

На правах рукописи

КИМ  
АЛЕКСАНДР ВОНГИЕВИЧ

РЕЦИДИВ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО  
МОЗГА У ДЕТЕЙ

14.01.18 — нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург  
2020

Работа выполнена в «Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А.Л. Поленова» – филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор  
Хачатрян Вильям Арамович

Официальные оппоненты: Семенова Жанна Борисовна  
доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии и нейротравмы ГБУ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента Здравоохранения Москвы»

Рзаев Джамиль Афетович  
доктор медицинских наук, главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» МЗ РФ

Шершевер Александр Сергеевич  
доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в «\_\_» час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02. при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

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

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Опухоли головного мозга занимают лидирующее положение по распространенности среди онкологических заболеваний в детском возрасте, с высоким показателем смертности 0,7-0,8 на 100 тыс. [Ostrom Q., 2016; Pollack I., 2019; Renzi S., 2020]. Основной причиной неблагоприятного исхода является прогрессия новообразования [Kline C., 2018; Rutka J., 2018; Ritzmann T., 2020].

Потенциальная активность бластоматозной ткани определяется рядом факторов, в том числе, степенью ее анаплазии: чем она выше, тем короче безрецидивный период и хуже прогноз [Ritzmann T., 2020]. Известно, что доброкачественные глиомы характеризуются прогрессией или рецидивом до 20% случаев [Kim A., et al., 2014; Albright L., 2017; Rutka J., 2018].

Продолжительность бессимптомного и безрецидивного периодов и, в конечном итоге, выживаемость больных, во многом определяется своевременной диагностикой и эффективным лечением рецидива опухоли [Renzi S., 2020]. Отсутствие достоверной информации о факторах риска рецидива НЭО у детей не позволяет прогнозировать их развитие, что в свою очередь значительно ухудшает результаты лечения.

Существующие методы оценки объема опухоли (как первичной, так и её рецидива) имеют существенную погрешность, тем самым ограничивают достоверную и своевременную верификацию прогрессии НЭО [MacDonald D., et al., 1990; Therasse P., 2000; Park JK, 2010]. С целью изучения динамических изменений биологических систем в медицине применяется метод построения кинетических кривых. Изучение кинетики рецидива НЭО у детей позволит создать условия для лучшего понимания онкогенеза новообразований и разработки рациональной тактики комплексной терапии.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют методики прогноза рецидива опухоли, нет единого мнения и, тем более, общепринятых стандартов, относительно оптимальной тактики лечения детей с рецидивом НЭО головного мозга [Di Rocco C., 2017, Manoharan N., 2020; Renzi S., 2020].

### Степень разработанности темы исследования

В качестве прогностических факторов прогрессии НЭО у детей изучались возраст, пол, локализация и гистологический подтип опухоли [Tibbetts K., 2009; Stokland T. 2010; Navarria P, 2020; Ritzmann T., 2020]

Литературные данные и результаты предварительного анализа показали, что степень удаления новообразования также является важнейшим предиктором повторного роста НЭО, а тотальное удаление опухоли коррелирует с высокой продолжительностью БП и ОВ [Ritzmann T., 2020; Navarria P, 2020; Yahanda A., 2020].

На результат лечения влияет не только объем резекции, но и молекулярно-генетическая «неоднородность» опухоли [Rutka J., 2018; Pollack I, 2019]. Известно относительно благоприятное течение заболевания у пациентов с HGG при наличии мутации IDH1/2. В этом случае отмечается увеличение общей и безрецидивной выживаемости у взрослых больных [Navarria P, 2020].

Одним из перспективных направлений при изучении феномена рецидива НЭО является оценка экспрессии белка теплового шока. Известно, что белок Hsp70 играет важную роль в активации врождённого и приобретенного противоопухолевого иммунного ответа [Guzhova I., et al., 2013; Shevtsov M., et al., 2016; Multhoff G, et al., 2020]. Было также показано, что повышенная экспрессия цитоплазматического Hsp70 коррелирует с увеличенным БП (HR = 0,374, p = 0.001) и ОВ (HR = 0,416, p = 0.014) у пациентов с первичной глиобластомой (n = 60) [Lämmer F., et al., 2019].

Современные литературные данные по вопросу кинетики и скорости роста церебральных НЭО представлены преимущественно результатами изучения этой проблемы у взрослых пациентов [Mandonnet E, 2003; Pallud J., et al. 2010]

Коллинз с соавт. предположили (1955), что можно рассчитать «возраст» опухоли и ожидаемую прогрессию в случае, если скорость её роста будет известной величиной [Collins V., 1956]. Предложенная ими концепция позже стала известна как закон Коллинза [Brown W., 1995]. Валидность данной теории не изучена у детей с НЭО.

Предпринимаются попытки создания шкал, которые должны лежать в основе выбора персонифицированной тактики лечения пациентов с рецидивом НЭО. Представленные в литературе балльные системы основаны на оценке возможных предикторов и предложены для взрослых пациентов со злокачественными глиомами [Park J., 2012; Park C-K., 2013].

Таким образом, очевидно, что оценка вероятности рецидива и определение возможных сроков его возникновения являются весьма важными проблемами. Выяснение сравнительной значимости предикторов повторного роста и особенностей кинетики рецидива НЭО позволит обосновать

персонифицированную систему профилактики и рациональной тактики лечения детей с данным патологическим состоянием.

#### Цель исследования

Улучшить результаты лечения детей с нейроэпителиальными опухолями головного мозга путем усовершенствования системы прогнозирования и профилактики рецидива бластоматозного процесса, разработки рациональной тактики повторных нейрохирургических операций.

#### Задачи исследования

1. Изучить частоту, клинико-нейровизуализационные особенности и факторы риска рецидива НЭО головного мозга у детей.
2. Изучить значимость экспрессии белка теплового шока Hsp70 и PD-L1 в качестве прогностических маркеров повторного роста НЭО у больных детского возраста.
3. Определить кинетику повторного роста и валидность принципа Коллинза в зависимости от гистоструктуры НЭО у детей.
4. Проанализировать ближайшие и отдаленные результаты повторных хирургических вмешательств у больных детского возраста с НЭО.
5. Усовершенствовать хирургическую тактику при рецидивах НЭО у детей, оценить эффективность и безопасность флуоресцентной диагностики с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) при повторных операциях.
6. Разработать шкалу прогнозирования рецидива НЭО головного мозга у детей.
7. Представить рациональную систему профилактики, ранней диагностики и лечения рецидива/процедива НЭО головного мозга у больных детского возраста.

#### Научная новизна исследования

На большом, верифицированном клиническом материале получены данные о частоте, особенностях клинического течения, нейровизуализационных характеристиках НЭО при его повторном росте у больных детского возраста с учетом индивидуальных особенностей ребенка, характера бластоматозного процесса и молекулярно-генетических данных, хирургической тактики, объема адьювантной терапии.

Впервые, на большой репрезентативной группе больных детского возраста показано, что предикторами рецидива НЭО являются возраст ребенка, гистоструктура и степень анаплазии опухоли, полнота удаления новообразования.

Показано значение экспрессии белка Hsp70 и PD-L1 в качестве прогностических маркеров рецидива у больных детского возраста с глиальными новообразованиями.

Приведены результаты кинетики и средняя скорость роста НЭО головного мозга у детей при рецидиве с использованием виртуального 3D-моделирования, а также степень валидности принципа Коллинза для разных гистологических вариантов данной группы новообразований.

Подтверждено, что при повторном росте НЭО визуализация бластоматозной ткани при использовании обычного операционного микроскопа может быть затруднена, а метод интраоперационной флуоресценции с 5-АЛК, безопасность которого в детском возрасте доказана, увеличивает радикальность удаления злокачественных глиальных опухолей.

Анализ ближайшего и отдаленного послеоперационных периодов показал, что повторные нейрохирургические вмешательства не сопровождаются значимым снижением качества жизни у больных детского возраста с НЭО.

Представлен сравнительный анализ исходов у оперированных и неоперированных больных детского возраста с повторным ростом НЭО, в результате которого выявлено, что наличие метастазов, в отличие от тяжелого состояния ребенка (ниже 40 баллов по Lansky), не является противопоказанием для проведения повторного хирургического лечения.

#### Теоретическая и практическая значимость исследования

Возобновление эпилептического синдрома, изменения МР сигнала жидкостных сред в зоне удаленной опухоли в режиме FLAIR могут являться начальными проявлениями повторного роста бластоматозного процесса и учет указанных признаков будет способствовать ранней диагностике рецидива НЭО у больных детского возраста.

В результате анализа факторов риска повторного роста НЭО у детей было показано, что наиболее значимым предиктором является радикальность удаления новообразования, поэтому дальнейшие исследования должны быть направлены на усовершенствование методов, способствующих повышению радикальности операций.

Повышенная экспрессия Hsp70 у детей со злокачественными глиомами и корреляция низких значений шаперона с высокой частотой рецидива ПА подтверждает предположение, что белок теплового шока играет важную роль в активации противоопухолевого иммунного ответа, а также показывает

необходимость дальнейшего изучения данного пептида с целью уточнения его диагностического и терапевтического потенциала.

Сравнительный анализ показал, что наиболее точным методом измерения объема опухоли головного мозга является метод виртуального 3D-моделирования и только в случаях, когда форма опухолевого узла приближается к эллипсу, возможно использование формулы объема эллипсоида.

Результаты и обобщения, полученные при волюметрической оценке опухоли и созданных на основе виртуального 3D-моделирования кривых повторного роста НЭО у детей, являются основой для дальнейшего изучения кинетики рецидива нейроэпителиальных опухолей головного мозга при первичном и повторном росте в зависимости от гистологического варианта, молекулярно-генетических характеристик новообразования и возраста больного.

Получила дальнейшее усовершенствование хирургическая тактика повторных операций при рецидиве НЭО у детей, предложен алгоритм их выполнения в зависимости от характера роста опухоли и особенностей предыдущего лечения (патент №2414862 от 2011, патент № 2454943 от 2012).

В результате клинического исследования «Изучение безопасности и эффективности флуоресцентной диагностики с использованием 5-аминолевулиновой кислоты гидрохлорида во время удаления нейроэпителиальных опухолей головного мозга у пациентов детского возраста» (с одобрения этического комитета «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова») получены данные, указывающие на безопасность и эффективность данного метода при удалении рецидива злокачественных НЭО.

Представленная шкала прогнозирования рецидива НЭО у больных детского возраста может быть использована в клинической практике для оценки прогноза и разработки персонифицированной тактики послеоперационного лечения.

#### Методология и методы исследования

Диссертационное исследование характеризуется как проспективное когортное, которое было начато в 2008 и завершено в 2018 году. В указанный период времени проводилось наблюдение за оперированными пациентами детского возраста с нейроэпителиальными опухолями головного мозга с целью верификации прогрессии (рецидива) новообразований. Первичную когорту составили 457 больных. В результате комплексного обследования в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах был выявлен 121 случай с повторным ростом НЭО – являющийся объектом исследования. Методология исследования

включает изучение индивидуальных, клинических, нейровизуализационных, патоморфологических, молекулярно-генетических, кинетических характеристик рецидива НЭО головного мозга у больных детского возраста, а также на анализ течения заболевания, особенностей повторного хирургического лечения, оценку предикторов повторного роста опухоли и показателей эффективности комплексного лечения. Предмет исследования – особенности рецидивирования нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей в зависимости от характера бластоматозного процесса, первичной хирургической тактики, комплексной адъювантной терапии, а также методы профилактики, эффективного лечения и прогнозирования повторного роста данных новообразований.

#### Положения, выносимые на защиту

1. Тактика лечения детей с нейроэпителиальной опухолью головного мозга на всех этапах лечения должна учитывать высокий потенциал данных новообразований к рецидивированию, особенно при наличии предикторов повторного роста, к которым следует отнести определенную гистоструктуру НЭО (диффузные и анапластические астроцитомы, глиобластомы, эпендимомы), субтенториальную локализацию, высокую степень злокачественности опухоли, неполное её удаление, возраст до 3 лет.

2. Низкий уровень экспрессии белка теплового шока в пилоцитарных астроцитомах является маркером рецидива, а повышенная экспрессия Hsp70 в клетках анапластической астроцитомы сочетается с большей продолжительностью безрецидивного периода (БРП) и общей выживаемости (ОВ).

3. Повторный рост нейроэпителиальной опухоли головного мозга у детей протекает в подавляющем большинстве случаев бессимптомно, поэтому регламент контрольного МРТ обследования в послеоперационном периоде должен быть персонифицирован с учетом особенностей кинетики повторного роста опухоли и индивидуального периода ожидаемого рецидива, который не превышает у больных с медуллобластомами, эмбриональными опухолями, эпендимомами, анапластическими астроцитомами, глиобластомами, олигодендроглиомами период Коллинза.

4. Интраоперационная метаболическая навигация с использованием 5-АЛК при удалении рецидива НЭО безопасна в детском возрасте и существенно повышает радикальность операции при злокачественных НЭО, за исключением медуллобластомы.

5. Удаление нейроэпителиальной опухоли головного мозга при её повторном росте достоверно увеличивает общую выживаемость детей, независимо от возраста, гистоструктуры и степени анаплазии новообразования, наличия метастазов, и не ухудшает качество жизни больных по сравнению с предыдущими операциями, однако, нецелесообразно при очень тяжелом состоянии ребенка (ниже 40 баллов по Lansky).

#### Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность, полученных в результате исследования, данных основана на достаточно большом клиническом материале (457 больных детского возраста с нейроэпителиальными опухолями головного мозга), использовании современного, адекватного цели и задачам, комплекса клинических, высокотехнологических методов диагностики и подтверждена корректной математической и статистической обработкой. Диссертационная работа адекватно иллюстрирована и содержит информативные таблицы. Выводы убедительны и последовательно отражают поставленные автором задачи. Заключение и практические рекомендации основаны на результатах диссертационной работы, научно обоснованы. Степень достоверности полученных в результате исследования данных высока и подтверждена также актом проверки первичного материала.

Основные положения и выводы диссертационного исследования были доложены и обсуждены на многочисленных региональных, федеральных и международных конференциях и съездах: научно-практические конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2005-2017); III, V, VI, VII съезды нейрохирургов России (Санкт-Петербург, 2002; Уфа, 2009; Новосибирск, 2012; Казань, 2015); научно-практическая конференция, посвященная 50-летию нейрохирургической службы Республики Башкортостан (Уфа, 2000); научно-практическая конференция, посвященная 20-летию организации нейрохирургической службы в г.Сочи (Сочи, 2000); I Всероссийская конференция по детской нейрохирургии (Москва, 2003); III Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2004); VI дальневосточная международная конференция нейрохирургов (г.Хабаровск, 2004); конференция нейрохирургов Украины «Новые технологии в нейрохирургии» (Ужгород, 2006); 34<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery (Тайвань, 2006); II Всероссийская конференция «Детская нейрохирургия» (Екатеринбург, 2007); Black Sea Neurosurgical congress (Ольгинка, 2007); IV съезд нейрохирургов Украины (Днепропетровск, 2008); 36<sup>th</sup> Annual

Meeting of the ISPN (ЮАР, 2008); I и II съезды нейрохирургов Республики Казахстан с международным участием (Астана, 2009, 2012); Second Japanese-Russian Neurosurgical Symposium (Япония, 2010); 10<sup>th</sup> Congress of the European Association of Neurooncology (Марсель, 2012); VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ (Астана, 2012); 41<sup>st</sup> annual meeting of the international society for pediatric neurosurgery (Майнц, 2013); II Российский нейрохирургический форум «Нейроонкология» (Екатеринбург, 2013); EANS Annual Meeting (Тель-Авив, 2013); 3rd Congress in the Danube-Carpathian Region: Controversies in Neurosurgery. Joint Meeting with Southeast European Neurosurgical Society (SeENS) (Варна, 2013); 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of the ISPN (Рио-де-Жанейро, 2014); 10th Asian Congress of Neurological Surgeons (Astana, 2014); IV Всероссийский съезд по детской нейрохирургии (Санкт-Петербург, 2015); 43rd Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery (Измир, 2015); Annual meeting of the European society for pediatric neurosurgery - ESPN (Париж, 2016); 17 международный симпозиум по детской нейроонкологии (ISPNO) (Ливерпуль, 2016); I съезд Евразийского сообщества детских нейрохирургов (Минск, 2017); IV Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2018» (Санкт-Петербург, 2018); 8-ая Международная конференция Азиатской Академии Гамма-ножа (AG KA) и 9-ый Образовательный курс Азиатского конгресса нейрохирургов (ACNS) (Хабаровск, 2018); Второй сибирский нейрохирургический конгресс (Новосибирск, 2018); Конференция «Опухоли ЦНС у детей раннего возраста: трудности диагностики, перспективы лечения» (Санкт-Петербург, 2019); VI Евразийский форум по опухолям головы и шеи (Москва, 2019).

#### Научные публикации

По теме диссертации имеется 81 печатная работа, в том числе, 19 публикаций в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства науки и образования РФ, 1 монография. 8 статей – в журналах, индексируемых в международных базах данных. Получено 6 патентов на изобретения: патент № 2318451 от 10.03.2008 г., патент №2347534 от 27.02.2009 г., патент № 2351286 от 10.04.2009 г., патент №2380048 от 27.01.2010., патент №2414862 от 27.03.2011 г., патент № 2454943 от 10.07.2012.

#### Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы используются в учебном процессе кафедры детской невропатологии и нейрохирургии ФГБОУВО «Северо-западный государственный

медицинский университет имени И.И. Мечникова», кафедры нейрохирургии факультета подготовки кадров высшей квалификации института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Результаты исследования внедрены в клиническую практику нейрохирургического отделения №1 «Федерального центра нейрохирургии» г.Новосибирска, отделения нейрохирургии ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ Краснодарского края, отделения нейрохирургии «Республиканской детской клинической больницы» г.Уфы, нейрохирургического отделения «Детской республиканской клинической больницы МЗ Республики Татарстан», нейрохирургическое отделение №2 «Краевой клинической больницы №2» г.Хабаровска, нейрохирургических отделений Детских городских больниц №1,2,19 Санкт-Петербурга.

#### Личный вклад автора

Тема диссертации, дизайн исследования, содержание работы разработаны лично автором на основе детального изучения текущего состояния изучаемой проблемы. Самостоятельно сформулированы цель и задачи диссертации, обоснована их актуальность путем изучения большого количества литературных источников. Автором проведено клиническое обследование больных, изучены архивные истории болезни всех исследованных пациентов, заполнены разработанные лично персональные карты, сформулированы критерии включения, а также прослежен катамнез у 457 пациентов в течение 10 лет для выявления случаев рецидива нейроэпителиальных опухолей. Диссертант лично принимал участие в обследовании, повторных хирургических вмешательствах, анализе ближайших и отдаленных результатов лечения у всех пациентов на разных этапах (более 95%). Автором самостоятельно сформулированы основные положения, написан текст диссертационной работы и автореферат. Личный вклад соискателя подтвержден актом проверки первичного материала.

#### Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 341 источник, из них 41 отечественный и 300 зарубежных, приложения. Работа представлена на 374 страницах машинописного текста, содержит 54 таблицы, иллюстрирована 172 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Диссертационная работа основана на результатах обследования и лечения 457 больных детского возраста РНХИ им. проф. А.Л. Поленова (далее – филиал НМИЦ им. В.А.Алмазова) за период с 2008 г. по 2018 г. и по своему дизайну является проспективным когортным исследованием. Основную группу наблюдений, соответствующую критериям включения, составил 121 (26,5%) пациент в возрасте до 18 лет (средний возраст  $6 \pm 4,6$  лет) с рецидивом/процедивом нейроэпителиальной опухоли головного мозга в разные сроки после её удаления. Для высокодифференцированных НЭО показатель прогрессии составил 18,9%, для низкодифференцированных – 38,9%. Критерии включения: возраст больных до 18 лет, церебральная локализация опухоли, нейроэпителиальный тип новообразования (обязательная хирургическая верификация гистологического диагноза), прогрессия бластоматозного процесса. В контрольную группу вошли все пациенты, у которых рецидив НЭО не был выявлен за анализируемый период времени. Исследование одобрено этическим комитетом РНХИ (протокол №3 от 26.05.09).

Всем больным до и после операции в ближайшем и отдаленном периоде проводился неврологический, нейроофтальмологический осмотр, оценка качества жизни по специальным шкалам (Lansky scale, шкала оценки качества жизни ребенка с поражением ЦНС (Орлов Ю. А., 2002), шкала ECOG), нейровизуализационное и электрофизиологическое обследование (ВП, ЭЭГ, УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ).

В 15 повторных операциях использована флуоресцентная диагностика с 5-АЛК. Согласно клиническому протоколу, пациент принимал препарат «аласенс», растворенный в 50 мл воды из расчета 20 мг/кг массы тела за 2-2,5 часа до операции. Для визуализации флуоресценции использован микроскоп Carl Zeiss со специальным модулем. При интраоперационной ФД определяли выраженность свечения по визуальной шкале (0 – свечение отсутствует, 1 – свечение слабое, 2 – свечение умеренное, 3 – свечение яркое).

Отдельным этапом исследований в образцах НЭО 53 больных оценивалась экспрессия 70 кДа белка теплового шока Hsp70 согласно ранее разработанному протоколу (Stangl et al., 2018). По интенсивности окрашивания срезы опухоли были разделены по следующей шкале: очень слабое (оценка 0), слабое (оценка 1), промежуточное (оценка 2), сильное (оценка 3). У больных с НЭО III и IV степени

анаплазии выявлена повышенная экспрессия шаперона (интенсивность окрашивания срезов 2 и 3) по сравнению с доброкачественными глиомами (рисунок 1).

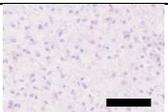
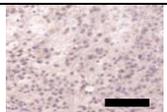
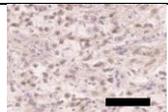
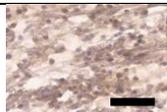
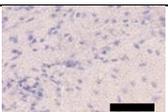
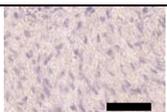
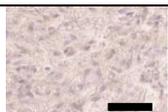
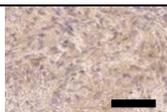
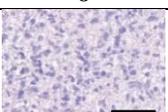
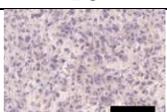
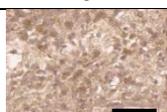
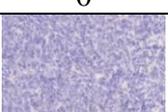
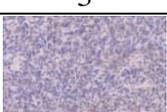
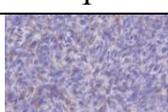
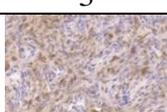
Гистотип опухоли и степень анаплазии (G)	Уровень экспрессии Hsp70 (шкала)				Кол-во больных (n)
	Низкий уровень		Высокий уровень		
	0	1	2	3	
Пилоцитарная астроцитома (GI)	 3	 14	 7	 3	27
Диффузная астроцитома (GII)	 0	 10	 3	 0	13
Анапластическая астроцитома (GIII)	 0	 3	 1	 3	7
Глиобластома (GIV)	 0	 0	 4	 2	6

Рисунок 1 – Оценка уровня экспрессии белка теплового шока Hsp70 в опухолях глиального ряда. Шкала, 200 мкм.

Дополнительно оценивалась интенсивность экспрессии маркера PD-L1. В зависимости от количества клеток экспрессирующих PD-L1 опухоли были разделены на две подгруппы: (1) низкая экспрессия (<10%); (2) высокая экспрессия (>10%).

Для определения волюметрического показателя опухоли использовались системы полуавтоматического режима 3D-моделирования анатомических объектов InVesalius®, 3D-Slicer® на платформе Windows®. Вычисление объема опухоли произведено автоматическим подсчетом количества вокселей в зоне интереса.

После определения волюметрических показателей опухоли всей серии МР-снимков для каждого пациента выборки создавалась таблица измерений объема опухоли в динамике. Далее определялась скорость роста опухоли по формуле:

$$v = \frac{V_T - V_0}{T}$$

где  $V_T$  – конечный размер опухоли (см<sup>3</sup>);

$V_0$  – исходный размер опухоли (см<sup>3</sup>);

$T$  – промежуток времени (сут.).

Кинетика роста опухоли описывалась с использованием двух параметров: статического – определение объема опухоли путем построения виртуальной 3D-модели на момент исследования и динамического – определение скорости роста опухоли, а также графическое построение кривых волюметрических изменений.

Катамнез оценивали через регулярные промежутки времени (или при ухудшении состояния, появлении признаков прогрессии опухоли) при очном амбулаторном или стационарном обследовании пациента; по телемедицине; путем анкетирования.

#### Результаты обследования детей с рецидивом НЭО

Кумулятивный 5-летний риск развития рецидива у пациентов с доброкачественными НЭО (Gr. I-II) составил 22%, а при злокачественных формах НЭО (Gr. III-IV) — 67%. Средняя продолжительность безрецидивного периода в нашей группе в целом составила 496,74 сут (Me 270,0; max 2880, min 30). В 59,5% случаев рецидив НЭО выявлен в течение года после операции, в 24,8% - в течение 2 года, в 1,6% - в течение 3 года, в 8,3% - в течение 4 года. Через 5 лет после удаления возобновление опухолевого роста было выявлено у 5,8% больных. Несколько чаще речь шла об опухолях ЗЧЯ – 69 (57%). При этом в более половины случаев из них рецидив отмечен при расположении опухоли в мозжечке (55,1%). В 58 (47,9%) наблюдениях бластоматозный процесс распространялся более чем на одну долю/структуру мозга. В 68 (56,2%) случаях новообразование располагалось по средней линии или имело значительное распространение на срединные структуры мозга; левостороннюю локализацию опухоли имели 22 пациента, правостороннюю – 31. В 48 (39,7%) наблюдениях на разных этапах лечения были выявлены метастазы.

В исследуемой группе больных в 68,6% случаев были дети дошкольного возраста с некоторым преобладанием пациентов мужского пола. В возрастных группах старше 12 лет отмечено увеличение удельного веса пациентов женского пола.

Состояние детей при выявлении прогрессии опухоли оценивалось как удовлетворительное в 49 (40,5%) случаях, средней степени тяжести – в 46 (38%) и тяжелое – в 26 (21,5%). Более тяжелым состояние пациентов было при прогрессии злокачественных новообразований.

В 85 (70,2%) эпизодах рецидив опухоли обнаружен по данным МРТ. По мере прогрессирования бластоматозного процесса в 67 случаях в дальнейшем у пациентов развивалась та или иная неврологическая симптоматика.

Головная боль была наиболее частой жалобой (10,7%) при клинической манифестации прогрессирования НЭО, если рецидив не был обнаружен на доклинической стадии. В 7 случаях манифестация рецидива НЭО была в виде эпилептического синдрома. При этом, у 5 из них эпилептические приступы были и при первом проявлении заболевания.

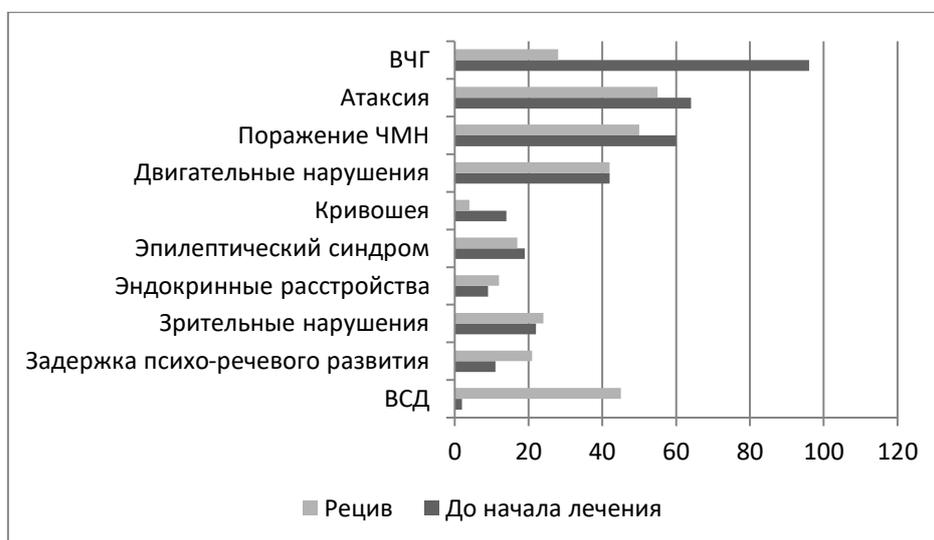


Рисунок 2 – Клинические проявления заболевания до начала лечения и при прогрессии опухоли в исследуемой группе пациентов

В неврологической картине заболевания при рецидиве НЭО преобладали очаговые признаки поражения над общимозговыми по сравнению с первичной диагностикой (рисунок 2). С другой стороны, почти у половины пациентов присутствуют те или иные проявления вегетативной дисфункции, цефалгия негипертензионного характера. У анализируемой группы пациентов обращает на себя внимание также некоторое увеличение количества наблюдений с признаками отставания в психо-речевом и моторном развитии, зрительными и нейроэндокринными расстройствами по сравнению с данными первичного обследования.

В подавляющем большинстве случаев при повторном росте или рецидивировании опухоль не меняла свою структуру и визуальные характеристики. В большинстве случаев опухоль возобновляет свой рост в границах, удаленной при предыдущей операции, бластоматозной ткани, в том числе, при повторном рецидиве.

У пациентов со злокачественными формами НЭО наблюдались случаи узлового метастазирования опухоли за пределы первичного бластоматозного узла

(M2-4). По своей нейровизуализационной картине узловые метастазы соответствовали характеристике первичной опухолевой ткани.

Специфических морфологических признаков рецидива опухоли не обнаруживается при сравнении с морфологической картиной первичной опухоли. В случае, когда повторный рост опухоли сопровождается ее гистологической прогрессией, отмечаются типичные для малигнизации патоморфологические изменения: ядерный полиморфизм, наличие некрозов, обширный неоангиогенез, повышение митотической активности. При сравнении первичной опухоли и ее метастаза отмечаются некоторые неспецифические различия в морфологической картине.

Учитывая большую амплитуду значений ИПА, все пациенты были разделены на две группы: с низкой ( $ki-67 < 4\%$ ) и высокой ( $ki-67 > 4\%$ ) пролиферативной активностью опухоли. Низкие показатели пролиферативной активности опухоли не были отмечены у пациентов со злокачественными формами НЭО. При этом, высокие значения ИПА выявлялись даже в группах больных с относительно доброкачественными новообразованиями (Gr. I-II).

Проведено молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР с целью идентификации мутаций IDH1/2 в опухолевых образцах 32 пациентов с различными гистологическими вариантами НЭО. Впоследствии у 23 из них наблюдался рецидив новообразования ( $p > 0,05$ ).

Увеличение степени анаплазии (малигнизация) НЭО при её рецидиве наблюдалось в нашей группе у 6 пациентов. В большинстве случаев (2\3) данный феномен отмечен у пациентов женского пола и при субтенториальной локализации опухоли (83%).

Для каждого гистологического варианта НЭО выстроены кинетические кривые с использованием 3D-моделирования и альтернативных методов оценки размеров опухоли, наиболее часто встречающихся в клинической ситуации: 2D-измерения, формулы эллипсоида, три ортогональных диаметра.

Данные МРТ исследований 48 пациентов, в зависимости от патоморфологической природы новообразования, были разделены на 7 групп: пилоцитарные астроцитомы ( $n=15$ ), пиломиксоидные астроцитомы ( $n=4$ ), группа диффузных и олигодендроглиальных опухолей ( $n=8$ ), высокозлокачественные глиомы ( $n=3$ ), эпендимарные опухоли ( $n=7$ ), нейронально-глиальные опухоли ( $n=6$ ), эмбриональные опухоли ( $n=5$ ). Помимо этого, в зависимости от степени анаплазии вся

выборка была также поделена на 2 группы LGG - I-II grade (n= 35) и HGG - III-IV grade (n=13).

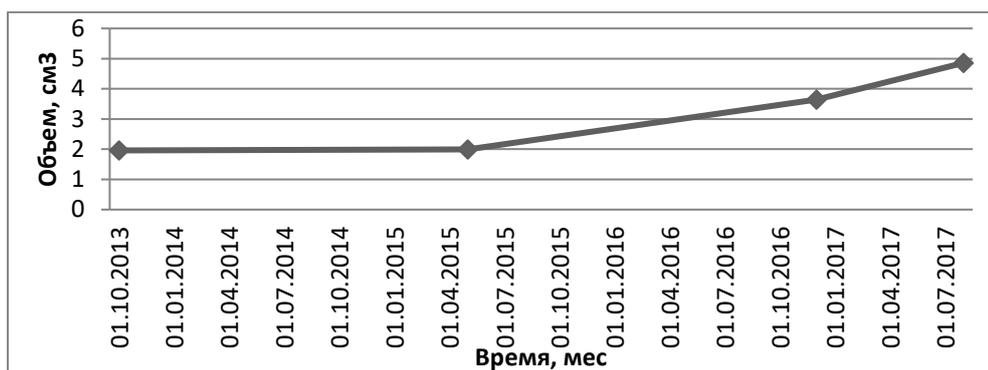


Рисунок 3 – Кинетическая кривая роста рецидива пилоцитарной астроцитомы и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Вариант степенной кривой (рисунок 3) характерен для большинства НЭО, в том числе, пилоцитарных астроцитом в нашей серии наблюдений. На данном графике можно выделить начальную фазу роста - приближенная к плато, занимающая около 1/3 времени наблюдения, а затем фазу более выраженного увеличения объема опухоли. За 46 месяцев наблюдения данная опухоль увеличилась в 2,5 раза

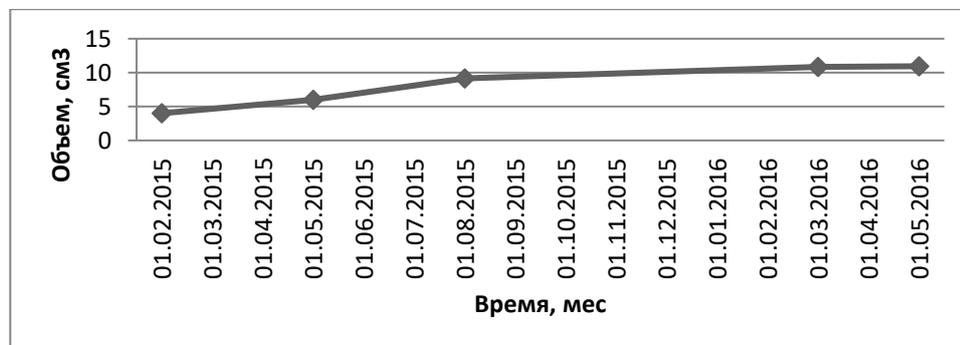


Рисунок 4 – Вариант кинетической кривой рецидива пилоцитарной астроцитомы по типу роста Гомпертца и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Также отмечались графики скорости роста доброкачественных НЭО напоминающие логистическую кривую. В данном наблюдении (рисунок 4) после хирургической интервенции отмечается относительно интенсивный рост опухоли, занимающий примерно 1/2 всего времени. Максимальная скорость роста достигает «точки перегиба» после которой происходит замедление увеличения объема опухоли с переходом в плато. Такое прогрессивное замедление роста по

мере увеличения размеров опухоли, получило название «рост Гомпертца». Для пилоцитарных астроцитом средняя скорость роста составила -  $0,0006 \text{ см}^3/\text{сут}$ .

Все пациенты, вошедшие в группу диффузных астроцитом и олигодендроглиальных опухолей, также проходили только хирургический этап лечения. Удалось выделить некоторые схожие формы кривых. Линейное возрастание объема опухоли наблюдалось в 3 случаях. Для олигоастроцитом характерен вариант степенной кривой, с переходом в более крутой подъем скорости роста. Средняя скорость роста ДА составила -  $0,039 \text{ см}^3/\text{сут}$ .

Практически все пациенты группы HGG после этапа хирургического лечения проходили адъювантную терапию ( $n=2$ ). У одного пациента HGG явилась результатом малигнизации LGG. Характерный для высокозлокачественных глиом экспоненциальный тип роста отображен в большинстве случаев нашей выборки. Высокозлокачественные глиомы по нашим данным имеют среднюю скорость роста –  $0,1 \text{ см}^3/\text{сут}$ .

Большинство пациентов с эпендимарными опухолями проходили комплексное противоопухолевое лечение ( $n=5$ ) и в двух случаях только хирургическое. В ряде наблюдений данной гистологической группы после химиотерапии (ХТ) кинетическая кривая приближена к сигмовидной (S-образной) или логистической форме, при которой чередуются участки замедления и ускорения роста опухоли. Однако в той же гистологической группе мы наблюдаем резко возрастающий экспоненциально рост опухоли после комбинированного лечения многократного рецидива. Средняя скорость роста эпендимарных опухолей составила -  $0,09 \text{ см}^3/\text{сут}$ . Средний показатель времени удвоения данной гистологической группы составил – 136 сут.

Среди нейронально-глиальных опухолей в трех случаях отмечался вариант кинетической кривой по типу участка кривой Гомпертца, с постепенным снижением скорости увеличения объема опухоли. Однако проследить плато роста не удалось в связи с необходимостью повторного хирургического лечения. В данной гистологической группе стоит отметить случай послеоперационного спонтанного регресса опухоли с формированием единичного пика продолженного роста. Средняя скорость роста нейронально-глиальных опухолей по данным виртуального 3D-моделирования -  $0,0003 \text{ см}^3/\text{сут}$ .

В группе ЭО всем пациентам была показана противоопухолевая терапия после этапа хирургического лечения ( $n=5$ ). Кинетические кривые роста нашей выборки эмбриональных опухолей отличались вариабельностью каждого случая,

в связи с чем, нам не удалось определить общие закономерности течения онкологического процесса в динамике. Эмбриональные опухоли по нашему подсчету имеют среднюю скорость роста - 0,004 см<sup>3</sup>/сут.

Для оценки валидности методики Коллинза внутри отдельных гистологических вариантов НЭО в анализ были включены не только случаи развития повторного роста опухоли, но также летальные исходы, развившиеся по причине основного заболевания, для оценки выживаемости, согласно закону Коллинза. Полученные результаты отражены в таблице 1.

Таблица 1 - Частота развития рецидива/процедива и летальных исходов у детей с НЭО за пределами периода Коллинза

Гистологический вариант НЭО	Количество наблюдений	Частота рецидива НЭО	% рецидива НЭО за пределами периода Коллинза	% летальных исходов, развившихся за пределами периода Коллинза
Медуллобластомы	54	23,4%	0	0
АТРО	11	72,7%	25%	0
Др.эмбриональные опухоли	19	35,3%	0	0
Пилоцитарные и пиломиксоидные астроцитомы	143	25,2%	5,7%	0
Диффузные астроцитомы	51	15,7%	12,5%	25%
Анапластические астроцитомы	25	36%	0	11,1%
Глиобластомы	15	46,7%	0	0
Эпендимомы	31	48,4%	0	0
Нейронально-глиальные опухоли	45	17,8%	12,5%	0
Хориоидкарциномы	21	14,3%	0	0

#### Анализ предикторов рецидива НЭО

Дети дошкольного возраста статистически значимо более предрасположены к прогрессии опухоли (OR=2,2; 95% CI, 1,4-3,4). Неожиданным оказалось, что дети с НЭО, рожденные от 3 и более беременности, статистически значимо чаще (в 1,9 раза) будут подвергаться риску развития прогрессии новообразования (OR=1,9; 95% CI 1,1-3,2).

У пациентов со злокачественными НЭО прогрессия новообразования отмечается значимо чаще (OR=2,3; 95% CI, 1,5-3,5). Метастазирование опухоли, независимо на каком этапе оно было обнаружено (дооперационном, послеоперационном), также увеличивает риск развития НЭО почти в 3,5 раза (OR=3,4; 95% CI 2,1-5,4).

Несмотря на очевидное преобладание случаев с высоким ИПА в основной группе, данное различие оказалось статистически не значимым (OR=1,3; 95% CI 0,9-2,1). В группе пациентов с ПА развитие повторного роста опухоли встречалось в 8 раз выше при «диком» типе IDH. Отсутствие мутации IDH было в 5 раз выше зафиксировано среди детей с рецидивом глиобластомы. Подобного преобладания не было выявлено у больных с диффузными и анапластическими астроцитомами. Указанные различия оказались довольно существенными среди пациентов с ПА и ГБ, однако, статистически не значимыми (OR=0,44; 95% CI 0,1-2,6).

Анализ продолжительности безрецидивного периода показал, что в группе с выраженной экспрессией шаперона наблюдается значимое увеличение БРП. Анализ пациентов с анапластической астроцитомой выявил увеличение безрецидивного периода в группе с высоким уровнем шаперона Hsp70 –  $2683,5 \pm 972,8$  дней по сравнению с низким уровнем Hsp70 –  $184,0 \pm 80,2$  дней ( $p < 0,01$ ). При анализе общей выживаемости у пациентов с анапластической астроцитомой отмечалось увеличение данного показателя у пациентов с высокой экспрессией Hsp70 до  $5239,50 \pm 1389,54$  дней по сравнению с группой больных с низким уровнем Hsp70 –  $226,67 \pm 82,10$  дней ( $p < 0,01$ ).

Анализ зависимости продолжительности общей выживаемости либо безрецидивного периода от уровня экспрессии PD-L1 не показал достоверных различий в других группах сравнения (за исключением пациентов с ПА), что отчасти может быть объяснено небольшой выборкой сравниваемых групп. Было установлено, что повышенная экспрессия PD-L1 ассоциировалась с увеличением безрецидивного периода.

Неполная резекция опухоли достоверно оказывает влияние на развитие прогрессии НЭО ( $p < 0,05$ ). По мере увеличения степени радикальности влияние данного фактора на частоту прогрессии НЭО несколько снижается, но по-прежнему остается в диапазоне доверительного интервала ( $p < 0,05$ ).

Для оценки влияния критического объема опухоли были отобраны две группы пациентов. В первую вошли 186 наблюдений, где НЭО была удалена

тотально, во вторую – где новообразование не удалось полностью резецировать, но резидуальный фрагмент, при этом, не превышал 1 см в максимальных срезах. Последний вариант удаления опухоли принято называть «близким к тотальному», эту группу составили 28 пациентов. При распространении опухоли к средней линии мозга статистически значимо чаще удаление новообразования оказывалось близким к этому, но не тотальным (OR=2,5; 95% CI 1,1-5,7). Сравнительный анализ послеоперационных осложнений в обеих группах показал, что стремление к радикальности не увеличивает травматичность операций.

Рецидив опухоли был выявлен в 16 (8,6%) наблюдениях после тотального удаления новообразования и в 10 (35,7%) – после близкого к тотальному. Исследование оценки шансов выявило, что рецидив НЭО статистически значимо чаще (почти в 6 раз) будет отмечаться при близком к тотальному удалению опухоли, чем при тотальном (OR=5,9; 95% CI 2,3-14,9). В 2/3 случаев рецидив опухоли был отмечен среди субтенториальных новообразований, независимо от степени удаления (в 1 группе – 68,75%, во 2 группе – 60%). У всех пациентов в обеих группах отмечалось накопление контрастного вещества бластоматозной тканью. Во 2 группе в 60% наблюдений отмечалось наличие кистозного компонента в опухоли, в тоже время в 1 группе таких случаев было только 18,75%.

При мультифакторном анализе статистически значимыми независимыми предикторами повторного роста НЭО у детей оказались возраст ( $p=0,0001547$ ), гистотип опухоли ( $p=0,0370596$ ), степень анаплазии ( $p=0,00000001$ ), степень удаления НЭО ( $p=0,00000001$ ),

#### Оценка эффективности адьювантных методов лечения и их возможное влияние на частоту рецидива НЭО у детей

Послеоперационное противоопухолевое лечение было проведено 189 (41,3%) больным с НЭО. При этом, в 9 (4,7%) случаях из 189 химиолучевое лечение было проведено до удаления НЭО: в 5 случаях ХТ/ЛТ, в одном – только ЛТ, в трех – только ХТ.

В 61 (32,3%) случае ответ на лечение получен не был, либо после кратковременного положительного эффекта рост опухоли возобновился. В трех случаях пациенты умерли в ближайшем периоде на фоне адьювантной терапии. В 54 наблюдениях речь шла о локальном продолженном росте или рецидиве, а в 9 – о метастазировании неопластического процесса в сочетании или без локальной прогрессии опухоли.

Что касается сроков проведения адьювантной терапии, то в течение месяца после операции она была начата в 61,5% наблюдений. В остальных случаях противоопухолевое лечение было начато позже. Сравнительный анализ возможного влияния на частоту рецидива сроков начала противоопухолевой терапии значимых отличий не показал.

Повторный рост НЭО в два раза реже отмечен у детей после комплексной химиолучевой терапии, по сравнению с группой больных, которым проводилась только химиотерапия (25,7% и 52,7%). Реже рецидив/процедив НЭО выявлен в группе детей, которым проводилась только лучевая терапия, однако, в этой подгруппе не было больных младше 3 лет. Поэтому, сравнение с предыдущими группами будет не вполне адекватным.

#### Сравнительная оценка факторов риска рецидива для отдельных гистологических вариантов нейроэпителиальных опухолей

Самая многочисленная гистологическая группа НЭО представлена пилоцитарными астроцитомами, повторный рост опухоли был выявлен в 23,1% случаев. Тотальное удаление ПА статистически значимо коррелирует с низкой частотой рецидива опухоли (OR=4,8; 95% CI 1,5-15). Сравнительный анализ показал, что при увеличении показателя ki-67 выше 4% вдвое увеличивается частота продолженного роста/рецидивирования ПА. Однако, статистической значимости данное различие не имеет (p=0,38). У пациентов с НФ течение заболевания более благоприятное. У всех 5 детей с НФ не было выявлено случаев прогрессии опухоли. Все пациенты живы.

В 30,8% случаев отмечен повторный рост ПМА в нашей серии. У одной пациентки с опухолью мозжечка развился продолженный рост после повторного субтотального удаления, и она подверглась третьей (радикальной) операции. Умер один пациент с прогрессией опухоли ХСО, но не оперированный повторно по тяжести состояния. Вероятными предикторами прогрессии ПМА могут быть степень удаления опухоли, статистически значимым фактором оказался ИПА>4% (OR=15; 95% CI 1,9-13,5). Повторные операции при рецидиве ПМА являются методом выбора.

Рецидив ДА в нашей серии был диагностирован в 15,7% случаев. Достоверным фактором, способствующим рецидивированию диффузных астроцитом головного мозга у детей, является также их неполное удаление. Статистически значимым фактором тотального удаления ДА оказалась её локализация в мозжечке (p = 0,000056\*), частичному удалению чаще подвергались

опухоли имеющие стволовую локализацию ( $p=0,00016^*$ ), а также опухоли базальных отделов мозга ( $p=0,000000030^*$ ) (\*с учетом поправки Бонферрони). Использование интраоперационной навигации также значимо влияет на радикальность резекции новообразования ( $p = 0,00078$ ).

Рецидив среди анапластических астроцитом выявлен в 36% наблюдений. В 7 случаях (46,7%) выявлен локальный продолженный рост глиобластомы. К моменту завершения анализа в группе живы были 4 пациента с глиобластомами. У пациентов с HGG не было выявлено статистически значимого влияния степени радикальности удаления опухоли на частоту её рецидивирования.

Несмотря на относительно доброкачественный характер нейронально-глиальных опухолей, в 8 (17,8%) случаях был диагностирован продолженный рост. При этом, 6 пациентов из 38 с опухолями I ст.анаплазии (15,8%), 2 из 5 с опухолями II ст.анаплазии (40%). Выявлена зависимость частоты встречаемости рецидива данных опухолей от степени удаления. При неполном удалении частота рецидива достоверно выше чем при более радикальных операциях ( $p=0,00065$ ). Возраст также является статистически значимым критерием при анализе частоты рецидива в группе нейронально-глиальных опухолей ( $p=0,007$ ). Несмотря на то, что частота наблюдений с ИПА $>4\%$  в два раза выше в группе пациентов с рецидивом опухоли, данный фактор оказался статистически не значимым ( $p>0,05$ ). Нейронально-глиальные новообразования характеризуются преимущественно доброкачественным типом течения, пароксизмальным синдромом при манифестации. Основными предикторами повторного роста оказались неполное удаление опухоли и малый возраст пациентов (рецидив отмечен только у детей младше 11 лет).

Эпендимомы, как известно, склонны к рецидивированию. В нашей серии рецидив данных новообразований был выявлен практически у каждого второго оперированного ребенка (48,4%). При этом, в 81,25% случаев речь шла об анапластических формах эпендимомы. Сравнительный анализ выявил преобладание в группе с рецидивом детей дошкольного возраста, случаев со злокачественными формами, с неполным удалением новообразования, однако, статистически значимым оказался только младший возраст детей и неполное удаление опухоли. При неполном удалении опухоли частота рецидива достоверно выше, чем при более радикальных операциях ( $p=0,00018$ ).

Локальное рецидивирование МБ или единичное узловое метастазирование (МЗ) было выявлено у 15 (23,4%) больных. Частота продолженного роста у

пациентов с медуллобластомами зависела в нашем исследовании от степени удаления опухоли ( $p = 0,024$ ). Прогрессирование АТРО в нашей серии было выявлено в 72,7% случаев.

Рецидивирование опухолей сосудистого сплетения в нашей серии выявлено у 3 больных. Все пациенты с ХК боковых желудочков (3 из 5 – 60%). Таким образом, при доброкачественных вариантах опухолей сосудистого сплетения рецидивирование не отмечено, независимо от степени удаления новообразования. С другой стороны, хориоидкарциномы характеризуются высоким риском рецидивирования (60%), не зависимо от радикальности их удаления.

Рецидивирование опухолей пинеальной области в нашей серии выявлено у 3 из 6 больных с пинеобластомой. Среди детей с пинеоцитомой рецидивов не отмечено. Оперирована только одна пациентка – проводилось удаление экстраневрального метастаза в области малого таза. Остальные двое в виду тяжести состояния не оперированы. Рецидив у них отмечен в течение 3 мес. после операции. Все пациенты с прогрессией опухоли умерли.

#### Шкалы прогноза рецидива НЭО у больных детского возраста

Для создания прогностических шкал были выбраны три разные модели.

В шкале, основанной на экспертных оценках, сделанных клиницистом, была принята матрица сравнений, описывающая предпочтения одного пациента перед другим или их эквивалентность с точки зрения заданного исхода. Матрица была получена из попарных сравнений почти случайно отобранной группы из 108 пациентов по принципу «каждый с каждым». В таблице сравнений пациенты были выбраны независимо от того, был рецидив у них или нет. Сравнивали пациентов только по возможности развития рецидива. При сравнении пациентов рассматривался набор критериев, которые и должны войти в структуру шкалы.

Следующая шкала была основана на балльной оценке показателей. За основу была взята схема трёхбалльной оценки каждого показателя по степени влияния на рецидив: 1 - рецидив маловероятен, 2 - влияние показателя нейтральное, 3 - рецидив вероятен.

Наиболее информативной оказалась шкала, основанная на применении метода логистической регрессии. При этом она, помимо оценки баллов, позволяет оценить и непосредственно вероятность рецидива у конкретного пациента. Для сравнения были изначально использованы 18 показателей, как и при регрессионном анализе. Учитывая хорошее соответствие результатов двух методов и более простой способ вычисления вероятности рецидива в случае

логистической регрессии, имеет смысл именно эту модель использовать в качестве шкалы. Оригинальным продуктом данной шкалы явилась формула для определения вероятного прогноза рецидива НЭО головного мозга у детей. Для удобства практического использования шкалы была создана программа на базе Excel, которая представляет собой таблицу, заполняемую специалистом. После внесения в таблицу персональных параметров пациента из представленного перечня факторов мы получаем значение «вероятности рецидива». Соответственно, чем выше данное значение, тем выше вероятность развития рецидива НЭО у данного пациента.

Все три шкалы оказались достаточно информативными (и достаточно хорошо согласующимися между собой) по отношению к возможности возникновения рецидива опухоли ( $p < 0,001$ ) на основе сравнения достаточно больших групп пациентов. Вероятность правильного прогноза, однако, в среднем не превышает 72%. Следует помнить, что с высокими баллами могут оказаться пациенты и без рецидива.

#### Особенности повторной хирургии при рецидиве НЭО

Удаление рецидива нейроэпителиальной опухоли с хирургической точки зрения принципиально не отличается от удаления первичной внутримозговой опухоли и имеет лишь ряд особенностей.

Разрез кожи осуществляли по рубцу. Сохранение всех слоев в неповрежденном виде важно для герметичного послойного закрытия хирургической раны в конце повторного вмешательства, что уменьшает риск развития ликвореи и улучшает заживление. При этом, следует избегать повторных разрезов, параллельно рубцу от предыдущей операции.

Отсутствие костного лоскута у больного с рецидивом НЭО довольно сильно затрудняло повторный доступ по причине выраженного рубцеобразования и деформации мягких тканей, отсутствия ориентиров и анатомических слоев.

Но особенные проблемы возникали при стремительном продолженном росте опухоли, когда возникало пролабирование мозгового вещества в костный дефект (рисунок 5а). В подобных случаях не следует стремиться использовать предыдущую энцефалотомию и осуществлять доступ к опухоли через выбухающие отделы мозгового вещества, так как это существенно увеличивает травматичность операции (рисунок 5б). Мы проводили дополнительную краниотомию по соседству и подход к опухоли проводили через неизмененные участки мозга (рисунок 5в).

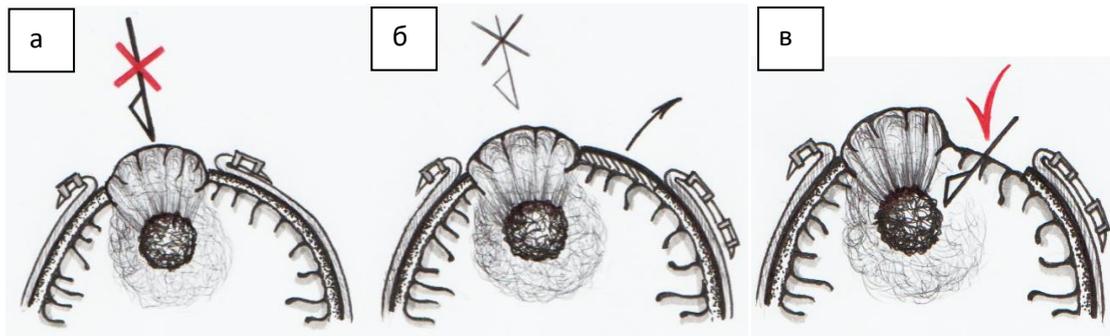


Рисунок 5 – Схематичное изображение этапов повторной операции при наличии костного дефекта и пролабирования мозгового вещества по причине продолженного роста опухоли (объяснение в тексте)

В некоторых случаях мы рекомендуем проводить дополнительную краниотомию в неизмененных отделах по краю имеющегося костного лоскута, так как подобный метод способствует визуализации ТМО и мозгового вещества и облегчает последующее выделение и удаление рецидивирующей опухоли (патент №2414862 от 2011).

При повторных вмешательствах мы нередко сталкивались с выраженным рубцово-спаечным процессом между разными тканями и слоями. Как правило, имеет место сращение ТМО к поверхности мозга. В таких случаях целесообразно избегать повторного разреза ТМО по рубцу и менять линию рассечения.

Так как рубцово-спаечный процесс более выражен в зоне предыдущей энцефалотомии, то повторный подход к опухоли сопряжен зачастую с повышенной травматичностью и кровопотерей, особенно при попытках менинголиза. Поэтому мы не рекомендуем проводить отделение ТМО от поверхности мозга в таких случаях, а рассечение оболочки сочетать с энцефалотомией. Далее края твердой мозговой оболочки на лигатурах отводят в стороны вместе с краями мозговой раны. Таким образом, мы снижаем травматичность и кровопотерю на данном этапе операции, и в ряде случаев избегаем потребность в дополнительной тракции мозга (патент № 2454943 от 10.07.2012). Дальнейшие этапы удаления опухоли протекают стандартно.

С целью улучшения визуализации бластоматозной ткани в 15 повторных операциях была использована методика флуоресценции с 5-АЛК. При злокачественных НЭО чувствительность метода составила 100% ( $p=0,05$ ) (таблица 2).

Таблица 2 – Выраженность флуоресценции в зависимости от степени злокачественности НЭО

Степень злокачественности опухоли	Интенсивность флуоресценции по визуальной шкале			
	0 ст.	1 ст.	2 ст.	3 ст.
I ст. анапл.	2 (ДНЭО, ПА)	-	-	-
II ст. анапл.	2 (ПМА, ФА)	1 (ПМА)	-	1 (ПМА)
III ст. анапл.	-	1 (АЭ)	2 (АЭ)	2 (АЭ, АА)
IV ст. анапл.	-	-	1	3
Всего	4	2	3	6

### Результаты повторных операций детям с НЭО

Проведен анализ результатов 125 повторных операций. Повторному нейрохирургическому удалению рецидивирующих новообразований подверглись 75 (62%) из 121 пациента с рецидивом НЭО. Доброкачественных НЭО было 54,7%, НЭО III-IV ст. анаплазии – 45,4%. В 72% были дети дошкольного возраста. Степень повторного удаления НЭО в большинстве случаев была тотальной или субтотальной: 36% и 41,9%, соответственно. Остальные повторные операции носили характер second-look, были направлены на удаление метастаза, а в 4 наблюдениях гистологическое исследование выявило «вторую опухоль» или иную патологическую ткань.

Отсутствие четких границ между нормальным мозговым веществом и тканью опухоли при повторных операциях оказалось статистически значимым фактором (OR=2,69; 95% CI в интервале 1,4-5,2).

Структура послеоперационных осложнений представлена в таблице 3. Нарастание гидроцефалии на фоне дегидратационной терапии и других манипуляций (пункция, подкожная эвакуация СМЖ) у 7 пациентов потребовало имплантации ликворшунтирующей системы.

Таблица 3 – Структура послеоперационных осложнений у детей с НЭО в ближайшем послеоперационном периоде после повторной краниотомии

Тип послеоперационных осложнений	Количество осложнений
Нарушения ликвороциркуляции	11
Церебральные осложнения	7
Локальные раневые осложнения	9
Всего пациентов*	14 (11,2%)

\*некоторые пациенты имели более одного послеоперационного осложнения

Функциональный статус и «качество жизни» у детей до 3 лет после повторного удаления опухоли в среднем сохранялось на одном уровне. По шкале ECOG мы отметили положительную динамику общего состояния онкобольных в возрасте до 3 лет после хирургии рецидива. Не отмечается изменений качества жизни детей после первой и повторной операции. Медиана сохраняется на уровне значения шкалы качества жизни «хорошее». Функциональный статус детей 4-17 лет после повторной операции в среднем также не изменился, однако отмечается снижение процента пациентов с показателем полной активности по шкале Лански с 24,5% до 11,3%. Также отмечается отрицательный сдвиг нижней границы диаграммы с «не играет в активные игры» до значения «в основном находится в кровати». Полученные изменения располагаются в зоне значимости ( $p < 0,01$ ). По данным шкалы оценки общего состояния онкологического больного не отмечено значимой разницы между показателями после повторного оперативного лечения по поводу прогрессии НЭО. Показатели шкалы оценки общего состояния онкологического больного не отображают какую-либо существенную динамику между результатами первичной и повторной операций по удалению рецидива НЭО.

#### Анализ общей выживаемости пациентов с рецидивом НЭО

К моменту завершения сбора катамнеза получена информации о 50 летальных исходах из 121 пациента с рецидивом/продолженным ростом НЭО, которые перенесли повторные вмешательства.

В ближайшем послеоперационном периоде у детей с рецидивом НЭО умерло 6 пациентов (4,9%). После второй операции – 5 летальных исходов, после третьей операции умер один больной. Обращает внимание, что состояние всех больных перед повторной операцией в этой группе было тяжелым ( $\leq 40$  баллов по Лански), за исключением одного (оцененное в 50 баллов).

Общая выживаемость в анализируемой группе составила:  $M=1414$ ;  $Me=963$  (max 4190; min 53). Подавляющее большинство умерших больных имели низкодифференцированные формы НЭО — 90%. только в 10% НЭО имели I-II степень анаплазии.

При мультифакторном анализе были определены независимые предикторы, влияющие на выживаемость пациентов с рецидивом нейроэпителиальных опухолей головного мозга. По результатам данной оценки к ним относятся: возраст ребенка ( $p=0,00315$ ), степень анаплазии ( $p=0,000001$ ), степень удаления опухоли ( $p=0,000001$ ).

У 20 детей отмечены многократные рецидивы НЭО. Проявлялось это в виде локального рецидива или продолженного роста опухоли, либо узлового метастазирования. Детей дошкольного возраста было 70%. Детей старше 15 лет в этой группе не выявлено.

При сравнительном анализе начального и повторного безрецидивного периодов в целом оказалось, что распределение между подгруппами по продолжительности БРП примерно одинаковое с небольшой лишь разницей, что на первом этапе никто не преодолел 5-летний период.

При более детальном сравнении была выявлена тенденция, что в группе пациентов с доброкачественными новообразованиями в подавляющем большинстве наблюдений повторные операции приводят к увеличению БРП, независимо от степени удаления опухоли.

В группе пациентов с повторным рецидивом НЭО 5-летняя выживаемость составила 58%. У 50% больных рецидив наблюдался в течение 2250 дней (75мес) после операции.

Оказалось, что степень повторной резекции опухоли (тотальное/близкое к тотальному и субтотальное) статистически значимо не влияло на кумулятивный риск повторного рецидива.

Из 121 случая, где была диагностирована та или иная форма прогрессии НЭО, повторная операция не проводилась в 46 (38%). Преобладали злокачественные НЭО. Опухоли, занимавшие более одной доли или структуры мозга – 22 (47,8%) наблюдения, а в 30 (65,2%) случаях бластоматозный процесс распространялся на среднюю линию мозга или исходил из структур срединной локализации. В большинстве наблюдений опухоль локализовалась в ЗЧЯ. Среди умерших больных только двое с НЭО II степени анаплазии, остальные 29 (93,5%) – с высокозлокачественными новообразованиями (III-IV ст. анаплазии).

В целом медиана ОВ была значимо выше в группе повторно оперированных детей, чем у не оперированных, 957 и 536 суток, соответственно ( $p=0,0000005$ ).

Общая выживаемость в группах пациентов только с наличием метастазов при рецидиве НЭО оказалась достоверно выше у повторно оперированных детей ( $p=0,002$ ) (рисунок 6а).

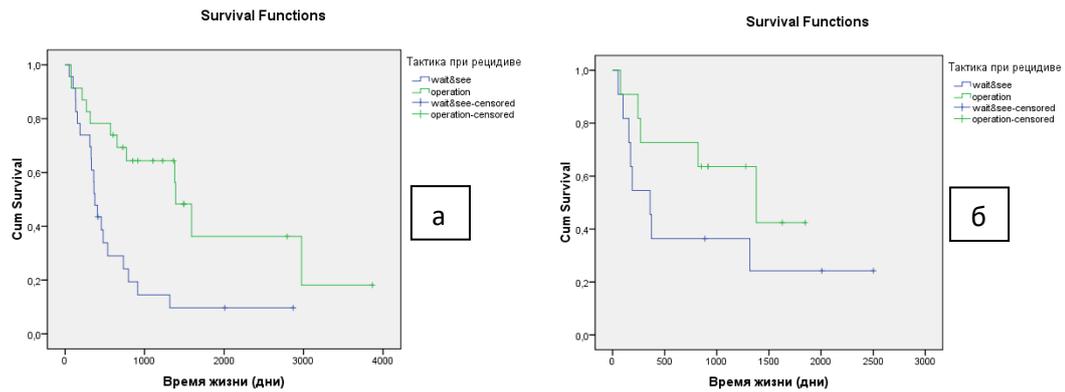


Рисунок 6 – Кривая общей выживаемости оперированных и не оперированных больных с повторным ростом НЭО: а) в сочетании с метастазированием; б) в тяжелом состоянии

При тяжелом и крайне тяжелом состоянии больных статистически значимого отличия в исходе не выявлено в обеих группах, хотя повторные операции несколько увеличивали данный период ( $p=0,182$ ) (рисунок 6б).

Таким образом, результаты сравнительного анализа оперированных и не оперированных пациентов с рецидивом НЭО подтвердил предположение, что активная хирургическая тактика при повторном росте НЭО в ряде случаев является более предпочтительной и статистически значимо ассоциируется с лучшей выживаемостью.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, был подтвержден достаточно высокий потенциал нейроэпителиальных новообразований головного мозга у детей к рецидиву. Причем этот феномен характерен как для доброкачественных, так и злокачественных НЭО, не зависимо от их локализации и гистотипа. Системный анализ полученных данных свидетельствует о необходимости рассматривать лечение больных с НЭО головного мозга как профилактику рецидива новообразования с соответствующим комплексом мероприятий. Данный постулат должен быть реализован уже на первых этапах обследования пациента, при первичной операции, проведении адъювантной терапии и учитываться при послеоперационном наблюдении за больным.

Если повторный рост опухоли предотвратить не удастся, то он должен стать по возможности прогнозируемым и контролируемым. Представленная ориги-

нальная шкала риска развития рецидива НЭО, которая учитывает значимые предикторы, облегчит специалистам принятие решения.

Сравнительный анализ исходов у оперированных и не оперированных больных с рецидивом НЭО подтвердил предположение, что активная хирургическая тактика при повторном росте НЭО является более предпочтительной и статистически значимо ассоциируется с лучшей выживаемостью, даже при наличии метастазирования.

## ВЫВОДЫ

1. Клинические симптомы повторного роста НЭО у детей, частота которого за период наблюдения составила 26,5% случаев, не были идентичны первичным проявлениям опухоли, за исключением пациентов с эпилептическим синдромом и в подавляющем большинстве случаев (70,2%) рецидив/процедив новообразования выявляли при нейровизуализации.

2. Предикторами рецидива НЭО являются возраст ребенка ( $p=0,0001$ ), гистологический тип опухоли ( $p=0,03$ ), степень анаплазии ( $p=0,0000001$ ), степень удаления новообразования ( $p=0,0000001$ ), а низкая экспрессия Hsp70 и повышенная экспрессия PD-L1 являются маркерами прогрессии пилоцитарных астроцитов ( $p<0,01$ ).

3. Наиболее характерными для LGG оказались кинетические кривые по типу Гомпертца и степенная, для HGG – экспоненциальный тип, при этом, средняя скорость повторного роста НЭО у злокачественных новообразований была в 11 раз выше.

4. Развитие повторного роста НЭО в пределах интервала Коллинза отмечено у детей с глиобластомами, анапластическими астроцитомами, эмбриональными опухолями (кроме АТРО), эпендимомы, хориоидкарциномами, в том числе, после многократных операций.

5. Повторные операции у детей с НЭО сопровождаются развитием послеоперационных осложнений в 11,2% случаев и статистически значимо не ухудшают состояние и качество жизни больных по сравнению с первичным хирургическим лечением.

6. При повторных хирургических вмешательствах значимо чаще отмечается отсутствие визуальных границ опухоли ( $p<0,05$ ), а применение флуоресцентной диагностики с 5-АЛК, которая показала свою безопасность у

детей, повышает радикальность удаления злокачественных НЭО, кроме медуллобластомы ( $p=0,05$ ).

7. Шкала прогнозирования рецидива НЭО в сочетании с персонифицированным регламентом контрольного клинико-нейровизуализационного обследования лежат в основе профилактики и ранней диагностики повторного роста НЭО головного мозга у больных детского возраста.

8. Удаление опухоли является методом выбора при лечении детей с рецидивом НЭО, за исключением случаев с тяжелым состоянием (менее 40 баллов по Lansky).

### ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением в этой сложной и многогранной проблеме, на наш взгляд, является дальнейшее изучение кинетики нейроэпителиального бластоматозного роста, в том числе, повторного. Понимание основ кинетики рецидива церебральных нейроэпителиальных новообразований, освоение и дальнейшая реализация математического моделирования опухолевого роста позволят нам расширить знания в отношении нейроонкогенеза в целом и будут способствовать улучшению результатов лечения детей с опухолями головного мозга.

Вероятно, определенную эффективность при лечении детей с рецидивом НЭО должно оказать развитие фотодинамической терапии в сочетании с методом интраоперационной флуоресценции для предварительной идентификации бластоматозной ткани перед проведением лечения.

Помимо усовершенствования хирургических методов, актуальным, на наш взгляд, является дальнейшее развитие различных инновационных методов противоопухолевого лечения. В частности, на основе полученных данных о прогностической значимости Hsp70 у больных с рецидивом НЭО, перспективным является разработка специфических пептидов с диагностической и лечебной целью.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ким, А.В. Хирургическое лечение пациентов детского возраста с повторным ростом опухолей головного мозга супратенториальной локализации / А.В. Ким, В.А. Хачатрян // Материалы конференции нейрохирургов Украины «Новые технологии в нейрохирургии», Ужгород. - Украинский нейрохирургический журнал. – 2006. – №1. – 30 с.
2. Ким, А.В. Анализ хирургического лечения пациентов детского возраста с продолженным ростом глиом супратенториальной локализации /А.В. Ким // Материалы науч-практ. конф «Поленовские чтения», Санкт-Петербург. - 2006. – С. 254-255.
3. Ким, А.В. Повторные операции при нейроэктодермальных опухолях субтенториальной локализации у пациентов детского возраста / А.В. Ким // Материалы IV съезда нейрохирургов России, Москва. - 2006. – 395 с.
4. Kim, A.W. Surgery of Brain Stem Tumors in Childhood / A.W. Kim, K.A. Samochernyh, W.A. Khachatryan et al. // 34th Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery, Taiwan. – Child’s Nervous System. – 2006. – Vol. 22, № 8. – 1056 p.
5. Ким, А.В. Хирургическое лечение пациентов детского возраста при повторном росте астроцитомы больших полушарий головного мозга / А.В. Ким // Материалы науч-практ. конф «Поленовские чтения», Санкт-Петербург. 2007. – 237 с.
6. Ким, А.В. Экстраневральное метастазирование глиобластомы / А.В. Ким, В.А. Хачатрян, К.А. Самочерных и соавт. // **Вестник хирургии им. И.И. Грекова.** – 2007. – Т. 66. – С. 70-74.
7. Kim, A. Repeated operations in brain astrocytomas of supratentorial localization / W. Khachatryan, K. Samochernykh, A. Kim // Materials of Black Sea Neurosurgical congress, Olginka. - 2007. – 88 p.
8. Ким, А.В. Метастазирование опухолей головного мозга у детей за пределы краниоспинальной системы / А.В. Ким, В.А. Хачатрян, К.А. Самочерных и соавт. // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2007. - №1 (12). – С. 58-69.
9. Ким, А.В. Патогенез и особенности клинического течения экстраневральных метастазов нейроэктодермальных опухолей головного мозга в

детском возрасте / А.В. Ким, В.А. Хачатрян, К.А. Самочерных и соавт. // **Неврологический вестник. – 2007 – т. XXXIX, вып. 2 – С. 111-114.**

10. Ким, А.В. Лептоменингеальная форма примитивной нейроэктодермальной опухоли / А.В. Ким, К.В. Шим, Д.С. Ким и соавт. // **Вопросы Нейрохирургии. – 2007. - №1. – С. 45-48.**

11. Ким, А.В. Гидроцефалия при опухолях головного и спинного мозга / В.А. Хачатрян, В.Г. Ким, А.В. Ким. – СПб.: Изд. Десятка, 2008. – 256 с.

12. Ким, А.В. Способ хирургического лечения опухолей головного мозга: Патент № 2318451 / Д.М. Ростовцев, А.В. Ким, К.А. Самочерных // Бюллетень. – 2008. – № 7. –С. 1-4.

13. Ким, А.В. Опухоли головного мозга, сочетающиеся с гидроцефалией / С.Ф. Гогорян, В.П. Берснев, А.В. Ким и соавт. // **Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2008. – № 4. – С. 39 – 43.**

14. Ким, А.В. Способ предотвращения дислокации мозжечка после удаления опухолей задней черепной ямки: Патент №2347534/ А.В. Ким, К.А. Самочерных // Бюллетень. – 2009. – № 9. –С. 1-4.

15. Ким, А.В. Хирургическое лечение рецидивов нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки у детей /А.В. Ким // Материалы науч-практ. конф «Поленовские чтения», Санкт-Петербург. – 2009. – 329 с.

16. Ким, А.В. Рецидив астроцитарных опухолей мозга у детей / А.В. Ким// Вестник Военно-Медицинской академии. - 2009. – №1 (25). – 934 с.

17. Ким, А.В. Хирургическое лечение опухоли височной доли у детей с эпилептическими приступами / М.Р. Маматханов, К.Э. Лебедев, А.В. Кими соавт. // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2009. – № 2 (20). – С. 25-31.

18. Ким, А.В. Патоморфологические и иммуногистохимические особенности астроцитарных опухолей головного мозга у детей при повторном росте / А.В. Ким, В.А. Хачатрян, Ю.М. Забродская // Материалы 1-го Съезда нейрохирургов Республики Казахстан с международным участием. - Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана». – 2009. – № 2,3 (15,16). – С. 62-63.

19. Ким, А.В. Интраоперационный мониторинг и его прогностическая значимость при опухолях задней черепной ямки у детей / Н.А. Лестева, А.Н. Кондратьев, В.А. Хачатрян и соавт. // **Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – Том 168. - №5. – 2009. - С. 44-46.**

20. Ким, А.В. Способ хирургического лечения внутримозговой опухоли большого размера: Патент № 2351286 / В.А. Хачатрян, А.В. Ким, К.А. Самочерных и соавт. // Бюллетень. – 2009. – № 10. – С. 1-2.
21. Ким, А.В. Иммуногистохимические показатели пролиферации (KI67) и апоптоза (P53, BCL-2) глиальных опухолей с мутацией гена IDH1/IDH2 у детей / Т.В. Соколова, Ю.М. Забродская, К.Г. Буслов и соавт. // Материалы IX всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения», Санкт-Петербург. – 2010. – 284 с.
22. Ким, А.В. Способ хирургического доступа к внутримозговой опухоли, расположенной в функционально-значимой зоне головного мозга: Патент №2380048 / В.А. Хачатрян, А.В. Ким, К.А. Самочерных и соавт. // Бюллетень. – 2010. – № 3. – С. 1-5.
23. Ким, А.В. Новообразования головного мозга у детей первых двух лет жизни / А.В. Ким, К.А. Самочерных // **Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2010. - № 3-4. – С. 82-94.**
24. Ким, А.В. Способ хирургического лечения рецидива опухоли больших полушарий у больных с декомпрессивной краниотомией: Патент №2414862 / А.В. Ким, В.А. Хачатрян // Бюллетень. – 2011. – № 9. –С. 1-5.
25. Kim, A.V. Hsp70 stress protein is a promising tool in the treatment of brain tumors in children / M.A. Shevtsov, W.A. Khachatryan, A.V. Pozdnyakov et al. // European Multidisciplinary Cancer Congress, Stockholm. - European Journal of Cancer. - Vol. 47, Suppl. 1. – 2011. – 291 s.
26. Kim, A.V. Recombinant human heat shock protein Hsp70 as possible adjuvant in treatment of malignant brain tumors in children / M.A. Shevtsov, W.A. Khachatryan, A.V. Pozdnyakov et al. // Abstracts from the 2011 BNOS Conference. - Neuro-Oncology. – 2011. – Vol. 13, Issue suppl. 2. – P. ii1-ii14.
27. Kim, A.V. Immunomodulatory effect of purified heat shock protein Hsp70 in treatment of malignant brain tumors / M.A. Shevtsov, A.V. Pozdnyakov, I.V. Romanova et al. // Pediatric Neuro-Oncology Basic and Translational Research Conference. – New Orleans, Louisiana. Neuro-Oncology. – 2011. – Vol. 13, Suppl. 1.
28. Ким, А.В. Тактика лечения пациентов детского возраста при продолженном росте астроцитарных опухолей / А.В. Ким // Сборник статей III Всероссийской конференции по детской нейрохирургии «Нейрохирургия и неврология детского возраста». – 2011. – №2 (28). – С. 20-21.

29. Ким, А.В. Трактография и функциональная МРТ головного мозга в предоперационном планировании у детей с рецидивом нейроэктодермальных новообразований / А.В. Ким // Сборник статей III Всероссийской конференции по детской нейрохирургии «Нейрохирургия и неврология детского возраста». – 2011. – №2 (28). – С. 191-192.

30. Ким, А.В. Характеристика молекулярных изменений сигнального каскада рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) при глиобластомах у детей / П.С. Солтан, А.В. Ким, М.В. Дубина и соавт. // Сборник статей III Всероссийской конференции по детской нейрохирургии «Нейрохирургия и неврология детского возраста». – 2011. – №2 (28). – С. 233-234.

31. Ким, А.В. Особенности опухолей головного мозга и их хирургического лечения у детей первых 2 лет жизни / А.В. Ким, К.А. Самочерных, П.С. Солтан и соавт. // **Вестник хирургии им. И.И. Грекова.** – 2011. – N 4. – С. 68-72.

32. Kim, A.V. Phase I study of intratumoral injection of pure recombinant human heat shock protein rhHsp70 in treatment of malignant brain tumors / M.A. Shevtsov, A.V. Kim, A.V. Pozdnyakov et al. // International neurosurgical forum in Siberia, Novosibirsk. – Collection of scientific papers. – 2012. – 225 p.

33. Kim, A.V. Clinical application of chaperone Hsp70 in the treatment of malignant brain tumors / M.A. Shevtsov, A.V. Pozdnyakov, A.V. Kim et al. // 10th Congress of the European Association of Neurooncology, Marseille, France. – Neuro-Oncology. – 2012. – Vol. 14, Suppl. 3. – 23 p.

34. Ким, А.В. Повторные операции удаления опухоли головного мозга у детей / А.В. Ким // Материалы XI науч-практ. конф. «Поленовские чтения». Российский нейрохирургический журнал. – 2012. – Том IV. – С. 297-298.

35. Ким, А.В. Рецидив нейроэктодермальных опухолей у детей / А.В. Ким // Сборник Сибирского международного нейрохирургического форума: VI съезд нейрохирургов РФ. – Новосибирск: Дизайн науки, 2012. – 13 с.

36. Ким, А.В. Исследование I фазы интратуморального введения очищенного рекомбинантного человеческого белка теплового шока rhHsp70 в лечении злокачественных опухолей головного мозга / М.А. Шевцов, А.В. Ким, А.В. Поздняков и соавт. // Сборник Сибирского международного нейрохирургического форума: VI съезда нейрохирургов РФ. – Новосибирск: Дизайн науки, 2012. – 224 с.

37. Ким, А.В. Способ хирургического доступа при повторной операции удаления опухоли больших полушарий головного мозга: Патент № 2454943/ А.В. Ким // Бюллетень. – 2012. – № 3. – С. 1-2.

38. Ким, А.В. Алгоритм хирургии нейроэктодермальных опухолей (НЭО) задней черепной ямки (ЗЧЯ) у детей / В.А. Хачатрян, А.В. Ким, О.А. Дон // Материалы 2-го Съезда нейрохирургов республики Казахстан с международным участием, Астана. Ж. «Нейрохирургия и неврология Казахстана». – 2012. – №2, 3 (27,28). –7 с.

39. Kim, A.V. Clinical application of chaperone HSP70 in the treatment of malignant tumors / M.A. Shevtsov, A.V. Pozdnyakov, A.V. Kim et al. // Book of abstracts 10th congress of the European association of Neurooncology, Marseille, France. Neuro-Oncology. – 2012. – Vol. 14, Suppl 3. – 23 p.

40. Kim, A.V. Anti-tumor immunomodulatory activity of recombinant heat shock protein HSP70 in therapy of malignant brain tumors / M.A. Shevtsov, A.V. Kim, A.V. Pozdnyakov et al. // The 12th International conference on progress in vaccination against cancer, Nottingham, UK. – 2012.

41. Ким, А.В. Синдром мозжечкового мутизма у детей после удаления опухолей задней черепной ямки (клинические случаи и обзор литературы) / О.О. Шмелева, В.А. Хачатрян, К.А. Самочерных и соавт. // **Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2012. – №2-3 (32-33). – С. 70-81.**

42. Ким, А.В. Особенности астроцитарных опухолей головного мозга у детей при их повторном росте / А.В. Ким, А.М. Забродская, В.Г. Кими соавт. // Материалы конференции нейрохирургов Украины «Достижения нейрохирургии последнего десятилетия», Киев. – 2012. – 72 с.

43. Ким, А.В. Особенности и хирургическая тактика при рецидиве нейроэктодермальных опухолей (НЭО) головного мозга у детей / А.В. Ким // Материалы конференции нейрохирургов Украины «Достижения нейрохирургии последнего десятилетия», Киев. – 2012. – 73 с.

44. Ким, А.В. Диагностика и лечение рецидивов нейроэктодермальных субтенториальных новообразований у детей / А.В. Ким, М.Р. Рабандияров // Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Астана. – 2012. – С. 477-478.

45. Ким, А.В. Эндоскопия в системе хирургического лечения новообразований головного мозга у детей (случай из практики) / К.А.

Самочерных, А.В. Ким, И.В. Иванов и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова.** – 2013. – Том V, №1. – С. 52-57.

46. Ким, А.В. Радиохirurgическое лечение рецидивов нейроэктодермальных опухолей головного мозга / А.В. Ким, П.И. Иванов, А.В. Кузьмин // Материалы конференции «Поленовские чтения», Российский нейрохирургический журнал имени проф. А.Л. Поленова. – 2013. – Том V. – 189 с.

47. Ким, А.В. Структура повторных операций при рецидивах/процидивах нейроэктодермальных опухолей в Санкт-Петербурге / А.В. Ким // Материалы конференции «Поленовские чтения», Российский нейрохирургический журнал имени проф. А.Л. Поленова. – 2013. – Том V. – 257 с.

48. Ким, А.В. Выбор краниотомии при удалении опухоли задней черепной ямки у детей / А.В. Ким, К.А. Самочерных, О.А. Дон и соавт. // **Ж. Нейрохирургия.** – 2013. - №3. – С. 24-29.

49. Kim, A. Outcome analysis of childhood supratentorial astrocytomas: a retrospective study of 33 repeated cases at a single institution / A. Kim, V. Khachatryan // Abstracts of 41st annual meeting of the international society for pediatric neurosurgery, Childs Nerv Syst. – 2013. – Vol. 29. –1763 p.

50. Ким, А.В. Особенности тактики лечения и профилактики повторного роста нейроэктодермальных опухолей у детей / А.В. Ким // Материалы II Российского нейрохирургического форума «Нейроонкология», Екатеринбург. – 2013. – 42 с.

51. Ким, А.В. Молекулярно-генетические особенности глиальных опухолей головного мозга у детей / П.С. Солтан, В.А. Хачатрян, А.В. Ким и соавт. // Материалы II Российского нейрохирургического форума «Нейроонкология», Екатеринбург. – 2013. – С. 98-99.

52. Ким, А.В. Рекомбинантный белок теплового шока HSP70 в активации противоопухолевого иммунного ответа в нейроонкологии / М.А. Шевцов, А.В. Ким, А.В. Поздняков и соавт. // Материалы II Российского нейрохирургического форума «Нейроонкология», Екатеринбург. – 2013. – С.118-119.

53. Ким, А.В. Медуллобластома (обзор литературы). Часть 1. Эпидемиология, патоморфология, диагностика / В.А. Хачатрян, А.Ю. Улитин, К.А. Самочерных и соавт. // **Нейрохирургия и неврология детского возраста.** – 2013. - №4(38). – С. 59-70.

54. Ким, А.В. Некоторые аспекты диагностики, морфологии и хирургического лечения опухолей задних отделов III желудочка и среднего мозга

у детей (обзор литературы) / Т.Б. Базархандаева, В.А. Хачатрян, К.А. Самочерных и соавт. // **Нейрохирургия и неврология детского возраста.** – 2013. - №4(38). – С. 71-84.

55. Kim, AV. Neuro-oncology: results from preclinical and clinical data / MA. Shevtsov, AV. Kim, OA. Don et al. // EANS Annual Meeting. – 2013. – Abstract book.

56. Ким, А.В. Результаты хирургического лечения детей с церебральными нейроэктодермальными новообразованиями (проспективное когортное исследование) / А.В. Ким // *Материалы конференции «Поленовские чтения», Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л.Поленова.* – 2014. – Т. VI. – 201 с.

57. Kim, A.V. Alternatives in Management of Regrowth Neuroectodermal Tumors in Children / A.V. Kim // *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* – 2014. – 75 p.

58. Ким, А.В. Медуллобластома (обзор литературы) часть 2. Комплексное лечение / В.А. Хачатрян, А.Ю. Улитин, Э.В. Кумирова и соавт. // **Нейрохирургия и неврология детского возраста.** – 2014. - №2 (40). – С. 68-80.

59. Kim, A.V. Pilot study of intratumoral injection of recombinant heat shock protein 70 in the treatment of malignant brain tumors in children / M.A. Shevtsov, A.V. Kim, K.A. Samochernych et al. // *Onco Targets Ther.* – 2014. – 7. – P. 1071-1081.

60. Ким, А.В. Клинико-генетические особенности глиальных опухолей мозга у детей / П.С. Солтан, А.В. Ким, В.А. Хачатрян // *Материалы II международной научно-практической конференции по нейрореабилитации в нейрохирургии.* – 2014. – С. 136-137.

61. Kim, A. Treatment challenges in children for tumors involving the brainstem / W. Khachatryan, A. Kim // *Abstracts of 42nd Annual Meeting of the ISPN, Childs Nerv Syst.* – 2014. – Vol. 30, №11. – P. 1925-1926.

62. Kim, A. Immunomodulatory activity of recombinant heat shock protein Hsp70 in therapy of brain tumors: preclinical and clinical data / M. Shevtsov, A. Kim, K. Samochernych et al. // *Abstracts of 42nd Annual Meeting of the ISPN, Childs Nerv Syst.* – 2014. – Vol. 30, №11. – 1928 p.

63. Kim, A. Epileptic seizures in children with recurrent neuroectodermal tumors / A. Kim, E. Asatryan, A. Tadevosyan et al. // *Abstracts of 42nd Annual Meeting of the ISPN, Childs Nerv Syst.* – 2014. – Vol.30, №11. – 1982 p.

64. Kim, A. Recurrent tumors of posterior cranial fossa (PCF) in children / A. Kim, A. Shapovalov, O. Don // *10th Asian Congress of Neurological Surgeons.* – 2014. – Abstract Book. – 97 p.

65. Kim, A. Management of recurrent cerebral neuroepithelial tumors in children / A. Kim // 10th Asian Congress of Neurological Surgeons, Astana. – 2014. – Abstract Book. –21 p.
66. Ким, А.В. Синдром мозжечкового мутизма после удаления опухоли ствола (описание клинического случая) / О.О. Шмелева, В.А. Хачатрян, А.В. Ким // Ж.Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2014. - №1. – С. 57-64.
67. Ким, А.В. Тактика лечения детей с повторным ростом нейроэпителиальных опухолей головного мозга / А.В. Ким // Сб.тезисов VII Всероссийского съезда нейрохирургов, Казань. – 2015. – 50 с.
68. Ким, А.В. Диагностика повторного роста нейроэпителиальных опухолей (НЭО) головного мозга у детей и рациональная тактика лечения / А.В. Ким // Материалы IV Всероссийской конференции по детской нейрохирургии, СПб. –15 с.
69. Kim, A. Efficiency of 5-aminolevulinic acid fluorescence guidance in the treatment of children with recurrent neuroepithelial tumor / A. Kim, W. Khachatryan // Abstracts of 43rd Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery. Child's Nervous System. – 2015. – Vol. 31, N10. – 1954 p.
70. Kim, A. Use of 5-ALA fluorescence to guide resection of cerebral neuroepithelial tumors in children / K. Sysoev, O. Don, A. Kim et al. // Childs Nerv Syst. – 2016. – 32. – P. 905–1012.
71. Ким, А.В. Опыт использования интраоперационной флуоресцентной диагностики при хирургическом лечении детей с нейроэпителиальными новообразованиями головного мозга / В.А. Хачатрян, А.В. Ким, К.А. Самочерных и соавт. // **Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2016. - №2(48). - С. 37-51.**
72. Kim, A.V. The structure of neuropsychological complications in children after posterior fossa tumours resection / O. Shmeleva, D. Sarsembayeva, A. Kim et al. // Abstracts from the World Congress of Neurology (WCN 2017). Journal of the Neurological Sciences. – 2017. – Vol.381, Suppl. – P.928.
73. Ким, А.В. Результаты интраоперационной флуоресцентной диагностики с использованием 5-аминолевулиновой кислоты при хирургическом лечении детей с рецидивами нейроэпителиальных опухолей / А.В. Ким, В.А. Хачатрян // **Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. – 2017. – Т. 81, №1. – 2017. – С. 51-57.**

74. Ким, А.В. Применение интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии опухолей головного мозга у детей / А.В. Ким, В.А. Хачатрян, О.А. Дон и соавт. // Материалы конференции «Поленовские чтения». – 2017. – 111 с.

75. Ким, А.В. Пинеобластома: имплантационное метастазирование по ходу вентрикулоперитонеальной системы в полость малого таза / А.В. Бурмистрова, Ю.В. Диникина, Б.Э. Гальковский и соавт. // **Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2018. - №3 (57). - С. 20-27.**

76. Ким, А.В. Результаты лечения детей с эпендимомы в рамках кооперированного мультицентрового исследования в России / Э.В. Кумирова, М.М. Андриянов, В.В. Антонов и соавт. // Сборник материалов IX Межрегионального совещаний НОДГО. Российский журнал Детской гематологии и онкологии. – 2018. – С. 67-68.

77. Kim, A.V. Fluorescence diagnosis in neurooncology: retrospective analysis of 653 cases / S. Goraynov, K. Chernyshov, V. Okhlopov et al. // Front. Oncol. – 2019. – Vol.9. – Режим доступа: DOI:10.3389/fonc.2019.00830

78. Ким, А.В. Хирургия опухолей ствола мозга / С.К. Акшулаков, Т.Б. Базархандаева, Н.О. Даллакян и соавт. // Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана». – 2019. – №3 (56). – С. 3-22.

79. Ким, А.В. «Клинические маски» нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей / Е.В. Федоров, Т.Б. Базархандаева, О.А. Дон и соавт. // **Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2019. - №4 (62). - С. 98-106.**

80. Ким, А.В. Атипические тератоидно-рабдоидные опухоли олигоглиомы: молекулярно-генетические особенности, перспективы лечения. Обзор литературы / А.Ю. Смирнова, А.Ю. Гончаров, Ю.В. Диникина и соавт. // **Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – Т. 7, №1. – С. 41-50.**

81. Ким, А.В. Некоторые особенности рецидивирования нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей / А.В. Ким, Е.В. Федоров, М.А. Шевцов и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л.Поленова. – 2020. – Т. 12, №2. – С. 9-16.**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТРО	атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль
БРП	безрецидивный период
ВП	вызванные потенциалы
ГБ	глиобластома
ДА	диффузная астроцитома
ЗЧЯ	задняя черепная ямка
ИГХ	иммуногистохимия
ИПА	индекс пролиферативной активности
ЛТ	лучевая терапия
МБ	медуллобластома
МРТ	магнитно-резонансная томография
НЭО	нейроэпителиальная опухоль
ОВ	общая выживаемость
ПА	пилоцитарная астроцитома
ПМА	пиломиксоидная астроцитома
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
КТ	спиральная компьютерная томография
ТМО	твердая мозговая оболочка
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФД	флуоресцентная диагностика
ХТ	химиотерапия
ЭЭГ	электроэнцефалография
5-АЛК	5-аминолевулиновая кислота
HGG	высокозлокачественная глиома (high grade glioma)
Hsp70	белок теплового шока с массой 70 кДа (heat shock proteins)
IDH	изоцитратдегидрогеназа (isocitrate dehydrogenase)
LGG	низкозлокачественная глиома (low grade glioma)
PD-L1	лиганд к рецептору PD-1 (programmed death-ligand 1)