

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТРУНИН Юрий Юрьевич

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЕ ОБЛУЧЕНИЕ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ПАЦИЕНТОВ С ПИЛОИДНЫМИ АСТРОЦИТОМАМИ

14.01.18 – нейрохирургия

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

профессор, академик РАН Коновалов Александр Николаевич

профессор, член-корреспондент РАН Голанов Андрей Владимирович

МОСКВА - 2021

Посвящается моему отцу
Трунину Юрию Константиновичу

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 6 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 8 |
| ГЛАВА 1 ПИЛОИДНАЯ АСТРОЦИТОМА | |
| ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТААНАЛИЗ..... | 21 |
| 1.1 Определение. Эпидемиология..... | 21 |
| 1.2 Гистологическая классификация, морфология, иммуногистохимия, молекулярная генетика..... | 21 |
| 1.3 Локализация ПА и характер роста..... | 29 |
| 1.4 Клиническая картина заболевания..... | 31 |
| 1.5 Рентгенологические особенности..... | 32 |
| 1.6 Подходы к лечению..... | 34 |
| 1.7 Лучевая терапия..... | 41 |
| 1.8 Резюме..... | 76 |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 79 |
| 2.1 Дизайн исследования. Критерии включения и исключения... | 79 |
| 2.2 Клинический материал..... | 80 |
| 2.3 Методы лечения перед лучевой терапией..... | 83 |
| 2.4 Первичные пациенты и пациенты с рецидивами..... | 85 |
| 2.5 Гистологическое исследование опухоли..... | 87 |
| 2.6 Клиническая картина заболевания..... | 88 |
| 2.7 Методы диагностики перед ЛТ..... | 94 |
| 2.8 Методика лучевого лечения..... | 95 |
| 2.9 Методы катамнестического обследования пациентов..... | 96 |
| 2.10 Описание методов статистического анализа..... | 98 |
| ГЛАВА 3 СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ И РАДИОХИРУРГИЯ..... | |
| 3.1 Общие данные..... | 110 |
| 3.2 Оборудование для проведения СРТ и СРХ..... | 112 |

| | | |
|--|---|-----|
| 3.3 | Этапы лечения пациентов..... | 118 |
| 3.4 | Контроль объема опухоли во время лучевого лечения..... | 134 |
| 3.5 | Резюме..... | 140 |
| ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ. | | |
| ВЫЖИВАЕМОСТЬ..... | | 142 |
| 4.1 | Общая выживаемость | 142 |
| 4.2 | Бессобытийная выживаемость | 143 |
| 4.3 | Метастазирование пилоидных астроцитом..... | 145 |
| 4.4 | Локальные рецидивы..... | 149 |
| 4.5 | Кровоизлияние в опухоль и некроз ствола | 170 |
| 4.6 | Резюме..... | 174 |
| ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ. | | |
| ПСЕВДОПРОГРЕССИЯ | | 176 |
| 5.1 | Общие данные..... | 176 |
| 5.2 | Рентгенологические признаки ПСП..... | 177 |
| 5.3 | Повторные операции по причине развития ПСП. Морфологические признаки ПСП | 181 |
| 5.4 | Резюме по клиническим наблюдениям | 188 |
| 5.5 | Оценка выживаемости пациентов без ПСП..... | 189 |
| 5.6 | Клинические факторы, влияющие на выживаемость без ПСП.. | 190 |
| 5.7 | ПСП и методика лучевого лечения..... | 197 |
| 5.8 | Многофакторный анализ..... | 201 |
| 5.9 | Время возникновения ПСП и рецидива опухоли..... | 205 |
| 5.10 | Критерии отличия ПСП от рецидива опухоли..... | 206 |
| 5.11 | Классификация ПСП..... | 208 |
| 5.12 | Резюме..... | 208 |
| ГЛАВА 6 РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ. | | |
| ЛОКАЛИЗАЦИЯ..... | | 210 |
| 6.1 | Анализ результатов лечения пациентов с опухолями ствола | |

| | |
|---|-----|
| голового мозга..... | 210 |
| 6.2. Анализ результатов лечения пациентов с опухолями мозжечка..... | 214 |
| 6.3 Анализ результатов лечения пациентов с опухолями подкорковых узлов | 217 |
| 6.4. Анализ результатов лечения пациентов с опухолями переднего зрительного пути | 220 |
| 6.5. Анализ результатов лечения пациентов с опухолями больших полушарий..... | 234 |
| 6.6. Ответ опухоли на лучевую терапию у всех пациентов. Прогностические факторы развития ответа опухоли на ЛТ..... | 237 |
| | |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 241 |
| ВЫВОДЫ..... | 264 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 266 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 269 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ..... | 294 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БПВ - выживаемость без превдопрогрессии
БРВ - безрецидивная выживаемость
БСВ - безсобытийная выживаемость
ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения
ГБ - глиобластома
ГНСЗ (LGG) - глиома низкой степени злокачественности
ГПЗП – глиома переднего зрительного пути
Гр – Грей
ЗН – зрительный нерв
ЗП – зрительный путь
ИГХ - иммуногистохимия
КСФ - колониестимулирующий фактор
КТ - компьютерная томография
ЛТ - лучевая терапия
ЛУЭ - линейный ускоритель электронов.
МРТ - магнитно-резонансная томография
МТС - метастазы
МэВ - мегаэлектронвольт
НФ - нейрофиброматоз
ОВ - общая выживаемость
ПА - пилоидная астроцитома
ПСП - псевдопрогрессия
ПХТ - полихимиотерапия
ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография
РИП - расстояние источник-поверхность
РОД - разовая очаговая доза
РФП - радиофармпрепарат
СО – стереотаксическое облучение

СОД - суммарная очаговая доза

СРТ (SRT) - стереотаксическая лучевая терапия

СРХ (SRS) - стереотаксическая радиохирургия

ХСО - хиазмально-селлярная область

ХТ – химиотерапия

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

WHO – World Health Organization

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Пилоидная астроцитома (ПА) - глиальная опухоль низкой степени злокачественности (WHO grade I), которая составляет 0,5-5% от всех интракраниальных образований у взрослых и до 20 % от всех опухолей ЦНС у детей, и занимает, первое место по частоте встречаемости в детском возрасте [2, 99, 118].

Хирургическое удаление опухоли - основной вид лечения первичных пациентов и пациентов с рецидивами ПА различной локализации [1, 2, 21, 92, 148, 150, 176, 200]. По данным большинства авторов, у пациентов с субтотальным или частичным удалением опухоли, показатель 10 летней безрецидивной выживаемости (10 БРВ) не превышает 15-50% для всех локализаций, с высоким риском развития рецидива в ранние сроки после операции [1, 150]. Это свидетельствует о необходимости обсуждения вопроса комбинированного или комплексного лечения пациентов с нерадикальным удалением опухоли.

Динамическое наблюдение (т.н. «wait-and-see approach») может быть рекомендовано пациентам в возрасте до 3 лет с бессимптомными опухолями в том числе с ПА зрительных путей на фоне нейрофиброматоза 1 типа (НФ1), а также пациентам после тотального удаления опухоли. Это связано с тем, что у ряда пациентов возможно длительное бессимптомное течение заболевания, что позволяет отложить проведение любого вида лечения на более поздние сроки, что особенно актуально для детей младшего возраста. Кроме того, у пациентов с опухолями зрительных путей (как на фоне НФ1, так и без него), описаны случаи спонтанного регресса опухоли без лечения и после частичного удаления [87, 182, 183, 186, 187].

Ряд авторов рекомендуют применять химиотерапию (ХТ) у детей младшего возраста (до 7 лет) с глиомами хиазмы, по причине повышенного риска эндокринных и когнитивных расстройств в этом возрасте. ХТ позволяет

отсрочить, и, в ряде случаев, заменить проведение лучевой терапии [6, 8, 38, 91, 151, 167].

В современных протоколах лечения глиом низкой степени злокачественности (ГНСЗ, LGG) у детей (SIOP, HIT LGG), чаще всего используют комбинацию препаратов винкристин и карбоплатин. По данным авторов, ответ опухоли на проводимое лечение достигает 50-60% с рецидивами у 35% пациентов в первые три года после лечения [6, 8, 38, 91, 151].

Перспективно применение современных таргетных препаратов в лечении глиом, в том числе ГНСЗ у детей. По мнению ряда авторов, воздействие на путь MAPK (митоген-активированной протеинкиназы) может иметь значение с точки зрения использования таргетной терапии: ингибиторы пути MAPK в моделях *in vitro* и на мышах с нейрофибромами в ряде работ показали свою эффективность [106]. На сегодняшний день в литературе упоминаются 4 ингибитора Ras-MAPK, которые находятся в стадии активного исследования в лечении детей с прогрессией ГНСЗ с и без NF1 [7]. Для уточнения эффективности и безопасности этих препаратов у детей, необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

Лучевая терапия (ЛТ) в течение многих лет является стандартом в лечении пациентов с ПА. ЛТ как самостоятельный метод лечения применяется у пациентов с небольшими, труднодоступными для удаления ПА, эндофитными опухолями зрительных путей, остаточными опухолями после нерадикального удаления, а также, при лечении рецидивов. По данным большинства авторов, лучевая терапия улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости [11, 13, 27, 91, 96, 143, 165, 206].

Стереотаксическая лучевая терапия (СРТ) и стереотаксическая радиохирургия (СРХ), на сегодняшний день, являются методами выбора в лучевом лечении пациентов с ПА. Применение стереотаксической техники позволяет существенно уменьшить нагрузку на окружающие здоровые ткани

и, соответственно, снизить риск развития осложнений и лучевых реакций. Это особенно важно при лечении пациентов детского возраста. По данным большинства авторов СРХ и СРТ способствуют длительной ремиссии заболевания при неоперабельных опухолях. Лучевое лечение позволяет обеспечить значительно лучший контроль за ростом опухоли, чем химиотерапия, но оптимальное время назначения лучевого лечения остается предметом обширных дискуссий в литературе [89, 91].

На основании данных литературы можно отметить, что решение вопроса о выборе тактики лечения пациентов с ПА должно основываться на оценке комплекса параметров, включающих возраст больного, длительность заболевания, наличия НФ1, размеры и топографию опухоли, характер ее роста, наличие солидного и кистозного компонентов. До сегодняшнего дня оптимальная тактика комплексного и лучевого лечения пациентов с пилоидными астроцитомами не определена.

С 2005 г. в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко накоплен значительный опыт лечения пациентов с ПА, которым проводилась стереотаксическая лучевая терапия, радиотерапия в режиме гипофракционирования и радиохирургия.

В последнее время, в литературе встречаются единичные работы (в основном после 2014 года), которые посвящены феномену псевдопрогрессии (ПСП) [76, 103, 158, 159, 192]. Частота встречаемости ПСП после лучевого лечения, по мнению ряда исследователей, значительно превосходить частоту развития истинных рецидивов [158]. Это может существенно изменить представления о результатах лучевого, комбинированного и комплексного лечения пациентов с ПА.

Представляется актуальным в рамках проспективного и ретроспективного анализа, провести оценку результатов лучевого лечения в комбинированном и комплексном лечении пациентов с ПА, и, на основании полученных данных, определить роль современных методов лучевой терапии;

оптимизировать показания к лучевому лечению, отработать и внедрить современные методики лучевого воздействия у пациентов с данной патологией.

Степень разработанности темы исследования

В отечественной литературе проблема лучевого лечения и его роли в комплексном лечении пациентов с пилоидными астроцитомами головного мозга не освещена. Как в отечественной, так и в зарубежной литературе нет данных, посвященных применению и сравнительной оценке эффективности различных современных режимов лучевого лечения (радиохирургии, стандартного фракционирования, гипофракционирования), не изучен феномен ПСП у этих пациентов, отсутствуют данные по изучению динамики изменения объема опухоли в ходе лучевого лечения.

Наш клинический материал является наибольшим из представленных в литературе в рамках одноцентровых исследований, - позволил выявить и изучить ряд закономерностей и сформулировать практические рекомендации по ведению пациентов с ПА и с псевдопрогрессией.

Цель исследования

Разработать стратегию стереотаксического облучения пациентов с пилоидными астроцитомами на основе изучения эффективности и безопасности различных режимов лучевого лечения для улучшения результатов лечения

Задачи исследования:

1. Оценить показатели выживаемости и факторы прогноза у пациентов с первичными и рецидивирующими пилоидными астроцитомами после лучевого, комбинированного и комплексного лечения на основе клинического, патоморфологического и рентгенологического исследования в динамике.

2. Изучить явление псевдопрогрессии, определить частоту и факторы прогноза ее развития у пациентов с пилоидными астроцитомами после лучевого лечения, сопоставить с частотой развития рецидивов.

3. Разработать рекомендации по профилактике осложнений, обусловленных псевдопрогрессией опухоли.

4. Разработать тактику ведения пациентов при возникновении состояния псевдопрогрессии.

5. Оценить эффективность и безопасность различных режимов стереотаксического облучения (радиохирургия, гипофракционирование, стандартное фракционирование) и внедрить их в клиническую практику.

6. Изучить динамику и частоту изменения объема опухоли во время курса лучевой терапии в стандартном режиме фракционирования путем анализа динамических МРТ исследований.

7. Выявить предиктивные факторы ответа (уменьшения объема) пилоидной астроцитомы на лучевое лечение.

8. Оценить результаты лучевого лечения у пациентов с пилоидными астроцитомами в зависимости от локализации и объема опухоли.

9. Разработать показания к различным видам лучевого лечения, рекомендации по оптимизации тактики лучевого лечения, рекомендации по ведению пациентов с пилоидными астроцитомами и псевдопрогрессией в комбинированном и комплексном лечении.

Научная новизна

Впервые в результате проспективного исследования определена группа пациентов, у которых происходило уменьшение объема пилоидной астроцитомы в ходе лучевого лечения в стандартном режиме фракционирования.

Впервые выявлен и изучен феномен псевдопрогрессии. Представлено описание и дано определение псевдопрогрессии. Разработана классификация

псевдопрогрессии в зависимости от сроков ее возникновения, клинико-рентгенологических проявлений и течения. Выявлены факторы риска развития псевдопрогрессии. Создана модель прогнозирования рисков развития псевдопрогрессии. Определены критерии отличия псевдопрогрессии от рецидива опухоли.

Определены количество истинных рецидивов и факторы риска их развития, дано соотношение истинных рецидивов с псевдопрогрессией и критерии их отличия.

Изучена и доказана эффективность и безопасность различных режимов фракционирования, уточнены показания к радиохирургии, гипофракционированию и стандартному фракционированию.

Теоретическая и практическая значимость

Определены критерии выбора различных методов стереотаксического облучения пациентов с пилоидными астроцитомами и разработан алгоритм по формированию объема облучения с указанием дозовых нагрузок при использовании различных режимов лучевого лечения: радиохирургии, гипофракционирования, стандартного фракционирования.

Определены критерии отбора пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами для прохождения динамического МРТ исследования в ходе стандартного курса лучевого лечения для оптимизации и коррекции плана облучения.

Внедрена в клиническую практику статистически значимая модель рисков развития псевдопрогрессии у пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами.

Сформулированы рекомендации по лечению пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами с псевдопрогрессией.

Внедрены в практику безопасные и эффективные режимы гипофракционирования и радиохирургии у пациентов с интракраниальными

пилоидными астроцитомами.

Сформулированы практические рекомендации для хирургического лечения псевдопрогрессии у пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами.

Методология и методы исследования

Исследование основано на современных принципах диагностики и лечения опухолей головного мозга, принятых в отечественной и зарубежной нейрохирургии, нейроонкологии и радиационной онкологии.

Вопрос о выборе тактики лечения и необходимости проведения хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения решался на консилиуме специалистов с участием нейрохирурга, врача-радиотерапевта и нейроонколога.

Всем больным проводилось неврологическое, офтальмологическое, отоневрологическое, эндокринологическое обследование по принципам и протоколам, принятым в условиях НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко.

Ведущим методом нейровизуализации для планирования лучевого лечения и оценки результатов лечения была магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением. Спиральная компьютерная томография (СКТ) с контрастным усилением выполнялась в качестве топометрического исследования для планирования лучевого лечения, позиционирования во время лечения (работы систем навигации лечебных аппаратов). Верификация гистологического диагноза проводилась нейропатоморфологом.

Объект исследования - больные с диагнозом интракраниальная пилоидная астроцитома, которые прошли курс лучевой терапии в условиях НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с 01.03.2005 по 01.01.2018 гг.

Предмет исследования - динамика клинических симптомов и

рентгенологической картины заболевания до и после лучевого, комбинированного (хирургическое лечение + ЛТ, ХТ + ЛТ) и комплексного (хирургическое лечение + ХТ + ЛТ) лечения пациентов с пилоидными астроцитомами. Анализ методики и планов лучевого лечения. Оценка ближайших и отдаленных результатов лучевого, комбинированного и комплексного лечения.

Исследование по дизайну - комбинированное: ретроспективное когортное исследование включило в себя клинический материал с марта 2005 года по декабрь 2010 года – 101 пациент и проспективное обсервационное исследование - включило в себя пациентов, прошедших лечение с января 2011 года по декабрь 2017 года включительно – 309 пациентов. Также в рамках проспективной работы проведено исследование динамики размеров опухоли в ходе курса ЛТ. Все исследования проведены в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе.

Анализируемые клинические события:

1. Общая выживаемость (ОВ): время от дня постановки диагноза до даты последнего наблюдения или смерти пациента
2. Бессобытийная выживаемость (БСВ): время от дня завершения лучевого лечения до даты возникновения события (локальный или дистальный рецидив/рост опухоли, псевдопрогрессия)
3. Безрецидивная выживаемость (БРВ): время от момента проведения лучевого лечения до даты возникновения локального рецидива опухоли (под рецидивом подразумевается продолженный рост опухоли) или дистантного рецидива опухоли (метастазов)
4. Выживаемость без псевдопрогрессии (БПВ): время от дня завершения лучевого лечения до момента возникновения псевдопрогрессии

В единичных случаях выявлены такие состояния, как кровоизлияние в опухоль и постлучевые осложнения

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наличие остаточной опухоли или прогрессия опухоли после хирургического лечения, химиотерапии или динамического наблюдения, служат показанием для проведения лучевой терапии. Исключение составляют дети младшего возраста (до 7 лет) с опухолями хиазмально-селлярной области, с нейрофиброматозом 1 типа или без него, без выраженных зрительных и эндокринных нарушений, у которых лучевое лечение, в связи с риском нарастания эндокринных и когнитивных расстройств после ЛТ, рекомендуется при возникновении прогрессии заболевания.

2. Современные методы лучевого лечения одинаково эффективны и безопасны у первичных пациентов и пациентов с рецидивами, вне зависимости от объема опухоли и ее локализации. Целесообразно при удалении опухоли в функционально-значимых областях не добиваться радикальности, если она сопровождается высоким риском развития осложнений, что с учетом последующей лучевой терапии позволит сохранить высокое качество жизни пациентов при сопоставимых с радикальной операцией показателях выживаемости.

3. В ходе курса лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования, между 20-25 фракциями, пациентам с пилоидными астроцитомами необходимо выполнение МРТ исследования с контрастным усилением: у 40-50% пациентов возможно уменьшение объема опухоли, что может потребовать проведения коррекции объема облучения (СТV) и плана лучевой терапии. Коррекция плана позволит сократить нагрузку на здоровые ткани, в том числе критические структуры и, возможно, снизить риск развития осложнений.

4. Изучен феномен псевдопрогрессии, сформулировано его определение, предложена классификация псевдопрогрессии, выявлены факторы риска развития псевдопрогрессии (киста в опухоли, возраст старше 11 лет, инфратенториальная локализация опухоли), рассчитана статистически

значимая модель, позволяющая предсказывать развитие псевдопрогрессии у пациентов с пилоидными астроцитомами.

5. Частота развития псевдопрогрессии после лучевого лечения на порядок выше частоты развития истинных рецидивов. При выявлении локального события после лучевого лечения, шансы верифицировать псевдопрогрессию, а не локальный рецидив опухоли в 16,5 раз выше. При наличии факторов риска развития псевдопрогрессии у пациентов с кистозными пилоидными астроцитомами, расположенными в области ликворопроводящих путей на этапе первой операции до лучевой терапии, необходимо создать условия, препятствующие блоку ликворопроводящих путей (стентирование, установка системы Оммайа в полость кисты, шунтирующая операция). Это позволит у многих пациентов исключить неоправданное повторное удаление опухоли с соответствующими рисками при возникновении псевдопрогрессии.

6. Все использованные режимы лучевого лечения (стандартное фракционирование, гипофракционирование, радиохирургия) обеспечивают высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости, сопоставимой с радикальными операциями, с минимальными рисками развития осложнений и с сохранением высокого качества жизни пациентов. Лучевая терапия может быть методом выбора в лечении пациентов с пилоидными астроцитомами, расположенными в функционально-значимых областях.

Степень достоверности результатов

Наличие репрезентативной выборки пациентов, выбранной в соответствии с целью и задачами исследования, использование статистических методов обработки данных делают результаты и выводы диссертационного исследования достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины.

Апробация работы

Основные положения и выводы были представлены в виде докладов и обсуждены на: VI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов, Радиология 2012 (Москва, 20 мая - 1 июня, 2012 г.); VI Съезде нейрохирургов России (Новосибирск, 18-21 июня 2012 г.); V Съезде онкологов России с международным участием (Москва, 5-7 июня 2012 г.); XI Научно-практической конференции Поленовские Чтения (Санкт-Петербург, 17 апреля 2012 г.); Российском нейрохирургическом форуме (Екатеринбург, 23-26 октября 2013 г.); 11 международном конгрессе ассоциации стереотаксических радиохирургов (ISRS 2013) (Канада, Торонто, 16-18 Июня 2013 г.); Конгрессе Российской Ассоциации Радиологов (Москва, 7-9 ноября 2013 г.); IV Всероссийской конференции по детской нейрохирургии (г. Санкт-Петербург, 18-20 ноября 2015 г.); VII Всероссийском съезде нейрохирургов (г. Казань, 2-6 июня 2015 г.); II Всероссийском съезде по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии с международным участием (г. Санкт-Петербург, 3-4 июня 2016 г.); 18 Международной встрече Ассоциации пользователей Гамма-ножа (18th International Leksell Gamma Knife Society Meeting) (Нидерланды, г. Амстердам, 15-19 мая 2016 г.); IX Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Беларусь, г. Минск, 15-17 июня 2016 г.); VI Московской Международной Нейрохирургической Конференции (г. Москва, 14-15 декабря 2017 г.); Научно-практической конференции с международным участием «Инновационные методы адьювантной и неoadьювантной радиотерапии в лечении злокачественных новообразований у взрослых и детей» (г. Москва, 22-23 ноября 2018 г.); Первом Международном Форуме онкологии и радиологии (г. Москва, 23-28 сентября 2018 г.); VIII Всероссийском съезде нейрохирургов (18-22 сентября 2018 г.); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской нейрохирургии» (г. Ростов-на-Дону, 4-6 июля 2018 г.); IV Съезде Национального Общества Нейрорадиологов (г. Москва, 8 -9 Июня 2018 г.);

Образовательном мероприятии Международного общества стереотаксической радиохирургии (ISRS) (г. Казань, 12-13 апреля 2018 г.); VII Московском международном нейрохирургическом форуме «Фундаментальные и прикладные аспекты лечения первичных опухолей головного мозга» (г. Москва, 12-14 декабря 2019 г.); X Конгрессе Национального общества детских гематологов и онкологов (г. Сочи, 25-27 апреля 2019 г.); 1 Международном Конгрессе «Редкие опухоли» (г. Москва, 28 февраля – 2 марта 2019 г.); расширенном заседании проблемной комиссии «Нейрорадиология и ядерная медицина» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 22.01.2020 г.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в практику отделения радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, а также используются в учебном процессе кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Личное участие автора в получении результатов

Исследование лично осуществлялось автором на протяжении 2005 - 2018 гг.: в 2005-2010 гг. в рамках плановой научной темы (ретроспективная часть), с 2011-2018 гг. - в рамках диссертационной работы (проспективная часть). При оценке клинического материала, из 431 пациента, вошедших в настоящую работу, автор был лечащим врачом у 345 (80%) пациентов и участвовал в консультациях и определении тактики лучевого лечения в большинстве оставшихся клинических наблюдениях. 1360 из 1790 катамнестических осмотров выполнил автор. Проведен анализ результатов лучевого, комбинированного и комплексного лечения пациентов с пилоидными астроцитомами. Весь представленный материал получен,

обобщен и проанализирован лично автором: определены цель, задачи исследования, изучены данные литературы, осуществлено планирование и лечение пациентов, сбор материалов, проанализированы полученные результаты и сформулированы выводы, подготовлены при непосредственном участии автора публикации по теме диссертационной работе. Самостоятельно написан текст диссертации и автореферата.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 48 печатных работ, в которых полностью отражены основные результаты диссертационного исследования. Из них: 19 статей - в научных рецензированных журналах, входящих в Перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 5 работ - в виде глав в монографиях, 1 - патент РФ на изобретение, 1 работа – практические рекомендации, 22 статьи и тезисы - в сборниках и материалах отечественных и зарубежных съездов, конгрессов и конференций.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 294 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы «материалы и методы», 4-х глав собственного исследовательского материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация иллюстрирована 148 рисунками и 30 таблицами. Указатель литературы содержит 217 источников, из них 5 - отечественных и 212 - зарубежных.

ГЛАВА 1

ПИЛОИДНАЯ АСТРОЦИТОМА.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТААНАЛИЗ

1.1 Определение. Эпидемиология

Пилоидная астроцитома (ПА) - глиальная опухоль низкой степени злокачественности (WHO 2016 grade I).

Термин «пилоидная» (дословный перевод - «волосоподобная») начал активно использоваться с 1930-х годов для обозначения варианта астроцитомы, содержащего биполярные клетки с «волосоподобными» отростками [134]. Устаревшими синонимами ПА являются «полярная спонгиобластома» и «ювенильная астроцитома».

Причиной для выделения ПА в отдельную группу глиальных опухолей, стало их значительно более доброкачественное течение, в сравнении с большинством других вариантов глиом [59, 134].

Частота встречаемости ПА - 4-8 новых случаев на 1 миллион человек в год [9, 40]. ПА составляет от 0,5-5% от всех интракраниальных образований у взрослых и до 20% от всех опухолей ЦНС у детей, и занимает, таким образом, первое место по частоте встречаемости в детском возрасте [2, 101, 120]. ПА чаще выявляется в возрасте 0-14 лет, реже у подростков старше 15 лет и взрослых [40]. Пик встречаемости ПА приходится на возраст 3-5 лет [215]. По данным американского регистра CBTRUS пилоидная астроцитома несколько чаще выявляется у мужчин, чем у женщин [40]. У пациентов с нейрофиброматозом I типа (NFI) ПА - наиболее часто встречающаяся первичная опухоль мозга [83].

1.2 Гистологическая классификация, морфология, иммуногистохимия, молекулярная генетика

Согласно последней классификации Всемирной Организации

Здравоохранения от 2016 года (WHO 2016) [203], выделяют пилоидную астроцитому - первая степень злокачественности (WHO grade I) и пиломиксоидный вариант ПА, который ранее (в WHO 2007) ввиду частых рецидивов и возможного метастатического распространения опухоли, был отнесен к grade II [202]. В настоящее время у пиломиксоидной астроцитомы grade не определен. Следует отметить, что в ряде работ встречаются сообщения о трансформации ПА в глиомы III степени злокачественности особенно у пациентов с ПА хиазмальной области [133, 217].

Морфологические особенности ПА

ПА микроскопически состоят из биполярных астроцитов с длинными отростками и наличием волокон Розенталя (эозинофильные гомогенные волокна вытянутой формы), нередко встречаются гомогенные эозинофильные глыбки округлой формы, иногда с зернистыми включениями [42, 84]. Эти изменения, считающиеся характерными признаками ПА, не являются специфическими. Их часто расценивают как реактивно-дегенеративные или дистрофические изменения [75]. Они могут встречаться также в диффузных астроцитомах, иногда появляются в опухоли после проведения лучевой терапии. В большинстве ПА имеет место бифазный характер строения, когда наряду с выше описанными, компактно расположенными, биполярными астроцитами, встречаются мультиполярные клетки, образующие сетчатые структуры и микрокисты [84]. Для ПА характерно наличие большого количества сосудов, иногда формирующих очаги ангиоматоза, по структуре сходные с кавернозными или венозными ангиомами. Как в очагах ангиоматоза, так и в отдельных сосудах часто описывают явления гиалиноза стенок. Часто можно отметить различной степени выраженности ядерный и клеточный полиморфизм, а в опухолях, локализующихся в ЗЧЯ, даже наличие редких митозов, пролиферации эндотелия сосудов и некротических изменений, не являющихся свидетельством злокачественной трансформации.

При наличии этих признаков, течение заболевания, как правило, менее благоприятное [20].

Малигнизация ПА крайне редкое явление (менее 5%). Считается, что наличие выраженной клеточной атипии, большое количество митозов, эндотелиальная пролиферация и палисадные некрозы в ПА не дают основания расценивать опухоль как глиобластому, такие опухоли рекомендуется называть анапластическими (злокачественными) пилоидными астроцитомами, так как клиническое течение таких опухолей не соответствует клинически более агрессивному поведению глиобластом. Однако, четко определить степень малигнизации только на основании морфологических критериев, в ряде случаев, сложно. Необходимо проведение молекулярно-генетических исследований [30, 202].

Морфологической особенностью пиломиксоидной ПА является наличие участков миксоидного матрикса и ангиоцентрического расположения биполярных астроцитов. Опухоль имеет высокий ИМ пролиферативного маркера Ki-67 до 20%, как правило, не содержит волокон Розенталя и эозинофильных телец, могут встречаться фигуры митозов, некрозы, инфильтративный рост. Как уже было отмечено, пиломиксоидные астроцитомы более агрессивны, чем пилоидные астроцитомы, чаще рецидивируют и могут давать отдаленные метастазы за счет цереброспинального распространения, особенно при локализации опухоли в ХСО. По данным Komotar RJ et al. показатель БРВ у пациентов с пиломиксоидными астроцитомами составляет в среднем 26 месяцев, а ОВ - 63 месяца [148]. Тем не менее, в соответствии с последней классификацией WHO 2016, степень злокачественности пилоимиксоидной ПА не определена [203].

Иммуногистохимия и молекулярная генетика

Гистологическая верификация опухоли в большинстве случаев не вызывает трудностей при локализации опухоли в ЗЧЯ и в ХСО. Учитывая не

специфичность основных признаков ПА и нечеткость признаков малигнизации, в случаях срединной локализации опухоли, дифференциальный диагноз между пилоидной и диффузной астроцитомами бывает затруднительным. При полушарной локализации опухоли у взрослых пациентов, в современных исследованиях с помощью ИГХ - исследования оценивают маркер диффузных глиом IDH I [75]. Ранее только с помощью этого маркера можно было установить, речь идет о пилоидной астроцитоме с высоким пролиферативным индексом (остающейся при этом - grade I), или о диффузной анапластической астроцитоме (grade III).

С 2008 года начали активно применять молекулярно-генетический анализ ГНСЗ [31, 109, 216]. Использование сравнительной геномной гибридизации (CGH) ПА подтвердило, в большинстве случаев, нормальный кариотип опухоли. Чаще всего, в структуре ПА, выявляются прибавки на хромосомах 5 и 7. На клеточном уровне это приводит к изменениям (абберациям) в сигнальном пути митоген-активированной протеинкиназы - MAPK (Ras/RAF/MEK/ERK). Этот основной путь передачи сигналов от рецепторов клеточной мембраны к ядру клетки (транскрипционным факторам), которые регулируют экспрессию генов, контролирующих такие процессы как рост и пролиферацию клеток, их дифференцировку и выживаемость (влияние на апоптоз) [22, 113, 106]. По мнению ряда авторов, воздействие на путь MAPK может иметь значение с точки зрения использования таргетной терапии: ингибиторы пути MAPK в моделях *in vitro* и на мышцах с MPNSTs и нейрофибромами в ряде работ показали свою эффективность [107]. Однако в другом исследовании, где изучали таргетный препарат Sorafenib (мультикиназный ингибитор BRAF, VEGFR, PDGFR, c-kit), была отмечена парадоксальная реакция: резкое ускорение роста ГНСЗ у детей на фоне лечения препаратом. Продолженный рост отмечен у 82% детей в независимости от наличия НФ1, в связи с чем, дальнейшее исследование препарата было прервано [142].

В ПА наиболее часто встречаются изменения в локусе 7q34 - слияние генов BRAF и KIAA. Данная мутация - самая частая в пилоидных астроцитомах, особенно у пациентов детского возраста [175]. Частота слияния генов BRAF и KIAA в детских ПА достигает 70-90% [44, 65, 122, 138]. Напротив, у пациентов с диффузно-растущими опухолями, данная мутация встречается редко. В свою очередь мутация IDH1 чаще всего встречается в диффузных опухолях у взрослых пациентов (70-80%), но редко выявляется у пациентов с ПА [75]. Таким образом, одновременное ИГХ - исследование IDH1 и МГА на слияние KIAA1549-BRAF можно использовать в качестве диагностического маркера, позволяющего идентифицировать и различать ПА (особенно «диффузный вариант») от диффузной астроцитомы (WHO grade II-III) [49].

Наиболее частая точечная мутация у детей с ГНСЗ - в кодоне BRAF V600E [14, 138]. В результате мутации происходит замена аминокислоты Валин (V) на аминокислоту Глутамин (E). Мутация BRAF V600E чаще всего встречается в плеоморфной ксантоастроцитоме (до 66%) и ганглиоглиоме (до 18%). В ПА частота встречаемости данной мутации около 10% [136].

Следующее нарушение - делеция гена-супрессора CDKN2A. Ген расположен в локусе 9p21 и подавляет активность клеточного цикла. Данное нарушение встречается в 20% ГНСЗ у детей и также встречается у взрослых пациентов [174, 216].

Ген MYB является онкогеном - регулятором клеточной пролиферации. Обнаружен он был в ретровирусах птиц, вызывающих миелоидную лейкемию. Мутации онкогена MYB (MYB - амплификация) выявляются чаще всего при остром лимфобластом лейкозе, с-г молочной и поджелудочной желез. У пациентов с опухолями ЦНС, мутация гена MYB встречается в ПНЭО и медуллобластомах [69, 136, 216]. В 2010 году этот ген впервые был описан у детей с ГНСЗ, в основном в диффузно-растущих опухолях [113]. До сегодняшнего дня, клиническое значение мутации белка MYB в патогенезе

ГНСЗ не определено [216].

В WHO 2016 отдельно выделена срединная, диффузная K27M-мутантная глиома [203]. Связано это с низкими показателями выживаемости у данной группы пациентов: 2-летняя ОВ не превышает 10%. Поэтому у пациентов с подозрением на диффузную опухоль (в том числе для исключения ПА с диффузным ростом), расположенную по средней линии (таламус, ствол, спинной мозг), активно используют ИГХ исследование на определение мутации K27 [45]. Мутация K27 (полное наименование - H3K27M, старое наименование - H3F3A) не является специфической и может выявляться в таких «детских» опухолях (любой локализации), как пилоидная астроцитомы, эпендимомы, ганглиоглиомы и пр. [34, 72, 73, 90]. Именно сочетание 4-х факторов (диффузный рост, срединная локализация, астроцитарная опухоль и K27 мутация) позволяют установить диагноз «диффузная срединная K27-мутантная глиома» WHO grade IV [45].

У пациентов с ГНСЗ редко встречаются мутация гена TERTp и а также потеря гена ATRX (2,5% и 4,9% соответственно). Мутации чаще всего возникают в диффузных глиомах, в т.ч. высокой степени злокачественности. По данным большинства авторов, наличие мутации генов TERTp и H3F3A (H3K27M) и потеря ATRX являются прогностически неблагоприятными [17, 56, 78, 138, 184].

Немецкие коллеги провели молекулярно-генетический анализ 289 детей с ГНСЗ на предмет наличия иммуногистохимических и молекулярно-генетических нарушений и, в зависимости от сочетания имеющихся нарушений, стратифицировали пациентов на группы риска по показателям выживаемости БРВ и ОВ (Таблица 1) [138].

Наиболее прогностически благоприятная - группа низкого риска - когда в биоптате определяется сочетание мутаций - слияние генов BRAF и KIAA и MYB - амплификация. По данным обзора [138] частота сочетания данных мутаций в группе ГНСЗ наибольшая и составляет 43,3 %. Частота слияния

генов BRAF и KIAA в ПА достигает 90%. По локализации (супра/инфратенториально) пациенты группы низкого риска распределены относительно равномерно.

Таблица 1 - молекулярно-генетические нарушения у детей с ГНСЗ, стратификация на группы риска [138]

| Ген / нарушение / мутация | Частота встречаемости в ГНСЗ (ПА), % | Стратификация на группы риска (N пациентов в группе, % от общего числа пациентов) |
|-----------------------------|--------------------------------------|---|
| KIAA1549-BRAF – слияние | 18-67 (до 90) | Низкий риск (N=114, 43,3%) |
| MYB - амплификация | 10,6 | |
| CDKN2A - делеция | 10-20 | Промежуточный риск 1 (N=35, 13,3%) |
| BRAF V600E - мутация | 6-17 | |
| Без мутаций | Нет данных | Промежуточный риск 2 (N=78, 29,7%) |
| H3F3A - мутация (H3K27M) | 6,4 | Высокий риск (N=36, 13,7%) |
| ATRX - потеря | 4,9 | |
| TERTp - мутация | 2,5 | |

Далее следуют 2 группы промежуточного риска: 1 группа (13,3% от общего числа ГНСЗ), где отмечено сочетание делеции CDKN2A и BRAF V600E - мутации; 2 группа (29,7% от всех ГНСЗ) когда данных мутаций в биоптате не определяется. Более половины опухолей из групп промежуточного риска располагались в больших полушариях.

И, наконец, группа высокого риска (13,7% от всех ГНСЗ) - сочетает в себе мутации генов H3F3A (H3K27M) и TERTp и потерю ATRX. Чаще всего, это были диффузные глиомы, расположенные по средней линии.

Кроме того, ряд авторов отмечают прогностическую значимость

ингибиторов циклин-зависимых киназ - p16Ink4a, p21Waf1. Также, как и большинство вышеперечисленных онкогенов, они, в конечном счете, блокируют сигнальный путь MAPK. Мутации (потеря) p16Ink4a часто выявляется у пациентов с ПА с агрессивным течением, с более низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости [29, 106, 144].

Отдельную группу пациентов составляют больные, ассоциированные с нейробироматозом I типа (НФ1). ПА возникают у 15-20% пациентов с нейрофиброматозом НФ1 и, как правило, локализуются в области зрительных путей. Чаще всего эти опухоли возникают в раннем детском возрасте. НФ1 является аутосомно-доминантным генетическим синдромом, вызванным мутацией в гене НФ1, что приводит к дефициту нейрофибромина и активации сигнального пути Ras/ERK (входит в состав пути MAPK) и, как следствие, усиленному росту и пролиферации клеток [53, 116, 206].

Мутации в гене НФ1 также связаны с активацией сигнального пути PI3K/AKT, который был выявлен в ряде клинически агрессивных ПА. Этот путь может быть важным в развитии ПА как ассоциированных с НФ1, так и спорадических [144]. По данным большинства авторов, пациенты с ПА на фоне НФ1 имеют прогностически более благоприятное течение заболевания.

В 2018 году опубликованы результаты мультицентрового исследования, в котором приняло участие 52 центра из Германии, США и Канады [15], были проанализированы 102 случая т.н. «анапластических пилоидных астроцитом». Результаты молекулярно-генетического анализа анапластических ПА сопоставлены с классическими ПА (158 случаев): у большинства пациентов с анапластическими ПА (81%) выявлено ДНК метилирование, степень которого, соответствовала классу анапластических астроцитом. Дополнительно, у большинства этих пациентов выявлялись следующие нарушения: делеция CDKN2A/B в 80% случаев, изменения онкогенов пути MAPK (в 75% случаев - НФ1, далее BRAF и FGFR1), мутация или потеря ATRX (45% случаев). Метилирование MGMT определялось в 45%

случаев. При анализе результатов выживаемости в этой группе больных, отмечено неблагоприятное течение заболевания. В результате исследования сделан вывод, что при наличии у пациентов метилирования ДНК, необходимо изменять гистологический диагноз с “анапластической пилоидной астроцитомы” на “метилированный класс анапластической астроцитомы с признаками пилоидной астроцитомы” (МС ААР) с худшим прогнозом, чем у “IDH1+” анапластической астроцитомы [15].

Подводя итоги раздела можно отметить, что по данным большинства авторов, молекулярно-генетических анализ опухоли вносит существенные изменения в понимание гистологии опухоли и течения заболевания. ПА несут в себе структурные изменения и мутации, которые определяют их благоприятный прогноз (K1AA1549-BRAF - слияние и т.п.). И напротив, наличие прогностически неблагоприятных мутаций (H3K27M, ATRX - потеря, TERTp - мутация, метилирование ДНК и т.п.), в сочетании с клинически агрессивным течением заболевания, ставит под сомнение диагноз «пилоидной астроцитомы» и требует более глубокого молекулярно-генетического анализа и сопоставления с клинико-рентгенологическими данными, либо сразу трансформирует диагноз в срединную диффузную злокачественную глиому, при выявлении мутации H3K27M у пациентов с срединно-расположенными «пилоидными астроцитомами».

1.3 Локализация ПА и характер роста

ПА могут локализоваться в любой области ЦНС, но чаще интракраниально, по средней линии [84]. Анатомо-топографической классификации ПА не существует, однако, можно выделить наиболее часто встречающиеся варианты локализации ПА (Таблица 2).

На основании анализа 798 детей с глиомами низкой степени злокачественности (ГНС3), David A. Walker et al. [215] выявили, что на 1 месте по частоте встречаемости опухоли мозжечка (31,6%), почти с такой же

частотой выявляются опухоли зрительных путей (включая опухоли зрительного нерва в 5,8%) и дна III желудочка - 30,5%; опухоли подкорковых узлов и белого вещества больших полушарий встречаются в 16%, опухоли ствола - в 10% случаев. В 4,4% выявляются опухоли спинного мозга.

Таблица 2 - распределение пациентов с ГНСЗ по локализации (всего 798 пациентов) [215]

| Локализация опухоли | Пациенты (%) |
|--|--------------|
| Мозжечок | 31,6 |
| Зрительные пути, гипоталамическая | 30,5 |
| Большие полушария, подкорковые узлы, боковой желудочек | 16 |
| Ствол мозга | 10 |
| Спинальные | 4,4 |

У взрослых пациентов ПА, в большинстве случаев, располагаются супратенториально, существенно реже в мозжечке, стволе или имеют спинальную локализацию [10, 145].

ПА, как правило, имеют солидный характер роста и инфильтрация окружающих тканей для них не характерна. Тем не менее, в литературе ведется дискуссия о наличии диффузных пилоидных астроцитом [30, 104, 147]. Как было отмечено выше, в ряде работ встречается термин - «пилоидная астроцитомы, диффузный вариант» [30]. Это связано с тем, что с одной стороны край опухоли при микроскопическом исследовании может проходить на границе с мозговой тканью, что симулирует диффузную астроцитому, с другой стороны участки инфильтрации нормальной мозговой ткани действительно могут иметь место [19, 30, 131]. Чаще всего диффузный рост наблюдается у пациентов с ПА на фоне нейрофиброматоза I типа, но может быть и у пациентов с спорадическими ПА любой локализации, в том

числе мозжечка [30].

Локализация ПА, по мнению большинства исследователей, имеет важное прогностическое значение: показатели выживаемости у больных с глиомами зрительных путей и III желудочка, как правило, ниже, чем у пациентов с ПА другой локализации [9, 48, 84, 92, 215].

1.4 Клиническая картина заболевания

Клиническая картина заболевания ПА неспецифична. При локализации опухоли в области мозжечка, заболевание дебютирует, как правило, с развития окклюзионной гидроцефалии, проявляющейся головными болями, тошнотой, рвотой, быстрым ростом окружности головы (у маленьких детей), спутанностью сознания. Возможно постепенное развитие заболевания с появления симптомов поражения мозжечка: атаксия (нарушение походки), дисметрия, горизонтальный нистагм [25].

Опухоли ствола, в зависимости от уровня поражения, могут вызывать нарушения статики и походки, дисфункцию черепно-мозговых нервов, и пирамидную симптоматику. При появлении блока ликворопроводящих путей, заболевание проявляется развитием окклюзионной гидроцефалии [27].

При локализации опухоли выше мозжечкового намета гипертензионно-гидроцефальный синдром также является ведущим. В хиазмально-селлярной области - глиомы области зрительных путей и III желудочка вызывают зрительные и эндокринные нарушения. По данным профессора Н.К. Серовой, глиомы переднего зрительного пути у детей, как причина слепоты, занимают второе место [179]. Часто возможно бессимптомное течение заболевания или с минимальными симптомами, особенно у пациентов с ПА на фоне НФ1 [71]. При локализации опухоли в области орбиты, первым симптомом заболевания может быть экзофтальм, а не ухудшение зрения [179]. У пациентов с опухолями хиазмы, чаще отмечается нарушение полей зрения, глазодвигательные нарушения и нистагм [180]. При распространении

опухоли на III желудочек и гипоталамус, первыми проявлениями заболевания могут быть - отставание в росте, синдром преждевременного полового развития, в дальнейшем появляется гидроцефалия, сопровождающаяся ростом окружности головы, нарушением поведения (у детей младшего возраста), появление тошноты и рвоты [115, 127].

При локализации опухоли в области подкорковых узлов появляются вторичные очаговые симптомы поражения - парезы конечностей, зрительные нарушения, экстрапирамидная симптоматика [207].

Клиническая картина заболевания у пациентов с ПА может влиять на тактику лечения, а в ряде случаев, - на прогноз заболевания.

1.5 Рентгенологические особенности

Наиболее полную информацию о локализации, характере роста, возможной гистологической принадлежности опухоли дают современные методы нейровизуализации, такие как компьютерная томография (КТ) и магниторезонансная томография (МРТ). Эти методы являются стандартным этапом диагностики у пациентов с подозрением на объемное образование головного мозга.

На обычных компьютерных томограммах (КТ) ПА представлена в основном солидными массами, изоденсными по отношению к мозговому веществу. Кисты в опухоли встречаются в 20-40% случаев. Для ПА характерно гетерогенное накопление контрастного вещества. Гетерогенность накопления контраста, также может быть обусловлена гетерогенностью структуры, наличием кист и петрификатов.

На МРТ ПА визуализируются как объемное образование гетерогенной структуры. Опухоль может не накапливать контрастное вещество, накапливать его гетерогенно или гомогенно. Увеличение или уменьшение степени накопления контрастного вещества в опухоли может происходить спонтанно, без какого-либо лечения и без изменения объема опухоли,

является отличительной особенностью ПА и, в отличие от большинства других глиальных опухолей, не связано со степенью злокачественности или малигнизации опухоли [188]. Солидная часть опухоли, чаще всего выглядит изо- или гипоинтенсивной на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивной на T2. Кисты имеют более интенсивный сигнал, по отношению к ликвору на T1-взвешенных изображениях [112].

На диффузионно-взвешенных изображениях, ПА характеризует высокий измеряемый коэффициент диффузии (ИКД-ADC) [16, 135] и низкий сигнал на диффузионно-взвешенных изображениях (DWI), что позволяет проводить дифференциальную диагностику с глиомами высокой степени злокачественности, у которых отмечается низкий ИКД и высокий сигнал на DWI изображениях. Перфузионные изображения используются не часто, т.к. во многих случаях ПА демонстрируют высокий показатель перфузии [27].

На МР-спектроскопических исследованиях, большинство авторов отмечают наличие повышенного уровня холина, лактата и низкий уровень N-ацетиласпартата (NAA), т.е. сочетание метаболитов, характерное для опухолей высокой степени злокачественности [157, 163]. В другом исследовании был отмечен достаточной низкий уровень соотношения холина/NAA, равный 1,8 [156].

Позитронноэмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой и метионином для дифференциальной диагностики с опухолями высокой степени злокачественности применяется не часто, т.к. более 50% пациентов с ПА имеют повышенный индекс накопления (ИН) радиофармацевтического препарата (РФП), который соответствует или даже может быть выше, чем у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности [27].

ПА необходимо дифференцировать с опухолями другой гистологической природы. В области задней черепной ямки у детей, чаще всего, встречаются медуллобластомы и эпендимомы. Значительно реже выявляются папилломы сосудистого сплетения, дермоидные кисты,

тератоидно-рабдоидные опухоли и менингиомы. У пациентов с супратенториальными опухолями дифференциальный диагноз проводят в зависимости от локализации опухоли: в больших полушариях – с эпендимомы, опухолями сосудистых сплетений, эмбриональными опухолями; в передних отделах III желудочка - с краниофарингиомами, герминогенными опухолями, эпендимомы; в задних отделах III желудочка и пинеальной области - с герминогенными опухолями и опухолями шишковидной железы [2].

1.6 Подходы к лечению

Хирургическое удаление опухоли - основной вид лечения первичных и рецидивирующих ПА различной локализации [1, 21, 94, 150, 152, 204]. Исключение составляют эндофитные опухоли зрительных путей, ассоциированные с нейрофиброматозом 1 типа (НФ1), и изолированная опухоль зрительного нерва при сохранных зрительных функциях. Как известно, радикальность операции - один из основных прогностических факторов у пациентов с ПА различной локализации. По данным литературы, показатель 10 летней безрецидивной (10 БРВ) и общей выживаемости (10 ОВ) составляет от 80-100% в случаях тотального удаления опухоли [1, 92, 147, 152, 210]. В одном из наиболее крупных проспективных исследований по оценке результатов комплексного лечения (НИТ-LGG-1996), в котором приняло участие 1031 детей с ГНСЗ различных локализаций (916 пациентов прооперировано), показано, что тотальное удаление опухоли, возможно только у 34,8% пациентов. Наилучшая радикальность (тотальное удаление) отмечена у пациентов с опухолями мозжечка и больших полушарий - 66% и 52% соответственно, самые низкие - у пациентов с опухолями ХСО и подкорковых узлов (11%) и опухолями ствола - 19,7 % [92].

По данным большинства исследователей, радикальная операция, может быть достижима у пациентов с ПА в области мозжечка, экзофитными

опухолями ствола, при некоторых опухолях коры и белого вещества больших полушарий, III желудочке. Локализация опухоли в функционально значимых зонах и отсутствие у нее четкой границы с окружающими здоровыми тканями затрудняет проведение радикальной операции. В этих ситуациях опыт хирурга, умение «вовремя остановиться» определяют функциональный исход хирургического лечения. Субтотальное удаление опухоли и существенное уменьшение ее объема (debulking), во многих случаях, возможно у пациентов с опухолями хиазмы и подкорковых узлов. Проведение биопсии эндофитной опухоли зрительных путей (без НФ1) - вопрос до сегодняшнего дня дискуссионный. По данным большинства авторов, у пациентов с субтотальным или частичным удалением опухоли, показатель 10 летней безрецидивной выживаемости (10 БРВ) не превышает 15-50% для всех локализаций, с высоким риском развития рецидива в ранние сроки после операции [1, 152].

Одно из наиболее крупных исследований, посвященных хирургическому лечению доброкачественных глиом у детей - проспективное мультицентровое (8 центров) исследование - POG 9130. Исследование проведено на 726 пациентах с глиомами низкой степени злокачественности (ГНС3), из которых 394 пациента - с пилоидными астроцитомами [152]. В анализ были включены 518 пациентов, которые прошли только хирургическое лечение. Медиана наблюдения составила 7,9 года. Достоверно более высокие показатели безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) отмечены: у пациентов с ПА против других глиом низкой степени злокачественности (5БРВ для ПА $83\% \pm 2,0\%$ против 5 БРВ $66\%-88\%$ для других ГНС3, 5ОВ для ПА $98\% \pm 0,7\%$ против 5ОВ $91\%-97\%$ для других ГНС3), в случаях тотального удаления опухоли против субтотального и частичного (5БРВ $94 \pm 1,4$ vs 5БРВ $53\%-59\%$, 5ОВ $99\% \pm 0,5\%$ vs 5ОВ $92-95\%$). Более высокие показатели выживаемости отмечены при локализации опухоли в мозжечке и в полушариях большого мозга против срединно расположенных

и опухолей ХСО (5БРВ 85%±1,8% vs 5БРВ 61%±5,2%). У пациентов младшего возраста (0-4 лет) обнаружена тенденция к более низкому показателю БРВ ($p=0,052$). Влияние возраста на показатель ОВ не отмечено ($p=0,74$). Данные выживаемости представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Выживаемость, в зависимости от радикальности и других клинических факторов [152]

| Признак | N п-тов (%) | 5 БРВ (%), p | | 5 ОВ (%), p | |
|-------------------------------------|-------------------|---------------|---------|---------------|---------|
| Возраст 0-4 лет | 138 (27%) | 83±2,0 | p=0,052 | 98±1,4 | p=0,74 |
| старше 5 лет | 380 (73%) | 75±3,8 | | 97±1,9 | |
| Локализация мозжечок/ Б.полушария | 421 (81%) | 85±1,8 | p<0,001 | 96±1,7 | p<0,001 |
| ХСО/ средняя линия | 97 (18%) | 61±5,2 | | 84±8,4 | |
| Радикал.: Тотальное уд. | 332 (64%) | 94±1,4 | p<0,001 | 99±0,5 | p<0,001 |
| Субтотал. до 1,5 см ³ | 104 (20%) | 59±5,0 | | 95±2,4 | |
| Субтотал. более 1,5 см ³ | 82 (16%) | 53±5,7 | | 92±3,3 | |
| Гистология ПА | 394 (76%) | 83±2,0 | p=0,004 | 98±0,7 | p=0,013 |
| другая LGG | 124 (24%) | 66-88 | | 91-97 | |
| ВСЕГО | 518 (100%) | 80±1,8 | | 97±0,8 | |

Авторы данного исследования отметили, что у больных с неполным удалением опухоли, более низкие показатели выживаемости не зависят от объема остаточной опухоли: сравнивали группы с остатком более или менее 1,5 см³ ($p=0,44$). В литературе присутствуют и другие исследования (с

меньшим количеством пациентов), по данным которых, тотальное и субтотальное удаления имеют схожие показатели выживаемости [23, 55, 173].

Большинство авторов сходятся во мнении, что в результате хирургического лечения важнее сохранить высокий функциональный статус пациента, чем добиться радикального удаления опухоли, т.к. последующая лучевая и химиотерапия позволяют обеспечить высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости, сопоставимые с радикальной операцией, но с меньшим риском нарастания симптоматики [47, 51, 52, 151, 213].

Динамическое наблюдение

По данным литературы динамическое наблюдение рекомендуется следующим группам пациентов с ПА: после тотального удаления опухоли; в случаях, когда удаление опухоли не представляется возможным; у пациентов в возрасте до 3 лет с бессимптомными опухолями; с ПА зрительных путей на фоне НФ1 или без него, бессимптомно протекающих, или вызывающих минимальную симптоматику в независимости от возраста [215]. Это связано с тем, что у ряда пациентов возможно длительное бессимптомное течение заболевания, что позволяет отложить проведение любого вида лечения на более поздние сроки, что особенно актуально для детей младшего возраста. Кроме того, у пациентов с опухолями зрительных путей (в основном на фоне НФ1), описаны случаи спонтанного регресса опухоли без лечения [88, 185–187, 189].

Химиотерапия

Ряд авторов рекомендуют применять химиотерапию (ХТ) у детей младшего возраста (до 8 лет) с неоперабельными глиомами ХСО (особенно на фоне НФ1), с большими остатками опухоли ХСО после операции и при возникновении рецидива. По мнению исследователей, ХТ позволяет добиться

ремиссии заболевания у некоторых пациентов, и, в ряде случаев, отсрочить или заменить проведение лучевой терапии [6, 8, 38, 92, 153, 169].

В Таблице 4 представлен обзор наиболее часто используемых протоколов лечения пациентов с ГНСЗ. В рамках данных протоколов пролечено более 1000 пациентов без НФ1. Большинство пациентов проходили лечение по поводу опухоли зрительных путей и гипоталамуса. До 30% пациентов имели опухоли другой локализации, чаще всего ствола ГМ. В рамках данных исследовательских протоколов по лечению ГНСЗ у детей с конца 80-х годов, чаще всего, использовали комбинацию препаратов винкристина и карбоплатина. По данным авторов, ответ опухоли на проводимое лечение достигает 30%-50% с рецидивами у 35%-60% пациентов в первые три года после лечения. Показатель 5БРВ варьировал в диапазоне 35-45%, а общая выживаемость – 85-100%. Добавление в схему лечения таких препаратов, как РСV (прокарбазин), VP16 (этопозид), цисплатин, циклофосфамид и темозоломид, достоверно не улучшали показатели выживаемости у данных пациентов [6, 8, 38, 92, 153].

Наиболее крупное из ивованных в последнее время исследований (2017 г.) по оценке результатов химиотерапевтического и комплексного лечения – рандомизированное исследование международной ассоциации детских онкологов (SIOP), в котором приняло участие 118 Институтов из 11 стран [6]. Исследование проведено на 497 пациентах детского возраста, которые рандомизированы на 2 группы, в зависимости от добавления в стандартную схему лечения (винкристина и карбоплатина) этопозида. Не было обнаружено различий в показателях выживаемости у пациентов, получивших стандартную схему химиотерапии (винкристина и карбоплатина) и в сочетании с этопозидом: показатели 5 БРВ составили 46% и 45%, а для 5ОВ 89% и 89% соответственно.

В целом, на основании обзора основных исследовательских протоколов в таблице 4 (всего 1089 пациентов) средне-взвешенный показатель БРВ (3-5 летней) составил 45,8%, а средне-взвешенный показатель ОВ – 88,6%.

Таблица 4 – Обзор протоколов ХТ лечения у детей с ГНСЗ

| Название, годы исследования | Препараты | Н п-тов | Возраст, мес | БСВ/БРВ | 5ОВ лет |
|-------------------------------------|-------------------------------------|---------|--------------|----------------------------------|---------------------------|
| POG 1989-1994 [38] | Carbo | 29 | 0-71 | 5БСВ 51±9% | 83% |
| SFOP 1990-1998 [153] | PCV/CARBO VP16/CPDD VCR/CYTOX | 62 | 0-180 | 5БРВ 42±12% | 89% |
| HIT-LGG-1996 1996-2004 [92] | CARBO/VCR | 161 | 0-192 | 5БРВ 47% | 90% |
| COG 1997-2005 R* [169] | CARBO/VCR vs TPCV | 274 | 0-120 | 5БСВ 45±3,2% | 86±2% |
| COG 2004-2007 [8] | CARBO/VCR /ТЕМО | 66 | 0-120 | 5БСВ 46±13% | 87±12% |
| SIOP R* 2004-2014 [6] | CARBO/VCR CARBO/VCR /VP16 | 497 | 0-180 | 5БРВ 46% | 90±2% |
| ВСЕГО 1089 пациентов | | | | Ср. взвеш. 5БСВ/5БРВ 45,8% | Ср.взвеш. 5ОВ 88,6% |
| *R – рандомизированные исследования | | | | | |

Результаты применения ХТ у пациентов с ГНСЗ на фоне НФ1, оценены в ряде крупных исследований: Американской Детской Онкологической Группой (COG 2016) и Немецкой Ассоциацией Детских Онкологов и Гематологов (SIOP 2012) с общим количеством участников – 550 пациентов [92, 118]. Частичный и полный ответ опухоли был выше, чем у пациентов с ГНСЗ без НФ 1 и достигал почти 50%. Показатели безрецидивной и общей выживаемости в обоих исследованиях достигли 60-70% и 90-100% соответственно. Это подтверждает факт более благоприятного течения заболевания и лучший ответ опухоли на лечение у пациентов с ГНСЗ на фоне НФ1.

Молекулярно-таргетная терапия

Перспективным является применение современных таргетных препаратов в лечении глиом, в том числе ГНСЗ у детей. По мнению ряда авторов, воздействие на путь MAPK может иметь значение с точки зрения использования таргетной терапии: ингибиторы пути MAPK в моделях *in vitro* и на мышах с нейрофибромами в ряде работ показали свою эффективность [107]. На сегодняшний день в литературе упоминаются 4 ингибитора Ras-MAPK, которые находятся в стадии активного исследования в лечении детей с прогрессией ГНСЗ с и без НФ1 [7]. Предварительные результаты были представлены в форме абстракта и показали, что у 30% пациентов (8 из 25) с опухолями, содержащими мутации V600E или KIAA1549:BRAF fusion, отмечался частичный ответ опухоли на лечение. У остальных пациентов также отмечалось небольшое уменьшение объема опухоли. 2 БРВ составила $66 \pm 11\%$. У пациентов с ГНСЗ на фоне НФ1 частичный ответ опухоли на лечение был несколько выше – 40% (10 из 25), показатель 2 БРВ составил $96 \pm 4\%$ и только у 1 пациента возникла прогрессия на фоне проводимой терапии.

На сегодняшний день в 1 и 2 фазе клинических испытаний находятся такие MEK – ингибиторы, как Trametinib и Cobimetinib. Также представляются перспективными исследования (фаза 1-2) с ингибиторами мутации V600E: Vemurafenib и Dabrafenib. При этом, ряд авторов отмечают, что в ГНСЗ, содержащими мутацию KIAA1549:BRAF, применение ингибиторов BRAF V600E (например Sorafenib) приводило к парадоксальной реакции: резкое ускорение роста ГНСЗ у детей на фоне лечения препаратом. Продолженный рост отмечен у 82% детей в независимости от наличия НФ1, в связи с чем, дальнейшее исследование препарата было прервано [142]. Кроме того, опыт применения ингибиторов BRAF V600E у пациентов с меланомой, показал быстрое развитие резистентности опухоли на препарат [32].

Таким образом, можно отметить большой интерес к таргетной терапии, в том числе при лечении пациентов с ГНСЗ. Необходимы дальнейшие

исследования для оценки эффективности и безопасности препаратов данной группы в долгосрочном периоде.

1.7 Лучевая терапия

Общие сведения

Лучевая терапия (ЛТ) в течение многих лет является стандартом в лечении пациентов с ПА после нерадикальной операции или прогрессии заболевания. Локальное лучевое лечение в дозе 45-54 Гр считается эффективным лечением и обеспечивает длительный контроль роста опухоли [10, 13, 17, 93, 98, 167, 210]. Ввиду возможных последствий лучевого лечения у пациентов младшего детского возраста, начиная с 90-х годов прошлого века, для отсрочки лучевого лечения, в качестве терапии первой линии начали применять ПХТ [35, 102, 208]. Лучевое лечение обеспечивает значительно лучший контроль за ростом опухоли, чем химиотерапия, но оптимальное время назначения лучевого лечения остается предметом обширных дискуссий в литературе [91, 93, 130, 212].

Terashima с коллегами [93] провели исследование результатов лучевого лечения 47 пациентов с LGG: было отмечено что 5 БРВ у пациентов, проходивших облучение по поводу рецидива после химиотерапии составила 55%. 5 БРВ у пациентов, где лучевая терапия была инициальным лечением, составила 71%. В свою очередь, 5 БРВ только после ПХТ была 39%. Ряд авторов отмечают, что остается не ясным, позволяет ли отсрочка в проведении лучевого лечения за счет химиотерапии, улучшить результаты лечения в целом. Авторы высказывают опасение в том, что объем опухоли к моменту лучевого лечения после ПХТ, может быть существенно больше, чем при первичном лучевом лечении [86, 143, 181].

Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Методики лучевого лечения

Для лечения пациентов с ГНСЗ (ПА) применяют следующие методы лучевого воздействия:

1. **Конвенциональная лучевая терапия**, с применением статических пучков или динамических арок с 2D- планирующей системой, без использования стереотаксиса и навигации. Устаревшая методика лучевого лечения. В настоящее время для локального облучения нейрохирургических пациентов практически не используется, т.к. не соответствует стандартам современного лучевого лечения.

2. **Стереотаксические методы лучевого лечения**, которые включают в себя:

А. Стереотаксическую радиохирургию – однофракционное подведение высокой дозы (более 10 Гр).

Б. Стереотаксическую радиотерапию в режиме стандартного фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8-2,2 Гр.

В. Стереотаксическую радиотерапию в режиме гипофракционирования с РОД более 4 Гр, 2-20 фракций.

Стереотаксические методы облучения осуществляются с помощью методик статического (множественные статические пучки с MLC, IMRT, конические пучки, и пр.) и динамического подведения дозы (IMRT, DCA, SIDCA, Hybrid Arc, VMAT и пр.) и являются самыми современными и наиболее часто применяемыми методами лучевого воздействия у пациентов с нейрохирургической патологией.

3. **Протонная лучевая терапия**, с применением ускорителя тяжелых заряженных частиц, в последнее время активно используется в лечении пациентов с патологией ЦНС, особенно детского возраста. По мнению ряда авторов, протонная терапия, за счет лучшей конформности, в сравнении с фотонным излучением, имеет более низкие риски развития поздней токсичности – эндокринных нарушений и вторичных опухолей [154, 155, 158].

С точки зрения контроля роста опухоли, публикации результатов облучения детей с ГНСЗ на протонном ускорителе, в целом, соответствуют результатам лечения на ускорителях с тормозным рентгеновским излучением с применением стереотаксической техники [46, 129, 159].

4. **Брахитерапия** – инвазивная методика лучевого воздействия с помощью имплантации радиоактивных изотопов. Для лечения пациентов с ГНСЗ применяется редко [58, 92].

В литературе можно встретить описание других видов лучевого лечения, например нейтронзахватной терапии. Единичные исследования проведены у пациентов со злокачественными глиомами. Авторы выявили высокий риск появления псевдопрогрессий и лучевых некрозов после нейтронзахватной терапии, и отмечали пока еще неопределенную роль этого варианта лучевого лечения и необходимость разработки оптимальных терапевтических протоколов [28, 70].

Важно отметить, что современные методики лучевого лечения, такие как 3D – конформная радиотерапия (3D-CRT) [143], стереотаксическая радиотерапия и радиохирurgia (SRS, SRT) [195, 196], методика изменения интенсивности модуляции излучения (IMRT) [79] и протонная лучевая терапия [46, 129], позволяют произвести максимально конформное облучение, т.е. существенно снизить нагрузку на окружающие здоровые ткани, и, соответственно, снизить риск развития осложнений и лучевых реакций. Это особенно важно при лечении пациентов детского возраста.

В целом, оптимальная тактика лучевого лечения и определение показаний к различным видам лучевой терапии, до сегодняшнего дня является предметом обширных дискуссий в литературе [46, 50, 79, 92, 129, 130, 143, 165, 195, 209].

Лучевая терапия в режиме стандартного фракционирования

На сегодняшний день, наиболее изученным режимом лучевого лечения пациентов с ГНСЗ является режим стандартного фракционирования с разовой

очаговой дозой (РОД) 1,6-2,2 Гр, 1 раз в день, 5 дней в неделю, до суммарной очаговой дозы 45-56 Гр. Большинство существующий протоколов лечения включают в себя именно этот вариант облучения в рамках комплексного и комбинированного подхода у пациентов с ГНСЗ.

В таблице 5 представлены наиболее крупные серии с 2002 года, которые посвящены оценке результатов лучевого лечения пациентов с ГНСЗ. Доля пилоидных астроцитом в этих работах составляет 70-90%. Чаще всего использовался стандартный режим лучевого лечения.

Применение стандартного режима лучевого лечения до СОД 50-58 Гр позволило добиться достаточно высоких показателей выживаемости: по данным представленных работ, выполненных на 671 пациенте, средняя взвешенная показателя 5БРВ составила 78,2% (70-87%), а средняя взвешенная показателя 5-летней общей выживаемости - 94,3% (93-100%) [46, 50, 79, 92, 93, 129, 130, 195, 196].

В настоящем исследовании, 5-летняя безсобытийная выживаемость (5 БСВ) 77% - соответствует средней взвешенной 5 БРВ в литературе, а 5 БРВ в настоящем исследовании составила 99% (пояснения в Главах 5,6 и в обсуждении).

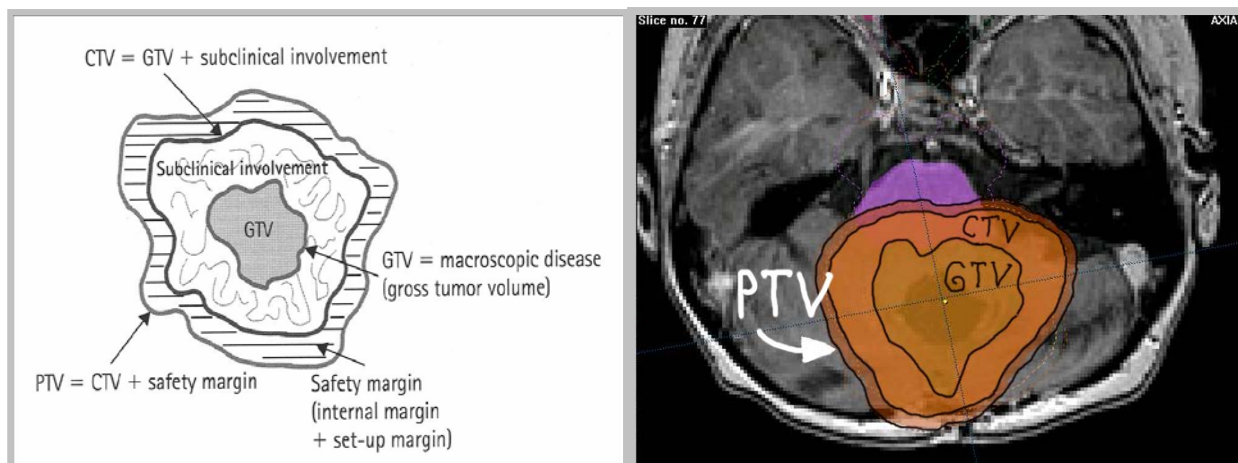
Таблица 5 – Лучевая терапия ГНСЗ (ПА) у детей

| Автор, год | N набл. | ВИД ЛТ | СОД, Гр | Выживаемость% | |
|--------------------------------|------------------|---------------------------------|-----------------|---|--|
| | | | | БРВ | ОВ |
| Saran et al 2002 [196] | 14 | SRT | 50-55 | 3БРВ 87 | 3ОВ 100 |
| Marcus et al 2005 [195] | 50 | SRT | 50-58 | 5БРВ 82,5 | 5ОВ 97,8 |
| Merchant et al 2009 [143] | 78 | 3D-CRT IMRT | 54 | 5БРВ 87 | 5ОВ 98 |
| Oh et al 2011 [130] | 50 | SRT | 54 | БРВ 89 | 7ОВ 95 |
| Gnekow et al 2012 [92] | 132 | SRT (SRS, brachythera py) | 54 | БРВ 72 | ОВ 94 |
| Paulino et al 2013 [79] | 39 | IMRT | 50,4 | 8БРВ 78 | 8ОВ 94 |
| Muller et al 2013 [167] | 149 (149) | SRT | 54 | 10БРВ 70 | 10ОВ 93 |
| Terashima et al 2013 [93] | 12 | SRT | 50,4 | 5БРВ 74 | 5ОВ 96 |
| Greenberg et al 2014 [46] | 32 | Proton | 52,2 | 8БРВ 83 | 8ОВ 100 |
| Cherlow et al 2019 [50] | 85 | 3D-CRT IMRT | 54 | 5БРВ 71 | 5ОВ 93 |
| Indelicato et al 2019 [129] | 174 | Proton | 50,4-54 | 5БРВ 84 | 5ОВ 92 |
| ВСЕГО 11 источников | пациентов 671 | | СОД 50-58 Гр | 5БРВ Ср. взвеш. 78,2% (70-87%) | 5ОВ Ср. взвеш. 94,3% (93-100 %) |
| Настоящее исследование | 410 | SRT, SRT- hypo, SRS | 50,4-54 | 5 БСВ 77% 5 БРВ 99% | 5 ОВ 99% |

Объем облучения. Краевой захват. Осложнения ЛТ

Важно отметить, что большинство работ оценивают результаты лучевого лечения у пациентов с ГНСЗ. Доля пациентов с ПА составляет 70-90%, что, может влиять на оценку результатов лечения. В литературе встречаются единичные работы, в которых внимание было бы уделено исключительно пациентам с ПА [27, 66, 147, 164, 167, 175, 193].

Анализируя методику стандартного фракционирования, важно отметить особенность формирования объема облучения. Как известно, выделяют следующие объемы: GTV – «gross tumor volume» - собственно опухолевая ткань, статочная опухоль после операции, ложе опухоли, видимая на МРТ инфильтрация окружающих структур; GTV формируется на основании МРТ в режиме T1 с к/у и T2/FLAIR, иногда с учетом других методов диагностики (ПЭТ, ОФФЭКТ и пр.), позволяющих оценить распространенность опухоли. CTV – “clinical target volume” – захват окружающих нормальных тканей с учетом возможного распространения опухоли, которое не определяется на МРТ и других диагностических методах исследования. PTV (планируемый объем облучения) = CTV + safety margin - задается с учетом технических особенностей конкретного лечебного аппарата (Рисунок 1). Наибольшее значение, с точки зрения возможных последствий и осложнений лучевого лечения, имеет значение CTV. Значение CTV, как правило, согласуется с внутренними стандартами клиники или используемым протоколом лечения и корректируется с учетом конкретной клинической ситуации, результатов обследования пациента, протокола хирургического удаления опухоли. Для стандартного режима фракционирования, в литературе применяли $CTV = GTV + 5-20 \text{ mm}$.



А

Б

Рисунок 1 - Схема формирования объема лучевого лечения. Пояснения в тексте. А - из источника [215], Б – МРТ с рисунком автора

При использовании как обычной конвенциональной лучевой терапии, так и стереотаксической техники, многие авторы проводят формирование $CTV = GTV + 15-20$ мм (3D анатомическое расширение). На рисунке 2 смоделирован план изменения объема облучения при добавлении 5 и 10 мм к GTV. Можно отметить увеличение объема облучения с 5,68 см³ до 21,13 см³ при CTV в 5mm (в 3,7 раза больше исходных) и до 48,11 см³ (в 8,5 раз) при CTV=10mm. Т.е. происходит увеличение объема облучения за счет окружающих здоровых тканей в 3,7 и в 8,5 раз соответственно. Таким образом, при захвате 5 мм, 15,45 см³ здоровых тканей получают суммарную очаговую дозу (СОД), сопоставимую с дозой на опухоль (GTV), а при захвате 10 мм – 42,43 см³ здоровых тканей получат очаговую дозу.

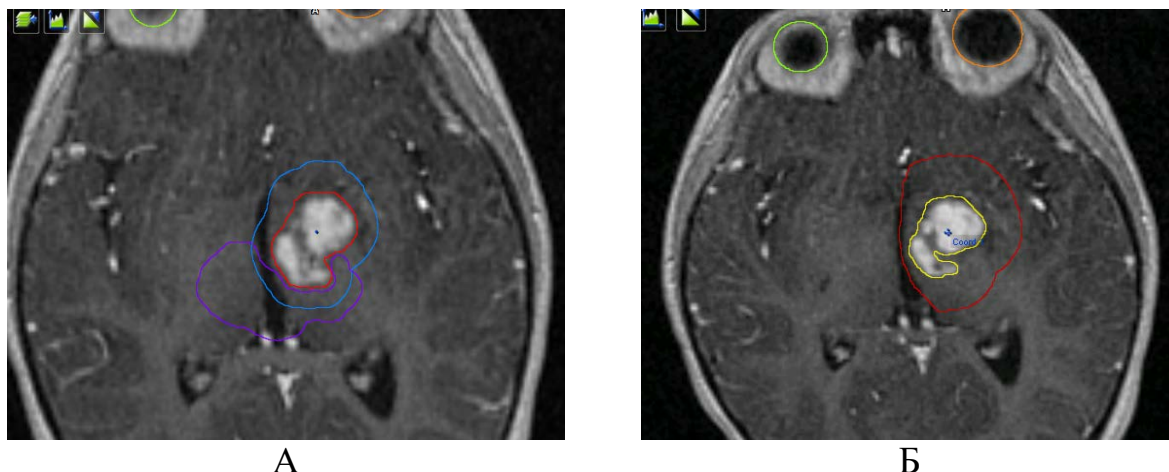


Рисунок 2 - Формирование объема обучения у пациента М., 6 лет с ПА
 А. CTV=GTV+5мм, GTV=5,68см³, CTV5mm=21,13см³. Б. CTV=GTV+10мм,
 CTV10mm=48,11см³

С учетом локализации опухоли, в объем облучения могут попадать структуры хиазмально-селлярной области: зрительные пути гипоталамо-гипофизарная система, III желудочек, ствол мозга, подкорковые узлы, белое вещество больших полушарий и пр. По данным ряда авторов, отдаленные последствия и осложнения лучевого лечения (эндокринные и когнитивные нарушения, вторичные опухоли, сосудистые поражения и пр.), напрямую связаны с объемом облучения здоровых тканей и высокими дозами [128, 196].

Поэтому в последнее время, можно отметить появление тенденции к снижению объемов и доз облучения. Ряд авторов считают достаточным применение краевого захвата в 5 мм, т.к. статистически значимой разницы в показателях БРВ у пациентов с margin 5 и 10 мм не было [130, 162]. Также не было ни одного краевого рецидива. 5 из 7 детей, имевших прогрессию заболевания, были в возрасте до 5 лет.

Риск отдаленных осложнений (прежде всего, когнитивных и эндокринных нарушений) у детей младшего возраста, является основной причиной переноса лучевого лечения на более поздние сроки, вплоть до возникновения прогрессии заболевания [70, 126, 166, 168, 169].

Merchant с соавторами отметили, что появление когнитивных нарушений коррелирует с возрастом пациентов (выше риск у детей младше 5 лет), наличием нейрофиброматоза 1 типа, локализацией, объемом опухоли, степенью резекции и суммарной очаговой дозой [86].

Greenberg с соавт. оценили результаты лечения 32 детей с LGG на протонном ускорителе. Медиана возраста составила 11 лет, медиана наблюдения – 7,6 года (3,2-18,2). 8БРВ и 8ОВ – 82,8% и 100% соответственно. СТВ формировался путем добавления к GTV 3-5 mm краевого захвата. Анализе нейрокогнитивных функций проводился по 44 параметрам (13 параметров до лечения и 31 после). Достоверное снижение индекса VCI (Индекс Вербального Понимания), отмечалось у детей младше 7 лет ($p=0,036$) и при использовании высоких доз ($p=0,0039$) [46].

Возраст пациентов, как основной прогностический фактор развития нейрокогнитивных расстройств, подтверждается в ряде других работ, нижняя граница возраста для назначения лучевого лечения варьирует от 4-10 лет [79, 86, 129, 196].

Другие исследователи связывают появление нейрокогнитивных нарушений с облучением левой височной доли и гиппокампа, а именно субвентрикулярной зоны бокового желудочка и зубчатой извилины, где расположены нейрональные клетки-предшественники. Эти клетки обладают высокой радиочувствительностью и лучевое воздействие на них приводит к нарушению нейрогенеза (усиление апоптоза этих клеток) и появлению когнитивных расстройств [63, 64].

С другой стороны, публикации 2018 года, K.J.Redmond с соавт. исследовали нейропсихологические функции у 20 пациентов детского возраста после краниального облучения по поводу опухоли ЦНС. Результаты сопоставили с группой из 50 здоровых добровольцев. Исследование показало, что облучение в области валика и колена мозолистого тела, приводило к появлению когнитивных нарушений у детей [18]. Однако, в одном из

крупнейших исследований (361 пациент с LGG), было отмечено, что показатель IQ у пациентов детского возраста, проходивших конформную лучевую терапию, остается сохранным долгие годы после наблюдения. Напротив, у взрослых пациентов, прошедших лучевое лечение, в отдаленном периоде (12 и более лет после ЛТ) отмечено появление когнитивных нарушений [210].

Облучение хиазмально-селлярной области (ХСО) сопряжено с риском нарастания эндокринных расстройств. Merchant с соавторами выявили, что при исходном дефиците гормона роста в 24%, 10 кумулятивный пик развития недостаточности гормона роста составил 48,9%, гормонов щитовидной железы – 64%, кортизола - 19,2%, гонадотропных – 34,2% [86].

Grabenbauer с соавторами сообщили, что для появления эндокринных нарушений после ЛТ, один из основных прогностических факторов – возраст [165]. Аналогичное заключение сделали Greenberg с соавторами: пациенты младше 8 лет имели более высокий риск развития эндокринных нарушений после ЛТ [46].

Paulino с соавторами выявили появление эндокринных нарушений у 10 из 21 обследованного пациента (47,6%), при этом отмечая, что не все пациенты были обследованы перед курсом лучевой терапии и, вполне вероятно, у некоторых пациентов имелись субклинические эндокринные расстройства ранее [79].

Интересно, что в более ранних работах, где анализировались результаты применения не стереотаксической, а конвенциональной лучевой терапии, авторы (Benesch M в 2006 году и Collet-Solberg 1997 году) отметили появление дефицита гормонов у 79% и 100% облученных соответственно в независимости от возраста [60, 87].

В таблице 6 выделены значения «краевого захвата» для формирования СТЧ из источников, где эти значения указывались. Отмечены описанные осложнения и частота их встречаемости. Применение стереотаксической

техники в сочетании с современными методами диагностики позволяют, по мнению большинства авторов, существенно уменьшить значения СТВ и РТВ [79, 214, 129, 196].

Таблица 6 - Краевой захват и осложнений после лучевого лечения в стандартном режиме фракционирования

| Автор, год | N набл. | Follow-up, years | ВИД ЛТ | Формирование | СОД, Гр | Осложнения | | |
|-----------------------------|---------|------------------|--------------------|-----------------|---------|-----------------|-------------|--|
| | | | | | | Эндокринные (%) | | Выявленные отсроченные осложнения |
| | | | | | | до ЛТ | После ЛТ | |
| Saran et al 2002 [196] | 14 | 11 (2-44) | SRT | GTV +0,3-1,0 cm | 50-55 | 50 | 64 (+14) | Когнитивные 14,3% |
| Merchant et al 2009 [86] | 78 | - | 3D-CRT IMRT | GTV +1,0 cm | 54 | 24 | 48.9* (+24) | Когнитивные Нарушения слуха 12% |
| Paulino et al 2013 [79] | 39 | 6,75 | IMRT | GTV +0-1,0 cm | 50,4 | Нет данных | 47,6 | Болезнь Мюллера 2,5% Радиоиндуцированные опухоли 0% |
| Indelicato et al 2019 [129] | 174 | 4,4 | Proton | GTV +0,5 cm | 50,4-54 | Нет данных | +22 | Лучевой некроз 2% Васкулопатия 2% Прочие 3% |
| 4 источника | 305 | 2-44 | stereotactic | GTV +0-1,0 cm | 50,4-54 | 24-50% | +14-+24% | Прочие осложнения 2,0-14,3% |
| Настоящее исследование | 410 | 4,2 | SRT, SRT-hypo, SRS | GTV +0-0,5 cm | 50,4-54 | 31 | 64 (+33) | Нет данных |

*10 летний кумулятивный пик развития недостаточности ГР

Помимо эндокринных и когнитивных нарушений, в литературе упоминаются такие отсроченные осложнения как васкулопатия, болезнь Мюллера, лучевой некроз, нарушения слуха и вторичные опухоли [51, 110, 123, 166, 167].

Можно сделать вывод, что применение стереотаксического конформного облучения в стандартном режиме фракционирования, ограниченного захвата окружающих нормальных тканей и отсрочка лечения у пациентов младшего возраста, позволяют снизить риск развития когнитивных и эндокринных нарушений. В первую очередь, это касается пациентов с срединно-расположенными супратенториальными опухолями.

Гипофракционирование и радиохирurgia

Не случайно мы объединили 2 режима лучевого лечения: гипофракционирование и радиохирurgia. Связано это с тем, что режим гипофракционирования близок по своим радиобиологическим эффектам к радиохирurgia. В отличие от многофракционной лучевой терапии, оба режима имеют близкие показания к проведению лучевого лечения: небольшой объем опухоли и ее четкие границы, чаще у пациентов с рецидивами. Kida с соавт. отметили, что применение режима гипофракционирования (2-7 фракций) позволяет подвести более высокую биологически эффективную дозу (BED), при сопоставимых с радиохирurgia рисках развития осложнений. Это особенно актуально для локализаций опухоли вблизи критических структур (ствол мозга, зрительные пути) [82].

Вплоть до сегодня шного дня нет четких показаний к проведению стереотаксического облучения в данных режимах у первичных пациентов с ГНСЗ, т.к. в большинстве случаев, первичное лечение подразумевает использование краевых захватов на область здоровых тканей при формировании CTV. Захват здоровых тканей предполагает использование только стандартного режима фракционирования, при котором эффективность лечения основана на различной радиочувствительности нормальных и

опухолевых клеток. При планировании радиохирургии и гипофракционирования, краевой захват не превышает 1 и 2 мм соответственно. Это связано с высоким риском функциональных и структурных нарушений в тканях, попадающих в объем облучения. Успешное применение стереотаксического облучения в режимах радиохирургии и гипофракционирования в ряде работ подтверждает факт, что не все первичные пилоидные астроцитомы требуют краевого захвата. Значение краевого захвата должно быть пересмотрено. Количество работ, где использовались данные режимы и количество наблюдений в этих работах незначительное [89, 192, 193].

Nadjipanyis et al. [193] оценили результаты радиохирургического лечения ПА различной локализации у 37 детей (54% с рецидивами): 18 опухолей в области ствола, 5 - в области таламуса, 3 в области мозолистого тела, зрительных путей и гипоталамической области; остальные ПА располагались в больших полушариях. Средняя доза облучения, подводимая на край опухоли, составила 15 Гр (9.6-22.5 Гр). На серии контрольных МРТ исследований выявлен полный ответ опухоли у 10 пациентов, частичный ответ опухоли у 8 и стабилизация у 7 пациентов. Прогрессия опухоли отмечалась у 12 детей. Авторы отметили, что показатели контроля роста опухоли несколько лучше (71%) у пациентов, прошедших лучевую терапию первично, в отличие от пациентов, прошедших лечение после возникновения рецидива опухоли (64%).

Simonova G et al [182] оценили результаты радиотерапевтического лечения у пациентов с астроцитомами grade I-II (ПА – 47%) с использованием методики гипофракционирования. РОД составила 5 Гр, до суммарной очаговой дозы (СОД) - 25 Гр. Динамическое наблюдение проводилось в течение 5 лет. Частичный или полный ответ опухоли наблюдался в 83%, стабилизация болезни в 11%, прогрессия в 6% случаев. Среднее время

«ответа» опухоли на лечение составило 18 месяцев. Показатель 5 БРВ составил 88%. Количество осложнений - 6 %.

В таблице 7 отражены результаты радиохирургического лечения и СРТ в режиме гипофракционирования у пациентов с ПА [62, 66, 81, 89, 182, 191–194]. В большинстве случаев применялся радиохирургический режим лечения. Из 9 представленных за последние годы работ, только в 1-й использовался режим гипофракционирования [89].

Таблица 7 – Радиохирургия и гипофракционирование

| Автор, год | N набл. | Медиана набл. мес | ВИД ЛТ | СОД, Гр | Выживаемость% | |
|--------------------------------|----------|-------------------|--------------|---|--|--|
| | | | | | ТС*/ БРВ | ОВ |
| Kida et al. 2000 [81] | 12 | 24 | SRS | 12 | ТС92% | - |
| Boethius et al. 2002[66] | 17 | 72 | SRS | 10-20 | ТС100% | 5ОВ 100% |
| Hadjipanayis et al. 2002 [193] | 37 | - | SRS | 15 (9.6-22.5) | ТС68% | 7 ОВ 76% |
| Kano et al. 2009 [192] | 50 | 54 | SRS | 11-22 | ТС54% | 10 ОВ 97,4% |
| Lizarraga et al. 2012 [191] | 3 | 144 | SRS | 18,75 (16,7-20) | ТС33% | ОВ 91,7% |
| Hallemeler et al. 2012 [194] | 18 | 96 | SRS | 15 (12-20) | ТС61,2% 5 БРВ 41% | 10 ОВ 71% |
| Simonova et al. 2005 [89] | 5 | 181 | SRS | 16 | ТС96% 10БРВ 80% | 10 ОВ 96% |
| Simonova et al. 2016 [182] | 18 | | SRT hypo | 25/5fr | | |
| Trifiletti et al. 2017 [62] | 149 | 62 | SRS | 17 (4-20) | ТС93% 12БРВ 80% | 10ОВ 100% |
| ВСЕГО 9 источников | N 309 | 72 | 7SRS 1SRT | СОД РХ Ср. взвеш. 14,9 9,6-22,5 Гр | ТС Ср. взвеш. 80,9% (33-100%) | 5-10 ОВ Ср. взвеш. 94,4% (76-100 %) |
| Настоящее исследование | 57 | 45 | SRS | 18 (12-30) | 5БРВ 97,5% | 5ОВ 99% |
| | 61 | | SRT hypo | 30 (21-30) | | |

*ТС – tumor control – контроль роста опухоли, в %

Общее количество наблюдений составило 309 пациентов. Медиана наблюдения для всех исследований – 72 месяца. Средневзвешенное значение контроля за ростом опухоли после радиохирургического лечения составляет 80,9%. Средневзвешенное значение показателя 5-10 ОБ – 94,4%. Средневзвешенное значение дозы при радиохирургическом лечении – 14,9 Гр (9,6-22,5 Гр).

Сроки начала лучевого лечения

Как было отмечено выше, у детей младшего возраста, ввиду наличия риска развития нейрокогнитивных и эндокринных расстройств, ряд авторов рекомендуют отсрочить проведение лучевой терапии, в том числе, за счет применения ХТ. Есть мнение, что химиотерапия предпочтительнее лучевой у маленьких детей даже при возникновении рецидива заболевания [6, 36, 76, 143].

С другой стороны, Paulino с соавт. отметили, что облученные пациенты (всего 39 больных, методика IMRT), получавшие ХТ до лучевого лечения, имели более низкие показатели БРВ, в сравнении с теми, у кого не было предварительной химиотерапии: 5 БРВ составила 50% против 88,4%. Показатели 5 и 8 летней БРВ составили 78,2% и не отличались между собой. Это подтверждает факт, что, как правило, рецидивы после нерадикальной операции, наблюдения или ХТ, происходят в течение первых 3-5 лет [79].

Van den Bent с коллегами провели анализ результатов лучевого лечения у 157 взрослых пациентов с LGG. Оказалось, что проведение ЛТ сразу после хирургического удаления опухоли улучшает прогноз, в сравнении с пациентами, у которых лучевое лечение было отложено [91].

В целом, можно отметить отсутствие единого мнения по срокам проведения лучевой терапии у пациентов с ГНСЗ, в т.ч. с ПА.

Ответ опухоли на ЛТ. Псевдопрогрессия

В 90-х годах прошлого века появились критерии McDonald, как первые общепринятые критерии по оценки результатов лечения опухолей, которые активно начали использовать в мировой практике [172]. Авторы предложили, на основании данных КТ и МРТ выделять 4 типа ответа опухоли на лечение:

1. Полный ответ – на МРТ (КТ) с интервалом между исследованиями не менее 1 месяца, остатки опухоли не выявляются, пациент клинически стабилен или улучшается, стероиды не получает
2. Частичный ответ – на МРТ (КТ) с интервалом не менее 1 месяца, уменьшение объема опухоли на 50% и более, пациент неврологически стабилен или отмечается улучшение состояния, прием стероидов не требует увеличения
3. Прогрессия – на МРТ (КТ) – увеличение на 25% и более или появление новой опухоли, пациент неврологически стабилен или отмечается ухудшение состояния, прием стероидов в стабильной дозе или требуется ее увеличения
4. Стабилизация - все остальные состояния.

Данные критерии не описывали такие состояния, как псевдопрогрессия опухоли, псевдоответ опухоли и не учитывали клиническую картину заболевания, что требовало их дальнейшего усовершенствования.

В 2008 году была создана группа RANO (Response Assessment in NeuroOncology) для разработки критериев ответа опухоли, на основе уже существующих критериев McDonald [171].

В состав группы вошли радиологи, нейрохирурги, лучевые онкологи, нейроонкологи, неврологи, нейропсихологи, статистики, нейрофизиологи, нейрпатологи и специалисты по оценке качества жизни.

В 2011 году вышла публикация с доработанными критериями оценки ответа опухоли, в которой было предложено [170]:

1. 2-х мерное измерение размеров опухоли: сравнивается произведение 2-х взаимоперпендикулярных диаметров (ранее использовался 1 максимальный размер опухоли).
2. Прогрессию рассматривать как увеличение произведения двух взаимоперпендикулярных диаметров на 25% и более, в сравнении с исходным или наилучшим ответом.
3. Прогрессию злокачественных глиом предлагается рассматривать не только, как расширение зоны накопления к/в на T1 взвешенных изображениях, но и с учетом расширения зоны повышенного сигнала в режимах T2/FLAIR.
4. Выделить категорию Minor Response (MR) - уменьшение зоны T2/FLAIR на 25-50% по сравнению с исходным уровнем.
5. Для глиом высокой степени злокачественности (ГВСЗ) псевдопрогрессию рассматривать как временное увеличение объема опухоли, которое возможно в течение первых 12 недель после облучения.
6. Псевдоответ оценивать только после повторного МР - сканирования спустя 4 недели после первичного.
7. Выделить группу по исследованию детских опухолей – RAPNO (Response Assessment in Pediatric NeuroOncology).

По мнению большинства американских и европейский сообществ (COG, RBTC, SIOPE, ITCC), несмотря на работу подразделения RAPNO, до сегодняшнего дня нет единого стандарта определения ответа или прогрессии опухоли у детей. Также отсутствует единый стандарт определения псевдопрогрессии (ПСП) и псевдоответа опухоли [43].

Это связано с тем, что многие доброкачественные глиомы у детей не накапливают контрастное вещество на МРТ или накапливают его неоднородно. Накопление контрастного вещества не является специфическим для детских глиом (пилоидных астроцитом) и отражает нарушение гемато-энцефалического барьера. Возможно усиление/уменьшение накопления

контрастного вещества в опухоли как спонтанное, так и или на фоне проводимого лечения [111].

Для дифференциальной диагностики ПСП и рецидива у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, применяют диффузионно-взвешенную МРТ, МР-перфузию, протонную МР-спектроскопию, ПЭТ с различными метаболитами [67]. Данные методики имеют ограниченное значение для пациентов с ГНСЗ, т.к. многие ГНСЗ имеют характеристики злокачественных глиом (например, повышенный индекс накопления РФП), несоответствующий степени их злокачественности и течению заболевания [24].

Учитывая трудности в интерпретации и дифференциальной диагностике состояния ПСП, необходимы дальнейшие исследования с подключением существующих современных методов диагностики.

История изучения псевдопрогрессии у пациентов с пилоидными астроцитомами в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко

Поводом для изучения данного вопроса послужило клиническое наблюдение пациентки с ПА среднего мозга, у которой в динамике через 2 и 4 месяца после курса ЛТ, проведенной в 2010 году произошло увеличение объема опухоли, усиление степени накопления контрастного вещества, увеличение кисты. Ввиду стабильного клинического состояния, проводилось дальнейшее динамическое наблюдение: при контрольном обследовании через 7 месяцев, отмечены первые признаки регресса опухоли, который полностью завершился через 54 месяца от ЛТ без дополнительного противоопухолевого лечения (см. Главу 6, клиническое набл №1).

Анализ схожих клинических наблюдений подтвердил предположение о наличии временного увеличения объема опухоли в ответ на лучевое воздействие - псевдопрогрессии.

Анализ биопсийного материала у оперированных пациентов с подозрением на ПСП, подтвердил отсутствие признаков роста и малигнизации у этих пациентов на гистологическом и иммуногистохимическом уровнях.

Первые выводы о ПСП в нашем исследовании были представлены на отчете по плановой научной теме в марте 2011 года.

В начале 2012 года, в журнале «Вопросы Нейрохирургии» вышла первая наша публикация, посвященная данной проблеме. В 2013 году результаты были представлены на конгрессе по радиохирургии (ISRS) в Торонто (Канада). В дальнейшем, в 2014-2017 гг., были публикации в отечественных и зарубежных журналах. В 2017 году приоритет нашего исследования подтвержден патентом РФ на изобретение.

История изучения псевдопрогрессии в литературе. Метаанализ

В литературе, первые сообщения, посвященные изменениям на КТ/МРТ исследованиях после лучевого лечения, появились в 80-90 годы прошлого века [12, 57, 74, 97]. Bakardjiev с соавт. в 1996 году представили одну из первых работ по динамике изменений на МРТ после лучевого лечения у 28 детей с ГНСЗ [99].

В 2011 году вышла статья David B. Mansur с соавт., посвященная результатам лучевого лечения 35 детей с пилоидными астроцитомами. В данной работе говорилось о «рентгенологических изменениях» в опухоли в первые месяцы после ЛТ и трудностях дифференциальной диагностики «временных эффектов облучения» от прогрессии опухоли в ряде случаев [164].

Термин «псевдопрогрессия» и наиболее значимые работы в литературе, посвященные этому феномену у пациентов с доброкачественными глиомами, можно найти начиная с 2012-2014 гг. В отличие от работ более раннего периода, в поздних проводилась оценка частоты ПСП и учитывалось наличие ПСП в общем числе событий после лучевого лечения пациентов с ГНСЗ [77,

105, 160, 161]. Большинство этих работ носит ретроспективный характер и процент пациентов с пилоидными астроцитомами в данных работах, как правило, не превышает 50%.

До сегодняшнего дня нет точного определения понятия псевдопрогрессии. В таблице 8 представлены определения, которые встречаются в последних работах.

Таблица 8 - Определение псевдопрогрессии в литературе

| | |
|---|---|
| Indelicato et al. (2019) [129] | Транзиторное увеличение степени накопления контрастного вещества или объема опухоли с последующим спонтанным <u>регрессом</u> этих изменений со временем. |
| Ludmir et al. (2019) [77] | Увеличение солидного компонента опухоли на 5 и более % с последующим <u>уменьшением</u> ее объема минимум на срок 12 месяцев. |
| Tsang et al. (2017) [160] | Интервальное увеличение опухоли не менее, чем на 10 % в двух взаимоперпендикулярных измерениях на 2-х или 3-х последовательных МРТ исследованиях с возможной стабилизацией объема опухоли или <u>уменьшением</u> ее размера. |
| Mannina et al. (2016) [105] Naftel et al. (2015) [161] | Первичное увеличение объема опухоли (СТV) с последующим его <u>регрессом</u> без повторного увеличения. Транзиторное увеличение размеров опухоли после ЛТ с последующим его <u>разрешением</u> без противоопухолевого лечения. |

Из этих определений псевдопрогрессии в литературе, можно выделить общие для всех этих определений свойства псевдопрогрессии:

1. ПСП – увеличение объема опухоли и/или степени накопления к/в.
2. ПСП – временное явление.

3. ПСП – спонтанно регрессирует или не прогрессирует без противоопухолевого лечения.

На МРТ, по данным вышеуказанных авторов, псевдопрогрессия проявляется признаками, в том числе характерными и для рецидива заболевания:

1. Усиление накопления контрастного вещества с расширением объема накопления или без него.
2. Усилением отека в опухоли и перифокальных тканях.
3. Увеличением объема опухоли за счет кисты и/или солидного компонента.

Анализ 9 источников, посвященных феномену ПСП, позволил определить ряд особенностей феномена ПСП (Таблица 9).

Таблица 9 - ПСП в лечении пациентов с ГНСЗ

| Автор, год | N набл. LGG (N ПА, %) | Медиана набл. мес. | Средний возраст | ПСП, % (N) | Время возник. ПСП после ЛТ мес. | Длительность ПСП* мес. | Частота рецидивов N, (%) |
|------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------|----------------------|---------------------------------|------------------------|--------------------------|
| Bakardjiev 1996 [99] | 28 (10; 38,5) | 24 | 10 (2-22) | 39% (11) | 9-12 | 9-12 | 1 (3,5%) |
| Chawla 2012 [190] | 52 (33; 63,5) | 48 | 10 (0,2-22) | 25% (13) | 2,4 (0,7-8,3) | 4 (1,4-7,7) | 8 (15,4%) |
| Naftel 2015 [161] | 34 (17; 50) | 58 | 13 (4-18) | 54% (13) | 6 (1-11) | 32,4 (1,3-5,8) | 2 (5,9%) |
| Foster 2015 [24] | 41 | - | - | 43,9% (18) | - | - | - |
| Mannina 2016 [105] | 15 (15; 100) | 55,3 | 10,9 (4-20) | 20% (3) | 3-8 | До 18 мес. | 3 (20%) |
| Tsang 2017 [210] | 221 (127; 57,5) | 146 | 8,7-9,4 | 40% (52)** | 6,1 (0,9-105) | 6,2 (3,2-11,7) | - |
| Indelicatto 2019 [129] | 174 (81;47) | 52,8 | 10,2 (2-21) | 32,1% (56) | 12 (1-79) | - | 24 (13,8%) |
| Ludmir 2019 [77] | 83 (50;60%) | 67,2 | 10 (1-17,6) | 37% (31) | 4 (1-8) | 12 (2-39) | 10 (12%) |
| ВСЕГО 8 источников | N 648 (333;51) | 55,3 | 10,5 | Ср.взвеш % ПСП 36,7% | Ср.взвеш появл. ПСП 6,9 мес | 1,4-39 мес | Ср.взвеш % рец. (12,4) |
| Настоящее исследование | 410 | 45 | 10,8 | 17,1% (67) | 6 мес (3-48) | 22 (3-70) | 8 (2%) |

*длительность ПСП – временной интервал между ее появлением и стабилизацией изменений на 2-х последовательных МРТ или началом регресса опухоли

**только для пациентов с ПА

Общее количество пациентов с ГНСЗ в представленных 8 источниках – 648, из которых 51% (n=333) с пилоидными астроцитомами. Большинство пациентов детского возраста (медиана возраста – 10,5 лет). Частота развития ПСП от 20-54%: средневзвешенное % ПСП – 36%. ПСП выявлялось в сроки 1-79 месяцев после лучевого лечения – средневзвешенное значение – 6,9 месяца. Длительность ПСП была от 1,4 до 39 месяцев. Средневзвешенный процент рецидивов (где был указан) в данных работах – 12,4% [99, 190, 161, 105, 129, 210, 77].

По данным Tsang 2017 - одно из наиболее крупных исследований у детей - ПСП чаще всего встречалась у пациентов с пилоидными астроцитомами (ПА), особенно при наличии кистозного компонента в опухоли, и возникала не менее, чем у 50% пациентов. У большинства пациентов, ПСП происходила в течение первого года, но у 25% пациентов ПСП возникла через 1 год и более после ЛТ, и почти у 30% пациентов псевдопрогрессия протекала длительно, более чем 1 год с момента возникновения до появления признаков стабилизации или регресса опухоли. Авторы также отмечают наличие связи между ПСП и показателями выживаемости – при выявлении ПСП отмечается улучшение общей и безсобытийной выживаемости [210].

В работе американских коллег - Ludmir 2019, также подтверждается связь ПСП с гистологией опухоли – чаще у пациентов с ПА. Кроме того, предикторами развития ПСП являлись - суммарная очаговая доза – СОД: у пациентов с дозой более 50,4 Гр, частота развития ПСП была выше, чем у пациентов с дозой до 50,4 Гр; вид лучевого воздействия: у пациентов, проходивших лечение на протонном ускорителе, частота развития ПСП была статистически значимо выше, чем после лечения на фотонном линейном ускорителе с методикой IMRT [77].

В целом, в подавляющем большинстве работ, где отдельно указаны значения ПСП для пилоидных астроцитов и других ГНСЗ, авторы сходятся во мнении, что у пациентов с пилоидными астроцитомами частота развития ПСП достоверно выше. Для проведения метаанализа данных литературы, были отобраны 5 работ с точным указанием на частоту развития ПСП у пациентов с ПА и другими ГНСЗ [99, 129, 210, 161, 190] с общим количеством пациентов 492, рассчитано отношение шансов и 95 доверительные интервалы возникновения ПСП у пациентов 2-х групп: с ПА и другими ГНСЗ. Рисунок 3.

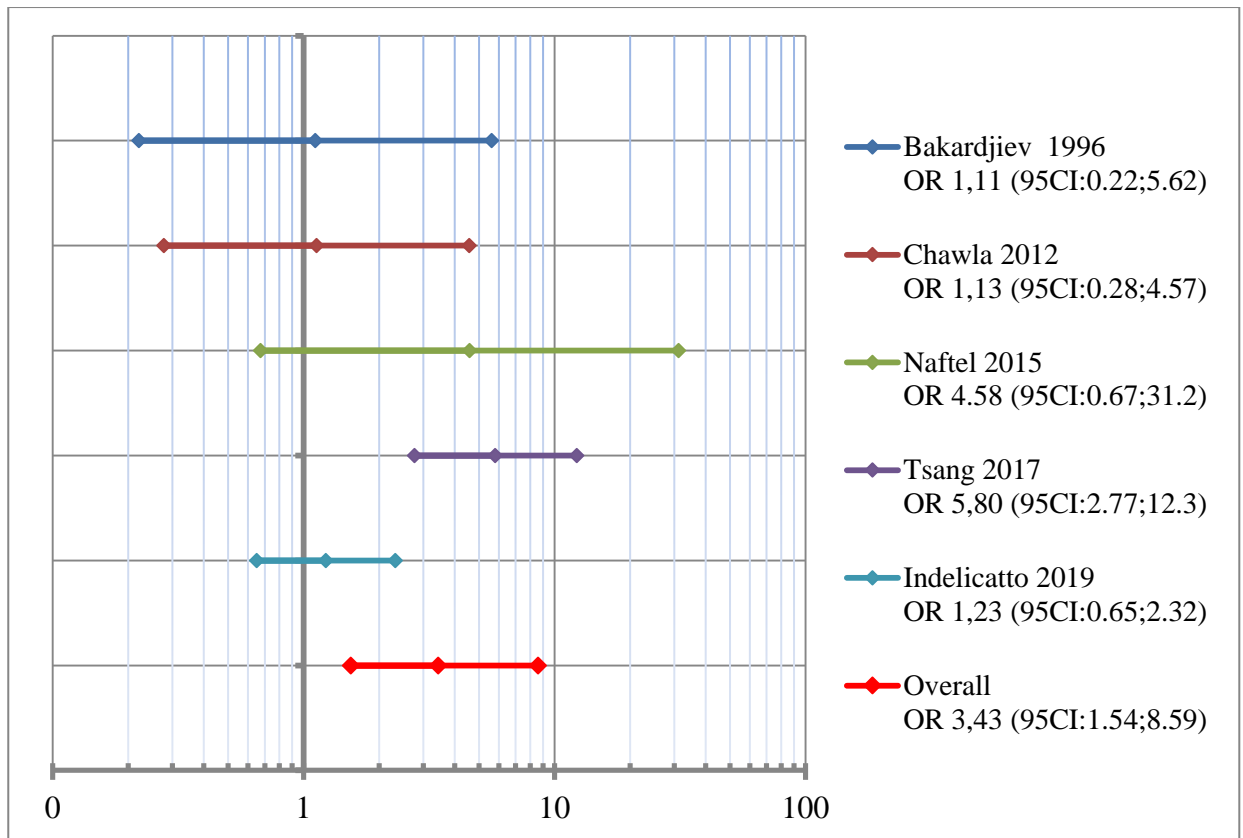


Рисунок 3 - Риск развития ПСП у пациентов с ПА и другими типами ГНСЗ

В проанализированных работах, отношение шансов было больше 1. Средневзвешенное значение 3,43, нижняя граница ДИ:1,54, также больше 1, что подтверждает статистически значимые различия между группами. Таким образом, частота возникновения ПСП у пациентов с ПА, статистически значимо выше, чем у пациентов с другими глиомами низкой степени злокачественности.

Диагностика и дифференциальная диагностика ПСП

Как было отмечено выше, современные методы диагностики, прежде всего, МРТ исследование в диагностике ПСП, позволяет увидеть увеличение объема опухоли за счет солидного компонента и/или кисты, усиление степени накопления контрастного вещества, появление перифокальной реакции в окружающих тканях. При этом, увеличение объема опухоли может быть достаточно выраженным: в исследовании Foster 2015 выявлено, что медиана

увеличения объема опухоли в результате ПСП составила 195,4% (115,5-309) от объема опухоли перед курсом ЛТ [24].

Выявляемые на МРТ признаки ПСП у пациентов с ГНСЗ неспецифические, они характерны и для других глиальных опухолей и для прогрессии заболевания. Такие исследования, как диффузионно-взвешенное МРТ, МР-перфузия, протонная МР- спектроскопия, ПЭТ с различными метаболитами для дифференциальной диагностики ПСП и рецидива применяются, как правило, у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности [85]. Данные методики имеют очень ограниченное значение для пациентов с ГНСЗ, т.к. многие ГНСЗ (особенно ПА) имеют характеристики злокачественных глиом (например повышенный индекс накопления РФП при ПЭТ исследовании с метионином или повышенные показатели диффузии при МРТ и перфузии по данным КТ-исследований), т.е. несоответствующие степени их злокачественности и течению заболевания [24].

В большинстве работ, динамическое наблюдение за пациентами с подозрением на ПСП, при отсутствии клинического ухудшения, позволяло устанавливать диагноз ПСП за счет спонтанного уменьшения объема опухоли или стабилизации ее размеров [99, 160, 161].

Учитывая трудности интерпретации и дифференциальной диагностики состояния ПСП от прогрессии, необходимы дальнейшие исследования с подключением существующих современных методов диагностики.

Лечение ПСП

По данным литературы, в большинстве случаев ведение ПСП не требовало хирургического вмешательства. Хирургическое лечение, как правило, проводилось пациентам с ПСП при появлении симптомов (т.н. симптоматической псевдопрогрессией). Симптоматика чаще всего возникала при локализации опухоли около третьего желудочка (опухоли зрительных путей, гипоталамуса, таламуса и при локализации в области среднего мозга).

По данным Tsang 2017 в группе высокого риска для хирургического вмешательства (пациенты с кистозными ПА и/или при локализации опухоли вокруг третьего желудочка) только 24% пациентов потребовали хирургического вмешательства. У остальных пациентов динамическое наблюдение и, при необходимости, стероидная терапия, позволили избежать повторного хирургического вмешательства [160].

В литературе также встречаются данные о применении моноклональных антител против сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF, в частности бевацизумаба (Авастина), в лечении «радиоиндуцированных изменений» у детей с ГНСЗ [24]. Однако, авторы отмечают высокий риск развития осложнений у детей, таких как тромбоэмболия, протеинурия, артериальная гипертензия, кровоизлияние в опухоль, нарушение заживления ран и асептического некроза головки бедренной кости (возник у 2-х из 5 детей после лечения стероидными гормонами и Авестином) [24, 121].

Псевдопрогрессия и выживаемость

В литературе очень мало данных по возможной связи ПСП и выживаемости у детей с ГНСЗ [160]. У взрослых пациентов со злокачественными глиомами, наличие ПСП является положительным прогностическим фактором с точки зрения показателей выживаемости [85]. ПСП у пациентов с глиобластомой ассоциирована с метилированием MGMT, что также является положительным прогностическим фактором. Кроме того, у взрослых пациентов с глиобластомой, развитие ПСП также связано с улучшением показателя ОВ, даже при отсутствии метилированного MGMT [108].

Подходы к лечению и особенности лучевого лечения в зависимости от локализации

Прежде, чем представить литературные данные по результатам лучевого лечения пациентов с пилоидными астроцитомами в зависимости от локализации, необходимо пояснить ряд особенностей:

1. В большинстве работ анализируются результаты лечения пациентов с ГНСЗ (LGG), а не только с пилоидными астроцитомами. Процент пилоидных астроцитом составляет, как правило, от 30-80% от представленного числа пациентов [50, 78, 95, 103, 114, 117, 137, 150, 210, 168, 195, 212].
2. Большинство работ оценивает результаты комплексного лечения, т.е. хирургического, лучевого и химиотерапевтического, поэтому оценить вклад лучевых методов лечения не всегда возможно [93, 130].
3. Как правило, не указываются количество пациентов с ПА в каждой локализации [79, 93, 160].
4. Существуют различные варианты объединения опухолей близких локализаций, поэтому определить количество пациентов и исходы в каждой конкретной локализации не всегда возможно. Например, опухоли среднего мозга объединяют в одну группу с опухолями зрительного бугра [160] или в одну группу объединены все опухоли, имеющие супратенториальную midline локализацию или в одной группе находятся пациенты с опухолями больших полушарий и полушарий мозжечка [129] и т.п.
5. Не в каждой работе, даже последнего времени [130], указано количество пациентов с псевдопрогрессией, что может повлиять на показатель безрецидивной выживаемости.

Единственная группа, которая сходным образом представлена в литературе – пациенты с опухолями зрительных путей.

В связи с этим, мы акцентировали внимание на деталях и особенностях лучевого лечения, течения заболевания и оценки результатов лечения у пациентов с различной локализацией опухоли.

Подходы к лечению глиом (ПА) переднего зрительного пути (ГПЗП)

ГПЗП встречаются с частотой до 5% от всех детских опухолей и представлены в основном глиомами низкой степени злокачественности (ГНСЗ) [127]. Гистологически, чаще всего, речь идет о пилоидной астроцитоме (ПА) [127]. Опухоль может изолированно поражать зрительный нерв, хиазму или тракт, либо распространяться на все структуры переднего зрительного пути. Гипоталамические глиомы, ввиду близкого расположения к опухолям хиазмы и схожей симптоматики часто объединяют с ГПЗП [124]. По данным литературы, около 50% пациентов с ГПЗП проходят лечение без предшествующей гистологической верификации опухоли, особенно при подтверждении нейрофиброматоза 1 типа, который встречается у 20-30% пациентов детского возраста [80, 200]. Характер роста и течение заболевания могут значительно варьировать: от длительной стабилизации или даже спонтанного регресса опухоли, до быстрого прогрессирования с развитием метастазирования в другие отделы ЦНС [26, 54].

Исторически лечение ГПЗП и гипоталамических глиом включало в себя хирургическое удаление опухоли и лучевую терапию, которые позволяли достичь хороших показателей контроля роста опухоли [80]. После лучевого лечения опухолей ЦНС, как было отмечено выше, возможно развитие таких осложнений, как васкулопатия [143], вторичные опухоли (в большей степени у пациентов с НФ) [176], нейрокогнитивные и эндокринные осложнения [18, 79], особенно у детей. Чем моложе ребенок с опухолью зрительных путей на момент начала лучевого лечения, тем более выраженными могут быть последствия проведенного лечения [139]. В связи с чем, системное лечение (в основном химиотерапия) у детей младшего детского возраста (до 8 лет), в

настоящее время, является терапией первой линии [35]. Лучевая терапия откладывается до появления признаков прогрессии заболевания или клинического ухудшения. У пациентов старше 8 лет, без НФ1 и при локализации опухоли не в области хиазмы и III желудочка в независимости от возраста (старше 3-х лет) лучевое лечение является методом выбора, т.к. обеспечивает более высокие показатели роста опухоли при умеренных рисках развития осложнений [86, 168, 169].

Среди наиболее крупных работ, выполненных в НИИ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и посвященных оценке результатов лечения пациентов с опухолями зрительных путей, нужно выделить докторскую диссертацию проф. Н.К. Серовой, выполненную в 1993 году [4] и докторскую диссертацию проф. С.К. Горелышева, выполненную в 2001 году [1]. В данных работах, конвенциональная лучевая терапия, проведенная у 9 и у 57 пациентов с ГНСЗ соответственно, способствовала улучшению показателей выживаемости при сохранении высоких зрительных функций, особенно у пациентов с неполным (частичным и субтотальным) удалением опухоли. Дефицит гормона роста отмечен у 10% пациентов [1].

В таблице 10 представлены последние серии, посвященные результатам лучевого лечения пациентов с ГНСЗ зрительных путей в режиме стандартного фракционирования. Работы до 2014-2015 гг. могут быть неточными с точки зрения оценки результатов лечения, т.к. в них, как правило, не учитывался феномен псевдопрогрессии, что могло препятствовать корректной оценке событий и показателя безрецидивной выживаемости. Об этом авторы упоминают [50].

Таблица 10 - Лучевая терапия у пациентов с ПА ХСО

| Автор, год | N набл. | Медиана набл. лет | Средний возраст | ВИД ЛТ, СОД | Результаты |
|-------------------------|---------|-------------------|-----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Indelicato 2019 [129] | 90 | 4,4 | 10,2 | Proton 54 Гр | 5БРВ 84% 5ОВ 92% |
| Tsang 2017 [210] | 89 | 12,5 | 8,7-9,4 | 2D, 3D, IMRT, proton, 54 Уh | 10 БРВ 67,5% 10 ОВ 98,4% |
| Cherlow 2019 [50] | 37 | 5,15 | 13,6 | 3D-CRT IMRT 54 Гр | 5 БРВ 71% 5 ОВ 93% |
| 3 источника | 216 | 4,4- 12,5 | 8,7- 13,6 | 2D, 3D, IMRT, proton, | 5-10 БРВ 67-84% 5-10 ОВ 83-98,4% |
| Настоящее иссл-вание | 152 | 4,4 | 10,5 | 3D, IMRT | 5 БСВ 77% 5 БРВ 97,5% 5 ОВ 99% |

По данным 3-х представленных работ можно отметить, что показатель 5 БРВ варьировал от 67 до 84%, а 5 ОВ от 83 до 98,4%. Авторы отмечают, что показатели выживаемости у пациентов с ПА зрительных путей ниже, чем у пациентов с ПА другой локализации [50, 129, 210].

Радиохирургия у пациентов с опухолями зрительных путей применяется крайне редко, при этом используются очень низкие краевые дозы: 10-13 Гр [67, 68, 183, 192, 193].

В литературе нам удалось обнаружить только 2 работы (всего 3 наблюдения), где успешно использовался режим гипофракционирования в лечении опухолей зрительных путей [89, 125]. Данная методика требует дальнейшего изучения.

Подходы к лечению ПА подкорковых узлов

Опухоли таламуса и подкорковых узлов составляют всего 1-5% от всех внутричерепных опухолей у детей и до 1% у взрослых пациентов [7, 71, 140]. Таламические глиомы могут быть очаговыми, диффузными и билатеральными [132]. Абсолютное большинство очаговых опухолей таламуса и подкорковых узлов представлены пилоидными астроцитомами [198]. Опухоль может распространяться на область зрительных путей и гипоталамуса, вызывая, соответственно зрительные и эндокринные нарушения. По этой причине, оценивая результаты лечения, опухоли подкорковых узлов часто рассматривают вместе с опухолями зрительных путей [132, 201].

В ряде случаев, у пациентов с ПА, возможно радикальное хирургическое удаление опухоли [198]. Лучевое лечение показано пациентам после нерадикальной операции или биопсии, либо при возникновении прогрессии заболевания [132]. Как правило, проводится локальное облучение в стандартном режиме фракционирования с СОД 54 Гр. По аналогии с опухолями зрительных путей, у маленьких детей, в качестве терапии первой линии, могут быть использованы различные варианты лекарственного лечения [141].

В таблице 10 представлены наиболее крупные серии с результатами лечения пациентов с ГНСЗ, в состав которых входят и пациенты с опухолями подкорковых узлов и таламуса.

Таблица 10 - Лучевая терапия у пациентов с ПА различной локализации

| Автор, год | N набл. | % ПА | Медиана набл. лет | Локализация + дополнительная локализация Число пациентов N Выживаемость БРВ, ОВ | | |
|--------------------------|---------|---------------------------------|-------------------|--|--|---|
| | | | | Таламус + подкорк. | Ствол | Мозжечок |
| Oh 2011 [130] | 147 | 59 | 6,4 | - | N=36 7 БРВ 83% 7 ОВ 100% | N=33 7 БРВ 67% 7 ОВ 90% |
| Paulino 2013 [79] | 39 | 66,7 | 6,75 | +зрительн. +гипотал. N=19 5БРВ 63,3% 5ОВ 87,4% | + мозжечок N=15 5БРВ 90,9% 5ОВ 100% | - |
| Indelicato 2019 [129] | 174 | 47 | 4,4 | + midline N=101 5 БРВ 88% 5 ОВ 93% | N=28 5 БРВ 55% 5 ОВ 85 | +Б.полушария N=37 5БРВ 92% 5ОВ 94% |
| Cherlow 2019 [50] | 66 | 78 | 5,15 | N=20 | N=23 | - |
| | | | | 5 БРВ 71%, 5 ОВ 93% для всех локализаций | | |
| 4 источника | 426 | Средне. взвеш.% ПА = 57,7 | | 5БРВ 55-92% 5ОВ 85-100% | | |

Как видно из таблицы 10, в 2-х сериях из 4-х, анализ группы пациентов с опухолями таламуса и подкорковых проводился совместно с опухолями другой локализации: зрительных путей, супратенториальных срединно расположенных (midline) опухолей [79, 129]. В связи с чем, показатели выживаемости в определенных анатомических областях, носят приблизительный характер. Представляется перспективным проведение исследования пациентов ПА подкорковых узлов.

Подходы к лечению ПА ствола головного мозга

Опухоли ствола мозга – патология преимущественно детского возраста. У детей опухоли ствола мозга составляют 15% от всех опухолей головного мозга и 25% от опухолей задней черепной ямки [39]. У взрослых эти новообразования встречаются значительно реже. Единой общепринятой классификации опухолей ствола нет. Ряд авторов выделяют опухоли исходя из локализации: опухоли пластинки четверохолмия, покрышки среднего мозга, моста, понто-медуллярные, продолговатого мозга и цервикомедуллярные [33]. В ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко также используется классификация опухолей ствола головного мозга основанная на МР-диагностике и определении характера роста опухоли: выделяют МР-отграниченные и МР-диффузные опухоли [3]. Выбор тактики лечения определяется отграниченностью опухоли от нормальных структур ствола ГМ. Пилоидные астроцитомы ствола, как правило, отграниченные опухоли. Хирургическое удаление опухоли – первичный и основной метод лечения пилоидных астроцитом ствола ГМ [3, 100, 197, 205]. Лучевая терапия показана после нерадикальной операции, при возникновении продолженного роста или рецидива заболевания. Она обеспечивает высокие показатели выживаемости, что известно достаточно давно [165, 209]. По данным авторов в Таб.10 (N наблюдений - 102), лучевая терапия обеспечивает 5 БРВ от 55-90%, 5 ОВ от 83-100% [129, 130, 79, 50]. В данных работах показатели выживаемости рассчитывались для всех ГНСЗ. При этом, Paulino с соавт. анализировали результаты лечения опухолей ствола ГМ в одной группе с опухолями мозжечка [79].

Для выбора тактики облучения ГНСЗ ствола ГМ, ведущее значение имеет характер роста опухоли, наличие или отсутствие четкой границы с мозгом. При наличии отграниченной опухоли ствола, может быть использована как методика стандартного фракционирования (РОД 1,8 Гр, СОД 54 Гр), так и радиохирургия или режим гипофракционирования. Наличие

нечеткой границы опухоли, на МРТ в T2 взвешенных изображениях или Flair, при осуществлении планирования лучевого лечения, требует добавления краевого захвата [85; 24; 106].

Важно отметить, что данных по применению режима гипофракционирования и сопоставления с другими вариантами лучевого лечения у пациентов с опухолями ствола ГМ, в литературе практически нет, Это определяет актуальность исследования в данном направлении.

Подходы к лечению ПА мозжечка и больших полушарий

ПА больших полушарий, как и ПА полушарий мозжечка часто объединяют в одну группу при проведении анализа выживаемости. Правомочность объединения в одну группу опухолей больших полушарий и ЗЧЯ поддерживают не все авторы, в связи с различными молекулярно-генетическими свойствами ПА, в зависимости от локализации. Так J.F. Pollack отметили, что у пациентов с ПА ЗЧЯ, частота мутации KIAA 1549: BRAF fusion достигает 80% [149], в связи с чем, эти пациенты попадают в группу благоприятного прогноза (низкий риск развития рецидива) [138]. Напротив, у пациентов с ПА больших полушарий в 12% случаев встречается мутация BRAF V600E [149], что переводит их в группу промежуточного риска развития рецидива [138]. Авторы отмечают, что у группы пациентов с мутацией BRAF V600E, могут быть эффективны MEK ингибиторы (дабрафениб, траметиниб) в качестве терапии первой линии [149].

Опухоли мозжечка составляют 37% от всех ПА у детей, занимая, таким образом 1 место по частоте встречаемости среди ПА всех локализаций и 26% у взрослых пациентов [146]. Первичный и основной метод лечения ПА мозжечка – хирургическое удаление: после радикальной операции, частота рецидивов не превышает 5% в сравнении с пациентами после неполного удаления, где частота рецидивов составляет около 50% случаев [119]. 10 ОБ у пациентов с ПА мозжечка достигает 100% [199]. Даже при неполном

удалении, большинство пациентов отправляются под динамическое наблюдение и подвергаются повторному хирургическому лечению при возникновении рецидива заболевания. При прогрессии ПА мозжечка метод выбора – повторное хирургическое удаление опухоли [177].

Супратенториальные полушарные ПА составляют 18% у детей и до 30% у взрослых пациентов от всех ПА [146]. Радикальная операция возможна у 70% пациентов [96]. Как и в случае с ПА мозжечка, при возникновении рецидива заболевания метод выбора – повторное хирургическое удаление опухоли.

Методом выбора адъювантного лечения у детей младшего возраста и при невозможности повторного удаления опухоли, может быть химиотерапия [37]. Может быть перспективно применение таргетной терапии [27].

Наличии остаточной опухоли после повторного хирургического удаления или возникновении рецидива или продолженного роста опухоли после повторной операции или лекарственной терапии, является показанием к проведению стереотаксического лучевого лечения [27, 75, 151, 193].

Стереотаксическая лучевая терапия полушарных опухолей и опухолей ЗЧЯ, проводится по принципам, описанным выше: методика лечения определяется на основании анализа характера роста опухоли, ее размеров и особенностей локализации. У пациентов с небольшими, четко отграниченными образованиями возможно применение радиохирургии или гипофракционирования. При наличии в опухоли диффузного компонента, крупных остатках после операции, чаще применяется стандартный режим фракционирования. Показатель 5БРВ после лучевого лечения у пациентов с опухолями мозжечка и больших полушарий варьирует от 67 до 92% [50, 79, 129, 130].

1.8 Резюме

Пилоидные астроцитомы – гетерогенная группа глиальных опухолей. Классический вариант опухоли в виде хорошо отграниченного узла, доступного радикальной операции встречается далеко не всегда. Часто выявляются участки инфильтрации или явные признаки диффузно растущей опухоли, особенно у пациентов с опухолями переднего зрительного пути на фоне НФ1. При этом, морфологическое исследование биопсии, как правило, не выявляет различий между узловой и диффузной пилоидной астроцитомой. Молекулярно-генетические исследования ПА обнаруживают ряд прогностических маркеров, но частота встречаемости этих нарушений в опухолях различна и биологическое поведение опухоли, ее рецидив и возможное метастазирование, не всегда соответствует имеющимся нарушениям. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

Как и с другими типами опухолей, прогностическое значение имеет локализация: показатели выживаемости у больных с глиомами зрительных путей и III желудочка, как правило, ниже, чем у пациентов с ПА другой локализации. Агрессивное течение заболевания возможно и у пациентов с ПА мозжечка и ствола головного мозга. Маленький возраст и срединное расположение опухоли в функционально-значимых структурах – факторы, определяющие и затрудняющие тактику лечебных мероприятий.

Хирургическое удаление опухоли – метод выбора при опухолях любой локализации. Кроме уточнения гистологии, проводится молекулярно-генетический анализ опухоли, на основании которого, в лечении может быть использована химиотерапия и таргетная терапия. Тотальное удаление опухоли – ведущий прогностический фактор. Проведение радикальной операции исключает необходимость использовать дополнительного лечения у пациентов с пилоидными астроцитомами. Однако, радикальная операция достижима далеко не у всех пациентов, в связи с чем, обсуждается применение адьювантного лечения.

Лучевая терапия (ЛТ) в течение многих лет является стандартом в лечении пациентов с ПА после нерадикальной операции или прогрессии заболевания. Ввиду возможных последствий лучевого лечения у пациентов младшего детского возраста, начиная с 90-х годов прошлого века, для отсрочки лучевого лечения, в качестве терапии первой линии начали применять ПХТ. Тем более, что пик встречаемости пилоидных астроцитом приходится на младший детский возраст – 3-5 лет.

По мнению большинства авторов, лучевое лечение обеспечивает значительно лучший контроль за ростом опухоли, чем химиотерапия. Кроме того, пока не ясно, позволяет ли отсрочка в проведении лучевого лечения за счет химиотерапии, улучшить результаты лечения в целом. Авторы высказывают опасение в том, что объем опухоли к моменту лучевого лечения после ПХТ, может быть существенно больше, чем при первичном лучевом лечении. Другие отмечают, что результаты лечения рецидивов ПА после ПХТ хуже, чем лечение первичных пациентов. Необходимы дальнейшие исследования по оценке результатов комплексного лечения.

На сегодняшний день, наиболее изученным режимом лучевого лечения пациентов с ПА является режим стандартного фракционирования. Большинство существующий протоколов лечения включают в себя именно этот вариант облучения в рамках комплексного и комбинированного подхода у пациентов с ПА. При этом, формирование объема лучевого лечения СТВ, остается предметом обширных дискуссий в литературе. Другие режимы лучевого лечения, такие, как радиохирurgia и, особенно, гипофракционирование, мало исследованы. Представляется перспективным изучение и сопоставление различных режимов лучевого лечения с точки зрения их эффективности и безопасности.

Одним из наиболее спорных вопросов в литературе является изучение ответа опухоли на проводимое лучевое лечение с точки зрения развития феномена «псевдопрогрессии». Данный термин, для оценки состояния

временного увеличения опухоли после ЛТ у пациентов с ГНСЗ, начал применяться в литературе с 2012 года. До сегодняшнего дня нет точного определения понятия псевдопрогрессии, нет точных критериев диагностики и диффдиагностики, сроков возникновения, длительности течения, рекомендаций по ведению и факторов прогноза. Учитывая объем накопленного материала и опыт лучевого лечения пациентов с ПА, актуально исследование состояния псевдопрогрессии.

В ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ проведено проспективное исследование по оценке динамики объема опухоли в ходе лучевой терапии. Работ, посвященных данному вопросу у пациентов с ПА в литературе нам обнаружить не удалось.

Таким образом, представляется перспективным и актуальным провести анализ результатов лучевого лечения пациентов с пилодными астроцитомами головного мозга в рамках наиболее крупного из представленных в литературе одноцентровых исследований.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования. Критерии включения и исключения

Настоящее исследование по дизайну является смешанным: ретроспективным, когортным и проспективным, наблюдательным. За период с апреля 2005 по январь 2018 гг. в отделении радиотерапии и радиохирургии ФГАУ НМИЦ им. акад. Н.Н. Бурденко МЗ РФ было проведено лучевое лечение 431 пациенту с диагнозом пилоидная астроцитома (ПА) интракраниальной локализации.

Основными *критериями включения* в настоящее исследование были следующие:

1. Наличие у пациента гистологически или клинико-рентгенологически подтвержденного диагноза ПА в условиях ФГАУ НМИЦ им. акад. Н.Н. Бурденко
2. Интракраниальная локализация опухоли (включая опухоли на уровне краниовертебрального перехода).
3. Всем пациентам проведен первичный курс стереотаксической лучевой терапии или радиохирургии в условиях отделения радиотерапии и радиохирургии ФГАУ НМИЦ им. акад. Н.Н. Бурденко в период с марта 2005 года по январь 2018 года.

Критериями исключения были:

1. Другая гистология после повторного пересмотра биопсии (10 пациентов).
2. Метастатическое распространение на момент начала лучевого лечения (4 пациента).
3. Сочетание ПА с опухолью другой гистологической природы (4 пациента).
4. Наличие первично-множественной глиомы (2 пациента).

5. Курс ЛТ в анамнезе (1 пациент).

2.2 Клинический материал

Согласно проведенным выше критериям, в настоящее исследование включено 410 пациентов. 185 (45,1%) пациентов мужского пола, и 225 (54,9%) - женского. Соотношение мужчин и женщин: 1:1,21. 300 (73,2%) пациентов детского возраста (до 18 лет) и 110 (26,8%) – взрослых пациентов. Медиана возраста для всех пациентов – 10,8 лет (Q1-Q3: 5,4-19,3 лет). Для детской группы медиана возраста составила 7,2 года (Q1-Q3: 4,4-11,9 лет). Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 4.

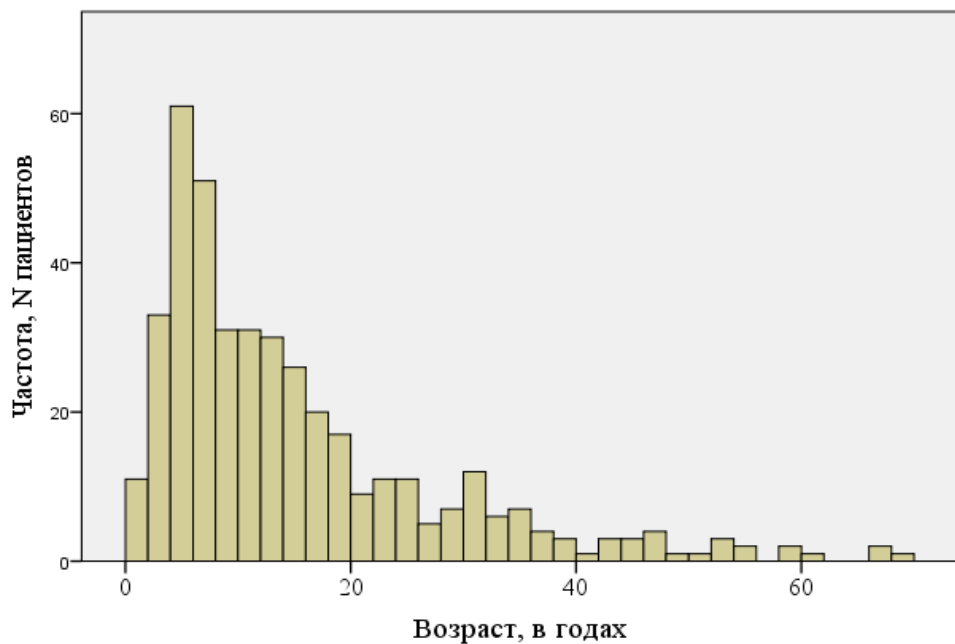


Рисунок 4 - Распределение пациентов по возрасту

У 152 (37,1%) из 410 пациентов опухоль располагалась в области зрительных путей. Из них у 66 (16,1%) пациентов выявлялись опухоли зрительных нервов, у 75 (18,3%) – опухоли хиазмы и зрительных трактов, в том числе 15 (3,7%) с опухолями III желудочка, и у 6 (1,5%) - опухоль распространялась на зрительные нервы, хиазму и тракты.

У 133 (32,4%) пациентов выявлены опухоли ствола головного мозга: у 53 (12,9%) из них - в области среднего мозга, в том числе с распространением на ножки мозга, у 23 (5,6%) – в области моста, у 52 (12,7%) – в области продолговатого мозга.

У 57 (13,9%) пациентов диагностирована опухоль в подкорковых узлах, у 44 (10,7%) - в мозжечке, у 24 (5,9%) - в больших полушариях.

Распределение по локализации в зависимости от возраста представлено на графике, рисунок 5.

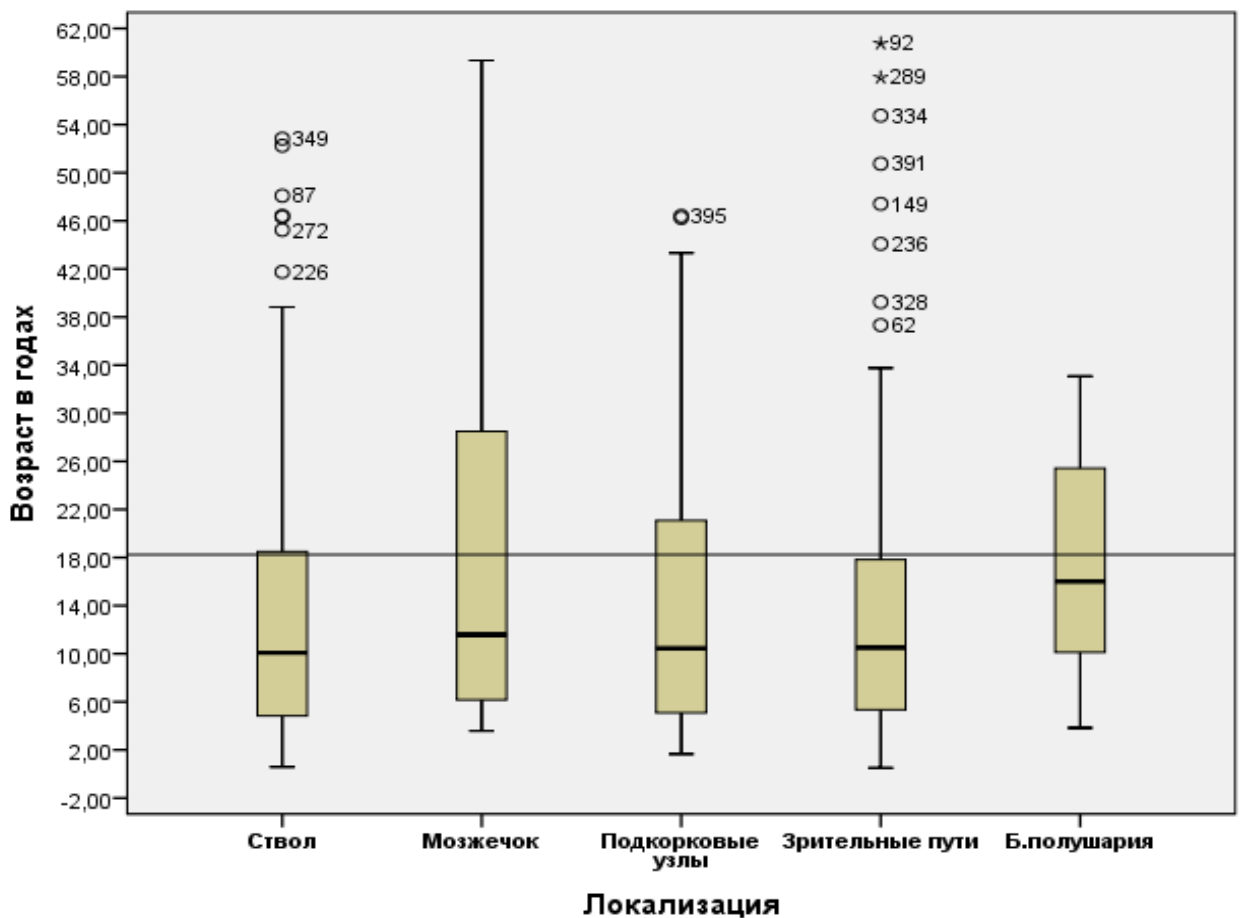


Рисунок 5 - Распределение пациентов по локализации в зависимости от возраста

При проведении оценки возраста пациентов, в зависимости от локализации, было выявлено, что медианы возраста для пациентов с опухолями ствола, мозжечка, подкорковых узлов и зрительных путей имеют

очень близкие значения – 10,1-11,6 лет. Исключение составили пациенты с опухолями больших полушарий – медиана возраста составила 16 лет, таблица 11.

Таблица 11 – Локализация и возраст

| Показатель | Ствол | Мозжечок | Подкорк. Узлы | Зрительные пути | Б.полушария | ВСЕГО |
|--|----------|----------|---------------|-----------------|-------------|----------|
| Число пациентов N | 133 | 44 | 57 | 152 | 24 | 410 |
| Me Возраста, лет | 10,1 | 11,6 | 10,5 | 10,5 | 16 | 10,8 |
| Q1-Q3, лет | 4,8-18,5 | 6,1-28,5 | 5,1-21,1 | 5,3-17,8 | 10,1-25,4 | 5,4-19,3 |
| Медиана возраста для всех больных – 10,8 лет (Q1-Q3:5,4-19,3 лет). | | | | | | |

Для пациентов детского возраста распределение по локализации в зависимости представлено на рисунке 6.

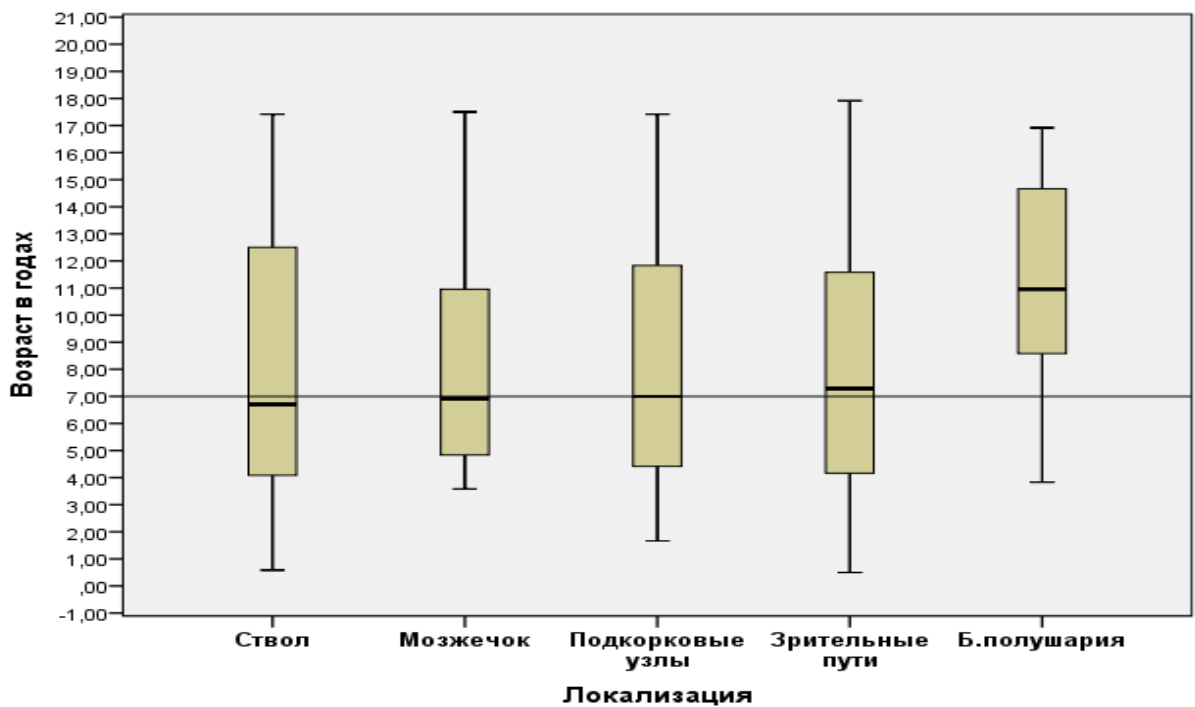


Рисунок 6 - Распределение детей по локализации в зависимости от возраста

При проведении оценки возраста детей, в зависимости от локализации, было выявлено, что медианы возраста для детей с опухолями ствола, мозжечка, подкорковых узлов и зрительных путей также имеют очень близкие значения – 6,7-7,2 года. Исключение составили пациенты с опухолями больших полушарий – медиана возраста составила 10,9 лет. Медиана возраста для всех детей – 7,2 года (Q1-Q3: 4,4-11,9 лет) (Таблица 12).

Таблица 12 – Локализация и возраст у детей

| Показатель | Ствол | Мозжечо к | Подкорк. Узлы | Зрительн ые пути | Б.полуш ария | ВСЕГ О |
|-------------------------|---------------|--------------|------------------|---------------------|-----------------|--------------|
| Число пациентов N | 102 | 28 | 41 | 118 | 14 | 303 |
| Me Возраста, лет | 6,7 | 6,9 | 7,0 | 7,2 | 10,9 | 7,2 |
| Q1-Q3, лет | 4,08- 12,5 | 4,8-10,9 | 4,4-11,8 | 4,2-11,6 | 8,6-14,6 | 4,4- 11,9 |

2.3 Методы лечения перед лучевой терапией

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение было проведено 324 (79%) пациентам. Из них 224 пациента (69%) были оперированы 1 раз, 79 пациентов (24%) - 2 раза, 25 пациентов (7,7%) перенесли от 3 до 6 операций. У 21 пациента производились ликворшунтирующие вмешательства (14), установка системы Оммаи (4) и пункция кисты (3). Гистологический диагноз был верифицирован в 303 (93,5%) случаев. В большинстве наблюдений опухоль оказалась ПА (274 пациента, 90,4%), пиломиксоидный вариант выявлен у 21 (6,9%) пациентов; у 8 (2,6%) пациентов при выявлении индекса мечения Ki67>10% и признаков пролиферации эндотелия сосудов и митозов был установлен диагноз

анапластической ПА. Удаление опухоли было субтотальным (с остаточным объемом опухолевой ткани менее 1 см³) - в 11 и частичным - в 280 случаях, в 14 наблюдениях выполнена только биопсия.

У 107 (25,1%) пациентов диагноз ПА поставлен на основании клинко-рентгенологических данных. В эту группу вошли 74 пациентов (69,2%) с опухолями зрительных путей (из них 25 с НФ1), 18 пациентов (16,8%) с опухолями ствола головного мозга, и по 5 наблюдений (4,7%) с опухолями подкорковых узлов, мозжечка и больших полушарий соответственно. Шунтирующая операция, установка системы Оммаи или пункция кисты без гистологической верификации проведены у 14, 4 и 3 пациента соответственно.

У пациентов с 1 операцией в анамнезе, медиана времени между операцией и началом курса ЛТ составила 7 месяцев (Q1-Q3: 4,0-17,5 мес). У пациентов с 2 и более операциями в анамнезе, медиана времени (или медиана до 1 рецидива) между 1-2 операцией составили 20 месяцев (Q1-Q3: 7,0-48 мес).

Химиотерапевтическое лечение

24 пациента (5,9%) прошли курс полихимиотерапии (ПХТ) перед ЛТ. Большинство пациентов – младшего детского возраста - медиана возраста – 4 года (Q1-Q3: 2,2-7,6 лет) и с опухолями зрительных путей - 22 пациента (92%).

Лечение всем пациентам проводилось по протоколам SIOP 2000/LGG или SIOP-LGG 2004. Химиотерапия была разделена на индукционную фазу (1 – 10 недели) и консолидацию (13 – 53 недели). Индукционный этап состоял из внутривенных струйных введений винкристина (1,5 мг/м², максимум 2 мг) еженедельно с 1 по 10 недели и применения карбоплатина (550 мг/м²) в виде внутривенных инфузий в течение 1 часа в 1, 4, 7 и 10 недели. Во время консолидации оба препарата вводились одновременно в вышеуказанной дозировке каждые 4 недели. Количество циклов проведенной ПХТ от 4-16 (медиана 12).

Медиана между началом ПХТ (без учета ее длительности) и началом курса ЛТ составила 31 месяц (Q1-Q3: 13,3-52,7 мес).

2.4 Первичные пациенты и пациенты с рецидивами

Из 410 пациентов – 204 (49,7%) первичных пациента и 206 (50,3%) пациентов с рецидивами. У 63 (15,4%) лучевая терапия была первичным методом лечения впервые выявленной опухоли. У 141 пациентов (34,4%) лучевое лечение проводилось ввиду наличия остаточной опухоли после операции без явных признаков ее продолженного роста. Из оставшихся 206 пациентов с рецидивами - у 19 (4,6%) не оперированных пациентов отмечен продолженный рост опухоли на фоне динамического наблюдения; у 69 (16,8%) рост остатка опухоли после 1 операции; у 94 пациентов (22,9%) – 2 и более операции в анамнезе ввиду рецидива/продолженного роста опухоли; у 24 пациентов (5,9%) продолженный рост возник после проведенной ПХТ. Из 24 пациентов, получивших ПХТ, 13 оперированы однократно перед ПХТ, 11 оперированы 2 раза и более по причине продолженного роста опухоли, затем прошли лучевую терапию (Таблица 13).

Таблица 13 - Распределение пациентов, в зависимости от подходов к лечению перед ЛТ

| Сочетание подходов | Количество пациентов (%) | Медиана наблюдения до ЛТ (квартили) |
|--|--------------------------|--|
| ЛТ у ПЕРВИЧНЫХ пациентов | | |
| Первичное лучевое лечение (ЛТ) | 63 (15,4%) | 3 месяца (Q1-Q3: 2-8 мес) |
| ЛТ на остатки опухоли после операции | 141 (34,4%) | 5 месяцев (Q1-Q3: 3-9 мес) |
| ВСЕГО | 204 (49,7%) | 5 месяцев (Q1-Q3: 3-9 мес) |
| ЛТ у пациентов с РЕЦИДИВАМИ | | |
| Продолженный рост опухоли на фоне наблюдения | 19 (4,6%) | 16 месяцев (Q1-Q3: 8-24 мес) |
| Операция – Продолженный рост опухоли | 69 (16,8%) | 20 месяцев (Q1-Q3: 11-44,75 мес) |
| Операция-Продолженный рост-операция | 94 (22,9%) | 31 месяц (Q1-Q3: 11,3-82 мес) |
| Операция (±) – ПХТ – Продолженный рост | 24 (5,9%) | 31 месяц (Q1-Q3: 13,3-52,7 мес) |
| ВСЕГО | 206 (50,3%) | 25 месяцев (Q1-Q3: 11-55 мес) |

Медиана времени возникновения рецидива/ продолженного роста опухоли в ходе наблюдения, нерадикального хирургического лечения и ПХТ, составила 20 месяцев, 31 и 31 месяц соответственно. Для всех пациентов с рецидивами - 25 месяцев (Q1-Q3: 11-55 мес).

2.5 Гистологическое исследование опухоли

Световая микроскопия

Материал биопсии немедленно фиксировался в 10% нейтральном забуференном формалине на протяжении 12-24 часов. Длительность фиксации определялась в зависимости от размера и количества биоптатов. Фиксация проводилась в охлажденном формалине при температуре +4С.

После фиксации производилась заливка материала в парафин (Histowax, Leica). Полученные парафиновые срезы толщиной 5 мкм, окрашивались гематоксилином и эозином и на основании их изучения отбирались фрагменты для последующего иммуногистохимического исследования.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) выполнялось на серийных парафиновых срезах со средней площадью не менее 1 см. Срезы помещали на небелкованные адгезивные стекла (Menzel-Glaser), депарафинировали и обрабатывали 3% раствором перекиси водорода на протяжении 10 минут с целью блокирования активности эндогенной пероксидазы. После промывки в фосфатном буфере на срезы наносили блокирующую сыворотку с аппликацией на протяжении 20 минут. После встряхивания сыворотки, срезы инкубировали на протяжении 18 часов при температуре 4С с антителами к ниже перечисленным антигенам:

Пролиферативная активность (экспрессия Ki 67) оценена у 42 пациентов (10%), которым проводилось удаление опухоли перед ЛТ. Для выявления иммунного окрашивания был использован стандартный пероксидазно-антипероксидазный метод с использованием окрашивающего набора реагентов DAKO LSAB Kit. В качестве окрашивающего субстрата был использован раствор 3,3 - диаминобензидина, содержащий перекись водорода. Контрольные препараты обрабатывали по приведенной выше схеме, заменяя антитела "первого слоя" на фосфатный буфер. Во всех случаях проводилось докрасшивание ядер гематоксилином.

У большинства пациентов (292 или 95,1%) верифицирована классическая пилоидная астроцитома. У 22 пациентов (7,2%) – пиломиксоидный вариант опухоли. У 8 пациентов (2,6%) – установлен диагноз анапластическая пилоидная астроцитома (ввиду наличия индекса Ki67>10%, пролиферации эндотелия сосудов и митозов).

2.6 Клиническая картина заболевания перед ЛТ

Пациенты с ПА ствола головного мозга

Лучевое лечение было проведено у 133 (32,4%) пациентов с опухолями ствола головного мозга. Соотношение первичных пациентов и больных с рецидивами - 72/59 (55%/45%). Клиническая картина заболевания представлена на рисунке 7, из которого следует, что частота и степень выраженности очаговой неврологической симптоматики у первичных пациентов и у пациентов с рецидивами заболевания была сопоставима, за исключением пациентов с парезом III нерва.

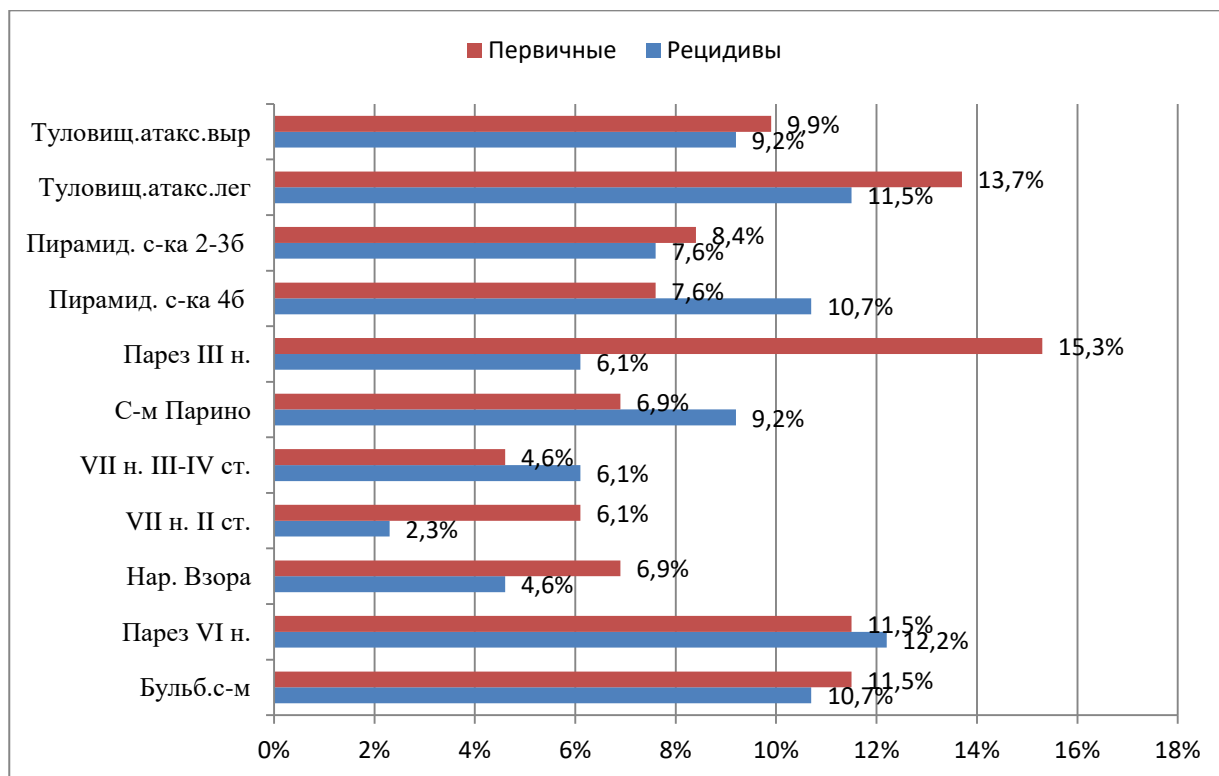


Рисунок 7 - Клинические симптомы у первичных пациентов и пациентов с рецидивами опухолей ствола ГМ, в %

Имеющаяся симптоматика соответствовала локализации опухоли: у 52 (39%) – в области продолговатого мозга, у 23 (17,3%) – в области моста, у 53 пациентов (39,9%) в области среднего мозга, в т.ч. с распространением на ножки мозга (Рисунок 8).

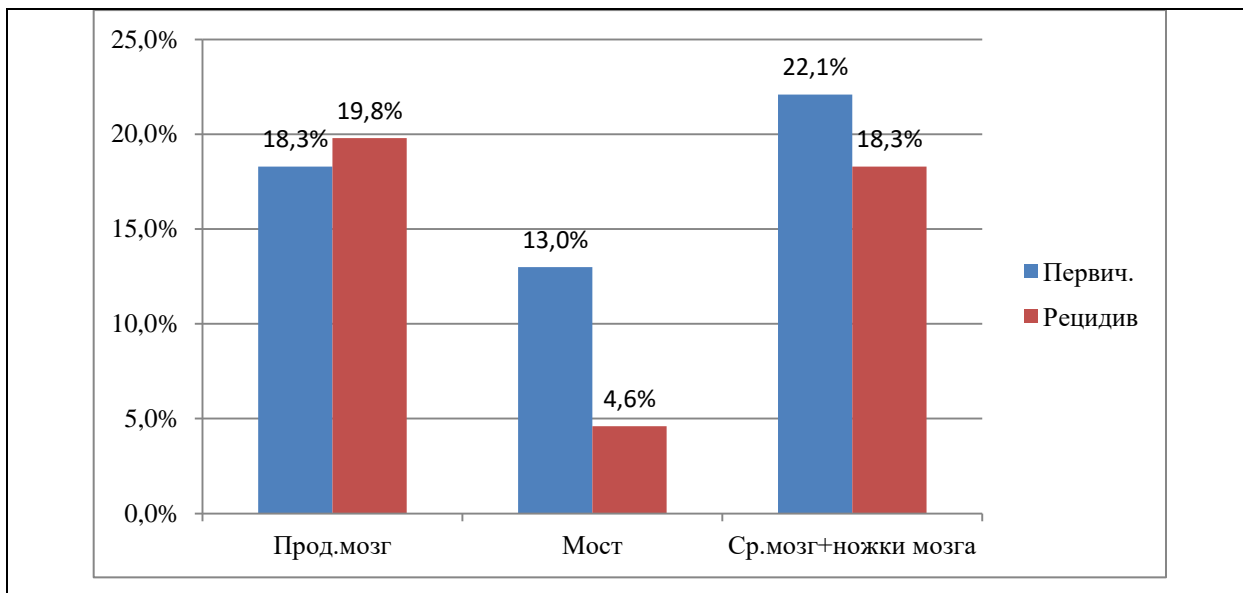


Рисунок 8 - Локализация первичных и рецидивных опухолей ствола ГМ, в %

Пациенты с ПА мозжечка

Лучевое лечение было проведено у 44 (10,7%) пациентов с опухолями мозжечка. Клиническая картина заболевания на момент ЛТ представлена на рисунке 9.

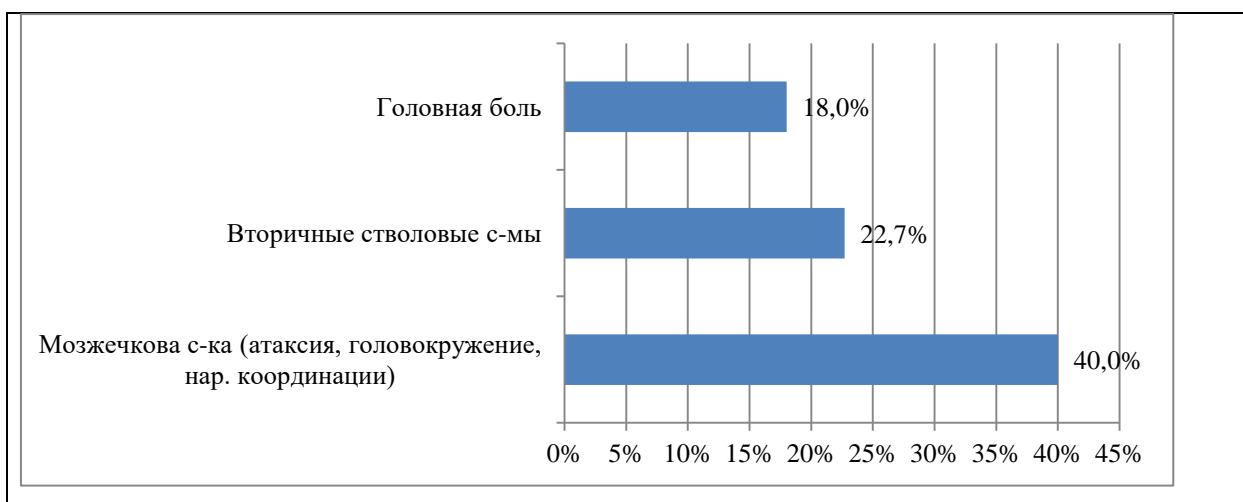


Рисунок 9 - Клинические симптомы у пациентов с опухолями мозжечка, в %

Большинство пациентов (29 или 65,9%) проходили лечение ввиду рецидива заболевания. Оставшиеся пациенты (15 или 34,1%) – ввиду наличия остаточной опухоли после операции.

Пациенты с ПА подкорковых узлов

56 пациентов (13,7%) с опухолями подкорковых узлов прошли курс ЛТ. Большинство пациентов (29 или 51,8%) проходили лечение ввиду рецидива заболевания. Оставшиеся пациенты (27 или 48,2%) – ввиду наличия остаточной опухоли после операции. На рисунке 10 представлены основные симптомы, выявленные у пациентов перед курсом ЛТ.

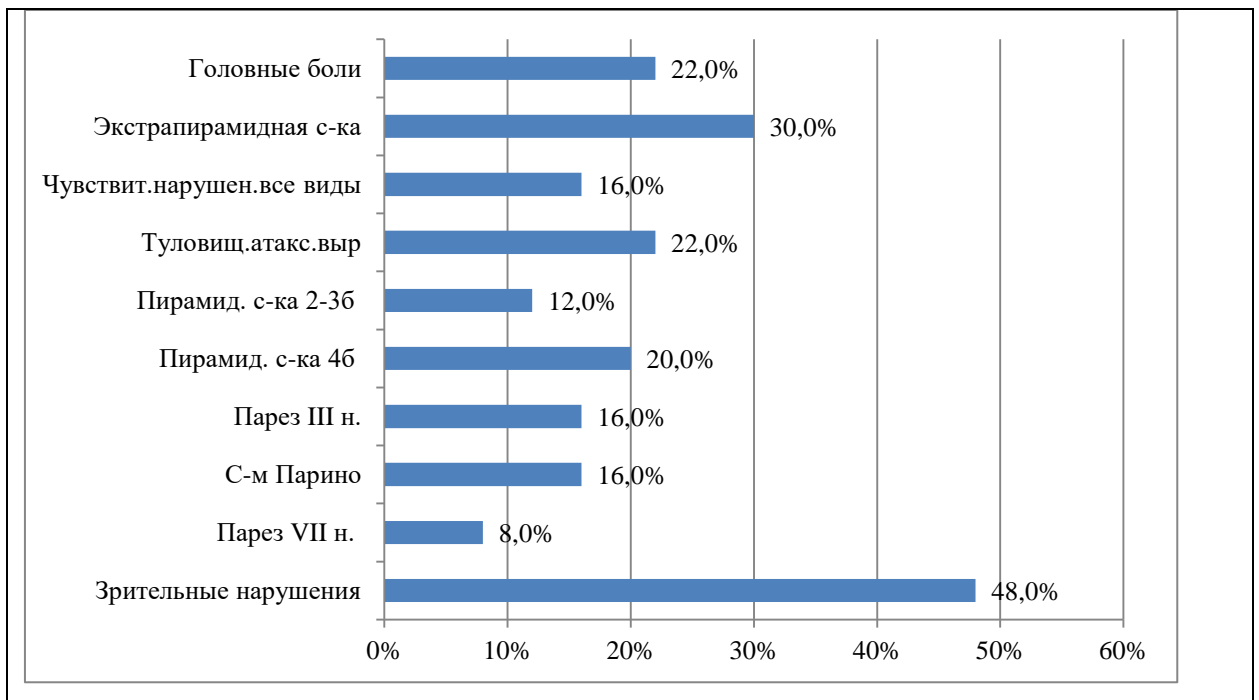


Рисунок 10 - Клинические симптомы у пациентов с опухолями подкорковых узлов перед курсом ЛТ, в %

Пациенты с ПА зрительных путей

Наибольшую группу представляют пациенты с опухолями зрительных путей – 152 пациента (37,1% от общего числа пациентов). У 28 (18,4%) выявлен нейрофиброматоз 1 типа (НФ1). 72 пациента (47,4%) проходили лечение ввиду рецидива опухоли, в том числе 22 пациента (30% от числа

рецидивов) после ПХТ. 80 пациентов или 52,6% - первичные больные. Из них, у 48 (31,6 %) лучевая терапия была первичным методом лечения без предшествующего удаления или химиотерапии.

У 52 (39,1%) – опухоль зрительного нерва (правого - 24, левого 28), у 66 (43,4%) – опухоль хиазмы и III желудочка, у 14 пациентов (9,2%) в области трактов и у 20 пациентов (15%) опухоль распространялась на 2 и более области зрительного пути. Клиническая картина заболевания: острота зрения и поля зрения представлены на рисунке 11 и рисунке 12 соответственно.

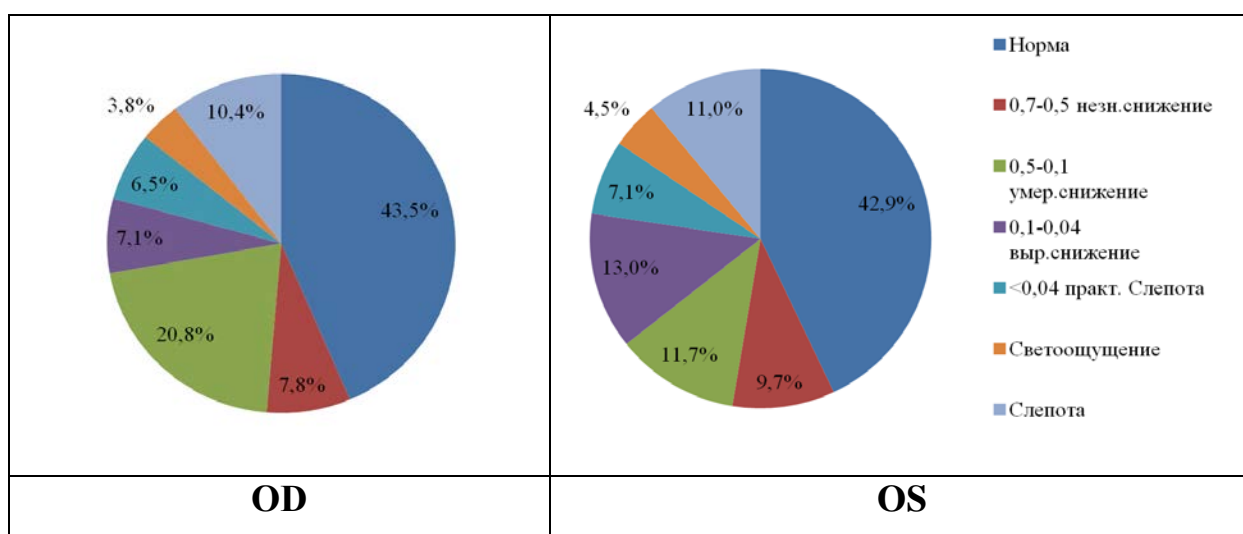


Рисунок 11 - Острота зрения на правый и левый глаз у всех пациентов перед курсом ЛТ

Важно отметить, что частота встречаемости слепых глаз у первичных пациентов ниже (9 глаз или 5,6%), чем у пациентов с рецидивами – 24 глаза или 16,4%.

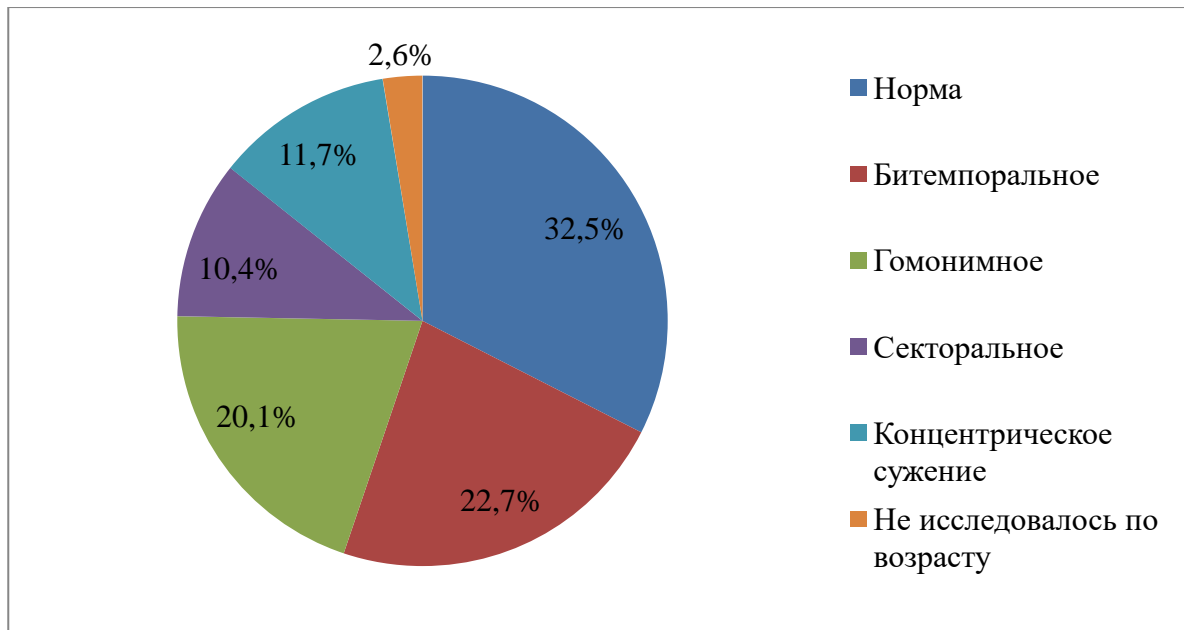


Рисунок 12 - Поля зрения у всех пациентов перед курсом ЛТ

Также были оценены эндокринные функции у 60 пациентов (65,9%) из 91 пациента с опухолями хиазмы и III желудочка или распространяющихся на область хиазмы и III желудочка (2 и более областей). У 23 из 42 пациентов (55%) до начала лучевой терапии выявлялись эндокринные нарушения различной степени выраженности. У 13 из них выявлен пангипопитуитаризм, еще у 10 – частичный дефицит гормонов передней доли гипофиза (Рисунок 13).

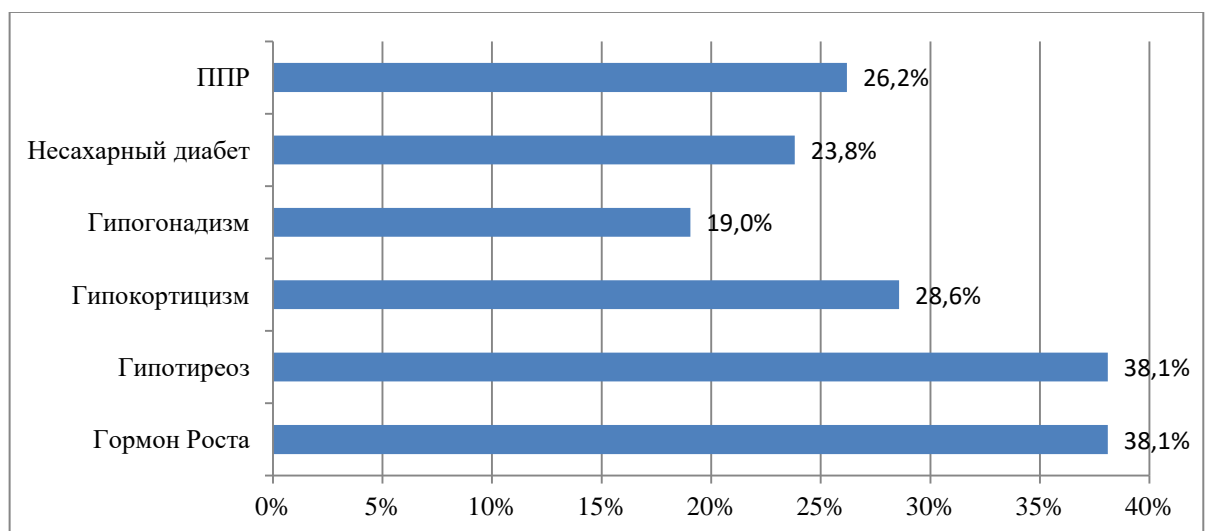


Рисунок 13 - Эндокринологические нарушения до ЛТ

На рисунке 14 представлены другие неврологические симптомы, выявленные у пациентов с опухолями ХСО.

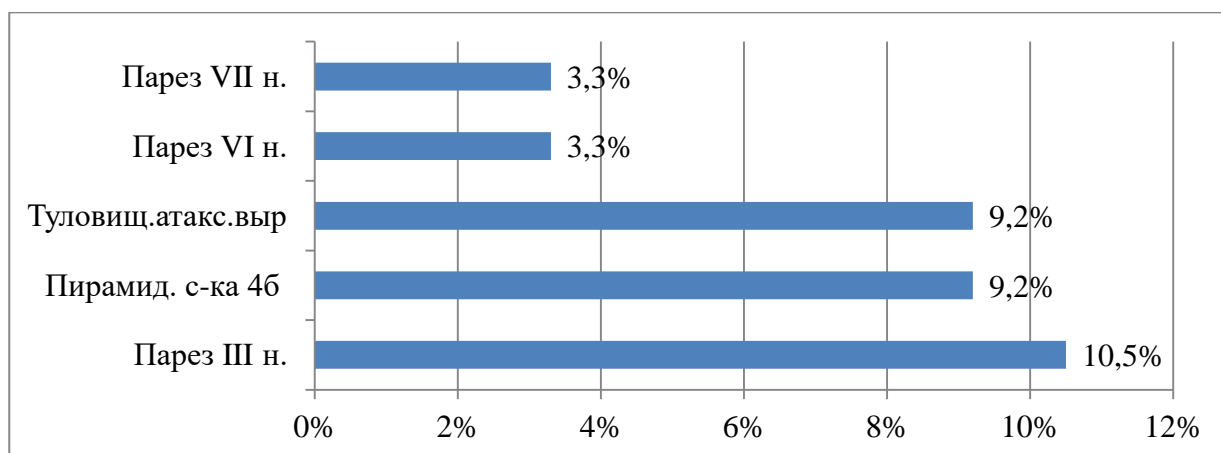


Рисунок 14 - Другие неврологические симптомы у пациентов с опухолями ХСО

Пациенты с полушарными ПА

Самая маленькая группа – 24 пациента (5,9% от общего числа пациентов) – пациенты с опухолями полушарной локализации. Из них у подавляющего большинства пациентов – у 11 или 45,5%, - опухоль локализовалась в височной доле, остальные локализации – единичные наблюдения (Рисунок 15).

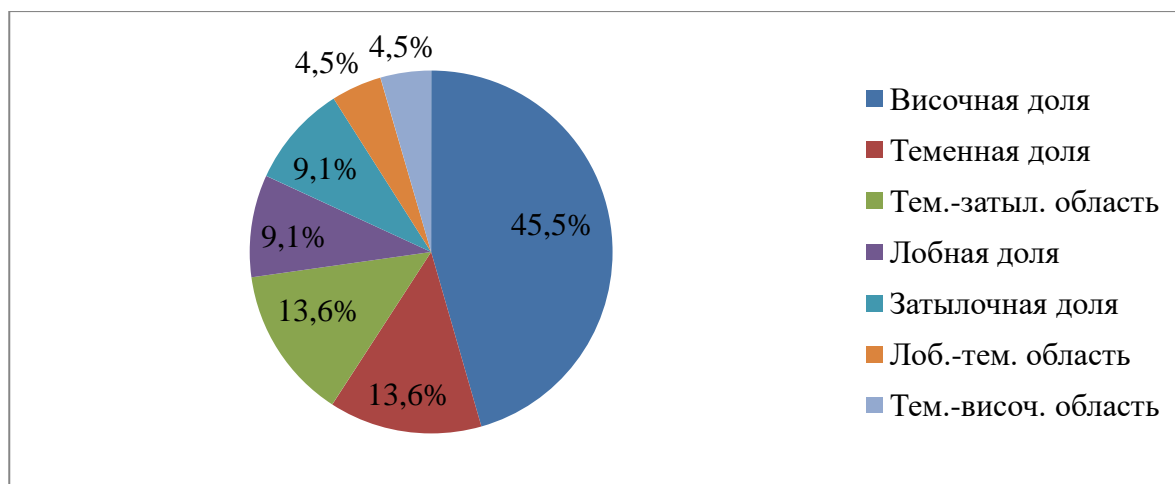


Рисунок 15 - Распределение полушарных опухолей по локализации

Клиническая симптоматика у пациентов с полушарными опухолями представлена на рисунке 16.

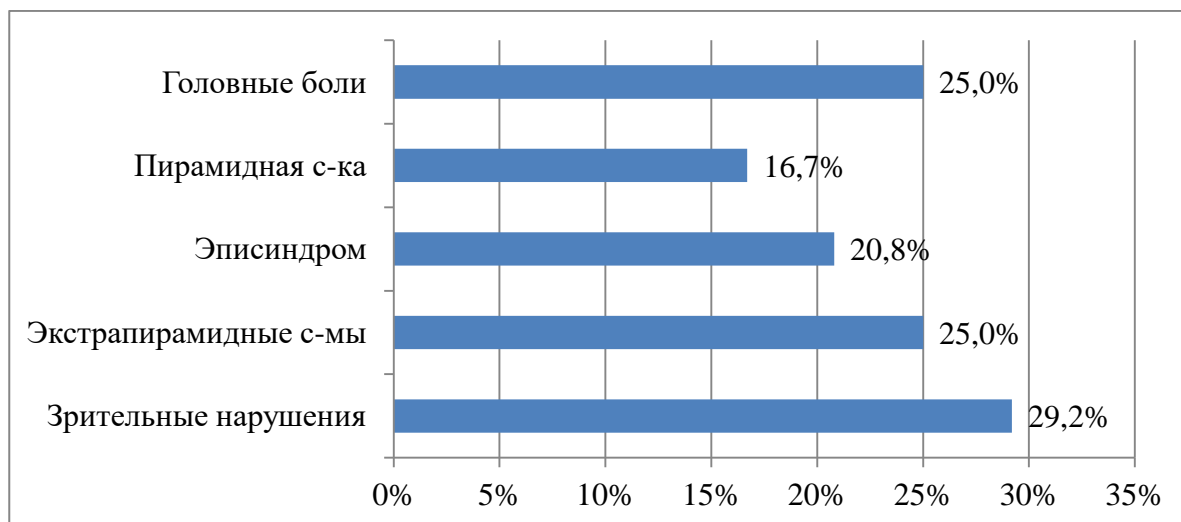


Рисунок 16 - Клинические симптомы у пациентов с полушарными опухолями

2.7 Методы диагностики перед ЛТ

Нейрорентгенологические методы обследования (компьютерная и/или магнитно-резонансная томография) были использованы для определения характера и локализации заболевания, радикальности проведенной операции, для проведения топометрических исследований перед лучевой терапией и радиохирургией и динамического наблюдения за больными. Компьютерная томография (КТ) выполнялась на аппаратах Tomoscan-LX ("Phillips"), CT-MAX ("General Electric"), Sytec ("General Electric"), на спиральных компьютерных томографах HighSpeed ("General Electric") и «Phillips Brilliant».

Магнитно-резонансная томография (МРТ) осуществлялась на следующих аппаратах: "Magnetom 42 SP" фирмы "Siemens" с магнитным полем до 1,0Т и 3 аппаратах фирмы "General Electric", создающие магнитное поле напряженностью от 1Т до 1,5Т. Обязательным для больных с внутримозговыми опухолями являлось исследование с внутривенным введением за 5-10 минут до исследования контрастного вещества урографина или верографина 76% для КТ (40-60 мл /оптимально - 1,0 мл на кг веса); или

10-20 мл магневиста или омнискана для МРТ до и после операции (в течении первых семи дней и далее - через каждые 3-6 месяцев или при ухудшении состояния).

Анализировались следующие рентгенологические признаки:

1. Гетерогенность сигнала и особенности накопления контраста.
2. Границу опухоли с окружающим мозговым веществом.
3. Наличие в опухоли кист.
4. Наличие метастазов в головном и спинном мозге.

Для планирования стереотаксического облучения, всем пациентам проведено МРТ исследование в режимах T1, T2 (FLAIR), 3DSPGR до и после контрастного усиления и топометрическое КТ с контрастным усилением. По данным МРТ у 373 пациентов (91% случаев) нейрорентгенологическая картина заболевания была представлена зоной гетерогенно измененного сигнала, что особенно четко выявлялось при введении контраста (Рисунок 17).

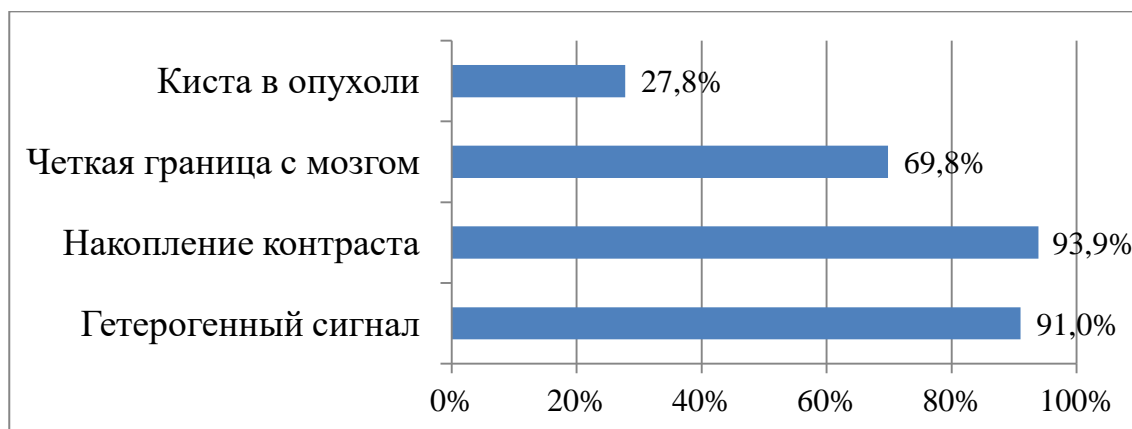


Рисунок 17 - Рентгенологические особенности ПА

2.8 Методика лучевого лечения

Все 410 пациентов прошли курс лучевой терапии в условиях отделения радиотерапии и радиохирургии ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко МЗ России в период 3.2005 – 1.2018. Методика лучевого лечения изложена в Главе 3.

2.9 Методы катamnестического обследования пациентов

Всем пациентам проводилось динамическое наблюдение после лечения: каждые 3 месяца в течении первых 6 месяцев, далее 1 раз в 6 месяцев до 2-х лет, далее, при отсутствии событий - 1 раз в год, при наличии события – каждые 3-6 месяцев.

Динамическое наблюдение за пациентами проводилось в период 6.2005 года – 12.2018 года. Общее количество проведенных катamnестических обследований в нашей серии – 1790. Среднее количество катamnестических осмотров у каждого пациента – 6.

Катamnестическое обследование включало в себя диагностические исследования и клиническое обследование пациентов.

Диагностические исследования

1. МРТ головного мозга в следующих режимах:

- А. T1 - взвешенные изображения без контрастного усиления в 3-х проекциях с толщиной срезов 3-5 мм.
- Б. T2- взвешенные изображения в 3-х проекциях с толщиной среза 3-5 мм.
- В. T2-FLAIR в аксиальной проекции, толщина среза 3-5 мм,
- С. T1 - взвешенные изображения с контрастным усилением в 3-х проекциях с толщиной среза 3-5 мм,
3D-SPGR без и с контрастным усилением в аксиальной проекции, толщина среза 1 мм, изотропный воксель, квадратная матрица 256x256;

2. СКТ – перфузионное исследование головного мозга.

3. ПЭТ исследование головы с метионином.

По данным МРТ анализировался ответ опухоли на проводимое лечение:

- 1. Полный ответ: отсутствие остаточной опухоли по данным МРТ в режимах T1, T1 с к/у, T2/Flair.

2. Частичный ответ: уменьшение объема опухоли на 10 и более % в сравнении с МРТ на момент начала лучевой терапии.
3. Стабилизация болезни: отсутствие явной динамики размеров пролеченной опухоли.
4. Прогрессия/псевдопрогрессия: увеличение объема опухоли на 10 и более % в сравнении с МРТ на момент начала лучевой терапии.

Клиническое обследование

1. Осмотр невролога (в т.ч. детского) с оценкой неврологического статуса и динамики имеющихся неврологических симптомов (оцениваемые симптомы описаны выше в разделе 2.5).
2. Осмотр эндокринолога (в т.ч. детского) с оценкой гормонального статуса (анализ крови на гормоны) и динамики имеющихся симптомов.
3. Осмотр нейроофтальмолога, включающий оценку остроты и полей зрения, состояния глазного дна и дисков зрительных нервов, динамику имеющихся симптомов.
4. Осмотр радиотерапевта с участием рентгенолога с проведением комплексной оценки динамики всех имеющихся диагностических изображений (МРТ, ПЭТ, СКТ) с проведением волюметрии (при подозрении на прогрессию или псевдопрогрессию заболевания) в системе планирования лучевого лечения «I-plan».
5. Осмотр нейрохирурга при ухудшении состояния пациентов для решения вопроса о необходимости нейрохирургического лечения.
6. Осмотр онколога при выявлении дальнейшей прогрессии заболевания.

Общая, безрецидивная, бессобытийная выживаемость, выживаемость без псевдопрогрессии

При выявлении события после лучевого лечения оценивались следующие показатели выживаемости:

1. Бессобытийная выживаемость (БСВ) – время с момента начала лучевого лечения до появления события по данным МРТ-исследования (рецидив/продолженный рост опухоли, метастаз/ы, псевдопрогрессия), либо до последнего катамнестического осмотра.
2. Безрецидивная выживаемость (БРВ) оценивалась с момента проведения лучевого лечения до появления локального или дистантного рецидива заболевания/ до последнего катамнестического осмотра, в месяцах.
3. Выживаемость без псевдопрогрессии (БПВ) – время с момента проведения лучевого лечения до появления признаков псевдопрогрессии (подробно см. Главу 5).
4. Общая выживаемость (ОВ) – время с момента постановки диагноза, до смерти больного либо до последнего катамнестического осмотра, в месяцах.

2.10 Описание методов статистического анализа

При выполнении мета-анализа литературных данных рассчитывались средние взвешенные значения каждого анализируемого параметра в соответствии с количеством наблюдений в каждом включённом в сравнение исследовании. Статистический анализ проводился с использованием отношения шансов.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных

таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик - IBM Corporation).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента по следующей формуле (Рисунок 18):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

Рисунок 18 - Формула расчета t-критерия Стьюдента

где: M1 и M2 – сравниваемые средние величины, m1 и m2 – стандартные ошибки средних величин, соответственно.

Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Для этого составляли единый ранжированный ряд из обеих сопоставляемых выборок, расставив их элементы по степени нарастания признака и приписав меньшему значению меньший ранг. Затем разделяли единый ранжированный ряд на два, состоящие соответственно из единиц первой и второй выборок, в каждом из которых отдельно подсчитывали сумму рангов. После этого рассчитывали значение U-критерия по следующей формуле (Рисунок 19):

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x$$

Рисунок 19 - Формула расчета U-критерия

где n_1 – количество элементов в первой выборке, n_2 – количество элементов во второй выборке, n_x – количество элементов в большей выборке, T_x – сумма рангов в большей выборке.

Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

Статистическая значимость различий количественных показателей, имеющих нормальное распределение, между группами оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа путем расчета критерия F Фишера по следующей формуле (Рисунок 20):

$$F = \frac{MS_1}{MS_2}$$

Рисунок 20 - Формула расчета критерия F Фишера,

где MS_1 – факторная дисперсия, MS_2 – остаточная дисперсия.

В том случае, если расчетное значение критерия Фишера F было меньше критического, делался вывод об отсутствии статистически значимого влияния изучаемого фактора на разброс средних значений признака. В противном случае признавалось существенное влияние независимого фактора на разброс средних значений при определенном уровне статистической значимости.

В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось сравнение совокупностей попарно при помощи апостериорного критерия Шеффе.

При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Критерий Краскела-Уоллиса вычислялся после ранжирования всех элементов анализируемых совокупностей по следующей формуле (Рисунок 21):

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1)$$

Рисунок 21 - Формула расчета Критерия Краскела-Уоллиса

где H – критерий Краскела-Уоллиса, n – общее число исследуемых, R_i – сумма рангов исследуемых, относящихся к определенной выборке, k – число сопоставляемых выборок

В том случае, если рассчитанное значение критерия Краскела-Уоллиса превышало критическое, различия показателей считались статистически значимыми. В противном случае признавалась верной нулевая гипотеза.

В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих

в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов (маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений. Затем рассчитывалось значение критерия χ^2 по формуле (Рисунок 22):

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

Рисунок 22 - Формула расчета критерия χ^2

где i – номер строки (от 1 до r), j – номер столбца (от 1 до c) O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij , E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера, который рассчитывался по формуле (Рисунок 23):

$$P = \frac{(A+B)! \cdot (C+D)! \cdot (A+C)! \cdot (B+D)!}{A! \cdot B! \cdot C! \cdot D! \cdot N!}$$

Рисунок 23 - Расчет точного критерия Фишера

где А, В, С, D – фактические количества наблюдений в ячейках таблицы сопряженности, N – общее число исследуемых, ! – факториал, который равен произведению числа на последовательность чисел, каждое из которых меньше предыдущего на 1.

Полученное значение точного критерия Фишера Р более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение Р менее 0,05 – об их наличии.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. Показатель отношения шансов рассчитывался исходя из полученных таблиц сопряженности по формуле (Рисунок 24):

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$$

Рисунок 24 - Расчет показателя отношения шансов

С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) по следующим формулам (Рисунок 25):

$$\text{Нижняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(OR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

$$\text{Верхняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(OR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Рисунок 25 - Расчет границы 95% доверительного интервала

Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок (например, значений показателя до лечения и после лечения), использовался парный t-критерий Стьюдента, который рассчитывался по следующей формуле (Рисунок 26):

$$t = \frac{M_d}{\sigma_d / \sqrt{n}}$$

Рисунок 26 - Расчет парного t-критерия Стьюдента

где M_d – средняя разность показателя в сравниваемых группах, σ_d – среднее квадратическое отклонение средней разности показателей, n – число исследуемых.

Полученные значения парного t-критерия Стьюдента сравнивались с критическими значениями. Существенные изменения показателя признавались при значении рассчитанного t выше критического.

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона. При этом для каждого пациента вычислялась величина изменения признака. Все изменения были упорядочены по абсолютной величине (без учета знака). Затем рангам приписывался знак изменения («+» или «-»), для каждого знака ранги суммировались. Выбиралась меньшая сумма рангов (W), которая сравнивалась с критическим значением W-критерия. Если рассчитанное значение W было меньше или равно критическому, делался вывод о наличии статистической значимости различий сравниваемых выборок.

Для сравнения относительных показателей, характеризующих связанные совокупности (до и после лечения), нами использовался тест МакНемара. При этом для двух зависимых переменных выясняется,

происходят ли какие-либо изменения в структуре распределения их значений. Критерий рассчитывался по следующей формуле (Рисунок 27):

$$Q = \frac{(b - c)^2}{b + c}$$

Рисунок 27 - Тест Мак-Немара

где Q – критерий МакНемара, b – число исследуемых с отрицательным результатом при первом наблюдении и положительным – при втором, c – число исследуемых с положительным результатом при первом наблюдении и отрицательным – при втором.

Значения критерия МакНемара Q интерпретировались путем сравнения с критическими значениями.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для этого каждому из сравниваемых признаков был сопоставлен их порядковый номер (ранг) по возрастанию или убыванию. Далее для каждой пары сопоставляемых значений была определена разность рангов (d). Коэффициент Спирмена рассчитывался по следующей формуле (Рисунок 28):

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

Рисунок 28- Коэффициент Спирмена

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия, рассчитываемого по следующей формуле (Рисунок 29):

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$$

Рисунок 29 - Расчет t-критерия

Если рассчитанное значение t было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делался вывод об отсутствии статистической значимости взаимосвязи. Если больше – то корреляционная связь считалась статистически значимой. Значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока (Таблица 14).

Таблица 14 - Шкала Чеддока

| Значения коэффициента корреляции r_{xy} | Характеристика тесноты корреляционной связи |
|---|---|
| менее 0,1 | связь отсутствует |
| 0,1-0,3 | слабая |
| 0,3-0,5 | умеренная |
| 0,5-0,7 | заметная |
| 0,7-0,9 | высокая |
| 0,9-0,99 | весьма высокая |

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, также представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии, позволяющей построить уравнение следующего вида (Рисунок 30):

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$$

Рисунок 30 - Уравнение линейной регрессии.

где y – результирующий количественный признак, $x_1 \dots x_n$ – значения факторов, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале, $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии, a_0 - константа.

Полученные регрессионные модели позволяют по заданным значениям фактора x находить теоретические значения результирующего признака y .

В качестве показателя тесноты связи использовался линейный коэффициент корреляции r_{xy} . Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывался квадрат линейного коэффициента корреляции R^2 , называемый коэффициентом детерминации. Коэффициент детерминации соответствует доле учтенных в модели факторов.

Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуют как категориальные, так и количественные признаки. Прогностическая модель имеет следующее математическое выражение (Рисунок 31):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$$

Рисунок 31 - Прогностическая модель риска определенного исхода

где p – вероятность возникновения изучаемого исхода, $x_1 \dots x_n$ – значения факторов риска, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале, $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии.

Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения

статистики Вальда. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 .

Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, в нашем исследовании служил показатель Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными.

Метод Каплана-Мейера позволяет выполнять анализ цензурированных данных, т.е. оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения.

Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени.

Базовые предположения, лежащие в основе метода, состоят в том, что все объясняющие переменные независимы, линейно влияют на риск

наступления события, а также что риски наступления события для любых двух объектов в любой отрезок времени пропорциональны.

Формула, по которой рассчитывается риск наступления события для i -того объекта, имеет вид (Рисунок 32):

$$h_i(t) = h_0 * \exp(\beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_n x_{in})$$

Рисунок 32 - Формула риска наступления события для i -того объекта
где $h_0(t)$ – базовый риск, одинаковый для всех объектов; β_1, \dots, β_n – коэффициенты; x_1, \dots, x_n — независимые переменные, предикторы.

При увеличении значения предиктора x_j на единицу (при отсутствии изменений значений остальных переменных) риск наступления события возрастает в $\exp(\beta_j)$ раз.

ГЛАВА 3

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ И РАДИОХИРУРГИЯ

3.1 Общие данные

Стереотаксическое облучение (СО) использует принципы стереотаксиса, 3-х мерной локализации объемной мишени, с совмещением ее с системой координат стереотаксического аппарата и планирующей системы. СО включает в себя: стереотаксическую радиохимию (СРХ) и стереотаксическую радиотерапию (СРТ). Отдельно выделяют режим гипофракционирования (с РОД более 2,2 Гр). Ряд исследователей называют эту методику – многофракционной радиохимию, другие (в том числе наш Центр) – стереотаксической радиотерапией в режиме гипофракционирования (СРТ-гипо).

До сегодняшнего дня не существует общепринятого определения радиохимию. Согласно определению международной группы по лучевой онкологии (RTOG) стереотаксическая радиохимию (СРХ) – это подведение значительной дозы ионизирующего излучения к относительно небольшому объему патологической ткани за один сеанс без трепанации черепа с применением стереотаксической техники. СРХ применяется у больных с относительно небольшими объемными образованиями (до 3 см в максимальном измерении или в объеме до 15 см³), имеющими четкие границы, чаще всего при локализации образования вдали от «критических структур» (ствол мозга, зрительные пути и т.п.). Учитывая локализацию ПА, как правило, в области критических структур, СРХ использовалась только у 57 пациентов или в 13,9% случаев.

Если подведение ионизирующего излучения, с применением стереотаксической техники, осуществляется за несколько сеансов (фракций) с РОД менее 2,2 Гр, то речь идет о стереотаксической радиотерапии (СРТ), если РОД более 2,2 Гр, то стереотаксической радиотерапии в режиме

гипофракционирования (СРТ - гипо). Можно выделить низкодозное гипофракционирование – РОД 2,2 – 4 Гр и высокодозное – РОД более 4 Гр. СРТ и СРТ-гипо используется у пациентов с объемными образованиями более 3 см в максимальном измерении, при локализации опухоли вблизи или даже внутри критических структур, а также при отсутствии четких границ опухоли с окружающим мозгом.

В нашей работе, СРТ в стандартном режиме фракционирования применялся в большинстве случаев (292 пациентов или 71,2%), как наиболее безопасный метод воздействия на ПА, локализованные в области критических структур. СРТ в режиме гипофракционирования, как альтернатива радиохирургии, применялся у 61 пациента (14,9%) (Таблица 15).

Таблица 15 - СРТ, СРТ-гипо и СРХ у пациентов с ПА различной локализации

| Метод СО | Локализация | | | | | |
|------------|--------------------------------|------------------|---------------|---------------|--------------|-------|
| | Зрительные пути, III желудочек | Подкорковые узлы | Ствол | Мозжечок | Б.Полушария | ВСЕГО |
| СРТ | 129 (84,9%) | 42 (73,2%) | 95 (71,4%) | 13 (29,5%) | 13 (52%) | 292 |
| СРТ-гипо | 23 (15,1%) | 4 (7%) | 25 (18,8%) | 8 (13,1%) | 1 (4%) | 61 |
| СРХ | 0 | 11 (19,3%) | 13 (9,8%) | 23 (52,3%) | 10 (40%) | 57 |
| Всего 100% | 152 (100%) | 57 (100%) | 133 (100%) | 44 (100%) | 24 (100%) | 410 |

СРХ в сравнении с СРТ, применялось чаще при лечении опухолей в области мозжечка (23 случая или 52,3% от всех опухолей мозжечка). Напротив, из 152 пациентов с опухолями зрительных путей и дна III желудочка, СРХ не проведена ни у одного пациента, у этой группы пациентов,

в большинстве случаев (129 или 84,9%), лечение проходило в режиме стандартного фракционирования. Режим гипофракционирования чаще всего применялся у пациентов с опухолями ствола и зрительных путей (по 25 пациентов в каждой группе).

При проведении радиохирургического лечения (СРХ) медиана дозы по 50-95% предписанной изодозе составила 18 Гр (12-30 Гр). Медиана объема опухоли (СТV) составил 1,9 см³ (0,14-19,3 см³).

Медиана СОД при проведении СРТ в стандартном режиме фракционирования (РОД 1,8-2,0 Гр) составила 54 Гр (45,3-66 Гр). Медиана объема СТV – 19,2 см³ (0,91 см³ – 237 см³).

При использовании режима гипофракционирования, РОД составила 5-7 Гр (медиана 5 Гр), до СОД 21-30 Гр (медиана 28 Гр), количество фракций 3-7 (медиана 5). Медиана объема СТV -11,51 см³ (0,1-36,9) (Таблица 16).

Таблица 16 - Распределение пациентов в зависимости от методики лечения, с указанием объема СТV и СОД

| Вид лечения | Количество пациентов (%) | Средняя СОД, Гр (диапазон) | Средний объем СТV, см ³ (диапазон) |
|-----------------|--------------------------|----------------------------|---|
| СРХ | 57 (13,9%) | 18 (12-30) | 1,9 (0,14-19,3) |
| СРТ стандартное | 292 (71,2%) | 54 (45,3-66) | 19,2 (0,91 – 237) |
| СРТ-гипо | 61 (14,9%) | 30 (21-30) | 11,51 (0,1-36,9) |

3.2 Оборудование для проведения СРТ и СРХ

Ускоритель «Новалис»

Ускоритель «Новалис», (BrainLAB, Германия) на базе линейного ускорителя Varian Clinac 2100C с энергией 6 МэВ. Прибор оснащен

микромноголепестковым коллиматором BrainLAB (52 лепестка шириной от 3 до 5 мм) с максимальным размером поля 10x10 см. Также может использоваться набор конических коллиматоров диаметрами от 4 до 22 мм (Рисунок 33).

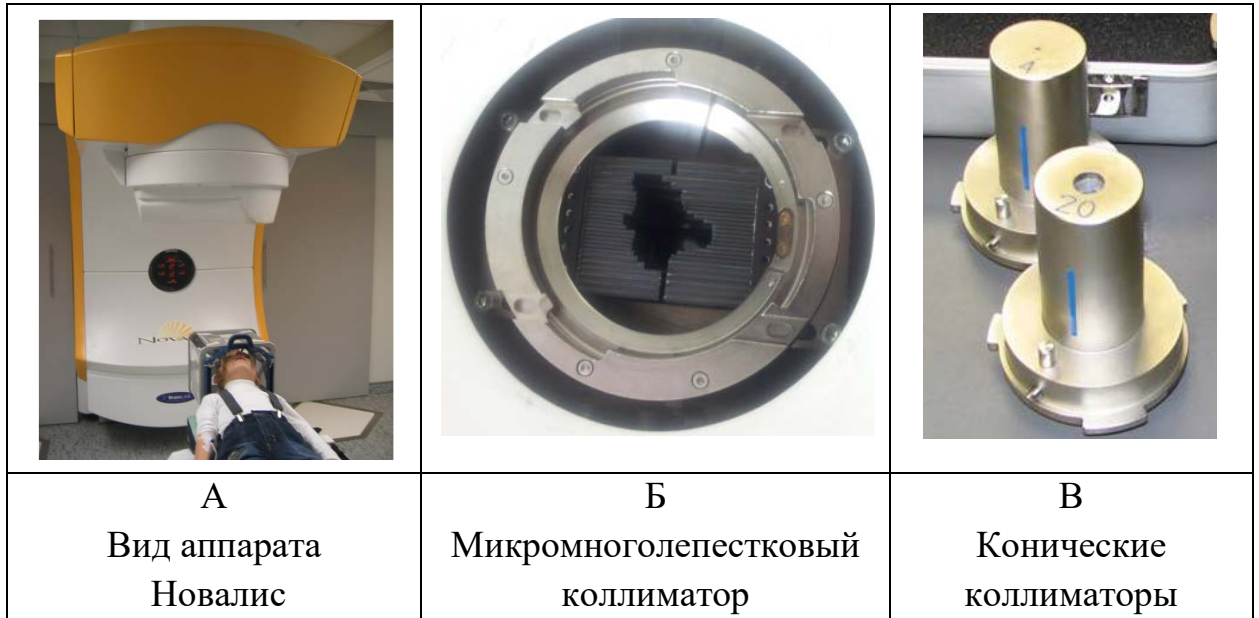


Рисунок 33 - Вид ускорителя «Новалис» (А), многолепесткового коллиматора (Б), конического коллиматора (В)

Большинство пациентов с ПА (267 пациентов или 65,1% от общего числа больных) прошли курс стереотаксического облучения на ускорителе Новалис. Среди них 197 детей (73,8%) и 70 взрослых пациентов (26,2%). 139 пациентов (52,1%) проходили первичное лечение, из которых 93 пациентам проведено удаление опухоли, а 46 пациентам лечение проводилось без предшествующего удаления опухоли. 128 пациентов (47,9%) проходили лечение по поводу рецидива/продолженного роста опухоли. СРТ в режиме стандартного фракционирования (1,8-2 Гр/фракцию) проведено у большинства пациентов – 241 (90,3%). СРХ – у 15 пациентам (5,6%), гипофракционирование – у 11 пациентов (4,1%).

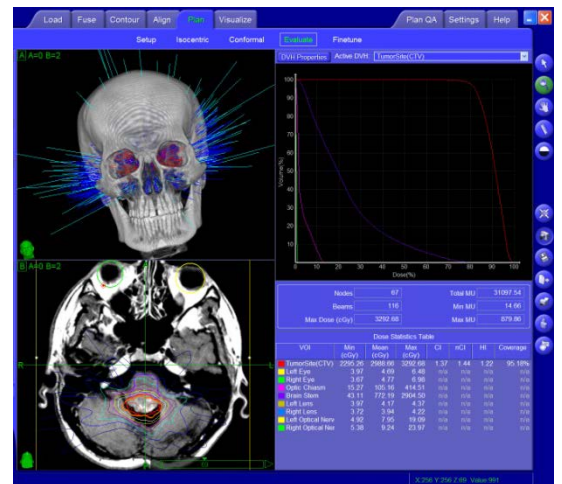
Ускоритель «Кибернож»

Кибернож (Cyberknife) – это роботизированный линейный ускоритель для проведения стереотаксической радиохирургии и стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования мишеней любой локализации. Для иммобилизации пациента используются маска или вакуумный матрац. Ускоритель оборудован системой рентгеновской навигации, с помощью которой осуществляется проверка положения больного на лечении в реальном режиме времени. Возможно проведение прецизионного облучения мишеней любой локализации, в том числе относительно подвижных (в области легких, печени) (Рисунок 34).

На киберноже проведено лечение 61 пациента (14,9%), из которых 45 детей и 16 взрослых. 31 (50,8%) – первичные пациенты, 30 (49,2%) - рецидивы. У большинства пациентов (54 или 88,5%) лечение проводилось в режиме гипофракционирования. Радиохирургию прошли 7 пациентов (11,5%).



А



Б

Рисунок 34 - Аппарат кибернож (А). План лечения пациента с ПА ЗЧЯ (Б)

Ускоритель «Примус»

Ускоритель «Примус» (Primus) фирмы Siemens, Германия – высокоэнергетический линейный ускоритель, использующий энергию

фотонов (тормозное рентгеновское излучение): 6 и 10 MV; электронов: 6, 9, 12, 15, 18 и 21 MV. Имеет многолепестковый коллиматор 3D MLC (58 лепестков шириной 1 см) и виртуальные клинья VW15, VW30, VW45 и VW60. Максимальный размер поля 40x40 см (Рисунок 35).



Рисунок 35 – Ускоритель Примус

Ускоритель «Примус» применяется для проведения фракционированного облучения относительно крупных мишеней, в т.ч. для лечения больших диффузных образований, не имеющих четких границ с окружающим мозгом. На ускорителе «Примус» проведено лечение 48 пациентов с ПА (11,7% от общего числа пациентов). 14 взрослых пациентов и 34 ребенка. 20 – первичных пациентов (41,7%), 28 (58,3%) проходили лечение ввиду рецидива/продолженного роста опухоли. На данном аппарате проводилось лечение пациентам с диффузно-растущими ПА (полушарными или зрительных путей) или ПА с признаками малигнизации.

«Гамма-нож»

Гамма-нож (Gamma-Knife) - это наиболее популярный аппарат для проведения стереотаксической радиохирургии (в мире более 330 установок). Аппарат, по сути, представляет собой многоисточниковый дистанционный гамма-аппарат (Рисунок 36). Имеет 4 коллиматорных шлема: 4 мм, 8мм, 14мм, 18мм.



Рисунок 36 - Гамма-нож Icon

Пучки ионизирующего гамма-излучения от 192 источника радиоактивного кобальта через отверстия коллиматорного шлема точно фокусируются на глубинно расположенные образования головного мозга. Каждый из лучей сам по себе слишком слаб, чтобы повредить здоровую ткань на пути к выбранной мишени, но сосредоточенные в нужной точке, они вместе обеспечивают достаточно высокую дозу ионизирующего излучения, необходимую для лучевого повреждения патологического очага.

В отделении установлена модель Leksell Gamma-Khife Icon. Основное отличие нового аппарата от предыдущих моделей, это возможность проведения радиохирургического лечения, как в стереотаксической раме, так и в индивидуальной термопластической маске, а также возможность облучения за несколько фракций (гипофракционирование). Облучение в маске стало возможным благодаря оснащению Leksell Gamma Knife Icon конусно-лучевым компьютерным томографом (СВСТ, англ. Cone Beam CT) и системой слежения за положением пациента в процессе лечения (HDMM, англ. high definition motion managment).

На гамма-ноже проведено лечение 34 пациентов (8,3% от общего числа пациентов), из которых 10 взрослых и 24 ребенка. 16 пациентов (47,1%) – первичные, 18 пациентов (52,9%) – проходили лечение по поводу рецидива

ПА, которые чаще всего локализовались в области мозжечка (15 пациентов или 44,1%).

В таблице 17 отражено распределение пациентов по аппаратам в зависимости от возраста, вида лечения у первичных пациентов и пациентов, проходящих лечение по поводу рецидива ПА.

Таблица 17 - Распределение пациентов по лечебным аппаратам

| Клинич. Факторы/аппараты | Новалис | Кибернож | Гамма- нож | Примус | ВСЕГО |
|-----------------------------|-----------|----------|---------------|--------|-----------|
| Дети/взрослые | 197/70 | 45/16 | 24/10 | 34/14 | 300/110 |
| Первичные/рецидивы | 139/128 | 31/30 | 16/18 | 20/28 | 206/204 |
| СРТ/СРТгипо/СРХ | 241/11/15 | 0/54/7 | 0/0/34 | 48/0/0 | 292/61/57 |
| ВСЕГО | 267 | 61 | 34 | 48 | 410 |

В Таблице 18 представлено распределение пациентов по аппаратам в зависимости от локализации.

Таблица 18 - Распределение по аппаратам в зависимости от локализации

| | Новалис | Кибернож | Гамма-нож | Примус | ВСЕГО |
|------------------------|---------|----------|-----------|--------|-------|
| Зрительные пути и Ш | 122 | 21 | - | 9 | 152 |
| Ствол мозга | 79 | 28 | 6 | 20 | 133 |
| Подкорковые узлы | 36 | 5 | 8 | 8 | 57 |
| Мозжечок | 17 | 6 | 15 | 6 | 44 |
| Полушарные | 13 | 1 | 5 | 5 | 24 |
| ВСЕГО | 267 | 61 | 34 | 48 | 410 |

3.3 Этапы лечения пациентов

Иммобилизация пациента

Иммобилизация производилась с помощью стереотаксической рамы или индивидуальной масочной фиксации. Это необходимо для точного позиционирования и снижения погрешности при проведении облучения.

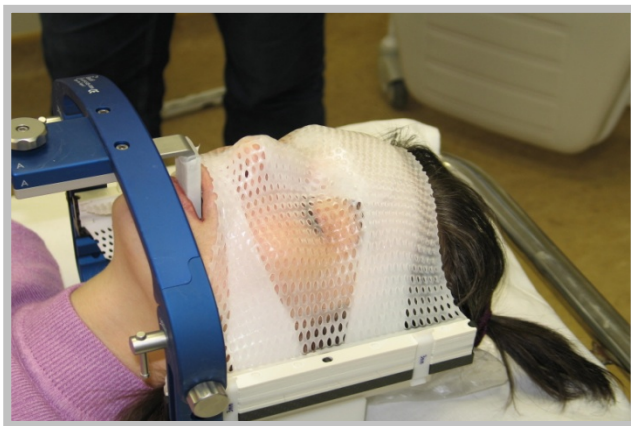
Фиксация стереотаксической рамы

Стереотаксическая рама применялась при проведении стереотаксической радиохирургии на аппаратах Новалис и Гамма-нож у 50 пациентов (12,2%). Рама фиксировалась к голове пациента с помощью четырех упоров. Фиксация стереотаксической рамы - один из наиболее важных и ответственных этапов операции, от которого зависит не только информативность сканирования, но точность и безопасность лечения. В области мест фиксации рамы проводилась инфильтрация местными анестетиками (наропин, лидокаин). Всем пациентам детского возраста оказывалось анестезиологическое пособие. При осуществлении стандартной четырехточечной костной фиксации металлические части рамы должны были находиться вне плоскости сканирования для избежания артефактов в области мишени и «критических структур». Основное кольцо стереотаксической рамы было ориентировано по возможности в плоскости, параллельной орбито-меатальной линии, однако, в ряде случаев проводилось смещение рамы в аксиальной плоскости, с целью максимальной центрации мишени относительно рамы. Также, стереотаксическая рама должна давать возможность анестезиологу иметь доступ к верхним дыхательным путям пациента для их санации и, при необходимости, проведения искусственной вентиляции легких (Рисунок 38А).

Масочная фиксация

Индивидуальная масочная фиксация изготавливалась из термопласта, который после разогревания при t 75С становится пластичным и может принимать необходимую форму. Термопласт застывает в течении 5-7 минут.

Маска изготавливалась из трех слоев термопласта, одного нижнего и двух верхних. После укладывания нижнего слоя, к стереотаксическому кольцу крепился загубник, который фиксирует верхнюю челюсть пациента и предотвращает смещение головы пациента вдоль оси тела. Принципы локализации основного кольца масочной фиксации относительно головы и шеи пациента аналогичны таковым при фиксации стереотаксической рамы. Затем, последовательно укладываются верхние два слоя термопласта. Нижний слой прочно облегает задние отделы свода черепа. Верхние два слоя прочно фиксируют голову пациента за счет лобных костей, носа, надбровных и скуловых дуг, верхней челюсти (Рисунок 37А). При проведении лечения на ускорителях Кибернож и Примус, использовалась однослойная масочная фиксация (Рисунок 37Б).



А



Б

Рисунок 37 - Индивидуальная масочная фиксация: многослойная А, однослойная Б

При правильном изготовлении индивидуальной маски, положение головы и шеи пациента остается строго фиксированным и неизменным на протяжении всех сеансов облучения.

Масочная фиксация осуществлена у 360 больных (87,8%) и применялась при планировании фракционированного лечения.

Анестезиологическое пособие

У пациентов младшего детского возраста все этапы подготовки и лечения проводились в условиях медикаментозной седации. Для осуществления седации применялись препараты для неингаляционного наркоза – дормикум, пропофол, кетамин. Для оценки жизненно-важных функций во время проведения лечения, применялся пульсоксиметр и видеомониторинг (Рисунок 38Б).



А



Б

Рисунок 38 - Фиксация стереотаксической рамы (А) и изготовления масочной фиксации (Б) в условиях медикаментозной седации

94 пациента (22,9%) в возрасте 4-15 лет прошли лучевое лечение в условиях медикаментозной седации.

Сканирование

После фиксации стереотаксической рамы, или изготовления индивидуальной масочной фиксации, осуществлялось сканирование больного на спиральном компьютерном томографе Siemens Somatom с обязательным внутривенным введением контрастного вещества (ультравист).

Сканирование, при проведении радиохирургии, производилось со специальным локалайзером, который представляет собой систему координат, относительно которой в дальнейшем происходит планирование облучения в трехмерной планирующей системе (Рисунок 39).



А



Б

Рисунок 39 - Топометрическая спиральная компьютерная томограмма с контрастным усилением после изготовления масочной фиксации (А) и фиксации стереотаксической рамы (Б). Стрелками указаны метки системы координат локалайзера

Полученная 3D компьютерная томограмма необходима для дальнейшего планирования лучевого лечения, также СКТ является дополнительным диагностическим исследованием, позволяющим оценить распространенность патологического очага, наличия в нем петрификатов, динамики размеров кист и желудочковой системы и возможные изменения в костных структурах.

МРТ сканирование проводилось на этапе предлучевой подготовки или во время лечения (Гамма-нож) всем 410 пациентам на томографе "General Electric" с напряженностью магнитного поля 1,5Т. Использовались стандартные режимы T1 и T2 – взвешенные изображения до и после контрастного усиления (магневист), и режимы 3DSPGR, позволяющих производить трехмерную реконструкцию интересующей области при планировании облучения (Рисунок 40). Сканирование проводилось в аксиальной и фронтальной плоскостях.

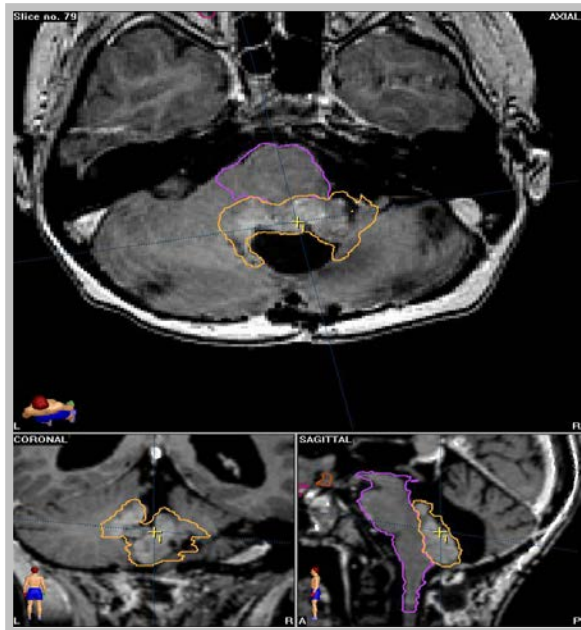


Рисунок 40 - МРТ с контрастным усилением в режиме 3DSPGR: тонкие срезы T1 с высокой разрешающей способностью, с возможностью 3D-реконструкции

Планирование облучения

Во время планирования определяются режим и доза облучения, формируется объем облучения, выбирается методика подведения дозы, оценивается «дозное распределение», рассчитываются «риски», «погрешности», учитывается лучевая нагрузка на различные структуры.

Планирование лечения осуществлялось, в зависимости от лечебного аппарата, в следующих планирующих системах: BrainSCAN, Xio, I-plan, Multiplan, Gamma-plan и Амфора.

Совмещение изображений (Image Fusion)

Первый этап планирования облучения – подготовительный, на котором производится «распознавание» системы координат локализера (Рисунок 41), а также осуществляется “Image Fusion”.

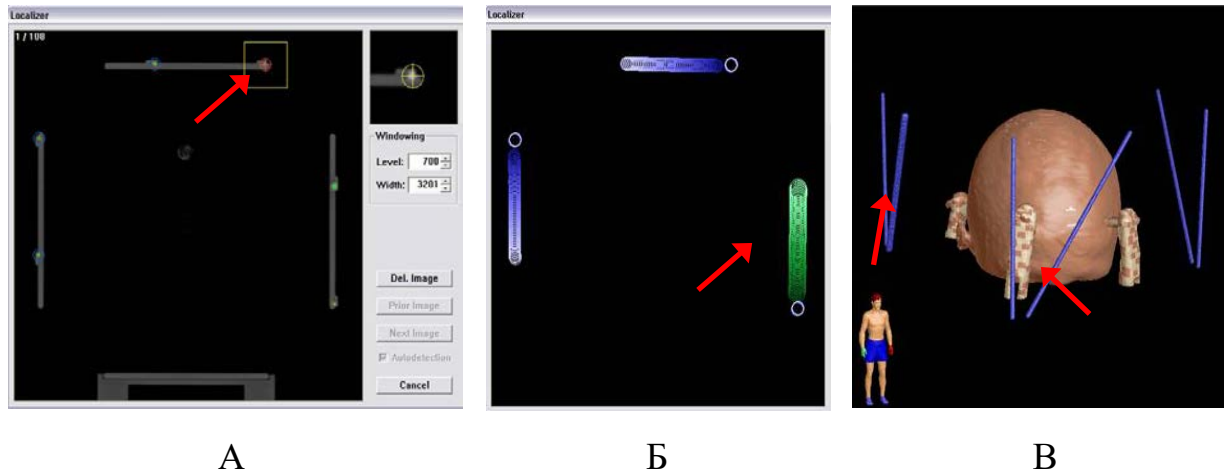


Рисунок 41 - Узнавание системы координат локалайзера:
 А – распознавание меток локалайзера на одном из срезов;
 Б – распознавание меток локалайзера на всех срезах;
 В – 3D реконструкция компьютерной томограммы, на которой видны «направляющие» локалайзера (указаны стрелками)

“Image Fusion” – совмещение томограмм различных модальностей (МРТ, КТ, АГ, ПЭТ, ПЭТ-КТ и т.п). Это позволяет наиболее точно оценить границы патологического очага, что является основой для максимальной прецизионности и конформности облучения (Рисунок 42).

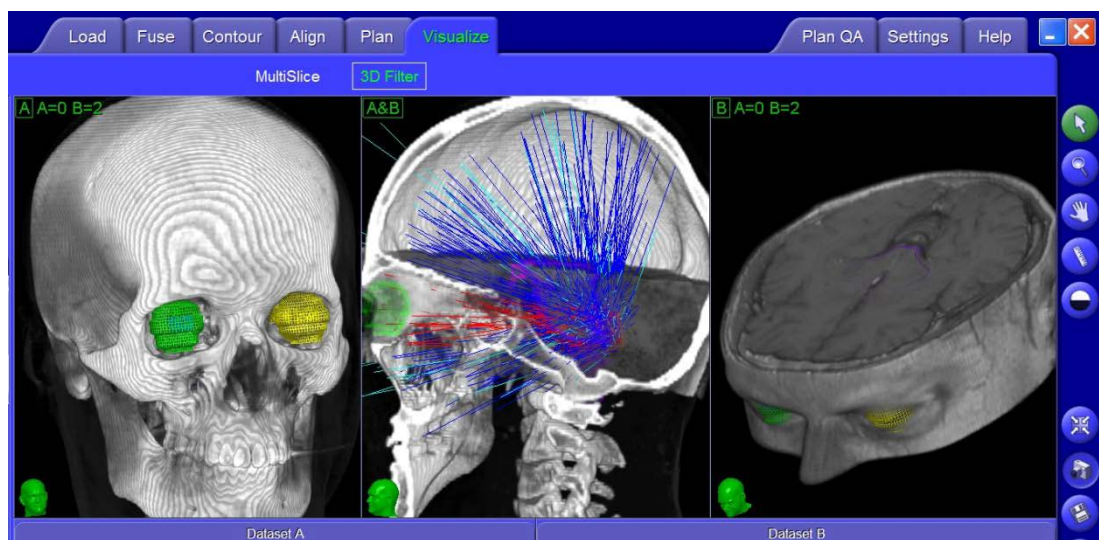


Рисунок 42 - Совмещение КТ и МРТ - исследований («Image Fusion»)

«Оконтуривание мишени» и формирование РТV

После осуществления «Image Fusion» проводится «оконтуривание» мишени и структур чувствительных к лучевому воздействию, т.н. «критических структур» (Рисунок 43).

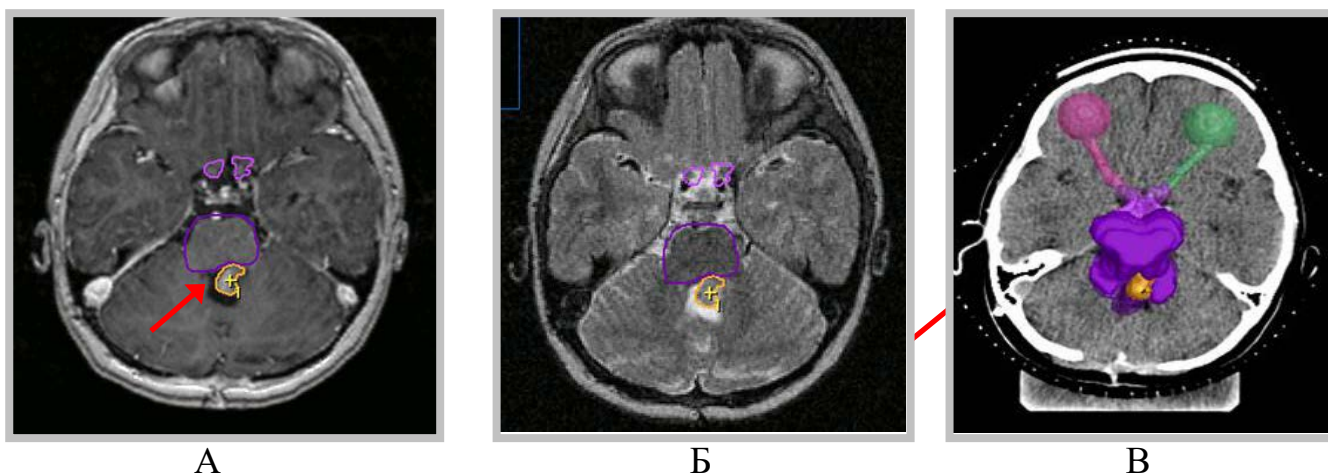


Рисунок 43- Использование «Image Fusion» при «оконтуривании структур» на идентичных срезах: А-МРТ 3DSPGR, Б-МРТ T2, В-спиральной КТ. Стрелкой указана остаточная опухоль

При создании планируемого объема мишени (РТV) использовались следующие составляющие (Рисунок 44):

1. GTV - объем макроскопически остаточной опухоли
2. «Субклинический объем» – ложе опухоли и зона возможного распространения (инфильтрации)
3. СТV - «клинический объем мишени», формировался при совмещении объема остаточной опухоли (GTV) с субклиническим объемом
4. Краевой захват («safety margin») – дополнительная область, рассчитанная с учетом погрешности планирования и «укладки»
5. Планируемый объем облучения (РТV) - окончательный объем облучения: $РТV = GTV + \text{«субклинический объем»} + \text{«краевой захват»}$

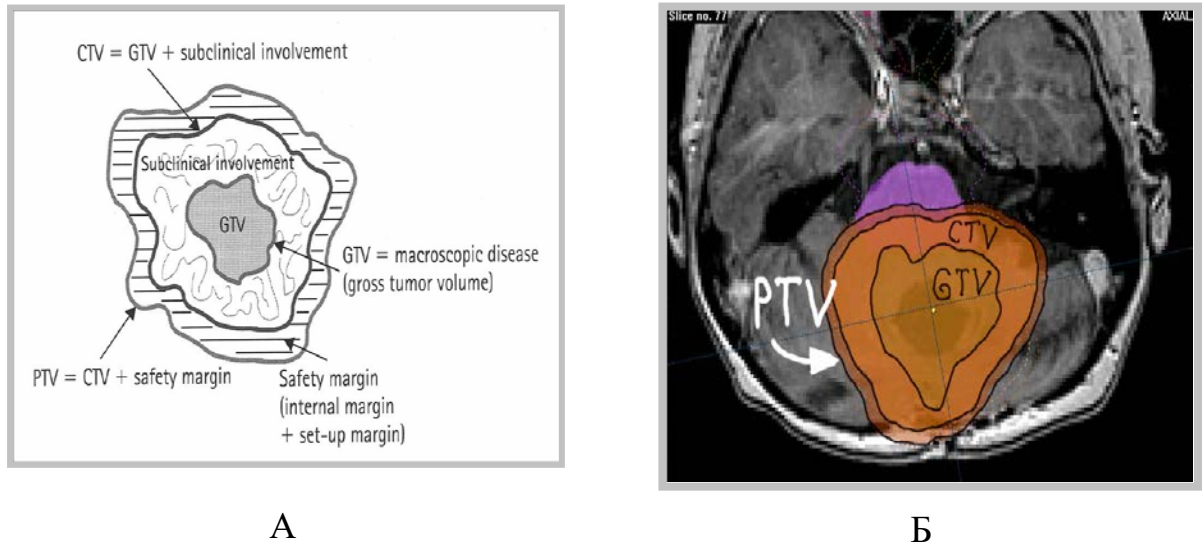


Рисунок 44 - А Схема формирования объема облучения PTV (David D. Walker, 2004); Б - МРТ, T1 взвешенное изображение, формирование объемов облучения (рисунок автора)

По данным большинства лечебных протоколов при проведении фракционированного облучения (СРТ) опухолей, не имеющих четких границ, с инфильтративным ростом (например диффузно-растущая опухоль зрительных путей на фоне NFI), субклинический объем формируется путем добавления к контурам макроскопически остаточной опухоли (GTV) 0,5-2 см. Размер краевого захвата (safety margin) зависит от погрешности «укладки» и позиционирования пациента во время сеанса облучения: для ускорителя «Новалис» это 1-2 мм, для «Примуса» - 2-3 мм. Таким образом, планируемый объем облучения (PTV), как правило, в несколько раз превышает объем макроскопически остаточной опухоли.

Формирование PTV по данному принципу осуществлялось при проведении фракционированного облучения (СРТ) у пациентов с диффузно-растущими опухолями, которые локализовались чаще в области зрительных путей – 115 пациентов (28% случаев) (Рисунок 45А).

При проведении СРТ у пациентов с узловыми опухолями, где зона измененного сигнала на МРТ в режимах T1-взвешенных изображений до и после к/у, T2 и Flair, совпадала, - объем CTV формировался по границам

опухоли, либо использовался минимальный краевой захват (1-5 мм), в зависимости от методики, объема опухоли, с учетом дооперационных МРТ исследований и протокола хирургического лечения. Таким образом пролечено 295 пациентов (72% случаев) (Рисунок 45Б).

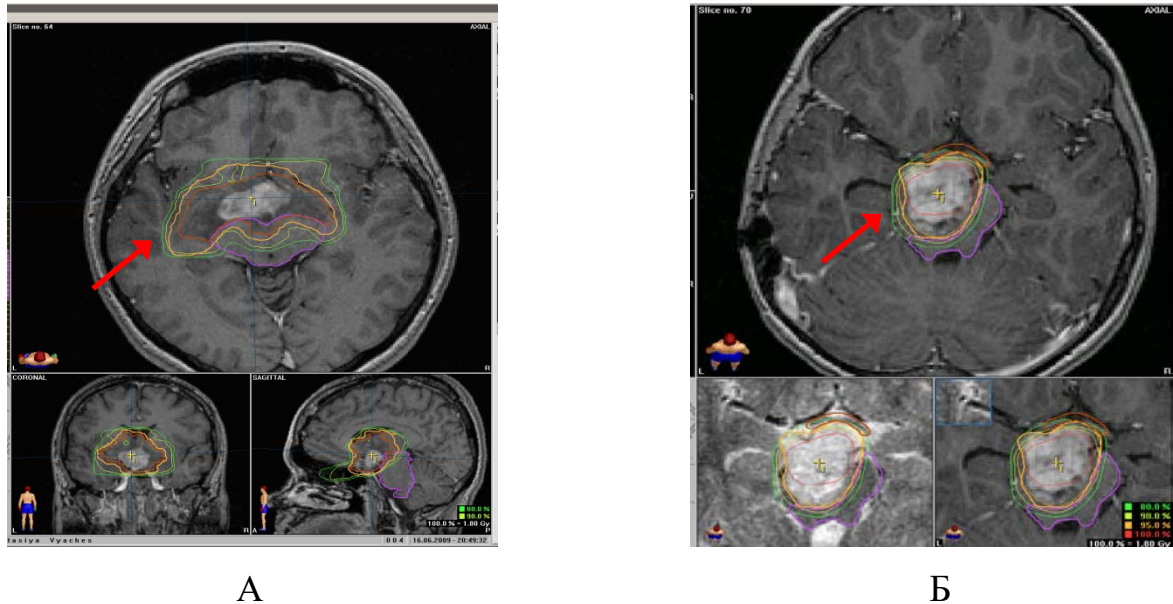


Рисунок 45 - Формирование РТВ при лечении диффузно-растущей ПА зрительных путей (А) и стереотаксическом (Б) облучении узловой опухоли с относительно четкими границами

Как правило, после стереотаксической радиохирургии (СРХ) структуры, попадающие в планируемый объем облучения (РТВ) подвергаются некрозу. Для снижения риска повреждения «нормальных структур», $CTV=PTV$ и формировался за счет остаточной опухоли, с добавлением 1 мм «safety margin». Радиохирургическое лечение проводилось у пациентов, которые подвергались повторному облучению ввиду рецидива, продолженного роста или метастатического распространения опухоли при относительно небольших размерах мишени (до 3 см в максимальном измерении или до 15 см³) (всего 56 больных или 13,7%).

Кроме создания объема «мишени», для оценки «лучевой нагрузки» «оконтуриванию» подвергались структуры, которые менее толерантны к лучевому воздействию, т.н. «критические структуры»: глаза, зрочки,

зрительные пути (нервы, хиазма, тракты), ствол головного мозга, а также гипофиз, дно III желудочка, структуры внутреннего уха.

Толерантность критических структур является лимитирующим фактором для дозы и режимов фракционирования. Расчет фактора ВДФ (время, доза, фракционирование) при использовании различных режимов фракционирования, позволяет добиться высоких результатов лечения и минимизировать риск развития лучевых осложнений. Одномоментное подведение высокой дозы (радиохирургическое лечение) чаще вызывает развитие постлучевых изменений, в т.ч. некроза в области облучения. Это способствует высокой эффективности лечения, но накладывает существенные ограничения по объему и локализации опухоли. При использовании фракционированных режимов лечения, в т.ч. гипофракционирования, постлучевые изменения в нормальных структурах развиваются значительно реже (Рисунок 46).

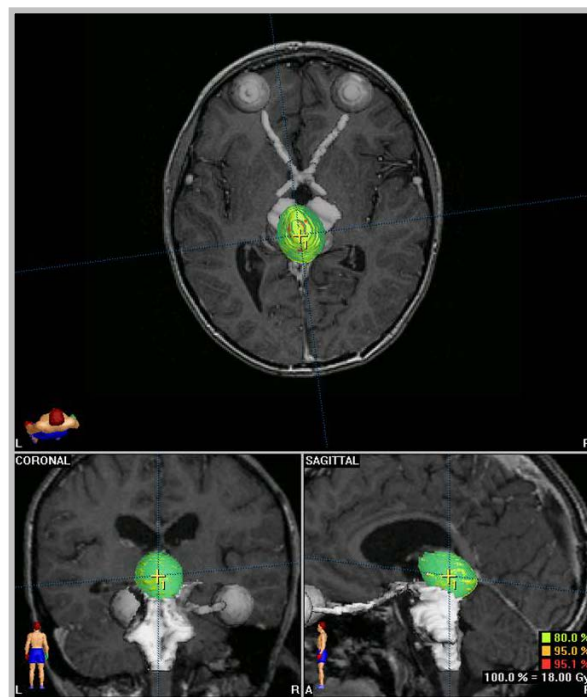
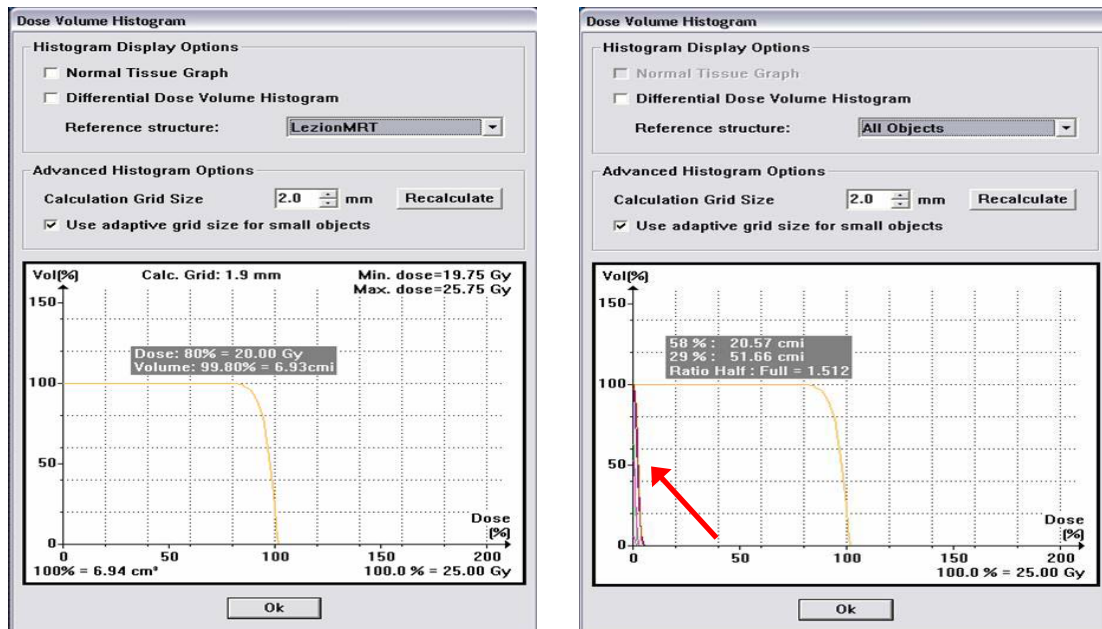


Рисунок 46 - 3D-реконструкция PTV и критических структур при планировании радиохирургии опухоли пинеальной области

Изодозное распределение

После оконтуривания мишени и органов риска, осуществлялось планирование лечения с оценкой изодозного распределения (полноты охвата лечебной изодозой PTV) и лучевой нагрузки на «критические структуры». В соответствии с чем принималось окончательное решение о тактике облучения: количестве фракций, разовой очаговой дозы (РОД), суммарной очаговой дозе (СОД) и методики облучения.

Изучение плана облучения проводилось по гистограммам «доза-объем», на которых оценивалась степень охвата PTV лечебной изодозой, равномерность дозного распределения, нагрузка на «критические органы». На рисунке 47А показана гистограмма «доза-объем» для мишени (PTV): 99,8 % PTV охвачены 80% «лечебной» изодозной кривой. Рисунок 47Б отражает, что лучевая нагрузка на «критические структуры в данном случае минимальна и значительно ниже толерантной (указано стрелкой).



А

Б

Рисунок 47 - Гистограммы «доза-объем» для PTV (А) и «критических структур» (Б)

При оценке изодозного распределения учитывались равномерность распределения, наличие и локализация «горячих точек» (превышение дозы в PTV выше 100%) и участков PTV, «выпавших» из облучения.

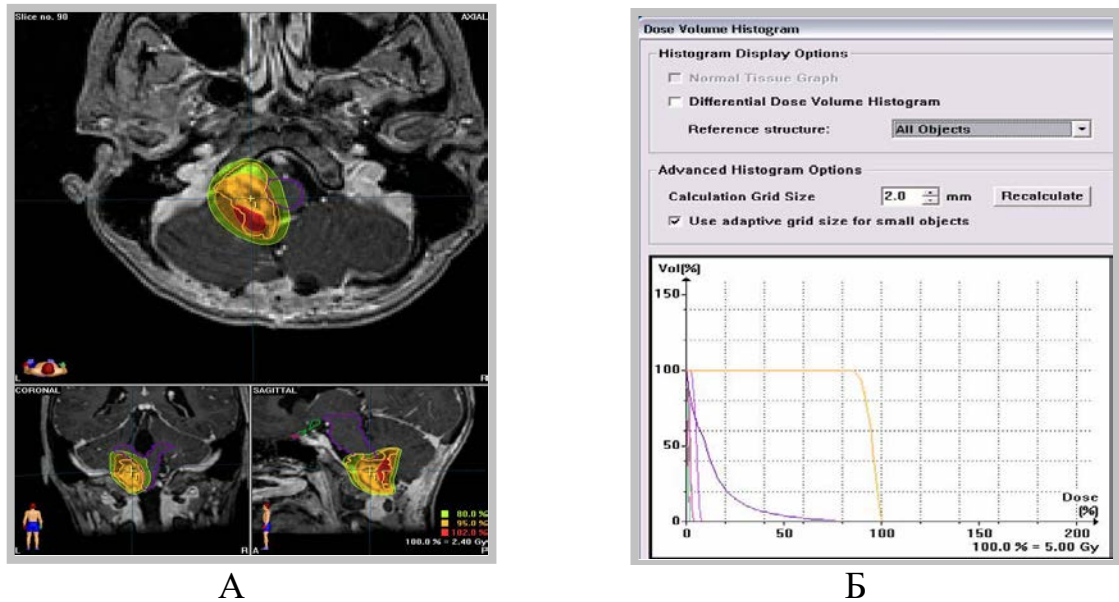


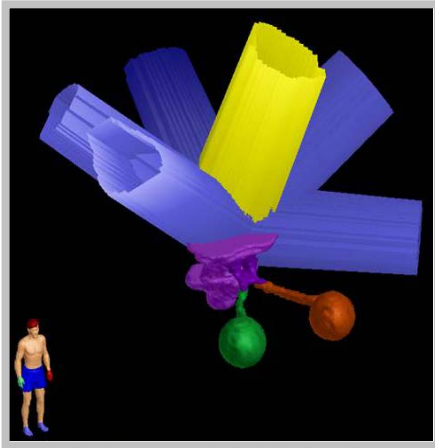
Рисунок 48 - Дозное распределение (А) и гистограмма (Б)

На рисунке 48А видно, что дозное распределение равномерное, 80%-я лечебная изодоза полностью охватывает PTV, «горячая область» (105%) расположена в пределах облучаемого объема CTV, нагрузка на ствол головного мозга не превышает толерантной. Эти данные подтверждаются гистограммой «доза-объем» (Рисунок 48Б).

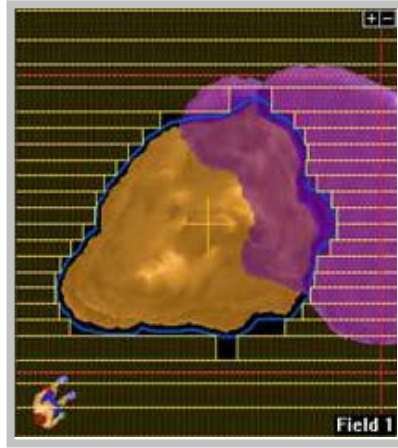
Методика облучения

Статические пучки

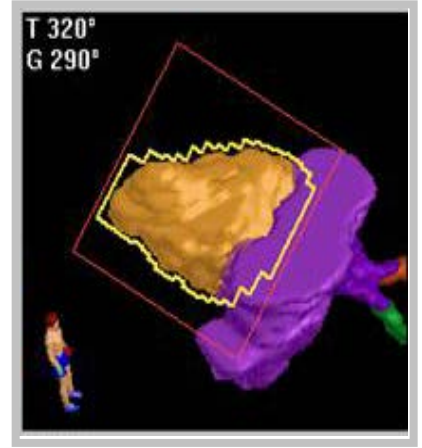
В статических конформных пучках лепестки коллиматора формируют поле, охватывающее мишень. При необходимости, критические органы могут быть прикрыты лепестками коллиматора (Рисунок 49).



3D реконструкция с пучками



вид коллиматора, формирующего поле

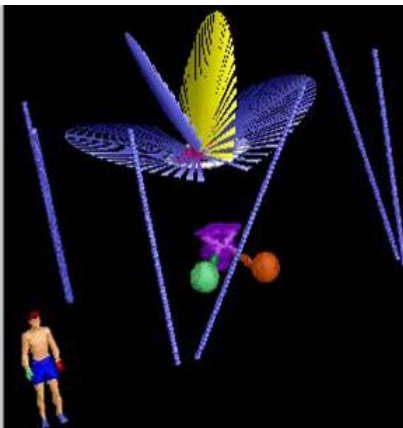


«вид из пучка» (beam view)

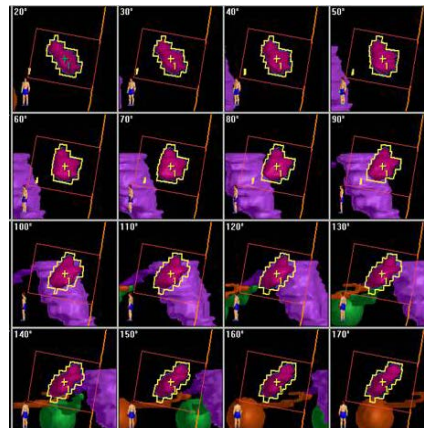
Рисунок 49 - Статические конформные пучки

Ротация

Ротация с динамическим изменением поля коллиматора (DARC) происходит следующим образом: при движении гантрия по дуге многолепестковый коллиматор формирует поле, «охватывающее» мишень, в соответствии с тем как она видна при взгляде на неё из пучка (Рисунок 50).



3D реконструкция с траекторией ротации



изменение формы пучка, при движении гантрия

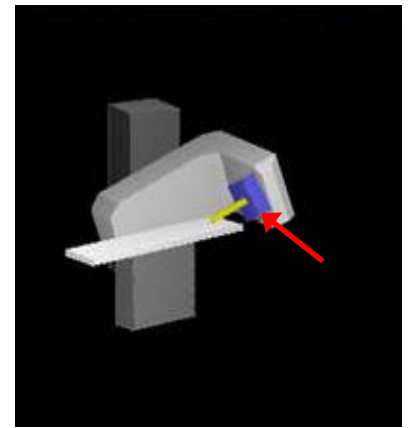


схема положения стола и гантрия (указан стрелкой)

Рисунок 50 - Динамическая ротация (DARC)

Методика IMRT

Методика IMRT (изменение интенсивности модуляции излучения) является расширением метода трехмерного конформного облучения, в котором применяются пучки с неравномерным распределением интенсивности. IMRT применяется в тех случаях, когда недопустимо использовать конформное облучение, при котором «критические структуры» получают дозу выше уровня толерантности. Например, при локализации «критических структур» внутри опухоли.

Изменение распределения дозы достигается путем изменения интенсивности в каждом поле (Рисунок 51). Таким образом, доза в области локализации критических структур в опухоли не превышает их толерантности.

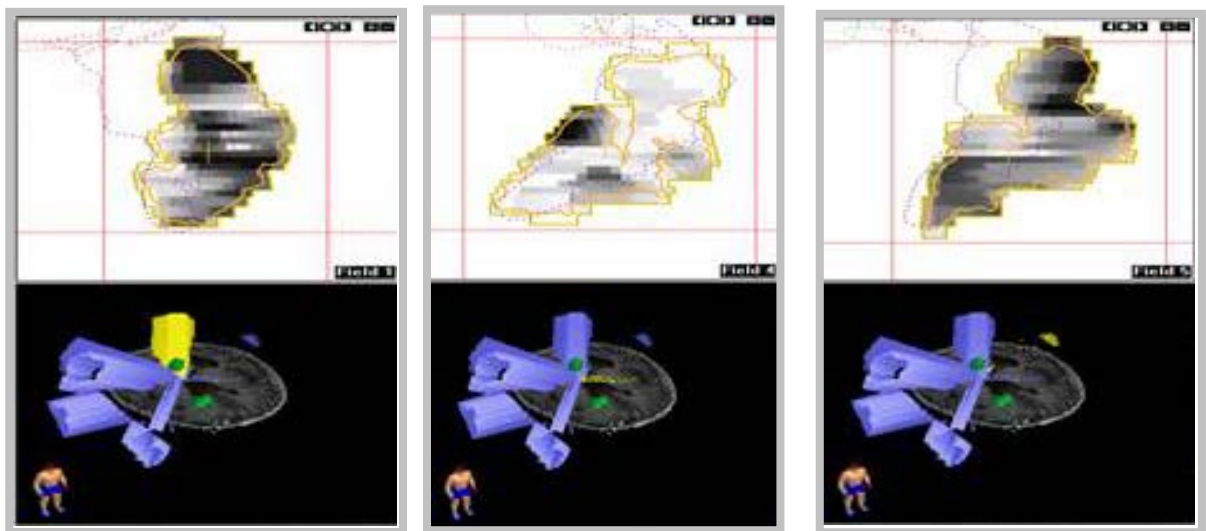
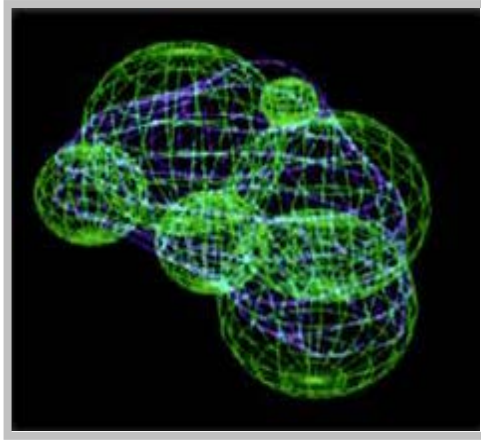
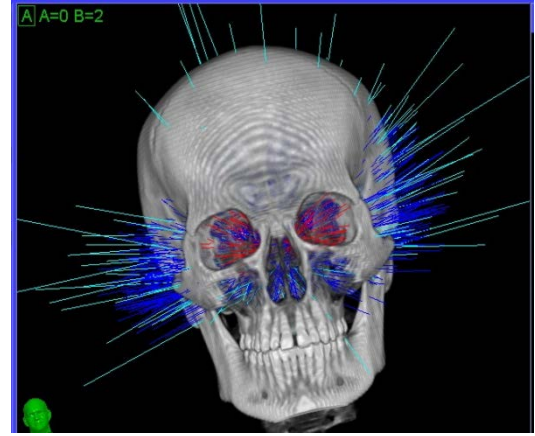


Рисунок 51 - IMRT. Изменение интенсивности излучения в каждом из представленных трех полей (различные оттенки серого)



А

Формирование мишени на
Гамма-плане.



Б

Множественные статические
пучки, Кибернож.

Рисунок 52 - Методика облучения на установках «Гамма-нож» и «Кибернож»

Во время планирования в системе планирования гамма-план, PTV формируется за счет добавления к контурам остаточной опухоли «safety margin» 1 мм. Формирование объема облучения (PTV) в системе планирования Гамма-план осуществлялось с использованием нескольких изоцентров за счет подбора коллиматоров с диаметром от 4 до 18 мм (Рисунок 52). При планировании, как правило, «лечебной» являлась 50% изодозная кривая.

Аналогичным образом происходит планирование лечения в системе планирования Multiplan роботизированного ускорителя Кибернож. Преимущество данной системы планирования в автоматической оптимизации изодозного распределения относительно контура мишени и критических структур. Предписанная изодоза в большинстве случаев составляла – 50-80%.

Система верификации

После завершения планирования в планирующих системах «BrainScan» и «Хіо», план стереотаксического облучения передавался в лечебный аппарат. Для передачи плана использовалась система верификации «Lantis». Данная система оценивает основные параметры планирования облучения в пределах

установленных значений и исключает возможность возникновения ошибок на разных этапах планирования и передачи плана в лечебный аппарат. При возникновении несоответствия между параметрами плана облучения и фактическими параметрами лечебного аппарата, система информирует об этом медперсонал.

Лечение

Первым этапом с помощью фиксирующего устройства (стереотаксическая рама или маска) голова пациента фиксируется к столу лечебного аппарата. С использованием позиционера и системы лазеров осуществляется «центрация» пациента (Рисунок 53): производится совмещение координат планирующей системы с системой координат лечебного аппарата.



Рисунок 53 - Укладка пациента и его позиционирование с помощью лазерной центрации

После «позиционирования» больного запускается программа лечения.

За пациентом и работой ускорителя ведется постоянное видеонаблюдение. Продолжительность лечения – от 10 минут до 2 часов.

После завершения облучения, с больного снимается фиксирующее устройство.

3.4 Контроль объема опухоли во время лучевого лечения

Общие сведения

В рамках настоящей работы мы оценили изменение объема пилоидных астроцитом (ПА) на динамических МРТ, проводимых в ходе СРТ в стандартном режиме фракционирования. Поводом к данному исследованию послужило клиническое наблюдение пациента с глиомой хиазмы с улучшением зрения в ходе курса ЛТ. На контрольном МРТ исследовании, выполненном к 20 сеансу лучевой терапии (из 30 запланированных), отмечено существенное уменьшение объема опухоли. Выявление факта уменьшения объема опухоли, коррекция плана лучевого лечения, в ряде случаев, позволит исключить или существенно уменьшить объем здоровых тканей, получающих высокую, лечебную дозу. Особенно это касается, т.н. критических структур, которые ввиду сокращения опухоли, могут быть смещены внутрь облучаемого объема мишени (PTV) и получить дозу выше расчетной или предельно допустимой. Контроль за изменением объема опухоли, может способствовать уменьшению риска развития потенциальных осложнений у пациентов с ПА, проходящих курс ЛТ в стандартном режиме фракционирования.

Нам представлялось перспективным провести подобное исследование у пациентов с ПА в нашем Центре.

Клинический материал

С января 2015 года по январь 2018 года в условиях отделения радиотерапии и радиохирургии 109 пациентов с ПА прошли курс ЛТ в стандартном режиме фракционирования на ускорителе Новалис. У 35 пациентов (32%) на 20-25 сеансе проведено МРТ исследование головы до и после к/у с режимом 3D SPGR и FLAIR Cube. Из 35 обследованных пациентов, 14 мальчиков и 21 девочка. 30 детей и 5 взрослых пациентов. Медиана возраста на момент проведения ЛТ составила 10 лет (от 1 до 69). У 16 пациентов (45,7%) опухоль локализовалась в области ствола ГМ, у 13 (37,1%)

– в ХСО, у 6 пациентов (17,1%) – в области подкорковых узлов. 16 пациентов (45,7%) – первичные - проходили лечение на остатки опухоли после операции, 19 пациентов (54,3%) проходили лечение ввиду рецидива опухоли. По данным МРТ кисты в опухоли на момент ЛТ выявлены у 13 пациентов (37%).

Всем пациентам на 20-25 сеансе выполнено МРТ исследование головного мозга до и после к/у с режимом 3D SPGR и T2/Flair Cube.

Методика оценки объема

В системе планирования «I-plan», после осуществления корегистрации изображений МРТ, выполненного на 20-25 сеансе с МРТ, проведенным перед курсом ЛТ, произведено повторное оконтуривание опухоли (GTV) на основании нового исследования, режимов 3 DSPGR и T2/Flair (Cube). С учетом толщины МРТ срезов в 1 мм, факт уменьшения объема опухоли устанавливался при его изменении на 10 и более % от исходного объема считался достоверным. При подтверждении уменьшения объема опухоли на 10% и более, создавался второй план облучения, где проводилась коррекция объема GTV и CTV соответственно. Методика планирования (статические пучки, DARC, IMRT и пр.), как правило, не менялась. Затем проводился расчет нагрузки на здоровые ткани и сопоставление с нагрузками в исходном плане лучевого лечения с учетом изменившегося объема облучения CTV. После сопоставления рассчитывался процент уменьшения объема нормальных тканей, получающий дозу 10 Гр (Таблица 19).

Таблица 19 - Изменение объема опухоли и нагрузки на здоровые ткани в ходе курса ЛТ

| Пациент | Объем GTV исходный, см ³ | Объем GTV на 20-25 фракции, см ³ | % уменьшения объема GTV | % уменьшен. V10 Гр* |
|--|--|--|--|---|
| 1 | 35,72 | 23,00 | -35,61 | -16,67 |
| 2 | 48,52 | 26,94 | -44,47 | -16,81 |
| 3 | 80,07 | 42,72 | -46,65 | -16,53 |
| 4 | 15,28 | 6,57 | -57,00 | - 18,91 |
| 5 | 13,59 | 5,87 | - 56,81 | -20,99 |
| 6 | 15,53 | 11,20 | -27,87 | -16,67 |
| 7 | 35,97 | 20,28 | -43,63 | -16,70 |
| 8 | 12,70 | 5,70 | - 55,12 | -19,55 |
| 9 | 17,86 | 9,73 | -45,56 | -19,23 |
| 10 | 33,18 | 20,71 | -37,55 | -16,70 |
| 11 | 12,01 | 9,728 | -19,65 | -15,45 |
| 12 | 32,76 | 20,90 | -36,21 | -21,13 |
| 13 | 53,04 | 33,45 | -36,94 | -22,34 |
| 14 | 32,47 | 28,24 | -13,03 | -19,51 |
| 15 | 25,58 | 15,79 | -38,27 | -19,80 |
| 16 | 39,17 | 22,69 | -42,08 | -19,42 |
| 17 | 55,57 | 22,28 | -59,90 | -22,45 |
| ИТОГО | Медиана объема GTV ДО ЛТ 32,76 (12,01-80,07) | Медиана объема GTV БУСТ 20,71 (5,70-42,72) | Медиана % сокращения объема GTV -42,08 (13,03-59,90) | Медиана % сокращения V 10 Гр -19,23 (16,53-22,45) |
| *процент уменьшения объема нормальных тканей, получающих дозу 10 Гр после планирования буст-терапии. | | | | |

Результаты

Из обследованных 35 пациентов, у 17 (48,5%) отмечено уменьшение объема опухоли на 10 и более % в сравнении с МРТ перед курсом ЛТ. Медиана объема опухоли перед курсом ЛТ составила 32,76 см³ (12,01-80,07). Медиана

объема опухоли к 20-25 фракции составила 20,71 см³ (5,70-42,72). Медиана уменьшения объема опухоли в % составила 42,08 % (13,03-59,90). В результате проведена коррекция плана лучевой терапии с учетом изменившегося объема пролеченной опухоли у всех 17 пациентов. Это привело к уменьшению объема нормальных тканей, получающих дозу 10 Гр и более: медиана уменьшения здоровых тканей, получающих 10 Гр составила 19,23% (16,53-22,45).

Были проанализированы изменения нагрузки в зависимости от снижения объема опухоли: корреляционная связь между сопоставляемыми показателями оказалась статистически не значимой ($r_{xy}=0,363$; $p=0,152$).

На рисунке 54 представлены данные о величине снижения нагрузки на здоровые ткани во взаимосвязи с % уменьшением объема опухоли. Было установлено отсутствие существенных закономерностей взаимного изменения показателей. Любое уменьшение объема опухоли приводило к снижению нагрузки на здоровые ткани на 15% и более.

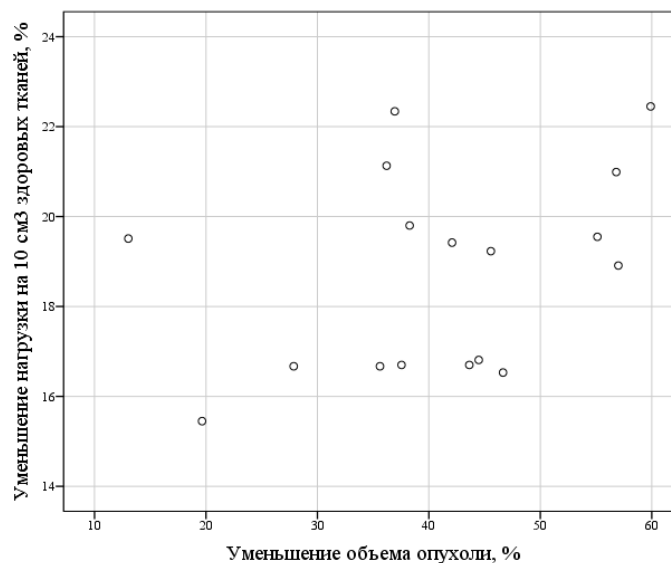


Рисунок 54 - Сопоставление изменений объема опухоли и нагрузки на здоровые ткани

К моменту завершения катamnестического наблюдения (25.2.2019), медиана наблюдения составила 17 месяцев. Не отмечено ни одного события (рецидив, метастаз, псевдопрогрессия, постлучевые осложнения) или

нарастания неврологической симптоматики у данной группы пациентов в ходе катамнестического наблюдения.

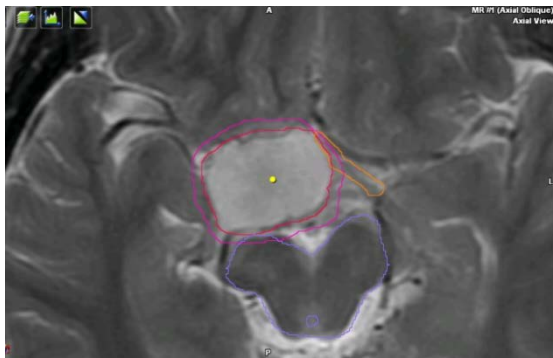
Клиническое наблюдение.

Пациентка Д., 24 лет, пилоидная астроцитома ХСО.

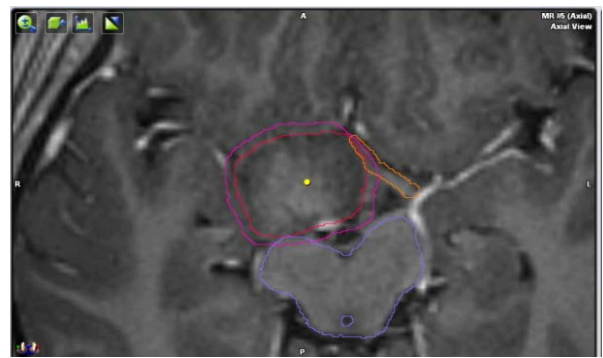
Ввиду появления дефекта поля зрения, пациентке было выполнено МРТ по месту жительства, по данным которого, выявлена опухоль ХСО – правой половины хиазмы и тракта. В клинической картине заболевания при остроте зрения OD=OS=1.0, выявлено нарушение полей зрения в виде левосторонней гомонимной гемианопсии.

Клинико-рентгенологически – типичная пилоидная астроцитома ХСО.

Учитывая сохранное зрение, отсутствие другой неврологической симптоматики, пациентке начат курс ЛТ в стандартном режиме фракционирования – с РОД 1,8 Гр до СОД 54 Гр. На рисунке 55 представлено МРТ исследование на момент начала лучевого лечения.



МРТ T2



МРТ T1 с к/у

Рисунок 55 - Пациентка Д., 24 года, ПА ХСО. МРТ перед курсом ЛТ

В ходе проведения курса ЛТ, состояние пациентки оставалось стабильным, жалоб не было. К 20 фракции (СОД 36 Гр) пациентка отметила улучшение зрения (расширение полей зрения). Выполнено МРТ исследование головы с к/у, по данным которого, отмечено существенное уменьшение объема опухоли: при исходном объеме опухоли (GTV) в 12,7 см³ (красный

контур на рис. 56А), к 20 фракции опухоль сократилась до 5,7 см³ (зеленый контур на рис. 56Б), т.е. на 55,2% от исходного объема (Рисунок 56).

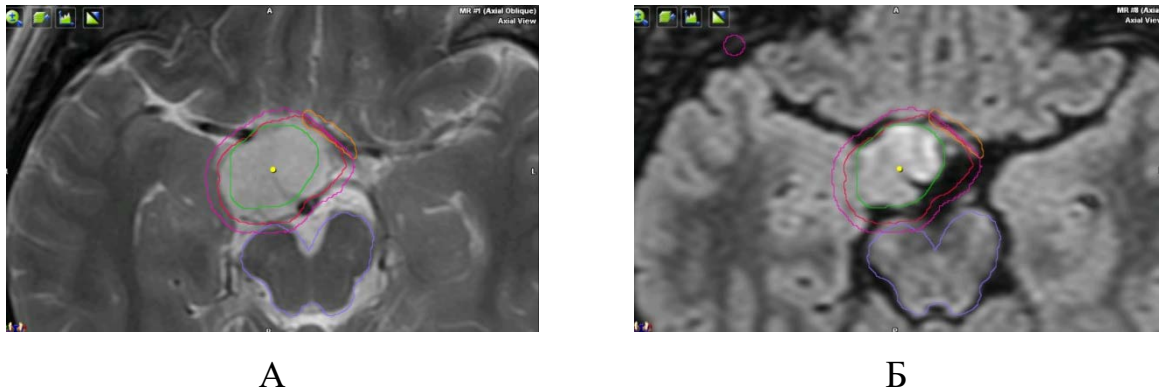


Рисунок 56 - МРТ головы в режимах T2/Flair перед курсом ЛТ А и на 20 фракции (Б)

При нейроофтальмологическом обследовании, выполненном сразу после завершения лечения, отмечено уменьшение дефектов поля зрения.

Наблюдение пациентки в течении 2,5 лет после курса ЛТ, показало положительную динамику в виде дальнейшего уменьшения объема пролеченной опухоли (Рисунок 57) и уменьшения дефектов полей зрения.

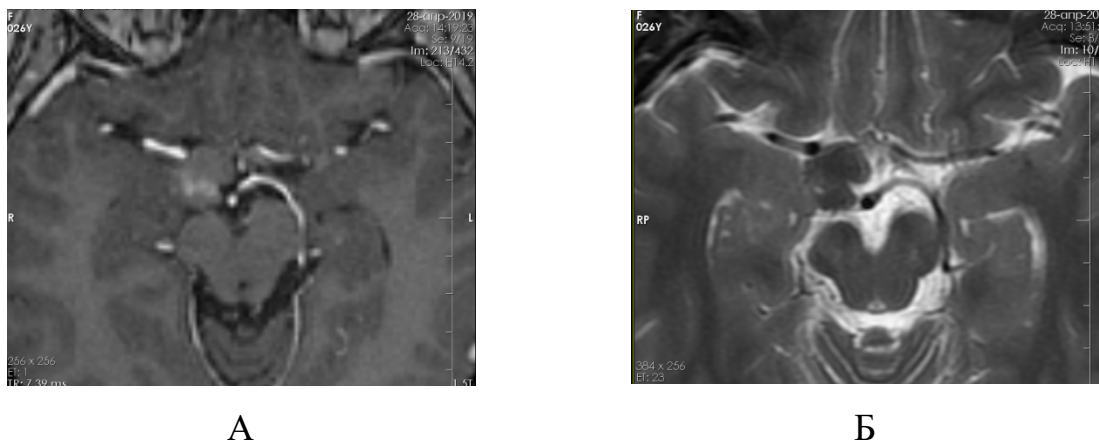


Рисунок 57 - МРТ пациентки Д., T1с к/у (А), T2 (Б) через 2,5 года после курса ЛТ

Таким образом, данное исследование показало важность проведения динамических МРТ исследований в ходе курса ЛТ в стандартном режиме

фракционирования у пациентов с ПА. При уменьшении объема опухоли, повторное планирование позволит снизить нагрузку на здоровые ткани и, возможно, сократить риск развития отдаленных последствий и осложнений. Это особенно актуально у пациентов детского возраста.

3.5 Резюме

Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) проведена 292 пациентам с ПА (71,2% от общего числа больных). Большинство – пациенты детского возраста (211 или 72,3%). 150 пациентов (51,4%) – первичные больные, 142 (48,6%) пациентов проходили лечение по поводу рецидива/продолженного роста ПА. Лечение проводилось при достаточно крупных опухолях, в т.ч. диффузно-растущих, медиана объема СТВ составила 19,2 см³ (0,91 – 237).

Стереотаксическая радиохирургия (СРХ) проведена у 35 пациентов (34,5%), из которых 26 детей (74,2% случаев) и 9 взрослых пациентов (25,8%). Большинство пациентов (24 или 68,5%) с рецидивами ПА.

СРХ в, сравнении с СРТ, применялось относительно часто при лечении опухолей в области мозжечка (23 или 52,3% от всех опухолей мозжечка). Напротив, из 152 пациентов с опухолями зрительных путей и дна III желудочка, СРХ не проведена ни у одного пациента. Данная методика применялась при небольших остаточных опухолях и рецидивах заболевания. Медиана объема опухоли СТВ составила - 1,9 см³ (0,14-19,3).

У 61 пациента (14,9%) проведено лечение в режиме гипофракционирования (РОД 3-5-6-7 Гр/фракцию до СОД 21-30 Гр). Чаще всего данная методика применялась как альтернатива радиохирургии при относительно крупных образованиях (медиана объема СТВ – 11,51 см³), но имеющих четкие границы на всех режимах МРТ. Режим гипофракционирования чаще всего применялся у пациентов с опухолями ствола и зрительных путей (по 25 пациентов в каждой группе).

У пациентов младшего детского возраста, СРХ и СРТ проводились в условиях местной и регионарной анестезии с применением средств для неингаляционного наркоза.

У пациентов детского возраста и взрослых отработаны и внедрены в практику различные методики стереотаксического облучения, в т.ч. редко применяемый режим гипофракционирования (Результаты лечения в Главах 5,6).

Динамическое МРТ исследование в ходе курса ЛТ в стандартном режиме фракционирования, с последующей коррекцией плана лучевой терапии, может повысить безопасность лечения в группе пациентов с быстрым ответом опухоли.

ГЛАВА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ. ВЫЖИВАЕМОСТЬ

4.1 Общая выживаемость (ОВ)

391 пациентов (95,4%) были доступны катamnестическому осмотру. Медиана наблюдения за пациентами от момента начала заболевания составила 68 месяцев (3-318 месяцев). На момент завершения катamnестического наблюдения (25.2.2019) из 391 пациентов, доступных катamnезу - 386 (98,7%) живы. 5 пациентов (1,3%) скончались по причинам, указанным в Таблице 20.

Таблица 20 - Описание скончавшихся пациентов

| №, пол, возраст на момент проведения ЛТ | Время жизни от ЛТ, мес | Причина смерти |
|---|------------------------|--|
| №1 А., ж, 33 года | 44 | ТЭЛА |
| №2 З., м, 30 лет | 47 | Кровоизлияние в опухоль. |
| №3 И., ж, 3 года | 104 | Прогрессии t-r не было. Вскрытие не проводилось. |
| №4 К., м, 20 лет | 9 | Постлучевые изменения ствола ГМ? (вскрытие не проводилось) |
| №5 К., м, 5 лет | 48 | Прогрессия (?) |

Из таблицы 20 можно сделать вывод, что только у 3 пациентов из 5, имеется связь между опухолью, проводимым противоопухолевым лечением и причиной смерти.

Показатель 5 ОВ составил 99 % (Рисунок 58).

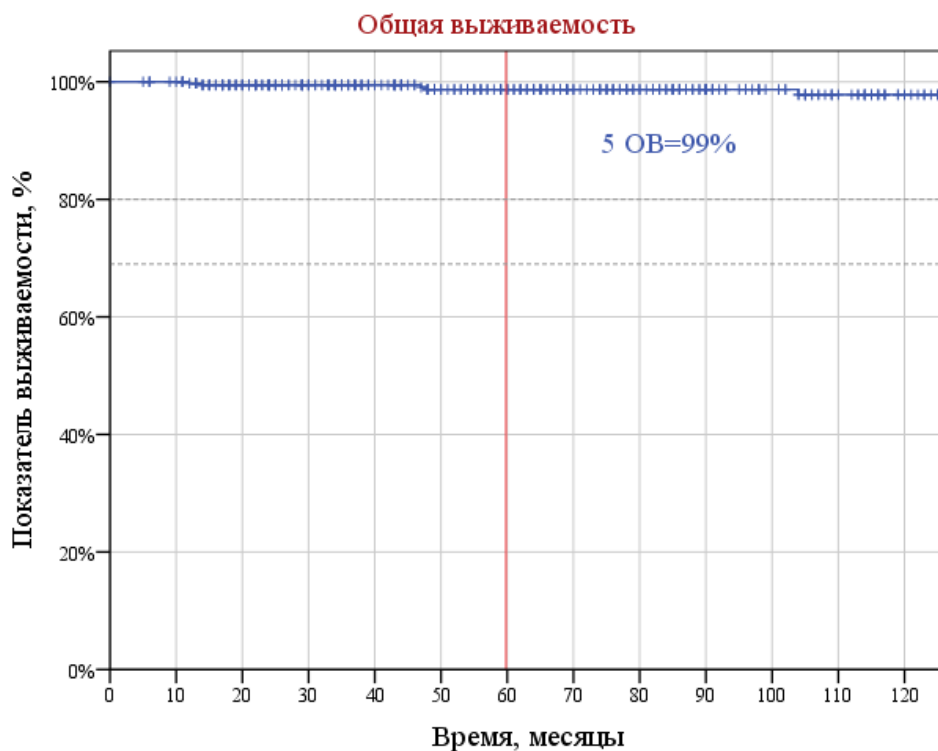


Рисунок 58 - Общая выживаемость пациентов с ПА. 5 ОВ составила 99%

4.2 Бессобытийная выживаемость (БСВ)

Медиана наблюдения за пациентами от момента проведения лучевой терапии 45 месяцев (3-162 месяцев).

Из 391 пациента, которые были доступны катамнезу, у 202 (51,6%) - выявлен частичный ответ опухоли на проведенное лечение, у 28 (7,2%) - полный ответ, у 84 (21,5%) - стабилизация болезни (более подробно в Главе 6). У 77 пациентов (19,7%) возникли различного рода *события*, а именно:

1. Увеличение объема опухоли по данным МРТ с к/у на 10 и более % относительно размеров на момент проведения лучевого лечения
2. Появления нового очага (очагов) любой локализации (метастазирование). Медиана времени до возникновения событий составила 7 месяцев.

Показатель 5-летней бессобытийной выживаемости (5 БСВ) составил 77,5% (Рисунок 59).

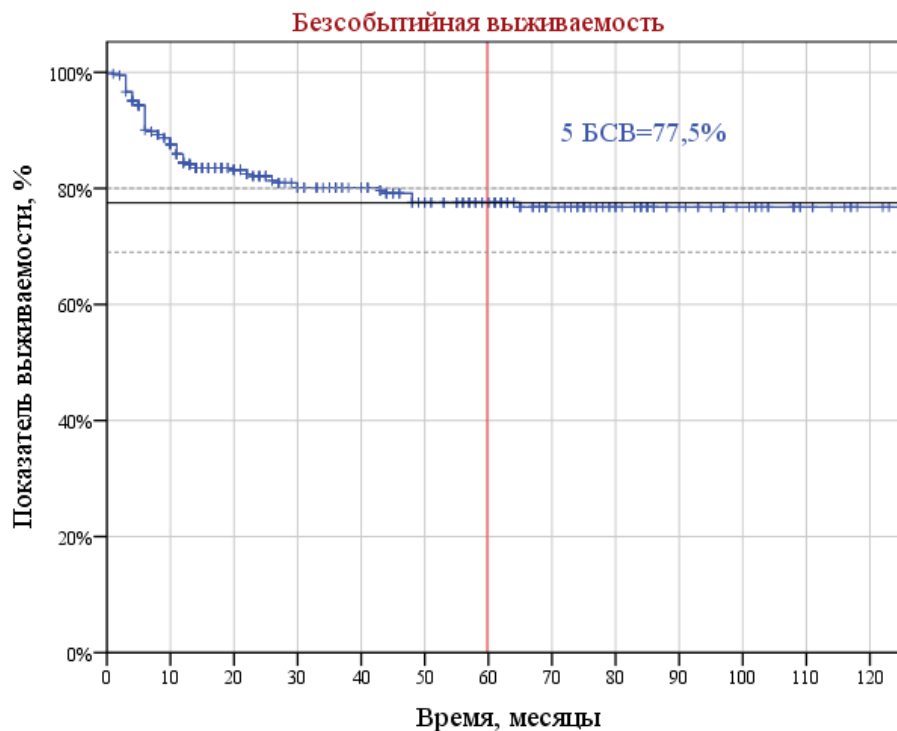


Рисунок 59 - Бессобытийная выживаемость для всех пациентов

На основании данных МРТ проводилась оценка динамики размеров опухоли, изменение ее структуры, характер контрастирования, динамика размеров кист, перифокального отека, появления новых очагов.

Анализ событий у 77 пациентов (100%), позволил разделить их на следующие группы:

1. У большинства пациентов (67 или 89,5% от всех событий) отмечено развитие состояния псевдопрогрессии (подробно см. Главу 5). Из этой группы пациентов у 2-х в дальнейшем возник рецидив заболевания
2. У 4 пациентов (5,2%) появились новые метастатические очаги: у 1 – единичный, у 3 – множественные
3. У 4 пациентов (5,2%) отмечен локальный продолженный рост опухоли, из которых у 2-х после развития ПСП
4. У 1 пациента (1,3%) отмечено развитие лучевого некроза структур ствола
5. У 1 пациента (1,3%) произошло кровоизлияние в опухоль

4.3 Метастазирование пилоидных астроцитом

В нашей серии, частота развития метастазов ПА выше, чем частота развития истинных локальных рецидивов. У 4 пациентов (1%) в различные сроки после ЛТ выявлено МТС распространение опухоли после курса ЛТ (Таблица 21).

Таблица 21 - Данные по пациентам с метастазами после ЛТ

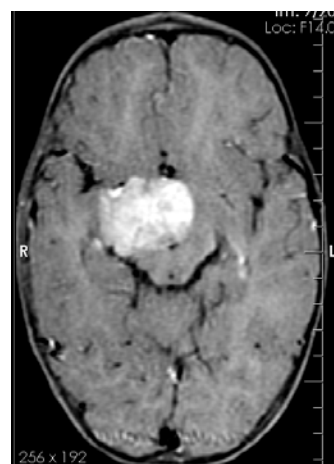
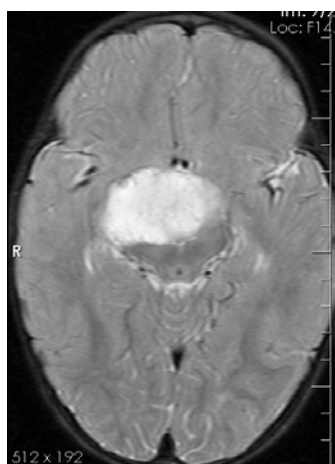
| пациент, пол | Возраст, полных лет | Локализация | Вид ЛТ, доза | Время до развития мтс, мес | МТС локализация |
|----------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------------------|
| В., ж | 8 | ХСО | СРТ 54 Гр | 20 | краниальн., спин. |
| Ф., ж | 3 | Ствол | СРТ 54 Гр | 26 | краниальн. |
| Х., м | 7 | ХСО | СРТ 54 Гр | 48 | краниальн., |
| Н., ж | 32 | ХСО | СРТ 54 Гр | 10 | краниальн. |
| Всего 5 пациентов | Медиана 8 лет | 3 ХСО, 1 СТВОЛ, 1 полушарн. | 4 СРТ, 1 СРХ | Медиана 26 месяцев | 3 краниальн. 2 кран.,спин. |

Как видно из таблицы 21, у 3 из 4 пациентов (75%) с МТС исходная опухоль локализовалась в области хиазмы и III желудочка и у 1 пациента (25%) в области ствола головного мозга. Медиана времени до развития мтс с момента проведения лучевого лечения составила 23 месяца.

Клиническое наблюдение

Пациент Х., 5,5 лет (на момент проведения лучевой терапии), ПА хиазмально-селлярной области.

Из анамнеза известно, что с возраста 1 года отмечено прогрессирующее снижение веса ребенка на фоне хорошего аппетита. Вес ребенка в 8 мес составлял 8070г, в год- 8400г. При обследовании на МРТ выявлена опухоль ХСО, в связи с чем проведена операция: 16.11.2005, удаление глиомы хиазмы (Рисунок 60).



МРТ, T2 - взвешенное изображение

МРТ, T1 – взвешенное изображение с к/у

Рисунок 60 - МРТ до и после контрастного усиления до операции

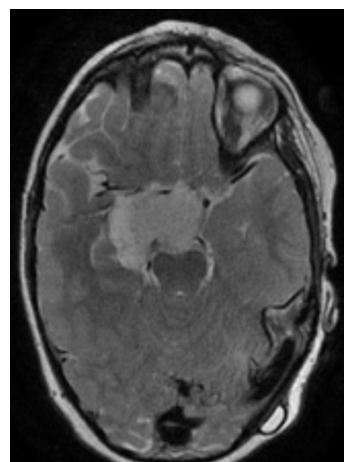
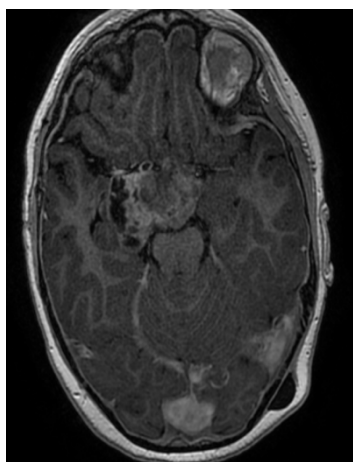
Гистология: пилоидная астроцитома с высоким пролиферативным индексом, Ki-67 до 10%. После операции мальчик прибавил в весе.

Ввиду нерадикального удаления опухоли, с 16.03.06 по 03.07.07 (с 2х до 3,5 лет) проходил химиотерапию по протоколу SIOP-LGG/2004. Далее находился под динамическим наблюдением.

Через 1,5 года после завершения ПХТ, на МРТ от 05.02.09 года отмечен продолженный рост опухоли. Первым этапом, по месту жительства установлен ВПШ слева, что временно улучшило состояние больного. По причине дальнейшего ухудшения состояния, в виде нарастания общемозговой симптоматики, 14 декабря 2009 года произведена повторная операция

"Удаление опухоли III желудочка". Гистологическое исследование - пилоидная астроцитома.

Через 3 месяца после операции, по данным МРТ исследования головы с к/у от 8.02.2010, выявлены большие остатки опухоли (Рисунок 61).



МРТ, T1 – взвешенное изображение с к/у

МРТ, T2 - взвешенное изображение

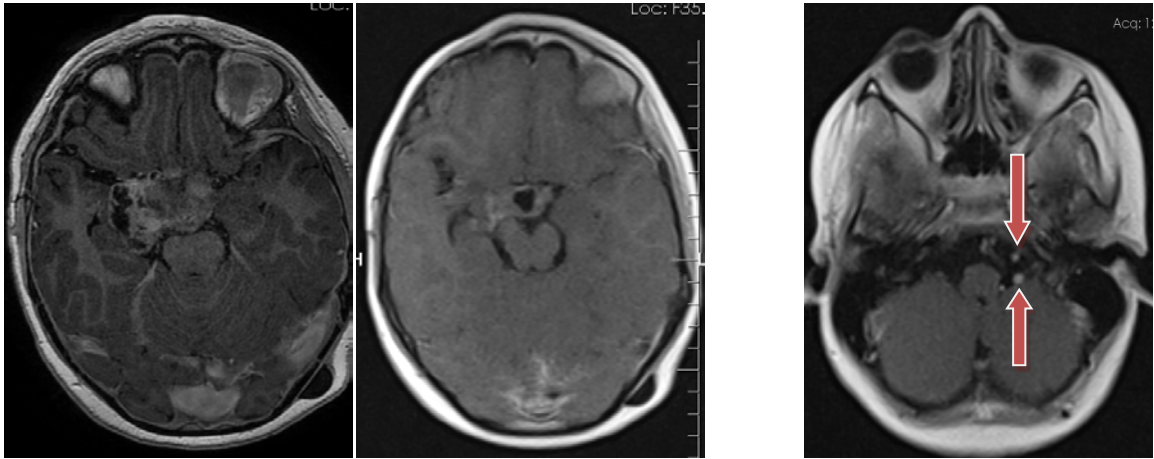
Рисунок 61 - МРТ исследование пациента на момент начала лучевой терапии

На момент начала ЛТ в клинической картине заболевания выявлялись зрительные нарушения (OD=0,9; OS=1,0, левосторонняя гомонимная гемианопсия) и эндокринные нарушения (недостаточность ИРФ-1 и Св.Т4).

На линейном ускорителе «Новалис» с 23.03.2010 по 4.4.2010 проведен курс стереотаксической радиотерапии: к мишени (PTV=38,7 см³) подведено 30 фракций x 1,8 Гр, методикой DARC, до СОД 54 Гр. Лечение перенес удовлетворительно.

Проводилось регулярное динамическое наблюдение. Состояние пациента оставалось стабильным. Зрительные функции без динамики. По данным эндокринологического обследования отмечено появление гипокортицизма и ППР (СТГ-недостаточность и гипотиреоз выявлены к моменту 2-й операции). По данным МРТ головы с к/у через 5 лет после курса

ЛТ размеры опухоли существенно уменьшились. Отмечено появление метастатических МТС-очагов парастволовой локализации (Рисунок 62).

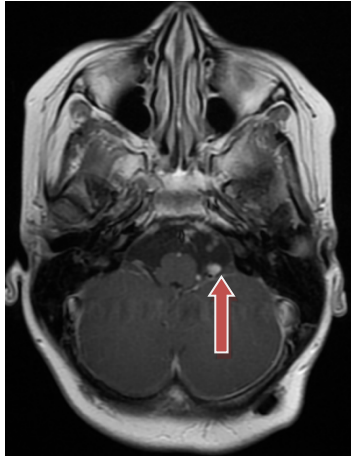


А

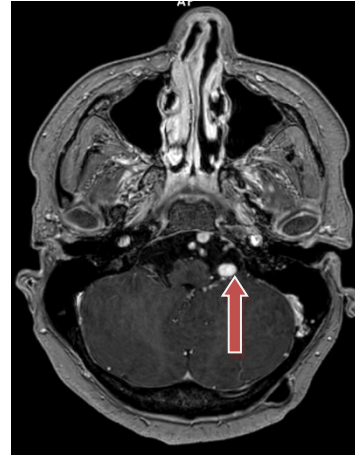
Б

Рисунок 62 - МРТ, T1 взвешенное изображение с контрастным усилением, исследование пациента через 5 лет после лучевой терапии: сокращение первичной опухоли в ХСО (А) и появление метастазов парастволовой локализации (Б) (красные стрелки)

Ввиду минимальных размеров выявленных очагов и отсутствия ухудшения состояния, пациенту проводилось динамическое наблюдение. Очевидный рост имеющихся МТС отмечен с 2018 г, в связи с чем, проведено радиохирургическое лечение выявленных очагов парастволовой локализации с СОД 19,5 Гр (Рисунок 63). Явных признаков роста остатков опухоли ХСО не выявлено.



МРТ T1 с к/у 2016 год



МРТ T1 с к/у 2019 год

Рисунок 63 - Появление и прогрессия мтс очагов 2016-2019 годы

Пациент, в настоящее время, находится под динамическим наблюдением.

Анализ наших наблюдений, показывает, что риск развития метастатического распространения заболевания выше у пациентов с опухолями ХСО, что подтверждает необходимость обследования субарахноидальных пространств всех пациентов с ПА ХСО.

Данное клиническое наблюдение показало, что метастатический процесс может возникать без признаков прогрессии в области первичной опухоли, и, как правило, прогрессирует медленно. Стереотаксическое облучение может способствовать достижению локального контроля рецидива ПА, возникшего после 2-х операций и ПХТ.

4.4 Локальные рецидивы

В нашем исследовании под понятием «рецидив» после лучевого лечения мы понимаем появление признаков увеличения объема опухоли за счет солидного компонента (+ткань) на 10 и более % через 1 год и более после курса ЛТ. Если данные изменения происходят в более ранние сроки или сопровождаются кистообразованием в любые сроки, то необходимо проводить

дифференциальный диагноз с постлучевыми изменениями и псевдопрогрессией (подробнее см. Главу 6).

Всего в нашем исследовании подтверждено 4 рецидива (1 %): 2 возникли после лучевого лечения через 30 и 43 месяца, еще 2 - после развития состояния псевдопрогрессии, регрессом опухоли и длительным периодом стабилизации с последующим ростом опухоли через 29 и 63 месяца после ЛТ. 2 пациента были повторно оперированы, что позволило подтвердить наличие рецидива не только клинико-рентгенологически, но и морфологически.

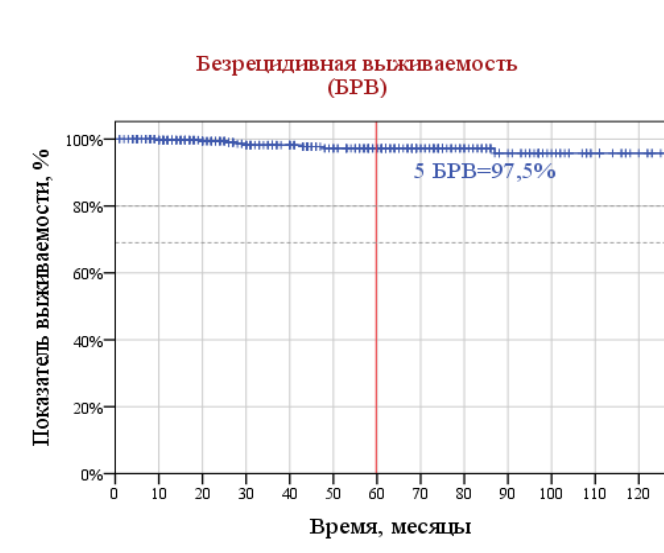
Таблица 22 - Данные по 4 пациентам с рецидивами после ЛТ

| Пациент, пол | Возраст | Локализация | Вид ЛТ | Время до развития рецидива, мес |
|-----------------|---------|-------------|--------------------|------------------------------------|
| М., м. | 44 | Мозжечок | СРТ 54 Гр | 30 |
| К., ж | 6 | ХСО | СРТ 54 Гр | 29 |
| М., м | 4 | ХСО | СРТ 54 Гр | 26 |
| М., ж | 5 | ХСО | СРТ 6 фр. х 5Гр | 63 |
| ИТОГО медиана | | | | 29,5 |

Рецидивы чаще возникали у пациентов с опухолями ХСО (3 из 4) в сроки 26-63 месяца (медиана 29,5 мес). Показатель 5 БРВ составил 99% и 97,5% (с учетом метастазов) (Рисунки 64А и 64Б).



А



Б

Рисунок 64 - Безрецидивная выживаемость (события – А только локальные рецидивы, Б – локальные рецидивы и МТС)

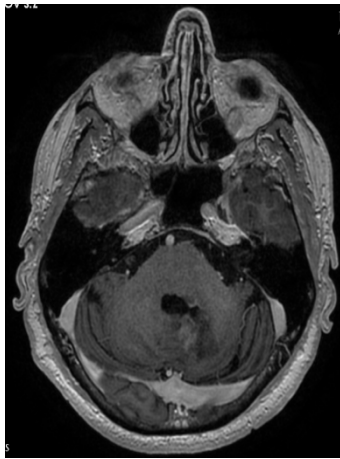
Учитывая небольшое число рецидивов (всего 4), ниже приводится описание всех случаев.

Клиническое наблюдение

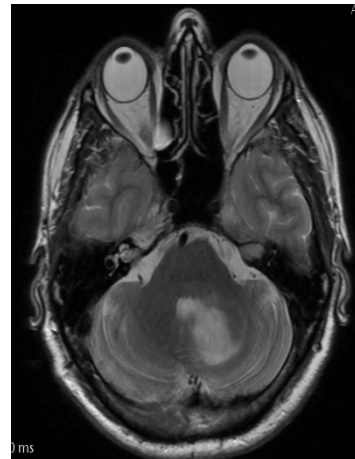
Пациент М., 44 года.

Диагноз: пилоидная астроцитома червя и левого полушария мозжечка.

Головные боли и шаткость при ходьбе появились с лета 2013 года. К сентябрю 2013 симптоматика выросла, что послужило поводом для обследования. По данным МРТ головного мозга была выявлена опухоль червя мозжечка и 4-го желудочка на фоне окклюзионной гидроцефалии. В НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 16.09.2013 проведена операция "Удаление опухоли червя и левого полушария мозжечка." Гистологическое заключение - астроцитома пилоидная, KI-67 менее 5%. На контрольных МРТ через 2 месяца после операции - остатки опухоли. Принято решение о проведении лучевой терапии. МРТ перед курсом ЛТ представлено на рисунке 65.



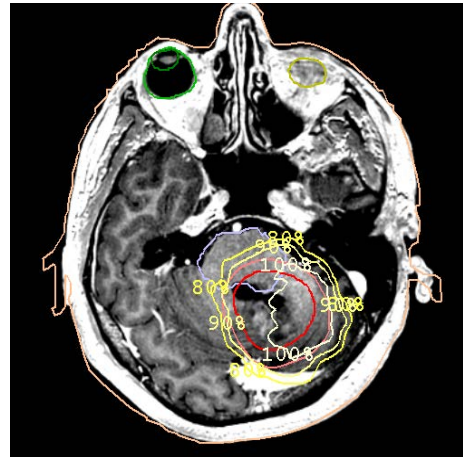
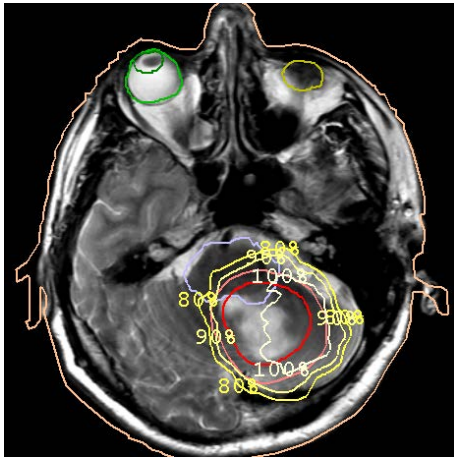
МРТ, T1 – взвешенное изображение с к/у



МРТ, T2 - взвешенное изображение

Рисунок 65- МРТ перед курсом лучевой терапии

На линейном ускорителе «Primus» с 20.03.2014 по 30.4.2014 проведен курс стереотаксической радиотерапии: к мишени (CTV=GTV+5mm) подведено 30 фракций x 1,8 Гр, методикой статических пучков, до СОД 54 Гр. Лечение перенес удовлетворительно, без нарастания клинической симптоматики. План лечения с изодозным распределением на рисунке 66.

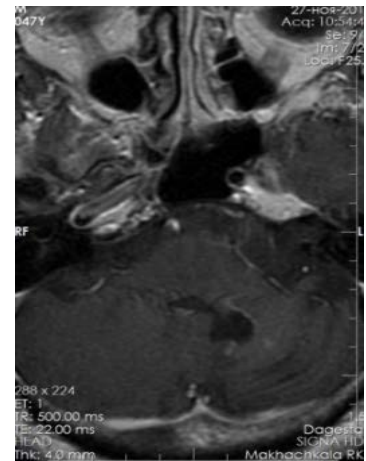
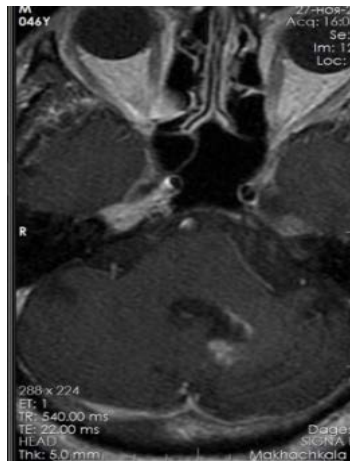
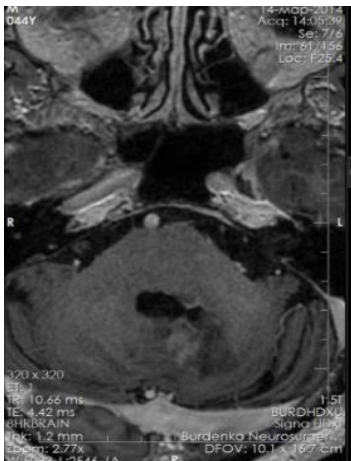


МРТ, T2 - взвешенное изображение

МРТ, T1 – взвешенное изображение с к/у

Рисунок 66 - План лучевого лечения с изодозным распределением

После курса лучевой терапии пациент регулярно проходил обследование: на МРТ в течение 2-х лет отмечалась положительная динамика в виде уменьшения объема пролеченной опухоли (Рисунок 67).



МРТ T1 с к/у, 2014 год

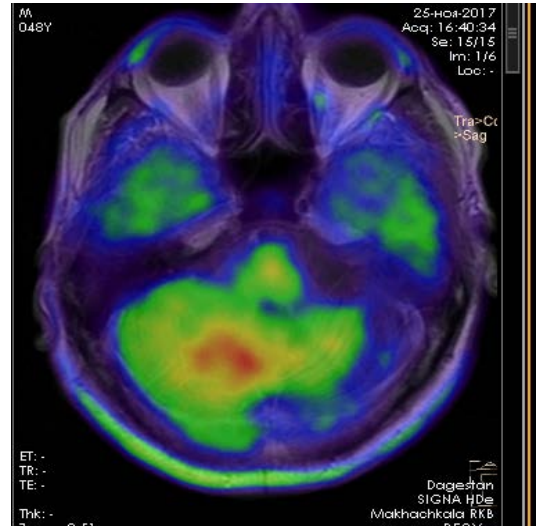
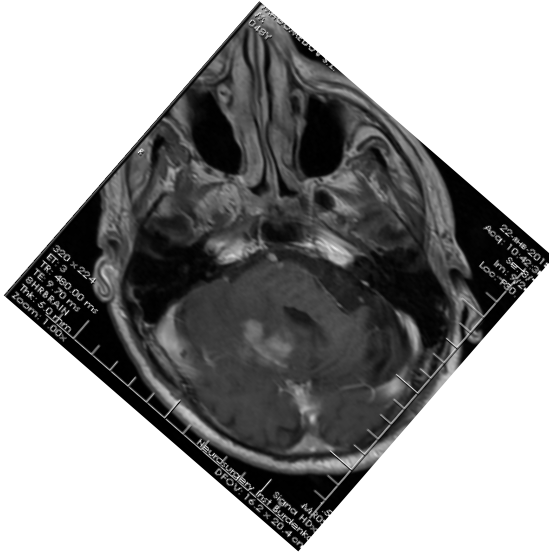
МРТ T1 с к/у, 2015 год

МРТ T1 с к/у, 2016 год

Рисунок 67 - МРТ на момент курса ЛТ, через 1 год, через 2 года

С осени 2017 года появились нарушение речи (скандированная речь), головные боли, шаткость при ходьбе. На МРТ 26.11.2017 года - подозрение на рецидив опухоли (с диффузным ростом) вне зоны лучевого лечения (противоположная половина моста, средней ножки мозжечка и правого

полушария мозжечка). ПЭТ исследование от 19.12.2017 подтвердило наличие рецидива опухоли (ИН=2,3 в зоне рецидива) (Рисунок 68).



МРТ T1-взвешенное изображение с
к/у

ПЭТ с метионином

Рисунок 68 - МРТ в режиме T1 с к/у и ПЭТ (ИН=2,3)

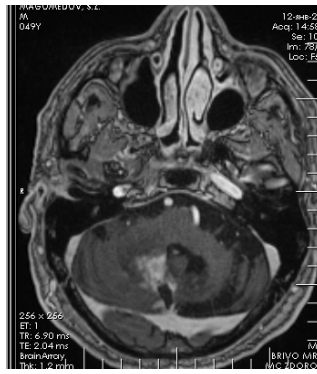
По данным ПЭТ исследование головы с метионином от 19.12.2017: в области средней ножки мозжечка, правого полушария и червя мозжечка ИН=2,3, в левом полушарии мозжечка и продолговатом мозге 2 очага ИН=1,4.

Ввиду рецидива опухоли больной повторно прооперирован – проведено удаление опухоли. Гистология – пилоидная астроцитома. После операции (МРТ на рисунке 69А) назначена химиотерапия (Темодал 150 мг/м² + Карбоплатин 300 мг/м²). После 3 курсов ПХТ, в течении 4-х месяцев лечение не получал. На МРТ выявлен продолженный рост опухоли и повторно назначен Темодал с Карбоплатином (Рисунок 69Б). Ввиду дальнейшего роста еще через 3 курса (Рисунок 69В) проведена смена режима химиотерапии на Авастин 400 мг в/в и Ломустин 40 мг внутрь. В настоящее время пациент проходит назначенную ПХТ.



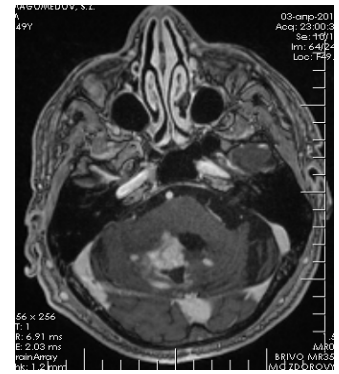
А

Т1 взвешенное
изображение с к/у
после операции.



Б

Т1 с к/у
продолженный рост
после 3 курсов Темодал
+ Карбоплатин и 4
месяцев без ПХТ



В

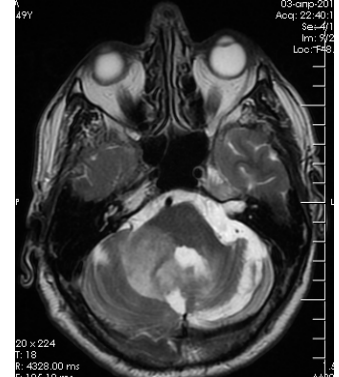
Т1 с к/у
продолженный рост
перед сменой ПХТ на
Авастин+Ломустин



МРТ, T2 - взвешенное
изображение



МРТ, T2 - взвешенное
изображение



МРТ, T2 - взвешенное
изображение

Рисунок 69 - Продолженный рост опухоли на фоне проводимой ПХТ

Данное наблюдение показывает нам прогрессию опухоли несмотря на проводимое хирургическое, лучевое и химиотерапевтическое лечение. Степень злокачественности опухоли не изменилась - гистология от обеих операций – пилоидная астроцитома. Перед повторной операцией выполнена ПЭТ с метионином, показавшая высокий индекс накопления радиофармпрепарата (РФП), что с одной стороны может подтверждать рецидив опухоли и показывает, что высокий индекс накопления РФП

характерен и для гистологически доброкачественных опухолей – пилоидной астроцитомы. Нехарактерным для ПА является диффузный рост и распространение опухоли на окружающие структуры. Представляется значимой оценка молекулярно-генетических изменений в опухоли (в т.ч. мутацию K27), которая не проводилась по причине недостаточного количества гистологического материала.

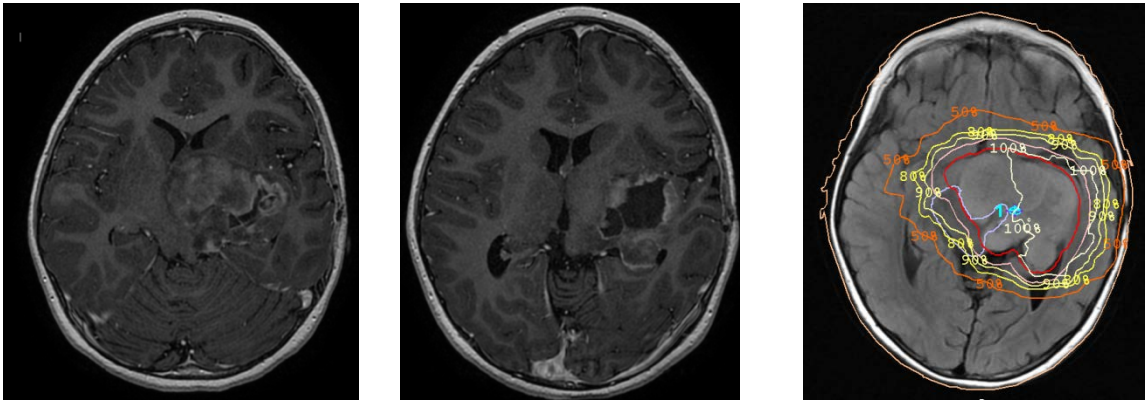
Клиническое наблюдение 2

Пациентка К., 6 лет.

Диагноз: пилоидная астроцитома левого зрительного тракта и зрительного бугра.

В 5-летнем возрасте офтальмолог по месту жительства отметил ухудшение зрения. Через 6 месяцев родители девочки отметили неловкость и слабость в правой руке, затем в правой ноге, что послужило поводом для обследования. На МРТ головы с к/у выявлена больших размеров опухоль зрительного бугра слева.

Ребенок дважды (с разницей в 3 месяца) оперирован – проведено парциальное удаление опухоли. Гистология – пилоидная астроцитома с Ki67>5%. Через 2 месяца при проведении топометрического МРТ исследования для планирования лучевой терапии, выявлены большие остатки/продолженный рост опухоли, гетерогенно и умеренно копящее контрастное вещество на МРТ в режиме T1 взвешенном изображении (Рисунок 70А) с наличием кистозного компонента в верхних отделах опухоли (Рисунок 70Б). В клинической картине заболевания, на момент проведения лучевой терапии, сохраняется грубый правосторонний гемипарез и правосторонняя гомонимная гемианопсия.



А
Т1 с к/у до ЛТ

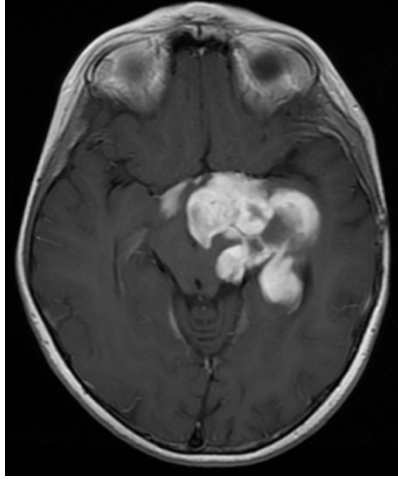
Б
Т1 с к/у до ЛТ –
кистозный компонент.

В
МРТ T2/Flair – с
изодозным
распределением

Рисунок 70 - Топометрическое МРТ перед курсом ЛТ, план лечения

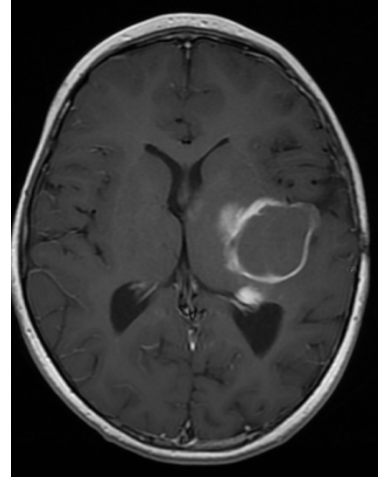
Проведен курс ЛТ в стандартном режиме фракционирования: 30 фр. x 1,8 Гр, до СОД 54 Гр, 1 раз в день, 5 дней в неделю. Планирование объема облучения осуществлялось по области измененного сигнала в режиме T2/Flair: GTV = T2/Flair, CTV=GTV+5mm (PTV=176 см³) (Рисунок 70В). Лечение перенесла удовлетворительно. В клинической картине заболевания без ухудшения.

При плановом обследовании через 6 месяцев после ЛТ, на МРТ отмечено увеличение объема солидного компонента опухоли, усиление степени накопления к/в, увеличение объема кисты (Рисунки 71А и 71Б). Учитывая сроки, прошедшие после курса ЛТ, клинически стабильное состояние больной, данная ситуация предположительно расценена как ПСП и пациентка направлена под динамическое наблюдение.



А

МРТ T1 с к/у, увеличение объема
солидного компонента опухоли и
степени накопления к/в

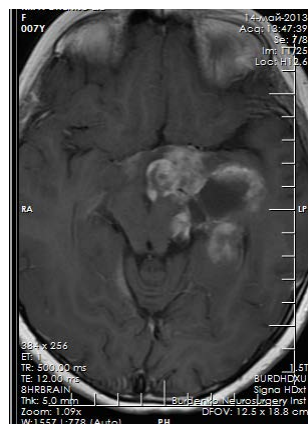


Б

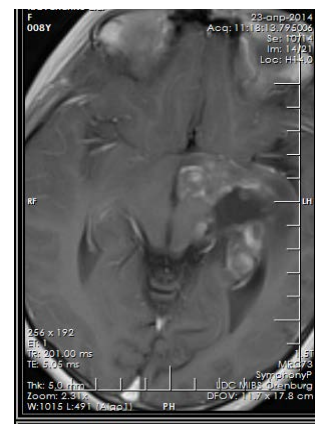
МРТ T1 с к/у, увеличение объема
кистозного компонента опухоли

Рисунок 71 - Контрольное МРТ через 6 месяцев после курса ЛТ.
Псевдопрогрессия

Дальнейшее наблюдение доказало правильность данного решения: в
течения 23 месяцев наблюдения опухоль продолжала сокращаться
(Рисунок 72) и только на 23 месяце после выявления ПсП (29 месяцев после
курса ЛТ) отмечены первые признаки рецидива (Рисунок 73А, красная
стрелка).

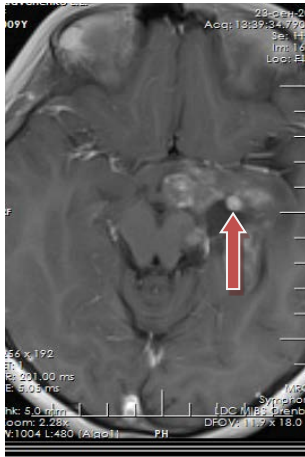


МРТ T1 с к/у через 6 месяцев

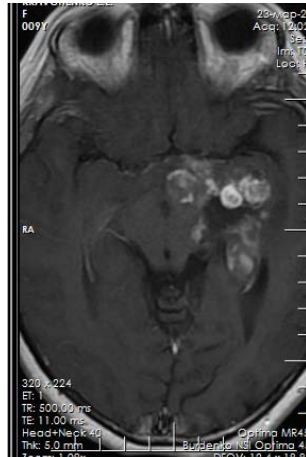


МРТ T1 с к/у через 16 мес.

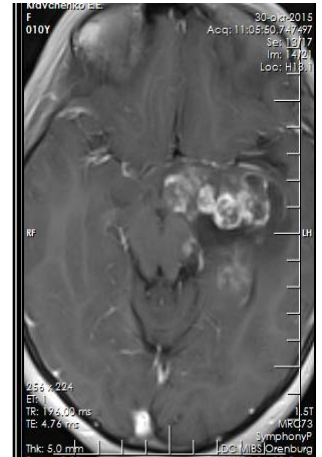
Рисунок 72 - Контрольное МРТ через 6 и 16 месяцев после курса ЛТ



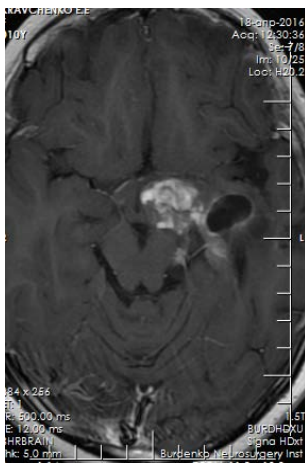
А - 23 мес



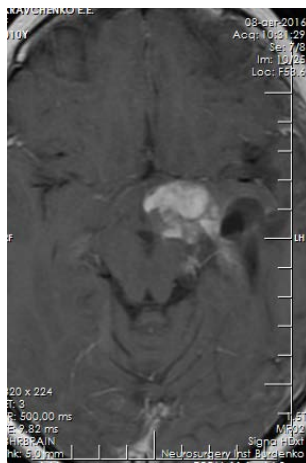
Б - 30 мес



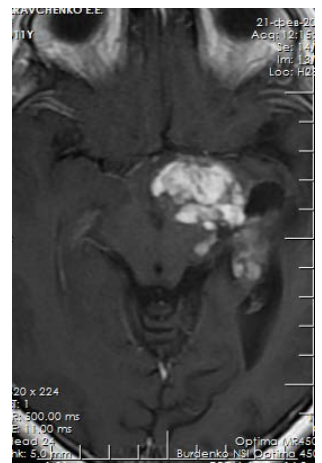
В - 37 мес - операция



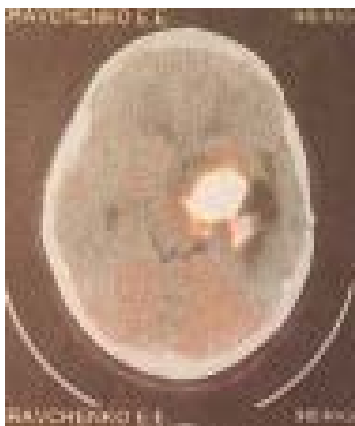
Г - 43 мес



Д - 47 мес



Е - 53 мес



Ж – ПЭТ с метионином З - 60 мес - операция И - 61 мес после ЛТ

Рисунок 73- Развитие второго и третьего рецидивов, МРТ T1

взвешенное изображение с контрастным усилением (А-И), Ж – ПЭТ с

МЕТИОНИНОМ

Дальнейшее наблюдение пациентки в течении года подтвердило рецидив заболевания в виде роста солидного компонента опухоли (Рисунок 73 Б, В), в связи с чем, проведено повторное ее удаление. Гистологически – пилоидная астроцитома с дистрофическими изменениями. После операции проводилось динамическое наблюдение в течение 16 месяцев: отмечен постепенный рост остаточного фрагмента опухоли в левой половине хиазмы и тракта (Рисунок 73Г, Д, Е). Выполнено ПЭТ исследование головы с метионином: индекс накопления составил 3,65 (Рисунок 73Ж).

Проведено очередное (3-е) удаление опухоли (Рисунок 73З). На контрольных МРТ через 1 месяц после операции, выявлен остаточный фрагмент опухоли, в связи с чем, с 10.11.17 по 25.04.18 по месту жительства проведена индукционная фаза и 3 консолидирующих цикла ПХТ по Протоколу SIOP-LGG/2004 (Рисунок 73И). Лечение сопровождалось гематологической токсичностью IV степени, проводилась заместительная терапия эритроцитарной массой, тромбоконцентратом, введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF). Вовремя 6 цикла ПХТ отмечалось транзитное снижение слуха.

24.05.18 по 15.09.18 по месту жительства проведено 8 консолидирующих блоков ПХТ по Протоколу SIOP-LGG/2004. Также переносила с выраженной гематологической токсичностью IV степени.

На МРТ головного мозга к моменту завершения ПХТ (последняя явка пациентки на катамнез) размеры остаточной опухоли оставались без динамики. Клинически стабильна, без ухудшения.

Данное наблюдение – пример хорошего ответа гигантской пилоидной астроцитомы ХСО на лучевые лечения. Через 2 года после облучения опухоль сократилась более чем в 3 раза: со 176 см³ до 46 см³, пройдя стадию псевдопрогрессии (подробно в Главе 6). Несмотря на хороший ответ опухоли, через 29 месяцев после курса ЛТ отмечено появление рецидива заболевания. Гистологическое исследование опухоли после 2-й

и 3-й операции не подтвердили нарастания степени злокачественности опухоли – пилоидная астроцитомы grade I. При этом, ПЭТ исследование показывало высокий ИН метионина – 3,65, что характерно для ПА.

В связи с дальнейшей прогрессией опухоли назначена ПХТ, к моменту окончания которой завершено катamnестическое наблюдение за пациентом.

Клиническое наблюдение 3

Пациент М., 4 года.

Диагноз: Пилоидная астроцитомы ХСО и III желудочка с диффузным ростом.

Ввиду появления шаткости при ходьбе, головных болей, рвоты, 30.10.2015 выполнено МРТ, по данным которого выявлено объемное образование III желудочка, окклюзионная гидроцефалия.

09.11.15 в НМИЦ нейрохирургии выполнена операция удаление опухоли III желудочка с эндоскопической ассистенцией. Гистологическое заключение: крохотный фрагмент астроцитарной глиомы (пилоидной астроцитомы?), с ИМ Ki67 фокально до 7%.

По данным контрольного МРТ головного мозга от 11.11.2015 (2 сутки после операции): на фоне послеоперационных изменений выявляются остатки опухоли, которые расположены в проекции левого таламуса и задних отделах 3-го желудочка, интенсивно гетерогенно накапливают контрастный препарат. Признаков МТС распространения опухоли по субарахноидальным пространствам головного и спинного мозга нет.

17.11.15 г. появление жалоб на головную боль, вялость пациента.

На МРТ – отмечено нарастание гидроцефалии, в связи с чем, 24.11.15 проведена операция "Вентрикулоперитонеальное шунтирование слева".

По данным МРТ головного мозга до и после контрастного усиления от 15.01.16 по сравнению с МРТ головного мозга от 11.11.15 отмечается

некоторое увеличение опухолевых узлов (Рисунок 74А). Представление о распространении опухоли отражает режим МРТ T2/Flair (Рисунок 74Б).



А
T1- взвешенное
изображение с к/у

Б
T2/Flair

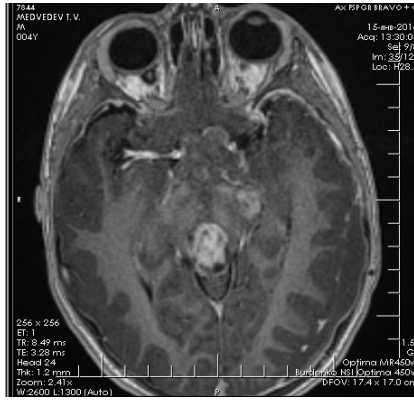
В
Контуры опухоли
(CTV+5mm) с
дозным
распределением

Рисунок 74 - МРТ исследование до и после контрастного усиления с
планом с изодозным распределением

На момент начала лучевой терапии, в клинической картине заболевания выявлялись эндокринные нарушения (ППР) и зрительные нарушения: острота зрения OD = 0.9; OS = 0.9, изменения поля зрения по типу правосторонней гомонимной гемианопсии.

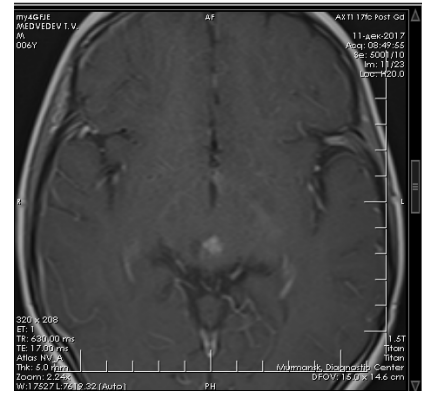
С 20.01.16 по 02.03.16 в НМИЦ НХ проведен курс лучевой терапии до СОД 54 Гр (Рисунок 74В – план лечения). Перенес удовлетворительно.

На серии контрольных МРТ головного мозга от 27.06.16, 29.09.16, 30.03.17, 20.07.17 отмечается постепенное уменьшение размеров опухоли левого таламуса, четверохолмия и уменьшение степени её контрастирования (Рисунок 75).



А

T1 с к/у до лечения



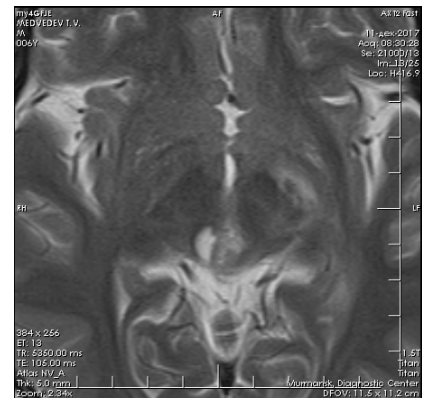
Б

T1 с к/у после курса ЛТ



В

T2/Flair до лечения



Г

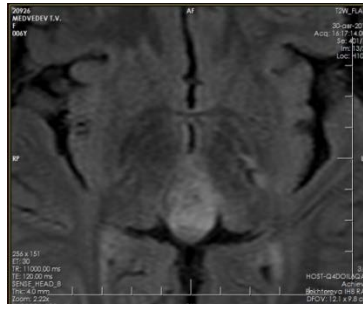
T2 после лечения

Рисунок 75 - МРТ до и после курса ЛТ

По данным МРТ головного мозга от 05.07.18, 30.08.18 в сравнении с МРТ от 11.12.17 отмечается увеличение в размерах очага, расположенного в задних отделах III желудочка. При ПЭТ головного мозга с 11С-Метионином от 31.08.18 в заднем отделе III желудочка определяется очаг патологически повышенного неоднородного накопления РФП (ИН=1,77) размерами 15x14x19 (Рисунок 76).



MPT T1 с к/у



MPT T2/Flair

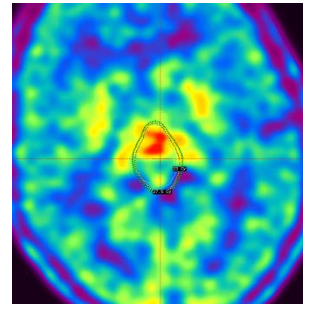
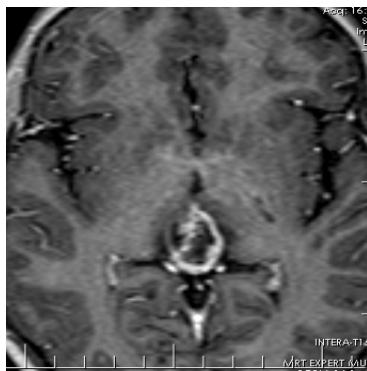
ПЭТ с
метионином

Рисунок 76 - МРТ и ПЭТ признаки рецидива заболевания в задних отделах III желудочка

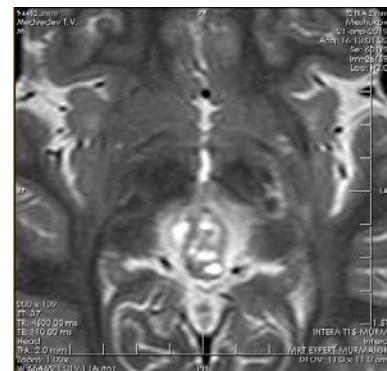
Нарадания неврологической симптоматики не было, поэтому хирургическое лечение не предлагалось. В октябре 2018 года проведен курс повторного стереотаксического облучения в режиме гипофракционирования: 5 фр. x 5,5 Гр.

При контрольном МРТ исследовании через 6 месяцев после повторного курса ЛТ можно отметить появление центрального некроза в опухоли (Рисунок 77А) с перифокальной реакцией (Рисунок 77Б).



А

T1 с к/у



Б

T2

Рисунок 77 - Контрольное МРТ головного мозга через 6 месяцев после повторного облучения

Назначена противоопухолевая терапия и пациент направлен под динамическое наблюдение.

Данное наблюдение – пример распространенной диффузно-растущей ПА, которая чаще встречается у пациентов с ПА зрительных путей на фоне нейрофиброматоза I типа. Несмотря на размеры опухоли, она практически полностью регрессировала через 1,5 года после лучевой терапии. Возникновение локального солидного рецидива, подтвержденного ПЭТ исследованием, было основанием для назначения повторного курса ЛТ, который также показал свою эффективность. Небольшая перифокальная реакция не вызвала клинического ухудшения, что подтверждает эффективность и безопасность повторного стереотаксического лучевого воздействия в ранние сроки после лечения.

Клиническое наблюдение 4

Больная М., 4 года (на момент начала заболевания).

Диагноз: пилоидная астроцитома левого зрительного тракта.

Заболевание проявилось в возрасте 4-х лет, когда у девочки появилась и стала нарастать в течение 3-х месяцев слабость в правой руке. Затем стала подволакивать правую ногу, что послужило поводом для обследования.

На МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлена кистозная опухоль левого зрительного тракта (Рисунок 78), в связи с чем, 19.01.2011 проведена операция "удаление опухоли левого зрительного бугра." Гистологическое исследование подтвердило пилоидную астроцитому, пиломиксоидный вариант. Индекс мечения пролиферативного маркера Ki-67 около 5%.

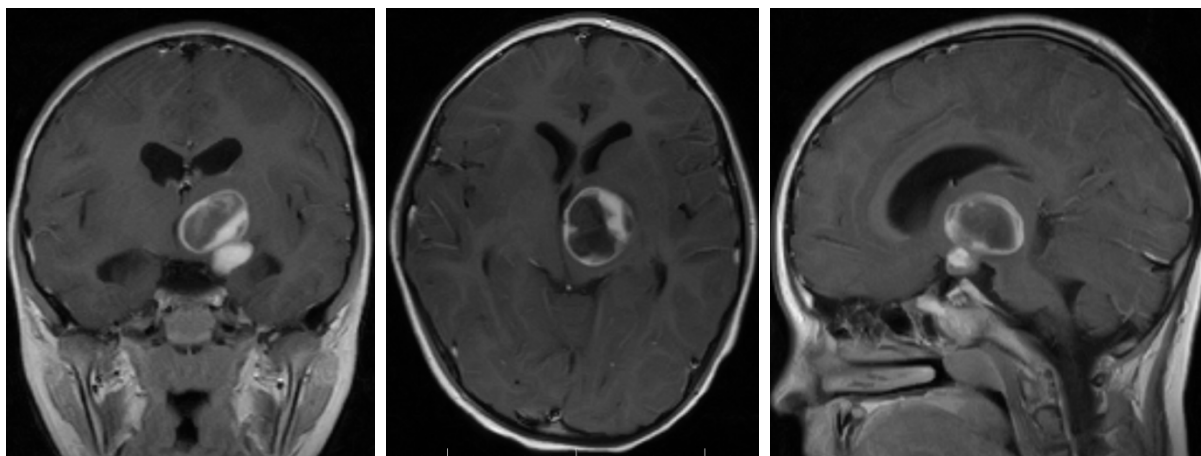
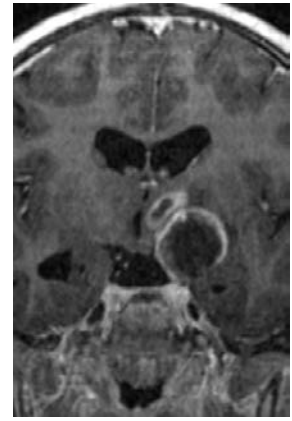
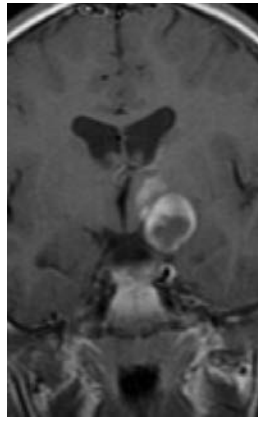
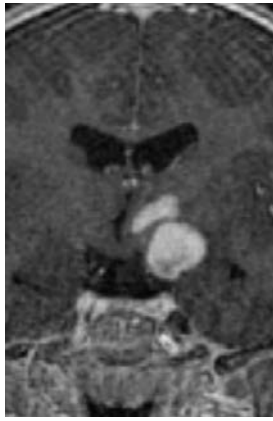


Рисунок 78 - МРТ перед операцией в режиме T1 с к/у

После операции в неврологическом статусе заметно регрессировал правосторонний гемипарез и экстрапирамидная симптоматика. При проведении контрольного МРТ исследования через 3 месяца после операции, выявлена остаточная опухоль (продолженный рост) (Рисунок 80А).

Учитывая наличие остаточной опухоли, принято решение о проведении лучевой терапии. При планировании лучевого лечения, объем облучения формировался на основании данных МРТ в режиме T1 с к/у: GTV = зона МРТ T1 с к/у; CTV=GTV + 1mm. На линейном ускорителе с 28.04.2011 по 6.05.2011 проведен курс стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования: к мишени (CTV=5,9 см³) подведено 6 фракций x 5 Гр, методикой множественных пучков (N=194), до СОД 30 Гр. Лечение перенесла удовлетворительно.

В течение 2,5 месяцев после облучения на фоне лечебной физкультуры - положительная динамика состояния в виде частичного регресса гемипареза. На МРТ через 3 месяца после лучевого лечения, впечатление уменьшения объема опухоли (Рисунок 79Б), однако на МРТ через 6 месяцев после ЛТ – существенное увеличение объема опухоли, с некрозом центральных ее отделов (Рисунок 79В) – подозрение на продолженный рост опухоли по заключению рентгенологов. Проведено ПЭТ исследование с метионином – ИН накопления РФП составил 1.31.



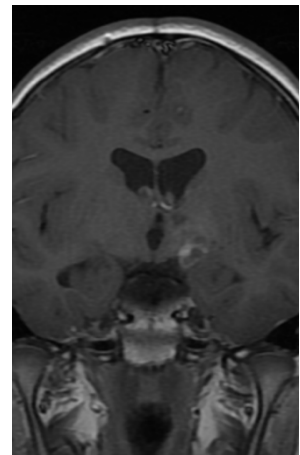
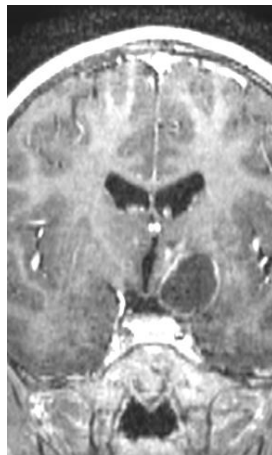
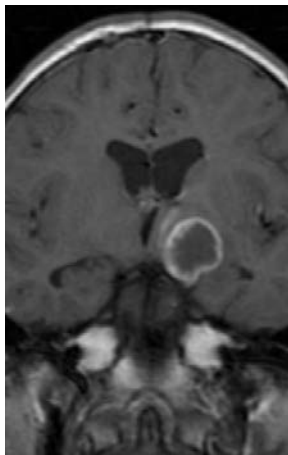
А – на момент ЛТ

Б – через 3 месяца

В – через 6 месяцев

Рисунок 79 - МРТ головы с к/у на момент ЛТ и в динамике

Ввиду отсутствия клинического ухудшения, принято решение о динамическом наблюдении: МРТ еще через 3 месяца (12 месяцев после ЛТ) показало уменьшение объема пролеченной опухоли (Рисунок 80А). Дальнейшее наблюдение через 16 и 24 месяца после ЛТ демонстрирует кистозное перерождение опухоли и ее самостоятельный практически полный регресс соответственно (Рисунки 80Б и 80В).



А – через 12 месяцев

Б – через 16 месяцев

В – через 24 месяцев

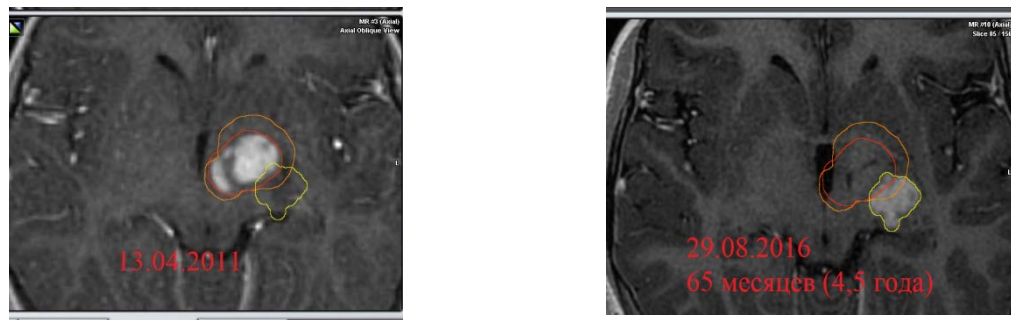
Рисунок 80 - МРТ головы с к/у через 12-16-24 месяца

Таким образом, сокращение опухоли после лучевой терапии проходило через явление псевдопрогрессии, первые признаки которого появились

через 6 месяцев после курса ЛТ. Длительность псевдопрогрессии составила 18 месяцев.

В последующие 3 года контрольные МРТ исследования головы с к/у подтверждали полный ответ опухоли. Клинически сохранялся правосторонний гемипарез, более выраженный в руке (до 4б) и с несколько повышенным тонусом в правой руке и ноге по экстрапирамидному типу.

При плановом обследовании через 5 лет и 3 месяца после курса ЛТ, выявлен локальный рецидив опухоли в задних отделах левого зрительного тракта (Рисунок 81).



А

Б

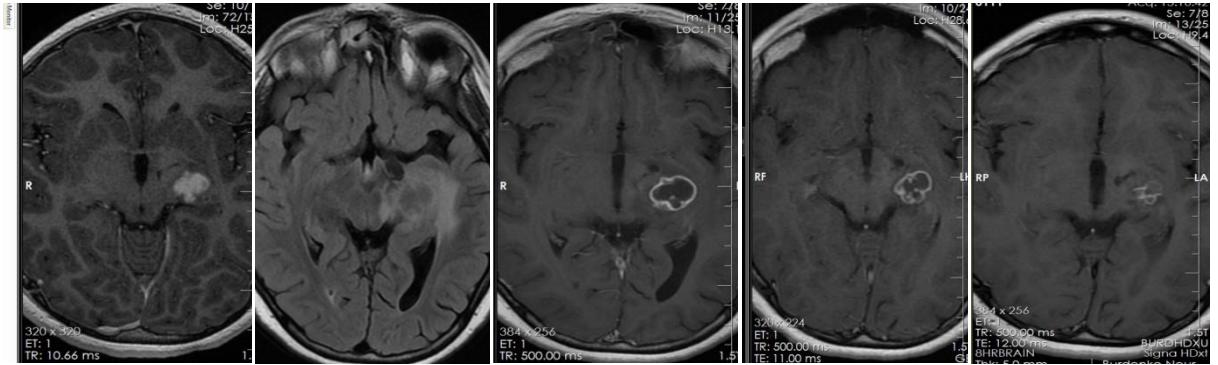
А – МРТ перед курсом ЛТ, желтым цветом – место рецидива
Рецидив на рис. Б – красным цветом – проекция первичной опухоли и соотношение с рецидивом

Рисунок 81 - Краевой рецидив опухоли (вне зоны первичного лучевого воздействия)

При сопоставлении контуров рецидива опухоли (81Б) и первичного объема облучения (81А), можно отметить, что рецидив расположен в краевой зоне по отношению к первичной опухоли.

Учитывая небольшой объем опухоли и отсутствие нарастания неврологической симптоматики, принято решение о проведении повторного стереотаксического облучения (Рисунок 82А).

Проведен курс повторной стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования: к мишени (CTV=3,1 см³) подведено 5 фракций х 5,5 Гр, методикой множественных пучков (N=130), до СОД 27,5 Гр.



А – перед повторным курсом ЛТ
 Б – через 6 мес
 В – через 6 мес
 Г – через 10 мес
 Д – через 15 мес

Рисунок 82- Динамика изменений на МРТ T1- взвешенных изображениях с к/у после повторного курса ЛТ

Через 6 месяцев после повторного курса ЛТ отмечено появление перифокального отека на МРТ (Рисунок 82Б), клинически – нарастание правостороннего гемипареза до 3б. На фоне стероидной терапии (дексаметазон 8-4-2 мг/сутки) симптоматика частично регрессировала. МРТ – проявления рецидива было схоже с течением болезни после лечения первичной опухоли: увеличение объема опухоли с некрозом центральных ее отделов через 6 месяцев после ЛТ (Рисунок 82В), постепенное уменьшение опухоли через кистозное перерождение в последующие 9 месяцев (Рисунки 82Г и 82Д) до полного ее ответа.

На момент завершения катамнестического наблюдения (25.2.2019), на МРТ – явной остаточной опухоли нет. В клинической картине заболевания, на фоне проведения реабилитационных мероприятий, существенный регресс правостороннего гемипареза до 4б.

Данное наблюдение показывает эффективность и безопасность как первичного, так и повторного облучения в режиме гипофракционирования.

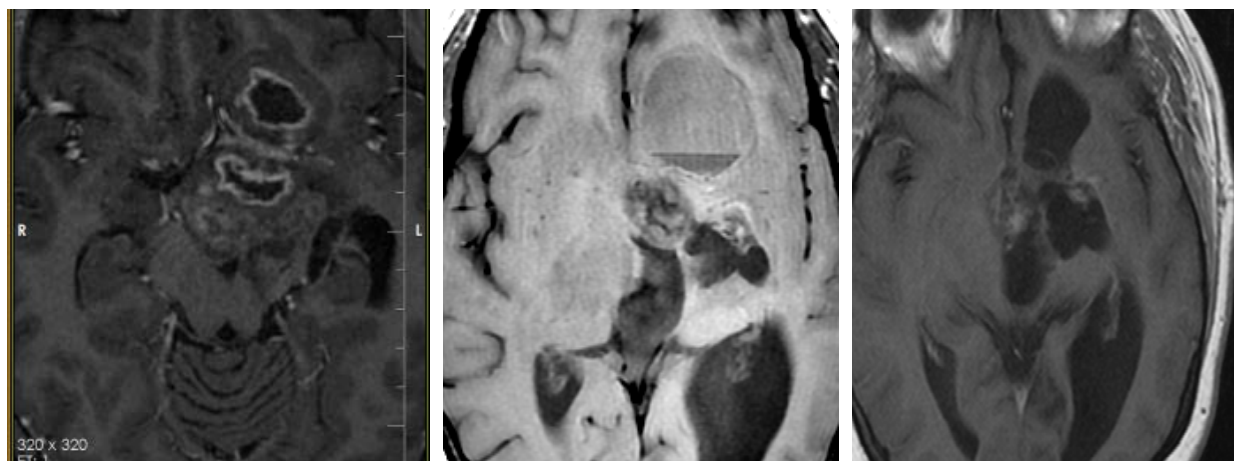
При планировании лучевого лечения пациентов с ПА, в объем облучения СТᵛ необходимо включать всю зону измененного сигнала в режиме МРТ Т2/FLAIR. т.к. небольшая гипоинтенсивная зона, не копящая контрастное вещество на Т1 взвешенных изображениях и гиперинтенсивная на Т2 взвешенных изображениях в задних отделах левого зрительного тракта, не была включена в зону первичного облучения и послужила источником развития рецидива/продолженного роста опухоли. После лечения как первичной опухоли, так и рецидива, течение заболевания происходило через псевдопрогрессию: временное увеличение опухоли в ранние сроки после облучения (через 6 месяцев) с последующей ее кистозной дегенерацией и полным ответом на проводимое лечение.

4.5 Кровоизлияние в опухоль и некроз ствола головного мозга

У 1 пациентки произошло кровоизлияние в остатки опухоли через 48 месяцев после курса ЛТ (см. клиническое наблюдение 5). У 1 пациента возникли признаки лучевого повреждения ствола головного мозга (см. клиническое наблюдение 6). Т.о. частота развития данных явлений составила 0,5% от общего числа пациентов.

Клиническое наблюдение – кровоизлияние в опухоль

У пациентки В., 28 лет, с полушарной опухолью, которая прошла лучевую терапию в стандартном режиме фракционирования (с СОД 54 Гр), через 48 месяцев после курса ЛТ, произошло кровоизлияние в опухоль, что привело к клиническому ухудшению и потребовало повторного хирургического лечения. В ходе операции вскрыта гематома, кисты и удалены отдельные фрагменты опухоли. После операции, остаточные фрагменты опухоли были стабильны на протяжении 3-х лет до завершения катамнестического наблюдения (Рисунок 83).



А

Б

В

Рисунок 83 - МРТ T1 с к/у, Пациентка В, 28 лет, кровоизлияние в опухоль

А – МРТ до лучевой терапии

Б – МРТ перед операцией с признаками перенесенного кровоизлияния с формированием кисты с «уровнем жидкости»

В – МРТ через 3 года после операции

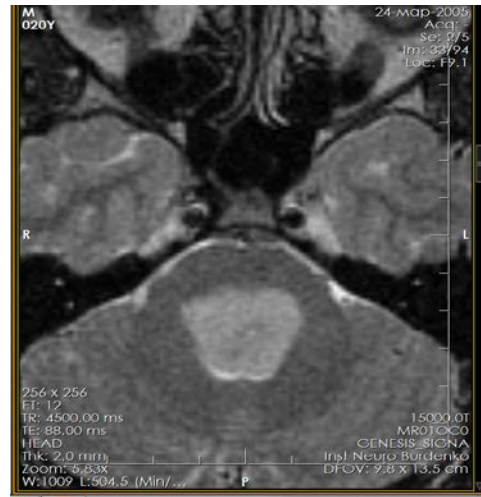
Наличие остаточных фрагментов опухоли после операции и отсутствие признаков их прогрессии подтвердили отсутствие рецидива в данном наблюдении.

Клиническое наблюдение – некроз ствола головного мозга

Пациент К., 20 лет, с ПА ствола головного мозга. Заболевание клинически проявилось двоением предметов и сходящимся косоглазием, что послужило поводом для обследования. На МРТ выявлена опухоль ствола (преимущественно моста ГМ), в связи с чем, 7.10.2004г. в условиях НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, произведена операция: "Опорожнение кисты и частичное удаление опухоли моста мозга" (биопсия: астроцитомы пилоидная). После операции, ввиду наличия остаточной опухоли (Рисунок 84А), запланировано проведение лучевой терапии.



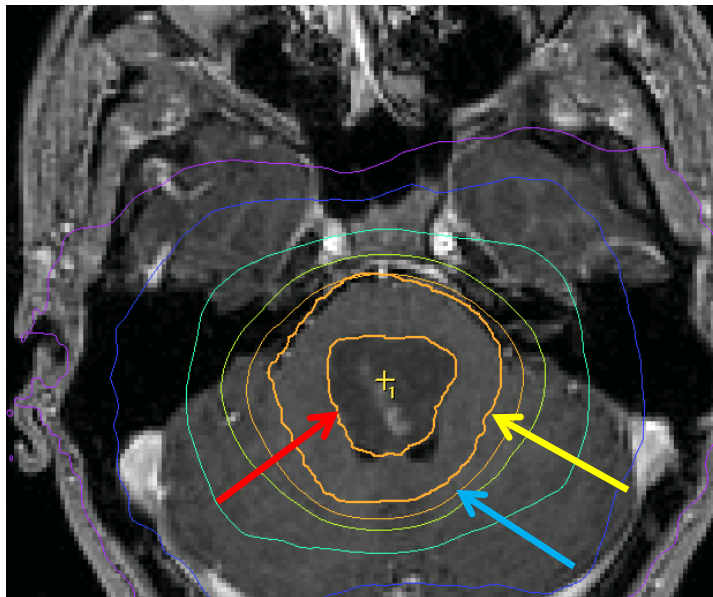
А



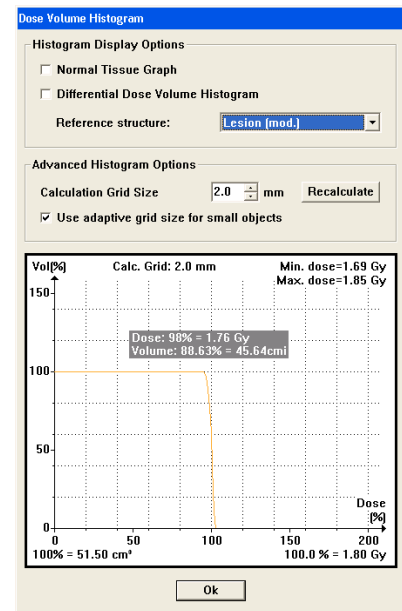
Б

Рисунок 84А - МРТ T1 с к/у, Б – МРТ T2

Режим фракционирования: РОД 1,8 Гр, 33 фракции, СОД 59,4 Гр. Объем мишени был сформирован следующим образом: объем опухоли GTV+10 mm краевой захват на область ствола ГМ. В объем мишени (CTV=51,97 см³) вошла сама опухоль – 11,67 см³ + нормальные ткани ствола ГМ – 40,3 см³ (Рисунок 85А).



А



Б

Рисунок 85 А. План лечения: красная стрелка – опухоль (GTV), желтая стрелка – объем мишени (CTV), синяя стрелка – лечебная 95% изодоза. Б – гистограмма доза/объем

Максимальная доза на ствол составила 61,05 Гр. 1 см³ ствола получил дозу 61 Гр. 10 см³ ствола получили дозу 60,2 Гр. 35 см³ ствола ГМ получили дозу 59 Гр (Рисунок 86Б).

Лечение проведено в апреле-мае 2005 года.

Таким образом, при планировании лучевого лечения, объем ствола головного мозга, который получал дозу выше предельно допустимой (54 Гр), составил более 45 см³.

После завершения курса ЛТ, состояния пациента постепенно ухудшалось, что клинически проявилось появлением чувства онемения в правой ноге и нарастание шаткости при ходьбе. На фоне стероидной терапии, состояние пациента кратковременно стабилизировалось, затем вновьросло онемение на правой половине тела, усилилась асимметрия лица за счёт левой половины, снизился слух на левое ухо. Проведенное МРТ исследование с контрастом выявило расширение зоны накопления к/в в области моста, в связи с чем, с подозрением на рецидив, пациент госпитализирован для повторного хирургического лечения (Рисунок 86).

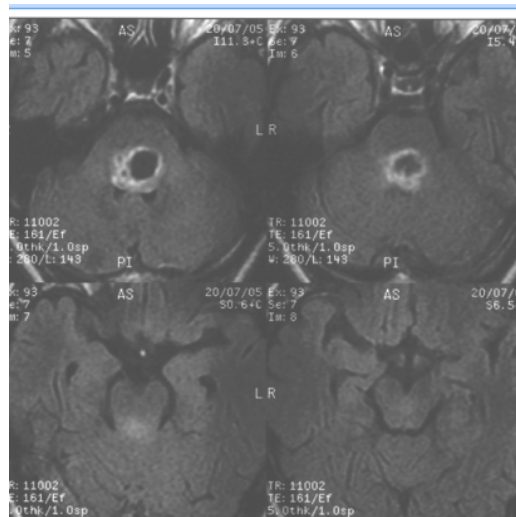


Рисунок 86 - МРТ T1 с к/у. Некроз центральных отделов опухоли, расширение зоны накопления к/в

12.10.2005 (через 5 месяцев после ЛТ) проведено повторное частичное удаление опухоли. Гистологическое заключение: астроцитарная глиома с

выраженными признаками лучевого патоморфоза. Т.е. гистологических признаков прогрессии опухоли не отмечено.

В результате хирургического лечения клинически получена разнонаправленная динамика: с одной стороны - парциальный регресс правостороннего пирамидного и афферентного гемисиндрома, и в то же время - развитие паралича горизонтального взора и нарастание туловищной атаксии.

После хирургического лечения отмечалось дальнейшее ухудшение состояния пациента.

Со слов родителей пациента, пациент скончался в конце декабря 2005 года, через 2 месяца после последней операции и 7 месяцев после курса ЛТ от прогрессирующих стволовых (бульбарных) нарушений, причиной которых, вероятнее всего, стало лучевое повреждение ствола головного мозга.

4.6 Резюме

При медиане наблюдения в 45 месяцев, рецидивы и метастазы возникли у 9 пациентов (2,2% случаев от общего числа пациентов) из 410 (391 доступен катамнезу). Показатели 5-летней общей (5ОВ) и 5-летней безрецидивной (5БРВ) выживаемости после стереотаксического облучения пациентов с ПА в различных режимах фракционирования составили 99% и 97,5% соответственно. При этом, 204 пациента (49,8%) проходили лучевое лечение ввиду рецидива заболевания после неоднократного хирургического удаления и/или химиотерапии.

В большинстве случаев рецидивы и метастазы возникали у пациентов детского возраста (7 (87,5%) из 8), с локализацией в области зрительных путей (6 (75%) из 8), с рецидивом/продолженным ростом опухоли после операции, ПХТ или наблюдения (6 (75%) из 8). Гистологически почти у всех пациентов верифицирована пилоидная астроцитома (7 (87,5%) из 8), только у 1 пациента – пиломиксоидный вариант опухоли. У 2 пациентов с локальными рецидивами (из 4), развитию рецидива предшествовало состояние псевдопрогрессии

(подробно в Главе 6). 2 пациента с рецидивом были прооперированы после лучевой терапии. 6 (75%) прошли повторное лучевое воздействие. Ни у одного пациента с метастатическим распространением заболевания, рецидива в области первичной опухоли не отмечалось.

Частота развития кровоизлияний и лучевого некроза – по 1 пациенту – т.е. по 0,25% от общего числа пациентов. Возможная причина появления лучевого некроза ствола ГМ – превышение предельно-допустимой дозы на ствол ГМ.

В данной главе мы использовали только методы описательной статистики, т.к. по причине малого количества пациентов с рецидивами и метастазами, проводить анализ выживаемости признано нецелесообразным.

Важно отметить, что бессобытийная выживаемость в нашей работе, соответствует безрецидивной выживаемости в литературе. Связано это с тем, что события, которые возникают после лучевой терапии ПА, ранее считавшиеся рецидивом (в том числе в литературе), таковыми, как правило, не являются, а представляют из себя не что иное, как псевдопрогрессию (ПСП).

ГЛАВА 5

РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ. ПСЕВДОПРОГРЕССИЯ

5.1 Общие данные

Псевдопрогрессия нами определена как состояние, сопровождающееся увеличением объема опухоли на 10 и более %, как правило за счет кистозного компонента и в ранние сроки после ЛТ (в течение 1 года) с последующим самопроизвольным регрессом опухоли или отсутствием прогрессии без какого-либо дополнительного противоопухолевого лечения после опорожнения кисты/частичного удаления опухоли, проводившегося в отдельных случаях.

Из доступных катamnезу 391 пациенту (95,4%), у 67 пациентов (17,1% от числа доступных катamnезу) возникло состояние, которое мы расценили, как ПСП.

Медиана развития ПСП от момента начала курса ЛТ составила 6 месяцев (3-48 мес). У большинства пациентов - 61 или 91%, ПСП началось в течение первого года после лучевой терапии. У оставшихся 6 пациентов (9%) – в сроки от 22-48 месяцев. На основании времени возникновения ПСП от лучевой терапии, мы выделили: **раннюю ПСП** (до 12 месяцев от ЛТ) и **позднюю ПСП** (через 12 и более месяцев от ЛТ). 29 пациентов (43,3%) были повторно прооперированы через 6 месяцев (от 3 до 41, медиана 6 мес) после возникновения ПСП в связи с клиническим ухудшением или по решению нейрохирурга. С учетом появления неврологической симптоматики на фоне развития ПСП, мы выделили: **симптоматическую и бессимптомную формы**. Большинство пациентов с ПСП - 38 (56,7%) - не были оперированы, в связи со стабильным клиническим состоянием и дальнейшим регрессом имеющейся опухоли. Длительность течения ПСП от момента ее возникновения до регресса составила 22 месяца (3-70 месяцев). Регресс ПСП мы расценивали, как спонтанное (без лечения) уменьшение объема опухоли

или стабилизацию ее объема на 2-х и более последовательных МРТ исследованиях, выполненных в течение 6 и более месяцев.

5.2 Рентгенологические признаки ПСП

У всех пациентов с ПСП отмечалось увеличение объема опухоли, как правило, за счет кист или сочетание увеличения объема солидного компонента с увеличением кист у 46 пациентов (68,7%), или увеличение только солидного компонента у 21 пациента (31,3%). Мы провели анализ изменения объема опухолей у 26 неоперированных пациентов с ПСП с течением времени. При исходной медиане объема в 6,95 см³ (100%), происходило увеличение медианы объема опухоли до 11,08 см³ (на 59,5%) через 6 месяцев после ЛТ (медиана). Далее картина МРТ была стабильна, с небольшими колебаниями медианы объема ($\pm 10\%$). Спад (уменьшение объема опухоли на 10 и более %) наступал через 14 месяцев (медиана) от момента появления ПСП, т.е. через 20 месяцев от курса ЛТ. Длительность ПСП составила 22 месяца (медиана) с момента ее появления или 28 месяцев (медиана) после курса ЛТ (Рисунок 87).

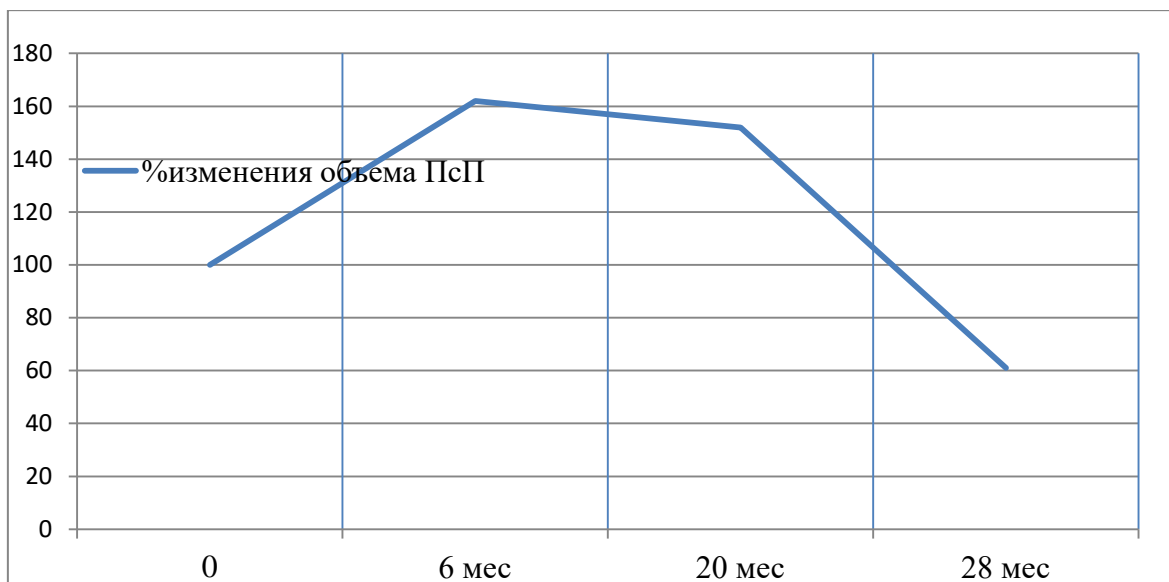


Рисунок 87 - Отражена зависимость объема опухоли в % от исходного при развитии состояния псевдопрогрессии от времени. Ось OX - % изменения объема от исходного. Ось OY – время в месяцах

На момент завершения катamnестического осмотра только у 2 пациентов с ПСП из 67 (3%) в дальнейшем произошел рецидив опухоли (см. главу 4).

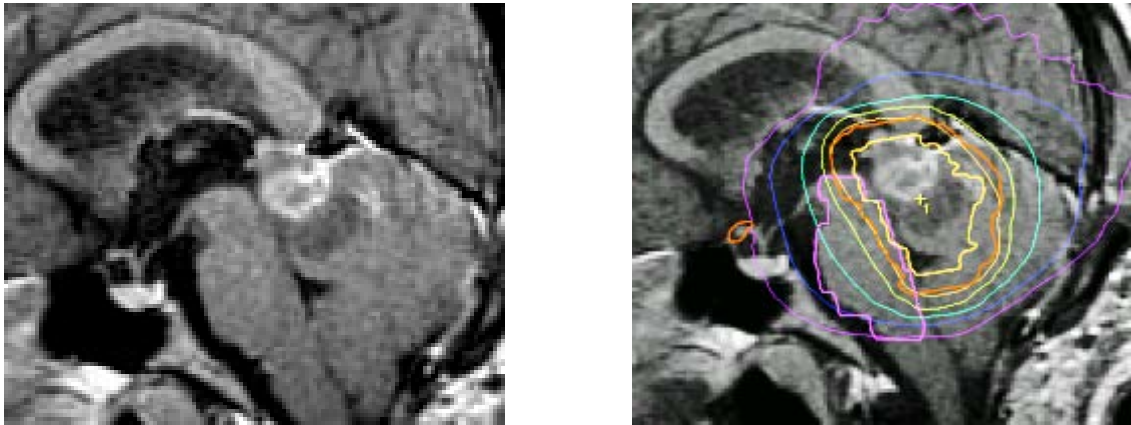
Клиническое наблюдение

Больная А., 20 лет, ИБ рад 429/08, ПА среднего мозга.

В течение нескольких лет пациентку беспокоили приступообразные головные боли пульсирующего характера в височных и лобной областях. За 2 месяца до госпитализации, частота и интенсивность головных болей резко выросла. Они стали ежедневными, чаще утренними, сопровождались тошнотой. При обследовании по месту жительства выявлено объемное образование пинеальной области и задних отделов III желудочка.

14.08.2008 г. проведена операция: "Удаление опухоли пинеальной области. Эндоскопическая перфорация дна III желудочка головного мозга". Биопсия № 5007-08/08: фрагменты оболочек и астроцитарной глиомы с полиморфизмом ядер, пролиферацией эндотелия сосудов – после пересмотра пилоидная астроцитома. В неврологическом статусе после операции отмечается регресс гипертензионно-гидроцефальной, вторичной стволовой и мозжечковой симптоматики.

Учитывая наличие остаточной опухоли, участки инфильтративного роста по данным интраоперационного наблюдения, гистологию опухоли, принято решение о проведении курса стереотаксического облучения (Рисунок 88): РОД 1,8 Гр, СОД 54 Гр, GTV=16,3 см³, СТВ (+5 мм) = 36,2 см³.



А

Б

Рисунок 88 - МРТ на момент проведения ЛТ (А) и план лучевого лечения (Б)

По данным МРТ исследования головы с к/в через 2,4 и 6 месяцев после СРТ, отмечено увеличение зоны накопления к/в и увеличение как кистозного так и солидного компонентов опухоли. Объем опухоли увеличился с 16,3 см³ до 28,4 см³ (+74,2%) (Рисунок 89). При проведении ПЭТ исследования выявлен невысокий индекс накопления метионина - 1,48.



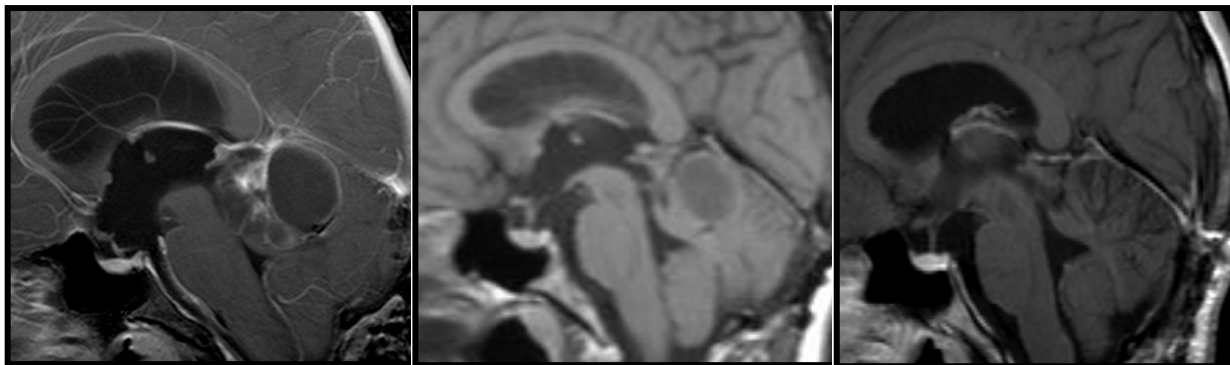
А

Б

В

Рисунок 89 - МРТ через 2 (А), 4 (Б) и 6 месяцев (В) после ЛТ

Учитывая стабильное состояние больной, принято решение о дальнейшем динамическом наблюдении. По данным МРТ исследования через 18, 24 и 48 месяца после ЛТ, отмечен постепенный, самостоятельный и полный регресс имеющихся кист и солидного компонента (Рисунок 90).



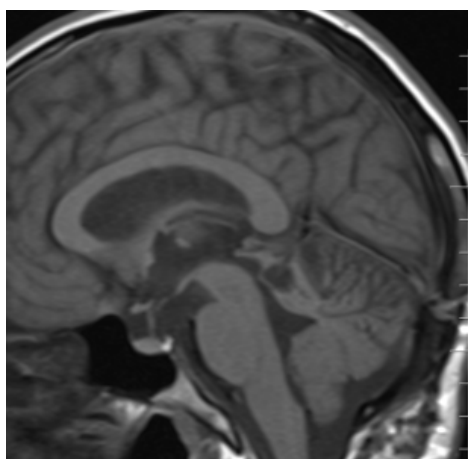
А

Б

В

Рисунок 90 - МРТ через 18 (А), 24 (Б) и 48 месяца (В) после ЛТ

На момент завершения катamnестического наблюдения, через 10 лет - отдаленных осложнений (в т.ч. эндокринных нарушений) нет. Пациентка вышла замуж, родила 2-х здоровых детей. На МРТ через 120 месяцев после ЛТ остатков опухоли нет, кист нет, открылся Сильвиев водопровод (Рисунок 91).



А



В

Рисунок 91 - (А) МРТ через 120 месяцев (10 лет) после ЛТ– остатков опухоли нет. (Б) Фото пациентки с мужем и 2-мя детьми

Данное клиническое наблюдение – классический пример развития ранней, кистозной, бессимптомной псевдопрогрессии, сопровождающейся увеличением объема опухоли более чем на 10% (на 74,2 %). Все этапы развития ПСП вплоть до полного регресса, прослежены путем регулярного динамического наблюдения с проведением МРТ головного мозга с к/у каждые 3-6 месяцев.

Первые признаки ПСП, в виде усиления накопления к/в, появились через 2 месяца после ЛТ. Очевидное увеличение объема опухоли выявлено через 4 месяца. Максимальное увеличение опухоли отмечено через 6 месяцев после ЛТ, с последующей стабильной МРТ - картиной в течении нескольких месяцев. Первые признаки обратного развития образования – регрессии – через 14 месяцев с момента появления ПСП (18 месяца после ЛТ). Полный регресс опухоли - через 44 месяца с момента начала ПСП (48 месяцев после ЛТ).

Выполненная в ходе первичного хирургического лечения вентрикулостомия, способствовала бессимптомному течению ПСП, при наличии блока ликворопроводящих путей на уровне Сильвиева водопровода.

Качество жизни пациентки сохранено. Вышла замуж, родила 2-х здоровых детей.

5.3 Повторные операции по причине развития ПСП. Морфологические признаки ПСП

Из 67 пациентов с развившейся после ЛТ ПСП, 29 пациентов (43,4%) были прооперированы. Большинство пациентов - 24 (82,6%) – было прооперированно ввиду клинического ухудшения на фоне развившейся ПСП: нарастание общемозговой и (или) очаговой симптоматики. У оставшихся 5 пациентов (17,4%) операция проведена ввиду увеличения объема опухоли (ПСП) без клинического ухудшения. 22 пациентам (75,9% от оперированных) проведено повторное удаление опухоли с гистологической верификацией, у 7 пациентов (24,1% от оперированных) проведено либо стереотаксическое опорожнение имеющейся кисты (4 пациента), установка системы Оммаи (2 пациента) в кисту или шунтирующая операция (1 пациент).

22 пациентам (75,9%) с удаленными после лучевого лечения опухолями проведен морфологический анализ гистологического материала и

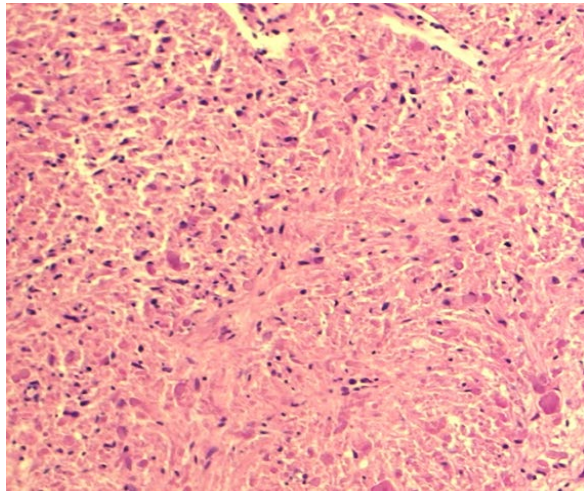
сопоставление с гистологией от первой операции для выявления прогрессии, выраженности дегенеративных изменений и лучевого патоморфоза.

При сравнительном анализе гистологического материала, у всех оперированных больных с ПСП отмечено нарастание реактивно-дегенеративных изменений в опухоли в виде:

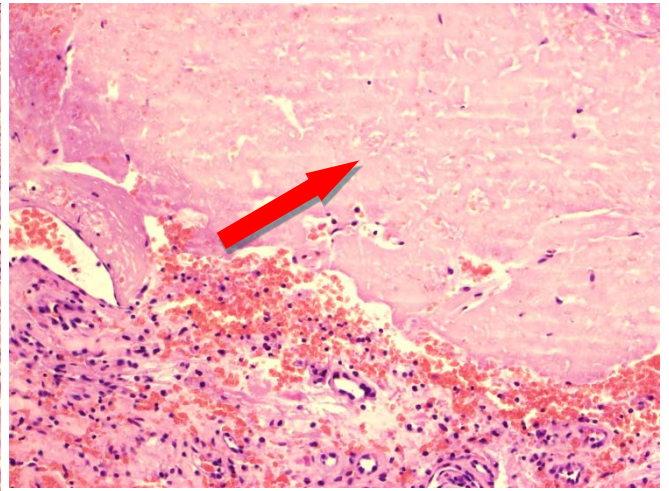
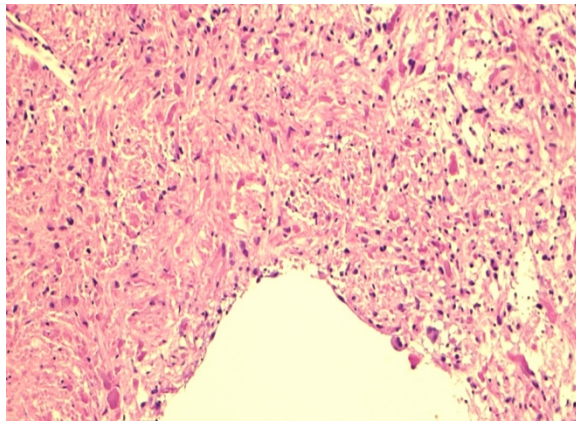
1. появление очагов некрозов
2. увеличения количества кист
3. выраженного гиалиноза стенок сосудов
4. нарастанием ядерного полиморфизма
5. снижение пролиферативного индекса Ki 67
6. уменьшение количества клеток в поле зрения

У 2-х пациентов (З., 8 лет, и/б 540/05 и К., 3 года и/б 2816/06) при проведении световой микроскопии с увеличением $\times 20$ проведен точный подсчет количества клеток в 3-х различных (случайных) участках опухоли от первой операции до ЛТ и сопоставление с 3-мя случайными участками биопсии от псевдопрогрессии. Среднее количество клеток у первого пациента до лучевого лечения составило 453, против 176 клеток (~ в 3 раза меньше) при подсчете биопсии от ПСП. У второго пациента среднее количество клеток в биопсии от 1 операции составило 326 против 120 клеток в биопсии развившейся ПСП.

Полученные результаты показали отсутствие каких-либо признаков рецидива или малигнизации опухоли и подтвердили нарастание дегенеративного компонента у всех пациентов, оперированных по поводу ПСП (Рисунок 92).



до ЛТ

Очаги некроза в следствии ЛТ
(стрелка)

до ЛТ

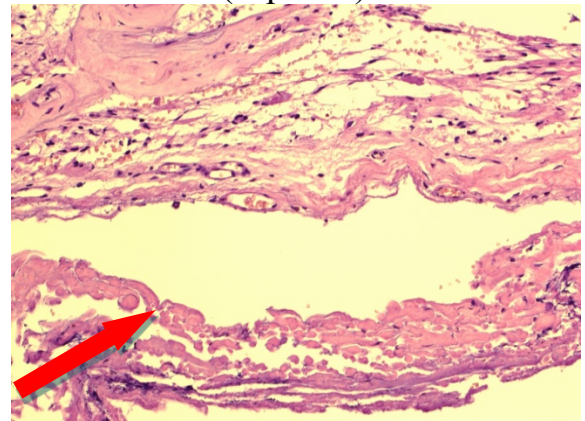
Появление кист с
гиалинизированными стенками
(стрелка)

Рисунок 92 - Больная М., 15 лет, сопоставление биопсий от первой операции (до ЛТ) и при развитии ПСП

Клиническое наблюдение

Больная Т., 9 лет.

С 3-месячного возраста (2005 г.) девочка перестала набирать в весе, с 4 месяцев наблюдались ежедневные повторные рвоты. С 8-9 месяца жизни обратили внимание на нистагм левого глаза. На МРТ 26.09.07 выявлена опухоль хиазмально-селлярной области. Госпитализирована в Институт. Принято решение от хирургического лечения воздержаться. Рекомендовано

проведение ПХТ. С апреля 2007 по март 2009 года по месту жительства проводилось лечение Винбластином. На МРТ головного мозга от 13.03.2009 выявлен продолженный рост опухоли. С 27.03.2009 по 18.03.2010 ПХТ по протоколу SIOP-LGG/2004 с введением Вепезида. На контрольных МРТ в марте 2010 года, размеры опухоли без динамики. Через 9 месяцев, на МРТ от 08.12.10, в сравнении с исследованием от 24.09.10 выявлен дальнейший рост опухоли. С 22.12.10 по 31.10.11 получила 4 блока ПХТ для HGG (Baby POG).

С января 2014 года периодические головные боли. При МРТ головного мозга от 17.03.14 г - отрицательная динамика в виде прогрессии опухолевого процесса (кистозной и солидной части). Прогрессирования зрительных нарушений не отмечалось. 28.04.14 в ИНХ им. Бурденко выполнена операция: удаление опухоли хиазмально-селлярной области. Гистологически – пилоидная астроцитомы. После операции нарастания очаговой симптоматики не отмечалось.

С 16.06.14 по 28.07.14 в отделении радиохирургии ИНХ им. Бурденко проведен курс ЛТ с РОД 1,8 Гр, до СОД 54 Гр, GTV=149,6 см³, CTV (+5 мм) = 253 см³ (Рисунок 93).

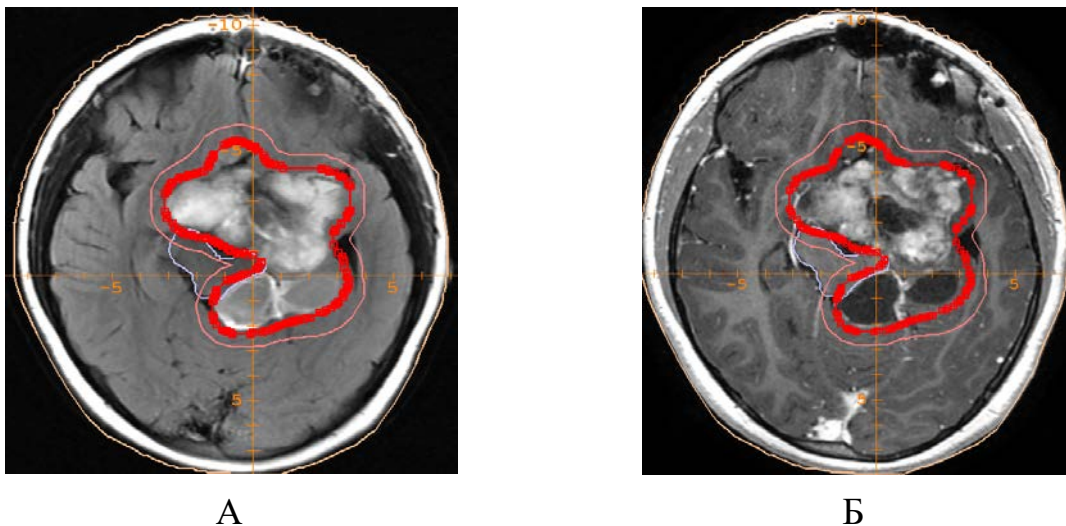
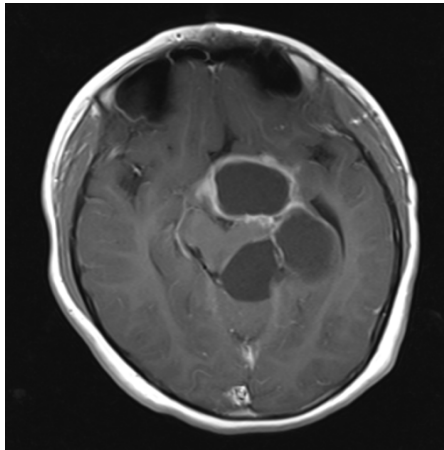
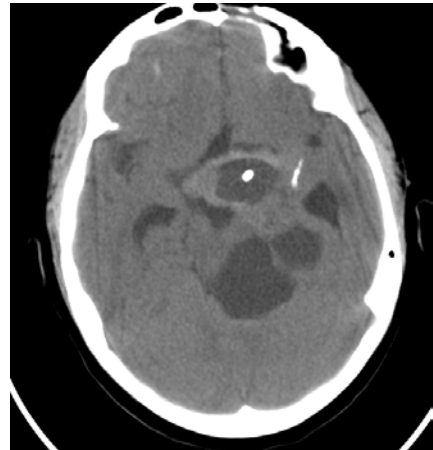


Рисунок 93 - МРТ в режиме T2/Flair и T1 с к/у с контурами опухоли (GTV) и клинического объема мишени CTV= GTV+5mm

В течение 9 месяцев после ЛТ состояние оставалось стабильным. С конца апреля 2015 появилась интенсивная головная боль, головокружение, выраженная шаткость. На МРТ, на фоне постепенного регресса солидного компонента опухоли, отмечалось увеличение объема опухолевых кист (Рисунок 94А), в связи с чем, в июне 2015 года проведена установка системы Оммайа в наиболее крупную кисту (Рисунок 94Б).



А



Б

Рисунок 94 - МРТ в режиме T1: рост кист после ЛТ (А), КТ после установки системы Оммайа в наиболее крупную кисту (Б)

Затем, через 2 недели, 22.06.15 произведена частичная резекция опухоли с микрохирургической фенестрацией опухолевых кист.

Проводилось динамическое наблюдение. Состояние ребенка оставалось стабильным: нейроэндокринный и неврологический, а также офтальмологический статус – без отрицательной динамики (сохраняется ППР, проводится гормонотерапия, зрительные функции без ухудшения). На МРТ головного мозга от 18.09.15 и МРТ всех отделов ЦНС от 25.11.15-11.12.15 выявляется остаточная опухоль, преимущественно кистозной структуры (Рисунок 95). При ПЭТ головного мозга с 11-С-Метионином от 17.11.2015 – остатки опухоли с умеренной метаболической активностью (ИН=1,95).

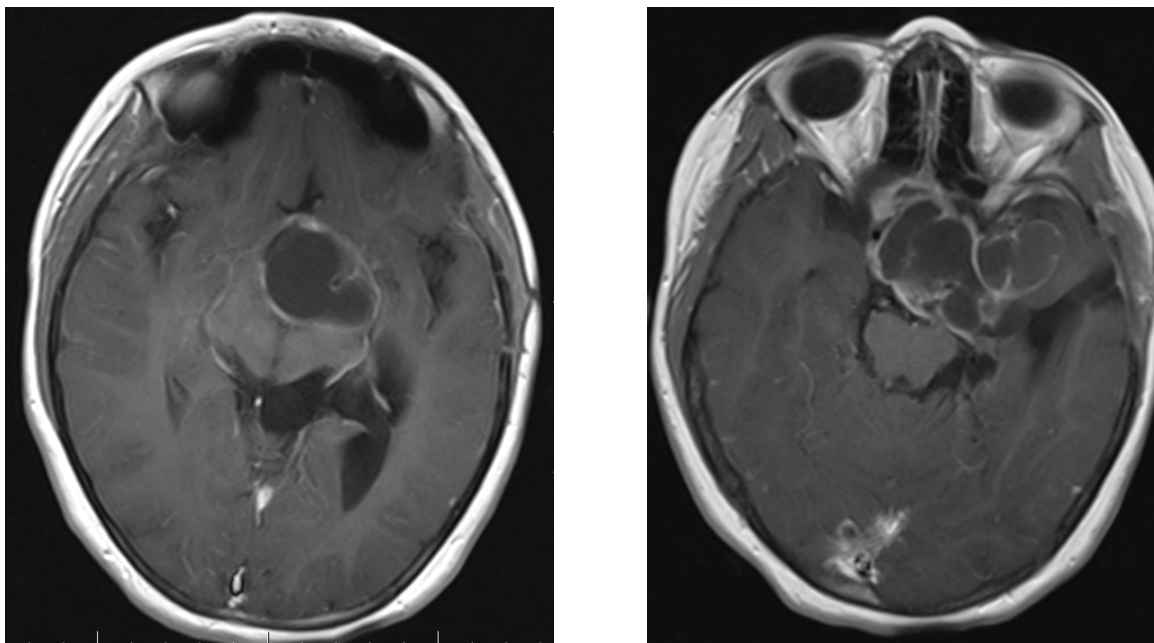
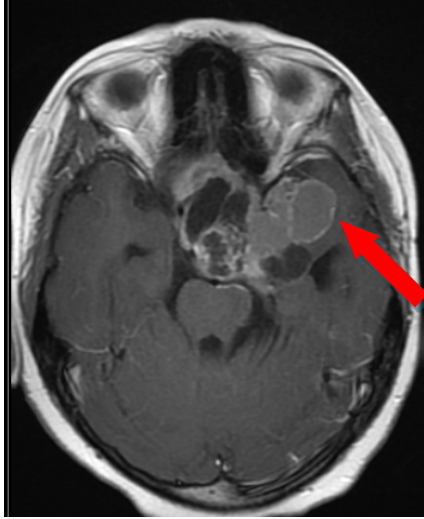


Рисунок 95 - МРТ в режиме T1 с к/у через 3 месяца после операции
(09.2015)

В течении последующего года, МРТ- картина, как и состояние больной были стабильными. Повторное ухудшение состояния в виде интенсивных головных болей, вялости и сонливости в декабре 2016 года. Противоотечная терапия дала временный эффект. На МРТ от 26.1.2017 – увеличение кист передне-латеральных отделах опухоли (Рисунок 96А). В связи с чем, 19.01.17 в НИИ НХ проведена повторная субтотальная резекция опухоли. Спустя 3 месяца после операции выполнено МРТ головы с к/у в зоне операции кист нет, но отмечено увеличение кист в задне-латеральных отделах опухоли и по средней линии (Рисунок 96Б).



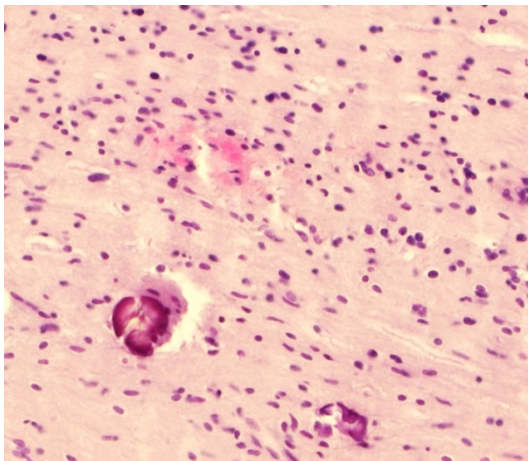
А



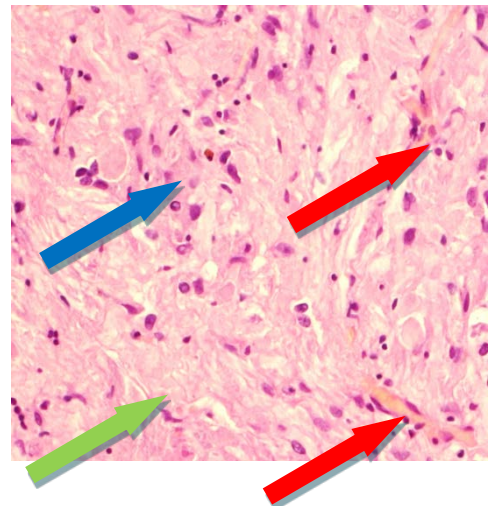
Б

Рисунок 96 - А. МРТ T1 с к/у. Рост опухоли в передне-латеральных отделах (стрелка). Б. МРТ T1 с к/у. 3 мес. после операции. Рост кист в задне-латеральных отделах (стрелка)

Проведен сравнительный анализ гистологических препаратов от первой, второй и третьей операции: признаков малигнизации опухоли нет, отмечается нарастание дегенеративных изменений в опухоли в виде появления безъядерных зон (некроза), микрокист, гиалиноза сосудов и ядерного полиморфизма (Рисунок 97).



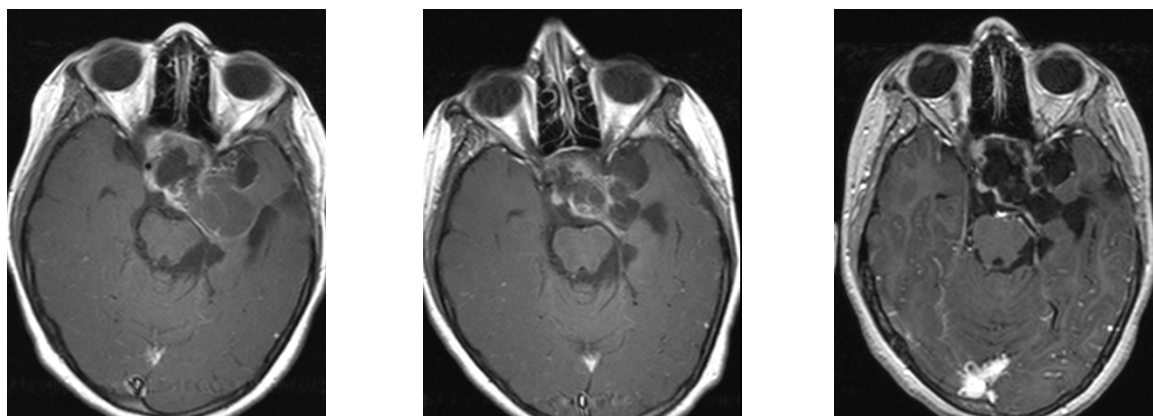
До ЛТ



После ЛТ

Рисунок 97 - Признаки ПСП в опухоли после ЛТ: нарастание дегенеративно-дистрофических изменений: красные стрелки - гиалиноз сосудов, синяя стрелка – ядерный полиморфизм, зеленая стрелка – очаг некроза

Учитывая стабильное состояние больной, отсутствие признаков прогрессии опухоли по данным исследования гистологического материала, принято решение о динамическом наблюдении. В дальнейшем, в ходе регулярных обследований, отмечено постепенный, самостоятельный регресс имеющихся кист и остатков солидного компонента (Рисунок 98).



А, 6 мес после операции

Б, 18 мес п/о

В, 24 мес п/о

Рисунок 98 - МРТ T1 с к/у: динамика регресса остатков опухоли

На момент завершения катамнестического осмотра (2 года после операции и 5 лет после ЛТ), общее состояние больной относительно удовлетворительно. Клинически стабильна.

Гистологическое исследование подтвердило отсутствие морфологических признаков прогрессии опухоли и наличие признаков дегенеративно-дистрофических изменений. В данном наблюдении явление псевдопрогрессии подтверждено как гистологически, так и путем динамического наблюдения с самостоятельным регрессом остатков опухоли без какого-либо противоопухолевого лечения.

5.4 Резюме по клиническим наблюдениям

Продемонстрированы два наблюдения, с различным клиническим течением псевдопрогрессии (безсимптомной и симптоматической): в первом

наблюдении, псевдопрогрессия, возникшая после СРТ, самостоятельно регрессировала через 2,5 года и не вызвала изменения состояния больной. Во втором наблюдении развитие псевдопрогрессии после курса СРТ привело к нарастанию неврологической симптоматики и потребовало проведения 2-х повторных операций. Проведенный сравнительный анализ гистологических препаратов признаков малигнизации опухоли не выявил, напротив, отмечено нарастание дегенеративных изменений в виде появления безъядерных зон (некроза), микрокист, гиалиноза сосудов и ядерного полиморфизма.

5.5 Оценка выживаемости пациентов без псевдопрогрессии

При оценке выживаемости пациентов без ПСП методом Каплана-Майера, была получена следующая кривая (Рисунок 99).

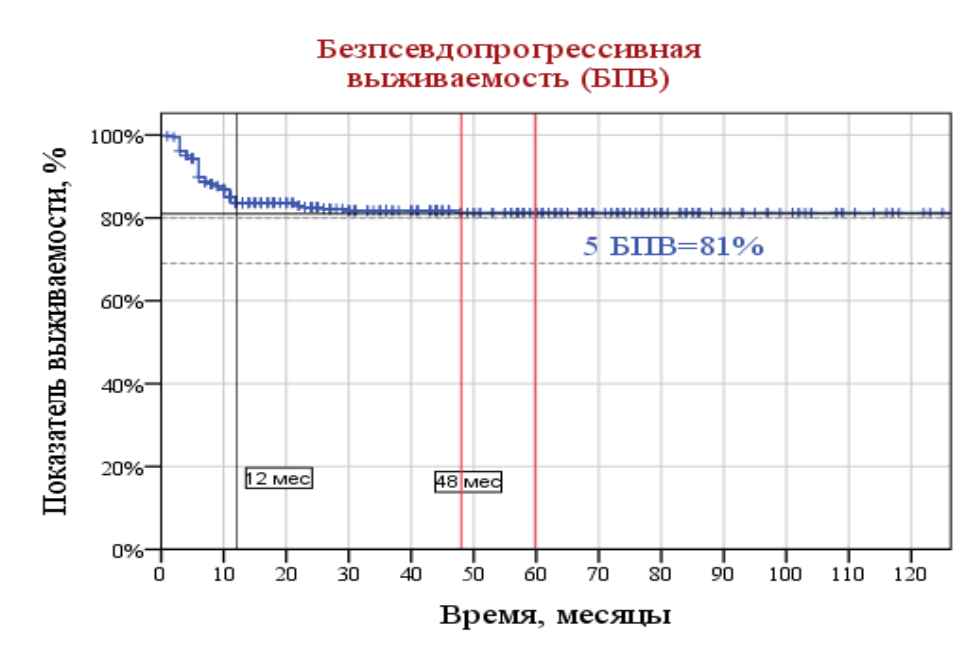


Рисунок 99 - Кривая выживаемости Каплана-Майера без псевдопрогрессии (БПВ). 5 БПВ составила $81,2 \pm 2,1\%$

Большинство случаев ПСП (61 из 67, или 91%) произошли в первые 12 месяцев после ЛТ. Оставшиеся 6 случаев (9%) произошли в сроки от 12-48

месяцев. Показатель 4х и 5-ти - летней выживаемости без псевдопрогрессии (5 БПВ) составил $81,2 \pm 2,1\%$ (Таблица 23).

Таблица 23 - Выживаемость пациентов без ПСП

| Срок наблюдения, мес | Число случаев ПСП | Частота случаев, % |
|----------------------|-------------------|--------------------|
| 3 | 15 | $3,9 \pm 1,0$ |
| 6 | 39 | $10,2 \pm 1,5$ |
| 9 | 47 | $12,4 \pm 1,7$ |
| 12 | 61 | $16,4 \pm 1,9$ |
| 24 | 64 | $17,4 \pm 2,0$ |
| 36 | 66 | $18,2 \pm 2,1$ |
| 48 | 67 | $18,8 \pm 2,1$ |

5.6 Клинические факторы, влияющих на выживаемость без псевдопрогрессии

Возраст

При сопоставлении пациентов в зависимости от возраста (дети/взрослые, <18 лет<), статистически достоверных различий не выявлено ($p=0,374$) (Рисунок 100).

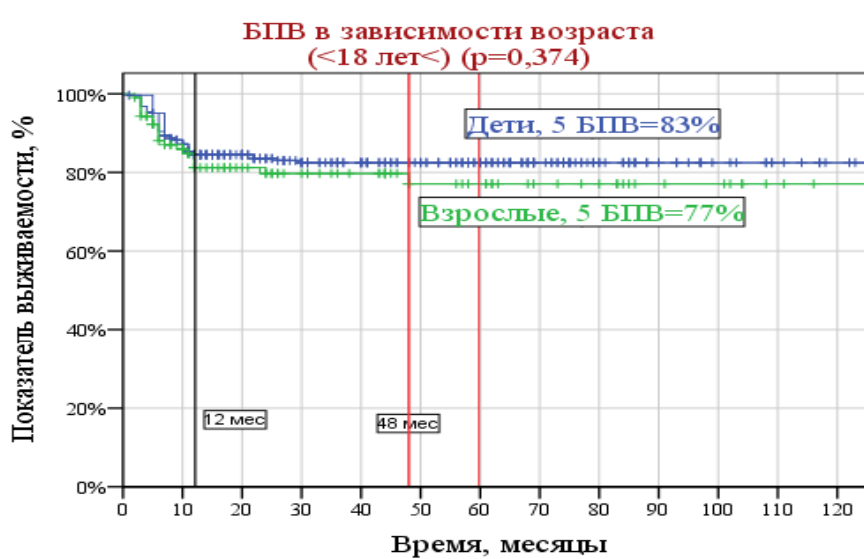


Рисунок 100 - Выживаемость без псевдопрогрессии у детей и взрослых

В дальнейшем сопоставляя различные возрастные группы, удалось выявить группы пациентов младше и старше 11 лет, где отмечена тенденция к появлению различия ($p=0,059$) (Рисунок 101А). При использовании фиксированного цензурирования на уровне 12 месяцев, различия становились статистически значимы ($p=0,044$) (Рисунок 101Б).

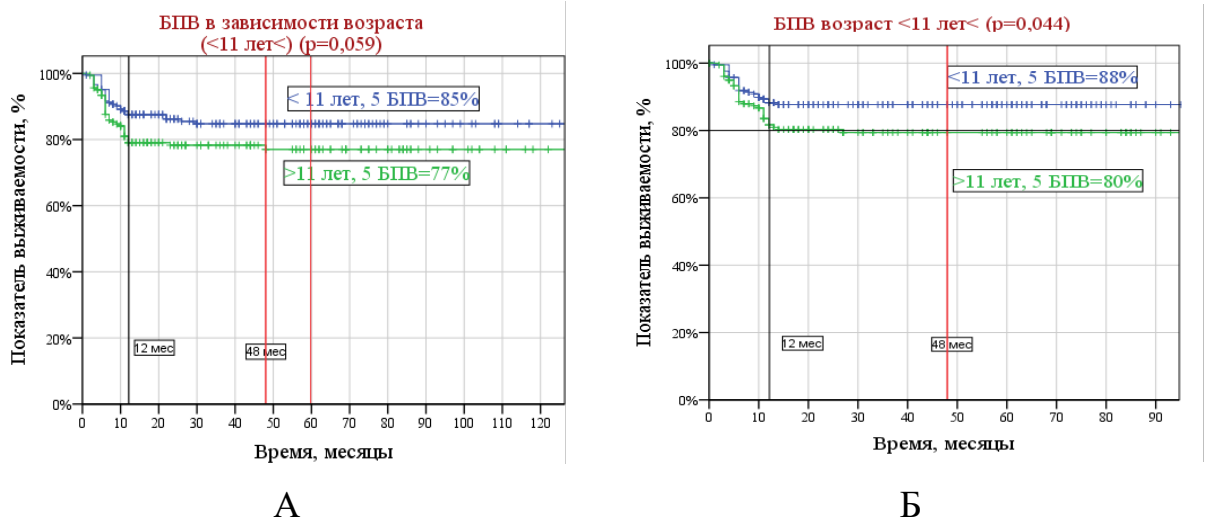


Рисунок 101 - Выживаемость без ПСП у пациентов младше и старше 11 лет у всех пациентов (А) и среди пациентов со сроком наблюдения не меньше 12 месяцев (Б).

Пол

У пациентов с ПСП статистически значимых различий в зависимости от пола не выявлено, $p=0,464$ (Рисунок 102).

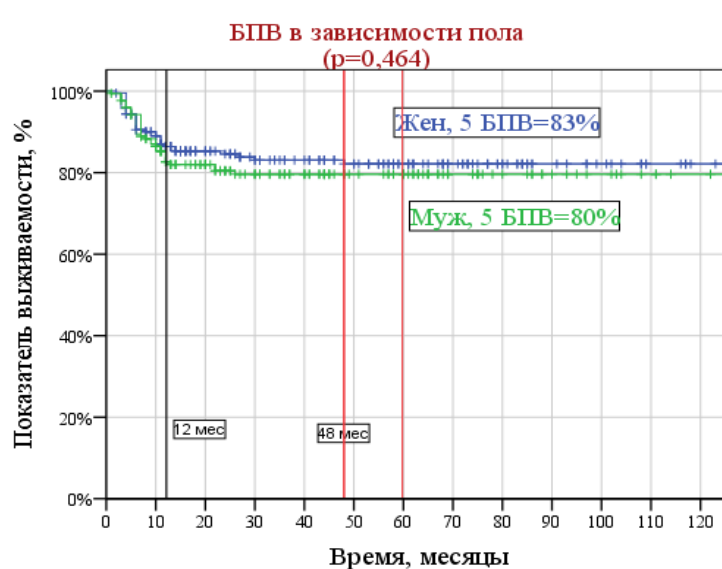


Рисунок 102 – Выживаемость без псевдопрогрессии в зависимости от пола

Локализация

Статистически значимых различий выживаемости без развития ПСП, в зависимости от локализации по 5 исходным группам (ствол, мозжечок, подкорковые узлы, зрительные пути, большие полушария) не выявлено (Рисунок 103).

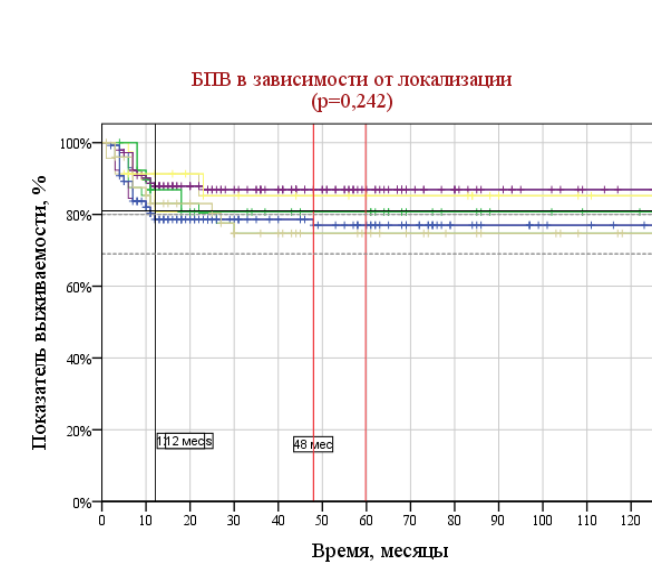


Рисунок 103 – Выживаемость без псевдопрогрессии в зависимости от локализации

На рисунке 104 было замечено, что пациенты с опухолями инфратенториальной локализации (ствол, мозжечок) отличались более высоким риском развития ПСП, по сравнению с пациентами с супратенториальными опухолями (ХСО, полушарные, подкорковые узлы). Поэтому при объединении пациентов в соответствующие группы по отношению к намету мозжечка (супра- и субтенториальные) были выявлены статистически значимые различия в выживаемости без ПСП: 5 БПВ у пациентов с супратенториальной локализацией составила 86% против 5 БПВ в 77% у пациентов с опухолями в области ЗЧЯ ($p=0,028$) (Рисунок 104).

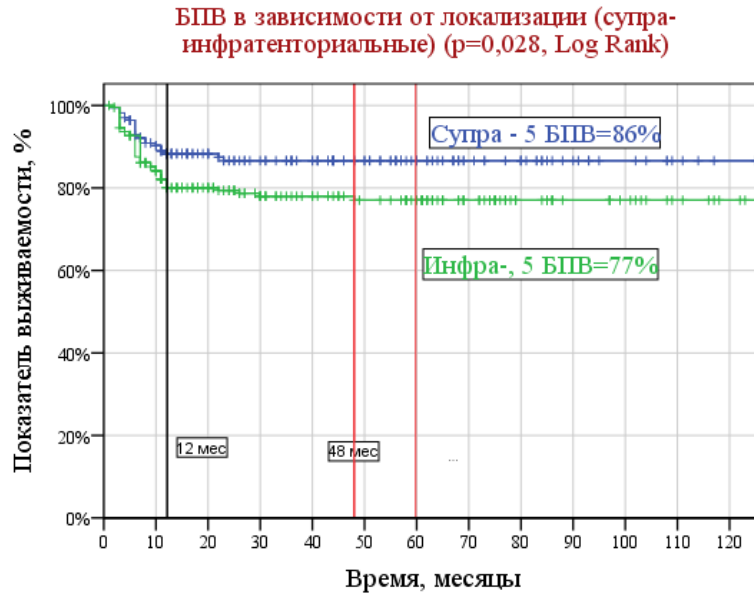


Рисунок 104 – Выживаемость без псевдопрогрессии в зависимости от локализации (супра-инфра-)

Первичные пациенты и рецидивы

Не выявлено статистически значимой различий в выживаемости без ПСП у пациентов, проходивших лечение по поводу остаточной опухоли или по поводу рецидива/продолженного роста опухоли ($p=0,881$) (Рисунок 105).

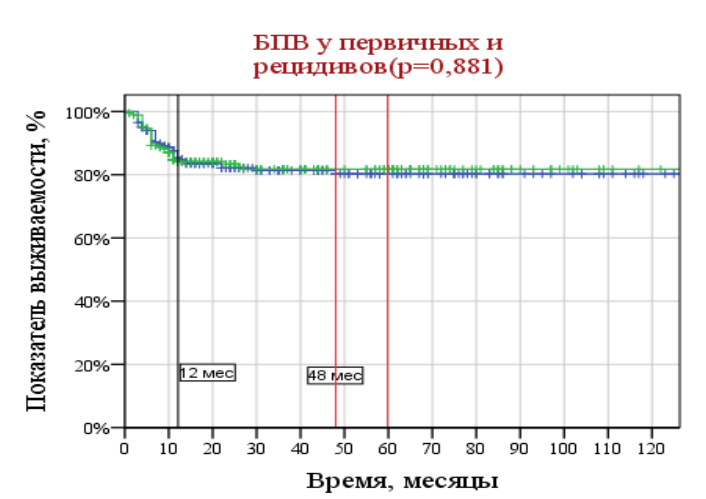


Рисунок 105 - Выживаемость без псевдопрогрессии у первичных и рецидивных пациентов

Особенности гистологии

Мы разделили всех пациентов на 2 группы в зависимости от особенностей гистологии: 1 группа – пациенты с пилоидными астроцитомами (ПА) – 378 пациентов (92,2%), 2 группа – все остальные – пиломиксоидный вариант и «анапластическая» пилоидная астроцитома (32 пациента или 7,8%).

Из рис.21 можно отметить, что у пациентов с ПА имеется тенденция к более частому развитию ПСП, чем у пациентов с остальными вариантами гистологии – пиломиксоидной и анапластической пилоидной астроцитомой ($p=0,098$) (Рисунок 106).

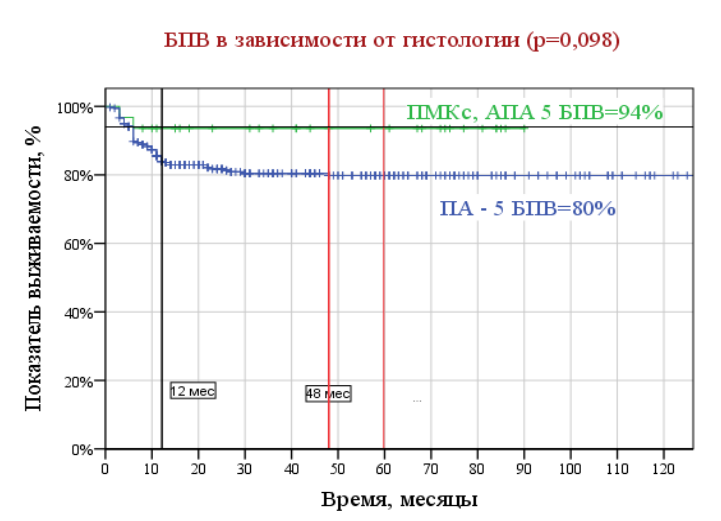


Рисунок 106 - БПВ в зависимости от гистологии

Химиотерапия в анамнезе

Из 24 пациентов, прошедших химиотерапию в анамнезе, у 6 развилось состояние ПСП. Статистически достоверной разницы в развитии ПСП без и с ПХТ не было ($p=0,058$), однако, у пациентов прошедших ПХТ, имелась тенденция к более частому развитию ПСП (Рисунок 107).

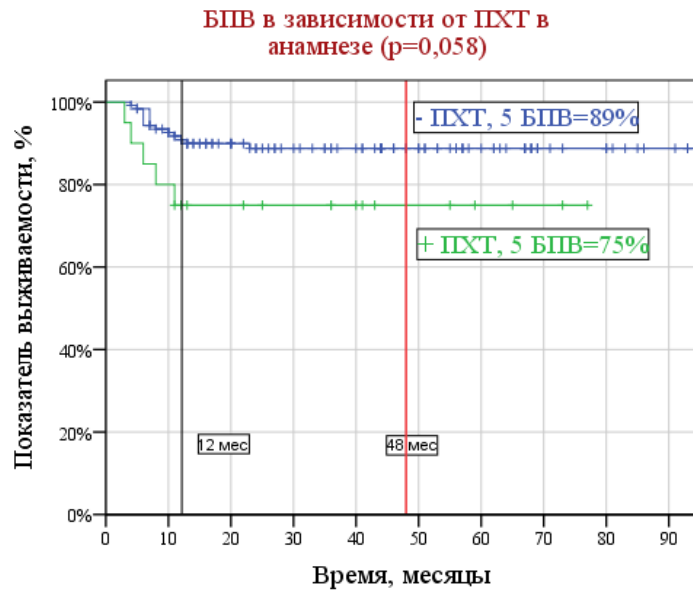


Рисунок 107 - Выживаемость без псевдопрогрессии в зависимости от проведенной химиотерапии в анамнезе

Нейрофиброматоз 1 типа

У 5 пациентов с нейрофиброматозом 1 типа (15%) из 33 в дальнейшем развилось состояние ПСП, статистически не достоверно ($p=0,95$) (Рисунок 108)

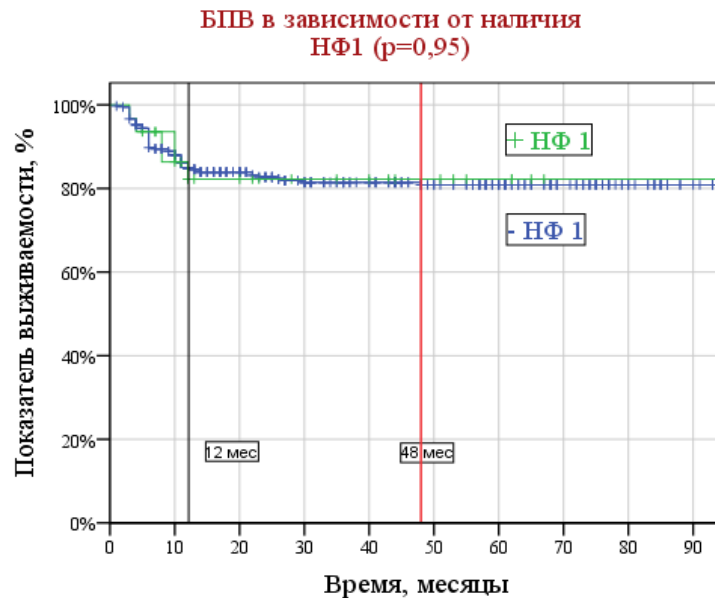


Рисунок 108 - Выживаемость без псевдопрогрессии в зависимости от наличия нейрофиброматоза 1 типа

Псевдопрогрессия и наличие кист в опухолях. Объем опухоли

У большинства пациентов - 46 пациентов (68,7%) из 67 с развившейся ПСП, отмечалось наличие кисты в опухоли на момент проведения лучевой терапии или в анамнезе. При наличии кисты в опухоли, показатель 5 БПВ составил всего 54% против 5 БПВ в 91,5% у пациентов без кисты, $p < 0,001$, Log Rank (Рисунок 109).

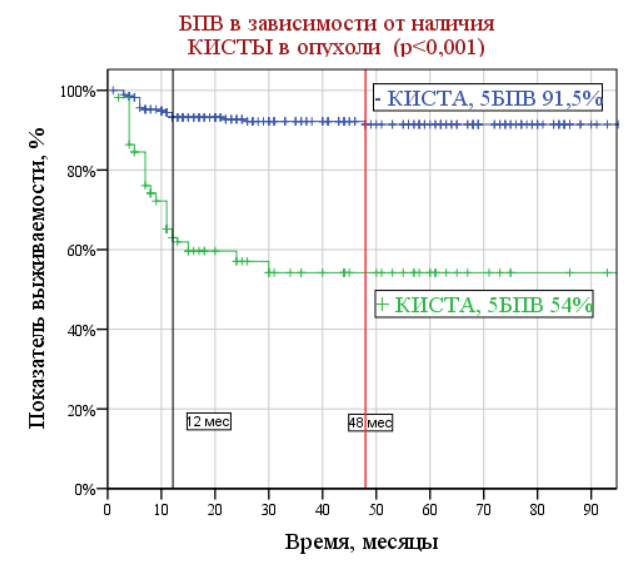


Рисунок 109 - Выживаемость без псевдопрогрессии в зависимости от наличия кисты в опухоли

Важно отметить, что кисты чаще отмечалась у пациентов с опухолями большого размера (более 15 см³) – в 64% случаев против 36% у пациентов с опухолями менее 15 см³ ($p < 0,001$). Несмотря на это, достоверных различий в показателях БПВ у пациентов в зависимости от объема (более и менее 15 см³) не отмечено ($p = 0,581$). При выделении 5 групп пациентов по объему опухоли (до 5 см³, 5-10 см³, 10-15 см³, 15-50 см³ и более 50 см³), достоверно более низкие показатели БПВ отмечены в группах пациентов с опухолями 10-15 см³ и более 50 см³ ($p = 0,038$), (Рисунок 110).

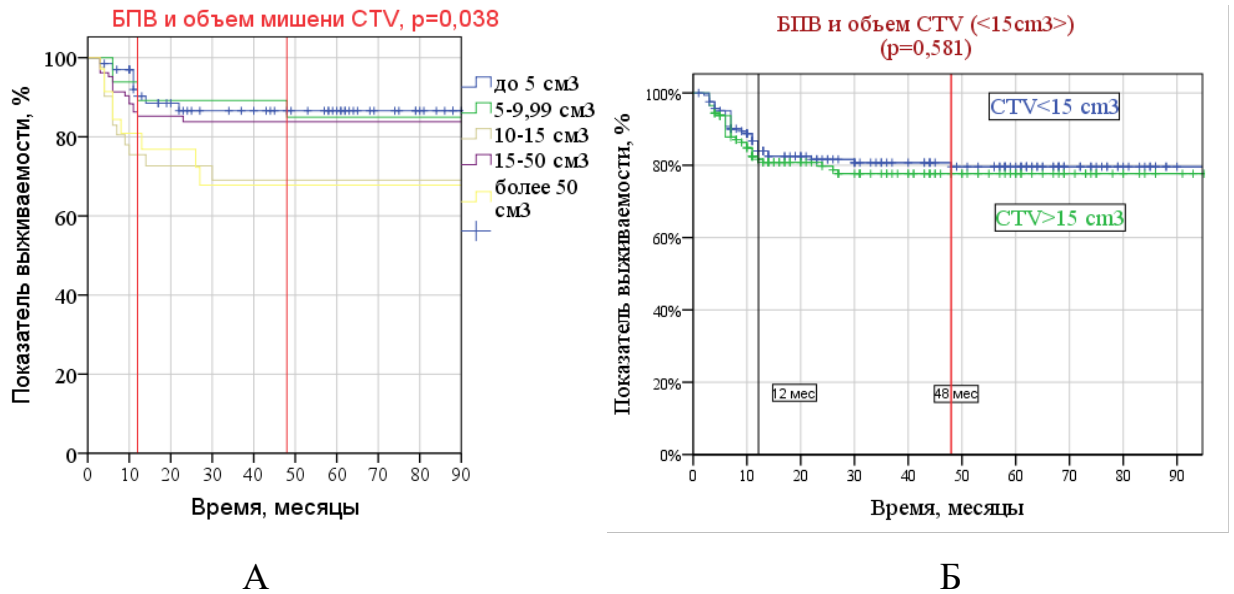


Рисунок 110 - Выживаемость без псевдопрогрессии в зависимости от объема опухоли: А – деление на 5 групп, Б – на 2 группы (пояснения в тексте)

5.7 Псевдопрогрессия и методика лучевого лечения

292 пациента (71,2%) прошли лечение в стандартном режиме фракционирования, радиохирургию прошли 57 пациентов (13,9%), 61 пациент (14,9% случаев) прошли лечение в режиме гипофракционирования. При сравнении групп пациентов, прошедших лечение в режиме стандартного фракционирования с группой, прошедшей радиохирургию и гипофракционирования, статистически достоверных различий не выявлено: $p=0,29$ и $p=0,451$ соответственно (Рисунки 111А и 111Б).

Также не выявлено различий, при сопоставлении группы гипофракционирования и радиохирургии, $p=0,16$ (Рисунок 111В).

При исключении из группы радиохирургии пациентов, прошедших лечение на гамма-ноже, между пациентами в группах СРХ/СРТ появляются статистически значимые различия: $p=0,022$ (Рисунок 111Г).

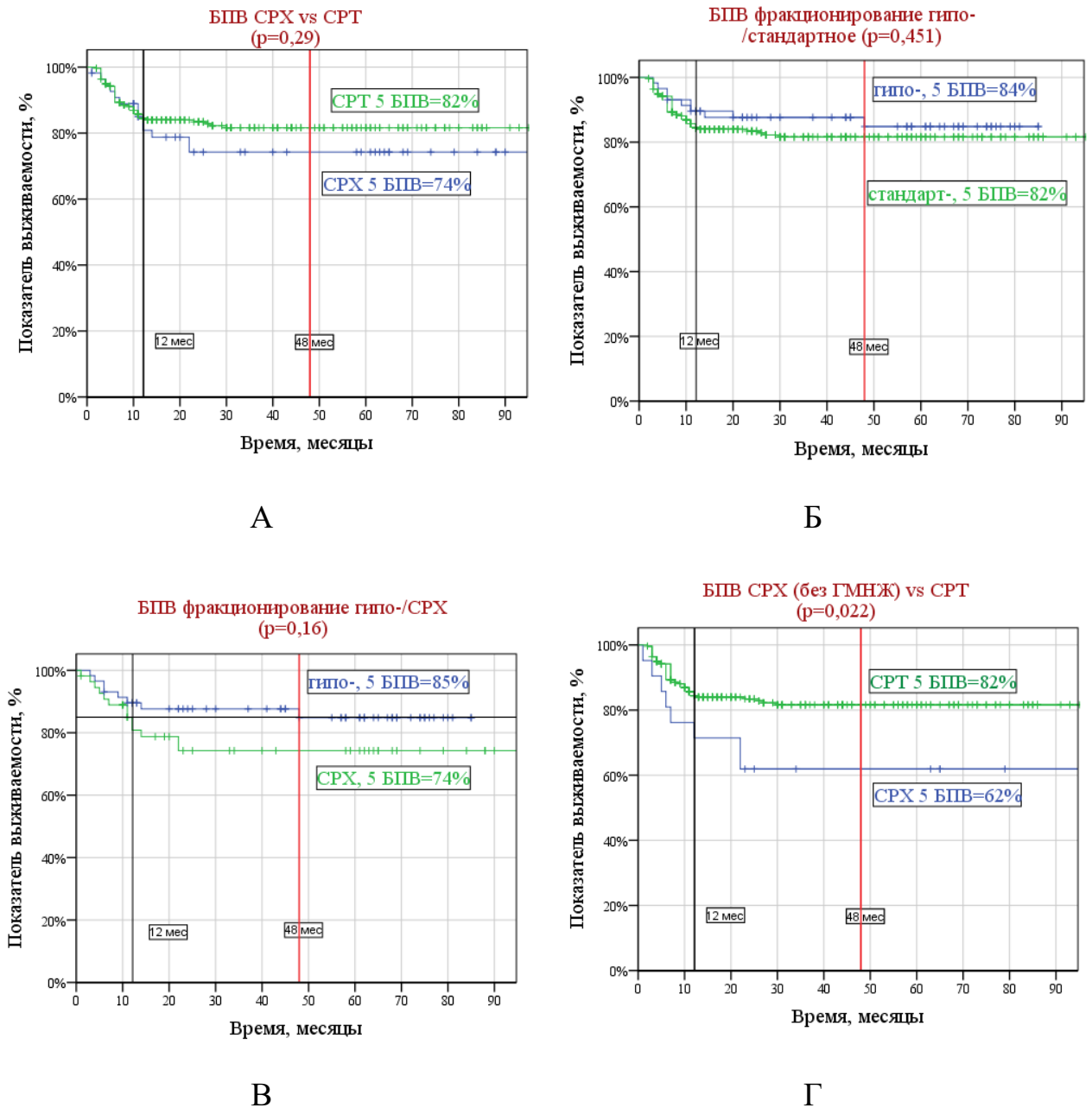


Рисунок 111 - Выживаемость без псевдопрогрессии в зависимости от методики лучевого лечения (пояснения в тексте)

У пациентов, прошедших радиохирургию на гамма-ноже, частота развития ПСП была ниже (5БПВ 83%), чем у пациентов, прошедших радиохирургию на ускорителях Новалис и Кибернож (5БПВ 61%), статистические различия не значимы ($p=0,064$), но имеется очевидная тенденция (Рисунок 112).

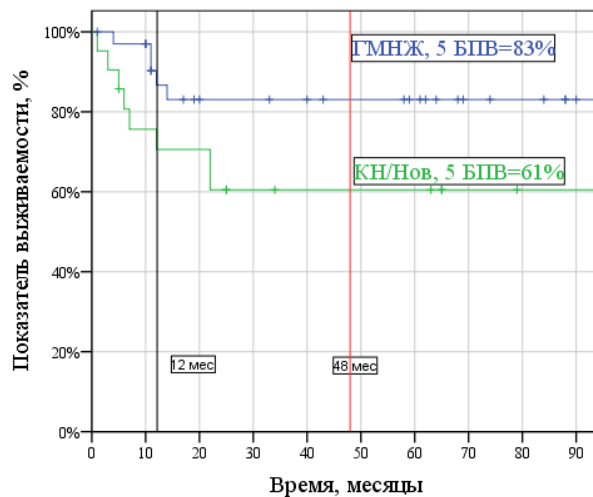
БПВ у СРХ ГМНЖ/КН,Новалис $p=0,064$ 

Рисунок 112 - БПВ у группы СРХ в зависимости от аппарата, на котором проходило лечение, $p=0,064$

При анализе различных методик облучения проведено сопоставление групп, в зависимости от подводимых суммарных очаговых доз (СОД). Для разбивки пациентов на группы использовалась медиана значения СОД: для стандартного фракционирования – 54 Гр, для гипо- 30 Гр, для радиохирургии – 18 Гр. При исследовании стандартного режима фракционирования, выделены 2 группы: с СОД 54 Гр и менее ($N=292$) и СОД более 54 Гр ($N=54$). У пациентов в группе с СОД 54 Гр и более частота возникновения ПСП была достоверно выше ($p=0,016$). 5 БПВ в группе 54 Гр и более составило 68% против 5 БПВ в 85% у группы до 54 Гр (Рисунок 113А).

После лечения в режиме гиподифракционирования, у пациентов в группах с СОД более 30 Гр ($N=22$) и менее 30 Гр ($N=36$), достоверных различий в частоте возникновения ПСП не отмечено $p=0,184$ (Рисунок 113Б).

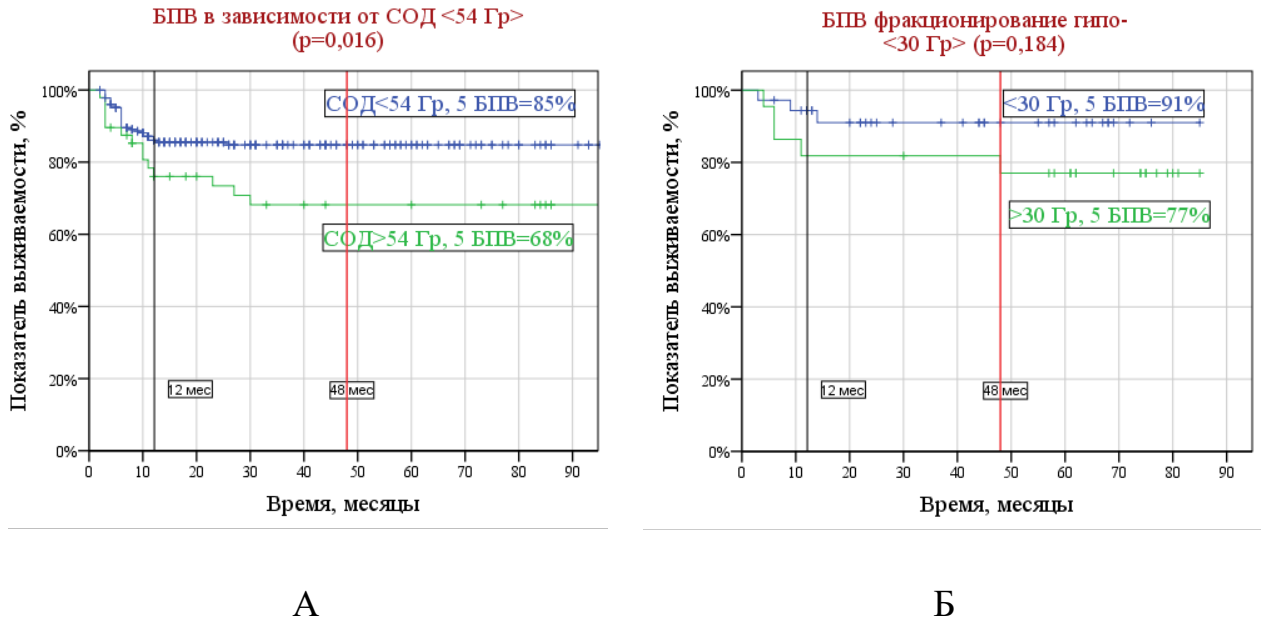


Рисунок 113 - Оценка БПВ в зависимости от СОД (пояснения в тексте)

После радиохирургического лечения у пациентов в группах с СОД более 18 Гр (N=36) и СОД менее 18 Гр (N=18), достоверных различий в частоте возникновения ПСП не отмечено $p=0,81$ (Рисунок 114).

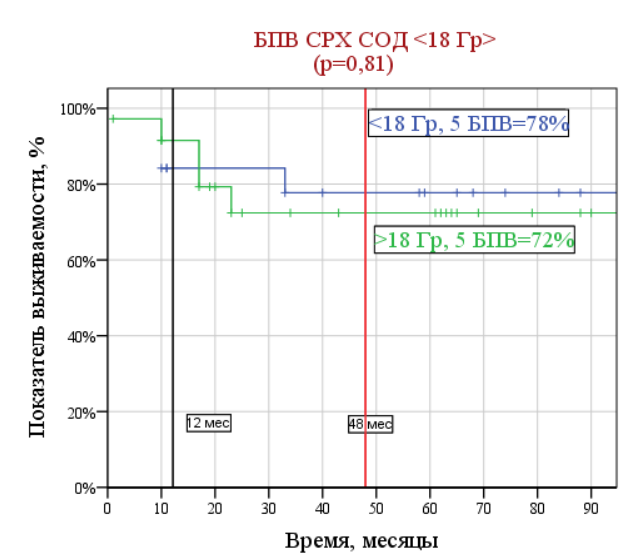


Рисунок 114 - БПВ у пациентов с СРХ и СОД более и менее 18 Гр

В таблице 24 суммированы факторы, показавшие свою статистическую значимость в развитии ПСП, оцененную с помощью методики выживаемости Каплана-Мейера.

Таблица 24 – Прогностические факторы развития ПСП

| Фактор | 4-х летняя выживаемость без ПСП, % | | P |
|--|------------------------------------|--------------------|------------------|
| | Наличие фактора | Отсутствие фактора | |
| Локализация субтенториальная | 77,1±3,0 | 86,6±2,7 | 0,028 |
| Возраст старше 11 лет | 80,3±3,1 | 88,2±2,3 | 0,044* |
| Объем опухоли 10-15 см ³ и более 50 см ³ | 67,8±9,1 | 86,6±4,4 | 0,038 |
| Наличие кисты | 54,2±5,1 | 91,4±1,8 | <0,001 |
| СОД более 54 Гр при стандартном фракционировании | 68,2±7,1 | 84,8±2,5 | 0,016 |
| Радиохирургическое лечение | 61,9±10,6 | 81,6±2,5 | 0,022 |

*статистически значимые различия при оценке БПВ у пациентов, наблюдаемых 12 месяцев и более

5.8 Многофакторный анализ

В построении многофакторной модели приняли участие факторы, показавшие свою статистическую значимость в ранее проведенном однофакторном анализе: локализация (инфратенториальная), возраст (старше 11 лет) и наличии кисты в опухоли на момент лечения. Остальные факторы были исключены в процессе отбора независимых переменных с использованием статистики Вальда.

При оценке комплексного влияния факторов, имеющих статистически значимые взаимосвязи с выживаемостью без псевдопрогрессии (ПСП)

пациентов с ПА, с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков (1).

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(0,581 \times X_1 + 0,556 \times X_2 + 2,32 \times X_3) \quad (1)$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск ПСП для i -того пациента (в %); $h_0(t)$ – базовый риск развития ПСП за определенный временной период t (в %); X_1 – возраст пациента (0 – младше 11 лет, 1 – 11 лет и старше); X_2 – локализация (0 – супратенториальная, 1 – инфратенториальная), X_3 – наличие кисты в опухоли на момент проведения ЛТ (0 – нет кисты, 1 – есть киста).

Модель (1) была статистически значимой ($p < 0,001$).

Значения базового риска развития ПСП для разных временных периодов наблюдения представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Значения базового риска развития ПСП для разных временных периодов (максимальный срок – 48 месяцев)

| Временные периоды, месяцев | Значения базового риска $h_0(t)$ |
|----------------------------|----------------------------------|
| 3 | 0,5% |
| 6 | 1,7% |
| 9 | 2,0% |
| 12 | 3,0% |
| 24 | 3,5% |
| 48 | 3,9% |

Изменения риска развития ПСП в зависимости от срока наблюдения после лучевого лечения представлены в таблице 26.

Таблица 26 - Изменения риска развития ПСП у пациентов в зависимости от срока наблюдения после ЛТ

| Срок наблюдения, мес. | Частота ПСП | |
|-----------------------|-------------|----------|
| | Абс. | % |
| 3 | 13 | 3,3±0,9 |
| 6 | 38 | 9,9±1,5 |
| 9 | 43 | 11,3±1,6 |
| 12 | 57 | 15,3±1,9 |
| 24 | 63 | 17,3±2,0 |
| 36 | 66 | 18,5±2,1 |
| 48 | 67 | 19,0±2,1 |
| 60 | 67 | 19,0±2,1 |

Изменения риска развития ПСП в зависимости от наличия каждого из факторов указаны в таблице 27.

Таблица 27 - Изменения риска ПСП по сравнению с базовым у пациентов с ПА в зависимости от влияния отдельных факторов

| Фактор риска | Изменения риска при наличии фактора | | p |
|------------------------------|-------------------------------------|----------------|---------|
| | $h_i(t) / h_0(t)$ | 95% ДИ | |
| Возраст старше 11 лет | 1,788 | 1,092 – 2,927 | 0,021* |
| Локализация субтенториальная | 1,744 | 1,068– 2,848 | 0,026* |
| Наличие кисты | 10,174 | 5,766 – 17,952 | <0,001* |

* - влияние фактора статистически значимо ($p < 0,05$)

В соответствии с результатами проведенного анализа, отмечалось статистически значимое увеличение риска развития ПСП при возрасте старше

11 лет – в 1,79 раза ($p=0,021$), при субтенториальной локализации – в 1,74 раза ($p=0,026$) и при наличии кисты в опухоли – в 10,17 раза ($p<0,001$).

В таблице 28 отражено изменение степени риска развития ПСП (от низкого до высокого) в зависимости от сочетания различных факторов во времени.

Таблица 28 - Риск развития ПСП в % у пациентов с ПА в зависимости от сочетания факторов риска и времени наблюдения

| N факто-ров | Фактор риска | Отн. риск | Время наблюдения, мес. | | | | |
|-------------|------------------------------|-----------|------------------------|-------|-------|-------|--------|
| | | | 3 | 6 | 9 | 12 | 48 |
| 0 | - | | 0,5 | 1,7 | 2,0 | 3,0 | 3,9 |
| 1 | Локализация субтенториальная | 1,74 | 0,87 | 2,96 | 3,48 | 5,22 | 6,79 |
| | Возраст >11 лет | 1,79 | 0,89 | 3,04 | 3,58 | 5,37 | 6,98 |
| | Наличие кисты | 10,17 | 5,08 | 17,29 | 20,34 | 30,51 | 39,66 |
| 2 | Возраст+Локализация | 3,11 | 1,55 | 5,28 | 6,22 | 9,33 | 12,13 |
| | Возраст+Киста | 18,20 | 9,10 | 30,94 | 36,40 | 54,60 | 70,98 |
| | Локализация+Киста | 17,76 | 8,80 | 30,19 | 35,52 | 53,28 | 69,26 |
| 3 | Возраст+Киста+Локализация | 31,76 | 15,88 | 53,99 | 63,52 | 95,28 | 100,00 |

Наличие кисты в опухоли приводит к развитию повышенного риска (более 30%) развития ПСП через 12 и более месяцев. При сочетании кисты в опухоли с любым другим фактором, повышенный риск развития ПСП возникает через 6 и более месяцев, а с 12 месяца – риск становится высоким (более 50%). При наличии всех 3-х факторов, риск развития ПСП становится высоким (54%) уже через 6 месяцев после ЛТ, через 12 месяцев – 95,2%, а через 48 месяцев – 100%.

Таким образом, в разработанной модели рассчитан не только базовый риск сочетания наиболее значимых прогностических факторов, но и риск развития ПСП во времени. Это позволяет с высокой точностью и достоверностью оценить возможный риск появления ПСП (в %) после лучевого лечения в различные сроки катамнестического наблюдения.

5.9 Время возникновения ПСП и рецидива опухоли

С учетом полученных данных в Главах 4 и 5, проведено сопоставление сроков и частоты возникновения псевдопрогрессии и рецидива заболевания (Рисунок 115).

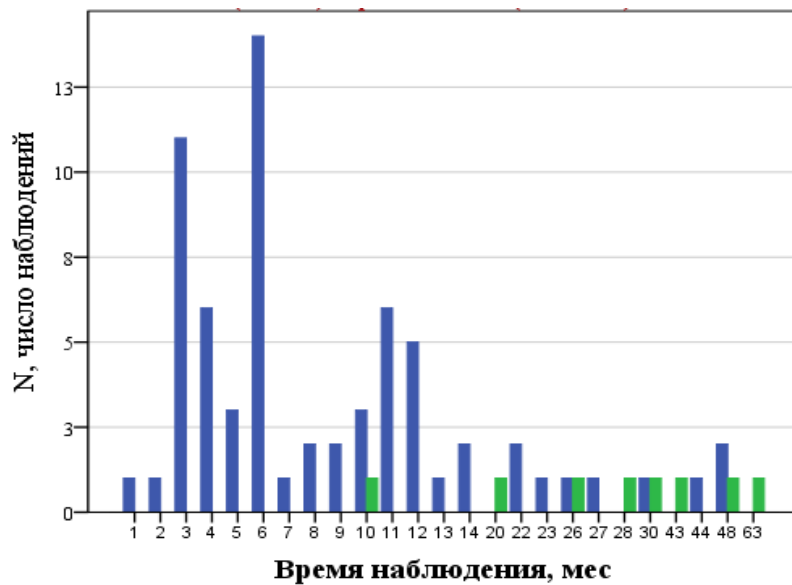


Рисунок 115 - Гистограмма сопоставления сроков и частоты возникновения ПСП (синие столбцы) и рецидива заболевания (зеленые столбцы)

На рисунке 115 можно отметить, что большинство ПСП происходят в первые 12 месяцев после курса ЛТ и не позднее 48 месяцев, медиана развития ПСП – 6 месяцев. Рецидивы (за исключением 1 пациента с появившимся метастазом на 10 месяце после ЛТ) происходят через 2 года и более после курса ЛТ – медиана развития рецидива - 29 месяцев.

Всего на 67 псевдопрогрессий пришлось 4 локальных рецидива. Следовательно, при проведении дифференциальной диагностики между ПСП и рецидивом в независимости от времени его возникновения, шансы возникновения псевдопрогрессии при появлении локальных изменений в опухоли в 16,75 раз выше, чем шансы верифицировать истинный рецидив опухоли (ОШ=16,75; 95%ДИ:6-46,5).

Кривая Каплана-Мейера подтверждает наличие статистически значимого различия во времени возникновения ПСП и рецидива: 5БРВ 96,6% против 5БПВ 80,5%, $p < 0,001$ (Рисунок 116).

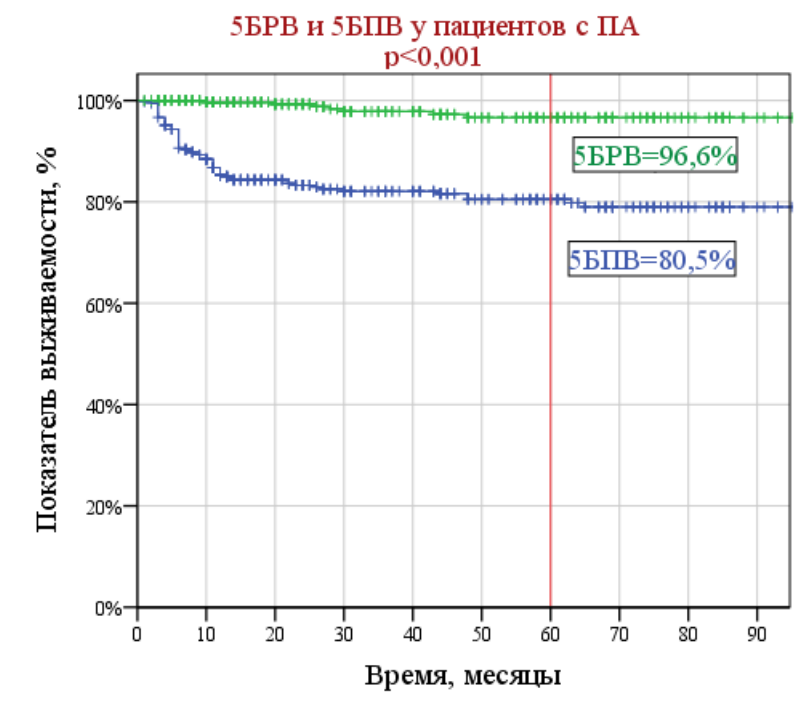


Рисунок 116 - 5БРВ и 5 БПВ у пациентов с ПА, $p < 0,001$

5.10 Критерии отличия ПСП от рецидива опухоли

С учетом полученных результатов, сформулированы основные критерии отличия ПСП от локального рецидива:

1. ПСП чаще всего развивается за счет кисты, на фоне регресса сОлидного компонента, либо его временного увеличения на фоне усиления отека и накопления контрастного вещества. Рецидив сопровождается ростом сОлидного компонента за счет роста и деления клеток, редко с кистой.
2. В большинстве случаев у пациентов с ПСП происходит обратное развитие опухоли при дальнейшем наблюдении (в среднем через 19 месяцев после курса ЛТ). Рецидив всегда сопровождается дальнейшим ростом опухоли и ухудшением состояния пациента.

3. ПСП достоверно чаще возникает у пациентов с наличием кистозного компонента (т.е. дегенеративно-дистрофических изменений) в анамнезе, у пациентов с рецидивом такой связи не обнаружено.
4. ПСП чаще всего развивается во всем объеме опухоли. Рецидив чаще возникает в каком-либо участке опухоли.
5. ПСП не связана с фактом наличия рецидива опухоли в анамнезе. Рецидивы чаще возникают у пациентов с рецидивами, чем у первичных пациентов.
6. Временной фактор: медиана времени возникновения ПСП после лучевого лечения – 6 месяцев. Медиана времени развития рецидива после лучевого лечения – 29 месяцев.
7. ПСП чаще возникала при использовании высоких доз и при радиохирургии. У пациентов с рецидивами такой связи не обнаружено.
8. Гистологическое исследование пациентов с удаленной ПСП показывает существенно меньшее количество клеточных элементов в поле зрения (в 3-4 раза), в сравнении с гистологическим исследованием опухоли перед лучевой терапией.
9. У пациентов с частично удаленной ПСП или опорожнением кисты, несмотря на отсутствие дальнейшего противоопухолевого лечения, повторного рецидива опухоли не наблюдается. Наоборот, происходит уменьшение объема остаточной опухоли вплоть до полного ее регресса.
10. Всего на 67 псевдопрогрессий пришлось 4 локальных рецидива. Следовательно, при проведении дифференциальной диагностики между ПСП и рецидивом в независимости от времени его возникновения, шансы возникновения псевдопрогрессии при появлении локальных изменений в опухоли в 16,75 раз выше, чем шансы верифицировать истинный рецидив опухоли (ОШ=16,75; 95%ДИ:6-46,5).

5.11 Классификация псевдопрогрессии

На основании полученных результатов, предложена следующая классификация ПСП:

А. В зависимости от структуры ПСП:

1. Преимущественно кистозная.
2. Преимущественно солидная.

Б. В зависимости от времени развития ПСП:

1. Ранняя (до 12 месяцев после ЛТ).
2. Поздняя (через 12 месяцев после ЛТ).

В. В зависимости от клинических проявлений ПСП:

1. Бессимптомная (не сопровождается клиническим ухудшением, либо ухудшении незначительное и полностью регрессирует на фоне приема противоопухолевой терапии).
2. Симптоматическая (сопровождается появлением или нарастанием очаговой или общемозговой симптоматики).

Г. По течению:

1. Завершенная (на 2-х последовательных МРТ с разницей 3 месяца нет признаков дальнейшего уменьшения остаточной опухоли).
2. Незавершенная (на 2-х последовательных МРТ с разницей 3 месяца продолжается уменьшение объема остаточной опухоли).

5.12 Резюме

В настоящей главе осуществлен анализ результатов стереотаксического облучения с точки зрения развития феномена псевдопрогрессии. Проведено описание псевдопрогрессии. Дано ей определение. Разработана классификация псевдопрогрессии в зависимости от сроков ее возникновения, клинико-рентгенологических проявлений и течения. Выявлены факторы риска развития псевдопрогрессии. Построена многофакторная модель

пропорциональных рисков развития псевдопрогрессии. Определены критерии отличия псевдопрогрессии от рецидива опухоли.

ГЛАВА 6

РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ. ЛОКАЛИЗАЦИЯ

Детальный анализ пациентов с событиями (рецидивами, метастазами, псевдопрогрессиями, некрозом, кровоизлиянием) проведен и обобщен в предшествующих главах. В настоящей главе проводится оценка динамики клинического состояния у пациентов в зависимости от локализации опухоли и динамика ее опухоли на проводимое лечение по данным МРТ.

6.1 Анализ результатов лечения пациентов с опухолями ствола головного мозга

Из 133 пациентов (32,4%) с опухолями ствола ГМ, катамнезу был доступен 131 пациент (98,5%). Медиана наблюдения составила 53 месяца (1-162). 5 БСВ для пациентов с опухолями ствола ГМ составила 74% (Рисунок 117).

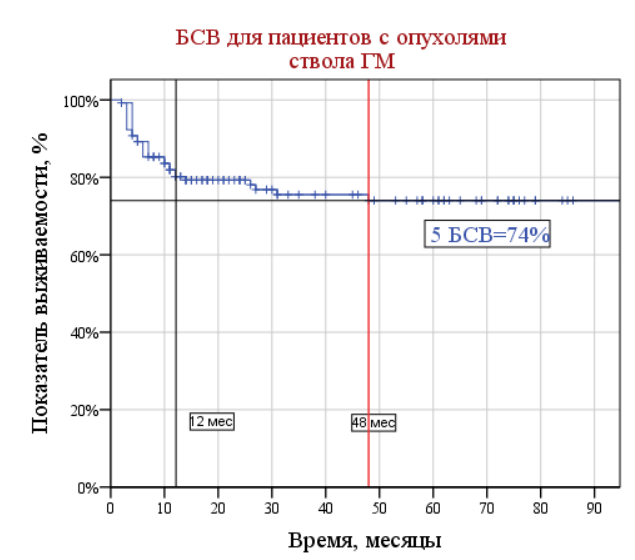


Рисунок 117 - БСВ у пациентов с опухолями ствола ГМ

У 28 пациентов (21,4%) отмечалось развитие псевдопрогрессии, в связи с чем, 8 пациентов (28,6% от ПСП) были повторно оперированы (см. Главу 5).

У 1 (0,8%) – рецидив (метастаз). Локальной прогрессии после проведенного лучевого лечения не зарегистрировано. Скончался 1 пациент (см. Главы 4 и 5).

У большинства пациентов отмечена стабилизация заболевания: полный ответ опухоли – отсутствие опухоли на МРТ – отмечено у 19 пациентов (14,5%), частичный ответ – уменьшение объема на 10 и более % - у 83 пациентов (62,6%), стабилизация – отсутствие явной динамики остаточной опухоли - у 23 пациентов (17,6%), прогрессия (мтс) у 1 пациента (0,75%). На момент завершения катамнестического обследования (25.2.2019), у 5 пациентов (3,8%) сохранялась незавершенная псевдопрогрессия (Рисунок 118).

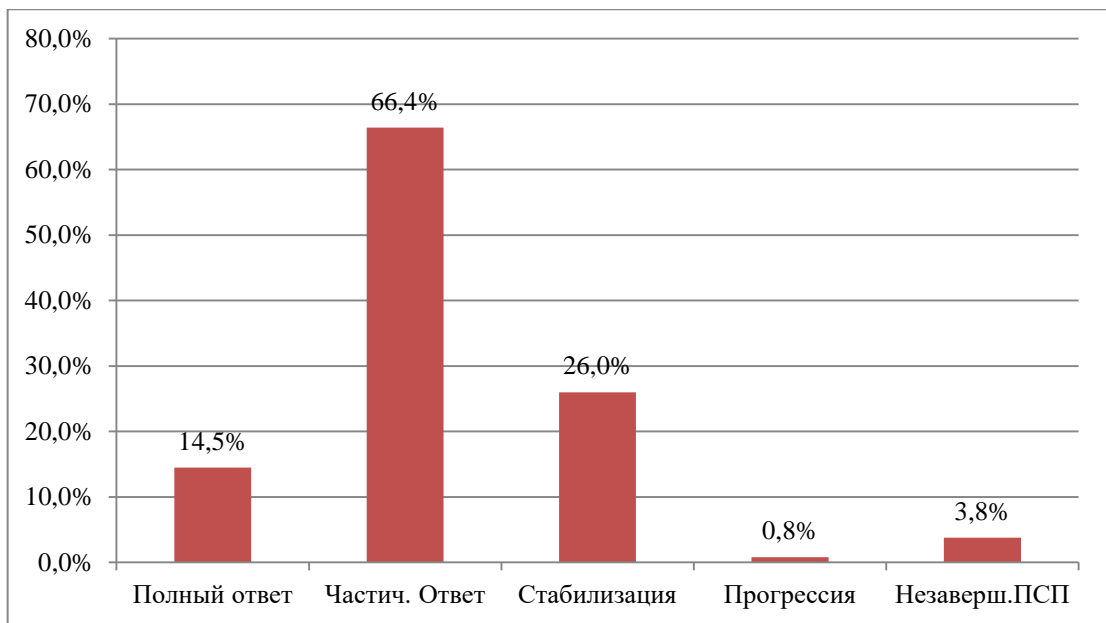


Рисунок 118 - Частота ответа опухоли ствола на лучевую терапию, в %

Как правило, изменениям на МРТ соответствовали клинические проявления (Рисунок 119). Можно отметить уменьшение выраженности практически всех симптомов поражения ствола головного мозга после ЛТ.

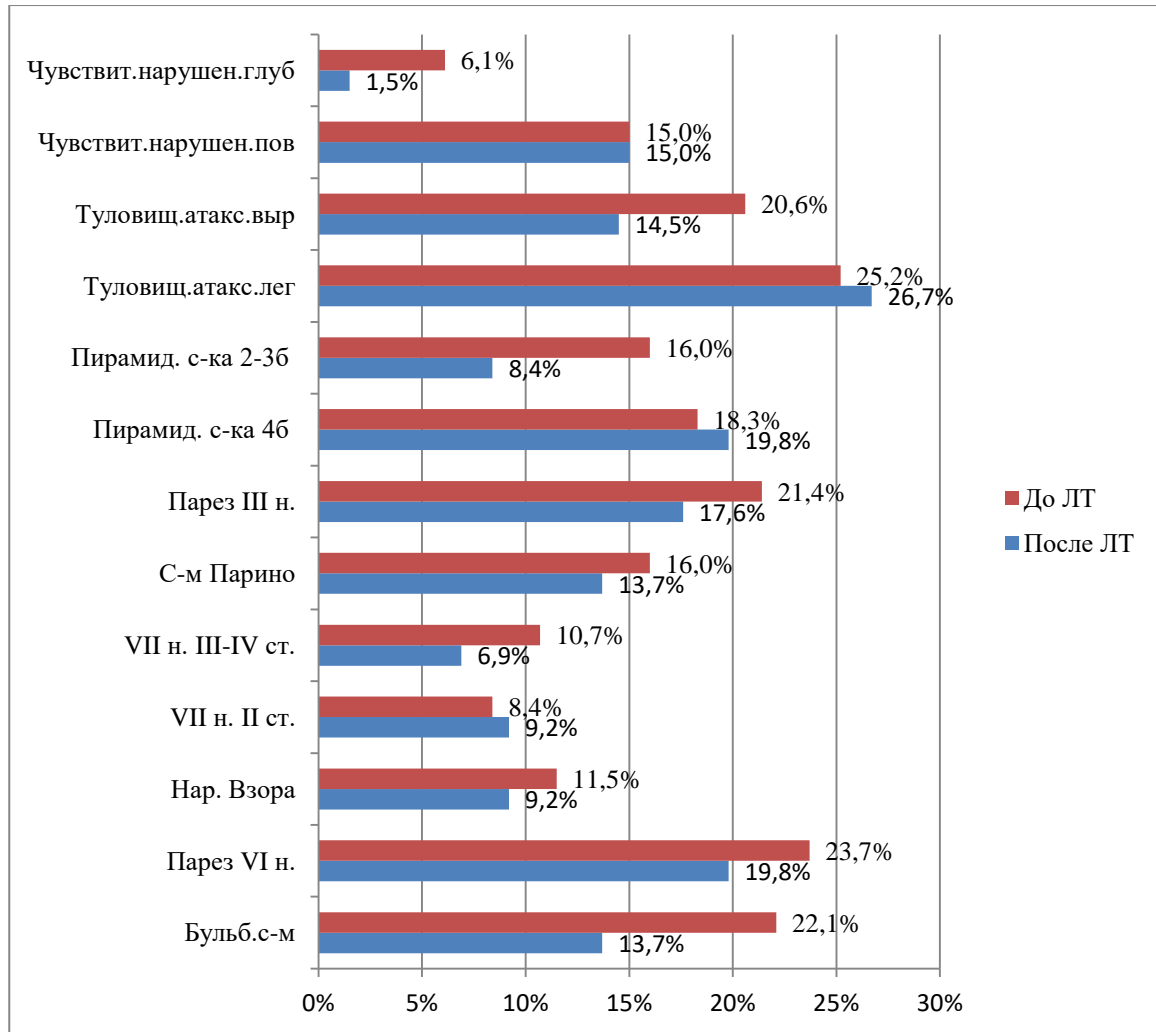


Рисунок 119 - Динамика клинических симптомов у пациентов с опухолями ствола ГМ до и после курса ЛТ, в %

Некоторое нарастание симптомов легкой степени выраженности (туловищной атаксии, пирамидной с-ки 4б, парез VII н. 2 степени по Хаус-Бракману), обусловлено переходом части пациентов из группы «с более выраженными симптомами» в группу «с менее выраженными симптомами», по причине их частичного регресса.

У большинства пациентов с опухолями ствола ГМ можно отметить улучшение общего состояния, что в сочетании с частичным регрессом клинических проявлений, привело к улучшению качества жизни и позволило перевести их в другую группу по шкале Карновского (Рисунок 120).

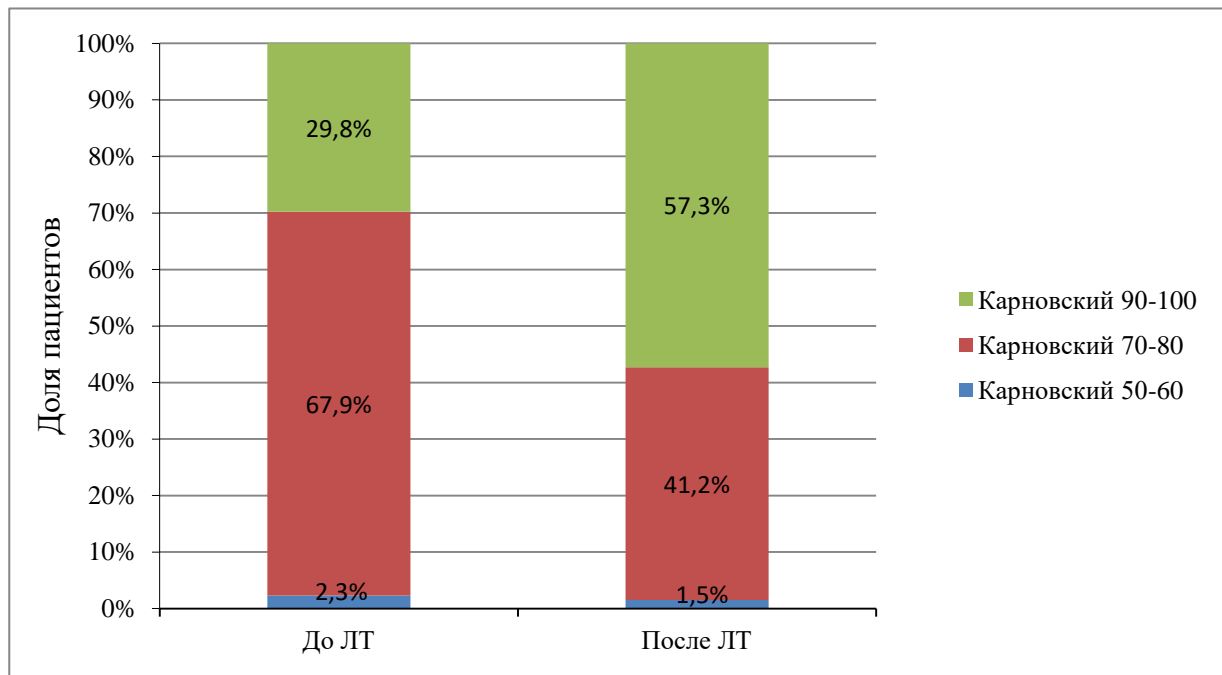


Рисунок 120 - Динамика состояния пациентов по шкале Карновского

Отмечено существенное уменьшение количества пациентов с четкими симптомами и ограничением трудовой деятельности (с 67,9% до 41,2%) и переход их в группу пациентов с минимальными симптомами или без них (увеличение с 29,8% до 57,3%). Изменения частоты оценок по шкале Карновского были статистически значимы ($p < 0,001$, тест МакНемара).

Таким образом, в результате стереотаксического облучения пациентов с опухолями ствола, контроль за ростом опухоли был достигнут практически у всех пациентов (99,2%), из них 59 пациентов (45%) проходили лучевое лечение по поводу рецидива заболевания. Псевдопрогрессия, возникшая у 28 пациентов (21,4%), в большинстве случаев спонтанно регрессировала. Только у 8 пациентов с псевдопрогрессией (28,6% от ПСП) проведено повторное хирургическое лечение, которое способствовало регрессу имеющегося клинического ухудшения. Улучшение общего состояния, частичный или полный регресс имеющихся симптомов (почти у 30% пациентов), на фоне полного или частичного ответа опухоли на лучевое лечение, способствовало улучшению качества жизни данных пациентов.

6.2 Анализ результатов лечения пациентов с опухолями мозжечка

Из 44 пациентов (9,8%) с опухолями мозжечка, катамнезу были доступны 40 пациент (90,9%). Медиана наблюдения составила 57 месяцев (4-145). 5 БСВ для пациентов с опухолями мозжечка составила 71% (Рисунок 121).

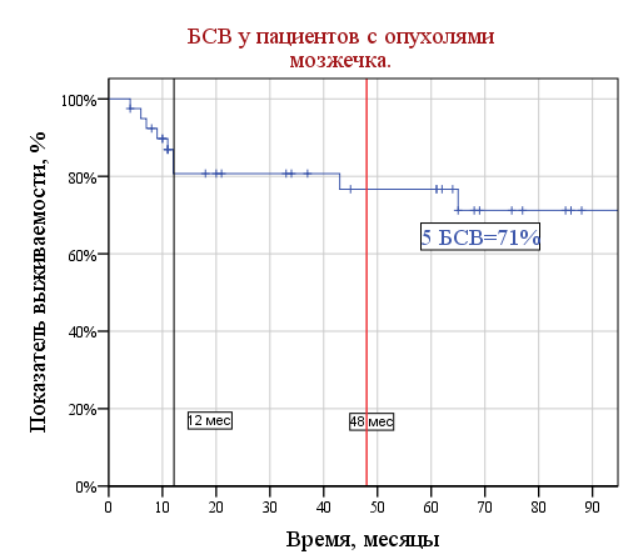


Рисунок 121 - БСВ у пациентов с опухолями мозжечка. 5 БСВ = 71%

У 7-и пациентов (17,5%) отмечалось развитие псевдопрогрессии, в связи с чем, 2-е пациентов (28,5% от ПСП) были повторно оперированы (см. Главу 6). У 1 (2,3%) возник рецидив (см. Главу 5). На момент завершения катамнестического осмотра (25.2.2019) все пациенты живы. У большинства пациентов отмечена стабилизация заболевания (у 39 или 97,5%): полный ответ опухоли – отсутствие опухоли на МРТ – отмечено у 3 пациентов (7,5%), частичный ответ – уменьшение объема на 10 и более % - у 24 пациентов (60%), стабилизация – отсутствие явной динамики остаточной опухоли - у 12 пациентов (30%), прогрессия у 1 пациента (2,5%) (Рисунок 122).

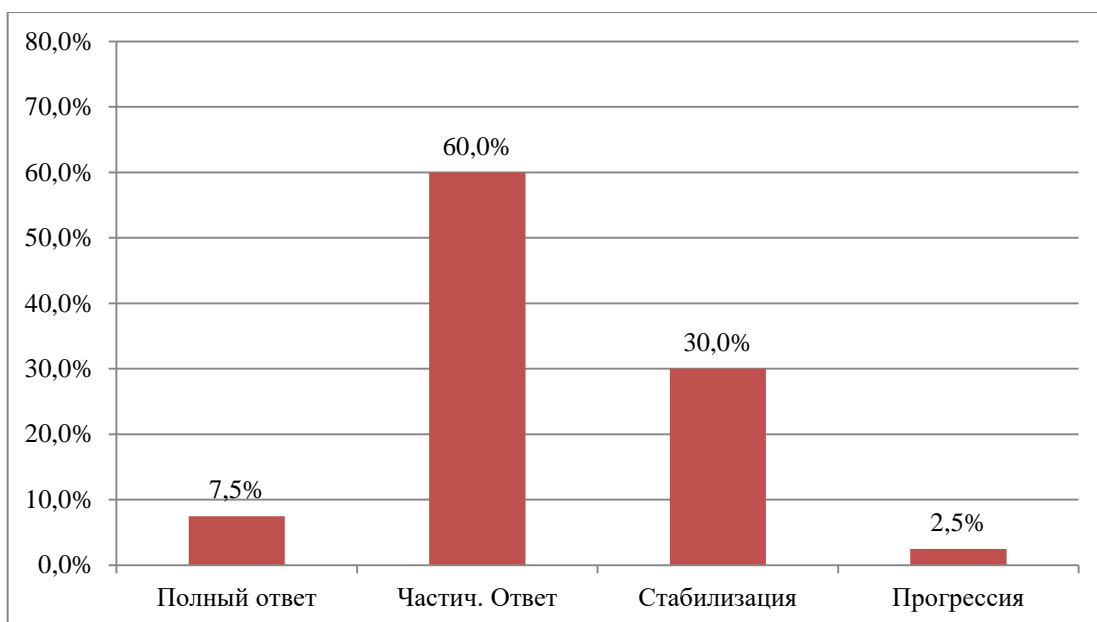


Рисунок 122 - Частота ответа опухоли на лучевую терапию, в %

Динамика клинических проявлений поражения мозжечка до и после курса ЛТ представлена на рисунке 123.

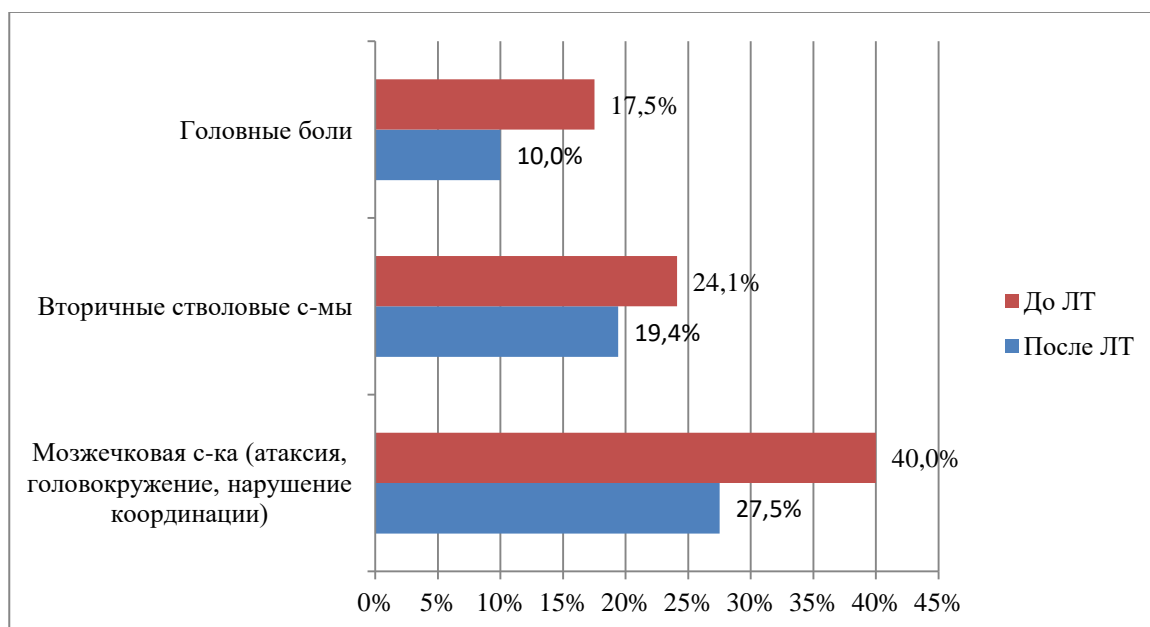


Рисунок 123 - Динамика клинических симптомов у пациентов с опухолями мозжечка до и после курса ЛТ, в %

На диаграмме (Рисунок 123) можно отметить уменьшение выраженности имеющихся симптомов поражения мозжечка после ЛТ. Так, частота мозжечковой симптоматики снизилась с 40% до 27,5% ($p=0,024$, тест МакНемара).

У большинства пациентов с опухолями мозжечка на фоне частичного регресса имеющихся симптомов, отмечено улучшение общего состояния: количество пациентов с минимальными симптомами или без них (90-100б) увеличилось с 25% до 57,5%. Изменения частоты оценок по шкале Карновского были статистически значимы ($p<0,001$, тест МакНемара). На рисунке 124 представлена динамика состояния, оцененная по шкале Карновского.

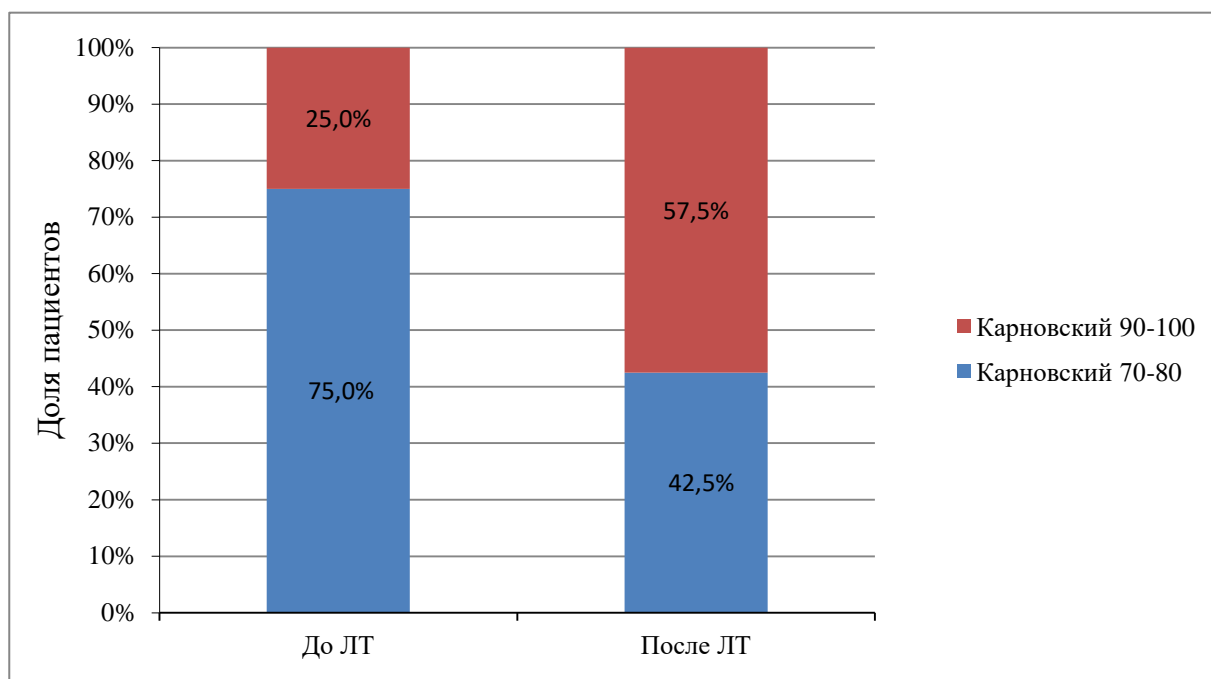


Рисунок 124 - Динамика состояния пациентов по шкале Карновского

В результате стереотаксического облучения пациентов с опухолями мозжечка, контроль за ростом опухоли был достигнут практически у всех пациентов (97,5%), при том, что 25 пациентов (62,5%) проходили лучевое лечение по поводу рецидива заболевания. Псевдопрогрессия, возникшая у 7 пациентов (17,5%), только у 2-х пациентов (28,5% от ПСП), ввиду

клинического ухудшения, потребовала проведения хирургического лечения.

6.3 Анализ результатов лечения пациентов с опухолями подкорковых узлов

Из 56 пациентов (13,7%) с опухолями подкорковых узлов, катамнезу был доступен 50 пациент (87,7%). Медиана наблюдения составила 43 месяца (1-134). 5 БСВ для пациентов с ОПУ составила 68% (Рисунок 125).

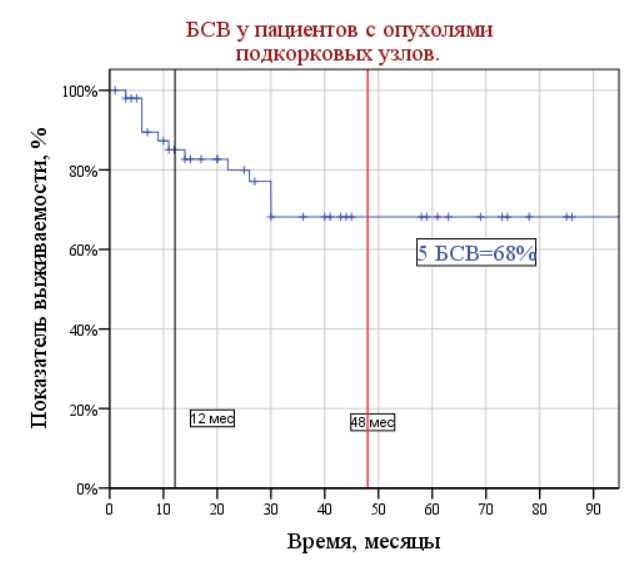


Рисунок 125 - БСВ у пациентов с опухолями подкорковых узлов

У 11 пациентов (19,6%) отмечалось развитие псевдопрогрессии, в связи с чем, 5 пациентов (45,5% от ПСП) были повторно оперированы (см. Главу 5). На момент завершения катамнестического осмотра, все пациенты живы. Рецидивов не выявлено.

У большинства пациентов отмечена стабилизация заболевания: полный ответ опухоли – отсутствие опухоли на МРТ – отмечено у 3 пациентов (6%), частичный ответ – уменьшение объема на 10 и более % - у 27 пациентов (54%), стабилизация – отсутствие явной динамики остаточной опухоли - у 17 пациентов (34%). На момент завершения катамнестического обследования

(25.2.2019), у 3 пациентов (6%) сохранялась незавершенная псевдопрогрессия (Рисунок 126).

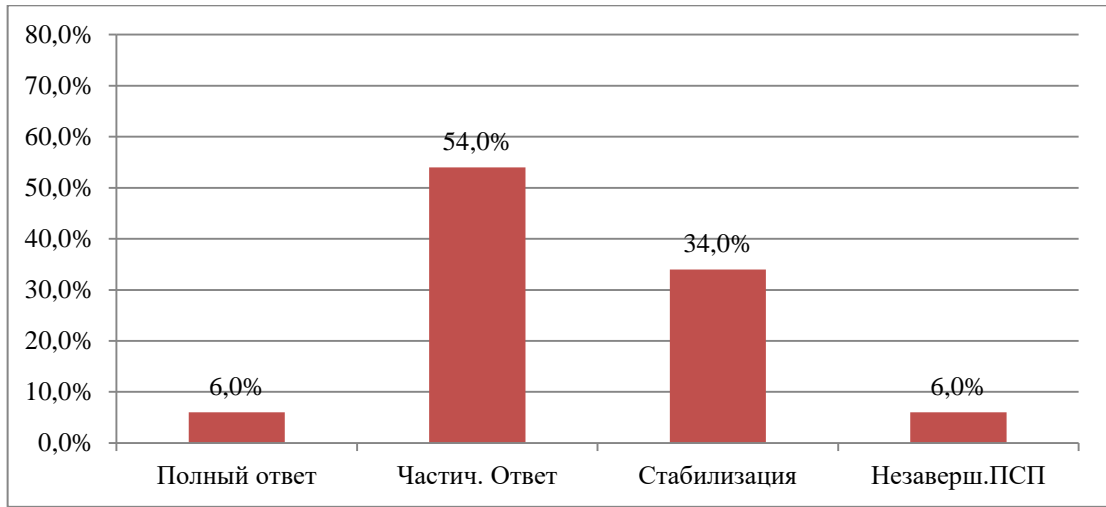


Рисунок 126 - Частота ответа опухоли на лучевую терапию, в %
Динамика клинических проявлений представлена на рисунке 127.

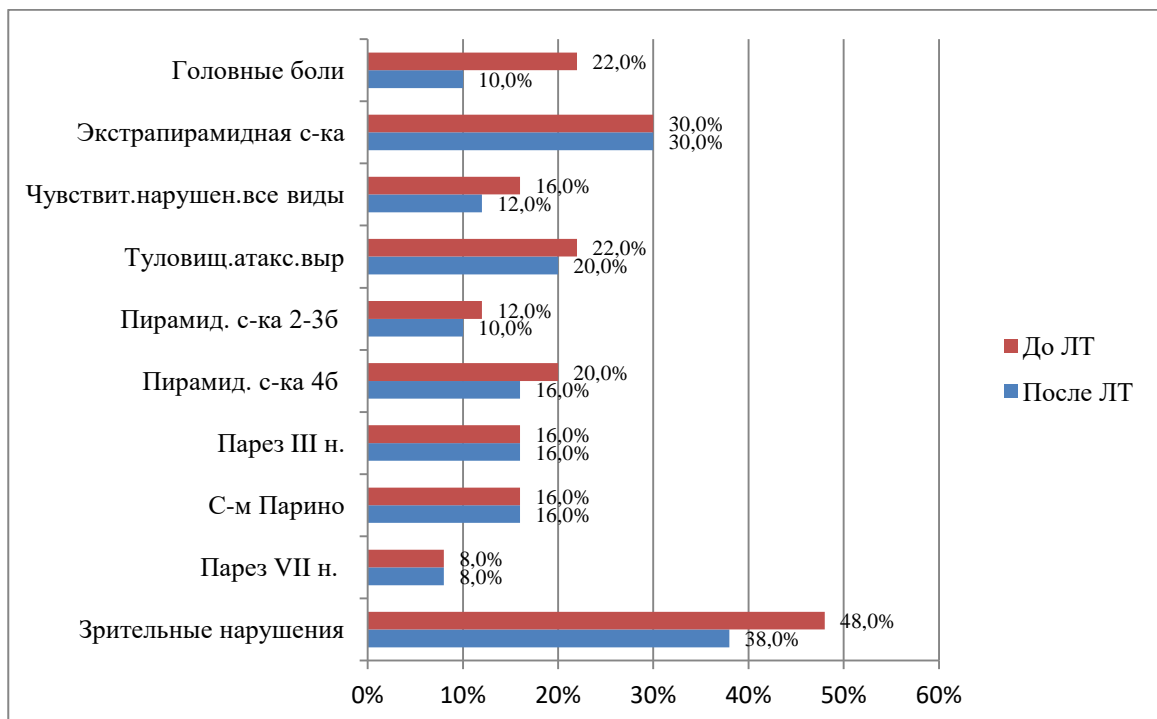
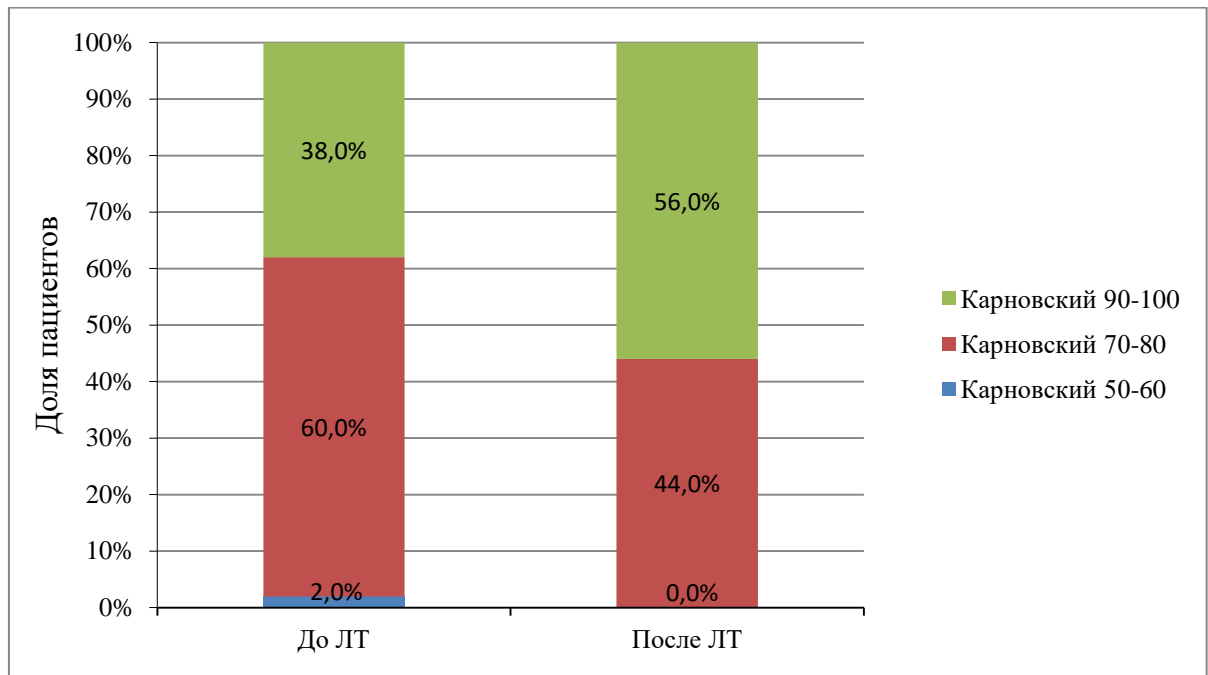


Рисунок 127 - Динамика клинических симптомов у пациентов с опухолями подчорковых узлов до и после курса ЛТ, в %

На диаграмме (Рисунок 127) можно отметить уменьшение выраженности ряда симптомов после ЛТ.

Почти у 20% пациентов с опухолями подкорковых узлов произошло улучшение общего состояния. Динамика состояния по шкале Карновского представлена на рисунке 128.



Рисунке 128 - Динамика состояния пациентов по шкале Карновского

После курса ЛТ отмечено уменьшение количества пациентов с четкими симптомами и ограничением трудовой деятельности (с 60% до 44%) и переход их в группу пациентов с минимальными симптомами или без них (увеличение с 38% до 56%) (Рисунок 128). Изменения частоты оценок по шкале Карновского были статистически значимы ($p=0,003$, тест МакНемара).

Таким образом, в результате стереотаксического облучения пациентов с ОПУ, контроль за ростом опухоли был достигнут у всех пациентов (100%), при том, что 12 пациентов (24%) проходили лучевое лечение по поводу рецидива заболевания. Псевдопрогрессия, возникшая у 11 пациентов (19,6%), у 6 пациентов (54,5%) спонтанно регрессировала. У 5 пациентов с

псевдопрогрессией (45,5% от ПСП), проведено повторное хирургическое лечение. У 3 пациентов (6%) сохраняется незавершенная ПСП.

6.4 Анализ результатов лечения пациентов с опухолями переднего зрительного пути

Из 152 пациентов (37,1%) с опухолями зрительных путей (ЗП), катамнезу был доступен 147 пациентов (96,1%). Медиана наблюдения составила 41 месяц (4-135). 5 БСВ для пациентов с опухолями ЗП составила 83,5% (Рисунок 129).

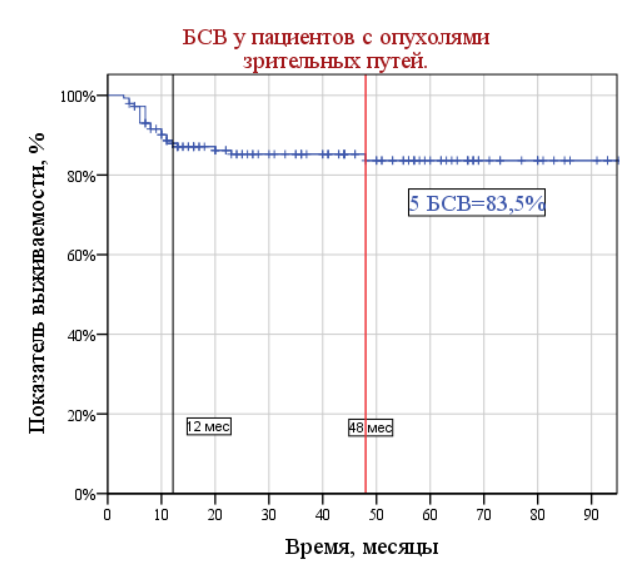


Рисунок 129 - БСВ у пациентов с опухолями зрительных путей

У 18 пациентов (11,8%) отмечалось развитие псевдопрогрессии, в связи с чем, 10 пациентов (55,5% от ПСП) были повторно оперированы (см. Главу 6). У 3 (2%) – отмечено появление рецидива, еще у 3 (2%) – интракраниальных метастазов. Скончалось 3 пациента (2%) (см. Главы 5 и 6).

На рисунке 130 представлена диаграмма с распределением пациентов, доступных катамнезу с опухолями ЗП по локализации: зрительные нервы – 42 пациентов (28,6%): правого нерва – 18, левого – 24; хиазма и III желудочек – 65 (44,2%), опухоль тракта – 16 пациентов (10,9%), у 24 пациентов (16,3%)

опухоль распространялась на 2 и более области зрительных путей. НФ1 выявлен у 28 пациентов (18,3%).

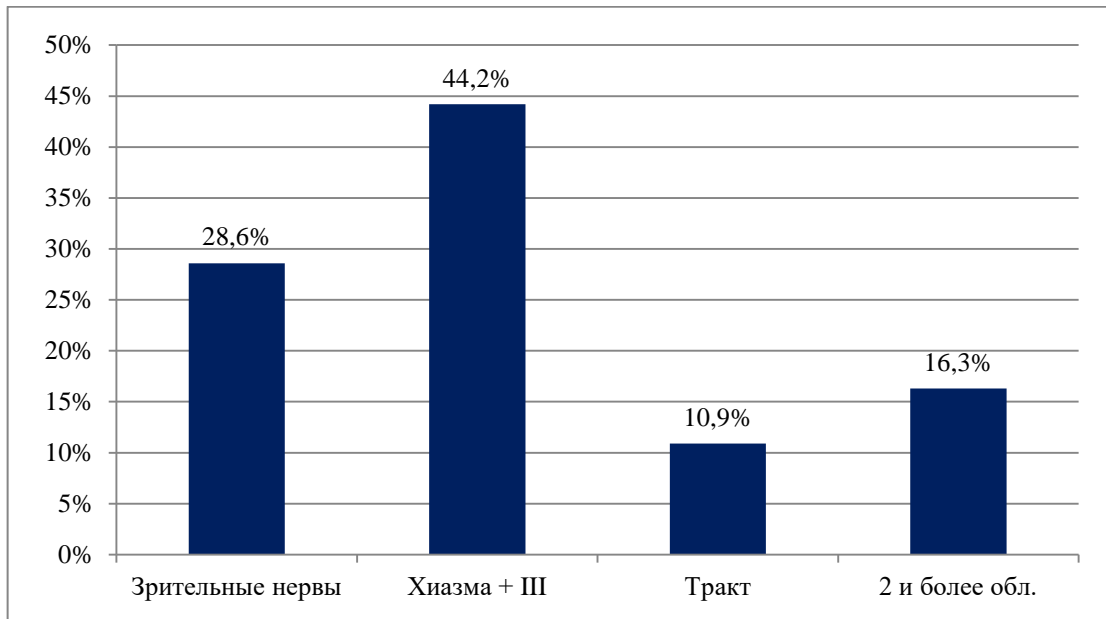


Рисунок 130 - Локализация опухолей зрительных путей, в %

У большинства пациентов после ЛТ отмечена стабилизация заболевания: полный ответ опухоли – отсутствие опухоли на МРТ – отмечено у 8 пациентов (5,4%), частичный ответ – уменьшение объема на 10 и более % - у 97 пациентов (66,7%), стабилизация – отсутствие явной динамики остаточной опухоли - у 33 пациентов (22,4%), прогрессия (локальные рецидивы+мтс) у 6 пациентов (4,1%). На момент завершения катанестического обследования (25.2.2019), у 3 пациентов (2%) сохранялась незавершенная псевдопрогрессия (Рисунок 131).

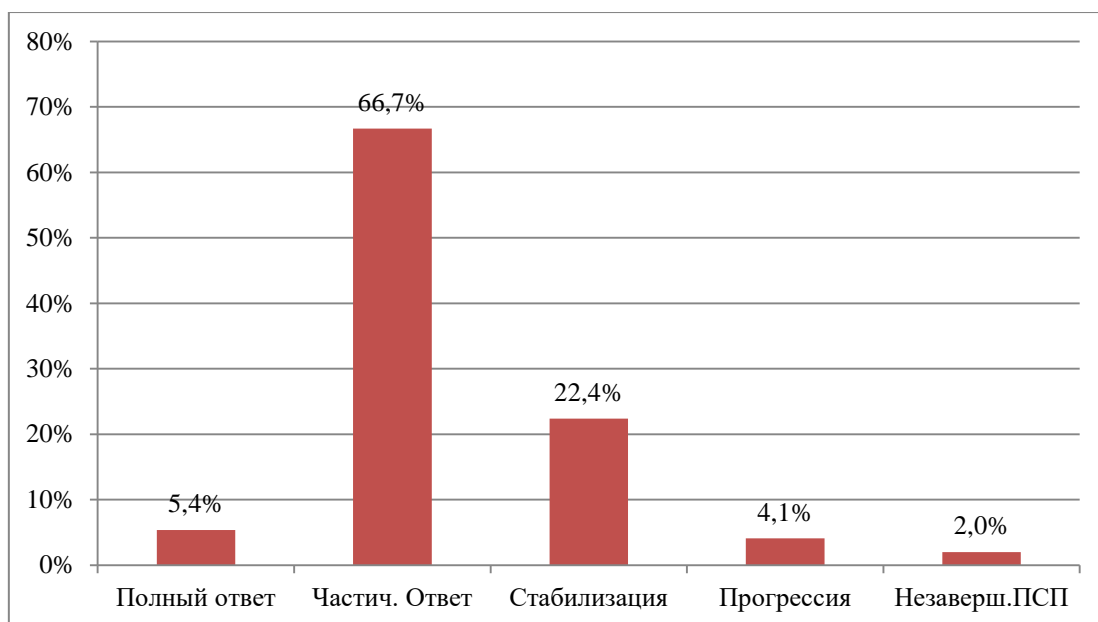


Рисунок 131 - Частота ответа опухолей ЗП на лучевую терапию, в %

Динамика зрительных функций у пациентов с глиомой зрительных нервов (ГЗН)

Динамика зрительных функций оценена в зависимости от стороны поражения. Динамика зрительных функций у пациентов с глиомами правого зрительного нерва (ЗН) отражена на диаграммах (Рисунок 132).

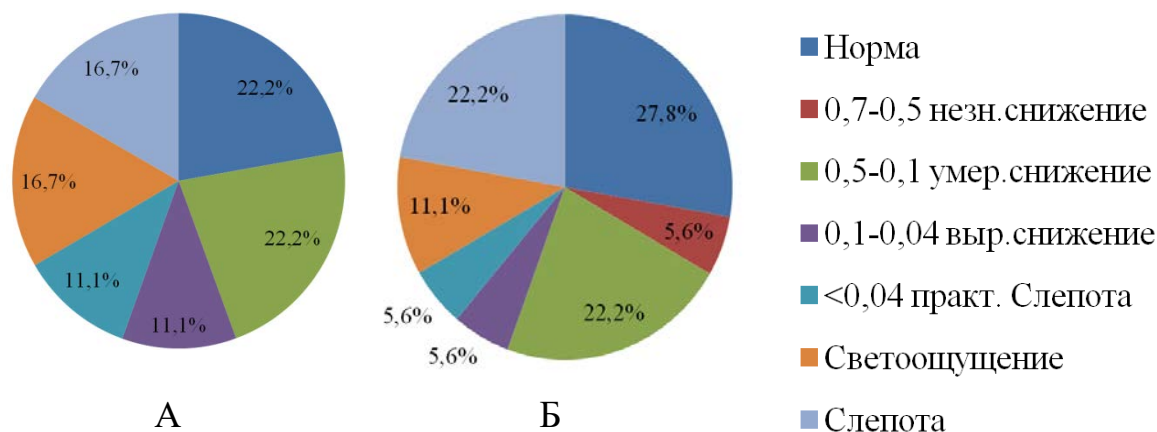


Рисунок 132 - Острота зрения на ОД у пациентов с ГЗН до (А) и после (Б) ЛТ

При анализе диаграмм на рисунке 132, можно отметить, что у 3-х пациентов (16,7%) после ЛТ зрение улучшилось: у 1 пациента (5,6%) от

умеренного снижения до нормы, у 1 пациента (5,6%) от выраженного снижения до незначительного снижения и у 1 пациента (5,6%) от практической слепоты до умеренного снижения. Ухудшение зрения у 1 пациента (5,6%): от светоощущения до слепоты, вероятнее всего, за счет прогрессии атрофии ЗН. У 8 пациентов (44,4%) отмечались признаки начальной атрофии ЗН. У 2 (11,1%) – признаки выраженной атрофии ЗН.

Динамика остроты зрения у пациентов с глиомой левого ЗН представлена на рисунке 133.

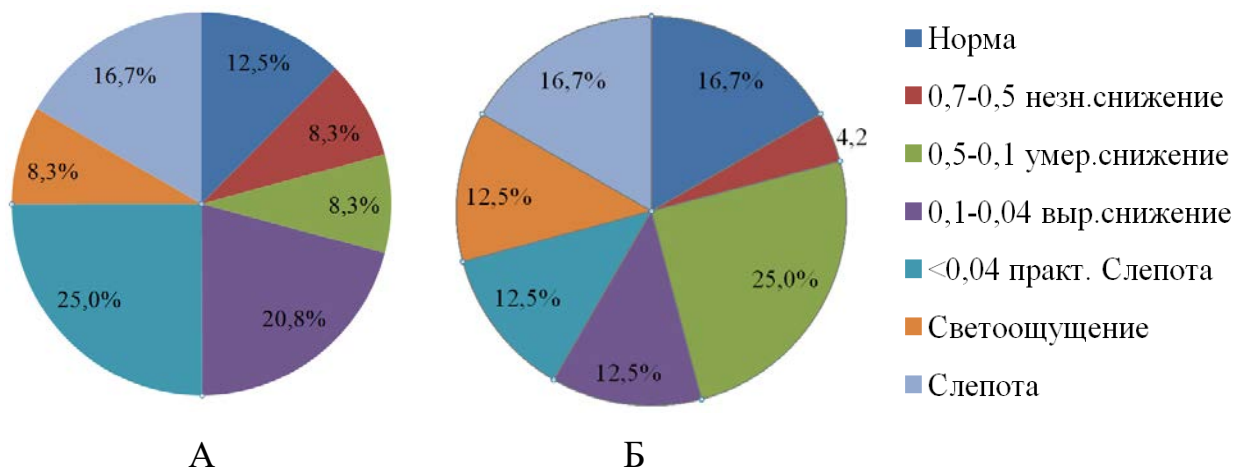


Рисунок 133 - Острота зрения на OS у пациентов с глиомами зрительного нерва до (А) и после (Б) лучевого лечения

При анализе диаграмм на рисунке 133, можно отметить, что у 5 пациентов (20,8%) после ЛТ острота зрения улучшилась: у 1 пациента (5,6%) от незначительного снижения до нормы, у 4 пациента (16,7%) от выраженного снижения и практической слепоты до незначительного снижения. Ухудшение зрения у 1 пациента (5,6%): от светоощущения до слепоты, вероятнее всего, за счет прогрессии атрофии ЗН. У 16 пациентов (66,7%) отмечались признаки начальной атрофии ЗН. У 2 (8,3%) – признаки выраженной атрофии ЗН.

Динамика зрительных функций у пациентов с глиомами хиазмы и III желудочка

На момент начала лучевой терапии зрительные нарушения отмечались у подавляющего большинства пациентов с глиомами хиазмы и III желудочка – 62 (95,4%) из 65.

На рисунках 134 и 135 представлена динамика остроты зрения на правый и левый глаз соответственно до и после курса ЛТ. Поля зрения на рисунке 136.

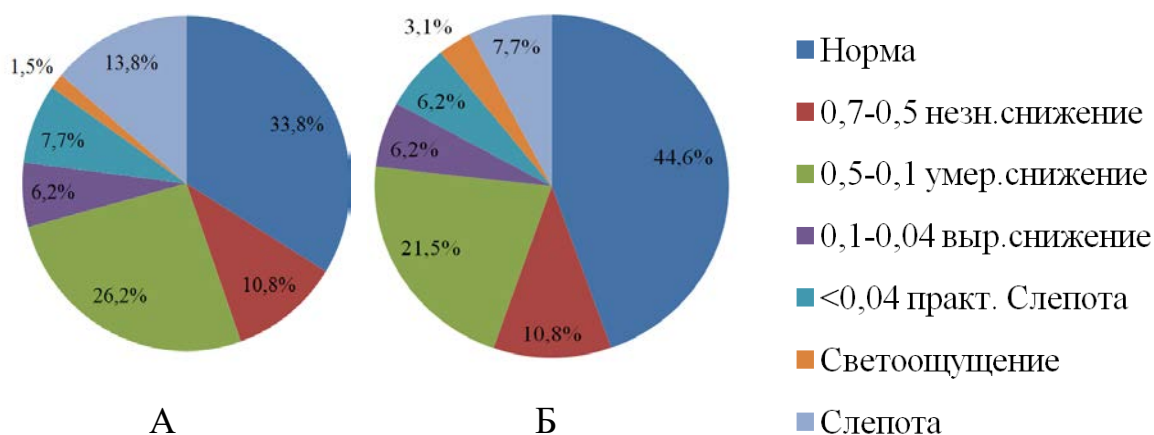


Рисунок 134 - Острота зрения на OD у пациентов с глиомами хиазмы и III желудочка до (А) и после (Б) ЛТ

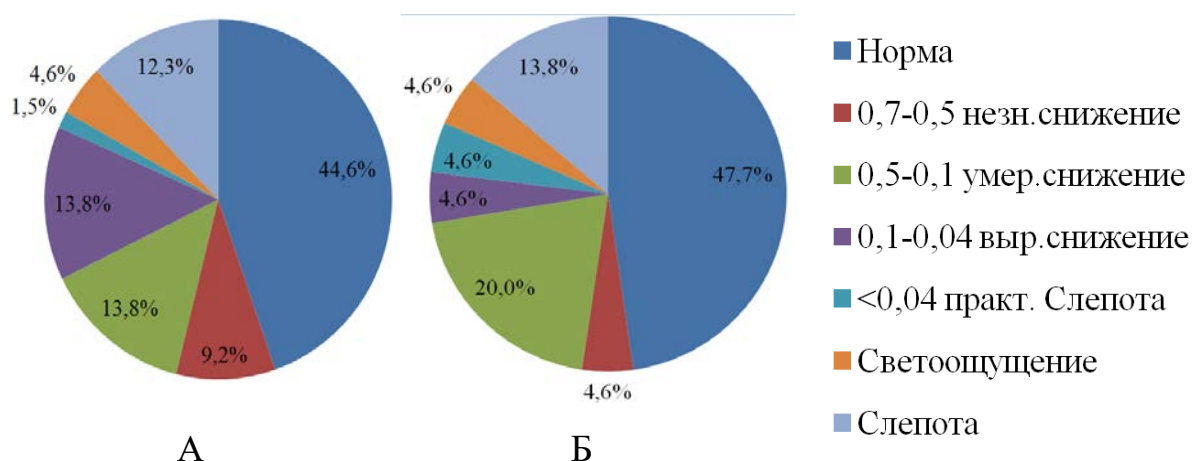


Рисунок 135 - Острота зрения на OS у пациентов с глиомами хиазмы и III желудочка до (А) и после (Б) ЛТ

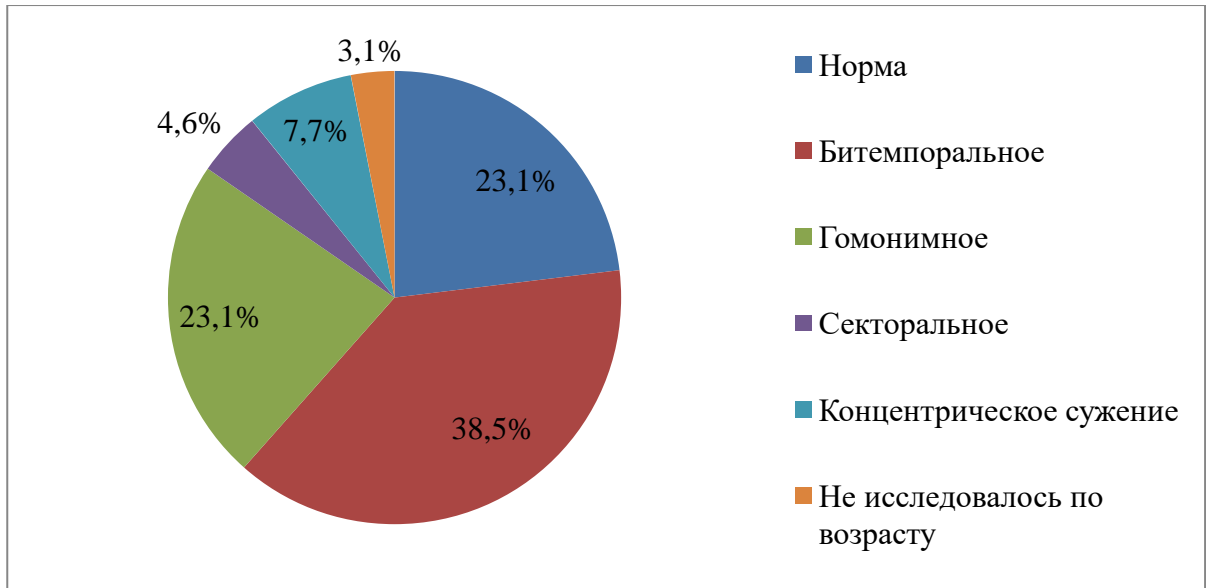


Рисунок 136 - Поля зрения у пациентов с опухолями хиазмы и III желудочка

У пациентов с опухолями переднего зрительного пути до лучевой терапии, при сравнении частоты развития слепоты у первичных пациентов и пациентов, проходивших лучевое лечение по поводу рецидива заболевания, были получены статистически значимые различия ($p=0,006$, X^2). Шансы ухудшения зрения до слепоты у пациентов с рецидивом/продолженным ростом опухоли выше в 3,2 раза (95% ДИ: 1,4-7,5).

Анализ состояния зрительных функций после лучевой терапии показал, что динамики зрительных функций не отмечено среди пациентов с высокими зрительными функциями. Ухудшения зрения среди них также не было отмечено. Глазное дно у этих пациентов было также в пределах нормы, диски зрительных нервов без признаков атрофии.

Также не было отмечено динамики зрительных функций у пациентов с практической слепотой и слепотой, с выраженным атрофическим процессом в зрительных нервах.

Динамика зрительных функций была отмечена на глазах с умеренно выраженными и выраженными зрительными нарушениями. Положительная динамика была отмечена в 17 глазах (13,7%) и касалась, в основном, некоторого повышения остроты зрения. В двух наблюдениях от умеренного

снижения зрения оно восстановилось до нормы (1,0). Следует отметить, что динамики со стороны дефектов поля зрения практически не было (Рисунок 136).

Снижение зрения после лечения отмечено только у двух пациентов (3%): у одного с незначительным снижением остроты зрения до умеренно выраженного, у другого с выраженным снижением остроты зрения до практической слепоты.

Зрительные функции у пациентов с опухолями тракта

У 15 пациентов (93,8%) из 16 с опухолями зрительного тракта выявлялись зрительные нарушения. Перед лечением, снижение остроты зрения на OD от незначительного, до выраженного отмечалось только у 3 пациентов (18,8%), из которых у 1 (6,3%) восстановилось до нормы, еще у 3 – со светоощущением и слепотой (18,8%), зрительные функции были без динамики. Похожая ситуация (без динамики после ЛТ) была на OS: сохранялось снижение зрения от умеренного до выраженного у 4 пациентов (25%), у 3 пациентов (18,8%) от практической слепоты до слепоты.

У большинства пациентов – 11 из 16 или (68,8%) отмечалось нарушение полей зрения до курса ЛТ, с некоторым улучшением у 4 из 11 (36,4%) после курса ЛТ (Рисунок 137).

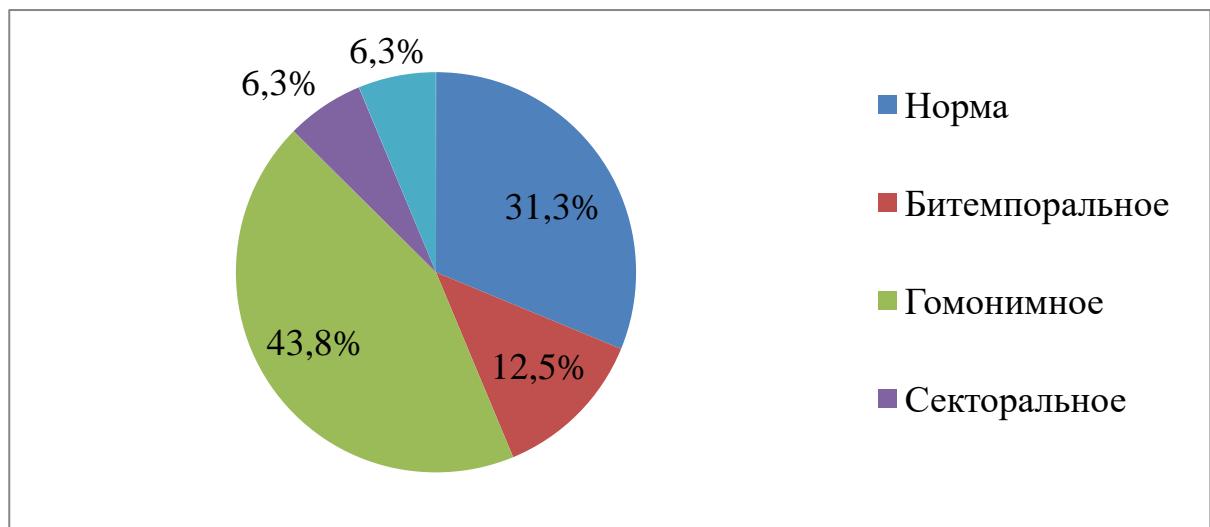


Рисунок 137 - Поля зрения у пациентов с опухолями трактов

Зрительные функции у пациентов с распространением опухоли на 2 и более участка зрительного пути

24 из 25 пациентов (96%) были доступны катамнезу. У данной группы пациентов в 33,3% выявлялся НФ1. Частота встречаемости НФ1 у этой группы пациентов была такая же, как и у пациентов с опухолями ЗН и достоверно чаще, чем у пациентов с опухолями хиазмы и тракта, различия статистически значимы (χ^2 , $p=0,001$). Динамика остроты зрения на OD и OS представлена на рисунках 138 и 139 соответственно.

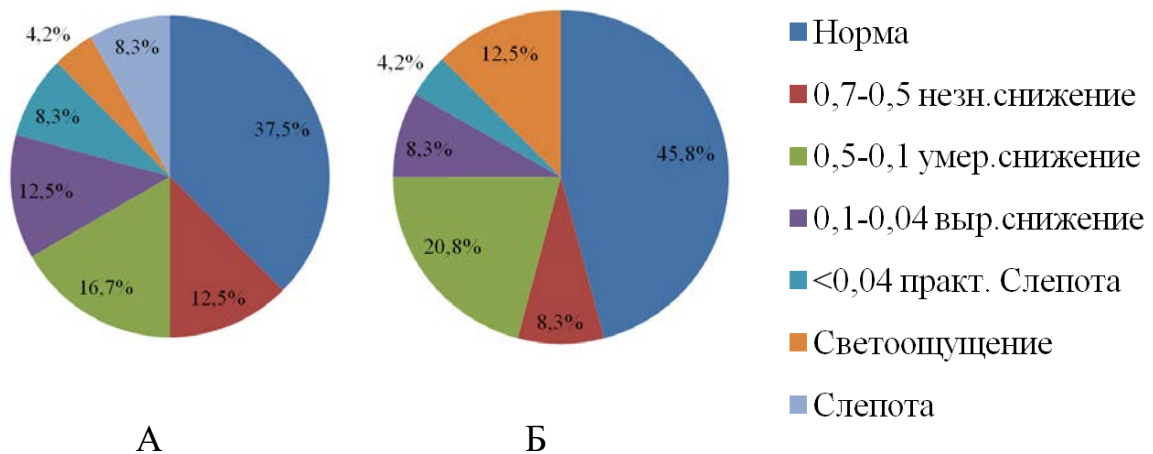


Рисунок 138 - Острота зрения на OD у пациентов с поражением 2-х и более областей зрительного пути до (А) и после (Б) ЛТТ

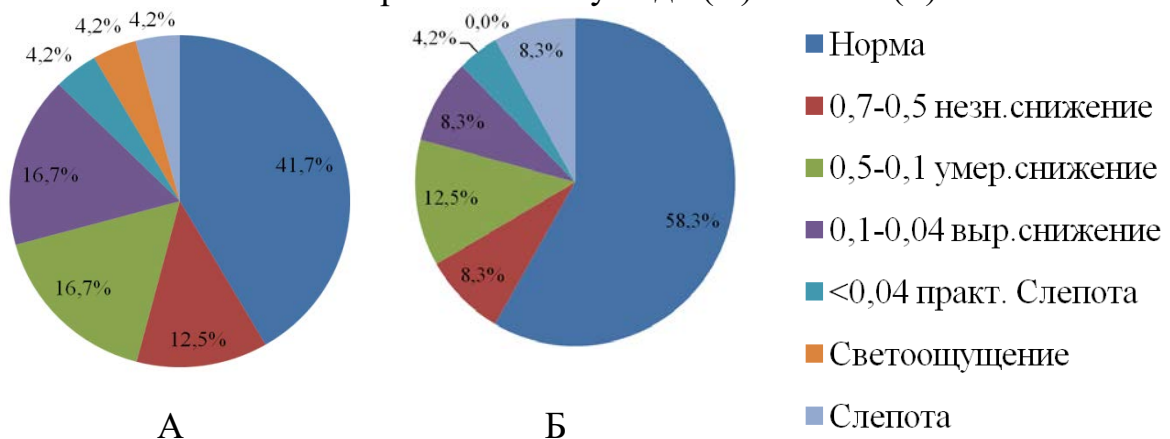


Рисунок 139 - Острота зрения на OS у пациентов с поражением 2-х и более областей зрительного пути до (А) и после (Б) ЛТТ

Анализ динамики остроты зрения у пациентов данной группы показывает общую тенденцию в виде улучшения зрения у части пациентов

(10-15%) с незначительным, умеренным и выраженным снижением зрения, с переходом в более высокую группу, вероятнее всего, за счет уменьшения объема опухоли. У пациентов с практической слепотой и светоощущением чаще происходит дальнейшее ухудшение зрения до слепоты, вероятнее всего, за счет наличия атрофии зрительных нервов (у 12,5%).

Поля зрения после лечения существенно не изменились (Рисунок 140).

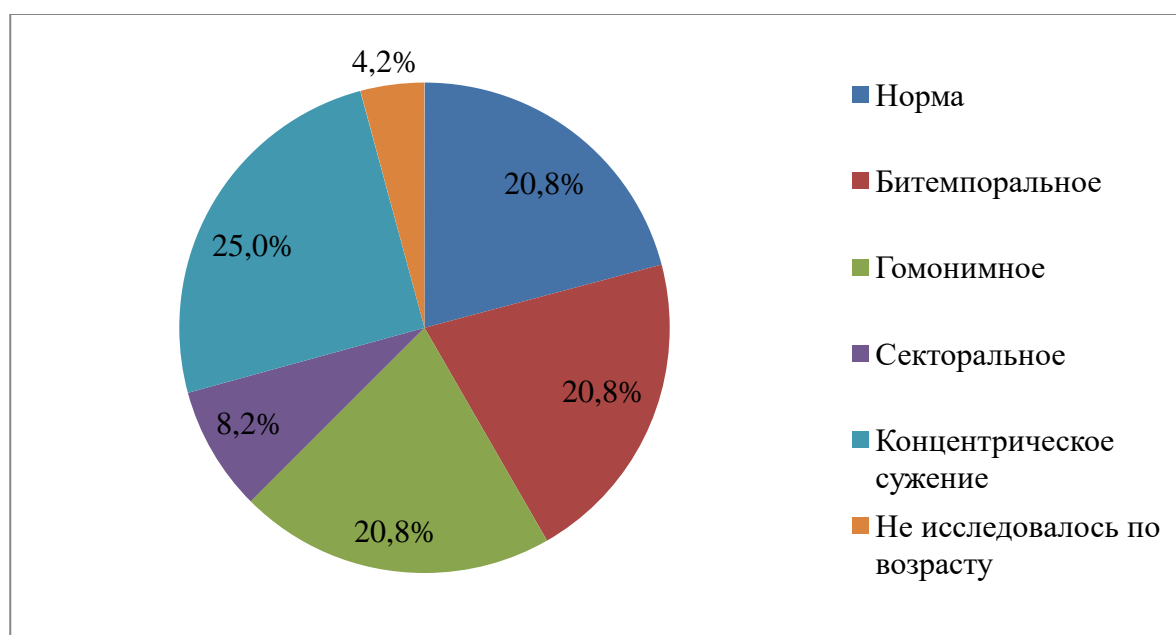


Рисунок 140 - Поля зрения у пациентов с опухолями 2-х и более областей ЗП

Динамика эндокринных функции у пациентов с опухолями, распространяющимися на хиазму и III желудочек

Эндокринные функции были оценены у 60 пациентов (65,9%) из 91 пациента с опухолями хиазмы и III желудочка или распространяющихся на область хиазмы и III желудочка (2 и более областей).

Медиана наблюдения за пациентами составила 40 месяцев (1-119).

Полные данные о состоянии эндокринных функций до и после лучевого лечения, были получены у 42 пациентов (46,7%). У всех пациентов до и после лечения проводилось следующее обследование: измерение роста, веса с расчетом ИМТ, SDS роста, SDS ИМТ, рентген кистей рук с оценкой костного

возраста. Исследовался уровень гормонов (ТТГ, свТ4, ИФР-1, ЛГ, ФСГ, половые стероидны, кортизол), при подозрении на дефицит гормона роста и надпочечниковых гормонов по показаниям проводились стимуляционные тесты. В результате до и после лучевой терапии оценивалось наличие или отсутствие таких эндокринных нарушений, как дефицит гормона роста, гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм, несахарный диабет, ППП, наличие пангипопитуитаризма и ожирения. У 23 из 42 пациентов (55%) до начала лучевой терапии выявлялись эндокринные нарушения различной степени выраженности. У 13 из них выявлен пангипопитуитаризм, у 10 – частичный дефицит гормонов передней доли гипофиза.

После лучевого лечения чаще всего развивался дефицит гормона роста (+28,6%), половых гормонов (+19,1%) и гормонов щитовидной железы (+11,9%) (Рисунок 141).

У 10 пациентов (23,8%) из 42 обследованных на предмет динамики индекса массы тела (ИМТ) выявлялась избыточная масса тела до лучевого лечения. После лучевой терапии у 12 пациентов (всего 28,5%) выявлялась избыточная масса тела. Из них у 10 пациентов – после хирургического лечения. После комбинированного лечения (хирургическое удаление + лучевое лечение), избыточная масса тела возникла еще у 2 пациентов (4,7%). Оба пациента были оперированы за 4 месяца до лучевого лечения, т.е. развитие ожирения после комбинированного лечения могло быть связано, как с хирургической резекцией, так и с лучевым лечением, либо сочетанием обоих факторов.

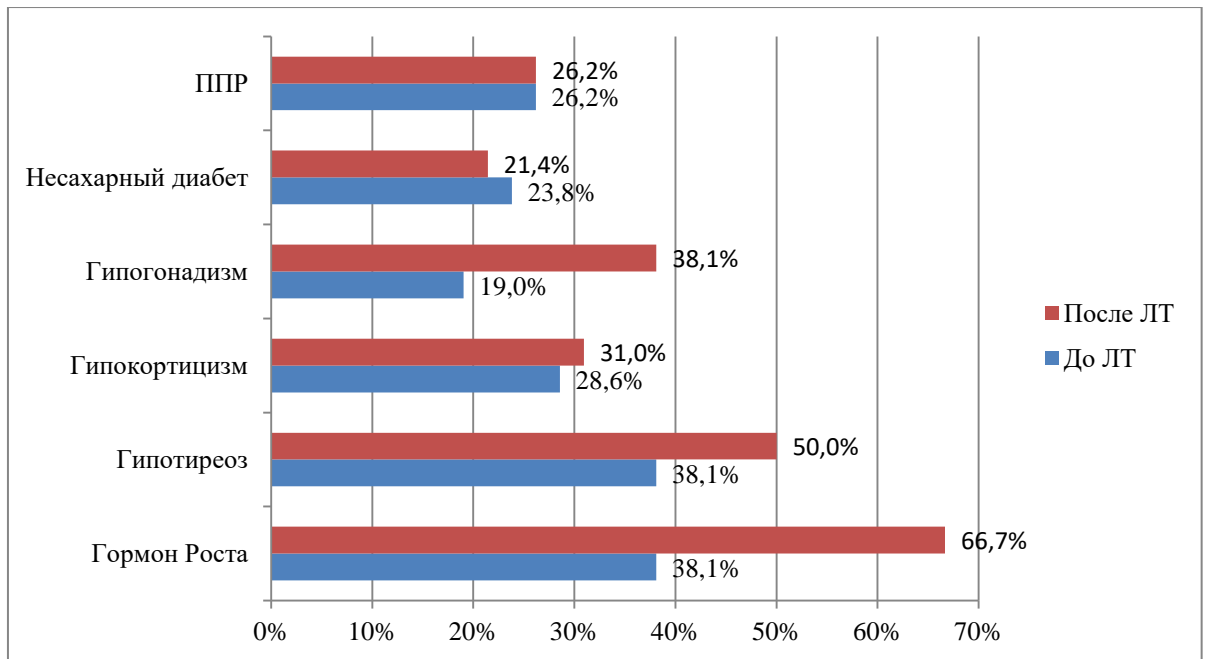


Рисунок 141 - Динамика эндокринных нарушений до и после ЛТ

В результате все пациенты, в зависимости от динамики имеющихся нарушений, были объединены в 3 группы:

1. Пациенты, у которых нет динамики эндокринных функций с момента проведения лучевой терапии до последнего катамнестического осмотра эндокринолога – 15 пациентов – 35,7%
2. Пациенты, у которых отмечено нарастание эндокринных нарушений после лучевой терапии – 14 пациентов – 33,4%
3. Пациенты, у которых к моменту начала лучевой терапии выявлен пангипопитуитаризм – 13 пациентов или 31% (Рисунок 142).

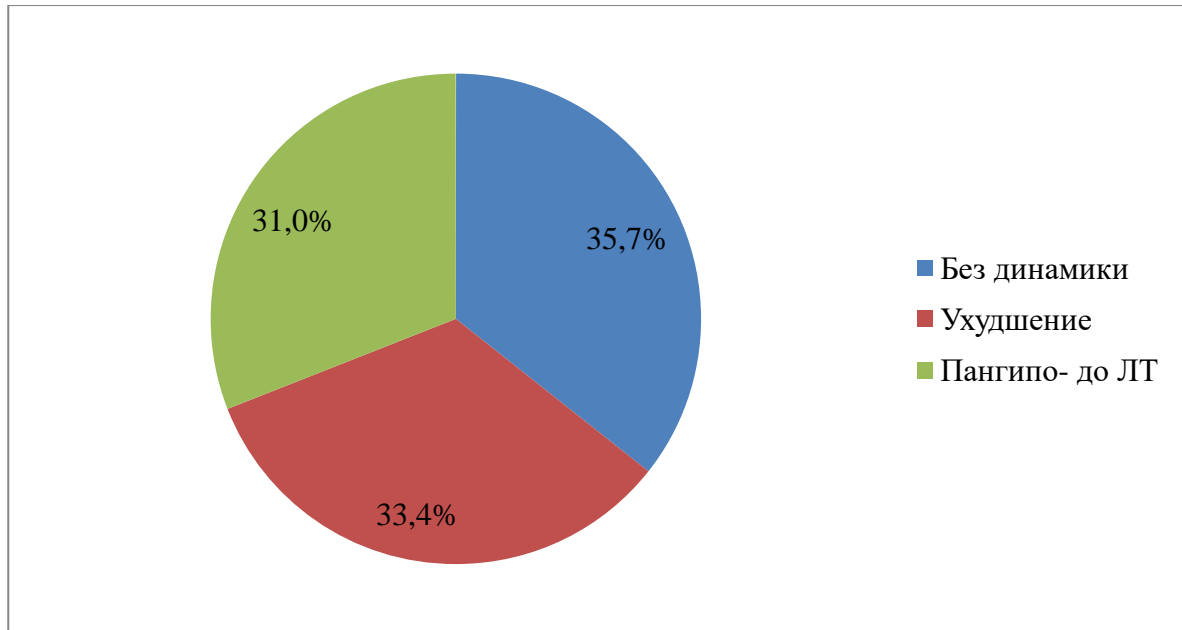


Рисунок 142 - Структура пациентов по динамике эндокринных нарушений

Был проведен анализ частоты возникновения эндокринных нарушений, в зависимости от клинико-рентгенологических факторов и параметров проведенного лечения. В анализ были включены следующие факторы: объем опухоли (СТV), значение краевого захвата (1-5 мм), возраст пациентов, пол, первичные/рецидивы, количество операций в анамнезе, ХТ до ЛТ, NF1, гистология (ПА/пиломиксоидная+анапластическая), наличие кисты, распространение опухоли в III желудочек, характер роста (диффузный/отграниченный), дозы ЛТ (<54 Гр>), наличие ПСП.

В результате исследования, наибольшую значимость показали 2 фактора: объем опухоли (СТV) и диффузный рост опухоли в области III желудочка. Частота возникновения эндокринных нарушений после ЛТ у пациентов с объемом опухоли (СТV) более 11 см³ составила 40%. У пациентов с СТV до 11 см³ – 11,8%. Различие частоты эндокринных нарушений в зависимости от объема опухоли были статистически значимы, ($p=0,046$, точный критерий Фишера). Шансы возникновения эндокринных нарушений у пациентов с СТV более 11 см³ в 5 раз выше, чем у пациентов с СТV до 11 см³ (ОШ=5; 95%ДИ:1,1-23,9).

Частота эндокринных нарушений после ЛТ при наличии диффузного роста опухоли в III желудочке составила 40,7% против 0% при отсутствии такового. Различия частоты эндокринных нарушений в зависимости характера роста также были статистически значимы ($p=0,019$, χ^2).

Динамика состояния пациентов с опухолями, распространяющимися на хиазму и III желудочек

На рисунке 143 представлена динамика состояния пациентов по шкале Карновского до и после курса ЛТ.

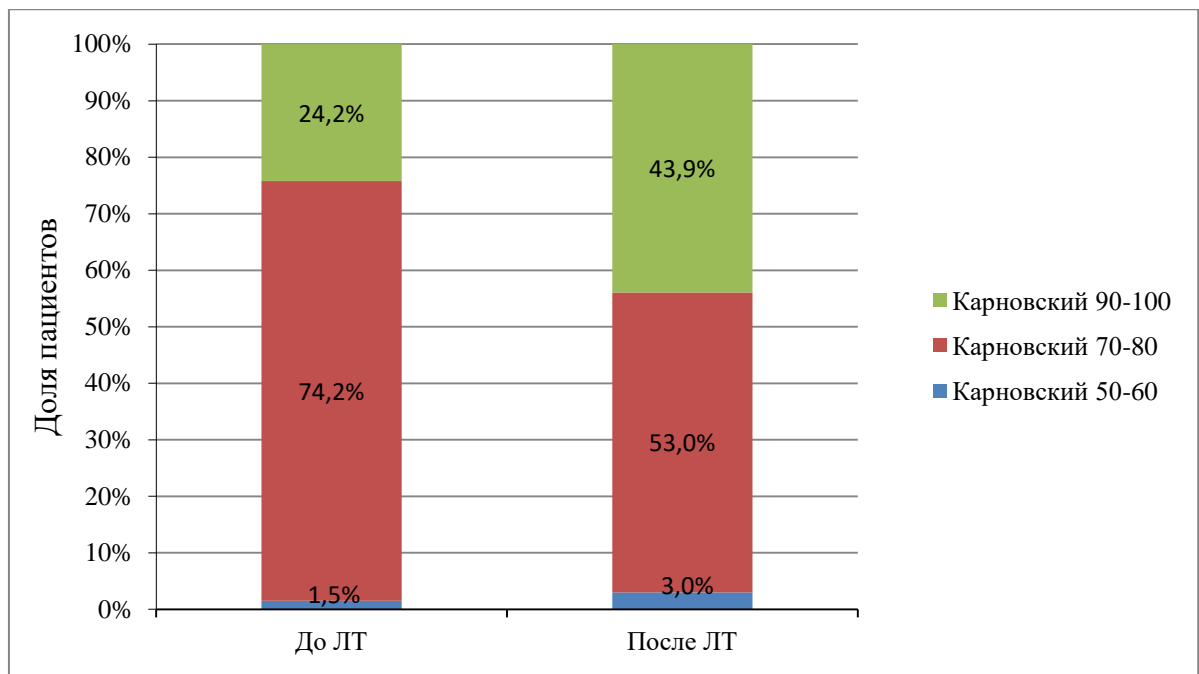


Рисунок 143 - Динамика состояния пациентов по шкале Карновского

Как видно из диаграммы на рисунке 146 после курса ЛТ отмечено уменьшение количества пациентов с четкими симптомами и ограничением трудовой деятельности (с 74,2% до 53%) и переход их в группу пациентов с минимальными симптомами или без них (увеличение с 24,2% до 43,9%). Изменения частоты оценок по шкале Карновского были статистически значимы ($p<0,001$, тест МакНемара).

Таким образом, в результате стереотаксического облучения пациентов с ПА зрительных путей, контроль за ростом опухоли был достигнут у большинства пациентов – 139 из 147 или 94,5%, при том, что 70 пациентов (47,6%) проходили лучевое лечение по поводу рецидива заболевания. Псевдопрогрессия, возникшая у 19 пациентов (12,9%), у 9 пациентов (47,4%) спонтанно регрессировала. У 10 пациентов с псевдопрогрессией (52,6% от ПСП), проведено повторное хирургическое лечение. У 3 пациентов (2%) сохраняется незавершенная ПСП.

Улучшение общего состояния, частичный или полный регресс имеющихся симптомов (почти у 30% пациентов), способствовало улучшению качества жизни данных пациентов на фоне ремиссии заболевания. Отмечено увеличение группы пациентов с ИК 90-100 с 24,2% до 43,9%. Острые лучевые реакции, в виде эпизодов головных болей и тошноты отмечались у 15 пациентов (10%).

Среди отдаленных осложнений лучевого лечения отмечено нарастание эндокринных нарушений у 33,4% (дефицит гормонов роста, гонадотропного и тиреотропного). Наиболее значимыми факторами риска в развитии эндокринных нарушений являются объем опухоли (СТV) более 11 см³ ($p=0,046$, точный критерий Фишера) и диффузный рост опухоли в III желудочке ($p=0,019$, X^2).

В целом, комбинированное лечение первичных пациентов дает более высокие показатели сохраненных зрительных функций, чем лечение рецидивов, т.к. частота встречаемости слепых глаз перед лучевой терапией статистически значимо выше у пациентов с рецидивами ($p=0,006$, X^2).

6.5 Анализ результатов лечения пациентов с опухолями больших полушарий

Из 25 пациентов (6,1% от общего числа пациентов) с полушарными опухолями (ПУ), катамнезу были доступны 22 пациента (88%). Медиана наблюдения составила 61 месяца (5-141). 5 БСВ для пациентов с ОПУ составила 77% (Рисунок 144).

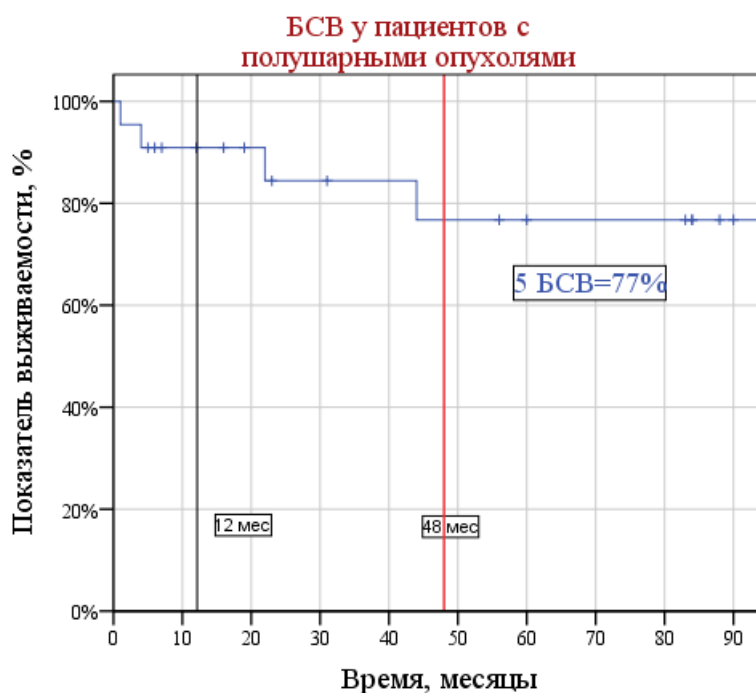


Рисунок 144 - БСВ у пациентов с полушарными опухолями

У 4 пациентов (18,2%) отмечалось развитие псевдопрогрессии, в связи с чем, 3 пациентов (75% от ПСП) были повторно оперированы (см. Главу 6). На момент завершения катамнестического осмотра, все пациенты живы. Рецидивов не выявлено.

У большинства пациентов отмечена стабилизация заболевания: полный ответ опухоли – отсутствие опухоли на МРТ – отмечен у 1 пациентов (5,6%), частичный ответ – уменьшение объема на 10 и более % - у 12 пациентов (66,7%), стабилизация – отсутствие явной динамики остаточной опухоли – у 5 пациентов (27,8%) (Рисунок 145).

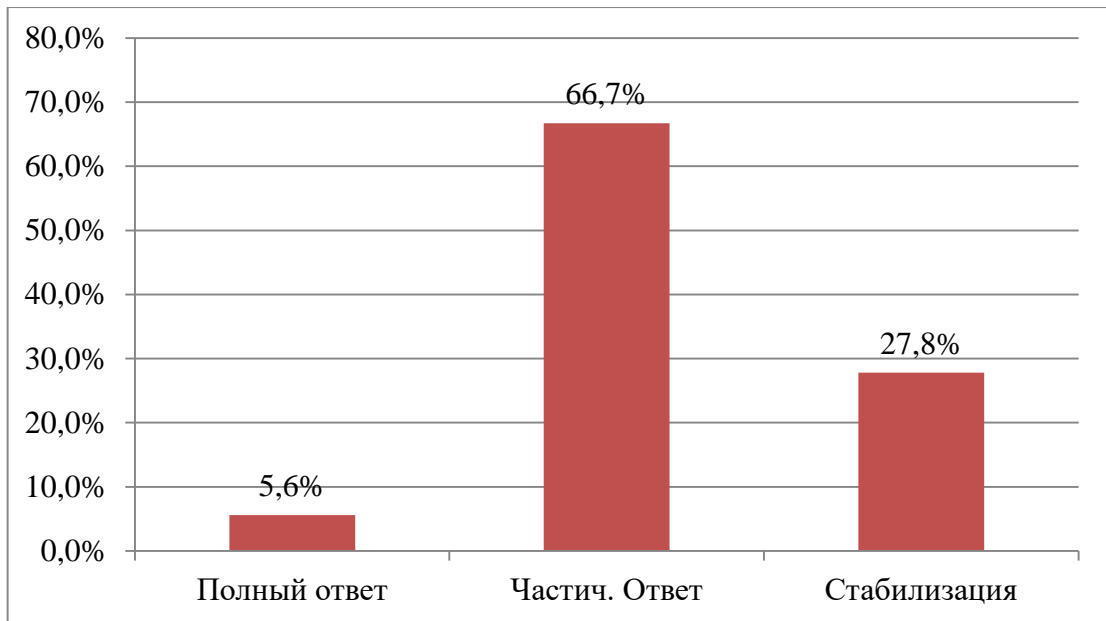


Рисунок 145 - Частота ответа опухоли на лучевую терапию, в %

Динамика клинических проявлений представлена на рисунке 146.

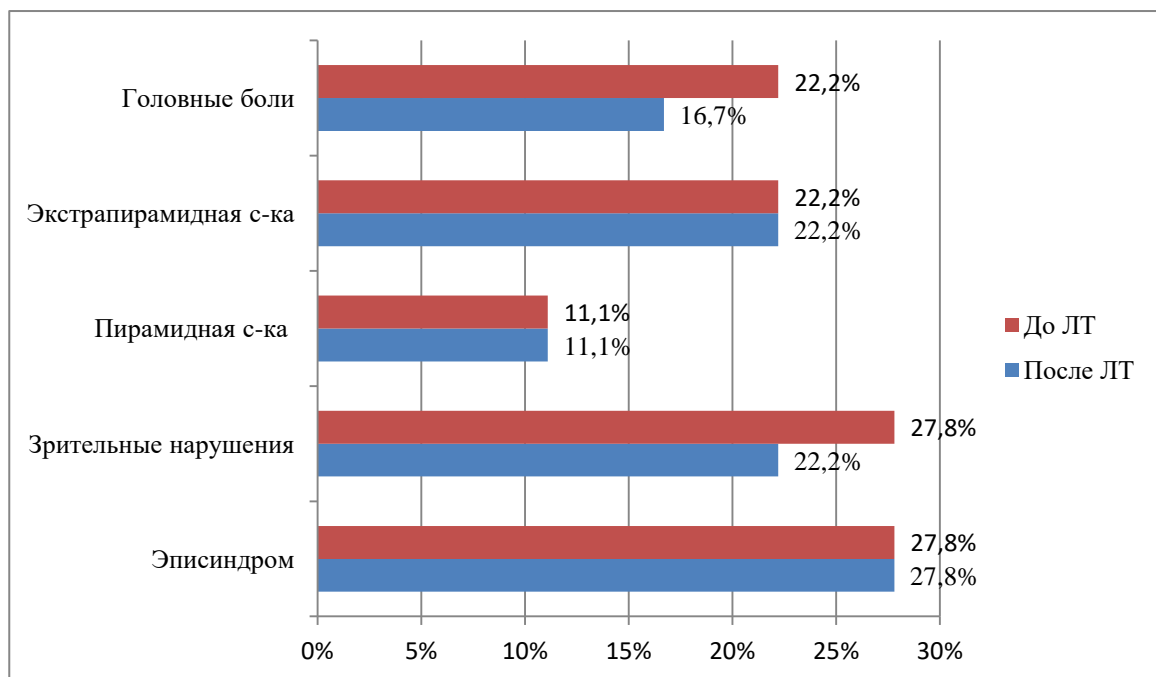


Рисунок 146 - Динамика клинических симптомов у пациентов с полушарными опухолями до и после курса ЛТ, в %

На диаграмме (Рисунок 146) можно отметить уменьшение выраженности головных болей и зрительных нарушений после ЛТ.

Почти у 25% пациентов с опухолями больших полушарий произошло улучшение общего состояния. Динамика состояния по шкале Карновского отражена на рисунке 147.

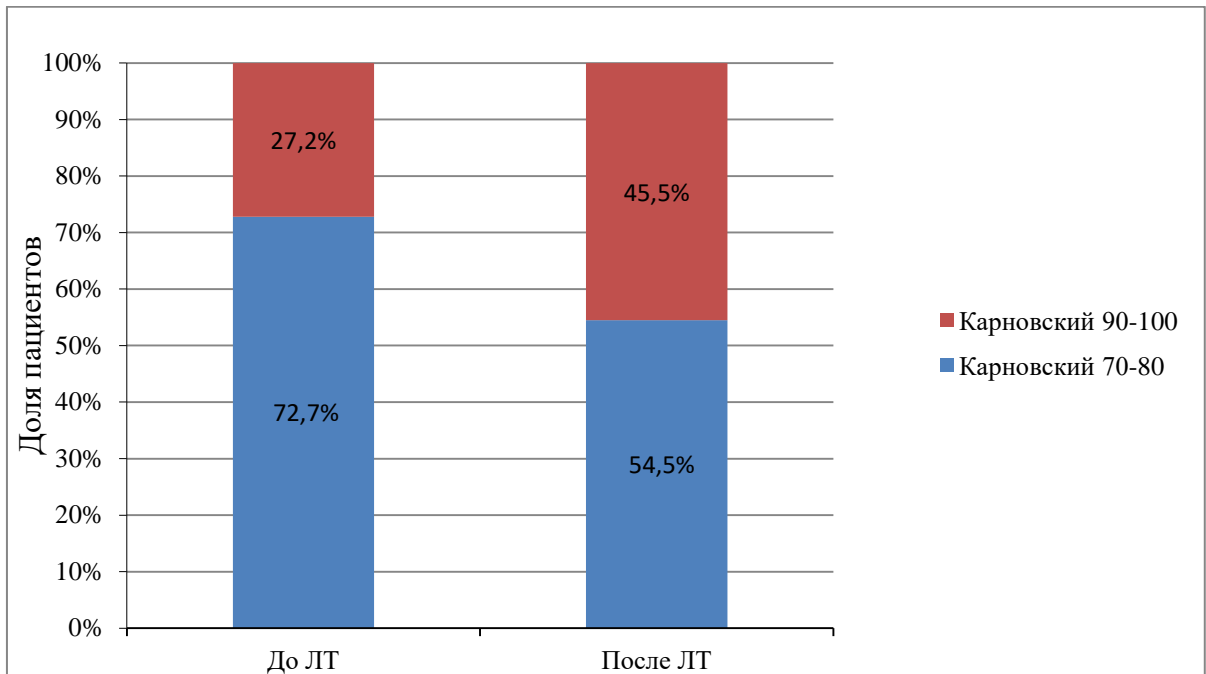


Рисунок 147 - Динамика состояния пациентов по шкале Карновского

Как видно из диаграммы на рисунке 147 после курса ЛТ отмечено уменьшение количества пациентов с четкими симптомами и ограничением трудовой деятельности (с 72,7% до 54,5%) и переход их в группу пациентов с минимальными симптомами или без них (увеличение с 27,2% до 45,5%). Изменения частоты оценок по шкале Карновского были статистически значимы ($p=0,046$, тест МакНемара).

Таким образом, в результате стереотаксического облучения пациентов с полушарной локализацией ПА, контроль за ростом опухоли был достигнут у всех пациентов (100%). Из них 13 пациентов (59,1%) проходили лучевое лечение по поводу рецидива заболевания. Псевдопрогрессия, возникшая у 4 пациентов (18,2%), у 1 (25%) спонтанно регрессировала. У 3 пациентов с псевдопрогрессией (75% от ПСП), проведено повторное хирургическое лечение.

6.6 Ответ опухоли на лучевую терапию у всех пациентов. Прогностические факторы развития ответа опухоли на ЛТ

После перенесенной ПСП (см. главу 6) у большинства пациентов произошел частичный или полный регресс остаточной опухоли. Полный ответ опухоли на проведенную лучевую терапию отмечен у 34 пациентов из 391 доступных катамнезу (8,7%). Частичный ответ – у 249 (63,7%). Стабилизация болезни у 93 пациентов (23,8%). Прогрессия – у 8 пациентов (2% случаев). Незавершенная ПСП у 7 пациентов (1,8%) (Рисунок 148).

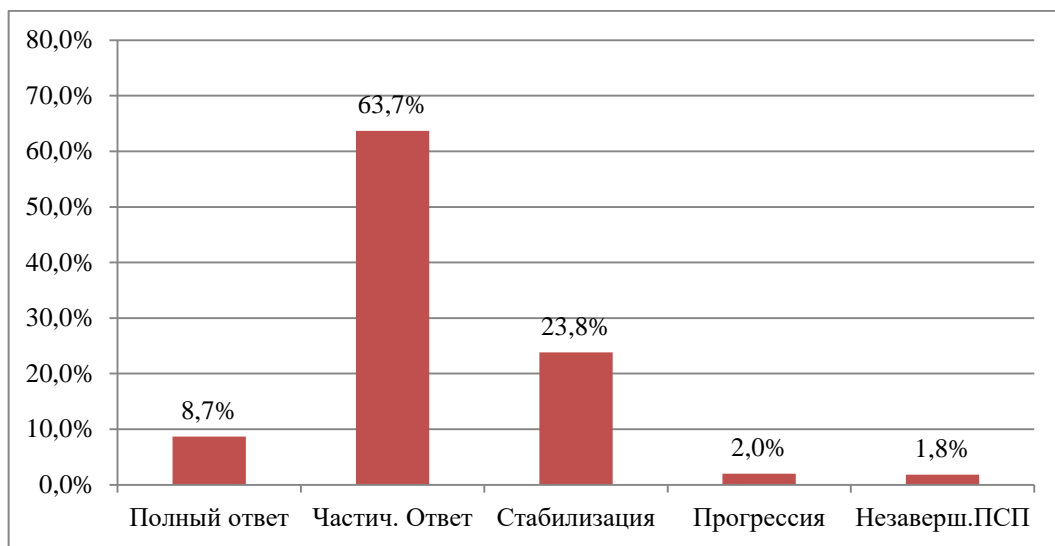


Рисунок 148 - Частота ответа опухоли на лучевую терапию, в %

На гистограмме (Рисунок 148) представлены данные 391 пациента с учетом 67 пациентов с завершенной ПСП. У пациентов с оперированной ПСП результаты оценивались исходя из динамики остаточного объема опухоли после операции. Можно отметить, что у абсолютного большинства пациентов с ПА (96,2%) достигнут контроль за ростом опухоли.

Проведена оценка частоты развития частичного или полного ответа опухоли (т.е. сокращение ее объема) на лучевую терапию. Прогностические факторы ответа опухоли на проводимую лучевую терапию, показавшие свою статистическую значимость, представлены в Таблица 29.

Таблица 29 - Прогностические факторы ответа опухоли на проводимую ЛТ

| Фактор, способствующий ответу опухоли на ЛТ | Частота ответа опухоли на ЛТ | | | | p | ОШ; 95% ДИ |
|--|------------------------------|------|-----------------------|------|-------|-------------------|
| | Наличие фактора | | Отсутствие фактора | | | |
| | Абс. | % | Абс. | % | | |
| Дети (до 18 лет) | 169 | 82,0 | 118 | 67,4 | 0,001 | 2,2; 1,4-3,6 |
| Отсутствие роста опухоли перед ЛТ | 193 | 80,4 | 94 | 66,7 | 0,003 | 2,05; 1,8- 3,3 |
| Вид ЛТ гипо- /СРХ,СРТ | 49 | 86,0 | 35 | 64,8 | 0,009 | 3,3; 1,3-8,5 |
| CTV < 50 см ³ | 207 | 79,3 | 20 | 60,6 | 0,028 | 2,5; 1,2-5,3 |

Резюме:

1. У детей чаще отмечалось развитие частичного и полного ответа опухоли на проводимую лучевую терапию, чем у взрослых. Различия статистически значимы ($p=0,001$, X^2). Шансы получить ответ опухоли на ЛТ у детей в 2,2 раза выше, чем у взрослых.
2. Сокращение объема опухоли чаще происходило, если не было признаков ее продолженного роста перед курсом ЛТ (80,4% против 66,7% у пациентов с продолженным ростом опухоли, $p=0,003$ X^2). У пациентов со стабильными размерами опухоли, шансы получить ответ опухоли на ЛТ были в 2,05 раза выше, чем у пациентов с продолженным

ростом образований. У первичных пациентов, при сравнении с рецидивными больными, также отмечалась тенденция к более частому ответу опухоли на ЛТ, статистически не значимо ($p=0,053 X^2$).

3. Гипофракционирование выгодно отличается от радиохирургии и стандартного фракционирования с точки зрения более частого развития сокращения объема опухоли ($p=0,035 X^2$). При сравнении группы гипо- и стандартного фракционирования, статистически значимой разницы не получено ($p=0,08 X^2$). Шансы получить ответ опухоли после облучения в режиме гипофракционирования в 3,3 раза выше, чем после радиохирургии.
4. У пациентов с опухолями до 50 см³ чаще отмечался ответ опухоли на лечение, чем у пациентов с более крупными образованиями (79,3% против 60,6%), независимо от локализации ($p=0,028 X^2$). Отношение шансов составило 2,5.

У пациентов с опухолями зрительных путей и высокими зрительными функциями, последние чаще были стабильны или отмечалось их улучшение. У пациентов с практической слепотой и светоощущением чаще происходило дальнейшее ухудшение зрения до слепоты, за счет, скорее всего, за счет наличия выраженной атрофии зрительных нервов. Наиболее частым отдаленным осложнением лучевого лечения является нарастание эндокринных нарушений - у 33,4% пациентов с ПА хиазмы (дефицит гормонов роста, гонадотропного и тиреотропного).

В результате сокращения объема опухоли, у большинства пациентов, вне зависимости от локализации, отмечено уменьшение выраженности локальных симптомов, улучшение общего состояния и, как следствие, уменьшение группы пациентов с четкими симптомами и ограничением трудовой деятельности и переход их в группу пациентов с минимальными симптомами или без них по шкале Карновского.

Ответ опухоли на ЛТ (сокращение ее объема) чаще отмечалось у пациентов детского возраста, у первичных пациентов (в сравнении с группой рецидивов/продолженного роста опухоли), при использовании режима гипофракционирования (в сравнении с радиохирургией) при лечении опухолей объемом до 50 см³.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пилоидная астроцитома - глиальная опухоль низкой степени злокачественности (WHO grade I) [101, 109, 120]. Наши результаты и анализ литературных данных показали абсолютную гетерогенность пилоидных астроцитом с точки зрения размеров, локализации, характера роста, клинических проявлений, диагностических характеристик на МРТ/КТ исследованиях, гистологии и молекулярной генетики, подходов к лечению, ответа опухоли на лечение, течению заболевания в целом. Исследование позволило решить ряд задач и приблизиться к пониманию «Что такое пилоидная астроцитома?».

Настоящее исследование включило в себя 431 пациента с пилоидными астроцитомами, которые прошли лучевое лечение в условиях нашего Центра. Это, вероятно, наиболее крупное одноцентровое исследование, существующее в литературе, посвященное пациентам с пилоидными астроцитомами. В результате пересмотра биопсии и дополнительного исследования гистологического материала от повторных и первичных операций с помощью иммуногистохимических и молекулярных исследований, у 10 пациентов, вместо пилоидной астроцитомы, обнаружена диффузно-растущая глиома grade II-IV. Неточный диагноз «пилоидная астроцитома» у данных пациентов, как правило, был связан с недостаточным количеством биопсийного материала, что препятствовало в том числе, проведению молекулярно-генетического анализа на мутацию K27 (H3K27M), подтверждающую наличие злокачественной глиомы [138]. Нельзя исключить возможную малигнизацию опухоли после лучевого лечения, что также упоминается в литературе [30]. С учетом критериев включения и исключения в анализ вошли 410 пациентов с диагнозом «интракраниальная пилоидная астроцитома» в том числе, 22 пациента с пиломиксоидным вариантом опухоли.

Пилоидная астроцитома чаще всего встречается у пациентов детского возраста [121], что подтверждается нашей статистикой: 73,2% пациентов –

дети (до 18 лет). У взрослых, частота встречаемости составляет от 0,5-5% от всех интракраниальных образований [101]. По данным литературы, в популяции чаще встречаются опухоли мозжечка, которые, как правило, могут быть удалены радикально, и не требуют проведения лучевого лечения [119]. Среди труднодоступных радикальному удалению, опухоли зрительных путей занимают 1 место и 2 место по частоте встречаемости в популяции после опухолей мозжечка [215]. Это подтверждается нашим исследованием: у большинства пациентов (37,1%), опухоль локализована в области переднего зрительного пути.

Срединная локализация опухоли, ее локализация в области функционально-значимых структур, как правило, препятствуют радикальной операции [92]. Наши данные это подтверждают: субтотальное удаление проведено у 11 пациентов (3,6%), а частичное у 285 пациентов или 92,8%. Невозможность радикальной операции определило структуру всей нашей группы по локализации: у большинства больных опухоль расположена в области зрительных путей (37,1%), ствола мозга (32,4%) и подкорковых узлов (13,9%). Только у 10,7% пациентов и 5,9% опухоли локализовались в области мозжечка и больших полушарий соответственно.

Гетерогенный сигнал опухоли, по данным МРТ и КТ исследований перед курсом лучевой терапии, получен у большинства пациентов (91%), что подтверждается многими авторами: пилоидная астроцитома содержит кисты, петрификаты и копит контрастное вещество неоднородно [112, 188]. Четкая граница с мозговым веществом, оцененная по режиму МРТ T2/Flair, отмечена у 286 пациентов (69,8%). У 114 пациентов (27,8%) в опухоли выявлялись кисты на момент лучевого лечения, которые в нашей работе и в литературе показали свое прогностическое значение [160, 161].

Хирургическое удаление опухоли – основной вид лечения первичных и рецидивирующих ПА различной локализации [1, 2, 150, 152]. В нашей серии также, большинство пациентов (328 или 80%) были оперированы до лучевого

лечения: как правило, проводилось хирургическое удаление опухоли (у 92,3%). Из 103 пациентов с гистологически не верифицированными опухолями, большинство – 70 пациентов или 68% - с опухолями зрительных путей, у которых диагноз был поставлен на основании клинко-рентгенологических данных. Большинству пациентов, пришедших на лучевое лечение, было проведено частичное удаление опухоли (298 пациентов) или биопсия (14). Субтотальное удаление (размер остаточной опухоли менее 1 см³) проведено у 11 пациентов. Пациентам после тотального удаления опухоли, лучевое лечение не проводилось. Шунтирующая операция, установка системы Оммайа или пункция кисты без гистологической верификации проведены у 14, 4 и 3 пациента соответственно. Важно отметить, что у 94 пациентов с 2 и более операциями в анамнезе, медиана между операциями (т.е. медиана до 1 рецидива) составила 20 месяцев, что подтверждает факт, что большинство рецидивов возникают в первые 2-3 года после нерадикальной операции [2, 93].

Современные протоколы комплексного лечения детей с глиомами низкой степени злокачественности, особенно младшего возраста, предполагают применение полихимиотерапии после операции в качестве метода выбора или вместо хирургического лечения (чаще у детей с глиомами зрительных путей) [6, 92]. В нашем исследовании химиотерапию до ЛТ прошли 24 пациента (5,9%). Большинство пациентов – дети младшего возраста (медиана 4 года), с опухолями зрительных путей (92%). Медиана до возникновения рецидива опухоли после ПХТ у этих больных составила 19 месяцев (31 месяц от начала ПХТ). В литературе средневзвешенный показатель 5-летней безрецидивной выживаемости (5БРВ) для пациентов, прошедших ПХТ составляет 45,8%. По мнению ряда исследователей, ПХТ позволяет добиться ремиссии заболевания у некоторых пациентов, и, в ряде случаев, отсрочить или заменить проведение ЛТ у детей младшего возраста [6, 38, 92, 169].

Соотношение первичных пациентов и пациентов с рецидивами было сопоставимо: 49,7% к 50,3% соответственно. Наличие остаточной опухоли после операции служило показанием к проведению лучевого лечения [27, 75]. В нашем случае – 141 пациент (34,4% от общего числа пациентов) прошли курс ЛТ после первичной нерадикальной операции. У пациентов с рецидивами, лучевая терапия чаще проводилась после повторной операции (94 пациента или 45,6% от всех рецидивов). Медиана времени до возникновения рецидива или продолженного роста опухоли в ходе наблюдения, нерадикального хирургического лечения и ПХТ, составила 20 месяцев, 31 и 31 месяц соответственно. Для всех пациентов с рецидивами - 25 месяцев (Q1-Q3: 11-55 мес). Это говорит о необходимости обсуждения комбинированного и комплексного лечения у пациентов с неполным (субтотальным или частичным) удалением ПА в ранние сроки после операции, что подтверждается данными литературы: большинство рецидивов возникает в течение первых 2-3 лет после нерадикальной операции, наблюдения или ПХТ [2, 79].

В нашей работе у пациентов с неполным удалением опухоли с последующим наблюдением или ПХТ, медиана до возникновения рецидива одинаковая – 31 месяц, что говорит об отсутствии эффекта от проведения ПХТ у части пациентов с пилоидными астроцитомами зрительных путей, что находит подтверждение в литературе [93, 143, 181].

При выборе наблюдательной тактики пациентов с остатками опухоли, необходимо проводить регулярное динамическое наблюдение для выявления продолженного роста опухоли на ранней стадии его возникновения.

Большинство пациентов - 391 пациент (95,4%) - были доступны катamnестическому осмотру. Медиана наблюдения за пациентами от момента начала заболевания составила 68 месяцев (3-318 месяцев). На момент завершения катamnестического наблюдения (25.2.2019), из 410 пациентов, прошедших курс ЛТ - 405 (98,8%) живы. 5 пациентов (1,2%) умерли по

различным причинам: из них связь с предшествующим противоопухолевым лечением выявлена только у 2 больных. У одного причина смерти - прогрессия заболевания опухоли ствола головного мозга (малигнизация?), у второго – некроз ствола головного мозга вследствие превышения предельно допустимой дозы на ствол. Показатель 5ОВ составил 99%, что соответствует данным литературы: средневзвешенный показатель 5ОВ по 11 источникам составил 94,3%, а в ряде работ – около 100% [46, 93, 143].

В рамках настоящего исследования, проведен анализ динамики объема опухоли в ходе курса лучевой терапии. У 35 пациентов на 20-25 сеансе проведено МРТ исследование головы до и после к/у с режимом 3D SPGR и FLAIR Cube. В результате, у 17 пациентов (48,5%) отмечено уменьшение объема опухоли на 10 и более % в сравнении с МРТ перед курсом ЛТ. Была осуществлена коррекция плана лучевой терапии с учетом изменившегося объема пролеченной опухоли у всех 17 пациентов, что привело к существенному уменьшению объема нормальных тканей, получающих дозу 10 Гр и более: медиана уменьшения нагрузки составила 19,23% (16,53-22,45). Данное исследование показало важность проведения динамических МРТ исследований в ходе курса ЛТ в стандартном режиме фракционирования у пациентов с ПА.

В электронной библиотеке “PubMed”, при запросе “tumor volume reduction during irradiation”, “adaptive radiotherapy”, “image guide radiotherapy” и пр., мы обнаружили единственную работу, которая была посвящена оценке изменения опухолей ЦНС, а именно глиобластом (ГБ) во время курса ЛТ на основании данных МРТ [61]: из 21 пациента с ГБ, у 2 отмечено выраженное сокращение объема опухоли (более, чем на 50%) в ходе курса ЛТ, а еще у 12 пациентов – небольшое уменьшение объема, у 2 пациентов отмечено увеличение объема опухоли. Т.о. у 16 пациентов (76%) отмечено изменение объема опухоли в ходе ЛТ. Авторы сделали вывод, что рутинное МРТ исследование во время длительного курса стереотаксической лучевой

терапии, как для boost терапии, так и для контроля соответствия объема опухоли и дозного распределения проводить необходимо.

На сайте clinicaltrials.gov найдено клиническое исследование “*Monitoring MRI Changes Before and During Radiotherapy Treatment of Brain Tumors*”, которое будет завершено в 2021 году (ссылка на сайт «<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03394716>»).»).

Научных работ, которые были бы посвящены измерениям объема опухоли у пациентов с ПА, найти не удалось. В литературе встречаются единичные работы по анализу динамических изменений на МРТ (КТ) у пациентов с опухолями другой локализации, в частности с раком носоглотки и шейки матки [41, 178, 211]. В этих работах авторы ввели термин “Tumor Volume Reduction Rate (TVRR)” – как процент уменьшения объема опухоли в ходе ЛТ, в сравнении с объемом опухоли до ЛТ. Объем измерялся, как правило, на основании данных КТ. В представленных работах было отмечено, что TVRR, измеренный в ходе курса ЛТ, является прогностически благоприятным признаком у пациентов с злокачественными опухолями: чем более выражено сокращение опухоли (TVRR в %), тем ниже риск развития рецидива.

В нашем исследовании, оценивать факт сокращения объема опухоли в ходе курса ЛТ как прогностический фактор преждевременно, ввиду небольшой медианы наблюдения (17 месяцев). Важно, что сокращение объема опухоли в ходе ЛТ, повторное планирование и сокращение нагрузки на здоровые ткани может способствовать снижению риска развития осложнений.

Ввиду практически полного отсутствия в литературе подобных работ для опухолей ЦНС (за исключением 1 найденной статьи), можно отметить, что в современной практике лучевого лечения опухолей ЦНС, в подавляющем большинстве центров, курс лучевой терапии от начала до полного завершения, проходит без учета анатомических изменений, которые могут произойти в ходе лечения вследствие нарастания/уменьшения отека или объема опухоли.

Настоящее исследование показало важность проведения динамических МРТ в ходе курса ЛТ у пациентов с ПА, что позволит снизить нагрузку на здоровые ткани у ряда пациентов и, возможно, сократить риск развития отдаленных последствий и осложнений. Это особенно актуально у пациентов детского возраста.

Необходимы дальнейшие исследования для уточнения необходимости и сроков динамических МРТ в ходе курса ЛТ.

Настоящее исследование, начиная с 5.2011 года, было проспективным наблюдением. Пациенты наблюдались как во время курса лучевой терапии, так и после него. После курса лучевой терапии контрольное обследование проводилось каждые 3-6-12 месяцев. Общее количество проведенных катамнестических обследований – 1790. Среднее количество осмотров у каждого пациента – 6.

Таким образом, настоящее исследование выгодно отличается от обычного ретроспективного анализа, с единым клинико-рентгенологическим «срезом» в определенный промежуток времени, благодаря возможности регулярного наблюдения за пациентами после проведенного лучевого и комплексного лечения с оценкой динамических изменений на МРТ и состояния пациентов. Это позволило проследить динамику изменения объема опухоли, время ответа опухоли на лечение и время возникновения таких состояний, как псевдопрогрессия и рецидив заболевания до наступления клинического ухудшения.

После проведенного лучевого лечения у 77 пациентов (19,7%) возникли различного рода события: рецидивы, метастазы и псевдопрогрессия.

В нашем исследовании под понятием «рецидив» после лучевого лечения мы понимаем появление признаков увеличения объема опухоли за счет солидного компонента (+ткань) на 10 и более % через 1 год и более после курса ЛТ. По данным подразделения RAPNO (Pediatric), на сегодняшний день, по мнению большинства американских и европейских сообществ (COG,

PBTC, SIOPE, ITCC), нет единого стандарта определения ответа опухоли на облучение или прогрессии опухоли у детей. Также нет и единого стандарта определения псевдопрогрессии (ПСП) и псевдоответа опухоли [43].

При медиане наблюдения в 45 месяцев, рецидивы и метастазы возникли у 8 пациентов – 2% (4 пациента с рецидивами – 1%, 4 пациента с метастазами – 1%) из 410. В большинстве случаев рецидивы и метастазы возникали у пациентов детского возраста (7 (87,5%) из 8), с локализацией опухоли в области зрительных путей (6 (75%) из 8), с рецидивом/продолженным ростом опухоли после операции, ПХТ или наблюдения (6 (75%) из 8). Это подтверждают данные литературы: более агрессивное течение заболевания отмечено у пациентов детского (особенно младшего) возраста [152], с локализацией опухоли в области зрительных путей [84, 92, 215] и с рецидивом/продолженным ростом опухоли [79, 91].

У большинства пациентов с рецидивами верифицирована пилоидная астроцитома (7 (87,5%) из 8), только у 1 пациента (12,5%) – пиломиксоидный вариант опухоли. По данным нашего исследования, риск возникновения рецидивов и метастазов у пациентов с пиломиксоидной опухолью в 1,9 раз выше, чем у пациентов с пилоидными астроцитомами (статистически не значимо, ОШ=1,9; 95%ДИ:0,2-16,1), что подтверждают данные литературы: более низкие показатели выживаемости и более высокая частота метастазирования отмечена у пациентов с пиломиксоидным вариантом опухоли [148, 202].

У 2 пациентов с локальными рецидивами (из 4), развитию рецидива предшествовало состояния псевдопрогрессии. 2 пациента с рецидивом были прооперированы после лучевой терапии. 6 (75%) прошли повторное лучевое воздействие.

Из 4-х пациентов с развитием метастатического распространения опухоли после лучевого лечения, у 3-х первичная опухоль локализовалась в области хиазмы. Tsang с коллегами подтверждают, что у пациентов с

опухолями ХСО, частота метастазирования выше, чем у пациентов с ПА других локализаций [210]. Ни у одного пациента с метастатическим распространением заболевания рецидива в области первичной опухоли не выявлено.

Показатель 5-летней БРВ после стереотаксического облучения пациентов с ПА в различных режимах фракционирования составил 97,5%. Это при том, что 204 пациента (49,8%) проходили лучевое лечение по поводу рецидива заболевания после неоднократного хирургического удаления и/или химиотерапии. По данным метаанализа литературы, средневзвешенный показатель 5БРВ составил 78,2% [46, 50, 79, 92, 93, 129, 130, 143, 167, 195, 196], что существенно ниже, чем в нашей работе. Это может быть связано со следующими фактами: во-первых, большинство исследований ретроспективного характера, накапливали материал в течении нескольких десятилетий и не учитывали такого состояния, как псевдопрогрессия (состояние псевдопрогрессии расценивали как рецидив опухоли). Во-вторых, как уже было отмечено выше, в большинстве случаев, в анализ попадали все пациенты с глиомами низкой степени злокачественности (ГНСЗ), а не только пациенты с ПА. Количество пациентов с пилоидными астроцитомами было от 30-80% от общего числа пациентов, что, вероятно, могло снижать показатели выживаемости в этих группах. В нашем исследовании показатель 5-летней безсобытийной выживаемости – 77,5% - соответствует показателю 5-летней безрецидивной выживаемости в литературе. Это подтверждает предположение, что большинство событий после лучевого лечения, которые сегодня верифицированы как псевдопрогрессия, ранее в литературе расценивались как рецидив опухоли.

До сегодняшнего дня нет точного определения понятия ПСП для пациентов с ГНСЗ (ПА). Из обзора литературы можно сделать вывод, что ПСП – это увеличение объема опухоли после лучевого лечения, которое является временным явлением и спонтанно регрессирует [77, 105, 129, 160, 161]. Ряд

авторов определяют ПСП, как любое увеличение объема опухоли с последующим его регрессом [105, 129, 161]. Другие фиксируют состояние ПСП, при увеличении объема опухоли на 5% и более [77] или на 10% и более [160] от исходного объема.

Псевдопрогрессия нами определена как состояние, сопровождающееся увеличением объема опухоли на 10 и более %, как правило, за счет кистозного компонента и в ранние сроки после ЛТ (в течение 1 года) с последующим самопроизвольным регрессом опухоли или отсутствием прогрессии после опорожнения кисты/частичного удаления опухоли без какого-либо дополнительного противоопухолевого лечения.

Увеличение объема опухоли может быть достаточно выраженным: в исследовании Foster 2015 выявлено, что медиана увеличения объема опухоли в результате ПСП составила 195,4% (115,5-309) от объема опухоли перед курсом ЛТ [24]. В нашей работе, при исходной медиане объема в 6,95 см³ (100%), происходило увеличение медианы объема опухоли до 11,08 см³ (на 59,5%).

Усиление накопления контрастного вещества в опухоли отражает нарушение гематоэнцефалического барьера и не является специфическим для детских глиом (пилоидных астроцитом): возможно спонтанное или на фоне проводимого лечения усиление/уменьшение накопления контрастного вещества в опухоли [111]. Усиление накопления контрастного вещества без увеличения объема опухоли, не должно рассматриваться, как фактор развития ПСП или рецидива опухоли.

Выявляемые на МРТ признаки ПСП у пациентов с ПА неспецифические, они характерны и для других глиальных опухолей, и для прогрессии заболевания. Такие исследования, как диффузионно-взвешенное МРТ, МР-перфузия, протонная МР - спектроскопия, ПЭТ с различными метаболитами для дифференциальной диагностики ПСП и рецидива применяются, как правило, у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности [85].

Данные методики имеют очень ограниченное значение для пациентов с ГНСЗ, т.к. многие ГНСЗ (особенно ПА) имеют характеристики злокачественных глиом (например, повышенный индекс накопления РФП при ПЭТ исследовании с метионином или повышенные показатели диффузии при МРТ и перфузии по данным КТ-исследований), т.е. несоответствующие степени их злокачественности и течению заболевания [24]. В нашем исследовании 12 пациентов выполнили ПЭТ головы с метионином (18% от ПСП): индекс накопления метионина был от 1,3 до 4,5 и не всегда отражал течение заболевания. Учитывая трудности интерпретации и дифференциальной диагностики состояния ПСП от прогрессии, необходимы дальнейшие исследования с подключением существующих современных методов диагностики.

В литературе часто проводят анализ всех глиом низкой степени злокачественности вместе на предмет развития ПСП. В результате проведенного нами метаанализа литературных данных (N=492), было выявлено, что частота возникновения ПСП у пациентов с ПА, статистически значимо выше, чем у пациентов с другими глиомами низкой степени злокачественности (ОШ 3,43; 95ДИ:1,54:8,59) [99, 129, 160, 161, 190].

В нашей работе у 67 пациентов (17,1% от общего числа больных с ПА) возникло состояние, которое мы расценили, как ПСП. При анализе 8 источников литературы с общим количеством ПА, сопоставимым с нашим (N=434), частота развития ПСП составила от 20-54% (средневзвешенный% ПСП – 35%) [77, 99, 105, 129, 160, 161, 190]. Более высокий % ПСП в литературе, вероятнее всего, связан с отсутствием единых критериев, определяющих состояние ПСП. Возможной причиной развития ПСП были и технические особенности: использование устаревшего оборудования, большие «краевые захваты», где ввиду отсутствия гомогенности дозного распределения, более высокая доза на опухоль и окружающие здоровые ткани, могла способствовать более частому развитию ПСП.

Медиана развития ПСП от момента начала курса ЛТ, составила 6 месяцев (3-48 мес). Это соответствует данным литературы: средневзвешенное значение времени появления ПСП после ЛТ – 9 месяцев, но в наиболее крупном исследовании Tsang, где проведен анализ 127 пациентов с ПА – 6,1 месяца [160], что полностью соответствует нашим данным. У большинства пациентов в нашем исследовании - 61 или 91%, ПСП началось в течение первого года после лучевой терапии. У оставшихся 6 пациентов (9%) – в сроки от 22-48 месяцев. В литературе также отмечают, что ПСП чаще происходит в течение 1 года, но у 25% пациентов, ПСП возникало через 1 год и более после ЛТ [160].

На основании времени возникновения ПСП от момента завершения лучевой терапии, мы выделили: раннюю ПСП (до 12 месяцев от ЛТ) и позднюю ПСП (через 12 и более месяцев от ЛТ). 29 пациентов (43,3%) были повторно прооперированы через 6 месяцев (от 3 до 41, медиана 6 мес) после возникновения ПСП либо ввиду клинического ухудшения, либо по решению нейрохирурга. С учетом появления неврологической симптоматики на фоне развития ПСП, мы выделили: ПСП симптоматическую и ПСП бессимптомную (см. приложение 1). Большинство пациентов с ПСП - 38 (56,7%) - не были оперированы, ввиду стабильного клинического состояния и дальнейшего регресса имеющейся опухоли. По данным Tsang 2017 в группе высокого риска для хирургического вмешательства (пациенты с кистозными ПА и/или при локализации опухоли около третьего желудочка) только 24% пациентов потребовали хирургического вмешательства. У остальных пациентов динамическое наблюдение и, при необходимости, стероидная терапия, позволили избежать повторного хирургического вмешательства [160].

Длительность течения ПСП от момента ее возникновения до регресса составила 22 месяца (3-70 месяцев). В литературе этот показатель был от 1,4 до 39 месяцев [77, 99, 105, 160, 161, 190]. Регресс ПСП мы расценивали, как спонтанное (без лечения) уменьшение объема опухоли на 2-х и более

последовательных МРТ исследованиях, выполненных в течение 6 и более месяцев.

В большинстве работ, динамическое наблюдение за пациентами с подозрением на ПСП, при отсутствии клинического ухудшения, позволяло постфактум, устанавливая диагноз ПСП за счет спонтанного уменьшения объема опухоли или стабилизации ее размеров [99, 160].

В нашей группе 29 пациентов (43,4% от всех ПСП) были прооперированы. Из них 24 (82,6%) – были прооперированы ввиду клинического ухудшения на фоне развившейся ПСП: нарастание общемозговой и (или) очаговой симптоматики. У оставшихся 5 пациентов (17,4%) операция проведена ввиду увеличения объема опухоли (ПСП) без клинического ухудшения. 22 пациентам (75,9% от оперированных) проведено повторное удаление опухоли с гистологической верификацией, у 7 пациентов (24,1% от общего числа оперированных пациентов) проведено стереотаксическое опорожнение имеющейся кисты (4 пациента), установка системы Оммаи (2 пациента) в кисту или шунтирующая операция (1 пациент).

У 22 пациентов (75,9%), с удаленными после лучевого лечения опухолями (ПСП) проведен морфологический анализ гистологического материала и сопоставление с гистологией от первой операции. Проводилась сравнительная оценка возможной малигнизации ПА, выраженности дегенеративных изменений в опухоли и лучевого патоморфоза. При сравнительном анализе гистологического материала у всех оперированных больных с ПСП отмечено нарастание реактивно-дегенеративных изменений в опухоли в виде: появление очагов некрозов, увеличение количества кист, выраженный гиалиноз стенок сосудов, нарастание ядерного полиморфизма, снижение пролиферативного индекса Ki67 и уменьшение количества клеток в поле зрения (в среднем в 3 раза). Полученные результаты на морфологическом уровне показали отсутствие каких-либо признаков рецидива или

малигнизации опухоли и подтвердили усиление регрессивного дегенеративного компонента у всех пациентов, оперированных по поводу ПСП. Работ, сопоставляющих гистологические особенности удаленной ПСП с гистологией первичной опухоли в литературе, обнаружить не удалось.

Нами введен термин «выживаемость без псевдопрогрессии» или БПВ. Его расчет производился методом Каплана-Мейера, аналогично другим показателям выживаемости, но в качестве события взят факт возникновения псевдопрогрессии. Показатель 5 БПВ составил 81%.

В однофакторном анализе наибольшую прогностическую значимость в развитии ПСП показали: локализация опухоли (5 БПВ у пациентов с супратенториальной локализацией составила 86% против 5 БПВ в 77% у пациентов с опухолями в области ЗЧЯ, $p=0,028$), возраст (у пациентов старше 11 лет, показатель 5 БПВ составил 80%, а младше 11 лет – 88%, $p=0,044$) и наиболее значимый фактор - наличие кисты в опухоли (при наличии кисты в опухоли, показатель 5 БПВ составил всего 54% против 5 БПВ в 91,5% у пациентов без кисты в опухоли, $p<0,001$). В литературе большинство исследователей среди факторов, влияющих на ПСП, выделяют факт наличия кисты и близость опухоли к ликворопроводящим путям [105, 160].

Также статистически значимыми для развития состояния ПСП оказались такие факторы, как объем опухоли: 10-15 см³ и более 50 см³ ($p=0,038$), высокая доза - СОД более 54 Гр в режиме стандартного фракционирования ($p=0,016$), проведение радиохирургического лечения ($p=0,022$). В литературе в качестве факторов прогноза развития ПСП выделяют высокие СОД и применение протонного пучка [77].

Нами была построена многофакторная модель, в которую включены факторы, показавшие свою статистическую значимость в ранее проведенном однофакторном анализе: локализация опухоли (инфратенториальная), возраст (старше 11 лет) и наличия кисты в опухоли на момент проведения лечения. Остальные факторы были исключены в процессе отбора независимых

переменных с использованием статистики Вальда. Отмечалось статистически значимое увеличение риска развития ПСП при возрасте старше 11 лет – в 1,79 раза ($p=0,021$), при инфратенториальной локализации – в 1,74 раза ($p=0,026$) и при наличии кисты в опухоли – в 10,17 раза ($p<0,001$).

Данная модель позволяет с высокой точностью и достоверностью оценить возможный риск появления ПСП (в %) после лучевого лечения в различные сроки катамнестического наблюдения. Настоящая модель является оригинальной, аналогов в литературе не найдено.

После перенесенной псевдопрогрессии у большинства пациентов произошел частичный или полный регресс остаточной опухоли. Полный ответ опухоли (остатков опухоли нет) на проведенную лучевую терапию отмечен у 34 пациентов из 391 доступных катамнезу (8,7%). Частичный ответ – у 249 (63,7%). Стабилизация болезни у 93 (23,8%) пациентов. Прогрессия – у 8 (2%) пациентов. Незавершенная ПСП - до начала регресса опухоли - у 7 (1,8%) пациентов. Можно отметить, что у абсолютного большинства пациентов с ПА (96,2%) достигнут контроль за ростом опухоли. У детей чаще отмечалось развитие частичного и полного ответа опухоли на проводимую лучевую терапию, чем у взрослых. Различия статистически значимы ($p=0,001$, X^2). Шансы получить ответ опухоли на ЛТ у детей в 2,2 раза выше, чем у взрослых. Сокращение объема опухоли чаще происходило, если не было признаков ее продолженного роста перед курсом ЛТ (80,4% против 66,7% у пациентов с продолженным ростом опухоли, $p=0,003$ X^2). У пациентов со стабильными размерами опухоли, шансы получить ответ опухоли на ЛТ были в 2,05 раза выше, чем у пациентов с продолженным ростом опухоли после операции. У первичных пациентов, при сравнении с рецидивными больными, также отмечалась тенденция к более частому ответу опухоли на ЛТ, статистически не значимо ($p=0,053$ X^2). В литературе мы не нашли указаний на существование подобных корреляций. Возможно, более высокие показатели выживаемости у первичных пациентов, по данным Van den Bent с коллегами

могут быть связаны, с более частым развитием ответа опухоли на лучевое лечение у первичных пациентов, в сравнении с рецидивами [91].

Гипофракционирование, по нашим данным, выгодно отличается от радиохирургии и стандартного фракционирования с точки зрения более частого развития сокращения объема опухоли ($p=0,035 X^2$). Шансы получить ответ опухоли (сокращение объема опухоли) после облучения в режиме гипофракционирования в 3,3 раза выше, чем после радиохирургии. В литературе мы встретили всего 2 работы одного автора, посвященные гипофракционированию у пациентов с астроцитомами grade I-II (ПА– 47%): G.Simonova в 2005 [182] и в 2016 [89] представила результаты мультисессионной радиохирургии с использованием методики гипофракционирования. РОД составила 5 Гр, до суммарной очаговой дозы (СОД) - 25 Гр. Частичный или полный ответ опухоли наблюдался в 83%, стабилизация болезни в 11%, прогрессия в 6% случаев.

В результате стереотаксического облучения пациентов с опухолями зрительных путей, контроль за ростом опухоли был достигнут у большинства пациентов – 139 из 147 или 94,5%, при том, что 70 (47,6%) пациентов проходили лучевое лечение по поводу рецидива заболевания. Псевдопрогрессия, возникшая у 19 (12,9%) пациентов, у 9 (47,4%) пациентов спонтанно регрессировала. У 10 пациентов с псевдопрогрессией (52,6% от ПСП), проведено повторное хирургическое лечение. У 3 (2%) пациентов сохраняется незавершенная ПСП – обратное развитие опухоли еще не началось. Показатель 5 летней бессобытийной выживаемости (БСВ) составил 83,5% при медиане наблюдения в 41 месяц. В одном из наиболее крупных исследований – Tsang с коллегами 2017 - показатель 10 БСВ составил 67,5% при медиане наблюдения в 12,5 лет [210]. Более низкий показатель БСВ может быть связан как с более длительной медианой наблюдения, так и с применением у части пациентов конвенциональной лучевой терапии вместо стереотаксической.

У пациентов с рецидивом/продолженным ростом опухоли до лучевой терапии зрительные нарушения были более выраженными, чем у первичных пациентов: при сравнении частоты развития слепоты у первичных пациентов и пациентов, проходивших лучевое лечение по поводу рецидива заболевания, были получены статистически значимые различия ($p=0,006$, X^2). До лучевого лечения шансы ухудшения зрения до развития слепоты у пациентов с рецидивом/продолженным ростом опухоли выше в 3,2 раза (95% ДИ: 1,4-7,5).

Анализ состояния зрительных функций после лучевой терапии показал, что динамики зрительных функций не было среди пациентов с высокими зрительными функциями. Ухудшения зрения среди них не было отмечено. Также не было отмечено динамики зрительных функций у пациентов с практической слепотой и слепотой, с выраженным атрофическим процессом в зрительных нервах.

Динамика зрительных функций у пациентов с опухолями хиазмы и III желудочка была отмечена у пациентов с умеренно выраженными и выраженными зрительными нарушениями. Положительная динамика была отмечена в 17 глазах (13,7%) и касалась, в основном, некоторого повышения остроты зрения. В двух наблюдениях от умеренного снижения зрения оно восстановилось до нормы (1,0). Следует отметить, что динамики со стороны дефектов поля зрения практически не было. Снижение зрения после лечения отмечено только у двух пациентов (3%): у одного с незначительным снижением остроты зрения до умеренно выраженного, у другого с выраженным снижением остроты зрения до практической слепоты.

При локализации опухоли в области зрительного нерва, тракта и с поражением 2-х и более областей (например, зрительных нервов, хиазмы и трактов) тенденция сохранялась: улучшение зрения наблюдалось, как правило, у пациентов с умеренно выраженными зрительными нарушениями: от 13,7-20,8%. Ухудшение у пациентов с низкими зрительными функциями от

3-5,6%, вероятнее всего, связано с наличием выраженной атрофии зрительных нервов.

Работы, которые были ранее проведены в НИИ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (проф. Н.К. Серова [4] и проф. С.К. Горелышев [1]), показали эффективность лучевого лечения как с точки зрения контроля роста опухоли, так и сохранение высоких зрительных функций у большинства пациентов.

Среди отдаленных осложнений лучевого лечения пациентов с опухолями переднего зрительного пути, отмечено нарастание эндокринных нарушений у 33,4% (дефицит гормонов роста, гонадотропного и тиреотропного). Наиболее значимыми факторами риска в развитии эндокринных нарушений являются объем опухоли (СТV) более 11 см³ ($p=0,046$, точный критерий Фишера) и диффузный рост опухоли в III желудочке ($p=0,019$, χ^2). После лучевого лечения чаще всего развивался дефицит гормона роста (+28,6%), половых гормонов (+19,1%) и гормонов щитовидной железы (+11,9%). По данным ряда авторов, отдаленные последствия и осложнения лучевого лечения, в т.ч. эндокринные, напрямую связаны с объемом облучения здоровых тканей и высокими дозами [128, 196], а также с младшим детским возрастом, что является основной причиной переноса лучевого лечения на более поздние сроки [70, 126, 166, 168, 169].

У 10 пациентов (23,8%) из 42 обследованных выявлялась избыточная масса тела до лучевого лечения. После лучевой терапии у 12 пациентов (всего 28,5%) выявлялась избыточная масса тела. Из них у 10 пациентов – после хирургического лечения. После комбинированного лечения (хирургическое удаление + лучевое лечение), избыточная масса тела возникла еще у 2 пациентов (4,7%). Оба пациента были оперированы за 4 месяца до лучевого лечения, т.е. развитие ожирения после комбинированного лечения могло быть связано, как с хирургической резекцией, так и с лучевым лечением, либо сочетанием обоих факторов.

В настоящее время, в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко ведется работа по анализу результатов комплексного лечения пациентов с глиомами хиазмы (Валиахметова Э.Ф., Мазеркина Н.А.) [5]. По данным обследования 130 пациентов с глиомами хиазмы, у 58 пациентов (44,6%) отмечено нарастание эндокринных нарушений после хирургического лечения. Из них у 8 пациентов – электролитные нарушения, которые в дальнейшем регрессировали. В результате у 38,5% пациентов появились стойкие эндокринные нарушения после хирургического лечения, что сопоставимо с 33,4% эндокринных нарушений после лучевого лечения в нашей работе. Однако, с учетом развития ожирения (только после хирургического лечения), электролитных нарушений, лучевое лечение может быть более щадящим, чем удаление опухоли, с точки зрения развития эндокринных нарушений.

В результате стереотаксического облучения пациентов с опухолями ствола, контроль за ростом опухоли был достигнут практически у всех пациентов (99,2%), несмотря на то, что 59 пациентов (45%) проходили лучевое лечение по поводу рецидива заболевания. Псевдопрогрессия, возникшая у 28 (21,4%) пациентов, в большинстве случаев спонтанно регрессировала. Только у 8 пациентов с псевдопрогрессией (28,6% от ПСП) проведено повторное хирургическое лечение, которое способствовало регрессу имеющегося клинического ухудшения. Улучшение общего состояния, частичный или полный регресс имеющихся симптомов (почти у 30% пациентов), на фоне полного или частичного ответа опухоли на лучевое лечение, способствовало улучшению качества жизни данных пациентов.

В результате стереотаксического облучения пациентов с опухолями подкорковых узлов, контроль за ростом опухоли был достигнут у всех пациентов (100%), при том, что 12 пациентов (24%) проходили лучевое лечение по поводу рецидива заболевания. Псевдопрогрессия, возникшая у 11 пациентов (19,6%), у 6 пациентов (54,5%) спонтанно регрессировала. У 5

пациентов с псевдопрогрессией (45,5% от ПСП), проведено повторное хирургическое лечение. У 3 (6%) пациентов сохраняется незавершенная ПСП.

У пациентов с опухолями мозжечка, контроль за ростом опухоли достигнут практически у всех больных (97,5%), при этом 25 (62,5%) пациентов проходили лучевое лечение по поводу рецидива заболевания. Псевдопрогрессия, возникшая у 7 (17,5%) пациентов только у 2-х пациентов (28,5% от ПСП) потребовала проведения хирургического лечения по причине клинического ухудшения.

В результате стереотаксического облучения пациентов с полушарными опухолями, контроль за ростом опухоли был достигнут у всех пациентов (100%). Из них 13 (59,1%) пациентов проходили лучевое лечение по поводу рецидива заболевания. Псевдопрогрессия, возникшая у 4 (18,2%) пациентов, у 1 (25%) спонтанно регрессировала. У 3 пациентов с псевдопрогрессией (75% от ПСП), проведено повторное хирургическое лечение.

По причине малого числа рецидивов заболевания (5БРВ 99-100%), сопоставление результатов лечения пациентов с опухолями ствола, мозжечка, подкорковых узлов и больших полушарий с литературными данными не проводилось.

С учетом полученных результатов работы сформулированы основные критерии отличия ПСП от локального рецидива:

ПСП чаще всего развивается за счет кист, на фоне регресса сОлидного компонента, либо его временного увеличения на фоне усиления отека и накопления контрастного вещества. Рецидив сопровождается ростом сОлидного компонента за счет роста и деления клеток, кистообразование встречается редко.

В большинстве случаев у пациентов с ПСП происходит обратное развитие опухоли при дальнейшем наблюдении (в среднем через 19 месяцев после курса ЛТ). Рецидив всегда сопровождается дальнейшим ростом опухоли и ухудшением состояния пациента.

ПСП достоверно чаще возникает у пациентов с наличием кистозного компонента (т.е. дегенеративно-дистрофических изменений) в анамнезе, у пациентов с рецидивом такой связи не обнаружено.

ПСП чаще всего развивается во всем объеме опухоли. Рецидив чаще возникает в каком-либо участке опухоли.

ПСП не связана с фактом наличия рецидива опухоли в анамнезе. Повторные рецидивы чаще возникают у пациентов с рецидивами, чем у первичных пациентов.

Медиана времени возникновения ПСП после лучевого лечения – 6 месяцев. Медиана времени развития рецидива после лучевого лечения – 29 месяцев.

ПСП чаще возникала при использовании высоких доз и после радиохирургии. У пациентов с рецидивами такой связи не обнаружено.

Гистологическое исследование пациентов с удаленной ПСП показывает существенно меньшее количество клеточных элементов в поле зрения (в 3-4 раза), в сравнении с гистологическим исследованием этой же опухоли перед лучевой терапией.

У пациентов с частично удаленной ПСП или опорожнением кисты, несмотря на отсутствие дальнейшего противоопухолевого лечения, повторного рецидива опухоли не наблюдается. Наоборот, происходит уменьшение объема остаточной опухоли вплоть до полного ее регресса.

Таким образом, можно выделить наиболее значимые аспекты настоящей работы:

Наличие остаточной опухоли или прогрессия опухоли (рецидив, продолженный рост) после хирургического лечения, химиотерапии или динамического наблюдения, служат показанием для проведения лучевой терапии. Исключение составляют дети младшего возраста (до 7 лет) с опухолями хиазмально-селлярной области, с НФ1 или без него, без выраженных зрительных эндокринных нарушений, у которых лучевое лечение (ввиду риска нарастания эндокринных и когнитивных расстройств) рекомендуется при возникновении прогрессии заболевания.

Современные методы лучевого лечения одинаково эффективны и безопасны у первичных пациентов и у пациентов с рецидивами, в независимости от объема опухоли. Данный вывод позволит нейрохирургам, проводящим удаление опухоли в функционально-значимых областях мозга, не пытаться выполнить радикальную операцию, если она сопровождается высоким риском развития осложнений. С учетом последующей лучевой терапии, это позволит сохранить высокое качество жизни пациентов при сопоставимых с радикальной операцией показателях безрецидивной и общей выживаемости.

В ходе курса лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования, между 20-25 фракциями, пациентам с пилоидными астроцитомами необходимо выполнение МРТ исследования с контрастным усилением: у 40-50% пациентов возможно уменьшение объема опухоли, что требует проведения коррекции объема облучения и плана лучевой терапии. Это позволит сократить нагрузку на здоровые ткани, в т.ч. критические структуры и, возможно, снизить риск развития осложнений.

В рамках настоящего исследования выявлен и изучен феномен псевдопрогрессии, сформулировано его определение, предложена классификация псевдопрогрессии, выявлены факторы риска, рассчитана

статистически значимая модель, позволяющая предсказывать развитие псевдопрогрессии у пациентов с ПА.

Частота развития псевдопрогрессии после лучевого лечения на порядок выше частоты развития истинных рецидивов. При выявлении локального события после лучевого лечения, шансы верифицировать псевдопрогрессию в 16,5 раз выше, чем шансы верифицировать локальный рецидив опухоли.

Все использованные режимы лучевого лечения (стандартное фракционирование, гипофракционирование, радиохирургия) позволяют обеспечить высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости, сопоставимой с радикальными операциями, с минимальными рисками развития осложнений и с сохранением высокого качества жизни пациентов. Лучевая терапия может быть методом выбора для радикального лечения пациентов с пилоидными астроцитомами, расположенными в функционально-значимых областях и не доступными тотальному удалению.

ВЫВОДЫ

1. Стереотаксическое облучение показало свою высокую эффективность у пациентов с нерадикально удаленными пилоидными астроцитомами и с рецидивом заболевания. Частота развития рецидивов составила 2% от общего числа пациентов с учетом метастазов. Показатели 5-летней общей и 5-летней безрецидивной выживаемости после стереотаксического облучения пациентов с пилоидными астроцитомами в различных режимах фракционирования составили 99% и 97,5% соответственно. В большинстве случаев, рецидивы и метастазы возникали у пациентов детского возраста (до 18 лет), с локализацией в области зрительных путей, при наличии признаков продолженного роста опухоли перед облучением.

2. Большинство событий, возникающих после лучевой терапии, являются псевдопрогрессией (временным, обратимым увеличением объема опухоли), а не истинным рецидивом опухоли. Наиболее значимыми прогностическими факторами развития псевдопрогрессии: наличие кисты в опухоли, возраст старше 11 лет и субтенториальная локализация пилоидной астроцитомы.

3. При наличии факторов риска развития псевдопрогрессии, целесообразно проведение интраоперационных мер, предупреждающих нарушение ликвороциркуляции при временном увеличении объема опухоли за счет развития псевдопрогрессии (стентирование водопровода и желудочков мозга, установка системы Оммайа).

4. При развитии псевдопрогрессии опухоли, сопровождающейся нарастанием клинических симптомов (симптоматическая псевдопрогрессия), показано уменьшение объема опухоли. При этом, радикальное удаление нецелесообразно, так как в большинстве случаев остаточные фрагменты опухоли подвергаются регрессу. При бессимптомном течении псевдопрогрессии, проведение противоопухолевого лечения не требуется.

5. Использованные режимы лучевого лечения (классическое фракционирование с РОД 1,8 Гр, СОД 54 Гр, гипофракционирование с РОД 5-5,5 Гр, СОД 27,5-30 Гр, радиохирургия с СОД 16-18 Гр) показали свою высокую эффективность и безопасность. Острые лучевые реакции (временное нарастание очаговой или общемозговой симптоматики) отмечены в 10% случаев; частота развития кровоизлияния в опухоль 0,5% (2 пациента), лучевого некроза – 0,25% (1 пациент).

6. У части пациентов с пилоидными астроцитомами во время курса лучевой терапии в стандартном режиме фракционирования, происходит уменьшение объема опухоли. Повторное планирование с учетом сократившегося объема опухоли, ведет к снижению лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани и, как следствие, может способствовать снижению риска развития осложнений.

7. Наиболее значимыми предиктивными факторами развития ответа опухоли (сокращение ее объема) на лучевое лечение являются: детский возраст, медленная прогрессия опухоли перед курсом лучевой терапии, объем опухоли до 50 см³. Сокращение объема опухоли чаще происходило при использовании режима гипофракционирования.

8. Стереотаксическое облучение является эффективным методом противоопухолевого лечения пациентов с пилоидными астроцитомами вне зависимости от локализации и исходного объема опухоли. При расположении опухоли в функционально-значимых зонах, стереотаксическое облучение позволяет воздержаться от опасного осложнением радикального удаления опухоли.

9. У пациентов с рецидивами пилоидных астроцитом зрительных путей частота наличия амавроза перед лучевой терапией достоверно выше, чем у первичных пациентов. Это подтверждает необходимость проведения лучевого лечения в более ранние сроки, не дожидаясь рецидива заболевания. Частота развития эндокринных осложнений после лучевого лечения

пациентов с опухолями хиазмы и III желудочка сопоставима с частотой эндокринных осложнений после удаления опухоли. Наиболее значимыми факторами прогноза развития эндокринных нарушений после облучения являются объем опухоли и характер ее роста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Согласно разработанной модели рисков развития псевдопрогрессии, пациентам с кистозными пилоидными астроцитомами, в возрасте старше 11 лет и с инфратенториальной локализацией опухоли, рекомендуется на этапе первой операции до лучевой терапии создать условия, препятствующие блоку ликворопроводящих путей при развитии состояния псевдопрогрессии (установка системы Оммайа в опухолевую кисту, шунтирующая операция, стентирование). Это позволит у многих пациентов с высоким риском развития псевдопрогрессии, исключить повторное оперативное вмешательство при ее возникновении.

2. У пациентов с симптоматической псевдопрогрессией хирургическое лечение должно быть направлено на восстановление ликвородинамики и уменьшение «масс-эффекта». Проведение радикальной операции, сопровождающейся высоким риском развития осложнений нецелесообразно, т.к. в большинстве случаев, остаточные фрагменты опухоли регрессируют или остаются стабильными и не требуют проведения дополнительного противоопухолевого лечения.

3. При расположении опухоли в функционально-значимых зонах, попытки радикальной операции с высоким риском нарастания симптоматики, являются нецелесообразными, т.к. последующая лучевая терапия позволяет добиться высоких показателей контроля роста опухоли с сохранением функционального статуса и качества жизни большинства пациентов.

Показаниями к лучевому лечению пациентов с пилоидными астроцитомами ствола ГМ, мозжечка и подкорковых узлов являются:

- наличие остаточной опухоли после операции у пациентов старше 3-х лет.
- рецидив или продолженный рост опухоли на фоне динамического наблюдения первичных пациентов и пациентов после хирургического лечения.
- клиническое ухудшение в виде нарастания очаговой неврологической симптоматики на фоне динамического наблюдения при отсутствии явных признаков продолженного роста опухоли по данным МРТ.

Показания к лучевому лечению пациентов с опухолями зрительных путей:

- наличие глиомы зрительного нерва с признаками отрицательной динамики зрительных функций;
- наличие остаточного фрагмента опухоли любых отделов зрительных путей с четкими границами (объем опухоли < 5 см³) у пациентов старше 3 лет (без НФ1);
- наличие остаточного фрагмента опухоли после операции любых отделов зрительных путей у пациентов старше 8 лет;
- рецидив или продолженный рост опухоли на фоне динамического наблюдения первичных пациентов и пациентов после хирургического лечения и ПХТ, в том числе на фоне НФ1;
- нарастание зрительных нарушений на фоне динамического наблюдения, даже при отсутствии явных признаков продолженного роста опухоли любых отделов зрительного пути по данным МРТ при отсутствии абсолютных показаний к хирургическому лечению;

При наличии кист в опухоли, при лучевом лечении в режиме стандартного фракционирования, выполнить МРТ головы с контрастным

усилением на 20-25 фракции и, при необходимости, провести коррекцию плана лучевого лечения.

В практической работе рекомендуется следовать разработанному в настоящем исследовании алгоритму стереотаксического облучения (см. приложение).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горельшев С.К. Опухоли хиазммы и дна III желудочка. / Горельшев С.К. – Москва, 2004.
2. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Озерова В.И., Пронин И.Н. Нейрорентгенология детского возраста. / Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Озерова В.И., Пронин И.Н. – Москва, 2001.
3. Коновалов А.Н., Хухлаева Е.А., Гаврюшин А.В., Трунин Ю.Ю., Шишкина Л.В., Холодов Б.В. Клинические рекомендации «диагностика и лечение опухолей ствола мозга». / Коновалов А.Н., Хухлаева Е.А., Гаврюшин А.В., Трунин Ю.Ю., Шишкина Л.В., Холодов Б.В., 2014.
4. Серова Н.К. Нейроофтальмологические синдромы в клинике опухолей базально-диенцефальной локализации (краниофарингиом, глиом хиазмы и дна III желудочка). / Серова Н.К. – Москва, 1993.
5. Э.Ф. Валиахметова, О.И. Быданов, С.К. Горельшев, Н.К. Серова, Л.А. Лазарева, Л.В. Шишкина, Н.А. Мазеркина, Ю.Ю. Трунин, С.В. Чулкова, Н.В. Грищенко, А.В. Егорова, Л.И. Папуша, Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский. Глиомы зрительного пути у детей: прогностические факторы, оценка ответа и роль двухкомпонентной химиотерапии / Э.Ф. Валиахметова, О.И. Быданов, С.К. Горельшев, Н.К. Серова, Л.А. Лазарева, Л.В. Шишкина, Н.А. Мазеркина, Ю.Ю. Трунин, С.В. Чулкова, Н.В. Грищенко, А.В. Егорова, Л.И. Папуша, Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – Т.18, №1. – С.62–72.
6. A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (≤ 16 years) low grade glioma - A final report / A.K. Gnekow, D.A. Walker, D. Kandels [et al.] // European journal of cancer (Oxford, England : 1990). – 2017. – Vol. 81. – P.206–225.

7. A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma / A. Banerjee, R.I. Jakacki, A. Onar-Thomas [et al.] // *Neuro-oncology*. – 2017. – Vol. 19, №8. – P.1135–1144.
8. A pilot study using carboplatin, vincristine, and temozolomide in children with progressive/symptomatic low-grade glioma / M. Chintagumpala, S.P. Eckel, M. Krailo [et al.] // *Neuro-oncology*. – 2015. – Vol. 17, №8. – P.1132–1138.
9. A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma / C. Burkhard, P.-L. Di Patre, D. Schuler [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2003. – Vol. 98, №6. – P.1170–1174.
10. Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytoma / P.D. Brown, S.K. Anderson, X.W. Carrero [et al.] // *Neuro-oncology practice*. – 2015. – Vol. 2, №4. – P.199–204.
11. Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytomas / P.D. Brown, J.C. Buckner, J.R. O'Fallon [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2004. – Vol. 58, №4. – P.1153–1160.
12. Adverse effects of brain irradiation correlated with MR and CT imaging / L.S. Constine, A. Konski, S. Ekholm [и др.] // *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. – 1988. – T.15, №2. – C.319–330.
13. Ajithkumar, T. Radiotherapy in the Management of Paediatric Low-Grade Gliomas / T. Ajithkumar, R. Taylor, R.D. Kortmann // *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. – 2019. – Vol. 31, №3. – P.151–161.
14. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma / G. Schindler, D. Capper, J. Meyer [et al.] // *Acta neuropathologica*. – 2011. – Vol. 121, №3. – P.397–405.
15. Anaplastic astrocytoma with piloid features, a novel molecular class of IDH wildtype glioma with recurrent MAPK pathway, CDKN2A/B and ATRX alterations / A. Reinhardt, D. Stichel, D. Schrimpf [et al.] // *Acta neuropathologica*. – 2018. – Vol. 136, №2. – P.273–291.

16. Apparent diffusion coefficients for differentiation of cerebellar tumors in children / Z. Rumboldt, D.L.A. Camacho, D. Lake [et al.] // *AJNR. American journal of neuroradiology.* – 2006. – Vol. 27, №6. – P.1362–1369.
17. Arrested growth and spontaneous tumor regression of partially resected low-grade cerebellar astrocytomas in children / J.-K. Loh, A.-S. Lieu, C.-Y. Chai [et al.] // *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.* – 2013. – Vol. 29, №11. – P.2051–2055.
18. Association of Neuronal Injury in the Genu and Body of Corpus Callosum After Cranial Irradiation in Children With Impaired Cognitive Control / K.J. Redmond, M. Hildreth, H.I. Sair [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics.* – 2018. – Vol. 101, №5. – P.1234–1242.
19. Astrocytomas of the cerebellum. A comparative clinicopathologic study of pilocytic and diffuse astrocytomas / C.J. Hayostek, E.G. Shaw, B. Scheithauer [et al.] // *Cancer.* – 1993. – Vol. 72, №3. – P.856–869.
20. Azad, A. Primary anaplastic pilocytic astrocytoma / A. Azad, S. Deb, L. Cher // *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* – 2009. – Vol. 16, №12. – P.1704–1706.
21. Balogun, J.A. Surgery of Intracranial Gliomas in Children / J.A. Balogun, J.T. Rutka // *Progress in neurological surgery.* – 2018. – Vol. 30. – P.204–217.
22. Beeram, M. Raf: a strategic target for therapeutic development against cancer / M. Beeram, A. Patnaik, E.K. Rowinsky // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* – 2005. – Vol. 23, №27. – P.6771–6790.
23. Benign cerebellar astrocytoma in childhood: experience at the Hospital for Sick Children 1980-1992 / M. Abdollahzadeh, H.J. Hoffman, S.I. Blazer [et al.] // *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.* – 1994. – Vol. 10, №6. – P.380–383.

24. Bevacizumab for symptomatic radiation-induced tumor enlargement in pediatric low grade gliomas / K.A. Foster, W.J. Ares, I.F. Pollack, R.I. Jakacki // *Pediatric blood & cancer*. – 2014. – .
25. Bonfield, C.M. Pediatric cerebellar astrocytoma / C.M. Bonfield, P. Steinbok // *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 31, №10. – P.1677–1685.
26. Borit, A. The biological and clinical behaviour of pilocytic astrocytomas of the optic pathways / A. Borit, E.P. Richardson // *Brain: a journal of neurology*. – 1982. – Vol. 105, №Pt 1. – P.161–187.
27. Bornhorst, M. Pilocytic astrocytomas / M. Bornhorst, D. Frappaz, R.J. Packer // *Handbook of clinical neurology*. – 2016. – Vol. 134. – P.329–344.
28. Boron Neutron Capture Therapy Combined with Early Successive Bevacizumab Treatments for Recurrent Malignant Gliomas - A Pilot Study / H. Shiba, K. Takeuchi, R. Hiramatsu [et al.] // *Neurologia medico-chirurgica*. – 2018. – Vol. 58, №12. – P.487–494.
29. BRAF activation induces transformation and then senescence in human neural stem cells / E.H. Raabe, K.S. Lim, J.M. Kim [et al.] // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. – 2011. – Vol. 17, №11. – P.3590–3599.
30. BRAF alterations are frequent in cerebellar low-grade astrocytomas with diffuse growth pattern / C.M. Ida, S.R. Lambert, F.J. Rodriguez [et al.] // *Journal of neuropathology and experimental neurology*. – 2012. – Vol. 71, №7. – P.631–639.
31. BRAF gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade astrocytomas / S. Pfister, W.G. Janzarik, M. Remke [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2008. – Vol. 118, №5. – P.1739–1749.
32. BRAF inhibitor resistance mechanisms in metastatic melanoma: spectrum and clinical impact / H. Rizos, A.M. Menzies, G.M. Pupo [et al.] // *Clinical cancer*

- research: an official journal of the American Association for Cancer Research. – 2014. – Vol. 20, №7. – P.1965–1977.
33. Brainstem Low-Grade Gliomas in Children-Excellent Outcomes With Multimodality Therapy / S.A. Upadhyaya, C. Koschmann, K. Muraszko [et al.] // *Journal of child neurology*. – 2017. – Vol. 32, №2. – P.194–203.
 34. Brainstem pilocytic astrocytoma with H3 K27M mutation / S. Morita, M. Nitta, Y. Muragaki [и др.] // *Journal of neurosurgery*. – 2018. – С.593–597.
 35. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas / R.J. Packer, J. Ater, J. Allen [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 1997. – Vol. 86, №5. – P.747–754.
 36. Carboplatin and vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of childhood / R.J. Packer, B. Lange, J. Ater [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 1993. – Vol. 11, №5. – P.850–856.
 37. Carboplatin hypersensitivity reaction in pediatric patients with low-grade glioma / L. Lafay-Cousin, L. Sung, A.-S. Carret [et al.] // *Cancer*. – 2008. – Vol. 112, №4. – P.892–899.
 38. Carboplatin is effective therapy for young children with progressive optic pathway tumors / D.H. Mahoney, M.E. Cohen, H.S. Friedman [et al.] // *Neuro-oncology*. – 2000. – Vol. 2, №4. – P.213–220.
 39. CBTRUS Statistical Report / Q.T. Ostrom, H. Gittleman, J. Fulop [et al.] // *Neuro-oncology*. – 2015. – Vol. 17 Suppl 4. – Iv1-iv62.
 40. CBTRUS statistical report / Q.T. Ostrom, H. Gittleman, P. Liao [et al.] // *Neuro-oncology*. – 2014. – Vol. 16 Suppl 4. – Iv1-63.
 41. Cervical cancer: serial MR imaging before and after primary radiation therapy—a 2-year follow-up study / F. Flueckiger, F. Ebner, H. Poschauko [et al.] // *Radiology*. – 1992. – Vol. 184, №1. – P.89–93.
 42. Chalil, A. Low Grade Gliomas in Children / A. Chalil, V. Ramaswamy // *Journal of child neurology*. – 2016. – Vol. 31, №4. – P.517–522.

43. Challenges with defining response to antitumor agents in pediatric neuro-oncology / K.E. Warren, T.Y. Poussaint, G. Vezina [et al.] // *Pediatric blood & cancer*. – 2013. – Vol. 60, №9. – P.1397–1401.
44. Chromosome band 7q34 deletions resulting in KIAA1549-BRAF and FAM131B-BRAF fusions in pediatric low-grade Gliomas / J.J. Roth, M. Santi, A.N. Pollock [et al.] // *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. – 2015. – Vol. 25, №2. – P.182–192.
45. CIMPACT-NOW update 2 / D.N. Louis, C. Giannini, D. Capper [et al.] // *Acta neuropathologica*. – 2018. – Vol. 135, №4. – P.639–642.
46. Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas / B.A. Greenberger, M.B. Pulsifer, D.H. Ebb [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2014. – Vol. 89, №5. – P.1060–1068.
47. Clinical, radiologic and pathologic features and outcome following surgery for cervicomedullary gliomas in children / S. Di Maio, S.M. Gul, D.D. Cochrane [et al.] // *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. – 2009. – Vol. 25, №11. – P.1401–1410.
48. Cohen, K.J. Pediatric glial tumors / K.J. Cohen, A. Broniscer, J. Glod // *Current treatment options in oncology*. – 2001. – Vol. 2, №6. – P.529–536.
49. Combined molecular analysis of BRAF and IDH1 distinguishes pilocytic astrocytoma from diffuse astrocytoma / A. Korshunov, J. Meyer, D. Capper [et al.] // *Acta neuropathologica*. – 2009. – Vol. 118, №3. – P.401–405.
50. Conformal Radiation Therapy for Pediatric Patients with Low-Grade Glioma / J.M. Cherlow, D.W.W. Shaw, L.R. Margraf [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2019. – Vol. 103, №4. – P.861–868.
51. Current and future strategies in radiotherapy of childhood low-grade glioma of the brain. Part I: Treatment modalities of radiation therapy / R.-D. Kortmann, B. Timmermann, R.E. Taylor [et al.] // *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al.]*. – 2003. – Vol. 179, №8. – P.509–520.

52. Current and future strategies in radiotherapy of childhood low-grade glioma of the brain. Part II / R.-D. Kortmann, B. Timmermann, R.E. Taylor [et al.] // *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ...* [et al.]. – 2003. – Vol. 179, №9. – P.585–597.
53. Da Lee, Y. Innate neural stem cell heterogeneity determines the patterning of glioma formation in children / Y. Da Lee, S.M. Gianino, D.H. Gutmann // *Cancer cell*. – 2012. – Vol. 22, №1. – P.131–138.
54. Development of anaplastic changes in low-grade astrocytomas of childhood / P.B. Dirks, V. Jay, L.E. Becker [et al.] // *Neurosurgery*. – 1994. – Vol. 34, №1. – P.68–78.
55. Dirven, C.M. Cerebellar pilocytic astrocytoma / C.M. Dirven, J.J. Mooij, W.M. Molenaar // *Child's nervous system: ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. – 1997. – Vol. 13, №1. – P.17–23.
56. Distribution of TERT promoter mutations in pediatric and adult tumors of the nervous system / C. Koelsche, F. Sahm, D. Capper [et al.] // *Acta neuropathologica*. – 2013. – Vol. 126, №6. – P.907–915.
57. Early cystic/necrotic changes after hyperfractionated radiation therapy in children with brain stem gliomas data from the childrens cancer group / R.J. Packer, R.A. Zimmerman, A. Kaplan [и др.] // *Cancer*. – 1993. – Т.71, №8. – C.2666–2674.
58. Early treatment of complex located pediatric low-grade gliomas using iodine-125 brachytherapy alone or in combination with microsurgery / M. Kunz, S.B. Nachbichler, L. Ertl [et al.] // *Cancer medicine*. – 2016. – Vol. 5, №3. – P.442–453.
59. ELVIDGE, A.R. Long-term follow-up of 106 cases of astrocytoma, 1928-1939 / A.R. ELVIDGE, A. MARTINEZ-COLL // *Journal of neurosurgery*. – 1956. – Vol. 13, №4. – P.230–243.

60. Endocrine outcome in long-term survivors of low-grade hypothalamic/chiasmatic glioma / P.F. Collet-Solberg, H. Sernyak, M. Satin-Smith [et al.] // *Clinical endocrinology*. – 1997. – Vol. 47, №1. – P.79–85.
61. Evaluating changes in tumor volume using magnetic resonance imaging during the course of radiotherapy treatment of high-grade gliomas / C. Tsien, D. Gomez-Hassan, R.K. ten Haken [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2005. – Vol. 62, №2. – P.328–332.
62. Evaluation of outcomes after stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytoma / D.M. Trifiletti, M.S. Peach, Z. Xu [et al.] // *Journal of neuro-oncology*. – 2017. – Vol. 134, №2. – P.297–302.
63. Factors influencing neurocognitive outcomes in young patients with benign and low-grade brain tumors treated with stereotactic conformal radiotherapy / R. Jalali, I. Mallick, D. Dutta [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2010. – Vol. 77, №4. – P.974–979.
64. Fike, J.R. Radiation response of neural precursor cells / J.R. Fike, R. Rola, C.L. Limoli // *Neurosurgery clinics of North America*. – 2007. – Vol. 18, №1. – 115-27, x.
65. Frequent gains at chromosome 7q34 involving BRAF in pilocytic astrocytoma / E.E. Bar, A. Lin, T. Tihan [et al.] // *Journal of neuropathology and experimental neurology*. – 2008. – Vol. 67, №9. – P.878–887.
66. Gamma knife radiosurgery for pilocytic astrocytomas / J. Boëthius, E. Ulfarsson, T. Ráhn, B. Lippitz // *Journal of neurosurgery*. – 2002. – T.97. – C.677–680.
67. Gamma Knife radiosurgery for the treatment of brainstem tumors / M. Hirato, M. Nakamura, H.K. Inoue [et al.] // *Stereotactic and functional neurosurgery*. – 1995. – Vol. 64 Suppl 1. – P.32–41.
68. Gamma Knife surgery for low-grade astrocytomas / L.-W. Wang, C.-Y. Shiau, W.-Y. Chung [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2006. – Vol. 105 Suppl. – P.127–132.

69. Genomic analysis of diffuse pediatric low-grade gliomas identifies recurrent oncogenic truncating rearrangements in the transcription factor MYBL1 / L.A. Ramkissoon, P.M. Horowitz, J.M. Craig [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2013. – Vol. 110, №20. – P.8188–8193.
70. Growth and endocrine disorders in optic glioma / R. Brauner, F. Malandry, R. Rappaport [et al.] // *European journal of pediatrics*. – 1990. – Vol. 149, №12. – P.825–828.
71. Gupta, A. Pediatric Thalamic Gliomas / A. Gupta, N. Shaller, K.A. McFadden // *Archives of pathology & laboratory medicine*. – 2017. – Vol. 141, №10. – P.1316–1323.
72. H3 K27M Mutation in Gangliogliomas can be Associated with Poor Prognosis / B.K. Kleinschmidt-DeMasters, A. Donson, N.K. Foreman, K. Dorris // *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. – 2017. – Vol. 27, №6. – P.846–850.
73. H3 K27M mutations are extremely rare in posterior fossa group A ependymoma / S. Ryall, M. Guzman, S.K. Elbabaa [et al.] // *Child's nervous system: ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 33, №7. – P.1047–1051.
74. Hemorrhagic vasculopathy after treatment of central nervous system neoplasia in childhood: diagnosis and follow-up / T.Y. Poussaint, J. Siffert, P.D. Barnes [et al.] // *AJNR. American journal of neuroradiology*. – 1995. – Vol. 16, №4. – P.693–699.
75. Heterogeneity of histopathological presentation of pilocytic astrocytoma – diagnostic pitfalls. A review / E. Matyja, W. Grajkowska, K. Stępień, E. Naganska // *Folia Neuropathologica*. – 2016. – T.3. – C.197–211.
76. Incidence of vasculopathy in children with hypothalamic/chiasmatic gliomas treated with brachytherapy / U. Tacke, D. Karger, J. Spreer [et al.] // *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. – 2011. – Vol. 27, №6. – P.961–966.

77. Increased risk of pseudoprogression among pediatric low-grade glioma patients treated with proton versus photon radiotherapy / E.B. Ludmir, A. Mahajan, A.C. Paulino [et al.] // *Neuro-oncology*. – 2019. – Vol. 21, №5. – P.686–695.
78. Integrated Molecular Meta-Analysis of 1,000 Pediatric High-Grade and Diffuse Intrinsic Pontine Glioma / A. Mackay, A. Burford, D. Carvalho [et al.] // *Cancer cell*. – 2017. – Vol. 32, №4. – 520-537.e5.
79. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in pediatric low-grade glioma / A.C. Paulino, A. Mazloom, K. Terashima [et al.] // *Cancer*. – 2013. – Vol. 119, №14. – P.2654–2659.
80. Jahraus, C.D. Optic pathway gliomas / C.D. Jahraus, N.J. Tarbell // *Pediatric blood & cancer*. – 2006. – Vol. 46, №5. – P.586–596.
81. Kida, Y. Gamma knife radiosurgery for low-grade astrocytomas / Y. Kida, T. Kobayashi, Y. Mori // *Journal of neurosurgery*. – 2000. – T.93. – C.42–46.
82. Kida, Y. Stereotactic Radiotherapy with Fractionation for the Lesions in and Around the Brainstem and Optic Nerve / Y. Kida, Y. Mori // *Cureus*. – 2019. – .
83. Kleihues, P. Primary and secondary glioblastomas / P. Kleihues // *Neuro-oncology*. – 1999. – T.1, №1. – C.44–51.
84. Koeller, K.K. From the archives of the AFIP / K.K. Koeller, E.J. Rushing // *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* – 2004. – Vol. 24, №6. – P.1693–1708.
85. Kruser, T.J. Pseudoprogression after glioma therapy / T.J. Kruser, M.P. Mehta, H.I. Robins // *Expert review of neurotherapeutics*. – 2013. – Vol. 13, №4. – P.389–403.
86. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma / T.E. Merchant, H.M. Conklin, S. Wu [et al.] // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27, №22. – P.3691–3697.

87. Late sequela after treatment of childhood low-grade gliomas / M. Benesch, H. Lackner, P. Sovinz [et al.] // *Journal of neuro-oncology*. – 2006. – Vol. 78, №2. – P.199–205.
88. Leisti, E.L. Spontaneous decrease of a pilocytic astrocytoma in neurofibromatosis type 1 / E.L. Leisti, J. Pyhtinen, M. Poyhonen // *AJNR. American journal of neuroradiology*. – 1996. – Vol. 17, №9. – P.1691–1694.
89. Leksell Gamma Knife treatment for pilocytic astrocytomas: long-term results / G. Simonova, P. Kozubikova, R. Liscak, J. Novotny, JR // *Journal of neurosurgery. Pediatrics*. – 2016. – Vol. 18, №1. – P.58–64.
90. Long survival in a child with a mutated K27M-H3.3 pilocytic astrocytoma / A. Hochart, F. Escande, N. Rocourt [et al.] // *Annals of clinical and translational neurology*. – 2015. – Vol. 2, №4. – P.439–443.
91. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults / M.J. van den Bent, D. Afra, O. de Witte [и др.] // *The Lancet*. – 2005. – Т.366, №9490. – С.985–990.
92. Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology / A.K. Gnekow, F. Falkenstein, S. von Hornstein [et al.] // *Neuro-oncology*. – 2012. – Vol. 14, №10. – P.1265–1284.
93. Long-term outcome of centrally located low-grade glioma in children / K. Terashima, K. Chow, J. Jones [et al.] // *Cancer*. – 2013. – Vol. 119, №14. – P.2630–2638.
94. Long-term outcome of hypothalamic/chiasmatic astrocytomas in children treated with conservative surgery / L.N. Sutton, P.T. Molloy, H. Sernyak [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 1995. – Vol. 83, №4. – P.583–589.
95. Low grade astrocytoma in children treated by surgery and radiation therapy / L. Dewit, E. van der Schueren, K.K. Ang [et al.] // *Acta radiologica. Oncology*. – 1984. – Vol. 23, №1. – P.1–8.

96. Low-grade astrocytoma: a decade of experience at St. Jude Children's Research Hospital / A. Gajjar, R.A. Sanford, R. Heideman [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 1997. – Vol. 15, №8. – P.2792–2799.
97. Low-grade astrocytomas / F. Pozza, F. Colombo, G. Chiarego [et al.] // *Radiology*. – 1989. – Vol. 171, №2. – P.565–569.
98. Low-grade gliomas in children / M. Garzón, G. García-Fructuoso, M. Suñol [et al.] // *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 31, №9. – P.1447–1459.
99. Magnetic resonance imaging changes after stereotactic radiation therapy for childhood low grade astrocytoma / A.I. Bakardjiev, P.D. Barnes, L.C. Goumnerova [и др.] // *Cancer*. – 1996. – Т.78, №4. – С.864–873.
100. Management and Outcome of Low-Grade Astrocytomas of the Midline in Children / H.J. Hoffman, D.S. Soloniuk, R.P. Humphreys [и др.] // *Neurosurgery*. – 1993. – Т.33, №6. – С.964–971.
101. Management and Survival of Adult Patients with Pilocytic Astrocytoma in the National Cancer Database / K.J. Lee, E. Marchan, J. Peterson [et al.] // *World neurosurgery*. – 2018. – Vol. 112. – P.e881-e887.
102. Management of chiasmal and hypothalamic gliomas of infancy and childhood with chemotherapy / J. Petronio, M.S. Edwards, M. Prados [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 1991. – Vol. 74, №5. – P.701–708.
103. Management of pediatric intracranial low-grade gliomas / M.-P. Huynh-Le, A.J. Walker, P.C. Burger [et al.] // *Child's nervous system: ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 32, №8. – P.1425–1430.
104. Manifestations of pilocytic astrocytoma: a pictorial review / D. Chourmouzi, E. Papadopoulou, M. Konstantinidis [et al.] // *Insights into imaging*. – 2014. – Vol. 5, №3. – P.387–402.

105. Mannina, E.M. Extended Volumetric Follow-up of Juvenile Pilocytic Astrocytomas Treated with Proton Beam Therapy / E.M. Mannina, G.K. Bartlett, K.P. McMullen // *International Journal of Particle Therapy*. – 2016. – T.3, №2. – С.291–299.
106. MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma / D.T.W. Jones, J. Gronych, P. Lichter [et al.] // *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. – 2012. – Vol. 69, №11. – P.1799–1811.
107. MEK inhibition exhibits efficacy in human and mouse neurofibromatosis tumors / W.J. Jessen, S.J. Miller, E. Jousma [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2013. – Vol. 123, №1. – P.340–347.
108. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients / A.A. Brandes, E. Franceschi, A. Tosoni [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26, №13. – P.2192–2197.
109. Molecular insights into pediatric brain tumors have the potential to transform therapy / A. Gajjar, S.M. Pfister, M.D. Taylor, R.J. Gilbertson // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. – 2014. – Vol. 20, №22. – P.5630–5640.
110. Moyamoya syndrome associated with neurofibromatosis Type 1 / M. Koss, R.M. Scott, M.B. Irons [et al.] // *Journal of neurosurgery. Pediatrics*. – 2013. – Vol. 11, №4. – P.417–425.
111. MR imaging of brain pilocytic astrocytoma: beyond the stereotype of benign astrocytoma / S. Gaudino, M. Martucci, R. Russo [et al.] // *Child's nervous system: ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 33, №1. – P.35–54.
112. MR signal of the solid portion of pilocytic astrocytoma on T2-weighted images: is it useful for differentiation from medulloblastoma? / K. Arai, N. Sato, J. Aoki [et al.] // *Neuroradiology*. – 2006. – Vol. 48, №4. – P.233–237.

113. MYB upregulation and genetic aberrations in a subset of pediatric low-grade gliomas / R.G. Tatevossian, B. Tang, J. Dalton [et al.] // *Acta neuropathologica*. – 2010. – Vol. 120, №6. – P.731–743.
114. Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children / P. Hernáiz Driever, S. von Hornstein, T. Pietsch [et al.] // *Journal of neuro-oncology*. – 2010. – Vol. 100, №2. – P.199–207.
115. Natural history and outcome of optic pathway gliomas in children / G. Nicolin, P. Parkin, D. Mabbott [et al.] // *Pediatric blood & cancer*. – 2009. – Vol. 53, №7. – P.1231–1237.
116. Neurofibromatosis type 1 associated low grade gliomas: A comparison with sporadic low grade gliomas / J. Helfferich, R. Nijmeijer, O.F. Brouwer [et al.] // *Critical reviews in oncology/hematology*. – 2016. – Vol. 104. – P.30–41.
117. Niranjana, A. Stereotactic Radiosurgery for Low-Grade Gliomas / A. Niranjana, A. Faramand, L.D. Lunsford // *Progress in neurological surgery*. – 2019. – Vol. 34. – P.184–190.
118. Nonrandomized comparison of neurofibromatosis type 1 and non-neurofibromatosis type 1 children who received carboplatin and vincristine for progressive low-grade glioma / J.L. Ater, C. Xia, C.M. Mazewski [et al.] // *Cancer*. – 2016. – Vol. 122, №12. – P.1928–1936.
119. Ogiwara, H. Long-term follow-up of pediatric benign cerebellar astrocytomas / H. Ogiwara, R.M. Bowman, T. Tomita // *Neurosurgery*. – 2012. – Vol. 70, №1. – 40-7; discussion 47-8.
120. Ohgaki, H. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas / H. Ohgaki, P. Kleihues // *Journal of neuropathology and experimental neurology*. – 2005. – Vol. 64, №6. – P.479–489.
121. Omuro, A. Glioblastoma and other malignant gliomas / A. Omuro, L.M. DeAngelis // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310, №17. – P.1842–1850.

122. Oncogenic FAM131B-BRAF fusion resulting from 7q34 deletion comprises an alternative mechanism of MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma / H. Cin, C. Meyer, R. Herr [et al.] // *Acta neuropathologica*. – 2011. – Vol. 121, №6. – P.763–774.
123. Ophthalmic artery occlusion secondary to radiation-induced vasculopathy / R. Singh, J.D. Trobe, J.A. Hayman, J.P. Deveikis // *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. – 2004. – Vol. 24, №3. – P.206–210.
124. Optic chiasmatic-hypothalamic glioma / E. Alshail, J.T. Rutka, L.E. Becker, H.J. Hoffman // *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. – 1997. – Vol. 7, №2. – P.799–806.
125. Optic nerve glioma treatment with fractionated stereotactic radiotherapy / N. Uslu, E. Karakaya, A. Dizman [et al.] // *Journal of neurosurgery. Pediatrics*. – 2013. – Vol. 11, №5. – P.596–599.
126. Optic pathway and hypothalamic/chiasmatic gliomas in children younger than age 5 years with a 6-year follow-up / A.J. Janss, R. Grundy, A. Snaan [и др.] // *Cancer*. – 1995. – Т.75, №4. – С.1051–1059.
127. Optic pathway gliomas / I. Fried, U. Tabori, T. Tihan [et al.] // *CNS oncology*. – 2013. – Vol. 2, №2. – P.143–159.
128. Optimization of stereotactically-guided conformal treatment planning of sellar and parasellar tumors, based on normal brain dose volume histograms / J.R. Perks, R. Jalali, V.P. Cosgrove [и др.] // *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. – 1999. – Т.45, №2. – С.507–513.
129. Outcomes Following Proton Therapy for Pediatric Low-Grade Glioma / D.J. Indelicato, R.L. Rotondo, H. Uezono [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2019. – .
130. Outcomes of multidisciplinary management in pediatric low-grade gliomas / K.S. Oh, J. Hung, P.L. Robertson [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2011. – Vol. 81, №4. – e481-8.

131. Palma, L. Prognosis of the so-called “diffuse” cerebellar astrocytoma / L. Palma, A. Russo, P. Celli // *Neurosurgery*. – 1984. – Vol. 15, №3. – P.315–317.
132. Park, E.S. Pediatric Glioma at the Optic Pathway and Thalamus / E.S. Park, J.B. Park, Y.-S. Ra // *Journal of Korean Neurosurgical Society*. – 2018. – Vol. 61, №3. – P.352–362.
133. Parsa, C.F. Pilocytic astrocytomas as hamartomas / C.F. Parsa, S. Givrad // *The British journal of ophthalmology*. – 2008. – Vol. 92, №1. – P.3–6.
134. Paul C. Bucy and W. A. Gustafson. Structure, Nature and Classification of the Cerebellar Astrocytomas / Paul C. Bucy and W. A. Gustafson // *Cancer*. – 1939. – T.XXXV, №3. – C.327–353.
135. Pavlisa, G. Diffusion differences between pilocytic astrocytomas and grade II ependymomas / G. Pavlisa, G. Pavlisa, M. Rados // *Radiology and oncology*. – 2011. – Vol. 45, №2. – P.97–101.
136. Pediatric low-grade gliomas / G. Bergthold, P. Bandopadhyay, W.L. Bi [et al.] // *Biochimica et biophysica acta*. – 2014. – Vol. 1845, №2. – P.294–307.
137. Pediatric low-grade gliomas / R.J. Packer, S. Pfister, E. Bouffet [et al.] // *Neuro-oncology*. – 2017. – Vol. 19, №6. – P.750–761.
138. Pediatric low-grade gliomas can be molecularly stratified for risk / R.R. Yang, A. Aibaidula, W.-W. Wang [et al.] // *Acta neuropathologica*. – 2018. – Vol. 136, №4. – P.641–655.
139. Pediatric Optic Pathway/Hypothalamic Glioma / Y. Aihara, K. Chiba, S. Eguchi [et al.] // *Neurologia medico-chirurgica*. – 2018. – Vol. 58, №1. – P.1–9.
140. Pediatric thalamic tumors in the MRI era / P. Steinbok, C.V. Gopalakrishnan, A.R. Hengel [et al.] // *Child’s nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 32, №2. – P.269–280.

141. Pharmacotherapeutic management of pediatric gliomas / T.R. Hummel, L.M. Chow, M. Fouladi, D. Franz // *Paediatric drugs*. – 2013. – Vol. 15, №1. – P.29–42.
142. Phase II study of sorafenib in children with recurrent or progressive low-grade astrocytomas / M.A. Karajannis, G. Legault, M.J. Fisher [et al.] // *Neuro-oncology*. – 2014. – Vol. 16, №10. – P.1408–1416.
143. Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric low-grade glioma / T.E. Merchant, L.E. Kun, S. Wu [et al.] // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27, №22. – P.3598–3604.
144. PI3K/AKT pathway alterations are associated with clinically aggressive and histologically anaplastic subsets of pilocytic astrocytoma / E.F. Rodriguez, B.W. Scheithauer, C. Giannini [et al.] // *Acta neuropathologica*. – 2011. – Vol. 121, №3. – P.407–420.
145. Pilocytic astrocytoma of the adult—clinical features, radiological features and management / D. Bell, B.P. Chitnavis, S. Al-Sarraj [и др.] // *British Journal of Neurosurgery*. – 2009. – T.18, №6. – C.613–616.
146. Pilocytic astrocytoma survival in adults / D.R. Johnson, P.D. Brown, E. Galanis, J.E. Hammack // *Journal of neuro-oncology*. – 2012. – Vol. 108, №1. – P.187–193.
147. Pilocytic astrocytomas in children: prognostic factors—a retrospective study of 80 cases / C. Fernandez, D. Figarella-Branger, N. Girard [et al.] // *Neurosurgery*. – 2003. – Vol. 53, №3. – 544-53; discussion 554-5.
148. Pilomyxoid astrocytoma: diagnosis, prognosis, and management / R.J. Komotar, J. Mocco, J.E. Jones [et al.] // *Neurosurgical focus*. – 2005. – Vol. 18, №6A. – P.E7.
149. Pollack, I.F. Childhood brain tumors / I.F. Pollack, S. Agnihotri, A. Broniscer // *Journal of neurosurgery. Pediatrics*. – 2019. – Vol. 23, №3. – P.261–273.

150. Pollack, I.F. Management of low-grade gliomas in childhood / I.F. Pollack // World neurosurgery. – 2014. – Vol. 81, №2. – P.265–267.
151. Preliminary results from a Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric patients with localised low-grade astrocytoma and ependymoma / T.E. Merchant, Y. Zhu, S.J. Thompson [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2002. – Vol. 52, №2. – P.325–332.
152. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas / J.H. Wisoff, R.A. Sanford, L.A. Heier [et al.] // Neurosurgery. – 2011. – Vol. 68, №6. – 1548-54; discussion 1554-5.
153. Progression-free survival in children with optic pathway tumors / V. Laithier, J. Grill, M.-C. Le Deley [et al.] // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2003. – Vol. 21, №24. – P.4572–4578.
154. Proton beam therapy for a patient with large rhabdomyosarcoma of the body trunk / D. Takizawa, Y. Oshiro, M. Mizumoto [et al.] // Italian journal of pediatrics. – 2015. – Vol. 41. – P.90.
155. Proton Beam Therapy for Pediatric Brain Tumor / M. Mizumoto, Y. Oshiro, T. Yamamoto [et al.] // Neurologia medico-chirurgica. – 2017. – Vol. 57, №7. – P.343–355.
156. Proton magnetic resonance spectroscopy of pediatric brain tumors / L.N. Sutton, Z. Wang, D. Gusnard [et al.] // Neurosurgery. – 1992. – Vol. 31, №2. – P.195–202.
157. Proton MR spectroscopic characteristics of pediatric pilocytic astrocytomas / J.H. Hwang, G.F. Egnaczyk, E. Ballard [et al.] // AJNR. American journal of neuroradiology. – 1998. – Vol. 19, №3. – P.535–540.
158. Proton radiation therapy (prt) for pediatric optic pathway gliomas / M. Fuss, E.B. Hug, R.A. Schaefer [и др.] // International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. – 1999. – T.45, №5. – C.1117–1126.

159. Pseudoprogression after proton radiotherapy for pediatric low-grade glioma / Y. Lassen-Ramshad, J.B.B. Petersen, A. Tietze [et al.] // *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). – 2015. – Vol. 54, №9. – P.1701–1702.
160. Pseudoprogression in pediatric low-grade glioma after irradiation / D.S. Tsang, E.S. Murphy, J.T. Lucas [et al.] // *Journal of neuro-oncology*. – 2017. – .
161. Pseudoprogression of low-grade gliomas after radiotherapy / R.P. Naftel, I.F. Pollack, G. Zuccoli [et al.] // *Pediatric blood & cancer*. – 2015. – Vol. 62, №1. – P.35–39.
162. Qaddoumi, I. Outcome and prognostic features in pediatric gliomas / I. Qaddoumi, I. Sultan, A. Gajjar // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115, №24. – P.5761–5770.
163. Quantitative short echo time 1H-MR spectroscopy of untreated pediatric brain tumors: preoperative diagnosis and characterization / A. Panigrahy, M.D. Krieger, I. Gonzalez-Gomez [et al.] // *AJNR. American journal of neuroradiology*. – 2006. – Vol. 27, №3. – P.560–572.
164. Radiation therapy for pilocytic astrocytomas of childhood / D.B. Mansur, J.B. Rubin, E.A. Kidd [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2011. – Vol. 79, №3. – P.829–834.
165. Radiation therapy of optico-hypothalamic gliomas (OHG)--radiographic response, vision and late toxicity / G.G. Grabenbauer, U. Schuchardt, M. Buchfelder [et al.] // *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. – 2000. – Vol. 54, №3. – P.239–245.
166. Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma / J. Grill, D. Couanet, C. Cappelli [et al.] // *Annals of neurology*. – 1999. – Vol. 45, №3. – P.393–396.
167. Radiotherapy in pediatric pilocytic astrocytomas. A subgroup analysis within the prospective multicenter study HIT-LGG 1996 by the German Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) / K. Müller, A. Gnekow, F.

- Falkenstein [et al.] // *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ...* [et al.]. – 2013. – Vol. 189, №8. – P.647–655.
168. Radiotherapy in the treatment of low-grade astrocytomas. II. The physical and cognitive sequelae / R.D. Chadderton, C.G. West, S. Schuller [et al.] // *Child's nervous system: ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. – 1995. – Vol. 11, №8. – P.443–448.
169. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children / J.L. Ater, T. Zhou, E. Holmes [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30, №21. – P.2641–2647.
170. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group) / M.J. van den Bent, J.S. Wefel, D. Schiff [и др.] // *The Lancet Oncology*. – 2011. – T.12, №6. – C.583–593.
171. Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) / S.M. Chang, P.Y. Wen, M.A. Vogelbaum [et al.] // *Neuro-oncology practice*. – 2015. – Vol. 2, №4. – P.205–209.
172. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma / D.R. Macdonald, T.L. Cascino, S.C. Schold, J.G. Cairncross // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 1990. – Vol. 8, №7. – P.1277–1280.
173. Results of a policy of surveillance alone after surgical management of pediatric low grade gliomas / B.J. Fisher, C.C. Leighton, O. Vujovic [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2001. – Vol. 51, №3. – P.704–710.
174. Ryall, S. A comprehensive review of paediatric low-grade diffuse glioma: pathology, molecular genetics and treatment / S. Ryall, U. Tabori, C. Hawkins // *Brain tumor pathology*. – 2017. – Vol. 34, №2. – P.51–61.
175. Sadighi, Z. Pilocytic astrocytoma / Z. Sadighi, J. Slopis // *Journal of child neurology*. – 2013. – Vol. 28, №5. – P.625–632.

176. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma / S. Sharif, R. Ferner, J.M. Birch [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24, №16. – P.2570–2575.
177. Second surgery for recurrent pilocytic astrocytoma in children / D.C. Bowers, T.P. Krause, L.J. Aronson [et al.] // *Pediatric neurosurgery*. – 2001. – Vol. 34, №5. – P.229–234.
178. Sequential magnetic resonance imaging of cervical cancer / J.Z. Wang, N.A. Mayr, D. Zhang [et al.] // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116, №21. – P.5093–5101.
179. Serova, N.K. *Klinicheskaïa neïrooftal'mologiiã* / N.K. Serova. – Tver': Triada, 2011. – 343 c.
180. Shapey, J. Diagnosis and management of optic nerve glioma / J. Shapey, H.V. Danesh-Meyer, A.H. Kaye // *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. – 2011. – Vol. 18, №12. – P.1585–1591.
181. Sievert, A.J. Pediatric low-grade gliomas / A.J. Sievert, M.J. Fisher // *Journal of child neurology*. – 2009. – Vol. 24, №11. – P.1397–1408.
182. Simonova, G. Low-grade gliomas treated by fractionated gamma knife surgery / G. Simonova, J. Novotny, JR, R. Liscak // *Journal of neurosurgery*. – 2005. – Vol. 102 Suppl. – P.19–24.
183. Single-session Gamma Knife radiosurgery for optic pathway/hypothalamic gliomas / A.M.N. El-Shehaby, W.A. Reda, K.M. Abdel Karim [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2016. – Vol. 125, №Suppl 1. – P.50–57.
184. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas / G. Wu, A. Broniscer, T.A. McEachron [et al.] // *Nature genetics*. – 2012. – Vol. 44, №3. – P.251–253.
185. Spontaneous improvement of optic pathway lesions in children with neurofibromatosis type 1 / L.N. Rossi, F. Triulzi, C. Parazzini, M.M. Maninetti // *Neuropediatrics*. – 1999. – Vol. 30, №4. – P.205–209.

186. Spontaneous involution of optic pathway lesions in neurofibromatosis type 1: serial contrast MR evaluation / C. Parazzini, F. Triulzi, E. Bianchini [et al.] // *AJNR. American journal of neuroradiology.* – 1995. – Vol. 16, №8. – P.1711–1718.
187. Spontaneous involution of pilocytic astrocytoma in a patient without neurofibromatosis type 1: case report / M. Gallucci, A. Catalucci, B.W. Scheithauer, G.S. Forbes // *Radiology.* – 2000. – Vol. 214, №1. – P.223–226.
188. Spontaneous modifications of contrast enhancement in childhood non-cerebellar pilocytic astrocytomas / S. Gaudino, F. Quaglio, C. Schiarelli [et al.] // *Neuroradiology.* – 2012. – Vol. 54, №9. – P.989–995.
189. Spontaneous remission of chiasmatic/hypothalamic masses in neurofibromatosis type 1: report of two cases / S. Gottschalk, R. Tavakolian, A. Buske [et al.] // *Neuroradiology.* – 1999. – Vol. 41, №3. – P.199–201.
190. Spurious progression in pediatric brain tumors / S. Chawla, D.N. Korones, M.T. Milano [et al.] // *Journal of neuro-oncology.* – 2012. – Vol. 107, №3. – P.651–657.
191. Stereotactic radiation therapy for progressive residual pilocytic astrocytomas / K.J. Lizarraga, A. Gorgulho, S.P. Lee [et al.] // *Journal of neuro-oncology.* – 2012. – Vol. 109, №1. – P.129–135.
192. Stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytomas part 2 / H. Kano, A. Niranjana, D. Kondziolka [et al.] // *Journal of neuro-oncology.* – 2009. – Vol. 95, №2. – P.219–229.
193. Stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytomas when multimodal therapy is necessary / C.G. Hadjipanayis, D. Kondziolka, P. Gardner [et al.] // *Journal of neurosurgery.* – 2002. – Vol. 97, №1. – P.56–64.
194. Stereotactic radiosurgery for recurrent or unresectable pilocytic astrocytoma / C.L. Hallemeier, B.E. Pollock, P.J. Schomberg [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics.* – 2012. – Vol. 83, №1. – P.107–112.

195. Stereotactic radiotherapy for localized low-grade gliomas in children / K.J. Marcus, L. Goumnerova, A.L. Billett [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2005. – Vol. 61, №2. – P.374–379.
196. Stereotactically guided conformal radiotherapy for progressive low-grade gliomas of childhood / F.H. Saran, B.G. Baumert, V.S. Khoo [и др.] // International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics. – 2002. – Т.53, №1. – С.43–51.
197. Surgical management of brain-stem tumors in children / A. Pierre-Kahn, J.F. Hirsch, M. Vinchon [et al.] // Journal of neurosurgery. – 1993. – Vol. 79, №6. – P.845–852.
198. Surgical management of tumors producing the thalamopeduncular syndrome of childhood / S.J. Broadway, R.J. Ogg, M.A. Scoggins [et al.] // Journal of neurosurgery. Pediatrics. – 2011. – Vol. 7, №6. – P.589–595.
199. Surveillance imaging strategies following surgery and/or radiotherapy for childhood cerebellar low-grade astrocytoma / D.E. Saunders, K.P. Phipps, A.M. Wade, R.D. Hayward // Journal of neurosurgery. – 2005. – Vol. 102, №2 Suppl. – P.172–178.
200. Temozolomide in children with progressive low-grade glioma / S. Gururangan, M.J. Fisher, J.C. Allen [et al.] // Neuro-oncology. – 2007. – Vol. 9, №2. – P.161–168.
201. Thalamic tumors in children / S. Puget, D.W. Crimmins, M.R. Garnett [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2007. – Vol. 106, №5 Suppl. – P.354–362.
202. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system / D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler [et al.] // Acta neuropathologica. – 2007. – Vol. 114, №2. – P.97–109.
203. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D.N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger [et al.] // Acta neuropathologica. – 2016. – Vol. 131, №6. – P.803–820.

204. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas / M.S. Berger, A.V. Deliganis, J. Dobbins, G.E. Keles // *Cancer*. – 1994. – Vol. 74, №6. – P.1784–1791.
205. The long-term outcome after surgical treatment of dorsally exophytic brain-stem gliomas / I.F. Pollack, H.J. Hoffman, R.P. Humphreys, L. Becker // *Journal of neurosurgery*. – 1993. – Vol. 78, №6. – P.859–863.
206. The NF1 locus encodes a protein functionally related to mammalian GAP and yeast IRA proteins / R. Ballester, D. Marchuk, M. Boguski [и др.] // *Cell*. – 1990. – Т.63, №4. – С.851–859.
207. Thompson, H. Clinical practice guideline series update / H. Thompson // *The Journal of neuroscience nursing: journal of the American Association of Neuroscience Nurses*. – 2011. – Vol. 43, №4. – P.233–235.
208. Treatment of pediatric low-grade gliomas with a nitrosourea-based multiagent chemotherapy regimen / M.D. Prados, M.S. Edwards, J. Rabbitt [et al.] // *Journal of neuro-oncology*. – 1997. – Vol. 32, №3. – P.235–241.
209. Treatment results of juvenile pilocytic astrocytoma / K.E. Wallner, M.F. Gonzales, M.S. Edwards [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 1988. – Vol. 69, №2. – P.171–176.
210. Tsang, D.S. Radiation Therapy for Optic Pathway and Hypothalamic Low-Grade Gliomas in Children / D.S. Tsang, E.S. Murphy, T.E. Merchant // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2017. – Vol. 99, №3. – P.642–651.
211. Tumor Volume Reduction Rate during Adaptive Radiation Therapy as a Prognosticator for Nasopharyngeal Cancer / H. Lee, Y.C. Ahn, D. Oh [et al.] // *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. – 2016. – Vol. 48, №2. – P.537–545.
212. van den Bent, M.J. Current treatment of low grade gliomas / M.J. van den Bent, T.J. Snijders, J.E.C. Bromberg // *Memo*. – 2012. – Vol. 5, №3. – P.223–227.

213. Vincristine and carboplatin chemotherapy for unresectable and/or recurrent low-grade astrocytoma of the brainstem / M. Ronghe, D. Hargrave, U. Bartels [et al.] // *Pediatric blood & cancer*. – 2010. – Vol. 55, №3. – P.471–477.
214. Visual outcomes in pediatric optic pathway glioma after conformal radiation therapy / R.M. Awdeh, E.N. Kiehna, R.D. Drewry [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2012. – Vol. 84, №1. – P.46–51.
215. Walker, D.A. Brain and spinal tumors of childhood / D.A. Walker. – London: Arnold, 2004. – XX, 531.
216. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas / J. Zhang, G. Wu, C.P. Miller [et al.] // *Nature genetics*. – 2013. – Vol. 45, №6. – P.602–612.
217. Zoeller, G.K. Malignant transformation of an optic pathway glioma without prior radiation therapy / G.K. Zoeller, C.D. Brathwaite, D.I. Sandberg // *Journal of neurosurgery. Pediatrics*. – 2010. – Vol. 5, №5. – P.507–510.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Алгоритм планирования лучевого лечения пациентов с ПА

На основании проведенного исследования разработан алгоритм планирования стереотаксического облучения.

| | Стандартное фракционирование | Гипофракционирование | Радиохирургия |
|---|--|---|-----------------------------------|
| Визуализация | Топометрическая МРТ – T1-WI (срезы 1 мм) Топометрическая МРТ – T2-WI/Flair (срезы 1 мм) | | |
| GTV | Область измененного сигнала в режиме T2/Flair + ложе удалённой опухоли | Область измененного сигнала в режиме T2/Flair | |
| CTV | GTV + 5-10 мм | GTV + 0-2 mm | равен GTV |
| PTV | В зависимости от характеристик используемой установки | | |
| Максимальный объём мишени | Не ограничен | До 15 см ³ | До 3 см ³ |
| Количество фракций | 30 | 5 | 1 |
| Предписанная доза | 54 Гр | 27,5 Gy | 16 – 18 Gy |
| Доза на ствол мозга | $V_{54\text{Гр}} < 1\text{ см}^3$ | Max dose < 25 Gy | $V_{12\text{Гр}} < 1\text{ см}^3$ |
| Доза на зрительные нервы, такты, хиазму | $V_{54\text{Гр}} < 5\%$ | Max dose < 25 Gy | Max dose < 8 Gy |