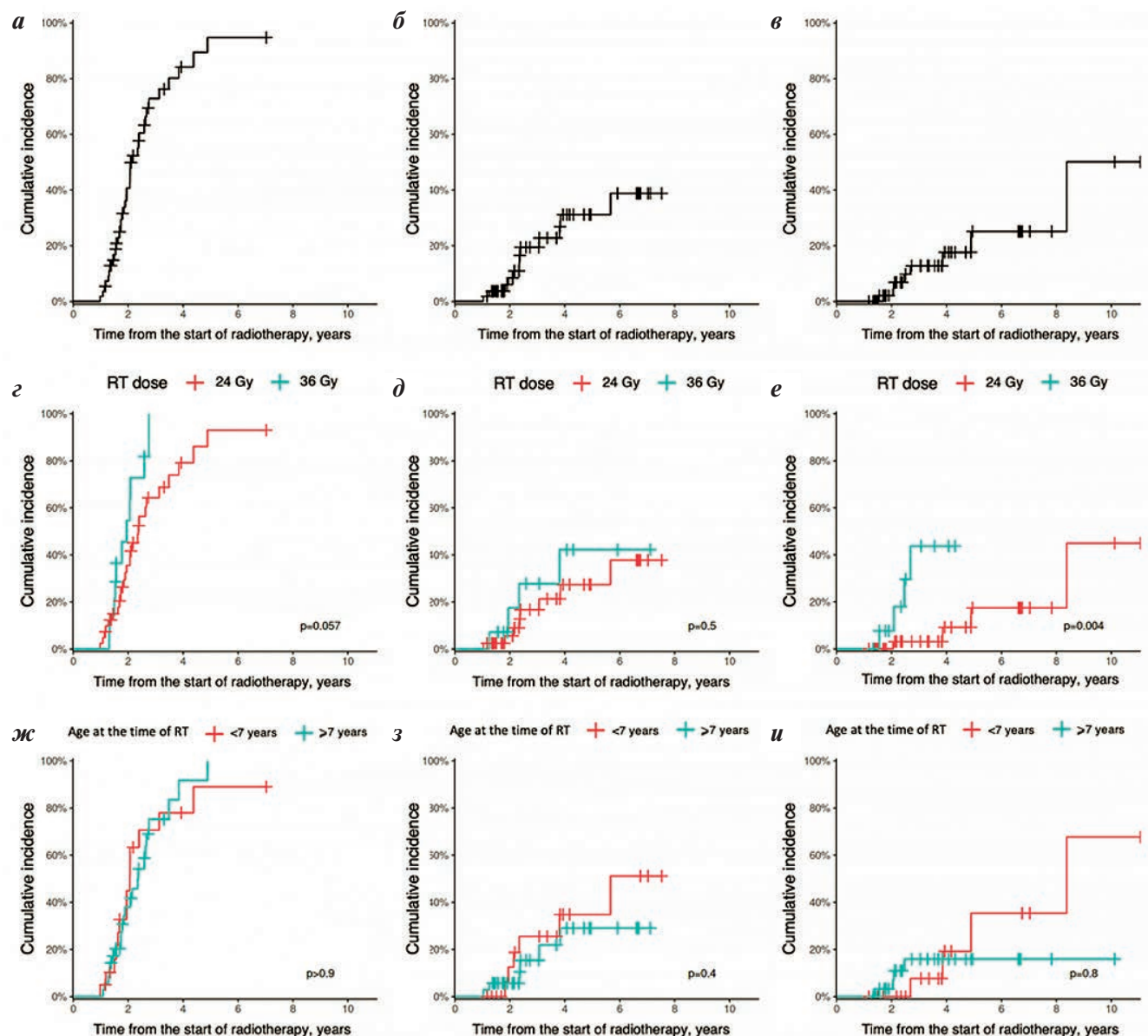


Fig. 5. Cumulative incidence of other endocrinopathies: а – of hypothyroidism (n = 55); б – of hypocortisolism (n = 55); в – of gonadal dysfunction (n = 55); з–е – of hypothyroidism (z), hypocortisolism (д), and gonadal dysfunction (e) according to craniospinal irradiation dose; ж–и – of hypothyroidism (ж), hypocortisolism (з), and gonadal dysfunction (и) according to age at the start of radiotherapy

ей в сроки от 2,3 до 8,3 года от окончания облучения. Гипогонадотропный гипогонадизм диагностирован у 2 девочек и 1 мальчика через 1,2–1,9 года от начала лучевой терапии. Преждевременное половое развитие отмечено у 1 девочки после КСО в дозе 36 Гр, назначенная терапия трипторелином.

Другие отдаленные эффекты химиолучевой терапии

Нейросенсорная тугоухость была выявлена у 26/55 (47,3 %) пациентов, при этом в 7 (12,7 %) случаях ототоксичность соответствовала II–III степени. Трехлетняя кумулятивная частота развития ототоксичности составила 42 % (95 % доверительный интервал 25–55), медиана времени до диагностики – 3,5 года от начала лучевой терапии (рис. 6а). Анализ зависимости данного осложнения от дозы КСО не проводился в связи с определяющей ролью кумулятивной дозы цисплатина в развитии ототоксичности. Влияние возраста начала лучевой терапии на сроки развития ототоксичности не было статистически значимым (рис. 6в).

Сколиоз был зафиксирован у 28 (50,9 %) пациентов, медиана времени до его выявления составила 3,9 года (рис. 6б). У пациентов младше 7 лет сколиоз манифестировал значимо позже (медиана – 7 лет), чем у тех, кто начал лечение в более старшем возрасте (медиана – 2,3 года; $p = 0,021$) (рис. 6д). Частота развития сколиоза значимо не различалась в зависимости от дозы лучевой терапии (рис. 6г).

На момент последнего наблюдения у 18 (32,7 %) пациентов сохранялись признаки хронической нутри-

тивной недостаточности умеренной и тяжелой степени. У 14 (25,5 %) пациентов были зарегистрированы симптомы полинейропатии, в ряде случаев требовавшие назначения симптоматической и патогенетической терапии. Кроме того, у 2 (3,6 %) пациентов наблюдались редкие, но клинически значимые отдаленные эффекты, предположительно связанные с лучевой терапией: катаракта ($n = 1$) и легочный фиброз ($n = 1$).

Вторичные опухоли

Вторичные опухоли были выявлены у 6/144 (4,2 %) пациентов. Кумулятивная частота их развития через 6 лет после начала терапии составила 4,7 % (95 % доверительный интервал 1,5–11,0) (рис. 7а). В структуре вторичных новообразований преобладали диффузные глиомы высокой степени злокачественности (ГВЦ3), выявленные у 3 пациентов (рис. 7б–г, е–з). Также среди вторичных новообразований ЦНС были диагностированы десмоидный фиброматоз твердой мозговой оболочки (рис. 7д, и) и менинготелиальная менигиома, степень злокачественности I, соответствующие критериям радиоиндуцированных опухолей. В 1 случае выявлен папиллярный рак щитовидной железы (T1aN1M0). Диагнозы были подтверждены морфологически в 5/6 случаях, у 1 пациента с диффузной ГВЦ3 диагноз был установлен на основании рентгенологической картины и типичного клинического течения.

Основная клиническая информация по пациентам с радиоиндуцированными опухолями представлена в табл. 2.

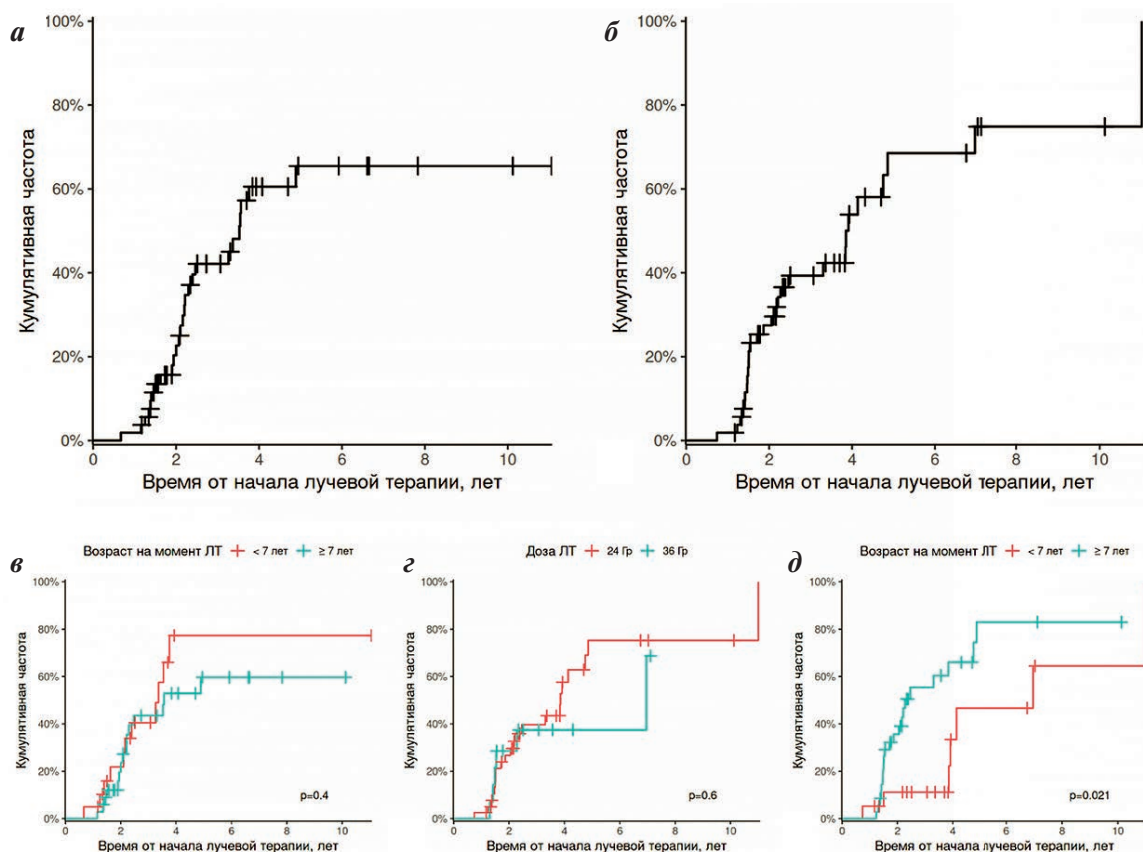


Рис. 6. Кумулятивная частота развития других отдаленных токсических эффектов химиолучевой терапии: а – ототоксичности ($n = 55$); б – сколиоза ($n = 55$); в – ототоксичности в зависимости от возраста начала лучевой терапии; г, д – сколиоза в зависимости от дозы (г) и возраста начала (д) лучевой терапии

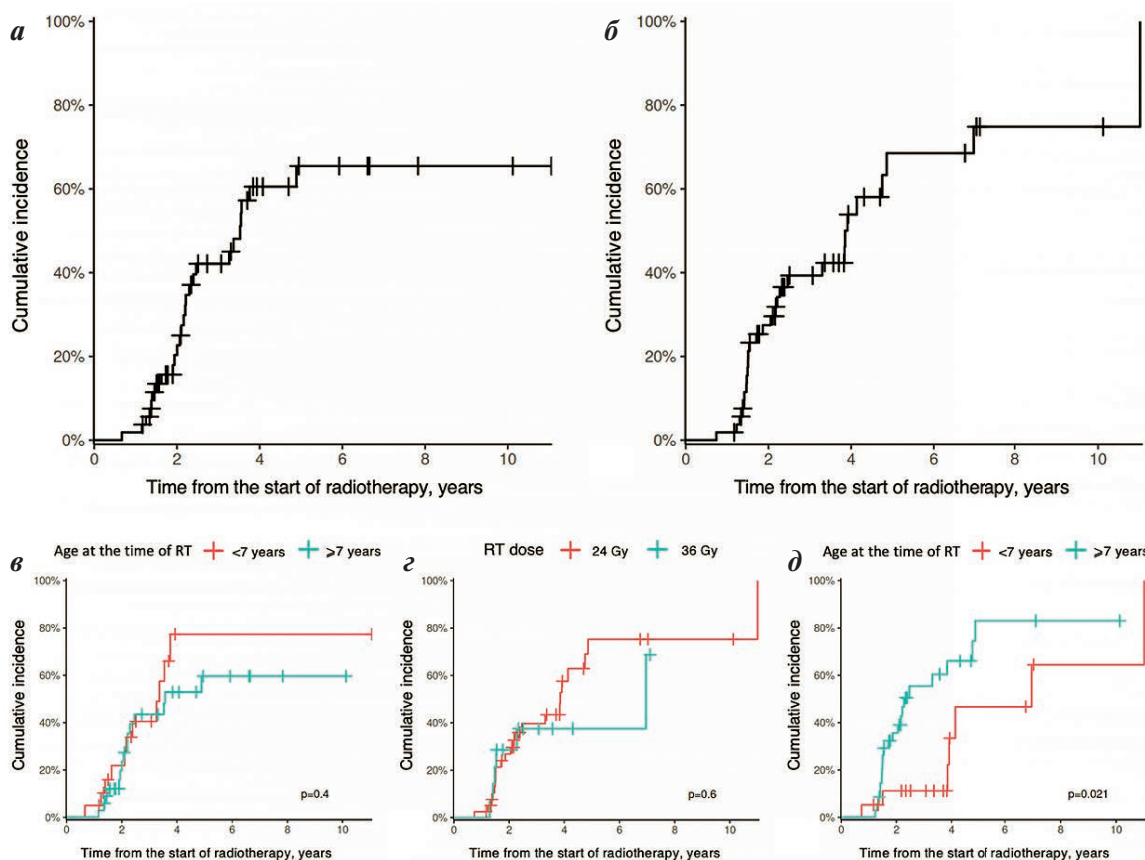


Fig. 6. Cumulative incidence of other long-term toxic effects of chemoradiotherapy: *a* – of ototoxicity ($n = 55$); *б* – of scoliosis ($n = 55$); *в* – of ototoxicity according to age at the start of radiotherapy; *г*, *д* – of scoliosis according to craniospinal irradiation dose (*г*) and age at the start of radiotherapy (*д*)

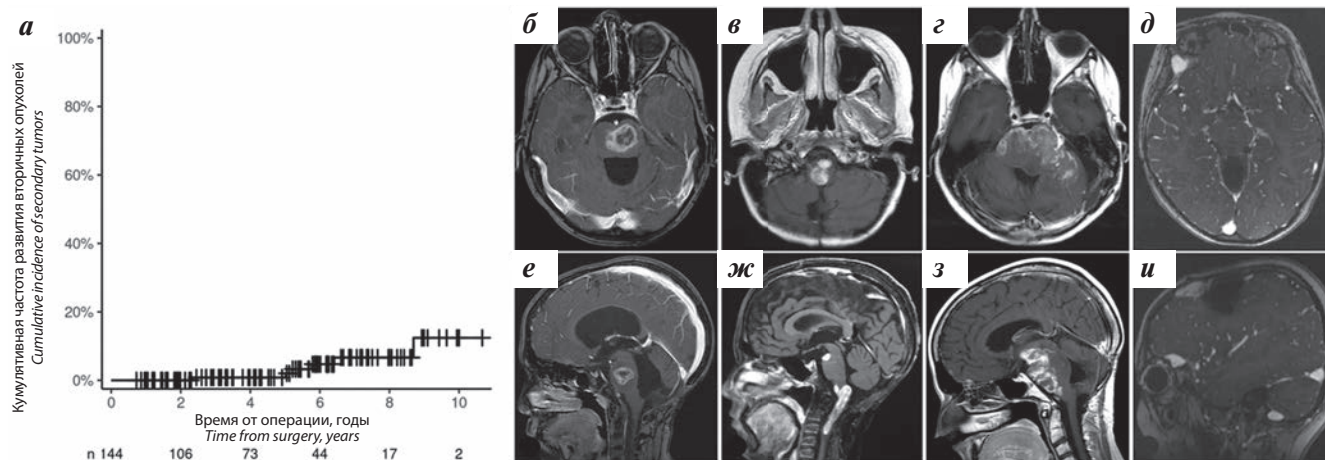


Рис. 7. Вторичные опухоли у пациентов с МБ группы стандартного риска ($n = 144$): *a* – кумулятивная частота развития вторичных опухолей; *б–и* – магнитно-резонансные томограммы (T1-взвешенные изображения с контрастным усилением, аксиальная и фронтальная проекции) пациентов с вторичными опухолями ЦНС: *б*, *е* – пациент № 1 (ГВЦЗ ствола головного мозга); *в*, *ж* – пациент № 2 (ГВЦЗ шейного отдела спинного мозга и ствола головного мозга); *г*, *з* – пациент № 3 (диффузная ГВЦЗ ствола головного мозга); *д*, *и* – пациент № 4 (десмоидный фиброматоз твердой мозговой оболочки)

Fig. 7. Secondary tumors in patients with standard-risk medulloblastoma ($n = 144$): *a* – cumulative incidence of secondary tumors; *б–и* – MRI scans (T1-weighted images with contrast enhancement, axial and coronal views) of patients with secondary CNS tumors: *б*, *е* – patient No. 1 (diffuse intrinsic brainstem glioma); *в*, *ж* – patient No. 2 (diffuse midline glioma of the cervical spinal cord and brainstem); *г*, *з* – patient No. 3 (diffuse intrinsic brainstem glioma); *д*, *и* – patient No. 4 (desmoid fibromatosis of the dura mater)

Таблица 2. Основная клиническая информация по пациентам с радиоиндуцированными опухолями
Table 2. Key clinical information for patients with radiation-induced tumors

Пациент Patient	Возраст на момент начала лучевой терапии, годы Age at the start of radiotherapy, years	Пол Sex	Молекулярно- генетическая подгруппа Molecular subgroup	Доза КСО, Гр Craniospinal irradiation dose, Gy	Время до второй опухоли, годы Time to second tumor, years	Гистологический тип Histology	Локализация Localization	Операции и терапия Surgery and therapy	Статус Outcome	Длительность наблюдения, годы Follow-up duration, years
№ 1	3,8	Женский Female	3	23,4	5,2	Диффузная ГВСЗ Diffuse high grade glioma	Ствол головного мозга Brainstem	Биопсия, локальная лучевая терапия Biopsy, local radiotherapy	Умер Dead	0,8
№ 2	6,8	Мужской Male	SHH	23,4	6,4	Диффузная ГВСЗ Diffuse high grade glioma	Шейный отдел спинного мозга + ствол головного мозга Cervical spinal cord + brainstem	Локальная лучевая терапия, темозоломид Local radiotherapy, temozolomide	Умер Dead	0,9
№ 3	7,5	Мужской Male	NA	23,4	8,7	Диффузная ГСЗ Diffuse high grade glioma	Ствол головного мозга Brainstem	Биопсия, TEMIRI, бевацизумаб Biopsy, TEMIRI, bevacizumab	Умер Dead	0,7
№ 4	6,2	Мужской Male	WNT	35,2	2,4	Десмоидный фиброматоз Desmoid-type fibromatosis	Твердая мозговая оболочка (правые теменно-височная и лобная области, левая теменно- затылочная область) Dura mater (right parieto-temporal and frontal regions, left parieto-occipital region)	Биопсия Biopsy	Жив Alive	2,5
№ 5	5,3	Мужской Male	NA	23,4	5,0	Менингиома, степень злокачественности I Meningioma, grade I	Теменная область Parietal region	Тотальная резекция опухоли Gross total resection	Жив Alive	0,3
№ 6	7,0	Женский Female	WNT	23,4	5,8	Папиллярный рак щитовидной железы Papillary thyroid carcinoma	Щитовидная железа Thyroid gland	Тиреоидэктомия + лимфодиссекция, радиойодтерапия Thyroidectomy + lymph node dissection, radioiodine therapy	Жив Alive	2,9

Обсуждение

Лучевая терапия, оставаясь крайне важным элементом лечения МБ, представляет собой один из наиболее агрессивных и токсичных методов в детской онкологии. Тем не менее отказ от ее применения у пациентов с МБ группы стандартного риска невозможен: попытка исключить КСО у пациентов с наиболее благоприятной молекулярной подгруппой WNT сопровождалась неприемлемым ростом числа рецидивов и привела к досрочному закрытию исследования [17]. При этом прогноз при рецидиве МБ остается крайне неблагоприятным [18], в связи с чем любые стратегии деэскалации терапии должны основываться исключительно на надежных прогностических критериях и результатах проспективных исследований.

Когнитивные нарушения, связанные с терапией МБ, остаются клинически значимой проблемой. Ведущим фактором их формирования является КСО [2, 19]. В нашем исследовании статистически значимое ухудшение было отмечено в доменах «память» и «способность к обучению», что согласуется с данными, указывающими на преимущественное снижение памяти, скорости обработки информации и внимания [2, 7, 20, 21]. Несмотря на установленную дозозависимость, значимые когнитивные нарушения наблюдаются и при применении стандартной дозы КСО (23,4 Гр) [20, 22]. Аналогичные наблюдения демонстрируют выраженное влияние когнитивных нарушений на способность к обучению и качество жизни пациентов [20, 21].

При анализе когнитивных нарушений у пациентов с МБ важно учитывать их многофакторную природу. В ряде случаев изменения высших психических функций выявляются еще до начала лучевой терапии, что отражает влияние самой опухоли, гидроцефалии и перенесенного нейрохирургического вмешательства [19]. Ранее было показано, что хирургия в области задней черепной ямки, осложненная, в частности, синдромом мозжечкового мутизма, ассоциируется с выраженными и стойкими нарушениями когнитивных функций, поведения и трудностями адаптации [23]. Дополнительным фактором риска выступают нейроанатомические особенности поражения мозжечка, что подтверждается исследованиями, выявившими ассоциации мозжечковых повреждений с нарушениями внимания, памяти и исполнительных функций [2, 24, 25].

Полученные данные подчеркивают необходимость стандартизированного нейропсихологического мониторинга с использованием валидированных шкал, проведения обследований в фиксированные временные интервалы и включения пациентов в программы психологической реабилитации [2, 20]. Пилотные исследования демонстрируют эффективность нейропсихологических интервенций в отношении памяти, внимания, зрительно-пространственных функций и моторики [26]. В нашем исследовании ухудшение в первую очередь затрагивало память и учебные навы-

ки, что позволяет рассматривать именно эти сферы когнитивного функционирования как наиболее уязвимые и требующие прицельного наблюдения и поддержки.

Эндокринные нарушения относятся к одним из самых частых отдаленных последствий терапии у пациентов с МБ группы стандартного риска, при этом нередко формируется сочетанное поражение нескольких осей гипоталамо-гипофизарной системы. В нашей когорте наиболее часто выявлялись дефицит СТГ и гипотиреоз, тогда как нарушения полового развития и гипокортицизм встречались реже. Схожие результаты были продемонстрированы в крупных международных исследованиях: соматотропная недостаточность после лечения МБ отмечена примерно у 70–80 % пациентов, гипотиреоз – почти у половины, а гипогонадизм – у трети [6, 9, 27]. Fraser et al. (2022) также подтверждают, что даже при современных методах радиотерапии риск гипофизарной недостаточности остается высоким, при этом наиболее уязвимыми оказываются соматотропная и тиреоидная оси [11].

Наибольшим фактором риска развития эндокринных осложнений остается КСО. Хотя в литературе описан дозозависимый характер эндокринных нарушений, в нашем исследовании выявлены иные особенности динамики: при дозе 35,2 Гр соматотропная недостаточность, гипотиреоз и нарушения полового развития возникали статистически значимо раньше, чем при дозе 23,4 Гр, однако их кумулятивная частота в долгосрочной перспективе оказалась сопоставимой. Таким образом, наши наблюдения подтверждают, что эндокринная дисфункция развивается у большинства пациентов с МБ даже при использовании стандартной дозы КСО (23,4 Гр), которая исторически рассматривалась как вариант деэскалации терапии. В ряде исследований также показано, что младший возраст на момент терапии повышает риск эндокринных расстройств, однако в нашей когорте эта закономерность не подтвердилась [28].

Несмотря на то, что эндокринная дисфункция является предсказуемым и хорошо описанным осложнением терапии МБ, в нашей когорте нередко отмечались ее гиподиагностика и значимая задержка в постановке диагноза. Так, признаки соматотропной недостаточности регистрировались примерно у 70 % пациентов, однако диагноз был подтвержден стимуляционными пробами менее чем в половине случаев, а заместительная терапия гормоном роста была инициирована лишь в трети случаев. При этом медиана времени от появления клинических признаков до подтверждения диагноза составила около 1,5 года. У ряда пациентов отсутствовали исходные результаты эндокринологического скрининга, что также затрудняло оценку динамики. Эти результаты подчеркивают необходимость систематического эндокринологического контроля в рамках долгосрочного наблюдения. Международные рекомендации (PanCare, IGHG, COG) указывают на важность регулярной оценки гипоталамо-гипофизарных и периферических эндо-

кринных осей, начиная с первого года после завершения терапии [10, 29]. Наши данные указывают на то, что задержка диагностики эндокринных осложнений остается серьезной проблемой. Своевременное выявление соматотропной недостаточности, гипотиреоза и нарушений половой функции является необходимым условием для формирования индивидуальных программ заместительной терапии, обеспечивающих ее безопасность и эффективность и способствующих улучшению качества жизни пациентов.

Своевременная заместительная терапия гормоном роста является важным элементом реабилитации пациентов с соматотропной недостаточностью. Ранее высказывались опасения относительно ее потенциальной онкологической небезопасности, однако консенсусная работа Boguszewski et al. показала, что применение рекомбинантного гормона роста у пациентов не связано с повышенным риском рецидива, вторичных неоплазий или смертности от рака [12]. Назначение терапии при верифицированном дефиците гормона роста может рассматриваться спустя 1 год после завершения лечения онкологического заболевания. У детей, переживших онкологическое заболевание в раннем возрасте, с хроническим статусом стабилизации заболевания целесообразность лечения гормоном роста и сроки его начала должны быть обсуждены с онкологом [30].

Ототоксичность также является одним из наиболее значимых осложнений терапии МБ, существенно влияя на качество жизни, когнитивное развитие и обучение. Как показано в многочисленных исследованиях, ее риск определяется в первую очередь кумулятивной дозой цисплатина, тогда как роль КСО остается вторичной и связана главным образом с дозой нагрузкой на структуры внутреннего уха. В нашей когорте частота клинически значимой тугоухости оказалась ниже, чем в исследовании HIT-SIOP-PNET4, где тяжелая потеря слуха регистрировалась примерно у трети пациентов [31]. Различия, вероятно, в большей степени связаны с особенностями аудиологического мониторинга в реальной клинической практике, который нередко проводится нерегулярно и не охватывает всех пациентов, что подчеркивает необходимость его стандартизации.

Перспективным направлением профилактики ототоксичности остаются фармакологические методы: в рандомизированном исследовании COG натрия тиосульфат почти вдвое снижал частоту цисплатин-индуцированной тугоухости [32]. Таким образом, высокая частота и клиническая значимость ототоксичности требуют стандартизации аудиологического мониторинга, оптимизации дозовых нагрузок на структуры внутреннего уха и внедрения фармакологических методов профилактики.

Сколиоз является частым поздним осложнением терапии МБ, формирующимся спустя годы после завершения лечения. В исследовании Paulino et al. 15-летняя кумулятивная частота развития сколиоза

достигала ~35 %, с наибольшим риском при дозе КСО ≥ 34 Гр и у пациентов с неврологическим дефицитом [33]. В нашей когорте частота диагностики сколиоза оказалась еще выше, однако диагноз ставился клинически, без систематического ортопедического наблюдения и инструментального подтверждения. Это может приводить как к недооценке легких форм деформации, так и к гипердиагностике, что снижает эффективность реабилитации, поскольку выбор тактики требует объективной оценки степени деформации позвоночника.

Сколиоз является мультифакторным осложнением: его развитие связано не только с нарушением роста тел позвонков вследствие облучения, но и с неврологическим дефицитом, мышечной слабостью и длительной иммобилизацией. В нашей когорте у пациентов младшего возраста деформация манифестировала значительно позже, что подчеркивает необходимость длительного мониторинга данного осложнения. Современные данные указывают на то, что протонное КСО с щадящим воздействием на тела позвонков (vertebral-body-sparing) способна снижать риск развития деформации [34]. Включение ортопедического мониторинга в долгосрочные программы наблюдения за выжившими детьми с МБ соответствует международным рекомендациям (PanCareFollowUp) и позволяет своевременно выявлять пациентов, нуждающихся в реабилитационных и хирургических вмешательствах.

Помимо наиболее изученных когнитивных, эндокринных и сенсорных нарушений у части пациентов отмечаются менее специфические, но клинически значимые осложнения. В нашей когорте признаки нутритивной недостаточности сохранялись у трети пациентов на момент последнего наблюдения, а симптомы полинейропатии — у четверти. Эти данные согласуются с литературой, где подчеркиваются быстрое ухудшение нутритивного статуса во время терапии и стойкость сенсомоторных нарушений, ассоциированных с цисплатином и винкристином [35]. В единичных случаях были выявлены катаракта и легочный фиброз, что подтверждает необходимость длительного и комплексного наблюдения за пациентами после лечения МБ, включающего мониторинг не только наиболее распространенных эффектов терапии, но и органов и тканей, потенциально подверженных радиационному и химиотерапевтическому повреждению.

Хотя вторичные опухоли развиваются у относительно небольшой доли пациентов (обычно у 3–6 % в течение 10 лет), именно они представляют собой наиболее серьезное отдаленное осложнение терапии МБ [5, 36]. В нашей когорте их частота оказалась сопоставимой с опубликованными данными, при этом преобладали опухоли ЦНС, включая радиоиндуцированные диффузные ГВЗ, медиана выживаемости при которых во всех сериях опубликованных наблюдений не превышает 1 год. Герминальные

мутации, ассоциированные с синдромами предрасположенности к опухолевым заболеваниям (синдромы Горлина, Ли–Фраумени, семейного аденоматозного полипоза), у наших пациентов не выявлены, что позволяет рассматривать эти случаи как радиоиндуцированные. Все выше изложенное подчеркивает необходимость длительного онкологического наблюдения, включающего в обязательном порядке регулярное проведение магнитно-резонансной томографии ЦНС и скрининг щитовидной железы.

Заключение

Химиолучевая терапия пациентов с МБ группы стандартного риска неизбежно сопровождается развитием спектра отдаленных осложнений, включающих когнитивные, эндокринные, ототоксические, ортопедические и другие нарушения. Большинство этих состояний, несмотря на их выраженность, могут быть своевременно выявлены и эффективно контролироваться, что позволяет предотвратить значимое снижение качества жизни пациентов.

Основными целями терапии МБ должны оставаться достижение излечения и предотвращение рецидива заболевания, который в большинстве случаев имеет фатальное течение. Неоправданная деэскалация лечения, не подкрепленная надежными прогностическими маркерами и результатами проспективных исследований, недопустима и может привести к ухудшению результатов лечения. При этом внедрение систематического мониторинга поздних осложнений терапии, использование современных технологий снижения токсичности (включая усовершенствованные методы радиотерапии и фармакопротекцию), а также развитие программ медицинской и психологической реабилитации способны существенно повысить качество жизни выживших пациентов.

Таким образом, профилактика поздних токсических эффектов, своевременное и долгосрочное наблюдение, а также коррекция утраченных или дефицитарных функций должны рассматриваться как неотъемлемая часть ведения пациентов с МБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Coltin H., Pequeno P., Liu N., Tsang D.S., Gupta S., Taylor M.D., Bouffet E., Nathan P.C., Ramaswamy V. The Burden of surviving childhood medulloblastoma: a population-based, matched cohort study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol.* 2023;41(13):2372–81. doi: 10.1200/JCO.22.02466.
- Patel T., Johar P., Kaniseti V., Talacheru S., Avinash V., Das A., Sahu S., Goyal A., Szobody M. W., Sayers T., Gullapalli S., Yallapu M.M., Shaikh M.H., Anand N., Potter-Baker K., Gadad B.S. Long-term neurocognitive and behavioral outcomes in survivors of pediatric brain tumors: a systematic review. *Front Neurosci.* 2025;19:1587059. doi: 10.3389/fnins.2025.1587059.
- Gajjar A., Robinson G.W., Smith K.S., Lin T., Merchant T.E., Chintagumpala M., Mahajan A., Su J., Bouffet E., Bartels U., Schechter T., Hassall T., Robertson T., Nicholls W., Gururangan S., Schroeder K., Sullivan M., Wheeler G., Hansford J.R., Kellie S.J., McCowage G., Cohn R., Fisher M.J., Krasin M.J., Stewart C.F., Broniscer A., Buchhalter I., Tatevossian R.G., Orr B.A., Neale G., Klimo P., Boop F., Srinivasan A., Pfister S.M., Gilbertson R.J., Onar-Thomas A., Ellison D.W., Northcott P.A. Outcomes by clinical and molecular features in children with medulloblastoma treated with risk-adapted therapy: results of an international phase III trial (SJMB03). *J Clin Oncol.* 2021;39(7):822–35. doi: 10.1200/JCO.20.01372.
- Mynarek M., Milde T., Padovani L., Janssens G.O., Kwiecien R., Mosseri V., Clifford S.C., Doz F., Rutkowski S. SIOP PNET5 MB trial: history and concept of a molecularly stratified clinical trial of risk-adapted therapies for standard-risk medulloblastoma. *Cancers.* 2021;13(23):6077. doi: 10.3390/cancers13236077.
- Packer R.J., Zhou T., Holmes E., Vezina G., Gajjar A. Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961. *Neuro Oncol.* 2013;15(1):97–103. doi: 10.1093/neuonc/nos267.
- Merchant T.E., Wu S., Onar-Thomas A., Delaney A., Gajjar A. Endocrinopathy after treatment for medulloblastoma: results from the SJMB03 trial of risk-adapted radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;116(3):560–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.12.016.
- Papini C., Mirzaei S., Xing M., Tonning Olsson I., Salloum R., De Blank P.M.K., Lange K.R., King T.Z., Srivastava D., Leisenring W.M., Howell R.M., Oeffinger K.C., Robison L.L., Armstrong G.T., Krull K.R., Brinkman T.M. Neurocognitive outcomes and functional independence in adult survivors of childhood medulloblastoma diagnosed over 3 decades. *Neuro Oncol.* 2025;27(1):254–66. doi: 10.1093/neuonc/noae119.
- Mulhern R.K., Merchant T.E., Gajjar A., Reddick W.E., Kun L.E. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol.* 2004;5(7):399–408. doi: 10.1016/S1470-2045(04)01507-4.
- Hidalgo Santos A.D., de Mingo Alemany M.D.C., Moreno Macián F., León Cariñena S., Collado Ballesteros E., Cañete Nieto A. Endocrinological late effects of oncologic treatment on survivors of medulloblastoma. *Rev Chil Pediatr.* 2019;90(6):598–605. doi: 10.32641/rchped.v90i6.994.
- Van Kalsbeek R.J., Van Der Pal H.J.H., Kremer L.C.M., Bardi E., Brown M.C., Effeney R., Winther J.F., Follin C., Den Hartogh J., Haupt R., Hjorth L., Kepak T., Kepakova K., Levitt G., Loonen J.J., Mangelschots M., Muraca M., Renard M., Sabic H., Schneider C.U., Uyttebroeck A., Skinner R., Mulder R.L. European PanCareFollowUp Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. *Eur J Cancer.* 2021;154:316–28. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.004.
- Fraser O., Crowne E., Tacey M., Cramer R., Cameron A. Correlating measured radiotherapy dose with patterns of endocrinopathy: the importance of minimizing pituitary dose. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(11):e29847. doi: 10.1002/pbc.29847.
- Boguszewski M.C.S., Boguszewski C.L., Chemaitilly W., Cohen L.E., Gebauer J., Higham C., Hoffman A.R., Polak M., Yuen K. C.J., Alos N., Antal Z., Bidlingmaier M., Biller B.M.K., Brabant G., Choong C.S.Y., Cianfarani S., Clayton P.E., Coutant R., Cardoso-Demartini A.A., Fernandez A., Grimberg A., Gudmundsson K., Guevara-Aguirre J., Ho K.K.Y., Horikawa R., Isidori A.M., Jørgensen J.O.L., Kamenicky P., Karavitaki N., Kopchick J.J., Lodish M., Luo X., McCormack A.I., Meacham L., Melmed S., Mostoufi Moab S., Müller H.L., Neggers S.J.C.M.M., Aguiar Oliveira M.H., Ozono K., Pennisi P.A., Popovic V., Radovick S., Savendahl L., Touraine P., Van Santen H.M., Johannsson G. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(6):P35–52. doi: 10.1530/EJE-21-1186.
- Abu-Arja M.H., Brown A.L., Su J.M., Okcu M.F., Lindsay H.B., McGovern S.L., McAleer M.F., Grosshans D.R., Chintagumpala M.M., Paulino A.C. The cochlear dose and the age at radiotherapy predict severe hearing loss after passive scattering proton therapy and cisplatin in children with medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2024;26(10):1912–20. doi: 10.1093/neuonc/noae114.

14. Casano-Sancho P., Izurieta-Pacheco A.C. Endocrine Late effects in childhood cancer survivors *Cancers*. 2022;14(11):2630. doi: 10.3390/cancers14112630.
15. DeNunzio N.J., Yock T.I. Modern Radiotherapy for pediatric brain tumors. *Cancers*. 2020;12(6):1533. doi: 10.3390/cancers12061533.
16. Yock T.I., Yeap B.Y., Ebb D.H., Weyman E., Eaton B.R., Sherry N.A., Jones R.M., MacDonald S.M., Pulsifer M.B., Lavally B., Abrams A.N., Huang M.S., Marcus K.J., Tarbell N.J. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):287–98. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00167-9.
17. Gupta T., Pervez S., Dasgupta A., Chatterjee A., Epari S., Chinnaswamy G., Jalali R. Omission of upfront craniospinal irradiation in patients with low-risk wnt-pathway medulloblastoma is associated with unacceptably high risk of neuraxial failure. *Clin Cancer Res*. 2022;28(19):4180–5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0758.
18. Sabel M., Fleischhack G., Tippelt S., Gustafsson G., Doz F., Kortmann R., Massimino M., Navajas A., Von Hoff K., Rutkowski S., Warmuth-Metz M., Clifford S.C., Pietsch T., Pizer B., Lannering B.; On behalf of the SIOP-E Brain Tumour Group. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neuro Oncol*. 2016;129(3):515–24. doi: 10.1007/s11060-016-2202-1.
19. Mynarek M., Rossius A., Guiard A., Ottensmeier H., Von Hoff K., Obrecht-Sturm D., Bußenius L., Friedrich C., Von Bueren A.O., Gerber N.U., Traunwieser T., Kortmann R.-D., Warmuth-Metz M., Bison B., Thomale U.-W., Krauss J., Pietsch T., Clifford S.C., Pfister S.M., Sturm D., Sahm F., Tischler T., Rutkowski S. Risk factors for domain-specific neurocognitive outcome in pediatric survivors of a brain tumor in the posterior fossa – results of the HIT 2000 trial. *Neuro Oncol*. 2024;26(11):2113–24. doi: 10.1093/neuonc/noae092.
20. Девяттерикова А.А., Касаткин В.Н., Малых С.Б. Индивидуальные различия в функции планирования у детей, переживших онкологические заболевания, и контрольной группы. Теоретическая и экспериментальная психология. 2021;14(3):24–8. doi: 10.24412/2073-0861-2021-3-24-28. [Deviaterikova A.A., Kasatkin V.N., Malykh S.B. Individual differences in planning in children who survived pediatric cancer and healthy control. *Teoreticheskaya i eksperimental'naya psikhologiya = Theoretical and Experimental Psychology*. 2021;14(3):24–8. (In Russ.)].
21. Бурдукова Ю.А., Алексеева О.С. Когнитивное развитие детей с опухолями головного мозга. Клиническая медицина. 2015;93(2):45–9. [Burdukova Yu.A., Alekseeva O.S. Cognitive development of children with brain tumors. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2015;93(2):45–9. (In Russ.)].
22. Grill J., Renaux V.K., Bulteau C., Viguiet D., Levy-Piebois C., Sainte-Rose C., Dellatolas G., Raquin M.-A., Jambaqué I., Kalifa C. Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(1):137–45. doi: 10.1016/S0360-3016(99)00177-7.
23. Raghubar K.P., Heitzer A.M., Malbari F., Gill J., Sillitoe R.V., Merrill L., Escalante J., Okcu M.F., Aldave G., Meoded A., Kralik S., Davis K., Ma M., Warren E.A.H., McCurdy M.D., Weiner H.L., Whitehead W., Scheurer M.E., Rodriguez L., Daigle A., Chintagumpala M., Kahalley L.S. Adaptive, behavioral, and emotional outcomes following postoperative pediatric cerebellar mutism syndrome in survivors treated for medulloblastoma. *J Neurosurg Pediatr*. 2024;33(6):516–23. doi: 10.3171/2024.1.PEDS23321.
24. Буклина С.Б., Гаврюшин А.В., Окишев Д.Н. Клинико-нейропсихологическое исследование больных с гематомами, каверномами и артериовенозными мальформациями ствола головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии. 2009;(3):35–40. [Buklina S.B., Gavryushin A.V., Okishev D.N. Clinical-neuropsychological study of patients with hematomas, cavernomas and arteriovenous malformations of the brain stem. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*. 2009;(3):35–40. (Russ.)].
25. Beuriat P.-A., Cristofori I., Gordon B., Grafman J. The shifting role of the cerebellum in executive, emotional and social processing across the lifespan. *Behav Brain Funct*. 2022;18(1):6. doi: 10.1186/s12993-022-00193-5.
26. Kasatkin V.N., Romanova E.N., Glebova E.V., Deviatervikova A.A., Tolchennikova V.V., Sharapkova A.A., Manukyan P.A., Karpova N.M., Sarkisyan R.A., Karelin A.F. Effects of cognitive-motor intervention for pediatric posterior fossa tumor survivors: results of a pilot study. *J Neuro Oncol*. 2024;168(1):57–67. doi: 10.1007/s11060-024-04636-z.
27. Merchant T.E., Wu S., Onar-Thomas A., Gajjar A., Delaney A. Hypogonadism after treatment for medulloblastoma: results from the SJMB03 trial of risk-adapted radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023;116(3):569–78. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.01.001.
28. Rosimont M., Kariyawasam D., Samara-Boustani D., Giani E., Beltrand J., Bolle S., Fresneau B., Puget S., Sainte-Rose C., Alapetite C., Pinto G., Touraine P., Piketty M.-L., Brabant S., Abbou S., Aerts I., Beccaria K., Bourgeois M., Roujeau T., Blauwblomme T., Rocco F.D., Thalassinou C., Rigaud C., James S., Busiah K., Simon A., Bourdeaut F., Lemelle L., Guerrini-Rousseau L., Orbach D., Doz F., Dufour C., Grill J., Polak M., Briceño L.G. Assessment of puberty and hypothalamic–pituitary–gonadal axis function after childhood brain tumor treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(9):e823–31. doi: 10.1210/clinem/dgad097.
29. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. 2023.
30. Sklar C.A., Antal Z., Chemaitilly W., Cohen L.E., Follin C., Meacham L.R., Murad M.H. Hypothalamic–pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2761–84. doi: 10.1210/clinem.2018-01175.
31. Lannering B., Rutkowski S., Doz F., Pizer B., Gustafsson G., Navajas A., Massimino M., Reddingius R., Benesch M., Carrie C., Taylor R., Gandola L., Björk-Eriksson T., Giralt J., Oldenburger F., Pietsch T., Figarella-Branger D., Robson K., Forni M., Clifford S.C., Warmuth-Metz M., Von Hoff K., Faldum A., Mosseri V., Kortmann R. Hyperfractionated Versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3187–93. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8719.
32. Ohlsen T.J.D., Collier W.H., Ramdas J., Sung L., Freyer D.R. Otoprotective effects of sodium thiosulfate by demographic and clinical characteristics: a report from Children's Oncology Group Study ACCL0431. *Pediatr Blood Cancer*. 2025;72(3):e31479. doi: 10.1002/pbc.31479.
33. Paulino A.C., Suzawa H.S., Dreyer Z.E., Hanania A.N., Chintagumpala M., Okcu M.F. Scoliosis in Children treated with photon craniospinal irradiation for medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(3):712–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.09.055.
34. MacEwan I., Chou B., Moretz J., Loredi L., Bush D., Slater J.D. Effects of vertebral-body-sparing proton craniospinal irradiation on the spine of young pediatric patients with medulloblastoma. *Adv Radiat Oncol*. 2017;2(2):220–7. doi: 10.1016/j.adro.2017.03.001.
35. Ward E., Hopkins M., Arbuckle L., Williams N., Forsythe L., Bujkiewicz S., Pizer B., Estlin E., Picton S. Nutritional problems in children treated for medulloblastoma: Implications for enteral nutrition support. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(4):570–5. doi: 10.1002/pbc.22092.
36. Bavl A., Tewari S., Sisson A., Chintagumpala M., Anderson M., Paulino A.C. Meta-analysis of the incidence and patterns of second neoplasms after photon craniospinal irradiation in children with medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):e27095. doi: 10.1002/pbc.27095.

Статья поступила в редакцию: 28.10.2025. Принята в печать: 10.12.2025.

Article was received by the editorial staff: 28.10.2025. Accepted for publication: 10.12.2025.